

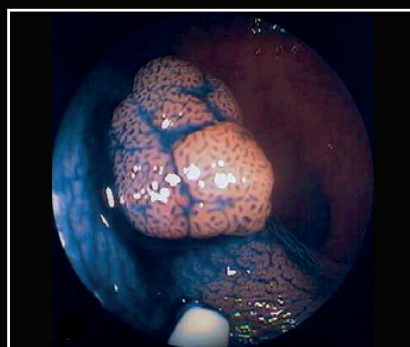
# RMMAD

Revue Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif

- **Quel protocole thérapeutique pour l'éradication de l'Helicobacter Pylori ?**

---
- **La chromoendoscopie vitale et virtuelle**

---
- **Le cancer du rectum**



PUISSANT

DURABLE



RAPIDE



20 mg

40 mg

7 gélules → 1 SEMAINE

14 gélules → 2 SEMAINES

28 gélules → 1 MOIS

**NOM DE LA SPECIALITE :** ZOEGAS® 20 mg, gélules gastro-résistantes, boîte de 7, 14 et 28 - ZOEGAS® 40 mg, gélules gastro-résistantes, boîte de 7, 14 et 28. **COMPOSITION : Principe actif :** ZOEGAS® 20 mg : Esomeprazole Dioxyle de Titane (magnésium dihydraté.....21,69 mg, ZOEGAS® 40 mg : Esomeprazole magnésium dihydraté.....43,37 mg. **Excipients :** q.s.p. une gélule gastro-résistante. Composition de la gélule : *Gélatine, Oxyde de fer jaune (E172)*. **Liste des excipients à effet notoire :** Saccharose, parahydroxybenzoate de propyl et de méthyl. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Les gélules de ZOEGAS 20 mg, sont indiquées chez les adultes dans : **Reflux gastro-oesophagien (RGO) :** - Traitement de l'oesophagite érosive par reflux. - Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien. - Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien (RGO). **En association à une antibiothérapie appropriée, éradication d'*Helicobacter pylori*** par cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori*. **Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi :** - Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS. La dose habituelle est de 20 mg une fois par jour. La durée de traitement est de 4 à 8 semaines. - Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque, 20 mg une fois par jour. **Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.** Les gélules de ZOEGAS 20 mg, sont indiquées chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans pour : **Reflux gastro-oesophagien (RGO) :** - Traitement de l'oesophagite érosive par reflux. - Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien. - Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien (RGO). **En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodénal dû à *Helicobacter pylori*.** Les gélules de ZOEGAS 40 mg, sont indiquées chez les adultes dans : **Reflux gastro-oesophagien (RGO) :** - Traitement de l'oesophagite érosive par reflux. - Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. - Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal. **CONTRE-INDICATIONS :** - Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2. - L'esomeprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 7.5). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Pour ZOEGAS® 20 mg ; Adultes : Reflux gastro-oesophagien (RGO) :** Traitement de l'oesophagite érosive par reflux : - 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. **Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien :** - 20 mg une fois par jour. **Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien :** 20 mg une fois par jour chez les patients sans oesophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, ZOEGAS 20 mg une fois par jour administré à la demande, en fonction des besoins, permet d'assurer le contrôle des récurrences symptomatiques. Chez les patients traités par un AINS, susceptibles de développer un ulcère gastro-duodénal, l'administration à la demande n'est pas recommandée pour le contrôle ultérieur des symptômes. En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de *Helicobacter pylori* par cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* et prévention de la récurrence de l'ulcère gastro-duodénal en cas d'infection par *Helicobacter pylori* : 20 mg de ZOEGAS associé à amoxicilline 1g et à clarithromycine 500 mg, le tout deux fois par jour pendant 7 jours. **Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi :** - Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS. La dose habituelle est de 20 mg une fois par jour. La durée de traitement est de 4 à 8 semaines. - Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque, 20 mg une fois par jour. **Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.** La dose initiale recommandée est de 40 mg deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'esomeprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises. **Populations particulières : Patients atteints d'une insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation de ZOEGAS devra être prudente chez ces patients (voir rubrique 8.2). **Patients atteints d'une insuffisance hépatique :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg de ZOEGAS chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 8.2). **Sujets âgés :** Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé. **Population pédiatrique : Adolescents à partir de l'âge de 12 ans :** Reflux gastro-oesophagien (RGO) : - Traitement de l'oesophagite érosive par reflux : 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. - Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien : 20 mg une fois par jour. - Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien (RGO) : 20 mg une fois par jour chez les patients sans oesophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, ZOEGAS 20 mg administré une fois par jour, permet d'assurer le contrôle des récurrences symptomatiques. - Traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par *Helicobacter pylori* : Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques. Le traitement devra être surveillé par un spécialiste. La posologie recommandée est la suivante : - Pour un poids de 30 à 40 kg : Association avec deux antibiotiques : ZOEGAS 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. - Pour un poids > 40 kg : Association avec deux antibiotiques : ZOEGAS 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. **Pour ZOEGAS® 40 mg ; Adultes : Reflux gastro-oesophagien (RGO) :** - Traitement de l'oesophagite érosive par reflux : 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. - Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison : La dose initiale recommandée est de 40 mg deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'esomeprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises. - Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal : 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal. **Populations particulières : Patients atteints d'une insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation de ZOEGAS devra être prudente chez ces patients. (Voir rubrique 8.2). **Patients atteints d'une insuffisance hépatique :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Il convient de ne pas dépasser la dose maximale de 20 mg de ZOEGAS chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. (voir rubrique 8.2). **Sujets âgés :** Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé. **Population pédiatrique : Adolescents à partir de l'âge de 12 ans :** Reflux gastro-oesophagien (RGO) : Traitement de l'oesophagite érosive par reflux. 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. Enfants de moins de 12 ans, ZOEGAS ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en l'absence de données disponibles. **Pour ZOEGAS® 20 mg et 40 mg ; Mode d'administration :** Les gélules doivent être avalées entières avec une boisson. Ils ne doivent pas être mâchées ni croquées. Pour les patients ayant des difficultés à avaler les gélules : 1- Ouvrez la capsule précautionneusement au dessus d'un verre d'eau non gazeuse et videz le contenu de la gélule (granules) dans le verre. N'utilisez aucun autre liquide ni boisson. 2- Agitez. Ensuite buvez le mélange immédiatement ou dans les 30 minutes. Toujours agitez le mélange avant de boire. 3- Pour être sûr d'avoir bu tout votre médicament, rincez le verre avec la moitié de sa contenance en eau et buvez-la. Les particules solides contiennent le médicament - ne pas mâcher ni écraser. Pour les patients ne pouvant pas avaler, le contenu des gélules peut être dispersé dans de l'eau non gazeuse et administré par sonde gastrique. Il est important de s'assurer préalablement et minutieusement que la sonde et la seringue choisies sont appropriées. Pour la préparation et l'administration par sonde gastrique, voir ci-après : 1. Placer le contenu d'une gélule dans environ 25 ml ou 50 ml d'eau. (Pour certains sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire pour disperser les granules afin d'éviter l'obstruction de la sonde). Remuez. 2. Prélever la suspension dans une seringue et ajouter environ 5 ml d'air. 3. Remuer immédiatement la seringue pendant environ 2 minutes pour disperser les granules. 4. Maintenir la seringue embout en l'air et vérifier que l'embout n'est pas obstrué par la dispersion. 5. Raccorder la sonde sur la seringue en maintenant la position décrite ci-dessus. 6. Agiter la seringue, puis la positionner embout vers le bas. Injecter immédiatement 5-10 ml dans la sonde. Puis repositionner la seringue embout vers le haut et l'agiter (la seringue doit être maintenue position embout vers le haut afin d'empêcher l'obstruction de l'embout). 7. Retourner la seringue embout vers le bas et injecter immédiatement à nouveau 5-10 ml dans la sonde. Répéter cette opération jusqu'à ce que la seringue soit vide. 8. Remplir de nouveau la seringue avec 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répéter l'étape 6, si nécessaire, afin de ne laisser aucun résidu dans la seringue. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire. **EFFETS SECONDAIRES ; Résumé du profil de sécurité :** Maux de tête, douleur abdominale, diarrhées et nausées sont, entre autres, les réactions qui ont été le plus fréquemment rapportées dans les études cliniques (et également lors de son utilisation en post-commercialisation). De plus, le profil de sécurité est similaire pour les différentes formulations, les indications de traitement, les groupes d'âges et les populations de patients. Aucune réaction indésirable liée à la dose n'a été identifiée. **Tableau des effets indésirables :** Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence : très fréquent  $\geq 1/10$  ; fréquent  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$  ; peu fréquent  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$  ; rare  $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$  ; très rare  $< 1/10000$  ; indéterminé (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique :** Rare : Leucopénie, thrombocytopenie ; Très rare : Agranulocytose, pancytopenie ; **Affections du système immunitaire :** Rare : Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème, réaction choc anaphylactique ; **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : Œdème périphérique ; Rare : Hyponatremie ; Fréquence indéterminée : Hypomagnésémie (voir rubrique 7.4), une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie ; **Affections psychiatriques :** Peu fréquent : Insomnie ; Rare : Agitation, confusion, dépression ; Très rare : Agressivité, hallucinations ; **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalées ; Peu fréquent : Étourdissements, paresthésies, somnolence ; Rare : Troubles du goût ; **Affections oculaires :** Rare : Vision trouble ; **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent : Vertiges ; **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Rare : Bronchospasme ; **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements ; Peu fréquent : Sécheresse buccale ; Rare : Stomatite, candidose gastro-intestinale ; Fréquence indéterminée : Colite microscopique ; **Affections hépatobiliaires :** Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques ; Rare : Hépatite avec ou sans icteré ; Très rare : Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante ; **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : Dermatite, prurit, rash, urticaire ; Rare : Alopecie, photosensibilisation ; Très rare : Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Peu fréquent : Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique 7.4) ; Rare : Arthralgies, myalgies ; Très rare : Faiblesses musculaires ; **Affections du rein et des voies urinaires :** Très rare : Néphrite interstitielle ; chez quelques patients une insuffisance rénale a été rapportée de façon concomitante ; **Affections des fonctions reproductives et du sein :** Très rare : Gynécomastie ; **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Rare : Malaise, augmentation de la sudation. \* **DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SUSPECTES :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque des médicaments. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION :** Tableau C (Liste II). **DATE DE REVISION :** ML.01.2017. 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 « Esomeprazole », 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

**Fondateur de la publication :**

Pr A.Essaid El Feydi

**Directrices de la publication :**

Pr K.Krati / Pr W.Badre

**Rédactrice en chef :**

Pr K. Krati

**Comité de rédaction :**

Pr I. Mellouki / Pr N. Aqodad  
 Pr F. Ajana / Pr I. Errabih  
 Pr W. Badre / Pr K. Krati  
 Pr A. Benkirane / Pr A. Ibrahim  
 Pr A. Cherkaoui / Pr R. Alaoui / Pr N. Amrani  
 Pr D. Benajah / Pr A. Aourarh  
 Pr N.Kabbaj / Pr.Z. Ismaili

**Comité de lecture :**

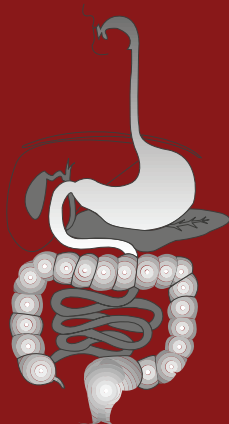
Pr M.Benazzouz / Pr K. Krati  
 Pr W.Hliwa / Pr I.Benelbaghdadi  
 Pr Z. Samlani / Pr S. Oubaha  
 Pr M. Tahiri / Pr W. Khannoussi  
 Pr M.Abkari / Pr G. Kharrasse  
 Pr H.Seddik / Pr Haddad

**Assistants à la rédaction :**

Pr A. Ait Errami, Dr F.Z Lairani, Dr O. Nacir

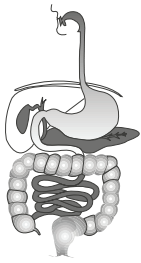
**Contact :**

contact.rmmad@gmail.com



# Sommaire

■ EDITORIAL	01
■ ARTICLES ORIGINAUX :	
- VBT : an accurate predictive test of variceal source among patients presenting with upper gastrointestinal bleeding; a prospective study	02
- Tumeurs du carrefour bilio-pancréatique : Corrélations entre imagerie, écho-endoscopie et constatations per-opératoires : à propos de 63 cas	09
- Les Manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : A propos d'une série hospitalière rétrospective sur 10 ans.	21
■ MISES AU POINT :	
- Quel protocole thérapeutique pour l'éradication de l'Helicobacter pylori ?	34
- Chromoendoscopie vitale et virtuelle	41
- Le cancer colorectal au Maroc : temps pour dépister	62
■ CAS CLINIQUES :	
- Pneumopéritoine Bénin post-coloscopie : à propos d'une observation avec revue de la littérature	70
- Corps étranger intra-rectal révélant une MICI	72
- Typhlite compliquant une autogreffe de moelle osseuse à propos de 5 cas	75
■ FICHE TECHNIQUE :	
- Paracentèse abdominale ou Ponction du liquide d'ascite	79
■ LU POUR VOUS :	
- Cancer du rectum	82
■ ATLAS D'ENDOSCOPIE :	
- Mélanome anal primitif	96
■ AGENDA	100
■ RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS	101



## RMMAD au service de la FMC

Pr Benazzouz Mustapha

Notre société marocaine de gastroentérologie la SMMAD est l'une des sociétés savantes qui possède sa revue officielle de formation médicale continue. Ceci est une fierté pour les gastroentérologues marocains, mais aussi une responsabilité, car il faudra garantir une régularité de publications et veiller à la qualité et la pertinence des sujets traités. En voyant le sommaire de l'actuel numéro et le choix des thèmes traités, on ne peut que féliciter les directrices de la publication Pr Krati et Pr Badre, le comité de rédaction et de lecture et les auteurs pour le travail accompli. Cette édition compte trois articles originaux de qualité dont une étude prospective traitant des thématiques de notre pratique quotidienne ; les hémorragies digestives hautes, les tumeurs du carrefour bilio-pancréa-

tique et les manifestations extradiigestives des MICI. Un des articles originaux est rédigé en anglais, ce qui est une excellente initiative, car c'est le meilleur moyen pour avoir une visibilité à l'international et il faudra encourager dans l'avenir de telles pratiques. Ce numéro comporte également trois mises au point traitant de sujets d'actualité, à savoir la prise en charge thérapeutique de l'infection à *Helicobacter pylori*, la Chromo endoscopie réelle et virtuelle et le dépistage du cancer du côlon. Dans l'attente de voir notre revue la RMMAD indexée continuant à soumettre des travaux de qualité, et je suis sûre qu'avec les efforts de tous, cet objectif n'est pas loin à atteindre vu le sérieux et l'engagement des équipes à charge de notre revue.

## VBT : an accurate predictive test of variceal source among patients presenting with upper gastrointestinal bleeding : a prospective study

Tahiri M, Hliwa W, Haddad F, Bellabah A, Badre W.  
Department of gastroenterology. Ibn Rochd University Center. Casablanca

### ABSTRACT :

#### INTRODUCTION:

Upper gastrointestinal bleeding (UGIB) is life-threatening emergency. Early diagnosis of the variceal or non-variceal source of bleeding can orient pharmacological treatment before endoscopy.

#### AIM :

To identify clinical parameters before endoscopic evaluation that would be predictive of a variceal origin of UGIB, to develop and to validate a score to distinguish variceal from non-variceal etiologies of UGIB.

#### METHODS:

A retrospective study was conducted in tertiary gastroenterology center over the period from January 2016 through July 2019. Data regarding demographics, including historical, physical examination, initial laboratory investigations, endoscopic findings. Statistical analysis was carried out using logistic regression modelling, and receiver-operating characteristic (ROC) curves.

#### RESULTS:

Of the 100 patients with UGIB, 52% had variceal bleeding and 48% non-variceal bleeding. Three factors were associated with variceal UGIB: prothrombin time, ALAT and Total bilirubin.

We developed a new prediction score, named the Variceal bleeding Test "VB TEST", using a regression equation composed of this panel of biomarkers. VB-Test could differentiate variceal from non-variceal etiologies.

The VB test score allowed the correct identification of patients with variceal etiologies of UGIB with an area under the receiver operating characteristic curve of 0.91 (95% CI 0.85-0.97). We calculated a cut off value of -0.35, higher values being predictive of variceal bleeding. Positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were: 85.7% and 91.8 %,

respectively. VB Test was validated prospectively in another group of 129 patients: PPV and NPV were 82 % and 89%, respectively.

#### CONCLUSION:

VB TEST could differentiate variceal from non-variceal etiologies of UGIB with high accuracy; this finding is useful to carry out pharmacological therapy before endoscopy.

**Key words:** variceal- Upper gastrointestinal bleeding-test-score- endoscopy –portal hypertension

### INTRODUCTION

Acute upper gastrointestinal bleeding (AUGIB) is relatively common medical emergency, with annual incidence of 82–146 cases per 100,000 adults in USA and 84-172 /100,000/year in UK [1,2]. UGIB is a life-threatening emergency in clinical practice, with a mortality of 3%- 14% [3, 4, 5,]. Etiologies of UGIB can be classified into two categories: variceal (esophageal or gastric varices) and non-variceal (peptic esophagitis, Mallory-Weiss syndrome, gastritis, peptic ulcer). Differentiation between variceal and non variceal bleeding is clinically crucial. Most practice guidelines including AASLD guidelines recommend giving vasoactive agents (e.g. somatostatin, octreotide, terlipressin, etc) as soon as variceal hemorrhage is suspected and before performing endoscopy [6, 7, 8]. Early use of vasoactive agents can stop bleeding in up to 70%-80% of cases and improve survival (has been shown for terlipressin) [9, 10]. Indeed, Short-term antibiotic prophylaxis is also indicated in patients with suspected variceal bleeding [6]. In the other hand, in non-variceal bleeding, treatment with PPI can reduce the endoscopic lesion stage and the requirement for endoscopic therapy [11, 12].

Emergency esophagogastroduodenoscopy (EGD) is

the corner stone exam for active UGIB since it can distinguish variceal from non-variceal causes of UGIB and provide instrumental treatment of UGIB [5]. To recognize patients with variceal bleeding based only on clinical signs of cirrhosis or portal hypertension is challenging [13].

In previous study, only 64% of patients with variceal bleeding had clinical signs of chronic liver disease [11]. Many non invasive scores have been designed to predict cirrhosis in patients with chronic hepatitis C such as AST/ALT ratio (AAR) , AST-to-platelet ratio index (APRI) And Lok index (combining platelet count, AST/ALT ratio, and international normalized ratio, INR) [14, 15, 16, 17, 18]. The accuracy of AST/ALT ratio (AAR), APRI, prothrombin index (PI), platelet count (PC), FibroTest (FT) and Lok index were assessed prospectively for the detection of esophageal varices (OV) in chronic hepatitis C (CHC) [19]. But only a very few recent studies, have been performed to determinate the parameters that can distinguish variceal or non-variceal hemorrhage [11, 20, 21, 22]. The aims of this study are to determine routine laboratory parameters which may be useful to distinguish variceal and non-variceal bleeding before performing EGD, and to create; based on those parameters; a score for predicting the cause of UGIB and to validate the accuracy of this new score in prospective set.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients and methods

The study prospectively included patients admitted to Ibn Rochd university center (Casablanca, Morocco), University of Hassan II, from January 2013, to July 2016.

The first inclusion period January 2016 to July 2017 was to determinate the clinical and routine biological parameters able to distinguish between variceal and non-variceal bleeding and to create the score. The second period was to include the patients for score validation.

Inclusion criteria were defined as: documented UGIB: presence of hematemesis and/or melena, age > 18 years, upper endoscopy within 24 hours. Patients with

incomplete clinical data (laboratory, endoscopy), patients with no verbal consent and patient with undetermined etiology of UGIB after upper digestive endoscopy were excluded from the study.

The study was conducted with respect to accordance with the Declaration of Helsinki, data were collected by fellows in gastroenterology. The following criteria were collected: age, gender, past medical history, (presence of known cirrhosis, history of previous variceal or non-variceal bleeding), comorbid diseases (e.g. acute or chronic kidney diseases, diabetes, hypertension, cardiac diseases, and cerebrovascular diseases, etc), history of medications used within 4 wk (i.e. NSAIDS, aspirin, anticoagulants, corticosteroids) and Alcohol. Clinical signs of liver cirrhosis were noted: ascites, hepatic encephalopathy, edema, splenomegaly, and jaundice. Collected laboratory data included: hemoglobin, hematocrit, white blood cell count, platelet count, creatinine, prothrombin time, AST, ALT, total bilirubin, gamma-glutamyl transpeptidase.

### Esophagogastroduodenoscopy

EGD was performed within 24 h of admission in all cases. Etiology of bleeding was classified into variceal (esophageal or gastric varices) and non-variceal (peptic esophagitis peptic ulcer, erosive gastroduodenitis, and gastric tumor). Variceal bleeding is considered to occur when varices with stigmata of bleeding are present. Patients with undetermined etiology of UGIB after upper digestive endoscopy were excluded from the study.

Our study is the first carried out in an African country to assess the utility of routine biological parameters to distinguish variceal and non-variceal bleeding before performing EGD.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed by using SPSS Program version 20. Univariate analysis for the associations between clinical parameters and the types of UGIB was carried out using the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test for categorical variables and Student's t-test

for continuous variable data.  $P < 0.05$  was considered statistically significant. Multivariable analyses were performed using logistic regression modeling. The VBT was designed from the parameters derived from the multivariate analysis. The best cutoff was chosen where sensitivity and specificity were maximal from the receiver operating curve (ROC). The score was then tested in the validation group and the positive (PPV) and negative predictive value (NPV) were calculated for the score's cutoff value.

## RESULTS

There were 100 patients included into the score calculation group, of which 52 patients (52%) had variceal and 48 (48%) had non-variceal bleeding according to EGD findings. The causes of non-variceal bleeding were gastro-duodenal ulcer (62.5%), erosive gastro-duodenitis (16.7%), Gastric cancer (12.5%), peptic esophagitis (6.2%) and Mallory-Weiss syndrome (2%). The causes of variceal bleeding were esophageal varices (92.4%), gastric varices (5.7%) and portal hypertensive gastropathy (1.9%) clinical characteristics and laboratory data of the 2 groups are shown in Table 1.

Variceal bleeding occurred significantly more often than non-variceal bleeding in females (53.9% VS 22.9%). Patients with variceal UGIB presented more commonly a history of variceal bleeding (28.84 % vs 0 %) and history of cirrhosis or chronic liver disease (67.30% vs 2.08 %) as compared to those with non-variceal bleeding. Patients with non-variceal UGIB presented more commonly a history of use of NSAIDs as compared to patients with variceal bleeding (18.75 % vs 1.92%).

Patients with variceal bleeding presented more commonly signs of chronic liver disease (42.30 % vs 2.08 %), splenomegaly (26.92 vs 2.08%) and ascites (36.53 % vs 6.25 %). There was no significant difference between patients with variceal and non-variceal bleeding concerning history of ulcer, comorbid illness, hemodynamic changes (hypotension, tachycardia and lipohymia) and clinical presentation of UGIB (hematemesis and melena at presentation).

Laboratory results were studied as continuous variables and means were compared. We found that variceal hemorrhage was associated to these biological parameters: thrombocytes (no./mm<sup>3</sup>) (148.0+/-253.8 vs 305.4+/-204.1) ( $p=0.001$ ), Prothrombin time (64.7+/-20.8 vs 86.4+/-19.3) ( $p < 0.001$ ), AST (U/l) (53.6+/-51.9 vs 19.1+/-9.0) ( $p < 0.001$ ), ALT (42.3+/-40.6 VS 14.7+/-9.6) ( $p < 0.001$ ) and Total bilirubin (mg/dl) (29.3+/-64.7 vs 5.60+/-7.2) ( $P=0.011$ ). Multivariate analysis performed using a stepwise logistic regression analysis showed that only three factors were found to be independently associated with variceal bleeding ALT OR = 10.4 (95%CI) ( $p=0.001$ ), Prothrombin time OR = 6.9 (95% CI) ( $p=0.038$ ), and Total bilirubin OR=4.3 (95% CI) ( $p=0.008$ ) (Table 2).

### VB test calculation :

Using those 3 independent factors, mathematical score called VB test for the prediction of variceal bleeding was designed. Using the receiver operating curve (ROC), a cut off  $\geq -0.35$  was chosen as the best cutoff for predicting variceal bleeding. Using this cut off, sensitivity, specificity, Positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV): were 93.5%, 91.7%, 85.7% and 91.8 %, respectively (Figure 1)

### Validation of VB test :

In our study, the VB test was prospectively validated in another set of 129 patients with UGIB. Sixty five patients had variceal and 64 had non-variceal bleeding. The 3 clinical parameters are shown in Table 4. In the prospective set, using the same cut off, VB test had a PPV and a NPV of 82 % and 89% respectively for predicting variceal bleeding.

## DISCUSSION

In our study we analyzed the clinical and laboratory parameters predictive of variceal and non-variceal etiology of UGIB before endoscopy. The identification of the cause of UGIB is clinically important as many differences in management exist between variceal and non-variceal bleeding including the suggested optimal

duration until endoscopy (12 h versus later), the use of resuscitation fluids and target hemoglobin level (80 g/L versus greater), the use of vasoactive agents (e.g. Somatostatin, Octreotide, Terlipressin, etc), and the use of antibiotics and inhibitors of proton pump. The early identification of the bleeding cause may be useful in refining a tailored management approach [6]. Furthermore, administration of PPI in cirrhotic patients can be harmful, recent studies report that PPI use in patients with cirrhosis increases spontaneous bacterial peritonitis risk and mortality [23, 24, 25]. In developing areas such as Africa, the need of a scoring system for early identification of UGIB etiology is more accurate. In almost all African countries, the availability of EGD in less than half of practices, leads to a longer waiting time for emergency endoscopy that can reach several days and even weeks. Most patients presenting with UGIB receive empirical medical treatment before being sent to specialized centers that can perform endoscopy [26, 27].

With a scoring system, the type of empiric treatment i.e. the use of pharmacological treatments (PPI or somatostatin analogues) and in some situations, the insertion of balloon tamponade can be easier to envisage [28, 29]. Furthermore, it was shown that using scores to guide early management of acute UGIB patients can improve adherence to published guidelines for administration of octreotide and antibiotics [30]. There is no predicting score of UGIB etiology validated in African population. Only two predicting scores of UGIB etiology were designed in Thai and Romanian population [11, 25]. As there are many epidemiological differences between Asian, European and African populations, we speculate that calculation of a new score is more useful than validation of the previous published scores.

The first difference is a relative higher prevalence of the variceal source of bleeding in African countries. Previous studies published in African countries, found high prevalence of variceal source of UGIB. In contrast with data from Thai and Romanian UGIB Etiology Score that found variceal bleeding in only 18% and 29.8% of UGIB respectively [31, 32].

The second difference is the high rate of adult illiteracy in almost all African countries which makes very difficult to obtain anamnesis elements of published scores such as medical history and medication intake (<https://www.unicef.org>).

The third difference is the low rate of alcohol consumption in North African countries; In Morocco pure alcohol consumption per adult capita is only 0.7 l / per year compared to 12.9 and 8.3 in Romania and Thailand respectively [33]. Alcohol consumption can affect some parameters in the previous published scores such as platelet count, bilirubin and INR [34].

In our study, Multivariate logistic regression showed that only 3 parameters are independently associated with variceal bleeding (Prothrombin ratio and bilirubin levels and ALAT). The VB test was developed from those 3 biological basic parameters: Prothrombin Ratio, bilirubin and ALT without any anamnestic, clinical or radiological criteria. There are very few studies assessing predictive factors for UGIB etiology. A retrospective multicentric study conducted in Canada found that the variables predicting a variceal source of bleeding are history of liver disease, excessive alcohol use, hematemesis, hematochezia and stigmata of chronic liver disease [24]. A recent study evaluated non-invasive markers of portal hypertension previously studied in the context of esophageal variceal screening [35]. Platelet count (cut-off 69,000), APRI (cut-off 2.6), AAR (cut-off 2.5) and Lok Index (0.90) had AUCs of 0.76, 0.77, 0.57 and 0.73, respectively for predicting the varices as the culprit of bleeding prior to endoscopy. This study was retrospective, using non specific score without any prospective validation [23].

Only two specific scores were designed to detect variceal bleeding in UGIB. The first study, carried out in Thailand, identified 3 independent factors for predicting variceal bleeding; The UGIB Etiology Score was calculated from those factors: previous diagnosis of cirrhosis or signs of chronic liver disease, red vomitus, and red nasogastric (NG) aspirate. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) in predicting variceal bleed



ding were 85%, 81%, 50%, and 96% [11]. The second study carried out in Romania, several factors were associated with variceal hemorrhage: cirrhosis, history of variceal hemorrhage, ascites, thrombocytopenia, elevated INR and elevated bilirubin levels. Two factors were associated with non-variceal bleeding: the use of NSAIDs and of anticoagulants. A prediction score for UGIB etiology was build based on those factors [25]. Limitations of those scores derive from the use of subjective factors such as (red vomitus, red nasogastric (NG) aspirate) and those factors are based on anamnesis that can be difficult to obtain in areas with high illiteracy rate such as medical history of cirrhosis, history of variceal hemorrhage, or the use of NSAIDs and anticoagulants. Furthermore, the score developed by Daniela Matei and al. is complex based on 8 variables and require the systematic performance ultasonography which can be difficult and costly in an emergency context.

In contrast, the VB Test can be easily and quickly calculated from widely available laboratory tests in all units managing UGIB without any anamnesis, clinical or radiologic data. In this study, VB test score was found to be accurate in predicting a variceal etiology of acute UGIB bleeding with a sensitivity of 85.7% and specificity 91.8%. The accuracy of this score was validated in another set of patients and consistently had positive results. The PPV and NPV in predicting a variceal etiology of acute UGIB were 82 % and 89%, respectively. When negative, the VB test will help to exclude variceal bleeding with confidence.

Our score has much better positive predictive value than Thai score 50% and similar negative predictive value (96%) While Romanian score had less positive predictive value 72.7% and comparable NPV 95.3% to our score. There are several strengths of this study, notably the prospective design and the validation set; VB test score was validated in another set of patients and consistently yielded good results. The VBT is designed based on routine, not costly, easily and quickly obtainable laboratory markers that are commonly drawn at the time of UGIB initial assessment.

VBT is not based on anamnestic, clinical or radiologic parameters that can be missed or mistaken by the physicians. We recognize limitations of this study. The study was at a single center on relatively a small size of patients. Nevertheless further validation of VB test is needed in other hospitals.

## CONCLUSION

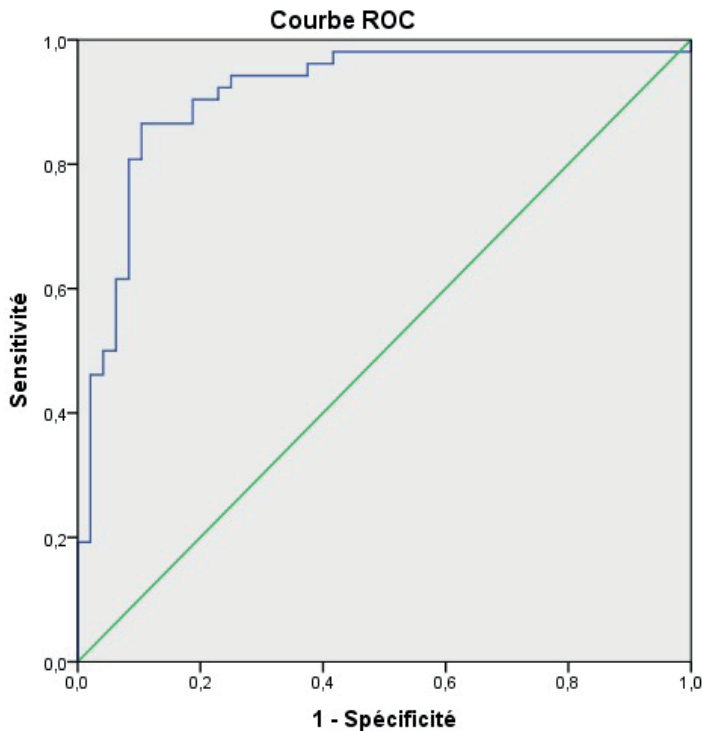
VB test derived from 3 basic biologic parameters can be useful to predict variceal causes of UGIB and may help in guiding the choice of initial therapy for UGIB before endoscopy especially in area with limited and delayed access to endoscopy

	Vareceal Bleeding	Non Vareceal Bleeding	P
Age, mean ±SD (years)	54.2+/-17.5	56.5+/-15.8	0.48
Male	46.1	77.1	0.002
Use of NSAIDs	1.92	18.75	0.006
Use of anticoagulants	3.48	4.16	0.6
History of variceal bleeding	28.84	0	<0.001
History of cirrhosis or chronic liver disease	67,30	2.08	<0.001
History of ulcer	7.69	16.66	0.17
Hematemesis	71.15	64.58	0.48
Melena	76.92	81.25	0.59
Comorbid illness	21.15	35.41	0.11
Hypotension	30.76	27.08	0.68
Lipothymia	21.15	18.75	0.75
Tachycardia	59.61	56.25	0.73
Signs of chronic liver disease	42.30	2.08	<0.001
Splenomegaly	26.92	2.08	<0.001
Ascites	36.53	6.25	<0.001
Hepatic encephalopathy	5.76	2.08	0.35
Hemoglobin (g/dl)	8.2+/-2.2	7.3+/-2.3	0.059
Hematocrit, (%)	26.2+/-3.5	25.8+/-4.6	0.68
_thrombocytes (no./mm3)	148.0+/-253.8	305.4+/-204.1	0.001
Prothrombin time	64.7+/-20.8	86.4+/-19.3	<0.001
Urea (mg/dl)	72.6+/-14.3	75.2+/-11.5	0.15
Creatinine (mg/dl)	1.4+/-0.8	1.5+/-1.1	0.30
AST (U/l)	53.6+/-51.9	19.1+/-9.0	<0.001
ALT (U/l)	42.3+/-40.6	14.7+/-9.6	<0.001
Total bilirubin (mg/dl)	29.3+/-64.7	5.60+/-7.2	0.011

**Table 1: Comparison between the two categories of patients**

	Odds ratio	95% CI	P
Bilirubin	4.3	1.8-6.5	0.008
Prothrombin time	6.9	3.2-9.4	0.038
ALT	10.4	5.3-16.7	0.001

**Table 2: Multivariate analysis showing independent factors associated with variceal bleeding.**



**Figure 1: Receiver operating curve of the VB test**

## REFERENCES

1. Zhao Y, Encinosa W. Hospitalizations for gastrointestinal bleeding in 1998 and 2006: statistical brief #65. Healthcare cost and Utilization Project (HCUP) statistical Briefs. Rockville, MD, 2006
2. Button LA, Roberts SE, Evans PA, Goldacre MJ, Akbari A, Dsilva R et al. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33(1):64-76
3. Sostres C, Lanas A. Epidemiology and demographics of upper gastrointestinal bleeding: prevalence, incidence, and mortality. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011; 21:567-581.
4. Van Leerdam ME. Epidemiology of acute upper gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:209-224.
5. Iyad Khamaysi, MD, Senior Lecturer a, b, Ian M. Gralnek, MD, MSHS, FASGE, Associate Professor of Medicine/Gastroenterology a, b, \*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 27 (2013) 633–638 Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) –Initial evaluation and management
6. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46:922–38.
7. Azam Z, Hamid S, Jafri W, et al. Short course adjuvant terlipressin in acute variceal bleeding: a randomized double blind dummy controlled trial. *J Hepatol* 2012; 56:819–24.
8. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:53–64
9. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43: 167-176
10. Pongprasobchai S et al. UGIB etiology score 1103 and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 922-938
11. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7:CD005415
12. Loren Laine, MD 1, 2 and Dennis M. Jensen, MD 3. Management of Patients with Ulcer Bleeding. Loren Laine, MD 1, 2 and Dennis M. Jensen, MD 3 – 5 *The American Journal of GASTROENTEROLOGY* VOLUME 107 | MARCH 2012
13. Corley DA, Stefan AM, Wolf M, Cook EF, Lee TH. Early indicators of prognosis in upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 336-340
14. Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, Wright EC, Everson GT, Sterling RK, et al. Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort. *Hepatology* 2005; 42:282–292
15. Lackner C, Struber G, Bankuti C, Bauer B, Stauber RE. Noninvasive diagnosis of cirrhosis in chronic hepatitis C based on standard laboratory tests. *Hepatology* 2006; 43:378–379.
16. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*

- 1998; 93:44–48.
17. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;95:734–739.
18. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38:518–526.
19. L. Caste´ra et al. / Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: Comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores *Journal of Hepatology* 50 (2009) 59–68
20. Don C Rockey,<sup>1</sup> Alan Elliott,<sup>2</sup> Thomas Lyles<sup>3</sup>. Prediction of esophageal varices and variceal hemorrhage in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. *J Investig Med* 2016;64:745–751
21. Ahmad Alharbi MBBS FRCPC<sup>1</sup>, Majid Almadi MBBS FRCPC<sup>1</sup>, Alan Barkun MD. Predictors of a variceal source among patients presenting with upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* Vol 26 No 4 April 2012
22. Daniela Matei<sup>1,2</sup>, Ioana Groza<sup>1</sup>, Bogdan Furnea<sup>1</sup>, Lidia Puie<sup>1</sup>, Cristina Levi<sup>1</sup>, Andrei Chiru<sup>1</sup>, Carmen Cruciat<sup>1</sup>, Gabriela Mester<sup>1</sup>, Stefan Cristian Vesa<sup>3</sup>, Marcel Tantau<sup>1,2</sup>. Predictors of Variceal or Nonvariceal Source of Upper Gastrointestinal Bleeding. An Etiology Predictive Score Established and Validated in a Tertiary Referral Center. *J Gastrointestin Liver Dis*, December 2013 Vol. 22 No 4: 379-384
23. Trikudanathan G, Israel J. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients – a systematic review and metaanalysis. *Int J Clin Pract* 2011;65(6):674-8
24. Dehpande A. Pasupuleti v acid suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 28:235-42
25. Dultz G, Piiper A, Zeuzem S. Proton pump inhibitor treatment is associated with the severity of liver disease and increased mortality in patient with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 459-66
26. Daniel Per<sup>1</sup>, Desmond Leddin<sup>2</sup>, Damon Bizos<sup>3</sup>, Andrew Veitch<sup>4</sup>. Endoscopic capacity in West Africa. *African Health Sciences* Vol 16 Issue 1, March 2016
27. Alema ON, Martin DO, Okello TR. Endoscopic findings in upper gastrointestinal bleeding patients at Lacor hospital, northern Uganda. *African Health Sciences* Vol 12 Issue 4 December 2012
28. Chen PH, Chen WC, Hou MC, et al. Delayed endoscopy increases re-bleeding and mortality in patients with hematemesis and active esophageal variceal bleeding: a cohort study. *Journal of Hepatology*. 2012; 57(6):1207-13.
29. Hsu YC, Chung CS, Tseng CH, et al. Delayed endoscopy as a risk factor for in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute variceal hemorrhage. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 24(7):1294-9.
30. Jesse M. Civan, MD,\* Christina C. Lindenmeyer, MD, W Maureen Whitsett, MS,<sup>z</sup> and Steven K. Herrine, MD. A Clinical Decision Rule Based on the AST-to-Platelet Ratio. Index Improves Adherence to Published Guidelines on the management of Acute Variceal Bleeding
31. El Wakil R et al. Causes and outcome of upper gastrointestinal bleeding in emergency endoscopy unit of Ain Shams University hospital. *J Egypt Soc Parasitol* 2011 Aug.
32. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals ISBN 978 92 4 156526 4
33. Trabut JB, Mallet V, Pol S. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) score is inappropriate for assessment of liver fibrosis in HIV-infected patients with hazardous drinking. *HIV Med*. 2009; 10:524, author reply 524–525

## Tumeurs du carrefour bilio-pancréatique : Corrélations entre imagerie, écho-endoscopie et constatations per-opératoires, à propos de 63 cas

R.AKKA (1), N.BENHIMA (5), H.BABA (2), M.LAHKIM (2), R.BARNI (2), Y. GAMRANI (1), M. ZYANI(3), N. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI (6), I. ESSÂDI (4), M.FADLI (5), R.BELBARAKA (5), A.ACHOUR (2).  
1. Service de Gastro-Entérologie, Hôpital Militaire Avicenne Marrakech. 2. Service de chirurgie viscérale, Hôpital Militaire Avicenne, Marrakech. 3. Service de Médecine Interne, Hôpital Militaire Avicenne Marrakech. 4. Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Militaire Avicenne, Marrakech. 5. Service d'Oncologie Médicale, Centre d'Oncologie-hématologie, CHU Mohammed VI, Marrakech. 6. Service d'imagerie diagnostique et interventionnelle, CHU Mohammed VI, Marrakech.

### INTRODUCTION:

Le carrefour bilio-pancréatique constitue le point de convergence de plusieurs pathologies, dont la pathologie néoplasique, représentée par les tumeurs pancréatiques céphaliques, le cholangiocarcinome extra-hépatique distal, et l'ampullome vaterien. Le cancer du pancréas reste la quatrième cause de mortalité par cancer et la deuxième cause de mortalité par cancer digestif après le cancer colorectal(1). On estime que le cancer du pancréas serait la 2ème cause de mortalité par cancer en 2030(2). Au moment du diagnostic, 85% des tumeurs ont franchi les limites de la glande pancréatique et seules 5 à 22% des tumeurs sont chirurgicalement extirpables(3).

L'imagerie des tumeurs bilio-pancréatiques doit ainsi faire face à trois défis : Identifier la tumeur primitive, évaluer la possibilité de résection et rechercher des métastases. L'objectif étant de sélectionner les malades pouvant bénéficier d'une exérèse curative sans pour autant écarter à tort des malades opérables. Les examens destinés à préciser le bilan de résécabilité sont l'échographie, la tomodensitométrie, l'IRM et l'échoendoscopie(4). La mise à disposition de l'ensemble de ces outils expose en contrepartie les prescripteurs au risque de redondance d'examens ou de complexification outrancière des stratégies diagnostiques. Il est donc opportun de tenter de distinguer les situations pour lesquels l'un ou l'autre examen est nécessaire et suffisant, de celles où les deux deviennent indispensables en raison de leur complémentarité.

### MOYENS ET MÉTHODES

Ce travail est une étude rétrospective d'une cohorte de 63 patients porteurs d'une tumeur bilio-pancréatique colligés sur une période de 16 mois, comprise entre

septembre 2018 et Décembre 2019, admis à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. Le recueil des données a été réalisé à partir des fiches de RCP, des registres des comptes rendus opératoires et à partir des dossiers médicaux des patients. Les patients inclus étaient ceux dont le diagnostic d'une tumeur bilio-pancréatique a été retenu sur la base de critères radiologiques, opératoires et histologiques, tout sexe confondu sans limite d'âge. Ont été inclus les tumeurs de l'extrémité céphalique de la tête du pancréas, les tumeurs ampullaires et les cholangiocarcinomes extra-hépatiques du bas cholédoque (les tumeurs du hile hépatique ainsi que les tumeurs de la vésicule biliaire étaient exclues).

### RÉSULTATS

Données générales : 63 dossiers de tumeurs bilio-pancréatiques ont été recensés, dont 45 tumeurs de l'extrémité céphalique du pancréas, ce qui représente 71% de l'ensemble des cas.

Parmi les 63 patients, 46 étaient de sexe masculin, et 17 de sexe féminin soit un sex-ratio de 2.64.

La moyenne d'âge tout sexe confondu est de 58 ans avec des extrêmes de 26 ans et 82 ans et une médiane de 54 ans. Un pic de fréquence est observée à la 6ème décennie, la majeure partie des malades appartenait à la tranche d'âge de plus de 50 ans soit 40% des malades.

#### Données scannographiques

La TDM abdominale était réalisée chez 95% des patients. Tous les scanners ont été réalisés respectant le protocole requis : Acquisition hélicoïdale, coupes inférieures à 2 mm d'épaisseur, étude sans injection du produit de contraste puis phase artérielle, pancréatique et portale.

**Signes directs : Siège :** Parmi nos 63 patients, 45 avaient une tumeur céphalique pancréatique, dont 3 patients avec une tumeur localisée au niveau du processus unciné. La tumeur infiltrait la VBP chez 07 patients et faisait saillie dans la lumière duodénale chez un patient. Une masse pancréatique diffuse était noté chez 02 patients et un syndrome de masse de la loge duodéno-pancréatique d'aspect non spécifique chez 03 patients. **Taille :** La taille de la tumeur dépassait les 03 cm chez 02 tiers des patients, la taille moyenne de l'ensemble des tumeurs était de 3,75 cm. Le scanner a permis de détecter des tumeurs inférieurs à 02 cm chez 02 patients et le résultat était douteux chez 03 patients. **Densité :** Parmi les 45 tumeurs étudiées, 20% présentaient un caractère isodense à la TDM.

**Signes indirects : Dilatation des voies biliaires :** Une dilatation des voies biliaires est notée chez 54 de nos patients, soit 85%. Parmi eux, 65% présentaient une distension vésiculaire associée. **La dilatation du canal pancréatique principal** est présente chez 55 des patients soit 95% des cas. L'absence de retentissement canalaire est noté chez 2 de nos malades, rendant ainsi le diagnostic plus difficile à établir. **Atrophie parenchymateuse :** L'atrophie parenchymateuse est notée chez 30 des patients avec tumeur pancréatique céphalique (66%), et accompagne dans 88% des cas une dilatation du canal pancréatique principal.

**Envahissement vasculaire :** 26 malades (41%) avaient un envahissement vasculaire, se présentant sous forme d'un envahissement veineux seul chez 5 malades (21,9%), un envahissement artériel chez 3 malades (12,5%), et un envahissement artériel et veineux chez 18 malades (67,7%). L'envahissement de la veine mésentérique supérieure constitue le signe d'extension le plus fréquent, présent chez 16 patients. L'extension à un tronc artériel majeur a été rapportée chez 10 patients pour l'artère mésentérique supérieure, 5 patients pour le tronc cœliaque et 3 pour l'artère hépatique. L'envahissement de l'aorte a été rapporté chez un seul malade. 2 des patients présentaient une extension tumorale vers la VCI engendrant

une déformation veineuse. L'infiltration de la lame rétro porte a été objectivée chez 4 patients, sous forme d'une infiltration graisseuse. Le duodénum était envahi par une tumeur pancréatique céphalique chez 2 des patients. Le degré d'envahissement de la hauteur, la circonférence du contact et l'existence d'une déformation vasculaire ont été rapportés.

**Envahissement ganglionnaire :** L'extension ganglionnaire régionale était évalué par l'envahissement des ganglions cœliaques, mésentériques, hilaires, rétro péritonéales, et inter- aortico-caves. La présence d'adénopathies a été détectée chez 7 de nos malades soit 11% des cas.

**Extension à distance :** 34% de nos patients ont été diagnostiqués au stade métastatique de la maladie. La TDM TAP a permis d'objectiver 18 cas de métastases hépatiques, situés dans 50% des cas au niveau du foie droit, et dans 50% des cas au niveau de tout le foie et dont le nombre était en moyenne de 3 nodules secondaires ; 2 cas de métastases pulmonaires, et une extension secondaire au rachis chez un patient. Aucun cas de carcinose péritonéale n'a été objectivé.

#### **Données de la Bili-IRM**

**Technique :** 80% des Bili-IRM ont été réalisées en séquence pondérée T2 en coupe axiale, 20% ont été réalisées en T2 en 2D et 3D, avec des coupes axiales et coronales.

**Indications :** La Bili-IRM a été indiquée chez 23 patients (37%). Le recours à l'IRM en complément du scanner était validé en réunions de concertation pluridisciplinaire devant les indications suivantes : Tumeur de la tête du pancréas isodense à la TDM (n=3), dilatation des voies biliaires sans obstacle visible à la TDM (n=4), syndrome de masse de la loge pancréato-duodénale (n=1), doute sur la caractère secondaire d'un nodule hépatique solitaire (n=5).

**Résultats :** L'excellente résolution en contraste de l'IRM a permis de visualiser le processus tumoral chez tous les patients qui présentaient une dilatation de la VBP sans obstacle scannographiquement décelable, en objectivant : Une masse pancréatique céphalique chez un malade, une image d'un cholangiocarcinome extra-hépatique distal chez 3 malades : dilatation des

voies biliaires en amont d'une sténose cholédocienne suspendue, une image d'ampullome vaterien chez 2 patients. Chez 2 patients, la tumeur de taille inférieure à 3cm, siégeait au niveau de du petit pancréas, justifiant l'absence du retentissement canalaire à la TDM.

**Caractérisation d'une lésion hépatique :** Parmi les 18 cas de métastases hépatiques secondaires, 4 patients avaient un seul nodule hépatique dont le caractère malin nécessitait une confirmation ; 02 ont eu recours à un complément d'IRM ; une exploration chirurgicale avec examen extemporané sur la lésion hépatique était proposée chez les deux autres patients. L'échographie hépatique était proposée chez les 04 patients, sans qu'elle soit suffisante pour retenir le caractère de malignité.

#### **Données de l'Écho-endoscopie**

**Indications :** L'écho-endoscopie était réalisée chez un total de 38 malades, répondant aux indications suivantes : Dans un but thérapeutique chez 14 malades dont la tumeur était d'emblée métastatique ou jugée non résécable, pour confirmation histologique et pose de prothèse biliaire, pour mieux localiser le processus tumoral chez 05 patients (tumeur iso-dense ou inférieure à 2cm à la TDM), en vue d'évaluer la résécabilité de la tumeur chez 12 patients, chez 04 patients pour nécessité de preuve histologique sur la nature de la tumeur.

**Résultats :** Détection tumorale : L'EES n'a objectivé aucune lésion focale du parenchyme pancréatique chez 2 patients malgré la visualisation de la tumeur sur le scanner. Le pancréas était non accessible à l'exploration écho-endoscopique à cause d'un envahissement duodénal gênant l'exploration du pancréas chez un patient. Chez tous les autres patients, elle a pu mettre en évidence la tumeur. L'aspect écho-endoscopique typique d'un adénocarcinome du pancréas était une formation hypoéchogène hétérogène à limites irrégulières. Siège : 27 tumeurs étaient détectés au niveau de la portion céphalique du pancréas, 3 tumeurs infiltrant la loge pancréato-duodénale et 4 tumeurs à point de départ ampullaire. Taille tumorale : 90% des patients avaient des tumeurs supérieurs à 2cm, dont 65% dépassant 03cm, ce qui corrélait avec les résultats du scanner.

L'écho-endoscopie avait confirmé la présence d'une tumeur de la portion céphalique du pancréas, inférieure ou égale à

2cm, chez tous les patients chez qui les résultats de la TDM étaient douteuses (n=3).

**Envahissement vasculaire :** Seules les données des patients chez qui les deux explorations (TDM abdominale et EES) ont été faites sont comparées. L'EES a objectivé un envahissement veineux de la VMS, tronc porte et veine splénique chez respectivement 38.8%, 40.7% et 5.1% des patients, contre 30%, 33% et 0% au scanner.

L'envahissement artériel : l'AMS (31,4% vs 18%), le tronc coeliaque (10% vs 9%), l'Artère hépatique commune (8% vs 5%) et l'artère splénique (5% vs 3%).

**Envahissement ganglionnaire :** Les adénopathies coeliaques et mésentériques étaient retrouvées chez 7 malades soit dans 18% des cas, alors qu'elles n'ont été objectivées à la TDM que chez 5 malades (11,4%).

**Métastases hépatiques et carcinose péritonéale :** La carcinose péritonéale était retrouvée dans 2 malades. L'écho-endoscopie a diagnostiqué des métastases hépatiques du foie gauche chez 3 malades, non détectés sur la TDM.

#### **Résécabilité des tumeurs sur les données des explorations**

En se basant sur les données de l'imagerie et de l'écho-endoscopie, les tumeurs étaient classées selon leur stade TNM (AJCC Cancer Staging Manual, 8ème édition) et selon les critères de résécabilité de la classification NCCN 2019. 32 patients avaient des tumeurs d'emblée non résécables (localement avancées ou métastatiques).

22 patients avaient des tumeurs borderline : Contact de l'AMS sur moins de la moitié de sa circonférence ( $\leq 180^\circ$ ) (n=1), contact avec la veine mésentérique supérieure (VMS) ou la veine porte (n=16), occlusion veineuse chez un patient, extension à l'artère hépatique commune (n=3), présence d'un nodule hépatique solitaire non caractérisable (n=4) et jugé sur l'âge extrême du patient (n=4). 9 patients avaient des tumeurs jugées résécables, par la présence d'un liséré graisseux entre la tumeur et les axes vasculaires et l'absence de contact artériel, veineux, ni de localisations à distance.

**Confirmation histologique :** une biopsie de la lésion primitive ou d'un site métastatique était obligatoire avant d'instaurer un traitement par chimiothérapie palliative, chez tous les patients avec une tumeur jugée non résécable.

Il s'agit d'une ponction guidée sous échographie d'une métastase hépatique chez 18 patients, une biopsie pancréatique scanno-guidée d'une tumeur localement avancé, en l'absence d'un site métastatique accessible chez 2 patients, biopsie scanno-guidée d'un nodule pulmonaire secondaire chez un patient, et une ponction-biopsie à aiguille fine sous écho-endoscopie, couplée dans ce cas à la pose d'une prothèse biliaire : chez 14 patients.

Tous les dossiers sont présentés aux réunions de concertation pluridisciplinaire d'oncologie digestive. Les cas sont étudiés de façon collégiale, et les décisions thérapeutiques sont prises sur la base des référentiels retenus.

**Constatations per-opératoires :** L'indication de résection chirurgicale était posée chez 31 malades, toutefois : 8 patients avaient une contre-indication per-opératoire à la résection tumorale, une patiente était récusée pour son âge avancé à 82ans, et l'absence d'éléments suffisants de malignité. Une surveillance radiologique est retenue chez un patient qui présentait une TIPMP de siège pancréatique céphalique, vue la difficulté d'extirpabilité de la tumeur.

### Résultats anatomo-pathologiques et corrélations radio-pathologiques

L'adénocarcinome moyennement différencié pancréatique était le type histologique le plus fréquent. Parmi les patients opérés, un patient avait des marges de résection histologiquement incomplètes (R1), 30% avaient un envahissement périnerveux et 40% patients avaient un envahissement ganglionnaire. Nous avons observé que l'envahissement ganglionnaire était présent dans 60% des tumeurs dont la taille dépassait 3cm, et même à 44% chez les tumeurs de petite taille n'excédant pas 2.5cm. Nous n'avons ainsi pas pu déduire une corrélation entre la taille et l'agressivité de la tumeur. Aucun résidu macroscopique (R2) n'a été observé dans notre série. On note qu'une récurrence tumorale est survenue chez un patient au cours de l'évolution, dont la radicalité de la résection était complète (R0).

2 faux positifs de malignité à l'imagerie ont été notés chez l'ensemble des malades. : Il s'agissait d'un premier patient ayant une pancréatite chronique calci-

ficante et une double sténose biliaire et pancréatique associée à une masse échographique, scanographique, et per-opératoire très évocatrice de malignité. Ce n'est que l'étude de la pièce de duodéno-pancréatomectomie céphalique, qui a finalement permis le diagnostic de foyer très fibreux de pancréatite chronique permettant d'affirmer le faux positif. Chez le 2ème malade, l'image radiologique et écho-endoscopique en faveur de malignité, se confrontait à la biopsie opératoire à un aspect anatomo-pathologique d'adénome ampullaire bénin.

L'objectif de cette étude était d'évaluer le degré de fiabilité réelle des résultats tomodensitométriques quant aux différents éléments anatomiques étudiés, comparées aux données de l'écho-endoscopie, pour ainsi déduire le degré de précision prodiguée au chirurgien lors du bilan radiologique préopératoire. Au terme des confrontations radio-anatomo-chirurgicales, nous faisons synthèse des résultats résumés dans les tableaux 1, 2, 3 et 4.

## DISCUSSION

**Incidence :** Le cancer du pancréas, 12ème cancer classé au monde, se place au cinquième rang des cancers digestifs. Son incidence varie d'une région à l'autre et selon les populations. En 2018, 458 918 nouveaux cas de cancer du pancréas ont été enregistrés dans le monde entier, représentant 2,5% de tous les cancers. Au Maroc, selon les registres populationnels de cancer, il se place au troisième rang des cancers digestifs chez les deux sexes à Rabat avec une incidence de 2.86% chez l'homme et 1.85% chez la femme (5); et au 4ème rang des cancers digestifs à Casablanca avec une incidence de 1.26% chez l'homme et 0,94% chez la femme (6). La mortalité au Maroc, comme partout dans le monde augmente de façon rigoureusement parallèle à l'incidence reflétant la lenteur des progrès thérapeutiques. Le cancer du pancréas est typiquement une maladie des personnes âgées. Il est extrêmement rare avant l'âge de 30 ans, et 90% des patients nouvellement diagnostiqués sont âgés de plus de 55 ans, la majorité d'entre eux étant âgés de plus de 70 et 80 ans (7). Souvent découverts à

un stade évolué, dont 50% des cas au stade métastatique et 35% au stade localement avancé.

**Le scanner abdominal** est réalisé systématiquement devant une symptomatologie évocatrice d'une tumeur bilio-pancréatique, ou en deuxième intention après l'échographie. Il constitue un moyen d'exploration indolore, non invasif, rapide qui permet d'affirmer le diagnostic, visualiser la dilatation bicanalaire, effectuer le bilan d'extension locorégionale et guider des biopsies quand cela est nécessaire. Il permet la détection des cancers pancréatiques dans plus de 90% des cas, avec une spécificité de 80%, avec une VPP de plus de 90%, et une VPN de 80%(8). L'adénocarcinome du pancréas se traduit typiquement par une masse hypodense au temps pancréatique de la TDM hélicoïdale, Cependant ce caractère hypodense de la lésion n'est retrouvé que dans 80 à 90% des cas. Le syndrome de masse peut être difficile à mettre en évidence en cas de tumeur de petite taille ne déformant pas les contours de la glande ou de tumeurs isodenses au pancréas. Il est important de préciser que pour mieux visualiser les masses isodenses, une acquisition tardive à 5 min peut être utile en détectant un rehaussement tardif lié à la nature fibreuse de la tumeur(9).

**Les signes indirects de détection tumorale** sont parfois isolés et dépendent du siège de la tumeur ; il s'agit d'une dilatation des voies biliaires associée le plus souvent à une dilatation vésiculaire. Il est impératif de bien suivre une dilatation canalaire pancréatique ou biliaire car son niveau d'arrêt marque précisément le niveau de l'obstacle tumoral ; cette analyse topographique est particulièrement utile en cas de tumeur isodense. L'absence de dilatation canalaire biliaire et pancréatique est observée chez les patients qui présentent des tumeurs de la tête du pancréas siégeant au niveau de du petit pancréas (10). L'atrophie parenchymateuse doit faire évoquer de principe l'existence d'un obstacle tumoral même et surtout en l'absence de tumeur visible ; l'obstacle siège alors à la jonction pancréas atrophique- pancréas non atrophique. La présence d'un pseudo- kyste est secondaire à une pancréatite d'amont. C'est un signe indirect rare. Il n'est noté que dans 8 à 10% des cas. Il peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec une poussée de pancréatite aigue (11).

**Les critères scannographiques de l'envahissement vasculaires sont :** La convexité de la tumeur vers le vaisseau, la longueur de contact entre la tumeur et le vaisseau, Le degré de contact circonferentiel entre la tumeur et le vaisseau et le degré de sténose du vaisseau. Un trajet artériel intra tumoral du tronc cœliaque, de l'artère hépatique commune ou de l'artère mésentérique supérieure, est un critère formel de non résécabilité. La combinaison de plusieurs de ces signes constitue également une condition de non-résécabilité(12) : L'encerclement d'un vaisseau au-delà de son hémicirconférence, les irrégularités pariétales, ou une diminution du calibre. Ces critères réunis ont une sensibilité à 79% et une très bonne spécificité à 99% évitant ainsi une exploration chirurgicale inutile. L'évaluation de la lame rétroporte devrait se faire systématiquement, car son infiltration est un critère de non résécabilité même sans atteinte formelle des structures vasculaires adjacentes, puisqu'elle témoigne de l'envahissement de la racine du mésentère(13).

**Envahissement lymphatique :** Le signe le plus connu d'envahissement ganglionnaire est l'augmentation de sa taille. La limite de 10 mm de petit axe pour différencier les ganglions envahis des ganglions sains a été utilisée, avec une sensibilité variante entre 14 et 33%, et une spécificité variante entre 60 et 92% (14). Ces chiffres suggèrent que le critère de taille n'est pas suffisamment sensible pour la détection d'un envahissement ganglionnaire. De plus, la coexistence d'affections inflammatoires locales rend ce critère peu spécifique. D'autres critères d'envahissement tels que la perte de la forme ovoïde normale du ganglion, la non-visualisation de son centre normalement riche en tissu adipeux ou l'agrégation de plusieurs ganglions ont été rapportés comme faiblement prédictifs d'un envahissement tumoral. Le scanner multicoupe devrait permettre une amélioration des performances en termes de sensibilité de détection des adénopathies en particulier péri-pancréatiques. Cependant, cette augmentation de la sensibilité posera des problèmes de spécificité si les adénopathies infracentimétriques détectées par le scanner, son intérêt serait ainsi de guider l'acte chirurgical pour fournir une cartographie détaillée des ganglions suspects (15).



**Envahissement des organes adjacents :** Les critères retenus pour évaluer l'extension aux organes adjacents sont la perte du liseré graisseux entre la tumeur et l'organe, et l'infiltration de celui-ci par la tumeur. Les organes les plus souvent atteints sont l'estomac et le duodénum, ainsi que les organes rétro-péritonéaux tels que les reins, les surrénales et le rachis.

**Détection des métastases hépatiques et nodules péritonéaux :** La détection des métastases hépatiques et péritonéales infracentimétriques des cancers pancréatiques constitue la principale difficulté diagnostique. En TDM, la sensibilité pour les métastases hépatiques inférieures au centimètre est passée de moins de 25% avec la technique séquentielle à plus de 50% avec la technique spiralée, mais reste inférieure à 80%, même avec la technique multicoups. Une étude récente ayant inclus 461 patients avec métastases hépatiques confirmés histologiquement a objectivé que la sensibilité scannographique pour la détection des nodules infracentimétriques était de 8%, 55%, 91%, et 100% pour les nodules hépatiques de 1–5 mm, 6–10 mm, 11–15 mm, 16–20 mm, et >20 mm, respectivement (16). Cette évolution est similaire pour les petites métastases péritonéales; la carcinose péritonéale étant facilement diagnostiquée par TDM à l'état avancé, mais la sensibilité des études d'imagerie pour les petits implants péritonéaux est limitée.

### L'IRM

L'IRM apparaît équivalente ou légèrement supérieure à la scannographie pour la détection des petites tumeurs du pancréas. Lorsque la TDM n'est pas contributive ne montrant que des signes indirects de tumeur pancréatique, la résolution en contraste de l'IRM, nettement supérieure, permet d'éliminer avec une valeur prédictive négative élevée la possibilité d'une tumeur sous-jacente.

En littérature, Les performances de l'IRM sont comparables à celles du scanner, avec une sensibilité moyenne de 95 vs 96% et une spécificité de 96% pour la détection du cancer du pancréas (17).

**Les critères à l'IRM d'envahissement vasculaire sont:** l'occlusion du vaisseau, avec ou sans collatérales ; l'absence de tissu graisseux péri-vasculaire ;

une contiguïté circonférentielle de plus de 180 degrés ou une contiguïté de la tumeur sur plus de 2cm. Ces signes sont mieux visualisés sur les séquences en écho de gradient pondérées en T1 après injection de chélates de Gadolinium, avec une sensibilité allant de 70 à 90% (18).

**Envahissement ganglionnaire :** Ses performances pour la détection des ganglions ou des nodules de carcinose ne sont pas supérieurs à la TDM. Soriano. A et al. (19) lui attribuent une sensibilité de 15% pour la détection ganglionnaire et de 30% pour le diagnostic de localisation péritonéale.

L'IRM semble présenter une meilleure sensibilité pour la détection des micrométastases hépatiques non détectés sur le scanner dans la plupart des séries reportées (sensibilités respectives de 85 vs 69%)(20), ceci en particulier grâce aux séquences HASTE ou à l'utilisation décrite d'agents hépatosécifiques, dont le mangafodipir trisodium, gadoxetic acid disodium et le chélate de Manganèse (Mn-DPDP) (21). L'usage de ce type d'agents de contraste n'est cependant pas recommandé en routine dans la littérature.

### Écho-endoscopie

Les tumeurs pancréatiques céphaliques se présentent sous la forme de lésions nodulaires globalement arrondies, assez nettement hypoéchogènes, atténuantes, avec des limites plus ou moins nettes. Globalement, la précision diagnostique de l'EES pour apprécier le stade T (infiltration tumorale) est de 80% (22). L'EES constitue l'examen le plus sensible pour la détection des petits cancers du pancréas, y compris pour les lésions de moins de 10 mm. Cette capacité de l'EES à détecter des tumeurs centimétriques a fait surgir le problème de la spécificité de ces lésions nodulaires, en particulier sur pancréas déjà remanié par des lésions de pancréatite chronique (23). C'est donc logiquement que le diagnostic de ces nodules va bénéficier d'une ponction écho-guidée dont la sensibilité sur le plan histologique est d'environ 85%, avec un très faible taux de complications(24).

En fait, le vrai problème est de savoir proposer rapidement une EES lorsque les signes cliniques ou radiologiques sont peu évocateurs. L'étude NEST (The No Endosonographic Detection of Tumor) était menée dont le but était d'identifier les éventuels facteurs asso-

ciés qui contribuaient à l'échec de l'écho-endoscopie dans la détection d'une néoplasie pancréatique.

Sur l'ensemble de 20 cas de tumeurs non détectées à l'examen écho-endoscopique réalisé par 9 endoscopistes expérimentés, 12 patients avaient une pancréatite chronique, 3 patients une tumeur diffuse infiltrante (n=3), un pancréas divisum chez 02 patients et un épisode récent de pancréatite aigue chez un patient (04 semaines avant la réalisation de l'examen).

La tumeur pancréatique était détectée chez tous les patients chez qui on a refait l'examen dans les 02- 03 mois qui suivent (25).

**Envahissement vasculaire :** Les critères écho-endoscopiques formels d'envahissement vasculaire sont : La présence d'un bourgeon tumoral endoluminal, L'absence de visualisation du vaisseau et la présence d'une circulation collatérale, l'engainement du vaisseau par la tumeur, la disparition de l'interface hyperéchogène entre la tumeur et la lumière vasculaire est également un bon signe d'envahissement débutant de la paroi veineuse (26).

La précision diagnostique de l'échoendoscopie pour la prédiction d'envahissement vasculaire est très élevée dans les séries ayant étudié l'apport de cette technique, atteignant en moyenne 95% (27). Une méta-analyse publiée en 2007, portant sur 29 études, a mis l'accent sur la précision diagnostique de l'EES dans le bilan de résecabilité des cancers du pancréas. Le risque que l'atteinte vasculaire existe réellement était multiplié par 40 lorsque ce diagnostic a été révélé à l'EES. Les résultats de cette méta-analyse ont permis de conclure pour le staging préopératoire des cancers du pancréas et qu'elle était meilleure pour mettre en évidence l'atteinte vasculaire que pour l'éliminer. (28)

**Envahissement ganglionnaire :** Les ganglions envahis sont en principe ronds, hypoéchogènes, bien délimités, ou avec un petit axe supérieur à 5mm mais ces critères ne suffisent pas à les distinguer de certains ganglions simplement inflammatoires. En pratique, l'échoendoscopie a une précision diagnostique moyenne de 70% pour la prédiction d'envahissement ganglionnaire, cette performance étant principalement liée à une spécificité médiocre de l'ordre de 50% (29). Malgré cela, l'échoendoscopie reste l'examen le plus

sensible pour le dépistage des adénopathies en particulier péripancréatiques(30). Elle permet également de guider la cytoponction afin d'apporter la preuve de leur nature métastatique.

**Détection des localisations secondaires :** On reconnaît facilement une infiltration de la paroi duodénale ou de la paroi postérieure de l'estomac. L'examen du lobe gauche du foie est indispensable pour visualiser de petits nodules infracentimétriques qui ont échappé aux autres examens et qui peuvent être ponctionnés dans le même temps. Enfin, la présence d'une lame d'ascite parfois discrète fait suspecter une carcinose péritonéale(31). Cependant, l'analyse des données en fonction des périodes a fait état d'une baisse de sa sensibilité, qui est passée, 89,8% à 65,5%. Le développement de la TDM multibarrettes a sans doute contribué à ces résultats, car ses performances ont dépassé, largement, celles de l'EES. Ces constatations ont été, également, soulignées par la revue générale de Giovannini en 2013 (32).

**Intérêt de la caractérisation tissulaire d'une masse pancréatique :**

Dans les études prospectives contrôlées consacrées aux masses solides pancréatiques, sans métastase identifiée, adressées au prélèvement écho-endoscopiquement guidé, seulement 55 à 70% sont des adénocarcinomes, tandis que 15 à 25% sont des masses inflammatoires, 6 à 15% sont des tumeurs endocrines et 5 à 15% sont des métastases intra-pancréatiques d'autres cancers ou des tumeurs rares (33). En outre, le pancréas est le 3e organe le plus fréquemment impliqué dans des erreurs d'interprétation cytopathologique de constituants cellulaires normaux ou inflammatoires conduisant au diagnostic erroné de tumeur (34).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, il apparaît clairement qu'obtenir une caractérisation tissulaire doit être un objectif constant de la prise en charge des maladies pancréatiques tumorales ou non tumorales.

Malgré ses performances excellentes et inégalées, la ponction guidée par aiguille fine sous EES présente des limites non négligeables surtout en terme de sensibilité mais également parfois en terme de spécificité (35). Dans une méta-analyse publiée en 2013 (36)

incluant 41 études et 4766 patients, la sensibilité pour établir un diagnostic tissulaire correct est de 86,8 % (95 % IC : 85,5-87,9) et la spécificité de 95,8 % (95 % IC : 94,6-96,7). Élément essentiel à connaître, la valeur prédictive négative pour écarter le diagnostic de cancer du pancréas n'est que de 60 % ce qui signifie qu'un prélèvement écho-endoscopiquement guidé non contributif pour le diagnostic de cancer n'exclut pas ce diagnostic (37).

### Résécabilité des tumeurs pancréatiques

**Recommandations :** Avant toute exérèse duodéno-pancréatectomie céphalique la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) en coupes fines avec injection de produit de contraste est l'examen de référence pour évaluer le stade tumoral et juger de la résécabilité. Le protocole recommandé est un examen tri-phasique par angioscanner multidétecteur, en mode spiralé, multicoupes, avec reconstructions coronales et une épaisseur de coupes  $\leq 0,5-1$  mm, sans injection, puis après injection intraveineuse de produit de contraste iodé; une phase artérielle tardive, dite parenchymateuse pancréatique (à 35- 50 secondes), suivie d'une phase veineuse portale (à 65-70 secondes) (38).

Il devrait être réalisé avant la mise en place de toute prothèse biliaire, dans les 3 semaines précédant tout geste chirurgical ou même toute présentation en RCP. L'absence de respect des prérequis techniques ci-dessus impose de refaire une TDM selon la technique recommandée. La standardisation des comptes rendus sous forme de check-list est actuellement recommandée. (modèles de la SIAD et de l'American Pancreatic Association(39). (Tableau XXIII). L'utilisation des termes standardisés (contact, déformation, engainement, thrombose) est fortement recommandée car cela permet un langage commun entre radiologue et chirurgien pour apprécier les possibilités chirurgicales.

La Classification NCCN des adénocarcinomes pancréatiques basée sur l'extension vasculaire est retenue pour classer les tumeurs en résécable, borderline, et non résécable.

Divergences entre classifications : La définition exacte des cancers borderline reste discutée en dépit des consensus internationaux (40). Ces divergences

concernent essentiellement l'atteinte veineuse. Une tumeur est considérée résécable, soit en l'absence de contact veineux (AHPBA), soit en présence d'un contact veineux sans modification du calibre (NCCN), soit en présence d'un envahissement de l'axe mésentéricoportal sans thrombose avec possibilité de reconstruction vasculaire (MDACC) (41)-(42). Toutes les extensions vasculaires ne sont pas synonymes de non-résécabilité. En particulier, un envahissement de l'artère et/ou de la veine splénique ne constitue(nt) pas une contre-indication à une résection chirurgicale d'emblée.

Le terme « borderline » est également utilisé chez des patients ayant une opérabilité limite en raison de leur âge et/ou de leurs comorbidités ou ayant une tumeur suspecte d'être métastatique (nodule hépatique non caractérisable, CA 19-9 > 300 UI/L en l'absence d'ictère.

### Waiting time to surgery: Quel impact sur la résécabilité ?

Malgré la perception opposée des praticiens, les taux de résécabilité et de survie ne semblent pas être affectés par le délai entre la réalisation du bilan radiologique et la date de chirurgie « Waiting time to surgery » à condition que ce délai ne dépasse les 08 semaines, selon les résultats d'une cohorte de 873 patients collectée du Danish Pancreatic Cancer Database (43) (44). L'impact psychologique de cette attente ne doit toutefois pas être sous-estimé.

### Contre-indications per-opératoires :

Il est important de déterminer dès le diagnostic : Les éventuels contre-indications techniques ou comorbidités, le risque de mortalité post-opératoire ; les possibilités d'exérèse R0 (résécable d'emblée versus borderline faisant discuter un traitement d'induction) et tenir en compte l'éventuelle présence de variations anatomiques.

La présence de métastases hépatiques, d'une carcinose péritonéale ; la présence d'une extension tumorale macroscopique au niveau de la gaine de l'AMS. La découverte opératoire d'une extension par contiguïté aux organes de voisinage n'est pas une contre-indication à l'exérèse, en particulier l'extension à la racine du mésocôlon transverse, à droite comme à gauche, qui peut conduire à une colectomie de nécessité ; La présence d'une artère hépatique droite

ou d'un ligament arqué ne contre- indique pas définitivement une tentative de résection carcinologique, mais doivent être dépistés en pré-opératoire (45). Ce dernier devrait être systématique pour écarter un envahissement de la tranche de section pancréatique et éventuellement élargir le geste (46).

## CONCLUSION

Malgré une avancée technologique sans cesse croissante de l'imagerie médicale, les tumeurs bilio-pancréatiques gardent un mauvais pronostic et seulement 5% des patients qui en sont atteints peuvent espérer une survie à 5 ans. Les difficultés stratégiques et diagnostiques présentes incluent d'une part la problématique clinique et épidémiologique à sélectionner une population à risque chez qui le dépistage pourrait permettre un gain de survie réel, et en d'autre part le défi des moyens de l'imagerie diagnostique à faire le diagnostic positif, évaluer la possibilité de résection tumorale, de faire le diagnostic histologique par la réalisation de biopsies radioguidées et guider la surveillance chez les patients opérés. L'évaluation dans la résécabilité doit tenir en compte en outre des éléments radiologiques, le terrain du patient ainsi que la biologie tumorale.

TDM	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Taux de précision
Envahissement vasculaire	58%	86%	93.3%	48%	64%
Envahissement ganglionnaire	12%	89%	50%	45%	47%
Métastases hépatiques	36%	91%	30%	72%	38%
Carcinose péritonéale	0%	99%	0%	75%	0%
Résécabilité tumorale	95%	46%	58%	100%	68%

**Tableau 1 : Étude de la sensibilité, la spécificité, la VPP et VPN du scanner pour le diagnostic des critères de non résécabilité des tumeurs pancréatiques**

Critère évalué	TDM	IRM*	EES
Identification de la lésion	74%	91%	94%
Envahissement vasculaire	58%	-	88%
Envahissement ganglionnaire	24%	-	58%
Métastases hépatiques	72%	89%	92%
La carcinose péritonéale	0%	-	50%

**Tableau 2: Comparaison de la VPP des différents moyens d'explorations dans l'évaluation des critères de résécabilité**

		Résécabilité de la tumeur		Récusés*	Total
		Oui	Non		
Résécabilité au scanner	Oui	21	15	2	38
		56%	39%	5%	60%
	Non	0	25	-	25
		0%	100%	-	40%
Total					100%

**Tableau 3 : Comparaison entre la résécabilité sur les données du scanner seul et la résécabilité chirurgicale.**

		Résécabilité de la tumeur		Récusés*	Total
		Oui	Non		
Résécabilité au scanner + Écho-endoscopie	Oui	21	8	2	31
		67%	25%	6%	49%
	Non	0	32	-	32
		0%	100%	-	51%
Total					100%

\* : Données non exploitables chez 2 patients ayant une tumeur était jugée résécable mais non opérés.

**Tableau 4 : Comparaison entre la résécabilité sur les données du scanner et de l'écho-endoscopie et la résécabilité chirurgicale.**

## RÉFÉRENCES

- Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>
- Rahib, L. et al. (2014). Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unex

pected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States.

Cancer research 74, 2913–2921,

3. Persiani R, Biondi A, Zoccali M, D'Ugo D. 2019 Preoperative Staging and Resectability Assessment of Pancreatic Cancer.

In: Siquini W, éditeur. *Surgical Treatment of Pancreatic Diseases*

Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-88-470-0856-4\\_16](https://doi.org/10.1007/978-88-470-0856-4_16)

4. Neuzillet C et al. Décembre 2018

Pancreatic cancer: French clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC) ;50(12):1257-71.

5. Incidence des Cancers à Rabat, registre national. 2005

Disponible sur:

[http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB\\_2005.pdf](http://biblio.medramo.ac.ma/bib/RECRAB_2005.pdf)

6. Registre du Cancer Région Casablanca 2009-2012.

7. Registre of the Global Cancer Observatory. International Agency for research on Cancer. World Health Organisation. Available on:

<https://gco.iarc.fr/>.

8. E. Frampas, et al. 2016

Pancreatic carcinoma: Key-points from diagnosis to treatment Diagnostic and Interventional Imaging, Volume 97, Issue 12, December 2016, Pages 1207-1223.

9. McNulty NJ, et al. 2001

A. Multi--detector row helical CT of the pancreas: effect of contrast-enhanced multiphasic imaging on enhancement of the pancreas, peripancreatic vasculature, and pancreatic adenocarcinoma. *Radiology* 2001;220:97-102.

10. Ishigami K, et al. 2009

Diagnostic value of the delayed phase image for isoattenuating pancreatic carcinomas in the pancreatic parenchymal phase on multidetector computed tomography.

*Eur J Radiol* 2009;69:139–46.

11. Minniti S, et al.

Sonography versus helical CT in identification and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma.

*J Clin Ultrasound* 2003; 31: 175-82.

12. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, et al. 2014

Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: featured updates to the NCCN guidelines.

13. J.R. Delpero. 2011

Résection des adénocarcinomes pancréatiques : les limites du raisonnable.

*Post'U* (2011) 185-198.

14. Basturk O, et al. 2015

Substaging of lymph node status in resected pancreatic ductal adenocarcinoma has strong prognostic correlations: proposal for a revised N classification for TNM Staging.

*Ann Surg Oncol* 22: 1187–1195.

15. Ferhi Meryem. 2018

Bilan de résecabilité des tumeurs de la tête du pancréas : corrélations radio-pathologiques.

*FMPR. N° Thèse* 197-18.

16. Ko Y, et al. 2017

Limited detection of small ( $\leq 10$  mm) colorectal liver metastasis at preoperative CT in patients undergoing liver resection.

*Bruns H, éditeur. PLOS ONE ;12(12):e0189797.*

17. Kartalis N, Lindholm TL, Aspelin P, et al. 2009

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreas tumours.

*Eur Radiol* 19:1981-1990, 2009.

18. Fukukura Y, Takumi K, Kamimura K, et al. 2012

Pancreatic adenocarcinoma: Variability of diffusion-weighted MR imaging findings. *Radiology* 263:732-740, 2012.

19. Legrand L, Duchatelle V, Molini e V, et al. 2015

Pancreatic adenocarcinoma: MRI conspicuity and pathologic correlations.

*Abdom Imaging* 40:85-94, 2015.

20. Jhaveri K, et al. 2015

Consensus statements from a multidisciplinary expert panel on the utilization and application of a liver-specific MRI contrast agent (gadoteric acid).

*AJR Am J Roentgenol.* 2015; 204(3):498–509.

<https://doi.org/10.2214/AJR.13.12399> PMID: 25714278.

21. Merkle EM, et al. 2016

Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur Radiol.* 2016; 26(3):674– 682.

<https://doi.org/10.1007/s00330-015-3873-2> PMID: 26070500.

22. Hunt GC, Faigel DO. 2002

Assessment of EUS for diagnosing, staging, and determining resectability of pancreatic cancer: a review.

*Gastrointest Endosc* 2002; 55: 232-7.

23. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. 1997

The clinical utility of endoscopic ultrasound–guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma.

*Gastrointest Endosc.* mai 1997;45(5):387-93.

24. Bhutani M, et al. 2016

The role of endoscopic ultrasound in pancreatic cancer screening.

*Endosc Ultrasound.* 2016;5(1):8.

25. Bhutani MS et al. 2004

The No Endosonographic Detection of Tumor (NEST) Study: a case series of pancreatic cancers missed on endoscopic ultrasonography. Center for Endoscopic Ultrasound, University of Texas Medical Branch. Galveston, Texas, USA.

*JOP. J Pancreas.* 2004. PMID: 15100944

26. Yang R, Lu M, Qian X, et al. 2014

Diagnostic accuracy of EUS and CT of vascular invasion in pancreatic cancer: A systematic review.

*J Cancer Res Clin Oncol* 140:2077-2086, 2014.

27. Tamburrino D, et al. 2016

Diagnostic accuracy of different imaging modalities following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer.

Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011515.pub2>

28. Nawaz H, Fan CY, Kloke J, et al. 2013

Performance characteristics of endoscopic ultrasound in the staging of pancreatic cancer: a meta-analysis.

*JOP* 2013;14:484-497.

29. Kurita A, Kodama Y, Nakamoto Y, et al. 2016

Impact of EUS-FNA for preoperative para-aortic lymph node staging in patients with pancreaticobiliary cancer.

*Gastrointest Endosc* 2016;84:467-475.e1.

30. Maluf-Filho F, et al. 2004

Radial endoscopic ultrasound and spiral computed tomography in the diagnosis and staging of periampullary tumors.

*Pancreatology* 2004;4:122–8.

31. Singh P, Mukhopadhyay P, Bhatt B, et al. 2009  
Endoscopic ultrasound versus CT scan for detection of the metastases to the liver: results of a prospective comparative study.

*J Clin Gastroenterol* 2009;43:367-373.

32. Wangermez M. 2016

Écho-endoscopie des tumeurs du pancréas.

*J Radiol Diagn Interv.* déc 2016;97(5):565-73

33. Fusaroli P, Spada A, Mancino MG, et al. 2010

Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses.

*Clin Gastroenterol Hepato* 2010;8(7):629-34.

34. Young NA, Mody NR, Davey DD. 2002

Misinterpretation of normal cellular elements in fine needle-aspiration biopsy specimens: observations from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison in Non-Gynecologic Cytopathology.

*Arch Pathol Lab Med* 2002;126(6):670-5.

35. Ponction sous écho-endoscopie à visée diagnostique : indications, techniques et résultats. 2010

Recommandations de la société française d'endoscopie digestive.

*Acta Endoscopica* 2010, Vol. 40, N° 1, 45-47.

36. Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, et al. 2013

How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass? A meta-analysis and systematic review.

*Pancreas* 2013;42(1):20-6.

7. P. Balageas, T. Carteret, H.Cailleux et al. 2014

Techniques de guidage et de ponctions en imagerie

- interventionnelle abdominale  
EMC – Radiologie et imagerie médicale – abdominale  
– digestive Juin 2014
38. Dallongeville A, Corno L, Silvera S, Boulay-Coletta I, Zins M. 2019  
Initial Diagnosis and Staging of Pancreatic Cancer Including Main Differentials.  
Semin Ultrasound CT MRI. déc 2019;40(6):436-68.
39. Sauvanet A. 2019 Traitement du cancer du pancréas (recommandations en cours de labellisation INCa – 2019).
40. Tamm EP, Balachandran A, Bhosale PR, et al: 2012 Imaging of pancreatic adenocarcinoma: Update on staging/resectability. Radiol Clin North Am 50:407-428, 2012.
41. Khorana AA et al. 2017  
Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.  
J Clin Oncol. 2017; 35: 2324-2328.
42. Tempero MA et al. 2019  
Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology  
J Natl Compr Canc Netw. 2018.
43. Sanjeevi S et al. 2016 Impact of delay between imaging and treatment in patients with potentially curable pancreatic cancer. Br J Surg 2016; 103: 267-75.
44. Raman SP, Reddy S, Weiss MJ et al. 2015 Impact of the time interval between MDCT imaging and surgery on the accuracy of identifying metastatic disease in patients with pancreatic cancer. AJR Am J Roentgenol. 2015 ;204:W37-42.
45. Bockhorn, M., et al. 2014  
International Study Group of Pancreatic, S. (2014). Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery, 155(6), 977-988.  
doi:10.1016/j.surg.2014.02.001.
46. Haeberle L, Esposito I. 2019 Pathology of pancreatic cancer. Transl Gastroenterol Hepatol. juin 2019;4:50-50.

NOUVEAU

# VENOREÏNE®

Aescine / Ruscogénine / Acide ascorbique



## VOTRE NOUVEL ALLIÉ POUR LE TONUS VEINEUX

### Complément alimentaire. N'est pas médicament

Composition pour 2 comprimés: Aesculus hippocastanum 340 mg (dont 100 mg d'Aescine), Vitamine C 100 mg, Vitis vinifera 100 mg (95% Proanthocyanidines), Ruscus aculeatus 60 mg (dont 3 mg de Ruscogénine). Précautions d'emploi: Réservé à l'adulte. Ne convient pas aux femmes enceintes et aux femmes qui allaitent. Ne convient pas aux personnes atteintes d'ulcères gastriques et duodénaux, aux insuffisances rénales et cardiaques, aux maladies thromboemboliques et à l'utilisation de médicaments qui influent sur la coagulation sanguine.



## Les Manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : A propos d'une série hospitalière rétrospective sur 10 ans

Dr O.Nacir, Pr K.Krati

Service d'Hépatogastro-Entérologie, CHU Mohammed VI Marrakech, Maroc

### RÉSUMÉ:

#### INTRODUCTION:

Les Manifestations extra-digestives (MED) des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont fréquentes et variables. Plus de 170 manifestations systémiques sont rapportées dans la littérature survenant chez plus de 40 % des malades MICI [2]. Généralement dominées par les atteintes articulaires, dermatologiques et ophtalmologiques, les MED des MICI évoluent le plus souvent parallèlement à l'activité de la maladie intestinale, sont parfois révélatrices posant des problèmes diagnostiques.

Nous rapportons une série rétrospective de 438 cas de MICI sur 10 ans, dont 180 avaient des manifestations extra-digestives et nous nous proposons d'en analyser les aspects diagnostiques et thérapeutiques. L'objectif principal de ce travail est de déterminer les caractères épidémiologiques, clinico-paracliniques, et évolutifs des MED au cours des MICI à la lumière de la littérature actuelle.

#### MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique, portant sur une série hospitalière de 438 patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. L'étude étalée sur 9 ans, de janvier 2010 jusqu'à décembre 2019, s'est déroulée au service d'hépatogastro-entérologie et ayant inclus tous les cas de MICI dont le diagnostic était retenu sur des arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques et qui présentent des manifestations extra-digestives.

Une fiche d'exploitation permettant le recueil et l'analyse multimodale de l'ensemble des signes extra digestifs des MICI présentés par nos malades depuis leur diagnostic a été choisie comme moyen d'investigation.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 19.0. Le recueil des données sociodé-

mographiques, cliniques et paracliniques a été fait en prenant en considération les règles globales d'éthiques relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

#### RÉSULTATS

L'âge moyen de nos patients était de 34,2 ans (32 ans pour la MC et 33,2 ans pour la RCH) avec des extrêmes allant de 16ans à 70 ans. Une légère prédominance féminine a été notée avec 54,8 % des femmes. L'origine urbaine était de loin majoritaire chez 60% des cas. 239 patients avaient une maladie de Crohn soit 55%, et 199 avaient une rectocolite hémorragique soit 45%. L'atteinte intestinale était dominée par la forme iléo colique pour les patients Crohn (20 %) et par la rectite isolée pour ceux qui avaient une RCH (18%). La durée d'évolution de la maladie depuis le moment du diagnostic variait de 1 mois à 18 ans. Les MED étaient concomitantes de la première poussée digestive chez 56 malades (32%).

Les MED étaient présentes chez 180 patients (soit 40 % des cas de notre série), dominées par l'atteinte articulaire suivie par les signes oculaires, puis dermatologiques. Les signes articulaires axiaux ont été dominés par la sacroïlite et la spondylarthrite ankylosante (SPA). Pourtant les signes articulaires périphériques étaient les plus fréquents dans notre série. L'atteinte oculaire était soit asymptomatique découverte lors d'un examen ophtalmologique fortuitement soit révélée par des signes fonctionnels atypiques.

L'atteinte cutanéomuqueuse a été retrouvée dans 13% des cas, présentée essentiellement par un érythème noueux chez 7 patients, des aphtes buccaux chez 6 patients, un pyoderma gangrenosum chez 4 patients. Trois patients ont présenté des bronchectasies, et six cas de cholangite sclérosante primitive (CSP) ont été retrouvés dans notre série, dont un malade crohn et 5 malades RCH. Par ailleurs, une

thrombose veineuse superficielle a été notée dans un seul cas et une thrombose du sinus caverneux a été également notée chez un seul cas.

### CONCLUSION

Les manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques sont fréquentes, multiples et variées. Elles sont parfois plus préoccupantes que la maladie elle-même, et sont souvent dominées par les atteintes articulaires, dermatologiques et cutanées. Leur évolution est le plus souvent parallèle à la poussée digestive, mais elles peuvent avoir une évolution indépendante. Elles sont généralement sensibles au traitement de la maladie digestive. Néanmoins, leur survenue peut nécessiter parfois une modification de la stratégie thérapeutique.

MOTS CLES : RCH – CROHN- Manifestation extra-digestive-segment antérieur Oculaire –Atteinte ostéo-articulaire-Traitement

### INTRODUCTION:

Les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) seraient secondaires probablement à une réponse inadaptée du système immunitaire local (muqueux) à un antigène luminale (rôle de la barrière intestinale et de la flore intestinale) chez un patient génétiquement prédisposés (présence de l'antigène HLA B27 ou mutations du gène CARD15)[1]. D'une étiopathogénie restant inconnue et plurifactorielle, les MICI (la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) se caractérisent par une évolution par poussées entrecoupées de périodes de rémissions. Leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments dont les manifestations extra-digestives (MED). En effet les MED des MICI sont fréquentes et multiples, plus de 170 manifestations systémiques sont rapportées dans la littérature survenant chez plus de 40 % des malades MICI [2]. Généralement dominées par les atteintes articulaires, dermatologiques et ophtalmologiques, les MED des MICI évoluent le plus souvent parallèlement à l'activité de la maladie intestinale, sont parfois révélatrices posant des problèmes diagnostiques.

Nous rapportons une série rétrospective de 438 cas de MICI sur 10 ans, dont 180 avaient des manifestations extra-digestives et nous nous proposons d'en analyser les aspects diagnostiques et thérapeutiques. L'objectif principal de ce travail est de déterminer les caractères épidémiologiques, clinico-paracliniques, et évolutifs des MED au cours des MICI à la lumière de la littérature actuelle.

### MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle à visée descriptive et analytique, portant sur une série de 438 patients suivis pour maladies inflammatoires chroniques de l'intestin au Centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech. L'étude étalée sur 9 ans, de janvier 2010 jusqu'à décembre 2019, s'est déroulée au service de service d'hépatogastro-entérologie à l'hôpital ARRAZI. Nous avons inclus dans notre série tous les cas de MICI dont le diagnostic était retenu sur des arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques et qui présentent des manifestations extra-digestives. Ainsi ont été exclus tous les dossiers inexploitable, et les patients dont le diagnostic de MICI n'était pas certain.

Une fiche d'exploitation de l'ensemble des variables en rapport avec le patient d'une part et sa maladie d'une autre part, a été choisie comme moyen d'investigation. Cette dernière contenait des paramètres clinico-biologiques, morphologiques, thérapeutiques et évolutifs permettant le recueil et l'analyse multimodale de l'ensemble des signes extra digestifs des MICI présentés par nos malades depuis leur diagnostic. La collecte des données a été faite à partir des registres d'hospitalisation, des dossiers médicaux des patients, et le système informatisé «Hosix» pour les données biologiques et morphologiques, L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS version 19.0. L'analyse descriptive a consisté en un calcul des fréquences absolues et relatives pour les variables qualitatives, et des paramètres de positionnement et de dispersion pour les variables quantitatives (moyenne, écart-type). Le recueil des données socio démographiques, cliniques et paracliniques a été fait

en prenant en considération les règles globales d'éthiques relatives au respect de la confidentialité et la protection des données propres aux patients.

## RESULTATS

### I. Données épidémiologiques :

Les manifestations extra-digestives étaient présentes chez 40 % de notre série (soit 175 cas des 438 cas de MICI), dont 239 de maladie de Crohn soit 55%, et 199 de rectocolite hémorragique soit 45% durant la période de l'étude. Les manifestations extradigestives notées chez les 175 cas de notre série (76 RCH ; 99 MC), étaient dominées par l'atteinte articulaire suivie par les signes oculaires, puis dermatologiques (graphique1).. L'âge moyen des patients atteints de MICI avec manifestations extra-digestives était de 34,2 ans (32 ans pour la MC et 33,2 ans pour la RCH) avec des extrêmes allant de 16 ans à 70 ans. Cinquante-huit patients (33,1%) avaient un âge compris entre 31 et 40 ans et dix patients (5,7%) avaient moins de 20 ans. Une légère prédominance féminine a été notée avec 54,8 % des femmes expliquant un sexe-ratio (H/F) de 0,8. L'origine urbaine était de loin majoritaire chez 60% des cas. L'analyse sectorielle du niveau socio-économique (NSE) a montré que 40% de nos patients étaient de bas NSE, 32% d'un NSE moyen et 28 % étaient de haut NSE. 239 patients avaient une maladie de Crohn soit 55%, et 199 avaient une rectocolite hémorragique soit 45%. Les MED étaient présentes chez 180 patients (soit 40 % des cas de notre série), dominées par l'atteinte articulaire suivie par les signes oculaires, puis dermatologiques (Tableau I).

LES MANIFESTATIONS EXTRA INTESTINALES	CROHN	RCH	Total
Articulaires	61(35%)	54(31%)	115(66%)
Oculaires	16(9%)	14(8%)	30(17%)
Dermatologiques	13(7%)	9(5%)	22(13%)
Hépatobiliaires	1(0,6%)	5(3%)	6(3%)
Thromboemboliques	2(1%)	0(0%)	2(1%)
Respiratoires	1(0,6%)	4(2%)	5(3%)
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>86</b>	<b>180</b>

Tableau I : les différents types de manifestations extra-digestives en fonction du type MICI (180 cas de notre série)

### II. Caractère de l'atteinte digestive :

L'atteinte intestinale était dominée par la forme iléo colique pour les patients Crohn (35 malades soit 20 %) et par la rectite isolée pour ceux qui avaient une RCH (31 malades RCH soit 18%). La durée d'évolution de la maladie depuis le moment du diagnostic variait par ailleurs de 1 mois à 18 ans avec un nombre de poussées allant de 2 à plus de 10 poussées entrecoupées de périodes de rémission. L'évaluation de la gravité de la MC, appréciée par l'indice de Best (CDAI), note que le ¼ des patients avaient une maladie sévère au moment du diagnostic (CDAI supérieure à 450) (Figure 1).

Pour la RCH, un score de Truelove et witts modifié, compris entre 10 et 12 (poussée sévère) a été noté dans 37 cas (48,6%). Les complications liées aux MICI étaient dominées par les fistules entérocutanées et les dénutritions (Tableau II).

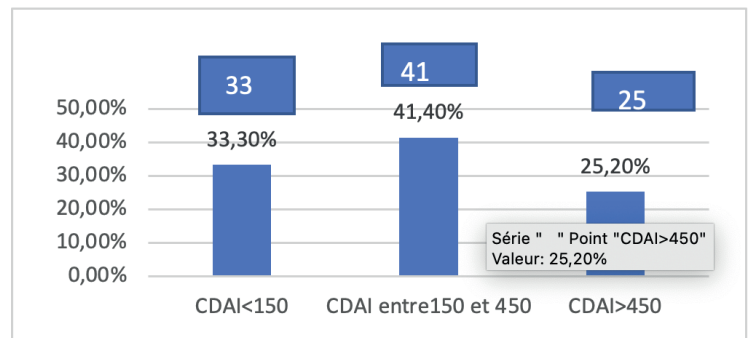


Figure 1 : score de Best (CDAI) chez les patients de notre série ayant une MC

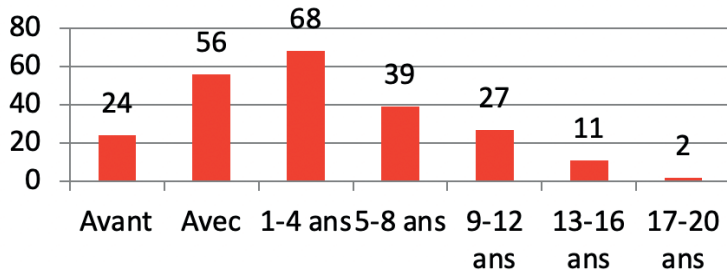
Complications	CROHN(%)	RCH(%)
Fistule	10(6%)	1(0,5)
Sténose intestinale	9(5%)	0(0%)
Péritonite par perforation	0(0%)	1(0,5%)
Occlusion et sub-occlusion	3(2%)	2(6%)
Dénutrition	16(9%)	8(5%)
Abcès	7(4%)	1(0,5%)
Hémorragies abondantes	0(0%)	1(0,5%)

Tableau II: Répartition topographique des lésions.

### III. Étude clinique et paraclinique:

Les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont apparues avant le diagnostic de la MICI chez 24 patients (10 RCH; 14 MC), soit 13.7 %. Elles étaient concomitantes de la première poussée digestive chez 56

malades (32%). Leur apparition après le diagnostic de MICI dans 38,8 % des cas avec un délai d'apparition variable (Figure 2).



**Figure 2 : Délai entre le diagnostic de la MICI et l'apparition de la manifestation extradigestive**

Les signes articulaires axiaux ont été dominés par la sacroïlite et la spondylarthrite ankylosante (SPA). Vingt et un patients (11 RCH ; 10 MC) soit 12 % ont présenté une sacroïlite bilatérale isolée. L'examen radiologique a mis en évidence une sacroïlite stade II dans 4 cas, stade III dans 3 cas, et stade IV dans 2 cas avec ankylose et fusion des berges.

Dix-sept patients (soit 9 % de notre série) ont présenté une SPA (10MC, 7RCH), et 16 patients avaient des rachialgies inflammatoires localisées type raideur rachidienne, et douleurs enthésopathiques. Le diagnostic de SPA était retenu en respectant les critères d'AMOR.

L'atteinte articulaire périphérique était la plus fréquente dans notre série. Soixante-neuf patients ont rapporté des arthralgies dont cinquante avaient des gonalgies et 28 une atteinte des chevilles et des poignets. Les radiographies ont été réalisées chez 22 patients et n'ont révélé aucune anomalie radiologique. L'oligo-arthrite est retrouvée chez 5 patients parmi les 8 ayant présenté des arthrites.

L'atteinte oculaire était soit asymptomatique découverte lors d'un examen ophtalmologique fortuitement soit révélée par des signes fonctionnels à type d'une diminution de l'acuité visuelle, d'une rougeur, ou de larmoiement (tableau III). Le diagnostic est confirmé par l'examen ophtalmologique avec la lampe à fente et le fond d'œil.

Signes fonctionnels	Nombre		Pourcentage	
	CROHN	RCH	CROHN	RCH
Absent	2	1	2,02%	1,3%
Diminution de l'acuité visuelle	6	4	6,06%	5,2%
rougeur	8	5	8,08%	6,5%
Larmoiement	1	1	1,01%	1,3%
Picotement	3	2	3,03%	2,6%
douleur	2	1	1,01%	1,3%

**Tableau III : fréquence des signes fonctionnels oculaires au cours des MICI**

L'atteinte cutanéomuqueuse a été retrouvée dans 13% des cas, présentée essentiellement par un érythème noueux chez 7 patients, des aphtes buccaux chez 6 patients, un pyoderma gangrenosum chez 4 patients (Figure 3) et des lésions de psoriasis chez 3 patients.

Trois patients de notre série ont présenté des bronchectasies. Le tableau clinique était fait de bronchorrhée matinale et de dyspnée. L'examen clinique trouvait une distension thoracique et des râles crépitants. Les radiographies de thorax montraient des dilatations des bronches. Six cas de cholangite sclérosante primitive (CSP) ont été trouvés dans notre série, dont un malade crohn et 5 malades RCH, révélées par un prurit et une cholestase biologique chez 4 patients. La cholangio-IRM a été faite chez tous ces patients. Une thrombose veineuse superficielle a été notée dans un seul cas et une thrombose du sinus caverneux a été également notée chez un seul cas.



**Figure 3 : pyoderma gangrenosum**

#### IV. La prise en charge

Les modalités thérapeutiques médicales dans notre série étaient conformes aux recommandations des sociétés savantes et des conférences d'experts avec contextualisation au cas par cas. Les gestes chirurgicaux effectués chez nos malades sont présentés dans

le tableau IV. Pour les moyens endoscopiques, deux cas de sténose rectale et iléale ont bénéficié d'une dilatation au ballonnet.

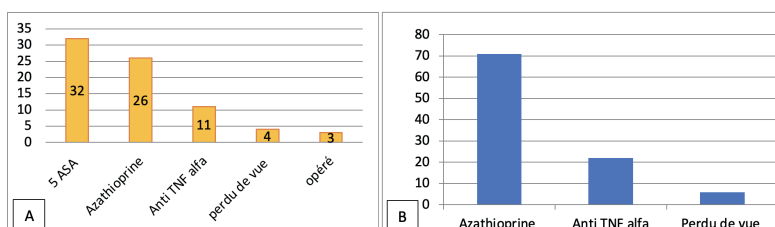
Geste effectués	Nombre de cas
La résection iléo-caecale	11 (6%)
Résection iléale	1 (0,5%)
L'hémi-colectomie	5 (3%)
Drainage d'abcès, drainage de trajet fistuleux	6 (3%)
Mise à plat du trajet fistuleux	10 (6%)
Colectomie subtotale + iléosigmoïdostomie	7 (4%)
Colectomie totale	1 (0,5%)

**Tableau IV: gestes chirurgicaux effectués chez les malades**

### Traitement de l'atteinte luminale des MICI

Vingt patients soit 13% des malades RCH qui ont présenté des poussées minimales à modérées ont été mis sous 5 ASA /sulfo salazopyrine avec traitement local à base de corticoïdes. Une bonne réponse a été notée dans 14 cas, un échec chez 6 cas ayant justifié une corticothérapie, dont 4 cas ont eu une bonne réponse secondaire, et 2 cas d'échec justifiant la chirurgie chez le premier et les anti-TNF chez le deuxième.

La corticothérapie parentérale était le traitement de première ligne dans les formes sévères soit 22 cas de RCH de notre série. Une bonne réponse a été notée chez 14 patients avec échec chez 8 patients dont 5 ont été traités par cyclosporine puis IS (Azathioprine) avec recours à la chirurgie chez 3 patients. Les traitements d'entretien sont présentés dans la figure 4.



**Figure 4 : Traitement d'entretien dans notre série pour la RCH A et la MC B**

Pour la MC, 30 cas (soit 17%) ayant présenté des poussées ont été mis sous corticothérapie orale ou parentérale. 18 patients ont bien répondu au traitement avec 4 cas de corticodépendance et échec chez 8 malades dont 2 ont été mis sous cyclosporine, 4 sous

anti TNF alpha et recours à la chirurgie chez deux autres (figure 4).

### Traitement des manifestations extra digestives :

Parmi les cas d'atteinte articulaire axiale, 12 patients ont été mis sous antalgiques et 2 ont bénéficié de séances de kinésithérapie. La réponse au traitement était favorable dans 10 cas, les arthrites périphériques ainsi que la douleur rachidienne ont diminué progressivement d'intensité parallèlement aux poussées digestives. Cependant chez les autres patients, la SPA a évolué pour son propre compte.

En plus des dérivés salicylés prescrits pour leur maladie intestinale, le recours aux AINS était nécessaire chez 4 cas pour les signes articulaires périphériques. 15 patients étaient mis sous-antalgiques, les autres n'en avaient pas besoin. La réponse était favorable chez la majorité des patients, les signes articulaires ont disparu après quelques jours de traitement sans aggravation. Ar ailleurs la mal observance n'a pas permis un bonne évaluation chez les autres patients perdus de vu.

La corticothérapie locale (collyres ophtalmiques) a été prescrite chez les malades ayant une épisclérite, et/ou une uvéite. la régression des signes cliniques était notée chez 16 patients. Quant aux manifestations dermatologiques de notre série, 12 patients ont bénéficié d'un traitement spécifique pour les atteintes dermatologiques en plus du traitement de la poussée digestive. les 7 patients ayant un érythème noueux ont bénéficié d'un repos au lit pendant 3 semaines avec reprise progressive de l'activité en évitant la station debout prolongée en plus d'un traitement antalgique. Les 4 patients présentant un pyoderma gangrenosum, ont reçu une corticothérapie générale, une antibiothérapie et des soins locaux, et un patient a été mis sous anti-TNF. Les 3 cas de psoriasis ont reçu des dermocorticoïdes. L'évolution a été favorable dans tous les cas.

Les patients ayant présenté une CSP ont été mis sous acide ursodésoxycholique (AUDC) avec bonne réponse dans 2 cas. De même, l'évolution était favo-

nable pour les 2 cas de thrombose veineuse superficielle et du sinus caverneux sous anticoagulants.

## DISCUSSION

La physiopathologie des manifestations extradigestives (MED) des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) n'est pas bien comprise. Les mécanismes immunologiques sont probablement responsables de la plupart d'entre eux. La probabilité de développer une réponse auto-immune augmente avec la présence de protéines étrangères ou des produits bactériens dans la muqueuse intestinale [4] [5].

Globalement, environ un tiers des patients atteints de MICI développent des manifestations extra-digestives [6]. Leur prévalence dans la plupart des travaux publiés variait de 21% à 41%[7]. Dans notre série, elle était aux alentours de 41 %, avec une relative élévation expliquée par la longue durée étalée sur 10 ans et la diversité des manifestations étudiés. Des résultats comparables ont été rapportés par une étude italienne publiée en 2014 avec une prévalence de 40,6% [8]. Les principales MED associées aux MICI sont récapitulées dans (Figure 5) [8].

Lésions	
Cutanéomuqueuses	Aphtes buccaux (RCH = MC) <sup>a</sup> Érythème noueux (MC +++) <sup>a</sup> <i>Pyoderma gangrenosum</i> (RCH+++) <sup>a</sup> Syndrome de Sweet (RCH+++)
Articulaires	Rhumatismes axiaux : pelvispondylites Rhumatismales, sacro-iliites Articulaires périphériques : oligo ou polyarthrite séronégative <sup>a</sup>
Hépatobiliaires	Stéatose (par déficit nutritionnel), amylose hépatite de type AA, hépatite auto-immune, cirrhose, pancréatite aiguë ou chronique Cholangite sclérosante (RCH+++) <sup>a</sup> : risque de cholangiocarcinome
Oculaires	Uvéite antérieure récidivante Sclérite et épisclérite <sup>a</sup>
Pulmonaires (RCH+++)	Bronchiolite oblitérante Bronchectasies Pneumopathie interstitielle, à éosinophiles
Thromboses	Thromboses artérielles, thromboses veineuses profondes

MC : maladie de Crohn, RCH : rectocolite hémorragique.  
<sup>a</sup> Évolution corrélée à celle des manifestations intestinales.

**Figure 5: Les principales manifestations extradigestives rapportées au cours des MICI**

En effet, les MED des MICI sont dominées par les atteintes ostéo-articulaires, cutanées et oculaires [9] [10]. Elles sont dans la majorité des cas diagnostiqués chez les sujets âgés de 30 ans à 50 ans, avec un âge moyen de 30 ans dans la plupart des études. Dans notre série, la moyenne d'âge au diagnostic était de 34,2 ans (tableau V). Une discordance du sexe-ratio et

du type de MICI sous-jacentes a été rapportée dans la majorité des séries publiées [8]. Le délai de survenue reste variable, trois quart des manifestations extra digestives apparaissent après le diagnostic de la MICI [11].

Auteurs	Pays	Année	L'âge moyen au diagnostic	
			MC	RCH
Lakatos [12]	hongrie	2003	32,5	38,3
Zippi [8]	Italie	2014	31,9	33,1
yang [13]	Corée	2018	34,0	45,7
Luis Mendoza [14]	Espagne	2005	31	38
Pothuganti [15]	Inde	2019	32,8	33,2
Vavricka [16]	swiss	2010	41	42
Notre série	Maroc	2019	32	33,2

**Tableau V : Age moyen des patients au diagnostic selon différentes séries de la littérature**

### 1) Les manifestations rhumatologiques :

Elles sont les plus fréquentes des MED (30 à 40 %) et peuvent précéder les symptômes intestinaux. Les spondylarthrites ankylosantes (SPA) et les sacroiliites isolées constituent les formes les plus communes des atteintes axiales [17].

Dans notre série les SPA étaient présentes dans 10% des cas (7 RCH, 10MC), ce qui concorde avec les données de la littérature variant de 1 à 10% [18]. Elles sont plus fréquentes au cours de la maladie de crohn que dans la RCH [19].

La SPA au cours des MICI diffère de la SPA primitive par une fréquence moindre du sérotype HLA B 27 : "25 à 75 %" [20], une plus grande fréquence des atteintes périphériques, et une prédominance masculine moindre. Cependant son évolution reste indépendante de la MICI [19] [20]. Ses signes cliniques et radiologiques sont en tout comparables à ceux de la SPA primitive, alors que les signes fonctionnels prédominent sur le squelette axial.

Vingt et un patients de notre série (10RCH ; 11MC) avaient une sacroiliite soit 12% des cas. La corrélation entre l'étendue, la gravité de l'atteinte digestive et la survenue de sacroiliite n'est pas établie [21]. La sacroiliite isolée est plus fréquente au cours de la MC (5% à 20%) par rapport à la RCH (2% à 6%) sauf dans l'étude de salvarani et al [22]. La sacroiliite est habituellement asymptomatique et de découverte fortuite sur des radiographies standards dans 18 % des cas [23], par TDM dans environ 30% des cas, ou par IRM

à un stade précoce où les anomalies sont infra radiologiques [24].

L'atteinte articulaire périphérique est généralement séronégative, affecte 5% à 10% des patients atteints de RCH et 10% à 20% des patients avec MC, touche le plus souvent les grosses articulations des membres chez des patients avec atteinte colique, et périnéale. Habituellement associées à une synovite et des arthralgies inflammatoires, les poussées du rhumatisme périphérique sont souvent contemporaines aux poussées digestives et régressent en général avec le traitement de la MICI.

## 2) Les manifestations cutanéomuqueuses :

Les lésions dermatologiques que l'on peut observer aux cours des MICI sont très variées[3]. On distingue classiquement, les lésions dites «réactionnelles », et les lésions «granulomateuses» au cours de la MC [25].

L'association des aphtes et des MICI est bien connue, cependant la relation avec leur évolutivité est loin d'être constante [26]. Une aphtose bipolaire, avec atteinte génitale, peut également survenir au cours de la MC [27], pourtant la recherche d'une MICI n'est justifiée qu'en présence de symptômes digestifs [25]. De diagnostic clinique, la poussée de l'érythème noueux est le plus souvent unique à l'occasion d'une poussée digestive [28], généralement pendant la première année d'évolution d'une MICI déjà diagnostiquée[29].

Le pyoderma gangrenosum représente le deuxième tableau cutanéé courant des MICI, plus sévère et parfois plus invalidant que la maladie intestinale elle-même[30] [31]. Il est observé dans 3 à 8 % des cas [31] et plus fréquent au cours de la RCH (5 à 20%) que dans la MC (1% –2%) [7] [32]. Généralement associée à une atteinte colique étendue [31], le Pyoderma Gangrenosum apparaît en moyenne après une dizaine d'années d'évolution de la MICI, le plus souvent au cours d'une poussée digestive[33]. Son évolution peut également être indépendante dans 30 % des cas [33].

L'association des MICI avec le psoriasis est à la fois génétiquement et immunologiquement liée [33].

## 3) Les manifestations oculaires

L'uvéite antérieure survient jusqu'à 17% de la population souffrante de MICI [34]. Dans notre série, 10 patients ont présenté une uvéite antérieure dont 6 avaient une MC et 4 avaient une RCH. L'uvéite antérieure non granulomateuse, à type d'iritis ou d'irido-cyclite, avec ou sans hypopion, est la forme la plus courante [35], survenant au décours de la poussée inflammatoire intestinale[25]. L'épisclérite est rapportée chez jusqu'à 29% des cas MICI[36] [37]. En outre, la conjonctivite reste la cause la plus fréquente des yeux rouges chez la population MICI[38]. Dans notre série, 11 patients (6 RCH ; 5 MC) avaient une conjonctivite allergique, soit 6 % des cas.

## 4) Les manifestations hépatobiliaires

Environ 70% à 80% des patients atteints de CSP ont une MICI concomitante et plus de 7% des patients atteints de MICI développeront une CSP [39]. Elle est dix fois plus fréquente quand les lésions dépassent l'angle colique gauche [40]. L'hépatite granulomateuse quant à elle, est une manifestation rare de la maladie de crohn rapportée chez moins de 1 % des cas [41]. Son diagnostic repose sur l'histologie caractérisée par la présence des granulomes hépatiques semblant refléter ceux dans l'intestin[42]. L'hépatite active chronique auto-immune survient également dans 1% des cas de MICI, plutôt fréquente dans la RCH [41]. Sa présentations est souvent dominée par un syndrome de cholestase clinique et biologique avec en particulier l'augmentation des phosphatases alcalines sériques [43] [44].

## 5) Les manifestations thromboemboliques

Les accidents thromboemboliques sont notés chez 10% à 13% chez les patients MICI[45]. Il s'agit principalement de thromboses veineuses et plus rarement de thromboses artérielles [46][47]. l'incidence est un peu plus élevée au cours de la MC [46]. Une corrélation

avec l'étendue et la localisation de la maladie a été décrite, [48] [49] [46]. Ainsi les MICI compliquées (fistule, sténose, abcès), l'utilisation de corticostéroïdes [50] et l'hospitalisation récente pour MICI [51] sont toutes associées à un risque accru de thrombose [45].

## 6) Les manifestations pancréatiques

Ball et al ont été les premiers à décrire la relation entre les MICI et la pancréatite chronique. Le risque de pancréatite semble être légèrement plus élevé avec la MC que pour la RCH [52]. Elle se caractérise par la présence d'anomalies des canaux pancréatiques, parfois un schéma pseudo tumoral, et dans la plupart des cas, absence de calcification parenchymateuse[53]. Souvent asymptomatique[54], l'atteinte pancréatique peut survenir en l'absence de toute lésion hépatique, responsable en revanche d'un syndrome de malabsorption marqué [55].

Le risque de la pancréatite aiguë semble être 3 fois plus élevé pour les personnes atteintes de la maladie de Crohn et 2 fois plus élevé pour la RCH, par rapport à la population générale[56][57]. Le diagnostic repose sur la présence d'au moins deux des trois critères de diagnostic: douleur pancréatique, un taux élevé de lipase (supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale) et des modifications de la tomodensitométrie abdominale, en absence des autres causes de la pancréatite aiguë (lithiase biliaire, alcool, hypercalcémie, hypertriglycéridémie[58].

## 7) Les manifestations hématologiques

L'anémie survient chez 18% à 32% des patients atteints de MICI. Son mécanisme est souvent multifactorielle (inflammatoire, carenciel, toxique, et auto-immun). L'anémie hémolytique auto-immune (AHA) est un type d'anémie rare observé le plus souvent chez les patients atteints de la RCH [59] [60]. Son diagnostic étiologique repose sur le test de coombs direct qui permet souvent la détection d'anticorps liés aux érythrocytes [61] [59].

La purpura thrombopénique immunitaire est caractérisé par un taux faible de plaquettes sanguines, des

mégacaryocytes normaux à augmentés au myélogramme en absence de splénomégalie, son association au MICI est également rare[62]. Le tableau clinique souvent très diversifié [63]. Les examens paracliniques comprennent la numération formule sanguine, le dosage d'anticorps, le frottis sanguin (afin d'évaluer la présence des schizocytes, la morphologie et la quantité des plaquettes)[64].

## 8) Les manifestations cardiaques

La myocardite est définie comme une inflammation des myocytes et du tissu interstitiel. sa médiation auto-immune générée par l'exposition aux auto-antigènes peut expliquer son risque plus élevé chez la population MICI [65] [66]. Il n'existe pas de forme clinique ou anatomopathologique typique de myocardite liée à une MICI [66]. L'évolution peut être parallèle ou indépendante de la MICI, et parfois à distance d'une poussée de celle-ci[67]. Aucun cas de myocardite n'a été détecté dans notre série.

La péricardite représente la manifestation cardiovasculaire la plus courante dans les MICI[68]. Son incidence est légèrement plus élevée dans la RCH que dans la MC[69]. Le diagnostic repose sur l'électrocardiogramme notant des troubles de repolarisation. l'échocardiographie-doppler, la radio thorax le recours à la ponction péricardique voire même la biopsie péricardique peuvent être indispensable dans certains cas[70].

## 9) Les manifestations rénales

Intéressant environ 4 à 23% des patients atteints de MICI, La néphrite tubulo-interstitielle est une lésion des tubules rénaux et de l'interstitium qui induit une réduction de la fonction rénale, souvent associée à la maladie de crohn [71]. Sa symptomatologie peut être non spécifique et les symptômes sont souvent absents sauf en cas d'insuffisance rénale ou de nombreux patients développent une polyurie et une nycturie [72] [73]. Le diagnostic repose sur l'augmentation des marqueurs tubulaires qui est liée à l'activité de la maladie[72].

La glomérulonéphrite quant à elle est une forme d'inflammation non suppurative des capillaires glomérulaires



résultante d'un mécanisme immun[72]. Son tableau clinique comprend l'hématurie, l'oligurie, la protéinurie, et l'œdème[74] [75]. Les patients ont souvent une insuffisance rénale sévère avec une créatinine sérique élevée, L'histologie varie d'une glomérulonéphrite à lésions minime à une glomérulonéphrite rapidement progressive. L'incidence de l'amylose rénale au cours des MICI reste proche de 1% (32). Dans notre série on n'a pas relevé de cas d'amylose.

## 10) Les manifestations broncho-pulmonaires

La bronchiectasie est la manifestation pulmonaire la plus fréquente, elle est associée le plus souvent à la RCH[76], sa fréquence est de 22%[77]. Le diagnostic dépend de la visualisation des changements typiques par rapport aux explorations radiologiques ou histologiques antérieures. La bronchite chronique est la deuxième manifestations par ordre de fréquence 20%[77]. L'exacerbation est souvent parallèle aux symptômes intestinaux. Les Pneumopathies interstitielles, les pleurésies et les sténoses trachéales sont également rapportées chez la population MICI.

## CONCLUSION

Les manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques sont fréquentes, multiples et variées. Elles sont parfois plus préoccupantes que la maladie elle-même, et sont souvent dominées par les atteintes articulaires, dermatologiques et cutanées. La pathogénie des atteintes systémiques de ces MICI n'est pas univoque et fait intervenir des mécanismes de nature inflammatoire, auto-immune, infectieuse. Leur évolution est le plus souvent parallèle à la poussée digestive, mais elles peuvent avoir une évolution indépendante. Elles sont généralement sensibles au traitement de la maladie digestive. Néanmoins, leur survenue peut nécessiter parfois une modification de la stratégie thérapeutique. Enfin, les manifestations extra-digestives des maladies inflammatoires chroniques doivent être reconnues et recherchées malgré leur polymorphisme afin d'optimiser leur prise en charge qui doit être pluridisciplinaire.

## REFERENCES

- [1] X. Puéchal et E. Dernis, « Manifestations articulaires des affections intestinales », EMC-Rhumatologie-Orthopédie, vol. 2, no 6, p. 582-591, 2005.
- [2] H. Elloumi, M. B. Hmida, S. B. Hmida, A. Belkhamisa, S. Bouaziz, et I. Cheikh, « Les manifestations extra-digestives au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: étude de 76 patients », La Revue de Médecine Interne, vol. 37, p. A148-A149, 2016.
- [3] D. Farhi, J. Cosnes, S. Aractingi, et K. Khosrotehrani, « Manifestations cutanées associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales », Annales de Dermatologie et de Vénérologie, vol. 136, no 11, p. 828-833, nov. 2009, doi: 10.1016/j.ann-der.2008.10.045.
- [4] S. Bar Yehuda et al., « The Association of Inflammatory Bowel Diseases with Autoimmune Disorders: A Report from the epi-IIRN », Journal of Crohn's and Colitis, vol. 13, no 3, p. 324-329, mars 2019, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy166.
- [5] R. B. Sartor, « Colitis in HLA-B27/β 2 Microglobulin Transgenic Rats », International Reviews of Immunology, vol. 19, no 1, p. 39-50, janv. 2000, doi: 10.3109/08830180009048388.
- [6] J. S. Levine et R. Burakoff, « Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease », Gastroenterol Hepatol (N Y), vol. 7, no 4, p. 235-241, avr. 2011.
- [7] C. N. Bernstein, J. F. Blanchard, P. Rawsthorne, et N. Yu, « The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study », Am J Gastroenterology, vol. 96, no 4, p. 1116-1122, avr. 2001, doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03756.x.
- [8] M. Zippi et al., « Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients », World Journal of Gastroenterology, vol. 20, no 46, p. 17463-17467, déc. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17463.
- [9] F. A. Jose et al., « Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease », Inflammatory Bowel Diseases, vol. 15, no 1, p. 63-68, janv. 2009, doi: 10.1002/ibd.20604.

- [10] A. Repiso et al., « Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors », *Rev. esp. enferm. dig.*, vol. 98, no 7, juill. 2006, doi: 10.4321/S1130-01082006000700004.
- [11] S. R. Vavricka et al., « Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort », *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 21, no 8, p. 1794-1800, août 2015, doi: 10.1097/MIB.0000000000000429.
- [12] L. Lakatos, « Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study », *WJG*, vol. 9, no 10, p. 2300, 2003, doi: 10.3748/wjg.v9.i10.2300.
- [13] B. R. Yang et al., « Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients », *PLoS ONE*, vol. 13, no 7, p. e0200363, juill. 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0200363.
- [14] J. Luis Mendoza, R. Lana, C. Taxonera, C. Alba, S. Izquierdo, et M. Díaz-Rubio, « Manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal: diferencias entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa », *Medicina Clínica*, vol. 125, no 8, p. 297-300, sept. 2005, doi: 10.1157/13078423.
- [15] D. D. R. Pothuganti et D. S. S. Bondalapati, « A Prospective Study of Extra Intestinal Manifestations in Ulcerative Colitis », p. 4.
- [16] S. Vavricka et al., « Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Frequency and risk factors in 950 patients of the Swiss IBD cohort study », *Zeitschrift Fur Gastroenterologie - Z GASTROENTEROLOG*, vol. 48, août 2010, doi: 10.1055/s-0030-1263673.
- [17] R. D'Inca, M. Podswiadek, A. Ferronato, L. Punzi, M. Salvagnini, et G. C. Sturniolo, « Articular manifestations in inflammatory bowel disease patients: A prospective study », *Digestive and Liver Disease*, vol. 41, no 8, p. 565-569, août 2009, doi: 10.1016/j.dld.2009.01.013.
- [18] T. S. Rodríguez-Reyna, C. Martínez-Reyes, et J. K. Yamamoto-Furusho, « Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease », *WJG*, vol. 15, no 44, p. 5517, 2009, doi: 10.3748/wjg.15.5517.
- [19] N. Sens, « Évaluation d'un outil de dépistage des spondyloarthrites chez des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin », p. 79.
- [20] K. de Vlam, H. Mielants, C. Cuvelier, F. De Keyser, E. M. Veys, et M. De Vos, « Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association », *J. Rheumatol.*, vol. 27, no 12, p. 2860-2865, déc. 2000.
- [21] E. S. Mota et al., « Manifestações extra-intestinais em doença de Crohn e retocolite ulcerativa: prevalência e correlação com o diagnóstico, extensão, atividade, tempo de evolução da doença », *Rev. bras. colo-proctol.*, vol. 27, no 4, p. 349-363, déc. 2007, doi: 10.1590/S0101-98802007000400001.
- [22] C. Salvarani, I. G. Vlachonikolis, D., « Musculoskeletal Manifestations in a Population-based Cohort of Inflammatory Bowel Disease Patients », *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 36, no 12, p. 1307-1313, janv. 2001, doi: 10.1080/003655201317097173.
- [23] O. Kelly, N. Li, J. Chan, R. Inman, et M. S. Silverberg, « Su1832 Sacroiliitis is underrecognized in Inflammatory Bowel Disease and is Associated With Previous Arthritis and Inflammatory Crohn's Phenotype », *Gastroenterology*, vol. 150, no 4, p. S565, avr. 2016, doi: 10.1016/S0016-5085(16)31931-X.
- [24] O. B. Kelly, N. Li, M. Smith, J. Chan, R. D. Inman, et M. S. Silverberg, « The Prevalence and Clinical Associations of Subclinical Sacroiliitis in Inflammatory Bowel Disease », *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 25, no 6, p. 1066-1071, mai 2019, doi: 10.1093/ibd/izy339.
- [25] G. Gay, F. Granel, et D. Regent, « Manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) », *Acta Endosc*, vol. 29, no 3, p. 263-281, juin 1999, doi: 10.1007/BF03019416.
- [26] Delaporte, « muqueuses et MICI », 2015.
- [27] S. Lourenço, T. Hussein, S. Bologna, A. Sipahi, et M. Nico, « Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases », *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 24, no 2, p. 204-207, févr. 2010, doi:

- 10.1111/j.1468-3083.2009.03304.x.
- [28] M. B. Mohamed, « Haddad F, Benkhaloune L, Nadir S, Cherkaoui A. », 2004.
- [29] Delaporte, « (2001/11) Manifestations cutanéomuqueuses des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin », 2001. <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2001-1/200111-manifestations-cutaneo-muqueuses-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin.html> (consulté le 5 février 2020).
- [30] S. Danese, « Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease », *WJG*, vol. 11, no 46, p. 7227, 2005, doi: 10.3748/wjg.v11.i46.7227.
- [31] B. L. Huang, S. Chandra, et D. Q. Shih, « Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease », *Front. Physio.*, vol. 3, 2012, doi: 10.3389/fphys.2012.00013.
- [32] L. B. Trost, « Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease », *Postgraduate Medical Journal*, vol. 81, no 959, p. 580-585, sept. 2005, doi: 10.1136/pgmj.2004.031633.
- [33] A. V. Marzano, A. Borghi, A. Stadnicki, C. Crosti, et M. Cugno, « Cutaneous Manifestations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Clinical Features, and Therapy », *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 20, no 1, p. 213-227, janv. 2014, doi: 10.1097/01.MIB.0000436959.62286.f9.
- [34] S. Larsen, K. Bendtzen, et O. H. Nielsen, « Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Epidemiology, diagnosis, and management », *Annals of Medicine*, vol. 42, no 2, p. 97-114, janv. 2010, doi: 10.3109/07853890903559724.
- [35] Z. Chaoui, A. Bernoussi, M. Belmekki, et A. Berraho, « Uvéites et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : à propos de 3 cas », *Journal Français d'Ophthalmologie*, vol. 28, no 8, p. 854-856, oct. 2005, doi: 10.1016/S0181-5512(05)81005-8.
- [36] T. Felekis et al., « Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A prospective single-center study », *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 15, no 1, p. 29-34, janv. 2009, doi: 10.1002/ibd.20584.
- [37] F. D. Ghanchi et B. J. Rembacken, « Inflammatory bowel disease and the eye », *Survey of Ophthalmology*, vol. 48, no 6, p. 663-676, nov. 2003, doi: 10.1016/j.survophthal.2003.08.004.
- [38] H. M. Leibowitz, « The Red Eye », *N Engl J Med*, vol. 343, no 5, p. 345-351, août 2000, doi: 10.1056/NEJM200008033430507.
- [39] U. Broomé et A. Bergquist, « Primary Sclerosing Cholangitis, Inflammatory Bowel Disease, and Colon Cancer », *Semin Liver Dis*, vol. 26, no 01, p. 031-041, 2006, doi: 10.1055/s-2006-933561.
- [40] O. Chazouillères, « Cholangite sclérosante », *Acta Endosc*, vol. 38, no 5, p. 452-467, nov. 2008, doi: 10.1007/s10190-008-0005-8.
- [41] M. I. Memon, B. Memon, et M. A. Memon, « Hepatobiliary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease », *HPB Surgery*, vol. 11, no 6, p. 363-371, janv. 2000, doi: 10.1155/2000/98384.
- [42] E. Schrupf et K. Elgjo, « Hepatobiliary Complications of Inflammatory Bowel Disease », p. 9, 2000.
- [43] O. Chazouillères, « Les manifestations hépatobiliaires au cours des MICI », in *Post'U FMC-HGE*, M. Greff, Éd. Paris: Springer Paris, 2009, p. 1-12. doi: 10.1007/978-2-287-99247-6\_1.
- [44] G. V. Gregorio et al., « Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study », *Hepatology*, vol. 33, no 3, p. 544-553, 2001, doi: 10.1053/jhep.2001.22131.
- [45] P. Zazos, « Inflammatory bowel disease and thromboembolism », *WJG*, vol. 20, no 38, p. 13863, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13863.
- [46] C. A. Solem, E. V. Loftus, W. J. Tremaine, et W. J. European Sandborn, « Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease », *Am J Gastroenterol*, vol. 99, no 1, p. 97-101, janv. 2004, doi: 10.1046/j.1572-0241.2003.04026.x.
- [47] M. Hudson, A. Chitolie, R. A. Hutton, M. S. Smith, R. E. Pounder, et A. J. Wakefield, « Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. », *Gut*, vol. 38, no 5, p. 733-737, mai 1996, doi: 10.1136/gut.38.5.733.
- [48] W. Miehsler, « Is inflammatory bowel disease an

independent and disease specific risk factor for thromboembolism? », *Gut*, vol. 53, no 4, p. 542-548, avr. 2004, doi: 10.1136/gut.2003.025411.

[49] S. Danese, A. Papa, S. Saibeni, A. Repici, A. Malesci, et M. Vecchi, « Inflammation and Coagulation in Inflammatory Bowel Disease: The Clot Thickens », *Am J Gastroenterol*, vol. 102, no 1, p. 174-186, janv. 2007, doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00943.x.

[50] M. D. Kappelman et al., « Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study », *Gut*, vol. 60, no 7, p. 937-943, juill. 2011, doi: 10.1136/gut.2010.228585.

[51] M. D. Kappelman et al., « Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study », *Gut*, vol. 60, no 7, p. 937-943, juill. 2011, doi: 10.1136/gut.2010.228585.

[52] T. Iida, K. Wagatsuma, D. Hirayama, Y. Yokoyama, et H. Nakase, « The Etiology of Pancreatic Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease », *JCM*, vol. 8, no 7, p. 916, juin 2019, doi: 10.3390/jcm8070916.

[53] M. Harbord et al., « The First Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease », *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 10, no 3, p. 239-254, mars 2016, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213.

[54] U. Navaneethan et B. Shen, « Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease », *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 16, no 9, p. 1598-1619, sept. 2010, doi: 10.1002/ibd.21219.

[55] A. T. R. Axon, M. G. Ashton, et D. J. Lintott, « Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease », *Clinical Radiology*, vol. 30, no 2, p. 179-182, janv. 1979, doi: 10.1016/S0009-9260(79)80146-4.

[56] J. K. Triantafillidis, P. Cheracakis, E. G. Merikas, et G. Peros, « Acute pancreatitis may precede the clinical manifestations of Crohn's disease », *Am J Gastroenterology*, vol. 98, no 5, p. 1210-1211, mai 2003, doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07436.x.

[57] P. Moolsintong, E. V. Loftus, S. T. Chari, L. J.

Egan, W. J. Tremaine, et W. J. Sandborn, « Acute Pancreatitis in

Patients With Crohn's Disease: Clinical Features and Outcomes », *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 11, no 12, p. 1080-1084, déc. 2005, doi: 10.1097/01-MIB.0000186485.30623.ad.

[58] F. Bermejo et al., « Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 28, no 5, p. 623-628, sept. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03746.x.

[59] D. Guagnozzi, « Anemia in inflammatory bowel disease: A neglected issue with relevant effects », *WJG*, vol. 20, no 13, p. 3542, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3542.

[60] D. Rigal et F. Meyer, « Anémies hémolytiques auto-immunes: diagnostic biologique et nouvelles approches thérapeutiques », *Transfusion Clinique et Biologique*, vol. 18, no 2, p. 277-285, avr. 2011, doi: 10.1016/j.tracli.2011.03.002.

[61] L. Kallel, J. Boubaker, et A. Filali, « Autoimmune hemolytic anemia in a young adult with Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis: An unusual association », *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 3, no 2, p. 134-135, juin 2009, doi: 10.1016/j.crohns.2009.01.001.

[62] H. Shaaban et M. Maroules, « A rare case of gastric Crohn's disease associated with immune thrombocytopenic purpura », *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 7, no 9, p. e401-e402, oct. 2013, doi: 10.1016/j.crohns.2013.03.015.

[63] L. M. Higuchi et al., « Inflammatory Bowel Disease Associated With Immune Thrombocytopenic Purpura in Children », *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 33, no 5, p. 582-587, nov. 2001, doi: 10.1097/00005176-200111000-00013.

[64] Netgen, « Le purpura thrombotique thrombocytopenique – un diagnostic méconnu », *Revue Médicale Suisse*, Consulté le: 29 février 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-452/Le-purpura-thrombotique-thrombocytopenique-un-diagnostic-meconnu>

- [65] D.-M. Bunu et al., « Cardiovascular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Preventive Strategies », *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2019, p. 3012509, janv. 2019, doi: 10.1155/2019/3012509.
- [66] S. Le Mener, S. Huynh-Moynot, J.-A. Bronstein, U. Vinsonneau, et Z. Richert, « Les myocardites aiguës compliquant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : à propos de deux observations », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 33, no 10, p. 583-585, oct. 2012, doi: 10.1016/j.rev-med.2012.07.015.
- [67] S. Ardizzone, P. S. Puttini, A. Cassinotti, et G. B. Porro, « Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease », *Digestive and Liver Disease*, vol. 40, p. S253-S259, juill. 2008, doi: 10.1016/S1590-8658(08)60534-4.
- [68] J. Aarestrup, T. Jess, C. J. Kobylecki, B. G. Nordestgaard, et K. H. Allin, « Cardiovascular Risk Profile Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study of More Than 100 000 Individuals », *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 13, no 3, p. 319-323, mars 2019, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy164.
- [69] T. Molnar, M. Hogye, F. Nagy, et J. Lonovics, « Pericarditis associated with inflammatory bowel disease: case report », *Am J Gastroenterology*, vol. 94, no 4, p. 1099-1100, 2000, doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.1023\_b.x.
- [70] L. T. Cooper et al., « The Role of Endomyocardial Biopsy in the Management of Cardiovascular Disease », *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 50, no 19, p. 1914-1931, nov. 2007, doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.008.
- [71] J. M. Ambruzs et C. P. Larsen, « Renal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease », *Rheumatic Disease Clinics of North America*, vol. 44, no 4, p. 699-714, nov. 2018, doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.007.
- [72] D. Corica et C. Romano, « Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases », *ECCOJC*, vol. 10, no 2, p. 226-235, févr. 2016, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv138.
- [73] A. M. Waters, M. Zachos, A. M. Herzenberg, E. Harvey, et N. D. Rosenblum, « Tubulointerstitial nephritis as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease », *Nat Rev Nephrol*, vol. 4, no 12, p. 693-697, déc. 2008, doi: 10.1038/ncpneph0955.
- [74] K. Katsanos et E. Tsianos, « The kidneys in inflammatory bowel disease », *Annals of Gastroenterology*, vol. 15, p. 41-52, janv. 2002.
- [75] M. J. Forshaw, O. Guirguis, et T. W. Hennigan, « IgA nephropathy in association with Crohn's disease », *Int J Colorectal Dis*, vol. 20, no 5, p. 463-465, sept. 2005, doi: 10.1007/s00384-004-0696-z.
- [76] I. Storch, D. Sachar, et S. Katz, « Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease », *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 9, no 2, p. 104-115, mars 2003, doi: 10.1097/00054725-200303000-00004.
- [77] R. M. Hoffmann et W. Kruis, « Rare Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease », *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 10, no 2, p. 140-147, mars 2004, doi: 10.1097/00054725-200403000-00013.

## Quel protocole thérapeutique pour l'éradication de l'*Helicobacter Pylori*

F. Haddad, H. Mahtal, W. Badre  
Service d'Hépatogastro-Entérologie- CHU Ibn Rochd- Casablanca

### INTRODUCTION:

L'infection à *Helicobacter Pylori* (*H.pylori*) reste l'une des infections bactériennes chroniques les plus fréquentes chez l'Homme.

Il est maintenant avéré que l'infection à *H.pylori* est la cause essentielle de la maladie ulcéreuse. De plus, il s'agit de la première infection bactérienne à l'origine de cancers chez l'Homme : 80% des lymphomes gastriques du MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) sont dus à *H. pylori* et peuvent être guéris par éradication de cette bactérie (sauf aux stades trop avancés avec translocations associées). Concernant les carcinomes gastriques distaux, l'infection à *H. pylori* constitue un facteur de risque majeur présent dans plus de 90% des cas.

Des progrès scientifiques importants ont été réalisés dans la gestion de l'infection à *H.pylori*. Les progrès les plus significatifs ont été réalisés dans le domaine du traitement médical.

Cet article a pour but de fournir des recommandations actualisées sur le traitement de l'infection à *H.pylori*.

### INDICATIONS DE RECHERCHE ET DE TRAITEMENT DE L'INFECTION PAR *H.PYLORI*

Elle est indiquée face à un ulcère duodénal ou gastrique (ulcère actif ou antécédent d'ulcère), en cas de lymphome gastrique du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'aspirine chez un patient ayant un antécédent d'ulcère gastro-duodénal, de dyspepsie chronique avec gastroscopie normale, s'il y a une anémie ferriprive ou une carence en vitamine B12 sans cause retrouvée (1, 2).

La recherche d'une infection est également indiquée en présence de facteurs de risque de cancer de l'estomac (chez les apparentés au 1er degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac et, en cas de syndrome HNPCC/Lynch, de gastrectomie partielle ou de traitement endoscopique de lésions cancéreuses

gastriques ou de lésions préneoplasiques gastriques [atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale, dysplasie]) (1, 2).

Elle est recommandée avant chirurgie bariatrique isolant une partie de l'estomac. La seule indication extradiigestive est le purpura thrombopénique immunologique de l'adulte (1, 2).

### ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INFECTION À *H. PYLORI* ET DE LA RÉSISTANCE PRIMAIRE AUX ANTI-BIOTIQUES AU MAROC

La prévalence de l'infection par *H. pylori* est comprise entre 20 et 40 % dans les pays industrialisés ; elle atteint 70 à 90 % dans les pays en voie de développement (3).

Au Maroc, à l'heure actuelle, rares sont les études traitant de l'aspect épidémiologique de *H. pylori* et des pathologies gastriques.

Dans une étude réalisée au Laboratoire d'Anatomopathologie de l'Institut Pasteur du Maroc sur une période de 10 ans, *H. pylori* a été retrouvé chez 69 % de la population concernée. La classe d'âge la plus infectée pendant ces dix années est celle comprise entre 40 et 50 ans avec un taux de 35 %. Elle est retrouvée autant chez les hommes que chez les femmes, les taux étant respectivement de 47 % et 53 %. Le sexe ne présente aucun effet sur la prévalence de l'infection par *H. pylori*. Il a été démontré également que *H. pylori* est impliqué dans 92 % des gastrites, 5 % des ulcères et 3 % des cancers gastriques. Cet agent à l'origine de ces différentes pathologies gastriques a comme siège préférentiel l'antrum gastrique avec un taux de 73 %, suivi du fundus (21 %), le pylore restant le siège le moins infecté (6 %) (4).

Une étude prospective réalisée en 2015 sur une année, incluant 255 patients marocains, a retrouvé *H. pylori* dans 69,4% des cas. La prévalence des résistances primaires de *H. pylori* à la clarithromycine était de 29%, 40% au métronidazole, 0% à l'amoxicilline, à

la tétracycline et à la rifamycine, et 11% à la lévofloxacine (5).

## FACTEURS PRÉDICTIONNELS D'ÉCHEC DE TRAITEMENT D'ÉRADICATION

Il est admis que le traitement de première ligne doit être une association d'efficacité prouvée afin de réduire les risques d'échecs et de résistance des souches (6).

Les deux facteurs prédictifs de l'échec du traitement d'éradication sont : Les résistances des souches aux antibiotiques, particulièrement à la clarithromycine et la faible observance (7).

La résistance aux antibiotiques est le facteur déterminant de l'échec du traitement d'éradication de *H. pylori*. La prévalence de la résistance primaire des souches particulièrement à la clarithromycine et à la lévofloxacine s'accroît avec le temps (8).

### Résistance d'*H.pylori* aux antibiotiques :

Les antibiotiques recommandés par la conférence de consensus de Maastricht V 2017 sont la clarithromycine, le métronidazole, l'amoxicilline, la lévofloxacine et la rifabutine (9).

La combinaison de deux ou trois de ces antibiotiques est nécessaire pour assurer une éradication optimale de *H.pylori* et ainsi limiter l'émergence de mutants résistants. Ils peuvent être associés différemment selon les schémas thérapeutiques. Les antibiotiques utilisés en première ligne sont l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole. La lévofloxacine et la rifabutine sont utilisées en traitement de secours (10).

La résistance à l'amoxicilline est exceptionnelle et n'a jamais été trouvée en France. Au Maroc, Nous n'avons pas détecté de résistance à l'amoxicilline, à la tétracycline ni à la rifamycine (11).

La résistance au métronidazole est en moyenne 3 fois plus élevée que pour les macrolides (12). C'est actuellement l'antibiotique pour lequel on observe le plus haut taux de résistance. Cette résistance est de 52,4 % chez l'adulte européen (13) et de 20 % chez l'adulte américain (14).

Parmi les facteurs de risques retrouvés associés à cette résistance, c'est le fait d'être de sexe féminin

( $p < 0,001$ ). Notre prévalence au Maroc (40,1%) (11) apparaît moins élevée que celle rapportée dans les études européennes (13), mais reste inférieure à celle trouvée en Tunisie (56%) (15) et en Sénégal (85%) (16).

L'impact clinique de la résistance primaire au métronidazole est plus faible puisque sa présence ne modifie pas significativement les taux d'éradication (17). Cette résistance peut être surpassée par l'usage de fortes doses de métronidazole et/ou l'addition d'IPP, de bismuth et de tétracycline (11, 12). En revanche, un traitement préalable par métronidazole, quelle qu'en soit la raison, augmente le risque d'échec d'éradication de *H. pylori* à cet antibiotique (18).

Actuellement, la résistance primaire est de 17,2 % à l'échelle mondiale avec en Europe un taux de 11,1 %, en Asie 18,9 % et en Amérique 29,3 % (19). L'agence européenne du médicament (European Medicines Agency) a émis des recommandations générales concernant l'antibiothérapie. Trois catégories d'espèces bactériennes ont été définies en fonction de leur susceptibilité à un antibiotique donné : habituellement sensibles (0-10 % des souches résistantes), inconstamment sensibles (10-50 % des souches résistantes) et habituellement résistantes (> 50 % des souches résistantes). *H. pylori* est dans la deuxième catégorie, sauf en Europe du Nord. Afin de tenir compte des intervalles de confiance de la prévalence et des différences régionales dans un pays donné, un seuil de 15 % a été recommandé pour séparer les régions de haute et basse résistance à la clarithromycine.

En France, le centre national de référence des campylobacters et hélicobacters rapportent un taux de 20,3 % de résistance globale à la clarithromycine chez l'adulte. Au Maroc, le taux de résistance à la clarithromycine a été de 28,8% (11). Ce taux a été parmi les taux les plus élevés observés dans le monde. En Afrique, très peu d'études sont disponibles, elles indiquent une faible résistance à la clarithromycine: 0% en Gambie, Nigeria et l'Éthiopie, 1% au Sénégal, 1,7% au Congo (20, 21, 22).

Au Maghreb, ces données sont rares et les deux études réalisées sont une étude prospective multicentrique menée de 2005 à 2007 en Tunisie qui a rapporté une prévalence de la résistance primaire à la

clarithromycine de 15,4% (15) et plus récemment une autre menée en Algérie a signalé une prévalence de résistance primaire à la clarithromycine atteignant 33% (23)

### Observance des traitements :

Concernant l'observance, il est important pour les cliniciens d'insister auprès des patients sur la nécessité de prendre l'ensemble du traitement et les patients doivent également être informés des effets secondaires attendus.

Les effets secondaires les plus fréquents provoqués par les IPP sont les céphalées et la diarrhée qui surviennent chez 10 % des patients. L'efficacité optimale des IPP nécessite une prise double journalière 30 à 60 mn avant le repas (24). Les effets secondaires les plus fréquents de la clarithromycine sont la dyspepsie, la diarrhée et une sensation de goût métallique.

Les effets secondaires les plus fréquents associés à l'amoxicilline sont la dyspepsie, les céphalées et la diarrhée.

Les effets secondaires du métronidazole sont dépendants de la dose et correspondent à un goût métallique dans la bouche, une dyspepsie et un effet antabuse.

La tétracycline incluse dans la quadrithérapie à base de bismuth peut provoquer une dyspepsie et une photosensibilité. Cet antibiotique ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 8 ans à cause d'une possible coloration des dents. Le bismuth peut être responsable d'un aspect foncé de la langue et des selles, de nausées et d'une dyspepsie. Les patients informés dès la prescription des effets secondaires sont moins inquiets et ont tendance à moins souvent arrêter leur traitement (10).

### CHOIX DE L'IPP

Le traitement d'éradication repose classiquement sur l'association d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et d'antibiotiques (25). Les IPP augmentent le pH gastrique, permettant à *H. pylori* d'entrer dans une phase répliquative le rendant susceptible aux antibiotiques.

Son alcalinisation du milieu prévient la dégradation des antibiotiques (26).

Une prise biquotidienne est plus efficace qu'une prise unique journalière dans les associations fondées sur la clarithromycine et l'amoxicilline (24).

La réponse aux IPP est fortement modifiée par la capacité du patient à métaboliser le médicament, qui est dépendante des polymorphismes des gènes du cytochrome 2C19 et de MDR-1. Ces polymorphismes peuvent affecter les taux d'éradication. Chez les métaboliseurs rapides des doses plus élevées d'IPP sont nécessaires pour accroître le pH gastrique que chez les métaboliseurs lents. Des méta-analyses montrent que les taux d'éradication des traitements contenant l'oméprazole et le lansoprazole sont affectés par les polymorphismes du CYP2C19 contrairement à ceux utilisant du rabéprazole ou de l'ésoméprazole. Le rabéprazole semble le moins affecté par le génotype CYP2C19 puisque sa dégradation dépend d'un processus non enzymatique. Ces résultats justifient l'emploi préférentiel biquotidien de l'ésoméprazole à dose de 40 mg ou du rabéprazole 20 mg (27).

## TRAITEMENT CIBLÉ DE L'ÉRADI-CATION D'H. PYLORI

### Traitement de première ligne :

Cette première ligne doit idéalement comporter le moins d'antibiotiques possible pour accroître la tolérance et préserver d'autres molécules pour un traitement de seconde ligne. En plus compte tenu du potentiel de *H. pylori* à acquérir des résistances, de la prévalence croissante des résistances bactériennes et de la dégradation du résultat des traitements empiriques préconisés depuis les années 90, il est licite de proposer en première ligne une trithérapie de 14 jours avec des antibiotiques adaptés aux données d'un antibiogramme (10).

Les réalisations de culture bactérienne et d'antibiogramme ou de détection moléculaire des mutations conférant la résistance doivent être encouragées et leurs mises à disposition accrues (10).

Mais pour des raisons de temps et financière, la recherche de *H. pylori* par un prélèvement à visée



bactériologique n'est pas réalisée systématiquement.

**TRITHÉRAPIE DE 14 JOURS ORIENTÉE en fonction des résultats de la culture ou de la PCR** (en ne tenant compte que des résistances à la clarithromycine et à la lévofloxacine) – la résistance au métronidazole ne devant pas être normalement rendue compte tenu de sa faible pertinence clinique.

o **Souche Clari S** : amoxicilline 1 g × 2/j + clarithromycine 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

o **Souche Clari R et lévofloxacine S** : amoxicilline 1 g × 2/j + lévofloxacine 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

**Traitement de seconde ligne :**

La quadrithérapie au bismuth associe du métronidazole, une tétracycline, des inhibiteurs de la pompe à protons et des sels de bismuth.

Les sels de bismuth exercent un effet bactéricide sur H. pylori par plusieurs mécanismes : l'inhibition de la synthèse d'ADN bactérien et l'inhibition de l'adhérence à la paroi gastrique.

Ils favorisent également la guérison ulcéreuse en agissant comme une barrière physique de protection et en stimulant la sécrétion de facteurs de protection (prostaglandines, facteur de croissance épidermique et bicarbonates) (28).

La compliance et la tolérance est similaire avec la quadrithérapie concomitante malgré un nombre de comprimés supérieur en cas de quadrithérapie au bismuth (37). Au Maroc, la quadrithérapie au bismuth est commercialisée sous le nom de Pylera et requiert la prise de quatorze comprimés par jour. La durée du traitement a été fixée à 10 jours (9).

Dans un large registre européen récent, le taux d'éradication avec cette association dépassait les 90 % (38). L'efficacité de la quadrithérapie au bismuth est peu altérée par la présence d'une résistance au métronidazole (31).

**QUADRITHÉRAPIE AVEC BISMUTH** : Gélules tout en un (sel de bismuth+ tétracycline + métronidazole) (3 gélules × 4/j) + oméprazole 20 mg × 2/j pendant 10 jours

**Traitement de troisième ligne :**

Dans cette situation, le recours à une nouvelle endoscopie pour nouvelle culture ou PCR est souhaitable pour initier un traitement orienté en fonction des résultats de la culture (Cependant discutable si souche initiale sensible à la lévofloxacine et non déjà utilisée). Bien que la plupart des études emploient l'amoxicilline à posologie de 2g par jour, la pharmacocinétique de l'antibiotique dans l'organisme est en faveur d'une

administration de 50 mg/kg/j soit habituellement 3g par jour en trois prises. La diffusion de l'amoxicilline dans le mucus gastrique est dépendante de sa concentration plasmatique. Celle-ci atteint un maximum au bout de 90 minutes (11, 32). Après la prise d'un gramme, la concentration bactéricide dans le mucus n'est pas conservée plus d'une heure. Les données pharmacologiques recommandent la posologie de 50 mg/Kg. Rares sont les études qui ont employé des associations avec des posologies de 3g d'amoxicilline par jour bien qu'elles montrent des taux d'éradication supérieurs à 90 % (13, 33). Toutefois, selon ces données pharmacologiques, il est logique de proposer une administration d'un gramme trois fois par jour dans l'éradication d'HP en cas d'échec du traitement initial.

**TRITHÉRAPIE DE 14 JOURS ORIENTÉE :**

o **Souche Clari S** : amoxicilline 1 g × 3/j + clarithromycine 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

o **Souche Clari R et lévofloxacine S** : amoxicilline 1 g × 3/j + lévofloxacine 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

o **Souche Clari R et lévofloxacine R** : amoxicilline 1 g × 3/j + métronidazole 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

**TRAITEMENT PROBABILISTE D'ÉRADICATION DE H. PYLORI SUJET NON ALLERGIQUE À LA PÉNICILLINE – SANS CULTURE OU PCR PRÉALABLE :**

**Traitement de première ligne :**

- Deux quadrithérapies sont envisageables :
- La quadrithérapie bismuthée de 10 jours.
  - La quadrithérapie concomitante associant amoxicilline-métronidazole et clarithromycine avec un IPP.

**Quadrithérapie bismuthée**

La quadrithérapie contenant du bismuth est l'alternative la moins dépendante des résistances bactériennes, qui, selon le consensus européen, constitue le traitement de première intention dans les pays où elle est disponible (34). L'impact clinique de la résistance primaire au métronidazole est faible puisque sa présence ne modifie pas significativement les taux d'éradication (34). Cette résistance peut être surpassée par l'usage de fortes doses de métronidazole et/ou l'addition d'IPP, de bismuth et de tétracycline (35).

Il faut garder en tête que le bismuth est contre indiqué chez l'enfant moins de 12 ans, chez la femme enceinte, en cas d'insuffisance rénale et en cas d'insuffisance hépatique.

La quadrithérapie au bismuth peut être considérée comme un traitement d'éradication de première ligne face à un patient originaire d'une zone géographique avec une prévalence de résistance à la clarithromycine supérieure à 15 %, allergique aux bêta-lactamines ou ayant reçu des macrolides quelle qu'en soit l'indication.

**QUADRITHÉRAPIE AVEC BISMUTH** : Gélules tout en un (sel de bismuth+ tétracycline + métronidazole) (3 gélules × 4/j) + oméprazole 20 mg × 2/j pendant 10 jours

### Quadrithérapie non bismuthée

Ce traitement n'est envisagé que si les résultats d'un antibiogramme de la souche de H. pylori ou la détermination des mutations associées aux résistances ne sont pas disponibles.

Dans notre pays où la prévalence de la résistance à la clarithromycine est élevée, le choix du traitement doit être fondé sur la fréquence des résistances au métronidazole et de la double résistance clarithromycine-métronidazole. La double résistance à la clarithromycine et au métronidazole > 15 % altère l'efficacité des quadrithérapies sans bismuth (36). La prévalence de la résistance au métronidazole (supérieure à 50 %), et une double résistance proche de 15 %, nécessite d'envisager une quadrithérapie optimisée de 14 jours pour atteindre des taux d'éradication supérieurs à 90 % (36).

**QUADRITHÉRAPIE CONCOMITANTE** (amoxicilline 1 g × 2/j + clarithromycine 500 mg × 2/j + métronidazole 500 mg × 2/j) + rabéprazole à 20 mg × 2/j ou ésoméprazole à 40 mg × 2/j pendant 14 jours

### Traitement de seconde ligne :

Il ne faut pas prescrire de nouveau la quadrithérapie utilisée en 1ère ligne.

Si quadrithérapie concomitante en 1ère ligne : Prescription d'une quadrithérapie avec Bismuth

Si quadrithérapie avec bismuth en 1ère ligne : Prescription d'une quadrithérapie concomitante

### Traitement de troisième ligne :

#### Trithérapie de 14 jours orientée

En fonction des résultats de la culture ou de la PCR

(en ne tenant compte que des résistances à la clarithromycine et à la lévofloxacine) – la résistance au métronidazole ne devant pas être normalement rendue compte tenu de sa faible pertinence clinique.

o **Souche Clari S** : amoxicilline 1 g × 3/j+ clarithromycine 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

o **Souche Clari R et lévofloxacine S** : amoxicilline 1 g × 3/j + lévofloxacine 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

o **Souche Clari R et lévofloxacine R** : amoxicilline 1 g × 3/j + métronidazole 500 mg × 2/j + rabéprazole 20 mg × 2/j ou ésoméprazole 40 mg × 2/j pendant 14 jours

## TRAITEMENT PROBABILISTE D'ÉRADICATION DE H. PYLORI SUJET ALLERGIQUE À LA PÉNICILLINE – SANS CULTURE OU PCR PRÉALABLE

Il est recommandé de s'assurer préalablement qu'il s'agit d'une véritable allergie à la pénicilline car seule une minorité de patients ont une réaction immune aux allergènes.

### Traitement de première ligne :

**QUADRITHÉRAPIE AVEC BISMUTH** : Gélules tout en un (sel de bismuth+ tétracycline + métronidazole) (3 gélules × 4/j) + oméprazole 20 mg × 2/j pendant 10 jours

### Traitement de seconde ligne :

**TRITHÉRAPIE DE 14 JOURS ORIENTÉE** en fonction des résultats de la culture (en ne tenant compte que des résistances à la clarithromycine et aux quinolones) – la résistance au métronidazole ne devant pas être normalement rendue compte tenu de sa faible pertinence clinique (10)

## CONTRÔLE D'ÉRADICATION:

L'efficacité du traitement doit être systématiquement contrôlée après chaque ligne de traitement, soit par le test respiratoire à l'urée marquée, soit par l'examen des biopsies (si gastroscopie indiquée), à condition d'être réalisé au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP.

La recherche d'antigène fécal est une alternative au test respiratoire.

## TAKE HOME MESSAGES

Le traitement de première intention doit être un traitement orienté par les résultats de l'antibiogramme ou de la PCR. La durée optimale du traitement d'éradication est de 14 jours pour la thérapie concomitante dans les pays à forte prévalence de résistance des souches aux antibiotiques.

La quadrithérapie de 10 jours à base de bismuth est une alternative qui peut être employée chez les patients allergiques aux bêta-lactamines ou ayant reçu des macrolides quelle qu'en soit l'indication. Chez les patients ayant reçu de la clarithromycine, le traitement de deuxième ligne le plus souvent employé est la quadrithérapie associant IPP, tétracycline, métronidazole et bismuth.

Après un échec d'éradication de *H. pylori* et en absence de l'isolement de la souche, les antibiotiques déjà employés dans les précédentes associations thérapeutiques ne doivent pas être réutilisés.

Compte tenu de l'augmentation du niveau des résistances de *H. pylori* aux quinolones, la prescription de lévofloxacine après un échec d'éradication ne peut être recommandée que sur la base des résultats d'un antibiogramme ou d'une technique moléculaire de détection des résistances.

## RÉFÉRENCES :

- 1-Hays C, Delerue T, Lamarque D, et al. Molecular diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsies: Evaluation of the Amplidiag1 *H. pylori* + ClariR assay. *Helicobacter* 2019 ; 24 : e12560.
- 2-Jehanne Q, Bénéjat L, Mégraud F, Bessède E, Lehours P. Evaluation of the Allplex™ *H. pylori* and ClariR PCR Assay for *Helicobacter pylori* detection on gastric biopsies. *Helicobacter* 2020 ; 25 : e12702.
- 3-Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis *Gastroenterology* 2017;153:420–429
- 4-L'infection à *Helicobacter pylori* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs : Institut Pasteur du Maroc, 1998-2007. *Eastern Mediterranean Health Journal* Vol. 16 No. 7 • 2010 Jul
- 5- N. Bouihat, C. Burucoa, A. Benkirane, et al. *Helicobacter pylori* Primary Antibiotic Resistance in 2015 in Morocco:A Phenotypic and Genotypic Prospective and Multicenter Study. *Microbial drug resistance*, 2016
- 6- Fischbach L.A., van Zanten S., Dickason J. Meta-analysis : the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies.*Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1071-1082.
- 7- Graham D.Y. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* : implications for therapy. *Gastroenterology.* 1998;115:1272
- 8- Thung I., Aramin H., Vavinskaya V. Review article : the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance.*Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:514-533.
- 9-Malferttheiner, P., Mégraud, E.J. Management of *Helicobacter pylori* infection The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* . 2012.61: 646-64.
- 10-Recommendations for treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults . *Hepato-Gastro et Oncologie digestive* 157 vol. 24 n8 2, fevrier 2017.
- 11- *Helicobacter pylori* Primary Antibiotic Resistance in 2015 in Morocco:A Phenotypic and Genotypic Prospective and Multicenter Study *MICROBIAL DRUG RESISTANCE* Volume 00, Number 00, 2016 DOI: 10.1089/mdr.2016.0264
- 12-De Korwin JD. *Helicobacter pylori* 30 years after: What's new?. *Rev Med Interne.* 2014 Sep;
- 13-Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in France in 2020: Surveillance data from the National Reference Centre for Campylobacters and Helicobacters.
- 14-The American Journal of Gastroenterology. 112-212-238
- 15-Ben Mansour, K., Burucoa, C., Zribi, M., Masmoudi, A., Karoui, S., Kallel, L., Chouaib, S., Matri, , and Fendri, C. Primary resistance to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin of *Helicobacter pylori* isolated from Tunisian patients with peptic ulcers and gastritis: a prospective multicentre study.*Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2010.9:22. doi: 10.1186/1476-0711-9-22.
- 16-Seck A, Burucoa C, Dia D, Mbengue M, Onambele M, Raymond J, Breurec S. Primary antibiotic resistance and associated mechanisms in *Helicobacter pylori* isolates from Senegalese patients.*Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2013; 12: 3. doi: 10.1186/1476-0711-12-3.
- 17-Mégraud F, Bénéjat L, Ontsira Ngoyi EN, Lehours P. Molecular Approaches to Identify *Helicobacter pylori* Antimicrobial Resistance. *Gastroenterol Clin North Am* 2015 ; 44 : 577-96.

- 18-Suerbaum, S., and Michetti, P. 2002. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med.* 2005;347: 1175-86.
- 19- De Francesco, V., et al., Worldwide H. pylori antibiotic resistance: A systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*, 2010.19(4): p. 409-14.
- 20-Secka, O., Berg, D.E., Antonio, M., Corrah, T., Tapgun, M., Walton, R., Thomas, V., Galano, J.J., Sancho, J., Adegbola, R.A., and Thomas, J.E. Antimicrobial susceptibility and resistance patterns among Helicobacter pylori strains from The Gambia, West Africa. *Antimicrobial Agents Chem.* 2013.57: 1231-7.
- 21-Oyedeji, K.S., Smith, S.I., Coker, A.O., and Arigbabu, A.O. Antibiotic susceptibility patterns in Helicobacter pylori strains from patients with upper gastrointestinal pathology in western Nigeria. *Br J Biomed Sci.* 2009.66: 10-3.
- 22-Asrat, D., Kassa, E., Mengistu, Y., Nilsson, I., and Wadstrom, T. Antimicrobial susceptibility pattern of Helicobacter pylori strains isolated from adult dyspeptic patients in Tikur Anbassa University Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med.* 2004. J.42: 79-85.
- 23-Djennane-Hadibi, F., Bachtarzi, M., Layaida, K., Ali Arous, N., Nakmouche, M., Saadi, B., Tazir, M., Ramdani-Bouguessa, N., and Burucoa, C. High-Level Primary Clarithromycin Resistance of Helicobacter pylori in Algiers, Algeria: A Prospective Multicenter Molecular Study. *Microb Drug Resist.* 2016. 22:223- 6.
- 24-Villoria A., Garcia P., Calvet X. Meta-analysis : high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:868-877.
- 25-Labenz J. Current role of acid suppressants in Helicobacter pylori eradication therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:413-31.
- 26-Erah P.O., Goddard A.F., Barrett D.A. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice : relevance to the treatment of Helicobacter pylori infection. *J Antimicrob Chemother.* 1997;39:5-12.
- 27- Tang H.-L., Li Y., Hu Y.-F. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of H. pylori infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens : a meta-analysis of randomized clinical trials. *PloS One.* 2013;8:e62162.
- 28- Ikim H, Koksai AR, Boga S, et al. Role of bismuth in the eradication of Helicobacter pylori. *Am J Ther* 2017;24:e751–e757.
- 29-Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis.
- 30- McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates Helicobacter pylori infection in more than 90% of patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;S1542-3565:30369-6.
- 31-Venerito M, Krieger T, Ecker T, et al. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of Helicobacter pylori infection. *Digestion* 2013;88:33-45.
- 32-Secka, O., Berg, D.E.;and Thomas, J.E. Antimicrobial susceptibility and resistance patterns among Helicobacter pylori strains from The Gambia, West Africa. *Antimicrobial Agents Chem.* 2013.57: 1231-7.
- 33-Megraud, F., S. Hazell, and Y. Glupczynski, Antibiotic Susceptibility and Resistance. Helicobacter pylori. *Physiology and Genetics.* Washington (DC): ASM Press; 2001. Chapter 42.
- 34-Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier J-C, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin- based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011 ; 377 : 905-13.
- 35-Recommendations for treatment of Helicobacter pylori infection in adults . *HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive* volume 28, Numéro 2, février 2021 *BMJ* 2015;351:h4052.
- 36-Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for Helicobacter pylori: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4052.

## La chromoendoscopie vitale et virtuelle

Dr. F.E Lairani, Pr. K. Krati

Service d'Hépatogastroentérologie CHU Mohamed VI de Marrakech, Maroc

### RÉSUMÉ :

La détection précoce des tumeurs malignes dans le tractus gastro-intestinal est essentielle pour améliorer le pronostic des malades. Cependant, l'endoscopie conventionnelle à lumière blanche a un taux d'échec pouvant aller jusqu'à 25 % (1), en particulier dans le contexte de lésions de petite taille ou de lésions planes du tube digestif. La chromoendoscopie et d'autres techniques d'imagerie avancées permettent d'améliorer la détection, la caractérisation, la différenciation et le diagnostic des lésions suspectes détectées par l'endoscopie, et aide à délimiter l'étendue des lésions néoplasiques qui peuvent être accessibles à la résection endoscopique. Cette caractérisation est indispensable afin de mieux orienter le traitement en temps réel des lésions détectées, voire de se substituer à l'histologie standard à l'avenir. La chromoendoscopie vise à faciliter la visualisation et la détection des lésions néoplasiques de la muqueuse colique en particulier dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, et s'avère également très bénéfique dans la différenciation des lésions colorectales, ainsi que dans le tractus gastro-intestinal supérieur, en particulier lors de l'évaluation de l'œsophage de Barrett et la surveillance des lésions précancéreuses de l'estomac.

Cette revue a pour but de traiter la chromoendoscopie dans sa globalité : les colorants disponibles et leurs modes d'utilisation, ses techniques, ses indications, ainsi que les méthodes d'imagerie endoscopique avancées utilisées, et présente un aperçu des preuves existantes quant à l'intérêt de la chromoendoscopie dans la pratique clinique de tout gastroentérologue.

### INTRODUCTION:

La chromoendoscopie, ou la chromoscopie, réelle ou vitale, correspond à l'application topique de colorants vitaux au moment de l'endoscopie dans le but d'amé-

liorer la caractérisation, la différenciation et le diagnostic des lésions tissulaires (2).

Au fil des ans, l'introduction et l'adoption de la chromoendoscopie « virtuelle » ou électronique ont rendu la chromoendoscopie à base de colorants moins pertinente dans la pratique clinique quotidienne. La chromoendoscopie virtuelle est techniquement moins lourde, plus facile à appliquer et fait gagner du temps (3,4). Néanmoins, la chromoendoscopie vitale joue encore un rôle majeur dans plusieurs pathologies (5). La chromoendoscopie (CE) permet aux endoscopistes d'étudier la partie de la muqueuse gastro-intestinale d'intérêt particulier avec plus de clarté et de netteté. Elle complète l'endoscopie à lumière blanche en améliorant la visualisation des caractéristiques de la muqueuse et en fournissant des détails approfondis permettant d'orienter la stratégie thérapeutique (5).

L'utilisation de la chromoendoscopie a démontré un grand rendement diagnostique dans l'évaluation des lésions dysplasiques dans l'endobrachyoesophage (EBO) en facilitant les biopsies ciblées des zones suspectes. Elle joue également un rôle clé dans le diagnostic des lésions pré-cancéreuses gastriques et des adénocarcinomes superficiels, ainsi que dans le colon en particulier chez les patients atteints de colites chroniques (6-8).

## LA CHROMOENDOSCOPIE VITALE OU RÉELLE :

### I- Classifications des colorants (2,5) : (Tableau 1) :

Les colorants utilisés en chromoendoscopie ont un effet transitoire. À l'exclusion des réactions allergiques antérieures connues, ces colorants sont généralement sans danger (9). Traditionnellement, ils peuvent être classés en trois types distincts en fonction de leurs propriétés de coloration :

(I) Les colorants absorbants ou vitaux sont absorbés par

des cellules spécifiques et donnent lieu à des détails nets de la surface cellulaire. Elles permettent d'identifier des types de cellules épithéliales spécifiques grâce à une absorption ou diffusion préférentielle à travers la membrane cellulaire. Quelques exemples de ces colorants comprennent l'iode de Lugol (IL); qui peut être utilisé pour le diagnostic des lésions dysplasiques et du carcinome épidermoïde de l'œsophage. Le bleu de méthylène (BM) et le cristal violet (CV) sont utilisés dans l'EBO, la métaplasie intestinale gastrique et la dysplasie colorectale. L'acide acétique (AA), utilisé dans la détection des lésions dysplasiques de l'EBO, est également classé dans ces types de colorants (10).

(II) Les colorants non absorbants ou de contraste comprennent l'Indigo Carmin (IC) qui, à l'application, s'infiltré à travers les crevasses muqueuses fournissant un détail global des contours de la surface muqueuse et mettant en évidence les irrégularités topographiques de la muqueuse (5). L'indigo-carmin est le colorant le plus largement utilisé en endoscopie digestive, toutes indications confondues. A la différence du Lugol, il ne s'agit pas d'un colorant vital mais d'un colorant de surface, qui n'est pas absorbé par la muqueuse digestive mais qui en rehausse le relief et la microarchitecture (11).

(III) Les colorants réactifs comprennent le rouge Congo et le rouge phénol. Le colorant subit des réactions chimiques avec des composants cellulaires spécifiques et donne lieu à un changement de couleur semblable à un indicateur de pH. Ils ne sont pas couramment utilisés en endoscopie (10).

Stains	Mechanism of action	Main applications
<b>Absorptive stains</b>		
Lugol's solution (iodine + potassium iodide)	Glycogen-containing normal squamous epithelium is stained dark brown; inflammation, columnar mucosa, dysplasia, and cancer remain unstained	Esophageal squamous cell cancer and dysplasia Barrett's esophagus
Methylene blue (methylthioninium chloride)	Absorptive epithelial cells of the small bowel, colon, and intestinal metaplasia at any site are stained blue; dysplasia and cancer is variably stained or unstained	Barrett's esophagus Gastric intestinal metaplasia and cancer Chronic ulcerative colitis
Toluidine blue (tolonium chloride)	Nuclei of malignant cells are stained blue	Oral and esophageal squamous cell cancer
Crystal violet (methylrosaniline chloride)	Absorbed into intestinal and neoplastic cells; nuclear stain	Barrett's esophagus Colonic neoplasms
<b>Contrast stains</b>		
Indigo carmine (indigotindisulfonate sodium)	Nonabsorbed dark bluish dye highlighting mucosal topography	Colonic neoplasms Chronic ulcerative colitis
<b>Reactive stains</b>		
Congo red (biphenylenaphthadene sulfonic acid)	Color change from red to dark blue/black in presence of acid at pH <3	Ectopic gastric mucosa Gastric cancer Adequacy of vagotomy
Phenol red (phenolsulfonephthalein)	Color change from yellow to red in presence of alkali (eg, from hydrolysis of urea to ammonia and carbon dioxide by urease-producing <i>H pylori</i> )	<i>H pylori</i> infection

**Tableau 1 : Classification des colorants utilisés en chromoendoscopie réelle avec leurs mécanismes d'action et leurs principales applications cliniques (2)**

## II- Techniques de chromoendoscopie vitale :

### 1.Mesures générales (Recommandations de la Société Américaine de l'Endoscopie digestive ASGE) (2) :

Les solutions de coloration sont généralement largement disponibles. La dilution des agents de coloration peut être nécessaire, car ils sont souvent disponibles sous forme concentrée. Un cathéter de pulvérisation dédié est généralement utilisé à travers le canal opérateur de l'endoscope pour délivrer un fin brouillard de la solution de coloration sur la muqueuse. Le glucagon intraveineux ou l'atropine peuvent être utilisés avant l'administration du colorant pour diminuer la motilité intestinale et optimiser la visualisation.

Selon les objectifs de coloration, une pulvérisation ciblée (par exemple sur un polype du colon) ou une pulvérisation sur toute la surface de l'organe (par exemple, l'EBO) avec le colorant est effectuée. La quantité de réactif nécessaire varie en fonction de la surface à colorer, mais en principe le plus petit volume nécessaire doit être utilisé.

Un cathéter de pulvérisation est inséré dans le canal opérateur et s'étend de 2 à 3 cm au-delà de l'extrémité distale de l'endoscope. La coloration est effectuée en dirigeant la pointe du cathéter vers la muqueuse et en pulvérisant le colorant tout en faisant tourner l'endoscope de manière répétée dans le sens des aiguilles d'une montre et en retirant lentement l'endoscope simultanément. Un rinçage à l'eau est généralement effectué 1 à 2 minutes après la coloration pour éliminer l'excès de colorant, sauf lorsque des colorants de contraste sont utilisés.

Le temps supplémentaire nécessaire pour la coloration des tissus et l'interprétation est variable (2 à 20 minutes), en fonction de l'indication et de la lésion ou de l'organe à colorer. La CE n'est pas techniquement exigeante, mais son interprétation nécessite une certaine familiarité, peut ne pas toujours être simple et est sujette à une variation inter-observateur.

### 2.Agents colorants et techniques spécifiques de coloration :

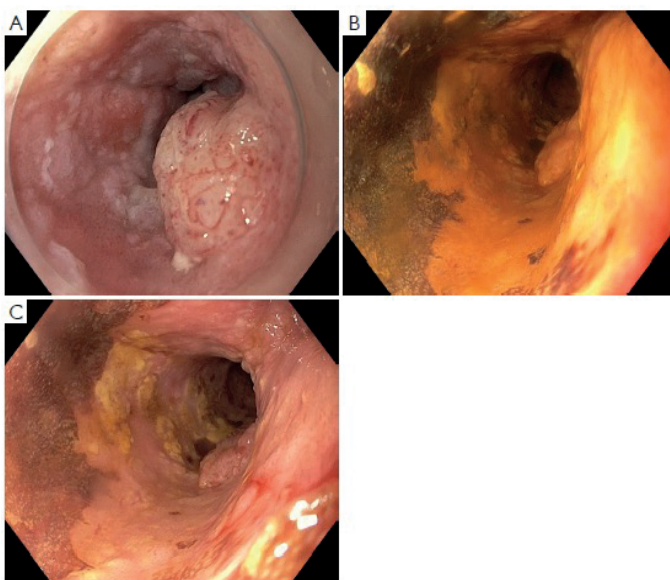
#### Agents colorants absorbants :

##### Iode de Lugol (IL) :

La solution de Lugol est un colorant absorbant à base d'iode qui a une affinité pour le glycogène dans

l'épithélium malpighien non kératinisé. Il est principalement utilisé pour identifier la dysplasie et le carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage (Figure 1). Environ 20 à 30 ml de solution de Lugol à 1,5 % à 3 % sont pulvérisés sur la muqueuse œsophagienne (2, 12-14) L'application de cette solution sur l'œsophage entraîne une décoloration vert-brun, brun foncé ou noirâtre de la muqueuse qui dure jusqu'à 5 à 8 minutes. L'absence de coloration résulte de conditions dans lesquelles il y a épuisement du glycogène dans les cellules malpighiennes, telles que la dysplasie, le carcinome épidermoïde, l'EBO et l'inflammation (15). Le composant d'iode libre de la solution de Lugol peut provoquer une irritation des muqueuses, entraînant des brûlures oropharyngées, des douleurs rétrosternales, une œsophagite érosive ou ulcéreuse et, rarement, une gastrite érosive (16,17).

Il a été rapporté que l'application topique d'une solution de thiosulfate de sodium à la fin de la procédure endoscopique réduisait significativement les symptômes après la coloration au Lugol (18). L'utilisation de ce colorant doit être évitée chez les patients allergiques à l'iode. Des réactions allergiques graves ont été signalées, y compris un bronchospasme chez un patient asthmatique (19).



**Figure 1 : Chromoendoscopie à l'iode de Lugol. (A) Aspect endoscopique d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage en lumière blanche ; (B) Coloration à l'iode de Lugol : Notez la couleur brunâtre de la muqueuse normale, pas de prise de colorant par le carcinome épidermoïde de l'œsophage ; (C) Iode de Lugol après 2 à 3 minutes : « signe de couleur rose » (5)**

### Bleu de méthylène (BM) :

Le bleu de méthylène est un agent colorant absorbant qui est absorbé activement par les cellules épithéliales intestinales normales absorbantes de l'intestin grêle et du colon. Le colorant n'est pas absorbé par les cellules non absorbantes, telles que l'épithélium gastrique ou malpighien normal (15), mais est absorbé par la métaplasie intestinale de l'œsophage (20) et de l'estomac (21).

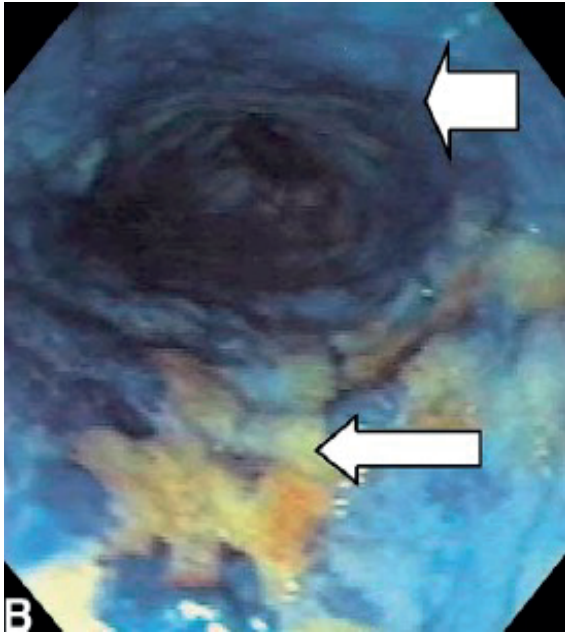
Une coloration faible ou absente dans l'intestin grêle, le colon ou dans les zones de métaplasie intestinale indique une dysplasie, une néoplasie ou une inflammation. La coloration au bleu de méthylène a été principalement utilisée dans la détection de métaplasie intestinale spécialisée, de dysplasie et de cancer superficiel dans l'EBO. Il a également été utilisé dans la détection de la métaplasie intestinale, de la dysplasie et du cancer précoce de l'estomac (21–24).

La chromoendoscopie au bleu de méthylène dans l'œsophage comporte plusieurs étapes. Tout d'abord, le mucus de surface est éliminé à l'aide d'un agent mucolytique, tel qu'une solution à 10% de N-acétylcystéine. Après environ 2 minutes, une solution de 0,5 % à 1 % de bleu de méthylène est appliquée. La coloration se produit en 2 à 3 minutes, et l'excès de colorant est ensuite vigoureusement éliminé par irrigation à l'eau (25).

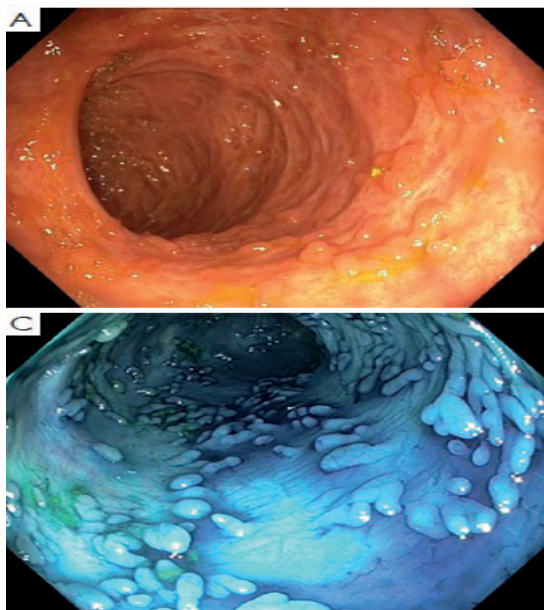
L'effet de coloration s'estompe dans les 24 heures. Une coloration positive pour la métaplasie intestinale de Barrett est définie comme la présence d'une muqueuse colorée en bleu foncé qui persiste malgré une irrigation vigoureuse (26, 27) alors que l'hétérogénéité de la distribution de la coloration et la diminution de son intensité suggèrent une dysplasie de haut grade ou un cancer au cours de la surveillance de l'EBO (Figure 2). L'utilisation de la coloration au bleu de méthylène en association avec un grossissement ou une endoscopie à haute résolution peut améliorer le rendement diagnostique (28) tandis qu'une technique de coloration inadéquate ou une inflammation peuvent contribuer à des erreurs d'interprétation. Pour la coloration pancolique, le colon est pulvérisé avec 0,1 % de bleu de méthylène et évalué de manière

segmentaire (20 à 30 cm de colon à la fois), en commençant par le caecum (2) (Figure 3).

Une équipe italienne a développé récemment une capsule de bleu de méthylène combinée avec une matrice pH et temps dépendante (MB-MMX) permettant une libération sélective et homogène au niveau colique, afin d'améliorer le taux de détection des adénomes (29).



**Figure 2 : Chromoendoscopie de l'oesophage au Bleu de Méthylène chez un patient atteint d'endobrachyoesophage : mise en évidence d'une zone suspecte suggérant une dégénérescence (2)**



**Figure 3 : Chromoendoscopie du colon au Bleu de méthylène chez un patient atteint de MICI (5)**

### Bleu de Toluidine :

Le bleu de toluidine est un colorant basique qui colore les noyaux cellulaires (2). Il est principalement utilisé dans la détection des cellules malignes en raison de leur activité mitotique accrue et de leur rapport noyau/cytoplasme élevé, ce qui entraîne une absorption averse du colorant (30). La coloration des tissus anormaux entraîne une décoloration bleue. La CE au bleu de toluidine a été principalement utilisée dans la détection de la dysplasie et du carcinome épidermoïde de la cavité buccale et de l'oesophage (31,32). Des affections bénignes, telles que l'inflammation, les érosions, les ulcères et la fibrose, peuvent retenir le colorant, entraînant une coloration faussement positive (15).

La technique de coloration consiste en un prélavage de la muqueuse avec un agent mucolytique tel l'acide acétique à 1 % (pour se débarrasser du mucus de surface), suivi de l'application par pulvérisation de 10 à 20 ml d'une solution aqueuse à 1 % de bleu de toluidine. Après 1 minute, un relavage avec de l'acide acétique à 1 % est effectué pour éliminer l'excès de colorant. Les zones anormales sont colorées en bleu royal (2).

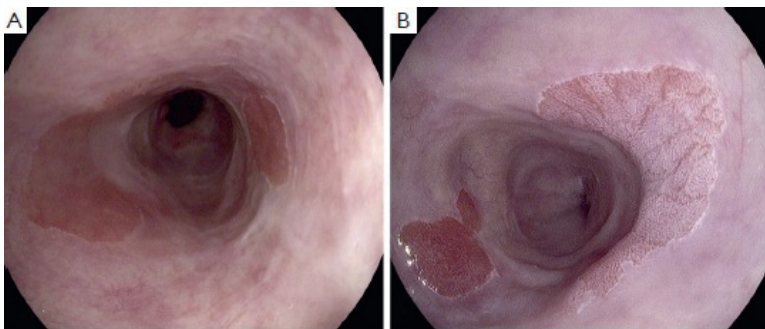
### Acide acétique (AA) :

L'utilisation d'acide acétique au cours de l'endoscopie n'est pas considérée comme une technique chromoscopique per se car l'acide acétique n'est pas un agent colorant, mais le résultat final est similaire à celui obtenu avec un agent colorant de contraste. L'acide acétique est un acide faible qui rompt les ponts disulfures des glycoprotéines qui composent la couche de mucus et provoque une dénaturation réversible des protéines cytoplasmiques intracellulaires (1,2). Il est connu pour son utilisation lors de la coloscopie où il blanchit les lésions dysplasiques du col de l'utérus (33). Son rôle a été évalué principalement dans l'EBO (34). La technique consiste à instiller par pulvérisation environ 10 ml d'acide acétique à 1,5 % à 3 % sur la muqueuse oesophagienne. Un prétraitement de la muqueuse par agent mucolytique n'est pas nécessaire, mais un petit lavage (5 ml d'eau) est généralement effectué après la pulvérisation d'acide acétique (2).



Les tissus normaux ainsi que néoplasiques, dysplasiques ou métaplasiques deviennent blancs en présence d'acide acétique. En quelques secondes à quelques (<3) minutes, les tissus anormaux prennent une couleur rougeâtre, tandis que la muqueuse environnante normale reste blanche (Figure 4). Finalement, en environ 3 minutes, l'épithélium normal revient à sa couleur normale. Compte tenu de la nature transitoire de la réaction à l'Acide Acétique dans les épithéliums normaux et anormaux, des instillations répétées d'acide acétique peuvent être nécessaires (2,15).

Il n'y a aucun rapport d'effets secondaires ou de toxicité associés à l'acide acétique.



**Figure 4 : Acide Acétique sur EBO. A : Aspect endoscopique d'EBO en lumière blanche, B : Aspect endoscopique d'EBO après application de l'Acide Acétique (5)**

#### **Cristal violet (CV) :**

Le cristal violet est un agent antimicrobien topique qui se lie de manière irréversible à l'ADN microbien et inhibe directement la réplication cellulaire (35). Il colore les noyaux des cellules normales et cancéreuses, entraînant une décoloration violette, et est utile pour mettre en évidence le relief muqueux (Pit Pattern) (Figure 5) (15).

La coloration au cristal violet est appliquée dans l'œsophage pour la détection de la métaplasie et de la dysplasie dans l'EBO (36), et dans le colon pour améliorer l'analyse des pit patterns des lésions colorectales (37).

Le processus de coloration consiste à utiliser un agent mucolytique avant de pulvériser une solution de cristal violet de 0,05 % à 0,1 %. L'utilisation combinée du cristal violet et du bleu de méthylène a été décrite pour la détection de la dysplasie et du cancer superficiel dans l'œsophage de Barrett (38). De plus, l'utilisation séquentielle de carmin d'indigo suivi de cristal violet a

été décrite pour l'évaluation des larges lésions polypoïdes planes du colon avant la résection endoscopique (39). Aucun effet secondaire ou de toxicité associés à l'utilisation du cristal violet n'a été rapporté.



**Figure 5 : Chromoendoscopie au cristal violet d'un EBO : Prise intense du colorant avec aspect irrégulier du relief muqueux suggérant une dégénérescence (Adénocarcinome confirmé à la biopsie) (40)**

#### **Agents colorants non absorbants de contraste : Indigo Carmin (IC) :**

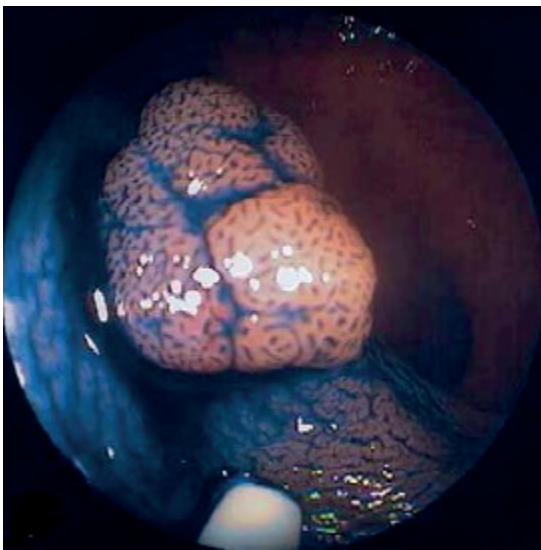
L'indigo Carmin est un agent de contraste qui n'est pas absorbé, mais qui permet une analyse de la microarchitecture de surface en s'accumulant dans les crevasses de la muqueuse d'une lésion. Cela aide à délimiter l'étendue latérale d'une lésion ainsi qu'à accentuer certaines zones subtiles telles les petites lésions déprimées ou surélevées. La chromoendoscopie à l'indigo carmin est souvent associée à l'endoscopie à haute résolution ou avec grossissement permettant d'observer les irrégularités muqueuses et d'identifier les pits patterns pouvant être utilisés pour prédire l'histologie (41).

L'utilisation la plus courante de la coloration à l'IC est dans le colon. Elle permet de différencier les polypes néoplasiques des polypes non néoplasiques en fonction du pit pattern observé; détecter les polypes plats ou déprimés; évaluer les gros polypes avant et après la résection endoscopique et détecter les zones de dysplasie dans les colites inflammatoires (15).

Cette technique de coloration consiste à pulvériser une solution diluée (0,1% à 0,4%) de d'IC directement

sur la zone d'intérêt. Dans le colon, l'application topique de l'agent peut être orientée sur une lésion spécifique, peut être limitée à un segment du colon, ou peut-être pancolique. De plus, l'IC peut être administré par voie orale dans une capsule à dissolution acide administrée 30 minutes avant la préparation du colon par le polyéthylène glycol (42).

Aucun effet secondaire ou toxicité associés à l'utilisation du Indigo carmin n'a été rapporté.



**Figure 6 : Chromoendoscopie à l'indigo carmin : Aspect de polype colique adénomateux (43)**

### Agents colorants réactifs :

#### Rouge phénol :

Le rouge phénol est un colorant réactif qui change de couleur du jaune au rouge en présence d'un milieu alcalin (44). Le rouge phénol a été utilisé pour détecter et cartographier la distribution gastrique de l'*Helicobacter Pylori* (HP) au cours d'une endoscopie digestive haute (45).

La technique de coloration implique la réduction de la sécrétion d'acide gastrique avec un inhibiteur de la pompe à protons la veille de l'endoscopie, l'ingestion d'un agent mucolytique antimousse (diméthylpolysiloxane) pour éliminer le mucus gastrique et l'injection d'un médicament anticholinergique pour réduire la motilité gastrique avant l'endoscopie. Une solution de rouge phénol à 0,1 % contenant 5 % d'urée est ensuite pulvérisée sur toute la surface de l'estomac. Une coloration positive du jaune au rouge, indicative de l'HP, se produit dans les 2 à 3 minutes après la pulvéri-

sation de colorant et persiste pendant au moins 15 minutes (2).

La sensibilité de cette méthode dans la détection de l'HP approche 100 % et la spécificité 84,6 % (1). Cependant, la pertinence clinique de la technique au rouge de phénol est limitée.

#### Rouge Congo :

Le rouge Congo est un agent réactif qui change de couleur du rouge au bleu foncé dans les environnements acides où le pH est inférieur à 3. La muqueuse productrice d'acide devient bleue en quelques minutes, tandis que la muqueuse non productrice d'acide reste rouge. Une diminution de la sécrétion d'acide due à une gastrite, une atrophie gastrique, une métaplasie intestinale ou un cancer entraîne l'absence de coloration bleue (15). Le rouge Congo est de nos jours rarement utilisé.

Le processus de coloration implique la stimulation de la sécrétion acide avec de la pentagastrine (5 ug/kg par voie intramusculaire) 30 minutes avant la procédure. L'excès d'acide en surface est neutralisé avec une solution de bicarbonate de sodium à 0,5 % administrée par voie topique. Une solution de 0,3 % à 0,5 % de rouge Congo est ensuite appliquée sur la zone d'intérêt (2).

Une réaction positive (changement de couleur au bleu/noir) se produit en quelques minutes délimitant les zones sécrétant l'acide (bleu/noir) des zones non sécrétant l'acide (rouge) (1).

## LA CHROMOENDOSCOPIE VIRTUELLE :

Plutôt que de parler de chromoendoscopie « virtuelle » qui est un terme impropre, il est préférable d'utiliser le terme d'endoscopie par bandes spectrales étroites (EBSE) pour parler de cette technologie qui regroupe des méthodes optiques et électroniques. En effet, on distingue actuellement plusieurs systèmes différents, le Narrow Band Imaging (NBI) (Olympus, Japon), le Fuji Intelligent Color Enhancement (FICE) (Fujifilm, Japon), Le Linked Color Imaging (LCI) (Fujifilm, Japon), le Blue Laser Imagine (BLI) (Fujifilm, Japon) et le i-scan (Pentax, Japon) qui sont développés selon

des technologies propres à chaque firme (46). Leur principe repose sur l'exploitation des propriétés physiques et optiques de certaines bandes spécifiques du spectre de la lumière visible. Ces systèmes sont intégrés à des endoscopes de haute définition et permettent une coloration virtuelle, instantanée, à la demande et réversible. L'utilisation de ces systèmes, est particulièrement aisée et ne nécessite aucune préparation de la muqueuse (47).

**I-Le système NBI :**

La technique du NBI repose sur l'interposition entre la source lumineuse et le tissu éclairé d'un filtre permettant de sélectionner certaines bandes du spectre visible (Figure 7). L'image obtenue permet une analyse fine des structures superficielles et de la vascularisation muqueuse et sous-muqueuse (Figure 8) (47).

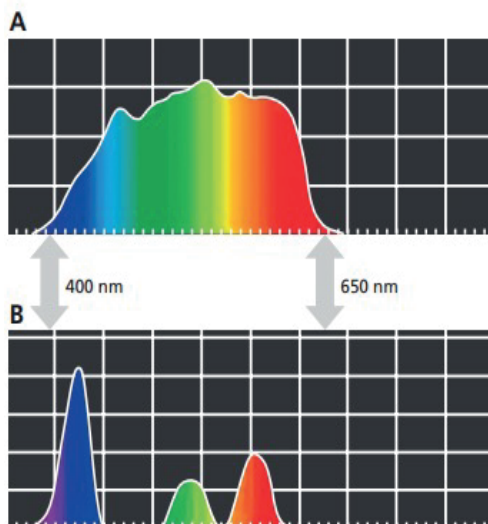


Figure 7 : Mécanismes de décomposition spectrale de la lumière selon le système NBI (47)

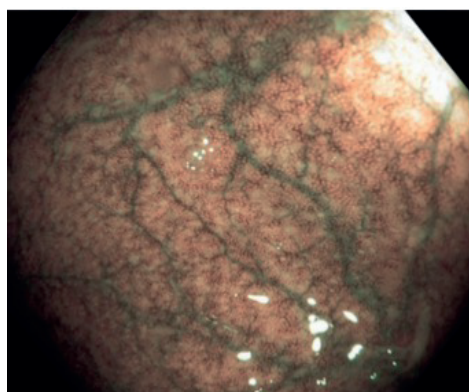


Figure 8 : Examen d'une muqueuse colique normale en NBI. Les capillaires muqueux, les vaisseaux sous-muqueux et la microarchitecture muqueuse (pit-pattern) sont clairement visibles (46)

**II-Les systèmes FICE et i-scan :**

Contrairement au NBI, le FICE et le i-scan ne filtrent pas la lumière blanche émise par la source, mais modifient l'image finale à l'aide d'un processeur d'image en sélectionnant des longueurs d'ondes spécifiques (Figure 9). Certains réglages sont pré-paramétrés par le système, alors que d'autres peuvent être choisis par l'utilisateur. L'avantage théorique de ces systèmes repose sur la possibilité de choisir « à la carte » un réglage en fonction du tissu et de la maladie étudiée (46).

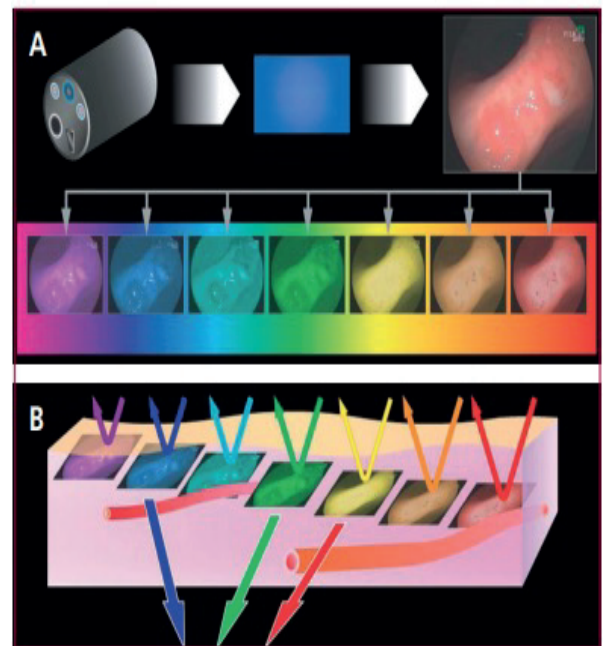
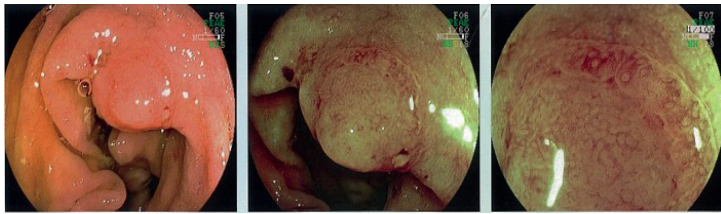


Figure 9 : (A) : Mécanisme de décomposition spectrale de la lumière selon le système FICE, (B) modification de l'image spectrale en fonction de la longueur d'onde (de 400 à 700 nm) (47)

**1.Le système FICE :**

Le Fuji Intelligent Color Enhancement (FICE) permet de sélectionner une longueur d'onde particulière à partir d'une multitude de combinaisons possibles pour chaque couleur élémentaire. Dix spectres sont pré-réglés mais une infinité de réglages sont possibles. Cette technologie augmente les contrastes, le relief muqueux, et la visualisation des capillaires (Figure 10). L'image la mieux adaptée peut être reconstruite en sélectionnant trois longueurs d'ondes choisies en fonction de la profondeur et des propriétés spectrales de réflexion des tissus examinés. Le réglage 4 est le plus polyvalent mais d'autres réglages permettent plus

particulièrement d'explorer l'œsophage ou le colon (48).



**Figure 10 : Images endoscopiques avant (à gauche) et après chromoendoscopie virtuelle FICE avec et sans grossissement (à droite) (49)**

**2.Le système i-scan :**

Le i-scan développé par Pentax comprend deux modes qui peuvent être utilisés séparément ou associés : le i-scan Surface Enhancement (SE) qui permet une accentuation de contraste de la muqueuse pour une meilleure détection des lésions planes ; et le i-scan Tone Enhancement (TE) qui réalise un traitement de l'image reçue en décomposant l'image dans chaque couleur primaire et en sélectionnant une longueur d'onde dans chaque composante. Ce mode facilite la caractérisation des lésions (Figure 11) (48).

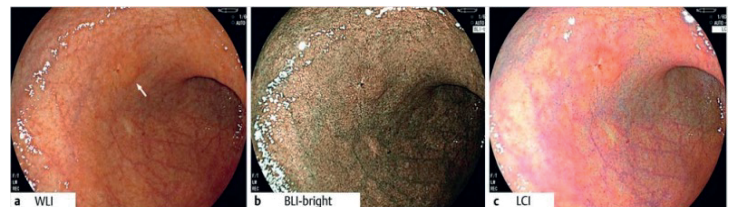


**Figure 11 : Images endoscopiques avant (à gauche) et après chromoendoscopie virtuelle i-scan (à droite) (50)**

**III-Les systèmes : Blue Laser imaging (BLI) et Linked Color Imaging (LCI) :**

Le Linked Color Imaging (LCI) et le Blue Laser Imaging (BLI) sont des nouvelles technologies d'endoscopie développées par Fujifilm Corporation (Tokyo, Japon) avec une amélioration forte et unique des couleurs (51). Le système endoscopique laser (LASEREO) avec BLI était disponible au Japon en

2011 et le dispositif avec LCI en 2014 (52). Ces technologies endoscopiques utilisent une lumière à bande étroite et à courte longueur d'onde. Les informations de couleur bleue et verte et les informations de couleur rouge sont traitées séparément. Le BLI utilise les informations de couleur bleue et verte pour produire des images à couleur rouge améliorée, comme dans le NBI. Le LCI utilise les informations des trois couleurs. Contrairement à l'imagerie en lumière blanche conventionnelle, l'image capturée est fournie avec une amélioration des couleurs dans sa propre gamme de couleurs (par exemple, le rouge est changé en rouge vif et le blanc en blanc clair) grâce un traitement d'image unique (Figure 12) (51). Contrairement au FICE, qui n'a qu'un post-traitement de l'image, le LCI utilise à la fois un rayonnement à bande étroite de pré-traitement et une technologie de couleur de post-traitement. La combinaison des technologies de pré et post-traitement améliore le contraste de couleur entre les lésions néoplasiques et la muqueuse normale adjacente (53, 54). De plus, le LCI fournit une visualisation claire du pattern vasculaire et muqueux sans grossissement.



**Figure 12 : a : Image endoscopique en lumière blanche, b : image endoscopique par technique du BLI, c : image endoscopique par technique du LCI (51)**

**IV-Avantages et contraintes des colorations virtuelles (46) :**

Quel que soit le système envisagé, l'immédiateté et la simplicité de mise en œuvre (par simple pression d'un bouton sur la manette de l'endoscope) représentent les principaux attraits de l'EBSE par rapport aux méthodes de chromoscopie avec colorants réels. Alors qu'un certain nombre de travaux ont démontré l'utilité du NBI dans plusieurs indications cliniques, il n'existe à l'heure actuelle pas de consensus sur le réglage idéal et la rentabilité des systèmes FICE et

i-scan, ce qui limite fortement leur utilisation en pratique.

## APPLICATIONS CLINIQUES ET EFFICACITÉ DE LA CHROMOENDOSCOPIE :

### I-L'endobrachyoesophage ou l'œsophage de Barrett :

L'endobrachyœsophage (EBO) est défini endoscopiquement par une ascension de la ligne Z à plus de 1 cm des plis gastriques et histologiquement par la présence d'une métaplasie intestinale (55). Le principal risque évolutif est l'adénocarcinome. La chromoendoscopie joue un rôle majeur dans la surveillance de l'EBO, le dépistage et la caractérisation d'éventuelles zones dysplasiques (56).

Lors de la surveillance d'un EBO et selon les dernières recommandations de l'ASGE (57), la chomoendoscopie vitale (notamment à base d'acide acétique) ou virtuelle est fortement recommandée en plus de l'endoscopie à lumière blanche avec les biopsies obtenues selon le protocole de Seattle (biopsies aux quatre quadrants tous les 1 ou 2 centimètres) pour rechercher une dysplasie (forte recommandation, qualité modérée des preuves).

Plusieurs colorants vitaux ont été testés, notamment le bleu de méthylène, l'indigo carmin et le cristal violet avec des résultats mitigés. L'Acide acétique étant la substance ayant prouvé le plus son intérêt dans cette indication en améliorant la détection des zones dysplasiques avec les meilleures performances diagnostiques (58,59).

Historiquement, le premier colorant utilisé fut le bleu de méthylène. Bien que certaines études (25) aient montré son intérêt dans la détection de la dysplasie en comparaison avec l'endoscopie standard à lumière blanche, d'autres études n'ont pas confirmé ces résultats (60). De plus un article a objectivé des dommages de l'ADN induit par le bleu de méthylène après exposition à la lumière blanche ayant conduit à abandonner son utilisation (61).

Deux autres colorants ont été secondairement étudiés : l'indigo carmin et le cristal violet. La rentabilité diagnostique de l'indigo carmin en termes de sensibilité longues, parfois imparfaites, avec une application hétérogène et nécessitent l'utilisation d'un cathéter

spray. Ces désavantages associés au développement atteignait 92% pour la détection de la dysplasie de bas grade, mais se révélait insuffisante pour la dysplasie de haut grade (DHG) (67 %) (62). Le cristal violet semble être une coloration plus intéressante avec une sensibilité de 86 et 96 % pour respectivement la détection de la métaplasie intestinale et de la dysplasie (63). L'acide acétique, qui est du vinaigre blanc dilué, à une concentration qui varie de 1,5 à 3 % selon les études a été utilisé dans le but d'améliorer la caractérisation du Pit Pattern (47). Il s'agit d'une substance peu couteuse, disponible et facile de manipulation.

2 larges études ont souligné l'intérêt de l'acide acétique dans le dépistage des lésions dysplasiques dans l'EBO (58, 59). Longcroft-Wheaton et ses collègues ont montré que l'utilisation de l'AA avait une sensibilité et une spécificité de 98 % et 84 % respectivement (58). De plus, ils ont objectivement mesuré et comparé l'effet de l'AA sur les lésions dysplasiques et non dysplasiques. Sans surprise, les lésions dysplasiques de haut grade et le cancer intra-muqueux ont mis entre 23 et 53 secondes pour perdre la coloration blanchâtre induite par l'AA par rapport aux lésions non dysplasiques qui ont continué à conserver cet effet jusqu'à une durée médiane de 311 secondes. Cette technique a permis d'augmenter le rendement de détection des lésions dysplasiques et de faciliter les biopsies ciblées. Coletta et ses collègues ont également souligné le rôle de l'AA dans une méta-analyse où la sensibilité et la spécificité combinées étaient de 92 % et 96 % pour le diagnostic de dysplasie de haut grade et d'adénocarcinome de l'œsophage (59). La revue systématique et la méta-analyse publiées par l'ASGE Technology Committee rapportent une sensibilité globale de 91,9 %, une valeur prédictive négative de 95,5 % et une spécificité de 89,9 % pour la CE conventionnelle (64). Les caractéristiques diagnostiques sont plus élevées avec l'acide acétique (sensibilité 96,6 % ; valeur prédictive négative 98,3 % et spécificité 84,6 %) par rapport au bleu de méthylène (57). Il est à noter que la sous-analyse de cette revue n'a pas trouvé de différence significative entre la CE réelle et virtuelle dans la surveillance de l'EBO.

Cependant, les procédures de coloration vitales sont de la chromoendoscopie électronique ont limité le développement de la chromoendoscopie vitale.

Cinq études ont analysé l'intérêt de la CE virtuelle par

NBI dans la différenciation de la dysplasie haut grade (DHG) ou du carcinome intra-muqueux (irrégularité de l'architecture glandulaire et des vaisseaux) comparé à la dysplasie de bas grade (DBG) ou à une muqueuse normale (65-69). Une méta-analyse de 2009 regroupant ces cinq études montre respectivement une sensibilité de 97 % (89-97%) et une spécificité de 94 % (60-99 %) (70).

Le système FICE reste jusqu'à présent moins évalué que le NBI dans l'EBO. Une seule étude randomisée en cross over comparant biopsies dirigées avec FICE versus le protocole de biopsies standard avec instillation d'acide acétique en lumière blanche n'a pas mis en évidence de supériorité du FICE (aucune différence statistiquement significative entre les deux techniques) (71).

### II-Le carcinome épidermoïde de l'œsophage :

Il est bien connu que le cancer de l'œsophage a un très mauvais pronostic et un faible taux de survie à 5 ans. Le carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage est souvent subtil et difficile à identifier lors d'une inspection de routine à la lumière blanche (72).

Les données disponibles suggèrent fortement l'intérêt de la coloration au Lugol dans la détection de la dysplasie et du carcinome épidermoïde superficiel de l'œsophage. Dans une étude portant sur 225 patients chinois, l'endoscopie standard avait une sensibilité de 62 % pour la détection de la dysplasie de haut grade et du carcinome épidermoïde. Après la coloration au Lugol, la sensibilité pour le diagnostic de la dysplasie de haut grade et le cancer est passée à 96 % (73). Dans une autre étude publiée en 2008 (74), Shimizu et ses collègues ont introduit le « signe de couleur rose » après coloration au Lugol, qui a montré une sensibilité et une spécificité élevées (91,9 % et 94,0 %) pour le diagnostic de la dysplasie de haut grade et du cancer superficiel de l'œsophage (Figure 1).

Avec l'adoption croissante de la chromoendoscopie virtuelle, le rôle futur de la chromoendoscopie à l'iode de Lugol dans la détection et la caractérisation du cancer superficiel de l'œsophage a été remis en question. Morita et ses collègues, dans une revue systématique et des méta-analyses récentes de 2017, ont étudié une large cohorte de plus de 1 900 patients. Ils ont conclu que bien que, le NBI et le Lugol soient similaires pour la détection de la dysplasie, le NBI était

supérieur au Lugol pour discerner la dysplasie de haut grade et le cancer des autres anomalies de la muqueuse (75).

Malgré les preuves convaincantes d'évoluer vers la chromoendoscopie virtuelle, le Lugol a probablement encore un rôle à jouer dans les centres qui ne possèdent pas de systèmes endoscopiques modernes ou d'expertise pour interpréter les résultats de la chromoendoscopie électronique. La coloration à l'iode de Lugol apparaît également plus précise lors de la détermination des marges des lésions potentiellement résectables endoscopiquement (5).

### III-Les néoplasies gastriques :

Le cancer gastrique reste un problème mondial majeur. Même si la détection et le traitement précoces sont possibles, la plupart des malades sont diagnostiqués à un stade tardif et souvent meurent de la maladie (76).

La société européenne d'endoscopie digestive (ESGE) a récemment mis en ligne ses recommandations quant au dépistage des lésions précancéreuses gastriques et des cancers superficiels de l'estomac. Ces recommandations rappellent que l'endoscopie standard ou HD en lumière blanche est insuffisante pour dépister les états précancéreux chez les sujets à risques, définis comme étant atteints de gastrite atrophique ou de métaplasie intestinale, et proposent de surveiller ces sujets à risque par une chromoendoscopie vitale ou virtuelle avec ou sans grossissement (77).

La chromoendoscopie conventionnelle avec application de colorants (carmin d'indigo, bleu de méthylène, acide acétique ou carmin d'indigo associé à l'acide acétique) a toujours été associée à une meilleure rentabilité diagnostique pour la détection des lésions précancéreuses gastriques et des cancers superficiels de l'estomac par rapport à l'endoscopie en lumière blanche. Dans une méta-analyse publiée en 2016 comprenant 10 études, la sensibilité et la spécificité de la chromoendoscopie vitale étaient de 90% et 82% respectivement, ces résultats étant significativement meilleurs que l'endoscopie en lumière blanche seule (78). Cependant, l'utilisation des colorants vitaux est une technique relativement lourde et allonge considérablement les procédures endoscopiques. Cela favorise la CE virtuelle qui est disponible sur simple

pression d'un bouton.

Plusieurs études ont évalué le rôle de la CE virtuelle dans le diagnostic des lésions précancéreuses gastriques et des cancers superficiels de l'estomac. Une revue systématique a montré que la plupart des études portaient sur le NBI (principalement avec grossissement). La sensibilité et la spécificité pour le diagnostic de métaplasie intestinale (MI) étaient de 86 % et 77 %, et pour la dysplasie/le cancer superficiel, ces valeurs étaient de 90 % et 83 %, respectivement (79).

D'autres études comparant l'endoscopie en lumière blanche HD au NBI ont systématiquement montré de meilleurs résultats avec le NBI pour détecter la MI et les cancers superficiels de l'estomac. Une large étude prospective multicentrique randomisée a montré que même si les spécificités pour la MI et le cancer étaient les mêmes, les sensibilités pour la MI (92 % contre 59 %) et en particulier pour le cancer (100 % contre 29 %) étaient beaucoup plus élevées avec le NBI par rapport à l'endoscopie en lumière blanche HD (80).

Même sans grossissement, les études comparant le NBI sans zoom à l'endoscopie en lumière blanche HD suggèrent une rentabilité diagnostique plus importante avec le NBI par rapport à l'endoscopie en lumière blanche HD seule (80, 81). Ainsi, le NBI surpasse l'endoscopie en lumière blanche HD pour le diagnostic et la caractérisation des lésions précancéreuses gastriques et augmente la détection des cancers superficiels de l'estomac.

Encore moins de preuves sont disponibles quant à la rentabilité diagnostiques des autres méthodes de CE virtuelle telles que le FICE et le i-scan. Les données sont actuellement insuffisantes pour recommander l'utilisation clinique de routine de ces techniques, même si en théorie et après une formation appropriée, elles pourraient avoir des applications similaires (82). Par ailleurs, quelques études prospectives ont suggéré que le BLI pourrait donner des résultats similaires au NBI dans ce contexte (83, 84). En effet, il est permis de penser que le BLI serait au moins équivalent au NBI, puisqu'il permet théoriquement la même analyse de la microarchitecture muqueuse et vasculaire (85). Dans une étude randomisée comportant 629 patients, l'examen en mode BLI avait un taux de détection des cancers gastriques superficiels de 93 %

en comparaison de 50 % avec l'examen en lumière blanche HD (86).

#### **IV-Les néoplasies colorectales :**

##### **1.Détection des lésions colorectales :**

Détection des lésions colorectales chez la population à risque modéré :

Malgré son apport majeur et démontré dans la caractérisation des lésions colorectales, la chromoendoscopie n'est pas actuellement systématiquement recommandée pour la détection des lésions colorectales néoplasiques chez la population à risque moyen de cancer colorectal (CCR) puisque son bénéfice par rapport à l'endoscopie en lumière blanche n'a jamais été réellement démontré (87).

Chez la population à risque moyen, l'utilisation de la chromoendoscopie à l'indigo-carmin n'a pas montré de bénéfice net sur les taux de détection d'adénomes (88-90).

Concernant la CE virtuelle, quatre méta-analyses et une revue systématique Cochrane d'essais contrôlés randomisés ont comparé la détection des lésions colorectales dans les populations à risque moyen en utilisant l'endoscopie en lumière blanche et le NBI (91 – 95). Aucune différence significative dans le taux de détection des adénomes n'a été démontrée entre les deux techniques. Ainsi on peut conclure que la valeur ajoutée du NBI dans la détection des polypes est plutôt marginale chez cette population. Les données sur les autres techniques d'imagerie avancée sont rares et l'effet bénéfique en termes de détection des polypes semble cliniquement marginal. En effet, une méta-analyse, publiée en 2014 comprenant 5 études portant sur 3032 patients (96), a comparé HD-FICE et HD-i-SCAN versus l'endoscopie en lumière blanche HD dans la détection des adénomes et n'a trouvé aucune détection supplémentaire avec ces techniques.

Concernant le BLI et le LCI les résultats sont préliminaires et aucune conclusion ne peut être tirée sur le réel bénéfice de ces techniques dans la détection des polypes chez la population à risque moyen du CCR (97,98).

##### **Détection des lésions colorectales chez les personnes à risque élevé de CCR avec syndromes génétiques :**

Dans le cadre du syndrome de Lynch, la coloration

pancolique à l'indigo-carmin permet de multiplier par 2 ou 3 le nombre d'adénomes détectés (99) et il est donc indispensable de l'utiliser. 7 études publiées comparant l'endoscopie en lumière blanche à la CE à l'indigo Carmin ont tous montré la supériorité de cette dernière en termes de détection d'adénomes (87). Elle doit également être utilisée au niveau du rectum restant chez les patients opérés pour polypose adénomateuse familiale, même si les données sont plus limitées dans ce dernier cas de figure (11).

Concernant la CE virtuelle, les études publiées comparant les systèmes NBI et i-scan à l'endoscopie en lumière blanche chez les patients atteints de syndrome de Lynch montrent un réel bénéfice de ces techniques en terme de détection d'adénomes avec des taux de détection d'adénome (TDA) plus élevés par rapport à la lumière blanche (TDA atteignant 42% avec le NBI, et un taux d'adénomes ratés de 12% pour le i scan vs 62% pour l'endoscopie à lumière blanche) (100, 101). Cependant paraît-il que la CE à base d'indigo carmin reste toujours supérieure chez cette population et ne peut être remplacée par la CE virtuelle selon les dernières études comparatives publiées, prouvant que même s'il s'agit d'une technique assez longue qui allonge le temps de la procédure endoscopique, elle garde tout son intérêt pour la détection des adénomes chez ces patients à risque très élevé de CCR (102).

### Détection des lésions colorectales dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Le dépistage par coloscopie a un enjeu majeur dans la prévention du cancer colorectal chez les tous patients atteints de MICI à localisation colique avec plus de 8 ans d'évolution. Pour la réalisation de ce dépistage, les consensus internationaux (ECCO et ESGE) insistent sur l'expertise locale et sur l'utilisation de la chromoendoscopie avec biopsies ciblées (Forte recommandation, faible niveau de preuves) (87,103) Plusieurs études ont montré que la chromoendoscopie pancolique vitale (par bleu de méthylène ou indigo-carmin) couplée à des biopsies ciblées sur les zones suspectes détectait deux à trois fois plus de lésions de dysplasie que la coloscopie en lumière blanche avec biopsies étagées (104-108). Le deuxième intérêt de la chromoendoscopie est qu'elle diminuait fortement le nombre de biopsies au cours de

ces coloscopies de surveillance. En revanche, la reconnaissance des lésions suspectes en chromoendoscopie est difficile pour un œil non expert et requiert un apprentissage de la sémiologie endoscopique.

La chromoendoscopie virtuelle par NBI, est la technologie la mieux évaluée. Jusqu'à une date récente, elle n'avait pas montré sa supériorité par rapport à la lumière blanche en endoscopie standard et HD (109-111). Un essai randomisé publié en 2018 a comparé la chromoendoscopie vitale au NBI et n'a pas montré de différence dans le taux de détection de la dysplasie ; le temps du retrait de l'endoscope a été plus court avec le NBI (112). Une autre étude a comparé le i-scan à l'endoscopie en lumière blanche HD et la CE réelle (113), le taux de détection des néoplasies était inférieur avec le i-scan d'environ 10% mais la différence n'était pas statistiquement significative entre les trois groupes (15,5 %, 25,5 % et 24,4 % respectivement). Ainsi, même si elles paraissent séduisantes dans cette indication, les techniques de chromoendoscopie par EBSE sont insuffisamment évaluées et aucune recommandation claire ne peut être faite à l'heure actuelle concernant leur utilisation dans les MICI (11).

### 2.Caractérisation des polypes colorectaux :

Les lésions colorectales néoplasiques ont des aspects très différents en fonction de leur histologie et de leur degré d'invasion qu'il est possible de prédire par une caractérisation endoscopique minutieuse utilisant la chromoendoscopie (114).

### Différenciation entre les lésions néoplasiques et non néoplasiques pour les polypes infra-centimétriques :

A l'heure actuelle, tout polype détecté doit être réséqué et adressé en anatomopathologie pour analyse histologique. Cependant, dans la perspective de diminuer le surcout lié à des examens anatomopathologiques inutiles, l'ASGE a établi des recommandations (115) statuant qu'une valeur prédictive négative (VPN) d'un diagnostic « endoscopique », comparé à un diagnostic histologique, supérieure ou égale à 90 % était suffisante pour éviter l'analyse histologique d'un polype de moins de 5 millimètres. Une telle stratégie pourrait être intéressante à condition que la méthode optique soit fiable et facilement disponible. Le NBI est



la méthode la mieux évaluée dans cette perspective. Une méta-analyse publiée en 2015 (116), incluant 20 études NBI, 7 études i-scan et 8 études FICE, a montré que la VPN liée au NBI était de 91 %. Des résultats comparables ont été observés pour le i-scan. Pour le FICE, la VPN dans cette méta-analyse ne dépassait pas 80 %.

Concernant la CE réelle, la précision semble similaire, mais en raison des contraintes et des coûts associés à l'utilisation de colorants, il est peu probable que cette technique soit adoptée dans la pratique clinique de routine (87).

Ainsi l'ESGE suggère que la chromoendoscopie virtuelle ou réelle peuvent être utilisées, dans des conditions bien définies, pour le diagnostic optique en temps réel des polypes colorectaux de petite taille afin de remplacer le diagnostic histopathologique (87). Pendant le diagnostic optique en temps réel, des échelles de diagnostic optique validées, telles que la classification de Kudo (Types I et II : polypes bénins, hyperplasiques ou inflammatoires, Types III-V : néoplasiques) (117,118), la classification NBI International Colorectal Endoscopic (NICE) largement utilisée (NICE 1 : polype hyperplasique, Types 2 et 3 : polypes néoplasiques) (119), ou la classification Workgroup serrated polypS and Polyposis (WASP) (classification qui se concentre sur les aspects spécifiques des lésions festonnées sessiles, notamment l'aspect nuageux et flou des contours, la présence de mucus et de points noirs au sein des glandes coliques) (120) doivent être utilisées pour une meilleure précision diagnostique (87). Une nouvelle classification BASIC (121) (Blue Light Imaging Adenoma Serrated International Classification) basée sur la technologie du BLI a été récemment décrite (Figure 13). Elle refonde les différents critères décrits dans les lésions colorectales. Les résultats montrent une précision diagnostique atteignant 90,3 % (122).

**Prédiction du risque d'invasion sous muqueuse des lésions colorectales :**

Lorsqu'une résection endoscopique est envisagée pour des lésions colorectales, il est important d'évaluer la lésion avec précision et d'essayer de prédire la présence et la profondeur de l'invasion sous-muqueuse, car cela aidera à déterminer la stratégie thérapeutique adéquate. La caractérisation de la lésion en lumière blanche et surtout par la CE réelle et virtuelle avec et sans grossissement aident à prédire la présence et la profondeur de l'invasion sous-muqueuse (87).

Plusieurs classifications basées sur la chromoendoscopie sont proposées afin de prédire le risque d'invasion profonde des lésions colorectales. Ces classifications ont toutes montré leur efficacité en temps réel à travers plusieurs études publiées.

**Classification de Kudo (114,117,118) (Figure 14) :**

Historiquement, c'est la classification de Kudo qui fut initialement décrite avec des endoscopes à fort grossissement permettant la caractérisation des polypes colorectaux après coloration au Cristal Violet. Elle n'est donc pas vraiment utilisable en dehors de ces conditions mais, en pratique, elle est transposée quel que soit le colorant utilisé (indigo-carmin, chromoendoscopie virtuelle) pour décrire l'aspect du relief muqueux. L'analyse de l'aspect du relief muqueux est indispensable dans la prédiction endoscopique de la nature histologique. En particulier, le relief muqueux irrégulier (type Vi), associé aux adénocarcinomes superficiels (muqueux et sous muqueux superficiels), ne doit pas être confondu avec le relief en partie aboli (zones amorphes) de type Vn qui correspond à une invasion profonde dans la sous-muqueuse. La conséquence thérapeutique est importante car l'adénocarcinome superficiel relève d'une résection endoscopique en bloc, par exemple par dissection sous-muqueuse, alors que l'invasif profond relève de la chirurgie avec curage.

ADENOME	POLYPE HYPERPLASIQUE
<b>CRITERES MAJEURS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puits allongés</li> <li>• Vaisseaux péricryptiques                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non continus</li> </ul> </li> </ul>	<b>CRITERES MAJEURS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de puits visibles</li> <li>• Puits noirs</li> <li>• Absence de vaisseaux</li> <li>• Vaisseaux en lacs</li> </ul>
<b>CRITERES MINEURS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Surface: irrégulière</li> <li>• Distribution des puits: hétérogène, irrégulière</li> </ul>	<b>CRITERES MINEURS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucus: oui</li> <li>• Surface: régulière</li> <li>• Vaisseaux péricryptiques réguliers</li> <li>• Distribution des puits :homogène</li> </ul>

Figure 13 : Classification BASIC (122)

Type I		Cryptes arrondies et régulières
Type II		Cryptes en étoile et régulières
Type III-L		Cryptes allongées et tubulées
Type III-S		Cryptes arrondies de très petites tailles et très denses
Type IV		Cryptes circonvoluées ou d'aspect cérébriforme
Type V-A		Cryptes III-H, III-S et IV de taille irrégulière et de répartition hétérogène
Type V-N		Cryptes absentes ou rares et non descriptibles

Figure 14 : classification de Kudo (123)

**Classification de SANO (124) :**

La classification décrite par Sano (Figure 15) s'intéresse au relief de la microvascularisation tumorale. Elle a été élaborée avec des endoscopes à zoom optiques puissants équipés du NBI. Une fois encore, la distinction entre le Sano IIIa (relief vasculaire maintenu mais irrégulier) et le Sano IIIb (relief absent par endroits, zones avasculaires) est capitale car elle différencie les adénocarcinomes superficiels des

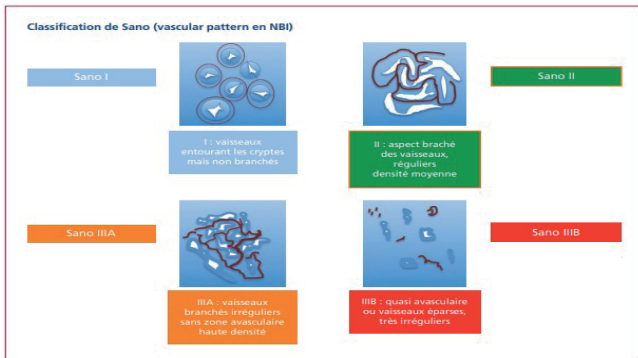


Figure 15 : Classification de SANO (114)

**Classification de NICE (NBI International Colorectal Endoscopic classification) (119) :**

La classification de NICE (Figure 16) est née de la réunion d'experts internationaux dont l'objectif était de définir des critères simplifiés, sans zoom ni chromoendoscopie par colorant, afin de prédire l'histologie des polypes et le risque d'invasion profonde. Elle est simple et permet à l'aide du NBI et de l'analyse de la couleur du polype, de l'aspect des glandes et de celui des vaisseaux, de différencier les polypes dentelés (hyperplasiques et festonnés), les polypes adénomateux et les cancers invasifs en profondeur dans la sous-muqueuse (NICE 3).

	Type 1	Type 2	Type 3
<b>Color</b>	Same or lighter than background	Browner relative to background (verify color arises from vessels)	Brown to dark brown relative to background; sometimes patchy whiter areas
<b>Vessels</b>	None, or isolated lacy vessels coursing across the lesion	Brown vessels surrounding white structures**	Has area(s) of disrupted or missing vessels
<b>Surface Pattern</b>	Dark or white spots of uniform size, or homogeneous absence of pattern	Oval, tubular or branched white structure surrounded by brown vessels**	Amorphous or absent surface pattern
<b>Most likely pathology</b>	<b>Hyperplastic</b>	<b>Adenoma***</b>	<b>Deep submucosal invasive cancer</b>
<b>Examples</b>			

Figure 16 : classification de NICE (119)

**Classification JNET (Japanese NBI Expert Team) (125) :**

La classification JNET a été proposée en juin 2014. Cette classification se base sur le NBI avec grossissement pour l'analyse des reliefs muqueux et vasculaires des lésions colorectales (Figure 17). Les types 1, 2A, 2B et 3 de JNET correspondent aux classifications histopathologiques du polype hyperplasique/festonné, adénomateux en dysplasie bas grade (LGN), adénomateux en dysplasie haut grade/cancer invasif peu profond, et du cancer invasif profond, respectivement. Il est important de noter que le JNET de type 2B correspond principalement au polype adénomateux en dysplasie de haut grade et à l'adénocarcinome invasif superficiel mais inclut parfois l'adénocarcinome invasif profond. Par conséquent l'analyse du Pit Pattern à l'aide de cristal violet reste la référence pour les lésions JNET de type 2B (87).

	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3
<b>Vessel pattern</b>	• Invisible <sup>81</sup>	• Regular caliber • Regular distribution (meshed/spiral pattern) <sup>82</sup>	• Variable caliber • Irregular distribution	• Loose vessel areas • Interruption of thick vessels
<b>Surface pattern</b>	• Regular dark or white spots • Similar to surrounding normal mucosa	• Regular (tubular/branched/papillary)	• Irregular or obscure	• Amorphous areas
<b>Most likely histology</b>	• Hyperplastic polyp/ • Sessile serrated polyp	• Low grade intramucosal neoplasia	• High grade intramucosal neoplasia/ Shallow submucosal invasive cancer <sup>83</sup>	• Deep submucosal invasive cancer
<b>Endoscopic image</b>				

Figure 17 : Classification JNET (126)

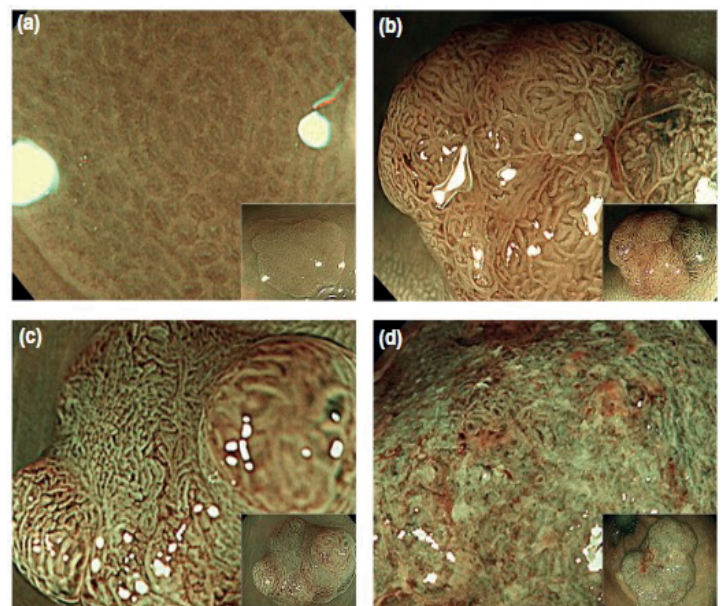


Figure 18 : (a) JNET type 1 (b) JNET type 2A (c) JNET type 2B (d) JNET type 3 (126)

Ces différentes classifications basées sur la chromoendoscopie sont actuellement largement utilisées pour la caractérisation des lésions colorectales et la prédiction de l'invasion en profondeur. Leur intérêt pour l'élaboration de stratégies thérapeutiques a été démontré et validé dans plusieurs études avec une spécificité dépassant souvent les 95% (87).

## CONCLUSION :

La très grande majorité des examens endoscopiques est effectuée en lumière blanche. Malgré la qualité de l'image dont la résolution a été largement améliorée, cette endoscopie « conventionnelle » reste toujours limitée pour la détection et la caractérisation des lésions digestives de manière fiable. Les techniques de chromoendoscopie surtout avec l'avènement des colorations électroniques constituent une avancée très prometteuse. Cependant, la possibilité de leur large diffusion dans notre pratique clinique « de routine » au Maroc reste encore à déterminer.

## RÉFÉRENCES :

- 1.Trivedi, P. J., and B. Braden. "Indications, stains and techniques in chromoendoscopy." *QJM: An International Journal of Medicine* 106, no. 2 (2013): 117-131.
- 2.Song, Louis Michel Wong Kee, Douglas G. Adler, Bipan Chand, Jason D. Conway, Joseph MB Croffie, James A. DiSario, Daniel S. Mishkin et al. "Chromoendoscopy." *Gastrointestinal endoscopy* 66, no. 4 (2007): 639-649.
- 3.Dos Santos, Carlos Eduardo Oliveira, et al. "Computerized virtual chromoendoscopy versus indigo carmine chromoendoscopy combined with magnification for diagnosis of small colorectal lesions: a randomized and prospective study." *European journal of gastroenterology & hepatology* 22.11 (2010): 1364-1371.
- 4.Pohl, J., E. Lotterer, C. Balzer, M. Sackmann, K. D. Schmidt, L. Gossner, C. Schaab et al. "Computed virtual chromoendoscopy versus standard colonoscopy with targeted indigocarmine chromoscopy: a randomized multicentre trial." *Gut* 58, no. 1 (2009): 73-78.
- 5.Singh, Rajvinder, Keng Hoong Chiam, Florencia

Leiria, Leonardo Zorron Cheng Tao Pu, Kun Cheong Choi, and Mariana Militz. "Chromoendoscopy: role in modern endoscopic imaging." *Translational Gastroenterology and Hepatology* 5 (2020).

6.Qumseya, Bashar, Shahnaz Sultan, Paul Bain, Laith Jamil, Brian Jacobson, Sharmila Anandasabapathy, Deepak Agrawal et al. "ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus." *Gastrointestinal endoscopy* 90, no. 3 (2019): 335-359.

7.Pimentel-Nunes, Pedro, Diogo Libânio, Ricardo Marcos-Pinto, Miguel Areia, Marcis Leja, Gianluca Esposito, Monica Garrido et al. "Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (maps II): European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE), European Helicobacter and microbiota Study Group (EHMSG), European Society of pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019." *Endoscopy* 51, no. 04 (2019): 365-388.

8.Bisschops, Raf, James E. East, Cesare Hassan, Yark Hazewinkel, Michał F. Kamiński, Helmut Neumann, Maria Pellisé et al. "Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—Update 2019." *Endoscopy* 51, no. 12 (2019): 1155-1179.

9.Repici, Alessandro, Camilla Ciscato, Michael Wallace, Prateek Sharma, Andrea Anderloni, Silvia Carrara, Milena Di Leo, and Cesare Hassan. "Evaluation of genotoxicity related to oral methylene blue chromoendoscopy." *Endoscopy* 50, no. 10 (2018): 1027-1032.

10.Kheir AO, Soetikno R, Kaltenbach T. Chromoendoscopy. In: Konda VJA, Waxman I. editors. *Endoscopic Imaging Techniques and Tools*. Switzerland: Springer International Publishing, 2016:29-49.

11.Coron, Emmanuel. "Colorations et nouvelles techniques endoscopiques." *Hépatogastro & oncologie digestive* 20, no. 7 (2013): 517-527.

12.Freitag CP, Barros SG, Krueel CD, et al. Esophageal dysplasias are detected by endoscopy with Lugol in patients at risk for squamous cell carcinoma in southern Brazil. *Dis Esophagus* 1999;12:191-5.

13. Dawsey SM, Fleischer DE, Wang GQ, et al. Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China. *Cancer* 1998;83:220-31.
14. Inoue H, Rey JF, Lightdale C. Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer. *Endoscopy* 2001;33:75-9.
15. Davila, Raquel E. "Chromoendoscopy." *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 19, no. 2 (2009): 193-208.
16. Thuler FP, de Paulo GA, Ferrari AP. Chemical esophagitis after chromoendoscopy with Lugol's solution for esophageal cancer: case report. *Gastrointest Endosc* 2004;59:925-6.
17. Sreedharan A, Rembacken BJ. Acute toxic gastric mucosal damage induced by Lugol's iodine spray during chromoendoscopy. *Gut* 2005;54:886-7.
18. Kondo H, Fukuda H, Ono H, et al. Sodium thiosulfate solution spray for relief of irritation caused by Lugol's stain in chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001;53:199-202.
19. Stevens PD, Lightdale CJ, Green PH, et al. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy for the evaluation of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1994;40:747-9.
20. Canto MI, Setrakian S, Petras RE, et al. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1996;44:1-7.
21. Fennerty MB, Sampliner RE, McGee DL, et al. Intestinal metaplasia of the stomach: identification by a selective mucosal staining technique. *Gastrointest Endosc* 1992;38:696-8.
22. Tatsuta M, Iishi H, Ichii M, et al. Chromoendoscopic observations on extension and development of fundal gastritis and intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 1985;88(1 Pt 1):70-4.
23. Morales TG, Bhattacharyya A, Camargo E, et al. Methylene blue staining for intestinal metaplasia of the gastric cardia with follow-up for dysplasia. *Gastrointest Endosc* 1998;48:26-31.
24. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2003;57:498-504.
25. Canto MI, Setrakian S, Willis J, et al. Methylene blue-directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;51:560-8.
26. Kiesslich R, Hahn M, Herrmann G, et al. Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. *Gastrointest Endosc* 2001;53:47-52.
27. Ragnunath K, Krasner N, Raman VS, et al. A randomized, prospective cross-over trial comparing methylene blue-directed biopsy and conventional random biopsy for detecting intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2003;35:998-1003.
28. Endo T, Awakawa T, Takahashi H, et al. Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;55: 641-7.
29. Repici A, Wallace MB, East JE, et al. Efficacy of Per-oral Methylene Blue Formulation for Screening Colonoscopy. *Gastroenterology*. 2019 Feb 8. pii : S0016-5085(19)30362-2. doi : 10.1053/j.gastro.2019.02.001.)
30. Herlin P, Marnay J, Jacob JH, et al. A study of the mechanism of the toluidine blue dye test. *Endoscopy* 1983;15:4-7.
31. Zhang L, Williams M, Poh CF, et al. Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. *Cancer Res* 2005;65:8017-21.
32. Seitz JF, Monges G, Navarro P, et al. Endoscopic detection of dysplasia and subclinical cancer of the esophagus: results of a prospective study using toluidine blue vital staining in 100 patients with alcoholism and smoking. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:15-21.
33. Van Le L, Broekhuizen FF, Janzer-Steele R, et al. Acetic acid visualization of the cervix to detect cervical dysplasia. *Obstet Gynecol* 1993;81:293-5.
34. Guelrud M, Herrera I, Essenfeld H, et al. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify

- specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001;53:559-65.
35. Wakelin LPG, Adams A, Hunter C, et al. Interaction of crystal violet with nucleic acids. *Biochemistry* 1981;20:5779-87.
36. Amano Y, Kushiyama Y, Ishihara S, et al. Crystal violet chromoendoscopy with mucosal pit pattern diagnosis is useful for surveillance of short-segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2005;100:21-6.
37. Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, et al. Endoscopic morphological anticipation of submucosal invasion in flat and depressed colorectal lesions: clinical implications and subtype analysis of the kudo type V pit pattern using high-magnification-chromoscopic colonoscopy. *Colorectal Dis* 2004;6:369-75.
38. Tabuchi M, Sueoka N, Fujimori T. Videoendoscopy with vital double dye staining (crystal violet and methylene blue) for detection of a minute focus of early stage adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a case report. *Gastrointest Endosc* 2001;54:385-8.
39. Hurlstone DP, Sanders DS, Cross SS, et al. Colonoscopic resection of lateral spreading tumours: a prospective analysis of endoscopic mucosal resection. *Gut* 2004;53:1334-9.
40. Amano Y, Komazawa Y, Ishimura N, et al. Two cases of superficial cancer in Barrett's esophagus detected by chromoendoscopy with crystal violet. *Gastrointest Endosc* 2004;59:143-6.
41. Kaltenbach T, Sano Y, Friedland S, et al. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technology assessment on image-enhanced endoscopy. *Gastroenterol* 2008;134:327-40.
42. Fennerty MB. Tissue staining. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994;4:297-311.
43. Eisen GM, Kim CY, Fleischer DE, et al. High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2002;55:687-94.
44. Azuma T, Kato T, Hirai M, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:662-9.
47. Camus, Marine, Romain Coriat, Frédéric Prat, and Stanislas Chaussade. "Utilité de la chromoendoscopie optique et électronique dans la surveillance de l'endobrachyœsophage." *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 18, no. 2 (2011): 167-172.
48. Robaszekiewicz, Michel. "Une vision de plus en plus précise et fine en endoscopie." *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 20, no. 7 (2013): 538-543.
49. Flexile spectral imaging color enhancement ([www.fujiflmla.com](http://www.fujiflmla.com))
50. PENTAX i-SCAN™ Functionality, Application, and Technical Analysis ([www.pentaxmedical.com](http://www.pentaxmedical.com))
51. Kanzaki, Hiromitsu, Ryuta Takenaka, Yoshiro Kawahara, Daisuke Kawai, Yuka Obayashi, Yuki Baba, Hiroyuki Sakae et al. "Linked color imaging (LCI), a novel image-enhanced endoscopy technology, emphasizes the color of early gastric cancer." *Endoscopy international open* 5, no. 10 (2017): E1005-E1013.
52. Shinozaki, Satoshi, Hiroyuki Osawa, Yoshikazu Hayashi, Alan Kawarai Lefor, and Hironori Yamamoto. "Linked color imaging for the detection of early gastrointestinal neoplasms." *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 12 (2019): 1756284819885246.
53. Osawa H, Miura Y, Takezawa T, et al. Linked color imaging and blue laser imaging for upper gastrointestinal screening. *Clin Endosc* 2018; 51: 513-526.
54. Arantes, Vitor, and Renato Gomes Campanati. "Is LCI the best for virtual chromoendoscopy?." *Endoscopy International Open* 7, no. 11 (2019): E1455-E1456.
55. Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA*. 17 avr 2002;287(15):1972-81.
56. Rahmi, Gabriel. "Détection de la dysplasie sur EBO." POST'U 2019
57. Qumseya, Bashar, Shahnaz Sultan, Paul Bain, Laith Jamil, Brian Jacobson, Sharmila Anandasabapathy, Deepak Agrawal et al. "ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus." *Gastrointestinal endoscopy* 90, no. 3 (2019): 335-359.
58. Longcroft-Wheaton G, Brown J, Basford P, et al. Duration of acetowhitening as a novel objective tool for diagnosing high risk neoplasia in Barrett's esophagus: a prospective cohort trial. *Endoscopy* 2013;45:426-32.

59. Coletta M, Sami SS, Nachiappan A, et al. Acetic acid chromoendoscopy for the diagnosis of early neoplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2016;83:57-67.e1.
60. Ragunath K, Krasner N, Raman VS, et al. A randomized, prospective crossover trial comparing methylene blue-directed biopsy and conventional random biopsy for detecting intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2003 ; 35 : 998–1003.
61. Olliver JR, Wild CP, Sahay P, et al. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2003 ; 362 : 373-4.
62. Sharma P, Marcon N, Wani S, et al. Non-biopsy detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2006 ; 38 : 1206-12.
63. Yuki T, Amano Y, Kushiya Y, et al. Evaluation of modified crystal violet chromoendoscopy procedure using new mucosal pit pattern classification for detection of Barrett's dysplastic lesions. *Dig Liver Dis* 2006 ; 38 : 296–300.
64. ASGE Technology Committee; Thosani N, Abu Dayyeh BK, Sharma P, et al. ASGE Technology Committee systematic review and metaanalysis assessing the ASGE Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations thresholds for adopting real-time imaging-assisted endoscopic targeted biopsy during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2016;83:684-98.
65. Kara MA, Ennahachi M, Fockens P, et al. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 64 : 155-66.
66. Kara MA, Peters FP, Fockens P, et al. Endoscopic video-autofluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 64 : 176-85.
67. Sharma P, Bansal A, Mathur S, et al. The utility of a novel narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 64 : 167-75.
68. Goda K, Tajiri H, Ikegami M, et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow band imaging for the detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barrett's adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2007 ; 65 : 36–46.
69. Curvers WL, Singh R, Song LM, et al. Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's oesophagus: a multi-centre feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system. *Gut* 2008 ; 57 : 167-72.
70. Curvers WL, van den Broek FJ, Reitsma JB, et al. Systematic review of narrow-band imaging for the detection and differentiation of abnormalities in the esophagus and stomach (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 307-17.
71. Pohl J, May A, Rabenstein T, et al. Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2007 ; 39 : 594-8.
72. Mansour NM, Anandasabapathy S. Lugol's Chromoendoscopy in the Screening of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Time to Take a Closer Look? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1562-63.
73. Dawsey SM, Fleischer DE, Wang GQ, et al. Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China. *Cancer* 1998;83:220–31.
74. Shimizu Y, Omori T, Yokoyama A, et al. Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: high-grade intra-epithelial neoplasia turns pink within a few minutes. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:546-50.
75. Morita FH, Bernardo WM, Ide E, et al. Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2017;17:54.
76. Sung, Hyuna, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel,

- Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, and Freddie Bray. "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians* 71, no. 3 (2021): 209-249.
- 77.Pimentel-Nunes, Pedro, et al. "Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (maps II): European Society of gastrointestinal endoscopy (ESGE), European Helicobacter and microbiota Study Group (EHMSG), European Society of pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019." *Endoscopy* 51.04 (2019): 365-388.
- 78.Zhao Z, Yin Z, Wang S et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31: 1539 – 1545.
- 79.Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares M et al. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1108 – 1117
- 80.Ang TL, Pittayanon R, Lau JY et al. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1473 – 1478
- 81.Pimentel-Nunes P, Libanio D, Lage J et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy* 2016; 48: 723 – 730
- 82.Lee JW, Lim LG, Yeoh KG. Advanced endoscopic imaging in gastric neoplasia and preneoplasia. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4: e000105
- 83.Dohi O, Yagi N, Yoshida S et al. Magnifying blue laser imaging versus magnifying narrow-band imaging for the diagnosis of early gastric cancer: a prospective, multicenter, comparative study. *Digestion* 2017; 96: 127 – 134
- 84.Kaneko K, Oono Y, Yano T et al. Effect of novel bright image enhanced endoscopy using blue laser imaging (BLI). *Endosc Int Open* 2014; 2: E212 – 219
- 85.Perrod, Guillaume, Gabriel Rahmi, and Christophe Cellier. "Diagnostic et caractérisation endoscopique des états pré-cancéreux et cancéreux superficiels de l'estomac." *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 27, no. 1 (2020): 16-23.
- 86.Dohi O, Yagi N, Naito Y, et al. Blue laser imaging-bright improves the realtime detection rate of early gastric cancer: A randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2019 ; 89 : 47-57
- 87.Bisschops, Raf, et al. "Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—Update 2019." *Endoscopy* 51.12 (2019): 1155-1179.
- 88.Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, et al. Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy : a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 56 : 333-8.
- 89.Lapalus M-G, Helbert T, Napoleon B, et al. Does Chromoendoscopy with Structure Enhancement Improve the Colonoscopic Adenoma Detection Rate? *Endoscopy* 2006 ; 38 : 444-8.
- 90.Pohl J, Schneider A, Vogell H, et al. Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions : a randomised two-centre trial. *Gut* 2011 ; 60 : 485-90.
- 91.Dinesen L, Chua TJ, Kaffes AJ. Meta-analysis of narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 604–611
- 92.Jin XF, Chai TH, Shi JW et al. Meta-analysis for evaluating the accuracy of endoscopy with narrow band imaging in detecting colorectal adenomas. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 882–887
- 93.Nagorni A, Bjelakovic G, Petrovic B. Narrow band imaging versus conventional white light colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD008361
- 94.Omata F, Ohde S, Deshpande GA et al. Image-enhanced, chromo, and cap-assisted colonoscopy for improving adenoma/neoplasia detection rate: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*

rol 2014; 49: 222–237

95.Pasha SF, Leighton JA, Das A et al. Comparison of the yield and miss rate of narrow band imaging and white light endoscopy in patients undergoing screening or surveillance colonoscopy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 363–370

96.Omata F, Ohde S, Deshpande GA et al. Image-enhanced, chromo, and cap-assisted colonoscopy for improving adenoma/neoplasia detection rate: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 222–237

97.Min M, Deng P, Zhang W et al. Comparison of linked color imaging and white-light colonoscopy for detection of colorectal polyps: a multicenter, randomized, crossover trial. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 724–730

98.Ikematsu H, Sakamoto T, Togashi K et al. Detectability of colorectal neoplastic lesions using a novel endoscopic system with blue laser imaging: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 386–394

99.Lecomte T, Cellier C, Meatchi T, et al. Chromoendoscopic colonoscopy for detecting preneoplastic lesions in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 3 : 897-902.

100.East JE, Suzuki N, Stavriniadis M et al. Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2008; 57: 65–70

101.Bisschops R, Tejpar S, Willekens H et al. Virtual chromoendoscopy (ISCAN) detects more polyps in patients with Lynch syndrome: a randomized controlled crossover trial. *Endoscopy* 2017; 49: 342–350

102.Cellier C, Perrod G, Colas C et al. Back-to-back comparison of colonoscopy with virtual chromoendoscopy using a third-generation narrow-band imaging system to chromoendoscopy with indigo carmine in patients with Lynch syndrome. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1665–1670

103.Maaser, Christian, et al. "ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial

diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications." *Journal of Crohn's and Colitis* 13.2 (2019): 144-164

104.Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 880–888

105.Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 874–882

106.Subramanian V, Mannath J, Ragonath K et al. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 304–312

107.Hlavaty T, Huorka M, Koller T et al. Colorectal cancer screening in patients with ulcerative and crohn's colitis with use of colonoscopy, chromoendoscopy and confocal endomicroscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 680–689

108.Günther U, Kusch D, Heller F et al. Surveillance colonoscopy in patients with inflammatory bowel disease: comparison of random biopsy vs. targeted biopsy protocols. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 667–672

109.Ghalim, Fahd, Isabelle Boytchev, and Franck Carbonnel. "Endoscopie et dysplasie colorectale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin." *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 26.3 (2019): 343-347.

110.Ignjatovic A, East JE, Subramanian V, et al. Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: a randomized controlled trial. *Amer J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 885-90.

111.Van den Broek FJC, Fockens P, Van ES, et al. Narrow-band imaging versus high-definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis. *Endoscopy* 2011 ; 43 : 108-15

112.Bisschops R, Bessissow T, Joseph JA, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging in UC: a prospective randomised controlled trial. *Gut* 2018 ; 67 (6) : 1087-1094.



113. Iacucci M, Kaplan GG, Panaccione R et al. A randomized trial comparing high definition colonoscopy alone with high definition dye spraying and electronic virtual chromoendoscopy for detection of colonic neoplastic lesions during IBD surveillance colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 225–234
114. Pioche, Mathieu, Jérôme Rivory, Romain Legros, Jérémie Jacques, and Thierry Ponchon. "Score et classifications des lésions néoplasiques colorectales: caractérisation et prédiction du risque d'invasion profonde." *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 24, no. 3 (2017): 84-92.
115. Rex DK, Kahi C, O'Brien M, et al. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 73 : 419-22.
116. ASGE Technology Committee. Abu Dayyeh BK, Thosani N et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 502.e1–502.e16 Epub 2015 Jan 16
117. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H et al. Diagnosis of colorectal tumour lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1996 Jul;44(1): 8–14.
118. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H et Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy*. 2001 Apr;33(4):367–73.
119. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y et al. Endoscopic prediction of deep mucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc*. 2013 Oct;78(4): 625–32.
120. Jspeert, Joep EG, et al. "Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps." *Gut* 65.6 (2016): 963-970.
121. Subramaniam, Sharmila, et al. "Optical diagnosis of colorectal polyps with Blue Light Imaging using a new international classification." *United European Gastroenterology Journal* 7.2 (2019): 316-325.
122. CORON, Emmanuel. "Classifications des polypes coliques: comment s'y retrouver?." Post'u 2020
123. Scores en endoscopie colique et MICI. Patrick Faure et la commission MICI du CREGG Dr G. Bonnaud, L. Escudié, F. Gonzalez, P. Aygalenc, M-P, Pingannaud, D. Constantini, L. Vandromme, F. Devulder, P. Levy, M. Bougnol, M. Brun, F. Igliski, N. Reix, A. Haenning, P. Dubois
124. Uraoka T, Saito Y, Ikematsu H, et al. Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions. *Dig Endosc* 2011 ; 23 (Suppl. 1) : 112-5.
125. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE et al. NBI magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team (JNET). *Dig. Endosc.* 2016;28: 526–33
126. Sano, Yasushi, Daizen Hirata, and Yutaka Saito. "Japan NBI Expert Team classification: Narrow-band imaging magnifying endoscopic classification of colorectal tumors." *Digestive Endoscopy* 30, no. 4 (2018): 543-545.

# LA NOUVELLE ALLIANCE PROBIOTIQUES & PRÉBIOTIQUE

**NOUVEAU**  
Boîte 30 sachets



# PROBIOSIM<sup>®</sup>

**LA FORCE D'UN SYMBIOTIQUE**

A partir d'un an. Ne pas utiliser en cas : d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients présents dans la préparation, de nausées, fièvre, vomissements, de diarrhée sanglante ou de douleurs abdominales ; d'une immunodéficience (sida, lymphome, patients subissant un traitement corticostéroïde à long terme).  
Ce produit contient du soja et du lait. Ne pas utiliser ce produit en cas d'allergie au lait ou au soja.

COMPLEMENT ALIMENTAIRE, N'EST PAS UN MEDICAMENT.

 **COOPER**  
PHARMA

## Cancer colorectal au Maroc : temps pour dépister

Pr A. Ait Errami, Pr K. Krati  
Service d'Hépatogastroentérologie CHU Mohamed VI de Marrakech

### INTRODUCTION:

Le cancer colorectal (CCR) est, par sa fréquence et sa gravité, représente un problème majeur de santé publique dans les pays développés à population vieillissante, c'est le troisième cancer dans le monde après le cancer pulmonaire et mammaire (1). Son incidence a connu une augmentation au cours de la dernière décennie dans les pays développés, cependant on ne possède pas de données épidémiologiques sur le Maroc en raison de l'absence d'un registre national des cancers. Selon une étude réalisée à l'institut national d'oncologie à Rabat, le CCR occuperait la première place parmi les cancers digestifs au Maroc (2). Le diagnostic positif est basé essentiellement sur la coloscopie et l'étude anatomopathologique. Le recours aux examens radiologiques a beaucoup d'intérêt dans le cadre du bilan d'extension et dans l'orientation thérapeutique.

L'adénocarcinome représente le type histologique le plus fréquent. Viennent en deuxième lieu d'autres variétés telles que les lymphomes, les tumeurs carcinoïdes ainsi que d'autres types histologiques beaucoup plus rares. Aucun programme organisé de dépistage du CCR n'a été mis en place au Maroc. Néanmoins le pays reconnaît un besoin justifié pour contrôler et prévenir ce cancer.

### EPIDEMIOLOGIE :

#### Fréquence :

Le CCR, par sa fréquence et sa gravité, représente un grave problème de santé publique. Selon l'estimation mondiale en 2018 de l'OMS, le cancer colorectal est placé au troisième rang de tous les cancers ; représentant 11% (1800000 nouveau cas) (3)

Il est responsable de la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde avec 881 000 décès en 2018 (3). Au Maroc, l'OMS estime à 1271 le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal et à 1185 le nombre annuel de décès (4). En absence d'un registre des cancers à l'échelle nationale, il est difficile d'approcher avec exactitude l'incidence et la prévalence des CCR, en effet vu la pauvreté des études épidémiologiques dans ce sens et des registres de cancer, seules quelques études ont permis une analyse approximative de l'état des lieux en matière de cancer colorectal. L'incidence du cancer colorectal est à l'heure actuelle en augmentation comme le prouve l'évolution de l'incidence de ce cancer dans la région du grand Casablanca qui est passée de 7,3 cas/100000 habitants en 2004-2007 à 9,6 cas/1000000 habitants en 2008-2012 pour les deux sexes (5). D'après l'étude de Pr. Guerbaoui, le cancer colorectal se positionne en 3ème place de tous les cancers (3,3 %) (6). D'après le registre des cancers du laboratoire central d'anatomopathologie de l'hôpital Ibn Sina entre janvier 2012 et décembre 2015, le cancer du colon se situait au 2ème rang des cancers après celui de l'estomac (7). A l'institut national d'oncologie (INO), une étude épidémiologique des cas de CCR effectuée entre 1985 et 2002, a rapporté 9582 cas de CCR soit 40,3 % des cancers digestifs occupant ainsi le premier rang de ces derniers (8). Concernant Fès, une étude réalisée par l'équipe du service d'anatomopathologie sur les cancers digestifs au CHU Hassan II de Fès entre 2004 et 2007, 432 cas de cancers digestifs ont été hospitalisés durant cette période, le cancer colorectal a occupé la première place avec 166 cas. Seules quelques études ont été menées sur Marrakech dont l'étude réalisée par le service de chirurgie viscérale du CHU Med VI sur la période allant de 1995 à 2008, le cancer colorectal se plaçait en deuxième position parmi les cancers diges-

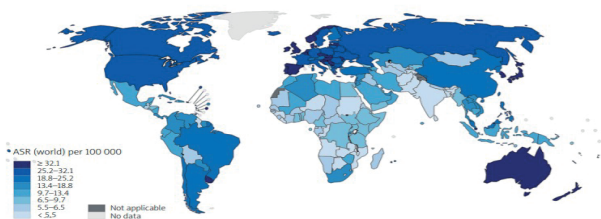


Figure 1 : Incidence du cancer colorectal dans le monde en 2018 (<http://globocan.iarc.fr>)

tifs et sixième rang de tous les cancers (9).

Série	Période	Cas de cancer colorectal	% des cancers du colon	% des cancers du Rectum
Service d'anatomopathologie CHUHassan II Fès (10)	2003-2004	17	52,9	47,1
Service de gastroentérologie CHU Hassan II Fès(11)	2001-2006	116	31,9	68,1
Service de chirurgie C CHU Ibn Sina Rabat(12)	1981-2000	549	43,5	56,5
Service des urgences chirurgicales viscérales CHU Ibn Rochd Casablanca (13)	1991-2000	174	47,7	52,3
Service de gastro-entérologie CHU Med VI Marrakech (14)	2001-2002	49	51	49
Service de gastro-entérologie et d'oncologie CHU Med VI Marrakech (15)	2003-2006	204	47,6	52,4
Service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (16)	2006-2016	392	62,5	37,5

**Tableau 1 : fréquence du cancer colorectal dans les différentes séries marocaines**

**Répartition selon l'âge :**

L'âge moyen de survenue du CCR au Maroc, d'après les estimations de l'INO est de 51,5 ans (6) avec 26,6 % des patients âgés de moins de 40 ans pour le cancer du rectum. Selon le registre du grand Casablanca, la plupart des patients sont diagnostiqués entre 55 et 59 ans pour les deux sexes. (17). Se joignent à ces statistiques les deux études, la première menée au service de gastro-entérologie de Rabat avec une moyenne d'âge de 55ans (18-95) (12), et celle menée en parallèle au niveau des service de gastro-entérologie de Fès et Rabat concluant à une moyenne d'âge de 52ans (11-12) . Des fréquences similaires ont été signalées par les pays d'Afrique du Nord, de Tunisie, et d'Egypte, mais différentes de celles signalées en Amérique du Nord et en Europe (18).

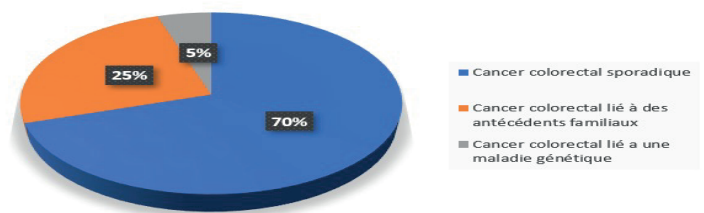
**Répartition selon le sexe :**

La répartition selon le sexe est variable d'une série à l'autre. Le CCR affecte presque autant d'hommes que de femmes avec une incidence mondiale de 401000 nouveaux cas d'hommes enregistrés annuellement et 381000 nouveaux cas pour les femmes. Pour Certains auteurs, le sexe-ratio (homme/femme) est une caractéristique épidémiologique qui différencie le cancer du rectum de celui du colon avec un chiffre voisin de 2 pour le rectum et de 1 à 1,5 pour le colon (18). Selon l'étude réalisée au sein du service de chirurgie C de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, une prédominance masculine a été retrouvée. Sexe-ratio =1,66 (11). L'étude épidémiologique effectuée au sein de service des urgences chirurgicales viscérales du CHU ibn Rochd a

retrouvé une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 2,14. Cette distinction homme/femme ne peut être qu'expliquée par des variations hormonales, les habitudes alimentaires, et le tabagisme principalement.

**FACTEURS DE RISQUE :**

Le cancer colorectal survient le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans 5 % des cas. La connaissance des facteurs étiologiques est nécessaire pour la mise en place d'une politique de prévention.



**Figure 2 : Répartition en % des formes de cancers colorectaux**

**Facteurs environnementaux :**

La transformation maligne des cellules de l'épithélium colorectal peut résulter d'une exposition prolongée aux carcinogènes, ainsi l'exposition environnementale associée à la prédisposition génétique peut être à l'origine de la genèse d'adénomes et donc de carcinome.

La responsabilité de l'environnement dans le développement des cancers colorectaux est aujourd'hui un fait bien établi.

L'alimentation est un facteur important directement lié au cancer colorectal. Plusieurs études ont discuté de l'impact d'une alimentation saine et équilibrée sur la santé. On estime que 70 % des cancers colorectaux pourraient être prévenus par une intervention nutritionnelle.

Divers facteurs favorisants et d'autres de protection ont été identifiés au cours d'études cohortes et cas témoins.

**Rôle favorisant des graisses, des protéines et des viandes :**

La constatation d'une forte corrélation entre la mortalité par cancer du colon et la consommation de graisses d'origine animale a été à l'origine de la théorie des graisses (19). Une forte consommation de viande peut être nocive. Cela est expliqué par le fait

que la viande et la graisse peuvent induire des changements génétiques et épigénétiques au niveau du colon entraînant une instabilité du génome. Mais le mécanisme exact reste inconnu.

**Rôle favorisant de l'apport calorique et la sédentarité :** L'excès calorique apparaît comme l'un des facteurs de risque le plus souvent incriminé dans les études cas témoin (20). La sédentarité joue également un rôle favorisant. L'excès calorique associé à la sédentarité pourrait agir comme facteurs promoteurs de la carcinogenèse par le biais de l'hyperinsulinisme et/ou de la résistance à l'insuline (21).

**Rôle favorisant des sucres et des hydrates de carbones :** La plupart des études cas-témoins réalisées font apparaître une relation positive entre les produits céréaliers raffinés et le risque de cancer colorectal. Les mécanismes évoqués pour expliquer cette association incriminent en particulier l'hyperinsulinisme.

**Rôle favorisant de l'alcool et le tabac :** Quant à l'association entre la consommation d'alcool et le cancer colorectal, une revue a analysé 103 études de cohorte et a montré que les personnes qui consomment le plus d'alcool avaient 60% de risque accru de développer le cancer colorectal par rapport aux non ou légers buveurs.

**Rôle protecteur des légumes :** Un régime alimentaire apportant peu de graisses, beaucoup de légumes a un effet protecteur. Plusieurs composants des légumes peuvent expliquer leur effet protecteur : ils sont riches en vitamines anti-oxydantes, en folates, en fibres alimentaires, et en phytates. Ils jouent également un rôle de lest en diminuant la concentration des carcinogènes au niveau du bol fécal.

**Rôle protecteur des fibres alimentaires :** une des différences les plus marquées entre les régimes alimentaires des pays occidentaux et des pays africains, comme le Maroc, concerne la richesse en fibres alimentaires. Les fibres dont l'apport est élevé en Afrique, auraient un effet protecteur.

**Rôle protecteur du calcium, des vitamines et des oligo-éléments :** Les personnes prenant plus de vitamine D et de calcium présentent un risque plus faible

de cancer du côlon. Le calcium inhiberait la carcinogenèse, en liant les acides biliaires aux acides gras dans la lumière intestinale ; ainsi il diminuerait la prolifération de l'épithélium colique.

#### Facteurs de risque génétiques :

Concrètement, environ 5% des patients diagnostiqués d'un cancer colorectal auront hérité de cette prédisposition génétique (22).

Au cours des 20 dernières années, les scientifiques ont mis à la lumière différents syndromes génétiques impliqués dans la genèse du cancer colorectal, comme le cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC ou syndrome de Lynch), la polypose adénomateuse familiale (PAF), la polypose associée au gène MYH (PAM) et les syndromes de polypose hamartomateuse (Peutz-Jeghers, la polypose juvénile et la maladie de Cowden).

#### Autres facteurs :

##### Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) :

Au cours de la maladie de Crohn, l'augmentation du risque de cancer colorectal est observée après 7 à 10 ans d'évolution, notamment en cas d'atteinte colique au-delà du sigmoïde. Le risque de cancer colorectal varie avec l'âge de début de la maladie de Crohn : augmentation du risque de 3 % si début à 30 ans et de 10 % si début à 45 ans (21). Au cours de la rectocolite hémorragique, l'augmentation du risque de cancer colorectal est observée après 7 à 10 ans d'évolution. Il est estimé à 2 % après 10 ans (IC95 % = 1-3 %), 8 % après 20 ans (IC95 % = 4- 13 %) et 18 % après 30 ans (IC95 % = 8-27 %). À durée d'évolution égale, le risque de cancer colorectal est d'autant plus élevé que la maladie a commencé jeune (21)

**Traitement hormonal substitutif :** Dans les 20 dernières années, la mortalité due aux cancers colorectaux a diminué chez les hommes mais encore plus chez les femmes; une explication à cette différence serait l'utilisation du traitement hormonal substitutif en post-ménopause. Effectivement, il a été démontré que les femmes qui utilisent les traitements hormonaux post ménopausiques ont des taux plus bas de cancer colorectal que celles qui ne les utilisent pas (23). Les œstrogènes peuvent prévenir le cancer

colorectal par la diminution de la production des acides biliaires et insuline-like growth factor ou par un effet direct sur l'épithélium colique ou par la combinaison de tous ces mécanismes (22,23)

Peu d'études se sont intéressées à l'évaluation des facteurs de risque du CCR

au Maroc. Par ailleurs l'alimentation demeure le seul facteur de risque étudié par les quelques études multicentriques.

Une étude cas-témoin a permis l'exploration de facteurs alimentaires relatifs au cancer colorectal, mettant en évidence un effet protecteur de la consommation du foie sur le risque de ce cancer. Cet aliment de moins en moins présent dans nos assiettes est riche en protéines, en minéraux essentiels tels que le sélénium, le phosphore, le potassium, le magnésium, le calcium, le fer et en vitamines A et D. Le foie, est assez pauvre en lipides. Il contient moins de 10% de matières grasses. Le foie peut donc être consommé en remplacement d'une viande rouge.

Par ailleurs, les résultats de cette étude montrent que la consommation de la viande blanche est presque similaire entre patients avec CCR et témoins.

La consommation régulière de poisson permet d'apporter à l'organisme des acides gras oméga-3 anti-inflammatoires et des anti-cancéreux, ce qui potentialise l'effet protecteur des végétaux. Sans compter que le poisson est une des rares sources alimentaires de vitamine D, une vitamine connue pour réduire le risque de cancer colorectal, des résultats cohérents avec ceux de la littérature; consommer régulièrement des fruits à coque, comme les amandes ou les noix, baisse de 57% le risque de ce cancer et réduit de plus de 40% le risque de résurgence du cancer du côlon. Grâce à leur teneur en antioxydants mais surtout en fibres, les noix et les amandes participent à la prévention du cancer colorectal.

Le thé vert est connu être un allié contre le cancer colorectal. En effet, il a été montré que la consommation d'un verre de thé par semaine réduit le risque de CCR avec un OR de 0,37 (24)

Les résultats évoquent aussi cet impact positif du café sur le CCR et sont soutenus par la littérature. Schmit a

constaté que la consommation du café a entraîné une diminution de plus de 25% du risque de développer un cancer colorectal avec un OR = 0,76 (25, 26)

Cette étude a noté aussi une association positive entre la consommation des produits issus de céréales raffinés (pâtes, couscous, mesemen) et le risque de CCR. Ces résultats sont en accord avec plusieurs études sur la consommation de grains entiers, les céréales raffinées et les pâtes, notamment celles réalisées aux Etats Unis (27) et en Jordanie (28)

Une large étude multicentrique au Maroc, effectuée entre janvier 2009 et février 2017, a confirmé l'impact bénéfique du régime méditerranéen sur le risque de CCR chez la population marocaine (29).

## PRESENTATION CLINIQUE :

### Délai diagnostique :

C'est le délai écoulé entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic du cancer, il est différent d'une série à une autre. Ainsi : Dans les séries occidentales, plus de 70 % des patients consultent avant 6 mois (30, 31) Par contre dans les études marocaines, la plupart des patients (> 60%) consultent tardivement au-delà de 6 mois. Ce délai est considéré par certains auteurs comme un facteur pronostique. Ce retard diagnostique dans notre contexte est dû d'une part à la pudeur et à la banalisation des symptômes par le malade et d'autre part au fait que le toucher rectal ne soit pas pratiqué après traitement d'une poussée hémorroïdaire et que les rectorragies soient attribuées à des hémorroïdes fictives chez la majorité des patients

### Signes révélateurs :

Le diagnostic de cancer colique est porté devant des symptômes, tels que les hémorragies digestives basses, les douleurs abdominales et les troubles de transit, dans près de 71% des cas.

**Hémorragies digestives basses :** Elles sont secondaires à la nécrose et à l'ulcération de la tumeur et représentent un élément clinique primordial, elles doivent imposer impérativement le toucher rectal, la rectoscopie et éventuellement une coloscopie surtout si l'âge est supérieur à 50 ans et si l'interrogatoire et/ou

l'examen clinique retrouve des signes d'alarmes à type d'asthénie ou d'amaigrissement. Dans la plupart des études menées au Maroc, les hémorragies digestives basses étaient présentes dans 60 à 82% des cas.

**Syndrome rectal** : Il est lié au volume de la tumeur et à son développement dans la lumière du rectum. Avec une fréquence moyenne de 30% dans la plupart des études Marocaines.

**Troubles du transit intestinal** : Ils sont fréquents et peuvent avoir plusieurs aspects : diarrhée rebelle, constipation inhabituelle ou d'une alternance diarrhée-constipation, ils peuvent révéler un cancer rectal dans 17 à 40% des cas (32)

**Douleurs abdominales** : vagues, localisées au cadre colique, ou évoluant par crises d'aggravation progressive et cédant par une débâcle de selles ou de gaz, traduisant la mise en tension intermittente du cadre colique en amont d'une lésion sténosante.

**Autres** : douleurs pelviennes, signes évocateurs de métastases, anémie, syndrome occlusif, perforation ...

## STRATEGIE DE DEPISTAGE :

A défaut de guérir, il faut prévenir. Les mesures préventives sont assez coûteuses et demandent une motivation et un suivi minutieux. Dans cette prévention : Il y'a la prévention primaire : On agit sur les causes du cancer pour prévenir son apparition. C'est la stratégie à privilégier chaque fois que les causes de cancer sont connues. Et la prévention secondaire : C'est de détecter et de traiter les états précancéreux, complétée par le dépistage des cancers au début, à un stade où ils sont guérissables.

### Niveaux de risque du cancer colorectal :

Il existe plusieurs stratégies de dépistage selon le niveau de risque du CCR. L'importance relative des différents facteurs de risque varie selon les cas et l'on décrit classiquement :

**- Risque moyen** : Ce niveau est défini comme étant celui des hommes et des femmes de plus de 50 ans, sans facteur de prédisposition connu. 80 % des CCR surviennent dans un tel contexte. Dans ce cas, le rôle essentiel des facteurs environnementaux (hygiène de

vie, aspirine, anti-inflammatoires, Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause...), principalement de l'alimentation, est bien démontré : un migrant acquiert le niveau de risque de son pays d'accueil en 10 à 20 ans. Le rôle de l'aspirine et des traitements hormonaux de la ménopause est plus accessoire (33).

**- Risque élevé** : Les personnes concernées ont un risque 1,5 à 5 fois supérieur au risque moyen. Ce risque élevé est la conséquence soit d'une prédisposition génétique en cas d'antécédent familial de CCR ou d'adénome chez un parent proche (père, mère, frère, sœur), soit d'une inflammation chronique en cas de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn après de nombreuses années d'évolution. Ce contexte de sur-risque n'est présent que dans moins de 20 % des CCR (34).

**- Risque très élevé** : Un tel niveau de risque n'est atteint que lors des maladies héréditaires rares : Polyposose Adénomateuse Familiale (PAF) et Syndrome de Lynch. 80 à 100 % des personnes atteintes auront un CCR au cours de leur vie. Au cours de ces maladies, la prédisposition génétique joue un rôle quasi exclusif. Ces 2 maladies ne sont responsables que de 2 à 3 % des CCR (35).

### Pourquoi dépister ?

Le dépistage du cancer colorectal a été mis en œuvre dans la plupart des pays développés qui en ont les moyens pour les raisons suivantes :

1. c'est un cancer fréquent, qui touche beaucoup de monde et qui représente un coût important pour la société sur le plan humain et sur le plan économique.
2. c'est un cancer accessible au dépistage par un test simple, qui permet de rechercher la présence de sang occulte dans les selles (occulte = sang non visible à l'œil nu).
3. c'est un cancer évitable, car la coloscopie qui permet de retirer les lésions pré-cancéreuses que sont les polypes réduit considérablement le risque de développer un cancer colorectal.
4. c'est un cancer qui se guérit très facilement lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce, qui est plus fréquent pour les cancers qui ont été justement dépistés.

5. c'est un cancer qui se développe lentement sans donner de symptôme inquiétant pendant une bonne partie de son développement. Les symptômes apparaissent tardivement et les traitements sont alors longs, compliqués, coûteux avec des résultats en terme de survie qui ne sont pas garantis.

En France, les stratégies de dépistage se déclinent selon le niveau de risque du CCR :

- Dépistage national organisé pour les personnes à risque modéré reposant sur la réalisation d'un test immunologique de recherche de sang occulte dans les selles puis, en cas de résultat positif, la réalisation d'une coloscopie ;
- Dépistage individualisé pour les personnes à risque élevé et à risque très élevé qui relèvent d'emblée de la coloscopie.

### Moyens de dépistage

#### • Test de sang occulte fécal (TSOF) ou hémoccult :

Les tumeurs cancéreuses et certains gros polypes saignent par intermittence dans l'intestin. Les patients qui ont un test positif doivent être reconduits pour une coloscopie pour exclure la présence de polypes ou de cancer. Récemment des études ont montré que l'utilisation régulière du TSOF a réduit le risque de décès par cancer colorectal de 32% après 30 ans de suivi (36).

• **Le test ADN dans les selles :** Les tumeurs cancéreuses et les polypes potentiellement cancéreux éliminent des cellules dans le gros intestin. Elles contiennent de l'ADN modifié qui peut être détecté dans des échantillons de selles.

• **La sigmoïdoscopie flexible :** elle fournit un examen visuel du rectum et du colon sigmoïde. S'il existe un polype ou une tumeur, le patient est renvoyé pour une coloscopie afin que l'ensemble du colon puisse être exploré. La sigmoïdoscopie est associée à une réduction de 21% de l'incidence du CCR et une réduction de 26% en mortalité (37).

• **La coloscopie :** C'est l'examen du côlon le plus performant sur le plan diagnostique pour les formes non aiguës. Comme la sigmoïdoscopie, cette procédure permet un examen visuel direct du côlon et du rectum. Elle permet de réaliser des biopsies et si un

polype est retrouvé, il peut être retiré au cours de la procédure. Des études montrent que la coloscopie est la méthode la plus sensible pour la détection du cancer colorectal ou des polypes adénomateux (38).

#### • **Computed tomographic colonography (CTC) :**

Aussi appelée coloscopie virtuelle par scanner. Des études ont montré que la performance de la CTC est similaire à la colonoscopie pour la détection du cancer invasif et des polypes de plus de 1cm (39).

#### Etat des lieux du dépistage au Maroc :

Aucun programme organisé de dépistage du CCR n'a été mis en place. Néanmoins le pays reconnaît un besoin justifié d'évaluer la faisabilité et l'efficacité du dépistage du CCR implanté au niveau des services de santé publique comme d'une potentielle initiative de prévention et de contrôle dans le pays. Il faut s'attendre avec l'occidentalisation du mode de vie, la sédentarité et le changement du régime alimentaire à voir l'incidence de ce cancer augmenter considérablement.

L'action doit certainement commencer avec la lutte contre les facteurs de risque connus du CCR à travers des programmes axés sur la communauté, mais également autour de la réglementation des produits alimentaires, du tabac, de l'alcool, la promotion de l'activité physique, et l'amélioration des conditions de diagnostic précoce.

En vue d'une mise en œuvre effective d'un programme de dépistage du CCR, à la fois efficace et efficient. L'implication des médecins généralistes, la volonté politique et l'investissement gouvernemental dans le dépistage doivent être encouragés puisque c'est l'investissement dans ce sens qui permettra de réduire tous types de coûts liés aux soins de santé, y compris ceux liés à la chirurgie radicale, aux hospitalisations de longues durées et à la chimiothérapie, dans les pays à faible revenu comme le Maroc.

## CONCLUSION :

Le cancer colorectal constitue un fardeau de santé publique. Les prédispositions génétiques, le niveau socioéconomique des pays et les habitudes de vie des populations ont fait qu'il y ait une grande hétérogénéité



dans la répartition de ce cancer à travers le monde.

Le pronostic du cancer colorectal s'est vu nettement amélioré grâce au dépistage, au diagnostic précoce et au développement des techniques chirurgicales et des traitements associés surtout avec l'essor des thérapies ciblées, mais il reste fâcheux dans notre contexte vu que le diagnostic est souvent établi à des stades tardifs.

Cette étude incite donc :

- A la sensibilisation aux facteurs de risque du cancer colorectal
- Au développement de méthodes plus sensibles au diagnostic
- A la généralisation du dépistage du cancer colorectal
- Aux campagnes éducatives pour la prévention du cancer colorectal
- A l'amélioration de l'accès aux soins
- Au développement impératif d'un registre de cancer colorectal comprenant les données provenant des deux secteurs publique et privé.

Ceci permettrait certainement, dans un futur proche, la diminution considérable de la mortalité et la morbidité liées à cette pathologie au Maroc.

## BIBLIOGRAPHIE :

- (1) Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005 Jan 8-14;365(9454):153-65. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17706-X. PMID: 15639298.
- (2) Al Hilal.M Etude épidémiologie du cancer (malades de l'INO entre 1985-2002) <http://www.cancer.ma/Publications/docs/bilan85-2002.aspx>
- (3) Prashanth Rawla , Tagore Sunkara, Adam Barsouk .Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors .*Gastroenterology Rev* 2019; 14 (2): 89–103.
- (4) Arfaoui A, Quyou A, Soulaymani A, et al. Cancer colorectal au Maroc: étude rétrospective dans un centre d'oncologie à Rabat. *Médecine du Maghreb*. 2008;156:37–43.
- (5) Benider. A, Harif.M, Karkouri.M, Quessar.A, SAhraoui.S, Sqali.S, Bendahhou. K, et al. Registre du cancer colorectal De la région Grand Casablanca

Edition 2012 ; p. 43-50

- (6) Guerbaoui M. Le cancer au Maroc: épidémiologie descriptive de 1950 à 1980. El Jadida: Najah, 1ere edition 2000; 250 p: 119-25
- (7) Cancer incidence rate in RABAT 2012 2009 . [https://www.irc.ma/images/Registre\\_Cancer\\_Rabat\\_2009-2012](https://www.irc.ma/images/Registre_Cancer_Rabat_2009-2012)
- (8) Amarti A. Thèse : Les cancers digestifs au CHU HASSAN II Fès, Service d'anatomopathologie de Fès 2008
- (9) El ouarradi, M. H. Thèse : Epidémiologie des cancers colorectaux dans la région de Marrakech durant la période 1995-2008. (2010)
- (10) Chbani M. Thèse : Les aspects épidémiologiques des cancers au centre hospitalier HASSAN II de Fès. Rabat 2005.
- (11) Benseddik N. Thèse : Les aspects épidémiologiques des cancers colorectaux (A propos de 116 cas). Service d'Hépatogastroentérologie.CHU Hassan II Fès, 2008.
- (12) Goujil B. Thèse : Le cancer du colon, étude rétrospective de 83 cas au service des urgences chirurgicales viscérales CHU Ibn Rochd, Casablanca, 2000.
- (13) Boutaalla J. Thèse : Etude épidémiologique descriptive. A propos de 549 cas de cancer colorectal colligés au service de chirurgie « C » IBN SINA. Rabat 2005.
- (14) Akka L. Thèse : Les aspects épidémiologiques du cancer du rectum. Service de gastroentérologie CHU Mohammed VI Marrakech, 2003.
- (15) Baich H. Thèse : La prise en charge du cancer rectal CHU Mohammed VI, Marrakech 2007.
- (16) THESE N 061 , Les cancers colorectaux profil épidémiologique au service de chirurgie viscérale militaire Marrakech
- (17) Benider. A, Harif.M, Karkouri.M, Quessar.A, SAhraoui.S, Sqali.S, Bendahhou. K, et al. Registre du cancer colorectal De la région Grand Casablanca Edition 2012 ; p. 43-50
- (18) Colorectal Cancer in Young Adult Population in Kashmir Valley: Tertiary Care Centre Experience , May 2019 , *Journal of Medical Science* 22(1):58 (19) S, Sqali.S, Bendahhou. K, et al. Registre du cancer

colorectal De la région Grand Casablanca Edition 2012 ; p. 43-50

(20) Faivre J Epidémiologie et prévention du cancer colorectal Springer-Verlag France 2001

(21) Haue GR, Aronson KJ, Benito E The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer Cancer causes control 1997; 8 (2): 215-28

(22) Burt, R., & Neklason, D. W. (2005). Genetic testing for inherited colon cancer. *3T 3T Gastroenterology*, 3T 3T 128(6), 1696-1716.

(23) Armaghany, T., Wilson, J. D., Chu, Q., & Mills, G. (2012). Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointestinal cancer research: GCR*, 5(1), 19.

(24) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288: 321-333.

(25) Fabre, E., Spano, J. P., Atlan, D., Braud, A. C., Mitry, E., Panis, Y., & Faivre, J. (2000). Le cancer du côlon: mise au point. *3T 3T Bulletin du cancer*, 3T 3T 87(9), 5-20

(26) Green CJ, de Dauwe P, Boyle T, Tabatabaei SM, Fritschi L, Heyworth JS. Tea, Coffee, and Milk Consumption and Colorectal Cancer Risk. *J Epidemiol*. 2014;24(2):146-153.

(27) Schmit SL, Rennert HS, Rennert, Gruber SB. Coffee consumption and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2016; 25(4): 634-639.

(28) Borugian MJ, Sheps SB, Whittemore AS, Wu AH, Potter JD, Gallagher R P. Carbohydrates and colorectal cancer risk among Chinese in North America. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2002; 11(2): 187-193.

(29) Tayyem RF, Bawadi HA, Shehadah I, Agraib LM, Al-Awwad NJ, Heath DD. Consumption of Whole Grains, Refined Cereals, and Legumes and Its Association With Colorectal Cancer Among Jordanians. *Integr Cancer Ther*. 2016; 15(3): 318-325.

(30) L'adhérence au régime méditerranéen serait-elle protectrice du risque du cancer colorectal au Maroc ?

H. Abir Boudouaya , K. Elkinany , M. Sidi Deoula , , May 2018 *Revue d Épidémiologie et de Santé Publique* 66:S169

(31) KAM M.H, BARBEN C.P, SEOWCHEN. Colorectal in the young: a 12-year review of patients 30 years or less. *Colorect Dis*, 2004; 6: 191-4.

(32) POCARD M, GALLOT D, et al. Adénocarcinome colorectal chez le sujet moins de 40 ans. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 955-9.

(33) Kabouri K CCR chez le jeune de moins de 40 ans à propos de 110 cas. Thèse de doctorat en médecine, Rabat, 2000, N° 80

(34) Ducreux M , Elias D. Tumeurs du colon et du rectum *Rev prat* , 2005, 55, 11, 1241-1247

(35) Flourie, B., Moussata, D., Nancey, S., Bonvoisin, S., Benahmed, M., & Descos, L. (2003). Cancers et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: Maladies inflammatoires chroniques intestinales. *3T 3T Gastroentérologie clinique et biologique*, 3T 3T 27(3), 1S104-1S111.

(36) Laurent-Puig, P., Carayol, J., Zinzindouhou, F., & Cugnenc, P. H. (2002). Les formes familiales de cancers du colon PAF HNPCC et les autres. *3T 3T Gastroentérologie clinique et biologique*, 3T 3T 26(5; SUPP), B74-B77.

(37) Liss, D. T., Petit-Homme, A., Feinglass, J., Buchanan, D. R., & Baker, D. W. (2013). Adherence to repeat fecal occult blood testing in an urban community health center network. *3T 3T Journal of community health*, 3T 3T 38(5), 829-833

(38) Schoen, R. E., Pinsky, P. F., Weissfeld, J. L., Yokochi, L. A., Church, T., Laiyemo, A. O., ... & Fouad, M. N. (2012). Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *3T 3T New England Journal of Medicine*, 3T 3T 366(25), 2345-2357.

(39) Rockey, D. C., Paulson, E., Niedzwiecki, D. E., Davis, W., Bosworth, H. B., Sanders, L., ... & Sanyal, A. (2005). Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *3T 3T The Lancet*, 3T 3T 365(9456), 305-311

## Pneumopéritoine Bénin post-coloscopie : à propos d'une observation avec revue de la littérature

Manal Cherkaoui Malki, Hicham Elbacha, Salma Mechhor, Tarik Gharbi, Nadia Benzoubeir, Ikram Errabih  
Service d'hépatogastro-entérologie et proctologie " Médecine B", Hôpital Ibn Sina, Université Mohamed V de Rabat, Rabat, Maroc

### INTRODUCTION:

La coloscopie n'est pas un examen anodin, parmi ses complications, la perforation colique dont le diagnostic, suspecté cliniquement, repose sur la mise en évidence d'un épanchement gazeux intra-abdominal. Toutefois, pas tout pneumopéritoine est synonyme de perforation colique. Le pneumopéritoine bénin (PB) sans péritonite est observé dans 0 à 3% des coloscopies [1], dont la prise en charge est controversée, néanmoins, le traitement conservateur est réservé au patient asymptomatique. En illustrant un cas de pneumopéritoine bénin post-coloscopie, nous rappelons ici l'intérêt de l'examen physique au diagnostic d'un épanchement gazeux intra-abdominal après coloscopie.

### OBSERVATION :

Un patient de 29 ans, sans antécédents, a été admis au service d'hépatogastro-entérologie pour prise en charge de proctalgies intenses sans trouble du transit ni d'écoulement ou de saignement. L'examen à l'admission trouvait un patient légèrement dénutri (IMC=17) apyrétique avec un abdomen souple et à l'examen proctologique une fissure anale postérieure. Lors de la colonoscopie réalisée pour suspicion de maladie de Crohn, une iléite terminale fut objectivée. Deux jours après, un complément par entéro-scanner a montré, en plus de l'épaississement digestif, un pneumopéritoine de moyenne abondance sans épanchement liquidien intra-péritonéal ni d'infiltration de la graisse mésentérique (Figure1).

Devant cette constatation, la réévaluation clinico-biologique n'avait pas montré de sensibilité abdominale ni de syndrome infectieux biologique, notamment pas d'hyperleucocytose ou d'augmentation de la CRP.

Le patient est resté asymptomatique durant les 5 jours suivant le diagnostic du pneumopéritoine, de ce fait il a été déclaré sortant.

L'imagerie de contrôle à une semaine a montré une régression complète de l'épanchement gazeux intra-abdominal, confirmant ainsi le diagnostic du pneumopéritoine bénin post-coloscopie.



Figure 1 : Tomodensitométrie abdominale : Epanchement gazeux de moyenne abondance.

### DISCUSSION :

En pratique clinique et sans antécédent de chirurgie récente, le diagnostic d'un pneumopéritoine doit faire rechercher une perforation d'organe creux, surtout au décours d'une coloscopie dont le risque est estimé à 0.016% - 0.8% après coloscopies diagnostiques, et à 2.1% après coloscopie thérapeutique [2, 3].

Toutefois, pas tout pneumopéritoine post-coloscopie signifie perforation colique, comme c'est le cas chez notre malade, où le diagnostic du pneumopéritoine a fait suspecter une perforation colique qui a été éliminée par la stabilité clinique et biologique du malade définissant ainsi le pneumopéritoine « Bénin ». Il est observé dans 0.3 à 1% après coloscopie diagnostique, et dans 3% des cas après coloscopie thérapeutique [4]. Les deux mécanismes proposés sont des micro-perforations avec passage d'air dans les canaux lymphatique puis au péritoine ; l'autre mécanisme serait un passage intra-mural d'air par barotraumatisme suite à une insufflation à pression élevée [4].

La majorité des études retrouvées traitant les complications de la coloscopie étaient rétrospectives étudiant ainsi que les pneumopéritoines symptomatiques (Péritonite par perforation).

Par ailleurs, la seule étude prospective sur l'incidence du pneumopéritoine bénin chez 100 patients ayant eu une coloscopie diagnostique ou thérapeutique en plus d'un Abdomen sans préparation (ASP) avant/après n'avait rapporté aucun cas de pneumopéritoine bénin [5].

En dehors de la coloscopie, d'autres causes digestives peuvent donner un pneumopéritoine bénin ; la pneumatose kystique intestinale en représente la première, suivie de la gastrostomie endoscopique percutanée avec un taux s'élevant à 30-40% des cas [6].

Le diagnostic est souvent retenu sur des arguments cliniques et biologiques, par l'absence de signe de péritonite et des taux normaux de leucocytes et de la protéine-C-réactive. Contrairement au pneumopéritoine symptomatique qui relève de la chirurgie, le traitement du pneumopéritoine bénin asymptomatique reste controversé, variant d'une antibiothérapie avec repos digestif à la simple surveillance sans intervention médicale. Toutefois, la sélection de ces malades doit être minutieuse par une surveillance clinique étroite et un scanner avec opacification colique.

## CONCLUSION :

La coloscopie de plus en plus prescrite, est associée à

un certain nombre de complications, allant du simple ballonnement post-insufflation à la perforation colique. Le pneumopéritoine bénin fait partie de ces complications et relève d'un traitement conservateur s'il est bien identifié comme tel. Toutefois des études plus larges sont nécessaire pour établir une prise en charge bien codifiée.

## RÉFÉRENCES :

- 1- J. P. Pearl, M. P. McNally, E. A. Elster, and J. W. DeNobile, "Benign pneumoperitoneum after colonoscopy: a prospective pilot study," *Military Medicine*, vol. 171, no. 7, pp. 648–649, 2006
2. Kim JS, Kim BW, Kim JI, et al. Endoscopic clip closure versus surgery for the treatment of iatrogenic colon perforations developed during diagnostic colonoscopy: a review of 115,285 patients. *Surg Endosc*. 2013;27(2):501e504.
3. Magdeburg R, Collet P, Post S, et al. Endoclippping of iatrogenic colonic perforation to avoid surgery. *Surg Endosc*. 2008;22(6):1500e1504
- 4-Richard A. Mularski, MD; Jeffrey M. Sippel, MD, MPH; Molly L. Osborne, MD, PhD Pneumoperitoneum: A review of nonsurgical causes.
- 5- LCDR Jonathan P. Pearl, MC USNR Benign Pneumoperitoneum after Colonoscopy: A Prospective Pilot Study
- 6- NMA Williams, DFL Watki, Spontaneous pneumoperitoneum and other nonsurgical causes of intraperitoneal free gas

## Corps étranger intra-rectal révélant une MICI

Z. Benjelloun (1), A. Ait Errami (1), S. Oubaha (2), Z. Samlani (1), K. Krati (1)

(1) : Service d'Hépatogastroentérologie CHU Mohamed VI Marrakech

(2) : Département de Physiologie – Faculté de Médecine et de pharmacie de Marrakech

### RÉSUMÉ :

L'insertion d'objets dans le rectum est peu courante dans les pays au contexte socio-culturel tels que le Maroc. Elle se caractérise par la gravité des éventuelles complications et les différentes possibilités thérapeutiques. Nous rapportons le cas d'un patient, ayant eu une incarceration d'un tube de corticoïdes topiques introduit volontairement pour soulager un syndrome rectal. Il a bénéficié d'une extraction endoscopique et l'exploration de la muqueuse a objectivé un aspect en faveur d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin en poussée sévère, confirmée par la suite par l'histologie.

Mots-clés : Corps étranger, automédication, corticothérapie locale, MICI

### INTRODUCTION :

L'introduction de corps étrangers (CE) par l'anus est un phénomène bien décrit qui reste, au Maroc, une curiosité et un tabou. On ne peut donc pas estimer la fréquence de cette pathologie. Des objets peuvent être introduits dans le rectum à des fins thérapeutiques, sexuelles (érotisme anal ou agressions sexuelles), par trouble du comportement, pour dissimuler un objet (drogues, etc) ou plus rarement, lors de circonstances accidentelles.

### PATIENT ET OBSERVATION :

Un patient de 62 ans ayant comme antécédents une notion de psychose non suivie, s'est présenté aux urgences pour une sub-occlusion en rapport avec un CE incarcerated en intra-rectal depuis son introduction cinq jours auparavant en vue de traiter un syndrome rectal fait d'épreintes, ténésmes et de faux besoins. L'examen trouvait un patient en bon état général, stable sur le plan hémodynamique, et apyrétique. L'examen abdominal était sans particularités, avec un abdomen souple et non distendu. Le toucher rectal

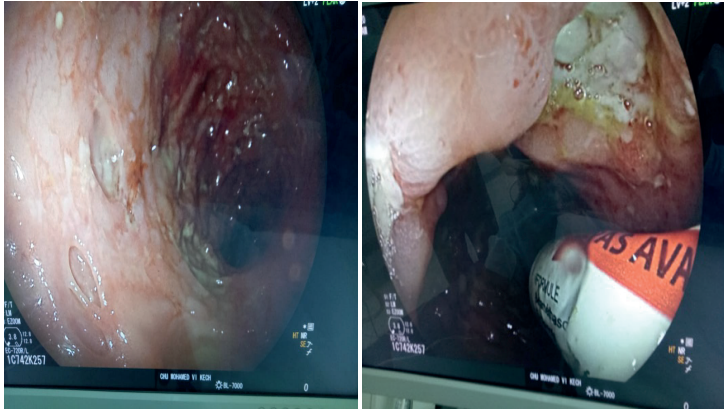
percevait au bout du doigt l'extrémité distale de l'objet qui venait buter contre l'excavation sacrée. La radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP) permettait de visualiser le CE, volumineux et se projetant au niveau du pelvis. L'extraction par voie endoscopique à l'aide d'une dormia a été faite sous sédation, au bloc opératoire. Il s'agissait d'un tube de corticoïdes topiques introduit volontairement (Figure 1).



Figure 1 : Corps étranger avant et après extraction

Le patient rapportait que pour soulager son syndrome rectal, il avait recours à des applications de corticoïdes topiques et en lavement par lui-même, et devant l'aggravation de la symptomatologie il a introduit tout le tube en intra-rectal volontairement. L'exploration endoscopique de la muqueuse rectale a objectivé une muqueuse érythémateuse granitée, avec la présence d'ulcérations superficielles larges en carte géographique avec présence de signes de gravité endoscopiques à type d'ulcérations creusantes et d'ulcérations en puits (Figure 2). Cet aspect endoscopique faisait évoquer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin en poussée endoscopique avec signes de gravité, d'où le recours aux biopsies qui se sont révélées en faveur d'une recto-colite hémorragique. Le patient était mis sous corticothérapie intraveineuse

comme traitement de la poussée puis mis sous traitement de fond. L'évolution était favorable, et le patient était référé en psychiatrie pour un soutien psychologique.



**Figure 2 : Muqueuse rectale érythémateuse hémorragique avec présence d'ulcérations profondes**

## DISCUSSION :

Le rapport le plus ancien sur la prise en charge d'un corps étranger intra-rectal remonte au XVI<sup>ème</sup> siècle [1]. On distingue l'incarcération de corps étrangers ingérés par voie buccale et les corps étrangers introduits par voie rectale pour diverses raisons. La cause la plus fréquente d'insertion de corps étranger est liée aux pratiques sexuelles, la plupart du temps solitaires. Les autres étiologies sont l'auto-thérapeutique (d'une constipation, d'hémorroïdes, ou de prurit anal), l'origine traumatique, les agressions, et l'origine psychiatrique [2]. Notre patient rapporte l'introduction du corps étranger dans un but d'auto-thérapeutique. La présence de corps étranger intra-rectaux est très peu courante dans les pays en développement, et plus fréquente dans les pays industrialisés [3]. Les patients se présentent souvent aux urgences plusieurs heures ou plusieurs jours après l'insertion du corps étranger, avec un délai moyen de 1,9 jours [1]. Notre patient s'est présenté 5 jours après l'introduction du corps étranger. Les principaux motifs de consultation sont la rectorragie et la douleur abdominale aiguë ou persistante associée à un syndrome occlusif ou sub-occlusif. Les ténesmes ou les inconforts ano-rectaux sont souvent cités [4]. Un toucher rectal (mieux réalisé sous sédation), vérifie l'intégrité anorectale et peut retrouver le CE. Combiné à la palpation abdominale, il

permet parfois d'estimer sa position [5]. Si l'objet est radio-opaque, le diagnostic est confirmé à l'ASP qui visualise sa forme, sa taille et sa position. L'ASP peut aussi objectiver un pneumopéritoine, signe d'une perforation digestive, imposant la laparotomie en urgence. Les corps étrangers peuvent en effet être à l'origine d'érosions intestinales ou vasculaires, d'abcès, d'obstruction, et d'hémorragie [6]. Si le diagnostic est établi avant le stade de complication, l'extraction s'imposerait sauf que cette dernière pose aussi une problématique. Elle doit être réalisée par voie basse dans la mesure du possible. Certains facteurs comme la taille, la forme et la migration des corps étrangers peuvent rendre difficile la recherche et l'extraction par voie endoscopique. En cas d'échec, une laparotomie s'avère nécessaire [7, 8] pour repousser l'objet vers l'ampoule rectale sans ouvrir le colon. 15 % des patients suivis pour une MICI déclarent avoir déjà utilisé des corticoïdes en dehors de toute prescription médicale [9]. Les principales raisons évoquées pour justifier l'automédication par corticoïdes étaient: la nécessité de soulager les symptômes rapidement, l'absence de volonté de consulter un médecin, le manque de temps, patient se considérant non-compliant quant aux recommandations faites par son médecin. Ce comportement engendre une sous-estimation de la corticodépendance. Aussi, il pourrait être recommandé d'éduquer les patients sur les risques d'effets indésirables, en particulier sur les effets indésirables infectieux.

## CONCLUSION :

Les corps étrangers colorectaux introduits par voie anale sont des événements qui restent peu fréquents dans notre contexte, mais les praticiens exerçant dans nos centres peuvent y être confrontés. Cette observation en a illustré un cas montrant la possibilité de l'extraction par voie basse malgré la taille considérable du corps étranger. Une proportion relativement élevée de patients atteints de MICI utilise des corticoïdes sans prescription médicale. En raison de leurs effets secondaires et du fait que l'automédication puisse témoigner d'une cortico-dépendance, il semble crucial

d'interroger les patients pour identifier l'automédication.

## RÉFÉRENCES :

1. Lake JP, Essani R, Petrone P, Kaiser AM, Asensio J, Beart RW., Jr Management of retained colorectal foreign bodies: predictors of operative intervention. *Dis Colon Rectum*. 2004
2. Kurer MA, Davery C, Khan S, Chintapatla S. Colorectal foreign bodies: a systematic review. *Colorectal Diseases*. 2009
3. Rakatovao M, Razafimahatratra R, Rakotomena SD, Rakoto-Ratsimba HN. Aspects de la prise en charge des corps étrangers intra-rectaux dans les pays en développement. *Revue tropicale de chirurgie*. 2008
4. Kann BR, Hicks TC. Anorectal foreign bodies: Evaluation and treatment. *Seminars in Colon & Rectal Surgery*. 2004
5. Kouraklis G, Misiakos E, Dovas N, Karatzas G, Gogas J. Management of foreign bodies of the rectum: Report of 21 cases. *J R Coll Surg Edinb*. 1997
6. Dje K, Turquin TH, Kouassi R, Attoumo R, Kouadio L. Corps étranger insolite de l'espace de Retzius, à propos d'un bout de bois pelvien. *Médecine d'Afrique Noire*. 1999
7. Clarke DL, Buccimazza I, Anderson FA, Thomson SR. Colorectal foreign bodies. *Colorectal Dis*. 2005
8. Cirocco WC. Anesthesia facilitates the extraction of rectal foreign bodies. *Gastrointest Endosc*. 2000
9. Filipe Virginie, Peyrin-Biroulet Laurent Automédication par corticoïdes dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales à l'ère des biothérapies. 2014

## Typhlite compliquant une autogreffe de moelle osseuse à propos de 5 cas

Nouama. Bouanani \*1,a, Anass. Nadi,\*2,a, Nada Faquir,2,a

1 Service d'hématologie clinique et greffe de moelle osseuse, Hôpital universitaire international Cheikh khalifa

2 Service de gastro entérologie, Hôpital universitaire international Cheikh khalifa

a Université Mohammed VI des Sciences de la Santé, Faculté de médecine

\*: Les deux auteurs ont participé de façon égale au manuscrit

### RÉSUMÉ :

#### INTRODUCTION :

La typhlite ou entérocolite neutropénique (NE), est une grande urgence diagnostique et thérapeutique rare survenant principalement chez les sujets neutropéniques recevant une chimiothérapie intensive.

Notre observation vise à mettre le point sur cette entité rare chez des 5 patients ayant eu un autogreffe sur une série de 100 autogreffes de moelle osseuse réalisés entre 2016 et 2020, compliqués de typhlite dans le service d'hématologie de l'Hôpital universitaire international Cheikh Khalifa de Casablanca.

#### OBSERVATION :

5 patients atteints de myélome multiple à Ig G et Ig A (62, 60, 64,63 et 58 ans respectivement) ont reçu initialement 4 cures de chimiothérapie VTD (velcade-thalidomide- dexaméthasone), mis en rémission, et suivis d'autogreffe de moelle osseuse. Le conditionnement était à base de Melphalan 200 mg/ m<sup>2</sup>, La période d'aplasie était marquée par l'apparition de fièvre à 39°C, vomissements, syndrome dysentérique, et diarrhées sanglantes. La coproculture a permis d'identifier un cas d'Entamoeba histolytica. L'hémoculture a permis d'identifier un Escherichia coli et un entérocoque chez 2 malades. Le scanner abdomino-pelvien réalisé en urgence a montré un épaississement du côlon, une infiltration de la graisse péri-colique sans signe de perforation. Le traitement a reposé sur le repos digestif strict, l'alimentation parentérale, les facteurs de croissances granulocytaires (G-CSF) et la bi-antibiothérapie (ceftazidime + métronidazole) avec une bonne résolution du tableau clinico-biologique.

#### CONCLUSION :

La typhlite est une complication rare au cours des autogreffes. Le rôle toxique des agents anti tumoraux et/ou la pullulation microbienne avec translocation bactérienne ont été incriminés. L'accompagnement par

un gastro-entérologue doit être intégré dans le plan de soins des patients atteints d'hémopathies malignes.

**Mots clés : entérocolite neutropénique – autogreffe de la moelle osseuse- chimiothérapie intensive - antibiotique**

### INTRODUCTION:

La typhlite ou entérocolite inflammatoire agranulocytaire, est une grande urgence diagnostique et thérapeutique rare survenant principalement chez les sujets neutropéniques recevant une chimiothérapie intensive. Nous rapportons l'observation de 5 patients autogreffés sur une série de 100 autogreffes de moelle osseuse réalisés entre 2016 et 2020, compliqués de typhlite dans le service d'hématologie de l'Hôpital universitaire international Cheikh Khalifa de Casablanca et nous soulignons le rôle du gastro-entérologue dans la prise en charge des hémopathies malignes

### OBSERVATION :

5 patients atteints de myélome multiple à Ig G et Ig A (62, 60, 64,63 et 58 ans respectivement) ont reçu initialement 4 cures de chimiothérapie VTD (velcade-thalidomide- dexaméthasone), mis en rémission, et suivis d'autogreffe de moelle osseuse. Le bilan infectieux prégreffe était négatif (hémoculture, coproculture et parasitologie des selles), le conditionnement était à base de Melphalan 200 mg/ m<sup>2</sup>, La période d'aplasie était marquée par l'apparition de la fièvre à 39°C entre J6 et J8 de l'autogreffe, un syndrome dysentérique et une sensibilité du cadre colique à la palpation chez tous les patients, diarrhées sanglantes chez deux patients, avec un taux de polynucléaires neutrophiles entre (0- 30 élm/mm<sup>3</sup>), (Tableau1). Le bilan infectieux a mis en évidence un entamoeba histolytica à la para-

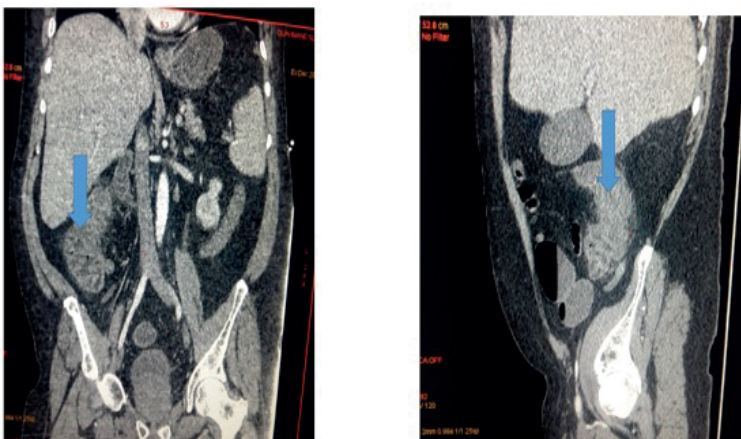


sitologie des selles chez un patient, alors que les hémocultures ont montré deux cas de sépticémie : une à Escherichia coli et la deuxième à entérocoque. Sur le plan radiologique, tous les patients ont présenté le même aspect scannographique fait d'épaississement colique diffus avec infiltration de la graisse péri-colique sans épanchement ni perforation (Figure 1).

Le traitement s'est basé sur le repos digestif strict, l'alimentation parentérale, les facteurs de croissances granulocytaires (G-CSF), la bi-antibiothérapie (ceftazidime + métronidazole), le support transfusionnel en plaquettes et en culots globulaires filtrés et irradiés. L'évolution a été marquée par une bonne résolution du tableau clinico-biologique avec la sortie d'aplasie entre J12 et J13.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Age	64	64	61	63	58
Sexe	F	M	M	M	F
Comorbidités	Diabète	-	-	-	-
Diagnostic	MM IgG Kappa	MM IgG Kappa	MM IgG Kappa	MM IgG lambda	MM Ig A Kappa
Chimiothérapie	VTD	VTD	VCD	VTD	VTD
RTH	+	-	-	-	-
Tableau clinique	Fièvre Mucite Douleurs abdominales Diarrhées sanglantes Abscess de la cuisse	Fièvre Dysentérie Vomissement	Fièvre Dysentérie Diarrhée	Fièvre Dysentérie Diarrhée	Fièvre Dysentérie Diarrhée sanglante
Hémogramme: J6-J8					
Hb: g/dl	7	8	9	8	7
GB:élm/mm3	500	800	200	700	300
PNN:élm/mm3	0	30	0	20	0
Plaquettes:élm/mm3	10000	15000	9000	40000	10000
Coproculture	d'Entamoeba histolytica	-	-	-	-
Recherche de Clostridium	-	-	-	-	-
Hémoculture		E.coli	-	entérocoque	-
TDM abdominale	Epaississement du côlon Infiltration de la graisse péri- colique	Epaississement du côlon droit, caecum, Infiltration de la graisse péri- colique	Epaississement du côlon Infiltration de la graisse péri- colique	Epaississement du coecum et graisse péri- colique	Epaississement du côlon Infiltration de la graisse péri- colique

**Tableau1 : caractéristiques des patients autogreffés avec typhlite**



**Figure 1 : images scannographiques de l'épaississement colique avec infiltration de la graisse**

**DISCUSSION :**

La typhlite ou entérocolite neutropénique est une entité anatomoclinique rare caractérisée par une inflammation du cæcum pouvant s'étendre au côlon et à l'iléon terminal, décrite pour la première fois en pédiatrie lors des inductions des leucémies [1], elle survient principalement chez des patients immunodéprimés neutropéniques, traités par chimiothérapie pour une hémopathie [2].

La vraie incidence du NE est inconnue, une revue systématique publiée en 2005 a suggéré une incidence de 5,6% chez les adultes hospitalisés pour hémopathies malignes , ou sous chimiothérapie pour des tumeurs solides, la mortalité a été élevée à 50% [3], la fréquence des entérocolites neutropéniques a augmenté avec l'utilisation généralisée d'agents chimiothérapeutiques tels que les taxanes, qui provoquent une mucite gastro-intestinale sévère [4].

La pathogénie de l'entérocolite neutropénique n'est pas totalement élucidée et elle semble multifactorielle. La neutropénie elle-même est un facteur contributif car elle réduit la réponse immunitaire intestinale vis-à-vis l'invasion microbienne , les autres facteurs intervenant sont les lésions muqueuses directes et la destruction de l'architecture muqueuse normale due à la chimiothérapie cytotoxique et/ou la radiothérapie, l'infiltration leucémique ou lymphomateuse de l'intestin, l'hémorragie intramurale due à une thrombocytopénie sévère, et la dysbiose du microbiote intestinal en faveur des micro-organismes pathogènes notamment chez les patients sous antibiotiques et antifongiques [5] .

Les cytokines pro-inflammatoires, l'apoptose des cellules épithéliales et l'augmentation de la perméabilité des muqueuses jouent un rôle prépondérant dans la genèse du syndrome clinique [6,7].

La typhlite se manifeste chez le patient neutropénique par une colite aiguë ulcéreuse survenant 10- 14 jours après une chimiothérapie cytotoxique [3], touchant essentiellement le cæcum, l'appendice et, parfois, l'iléon terminal. Le tableau clinique est fait essentiellement de fièvre, de diarrhée et de douleur abdominale

généralement localisée au niveau de la fosse iliaque droite et parfois diffuse, des cas de syndrome de compartiment abdominal fait d'ascite et de distension abdominale ont été rapportés, les hémorragies digestives basses sont moins fréquentes au début mais peuvent révéler une typhlite d'emblée compliquée, la présence d'une péritonite ou un état de choc est prédictive d'une entérocolite neutropénique nécrosante ou perforée ce qui constitue une urgence chirurgicale [3,4]

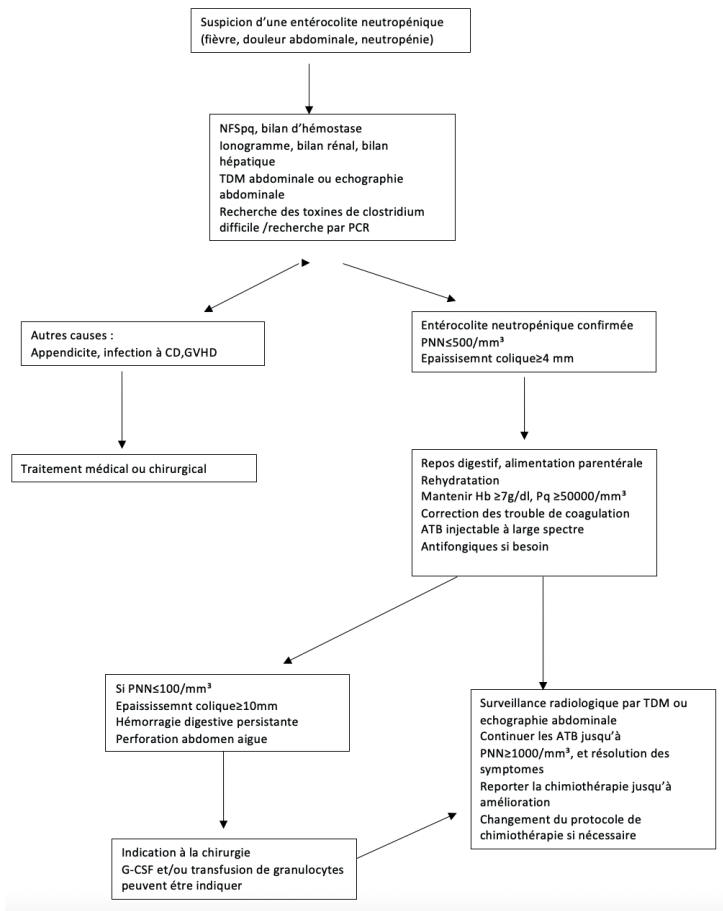
Du fait de ses signes non spécifiques, la typhlite peut mimer plusieurs autres pathologies comme la colite pseudomembraneuse, la poussée de MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), l'appendicite ou la colite ischémique, le diagnostic positif se base sur des signes cardinaux notamment la fièvre, et la douleur abdominale, la diarrhée sanglante chez un patient neutropénique avec épaississement de la paroi intestinale principalement du caecum et colon droit [3]. Gorschler et al. ont établi des critères diagnostiques publiés en 2005, ces critères se basent sur des signes majeurs comme la neutropénie, la fièvre et l'épaississement colique au scanner abdominal, et sur des critères mineurs comme la douleur abdominale, notamment à type de crampe, la distension abdominale, l'hémorragie digestive basse et la diarrhée (tableau 2) [8].

Critères	Résultats	Remarques
<b>Majeurs</b>	Neutropénie	Taux de neutrophile < 500 x 10 <sup>9</sup> cel/ L
	Epaississement de la paroi intestinale sur le scanner ou l'échographie	Epaississement >4 mm (coupe transversale) de la paroi intestinale sur au moins 30 mm de longueur (coupe longitudinale)  >38.5°oral ou rectal
	Fièvre	
<b>Mineurs</b>	Douleur abdominale Distension abdominale Diarrhée Saignement digestif bas	>3 sur l'échelle EVA

**Tableau 2 : critères diagnostiques de l'entérocolite neutropénique[8]**

La démarche étiologique s'appuie sur les examens microbiologiques, notamment la coproculture et l'examen parasitologique des selles dont les résultats peuvent guider le traitement anti infectieux. Le scanner abdomino-pelvien est l'examen de choix, il montre l'épaississement digestif, l'œdème, l'infiltration de la graisse péri-colique et permet d'éliminer certains diagnostics différentiels, notamment l'ischémie mésentérique. La présence d'un épaississement colique supérieur à 10 mm est prédictif d'un taux de mortalité à 60% selon l'étude de Cartoli et al. [9]. La coloscopie est rarement indiquée en cas de suspicion d'entérocolite neutropénique à cause de la cytopénie et du risque élevé de perforation. Les signes biologiques ne sont pas spécifiques, la cytopénie est un signe fréquent, ainsi que l'hypoalbuminémie. Les troubles hydroélectrolytique doivent être recherchés systématiquement car leur apparition aggrave le tableau clinique notamment la colectasie en cas d'hypokaliémie [10].

La typhlite se complique de perforations, d'hémorragies digestives, d'abcès péri-cœcaux et de septicémie à bacille à Gram négatif dans environ 80 % des cas. Elle entraîne le décès dans 5 à 60 % des cas. Le traitement repose sur le repos digestif, l'alimentation parentérale, la rééquilibration hydroélectrolytique, l'antibiothérapie à large spectre couvrant les gram positif, négatif et les anaérobies, les facteurs de croissance granulocytaires G-CSF et le support transfusionnel. La suspicion du clostridium difficile nécessite l'ajout de la vancomycine, et la chirurgie est indiquée en cas de perforation. La résolution de la maladie dépend essentiellement de la récupération hématologique et du contrôle de l'infection digestive [2]. Pour faciliter la démarche diagnostique et thérapeutique devant une entérocolite neutropénique nous proposons l'algorithme suivant (figure 2) [4].



**Figure 2 : Algorithme décisionnel en cas de suspicion d'entérocolite neutropénique [4]**

**CONCLUSION :**

La typhlite est une complication rare au cours des autogreffes. Le rôle toxique des agents anti-tumoraux et/ou la pullulation microbienne avec translocation bactérienne ont été incriminés. La sévérité de cette complication et sa présentation initiale aspécifique doivent être connues de manière à mettre précocement en œuvre les mesures diagnostiques et thérapeutiques adéquates.

La prise en charge doit être multidisciplinaire associant les hématologues-oncologues, les gastro-entérologues, les radiologues et les biologistes. L'accompagnement par un gastro-entérologue doit être intégré dans le plan de soins des patients atteints d'hémopathies malignes

**RÉFÉRENCES :**

- 1- S. Grichi · A. Privat · A. Brard · S. Bourgeois. La typhlite, une urgence à reconnaître. Images en médecine d'urgence. Ann. Fr. Med. Urgence (2015) 5:340-341
- 2- S. Robaday et al. / La Revue de médecine interne 29 (2008) 224–227
- 3- Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis. World J Gastroenterol. 2017;23(1):42-47. doi:10.3748/wjg.v23.i1.42
- 4- L.Nesher , Rolston KV. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. Clin Infect Dis 2013; 56: 711-717
- 5- Gomez L, Martino R, Rolston KV. Neutropenic enterocolitis: spectrum of the disease and comparison of definite and possible cases. Clin Infect Dis 1998; 27:695–9
- 6- van der Velden WJ, Blijlevens NM, Feuth T, Donnelly JP. Febrile mucositis in haematopoietic SCT recipients. Bone Marrow Transplant 2009; 43:55–60
- 7- van der Velden WJ, Herbers AH, Feuth T, Schaap NP, Donnelly JP, Blijlevens NM. Intestinal damage determines the inflammatory response and early complications in patients receiving conditioning for a stem cell transplantation. PLoS One 2010; 5:e15156
- 8- Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. Eur J Haematol 2005; 75:1–13
- 9- Cartoni C, Dragoni F, Micozzi A, Pescarmona E, Mecarocci S, Chirletti P, Petti MC, Meloni G, Mandelli F. Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia: prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. J Clin Oncol 2001; 19: 756-761
- 10- P. Guin, B. Veber. Colites aiguës infectieuses graves. Réanimation (2008) 17, 197–205



## Paracentèse abdominale ou Ponction du liquide d'ascite

Dr J. Rizkou, Pr K. Krati

Service d'hépatogastroentérologie, CHU Mohamed VI de Marrakech

La paracentèse abdominale ou la ponction du liquide d'ascite est un prélèvement de liquide de la cavité péritonéale, un geste fréquemment réalisé en pratique clinique à but diagnostique ou thérapeutique. La paracentèse est généralement une procédure sûre avec un taux faible de complications secondaires.

L'ascite peut être identifiée en toute sécurité par percussion. Une ponction écho-guidée peut être nécessaire si ascite de faible abondance ou ascite cloisonnée.

Comme pour toute procédure invasive, il convient d'en connaître ses indications et contre-indications, le matériel nécessaire ainsi que ses complications.

### INDICATIONS :

#### - Diagnostique (exploratrice) avec étude biochimique, cytologique, et microbiologique :

- Toute ascite nouvellement diagnostiquée doit faire l'objet d'une paracentèse à but diagnostique.
- En cas suspicion de surinfection de liquide d'ascite du cirrhotique (tableau 1).

Tableau 1 : Signes faisant suspecter une surinfection du liquide d'ascite

- Fièvre
- Douleur abdominale
- Leucocytose
- Etat confusionnel, agitation ou encéphalopathie inexpliquée
- Hémorragie digestive
- Augmentation du volume d'ascite
- Acidose
- Péjoration de la fonction rénale ou hépatique
- Illéus
- Etat de choc

#### - Ponction à but thérapeutiques (évacuatrice) :

- Chez les patients hospitalisés cirrhotiques en décompensation ascitique avec ascite de grande abondance (Inconfort abdominal, Dyspnée).
- ou en cas d'ascite réfractaire
- En cas de ponction de grand volume (>5 litres) il est nécessaire de faire une expansion volémique par perfusion d'albumine (albumine à 20 %, 8g/l d'ascite évacué) afin d'éviter la dysfonction circulatoire, hyponatrémie et altération de la fonction rénale post-paracentèse.

### CONTRE-INDICATIONS :

#### - Relatives (une ponction échoguidée devrait être considérée) :

- Patient non coopérant.
- Infection au site de ponction.
- Vessie distendue : en cas de rétention urinaire, le patient doit être sondé au préalable.
- Grande masse intra-abdominale ou grossesse du 2ème ou 3ème trimestre
- Cicatrices chirurgicales au site de ponction (adhérences) avec risque de perforation intestinale.
- Occlusion intestinale avec distension
- Les Patients présentant une thrombopénie sévère (plaquettes <50000 éléments/mm<sup>3</sup>) peuvent présenter un risque légèrement accru de saignement pendant la paracentèse. Certains auteurs recommandent la transfusion de concentrés plaquettaires ou de plasmas frais congelés (PFC) au préalable.

#### - Absolues

- Présence de signes cliniques de fibrinolyse active
- Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

### DÉROULEMENT DE LA PARACENTÈSE :

#### - Préparation

Avant de commencer, il est important de :

- Vérifier L'absence de contre-indications au geste.
- En cas d'obésité, d'ascite de faible abondance, de grossesse, de distension des anses abdominales, d'une importante circulation collatérale ou d'organo-mégalie, un repérage ultrasonographique est nécessaire.
- Ensuite, expliquer et informer le patient de l'utilité du geste, son déroulement et les complications possibles et obtenir un consentement éclairé.
- Peser le patient et mesurer le périmètre ombilical (en cas de ponction évacuatrice pour avoir un repère)

- Vérifier le matériel (Figure 1 et tableau 2).

<b>Tableau 2 : Matériel pour une paracentèse abdominale</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiseptie locale : compresses stériles - antiseptiques - gants stériles - champs stériles - sparadrap</li> <li>• Seringue de 20 ou 50 cc – aiguilles/ cathéters, aiguille /Trocart stérile de gros calibre si paracentèse thérapeutique.</li> <li>• Tubulure intraveineuse non pliable à perfusion stérile (pour paracentèse thérapeutique)</li> <li>• Système de drainage et bocal gradué non stérile (pour paracentèse thérapeutique)</li> <li>• Tubes ou flacons étiquetés de cytologie, de chimie et de microbiologie</li> <li>• L'anesthésie locale n'est pas systématique</li> </ul>



Figure 1 : Matériel de la paracentèse

#### - Technique :

- Positionner confortablement le patient : en décubitus dorsal (grands volumes), ou décubitus latéral gauche (45°) (petits volumes).
- Lavage des mains et gants stériles.
- Première aseptie large de la zone de ponction.
- Repérage du point de ponction (Figure 2) : jonction entre les 2/3 internes et le 1/3 externe de la ligne joignant l'ombilic à l'épine iliaque antéro-supérieure gauche. C'est le site de ponction préféré pour des ponctions à l'aveugle en raison de l'épaisseur de la paroi abdominale plus favorable et de la profondeur de l'ascite plus importante ainsi que du risque de perforation intestinale théoriquement moindre, le colon descendant étant rétro-péritonéal. Percuter ce point à la recherche d'une matité. S'assurer de l'absence de cicatrices, d'infection cutanée et de circulation collatérale en regard du point de ponction. La Fosse iliaque

droite est moins favorable en raison de la proximité du caecum.

- Ponctionner toujours en pleine matité +++
- Deuxième aseptie du point de ponction après avoir déposé le champ stérile.
- Piquer perpendiculairement à la paroi au niveau du point de repère à l'aide de la seringue ou du cathéter branché sur une seringue avec une légère aspiration.
- Introduire suffisamment l'aiguille jusqu'à irruption du liquide dans la seringue
- Récupérer le liquide nécessaire si la ponction est exploratrice.
- Si la ponction est évacuatrice, utiliser une aiguille /Trocart /cathéter de plus gros calibre: débrancher la seringue / retirer le mandrin – fixer l'aiguille / cathéter avec des compresses et du sparadrap – brancher la tubulure et régler le débit.
- En cas d'interruption de l'écoulement du liquide d'ascite, essayer de changer la position du patient, tourner doucement l'aiguille ou le cathéter et les avancer par incréments de 1 à 2 mm. Mais une fois sorti du péritoine, le cathéter ne peut pas être réinséré, ceci doit donc être fait avec prudence.
- A la fin de la ponction, retirer le cathéter /aiguille, désinfecter le site, appliquer une pression de courte durée pour s'assurer qu'il n'y a pas de saignement excessif ou de fuite de liquide et poser une compresse avec un sparadrap.
- Surveiller le patient durant la procédure : conscience – Tension artérielle

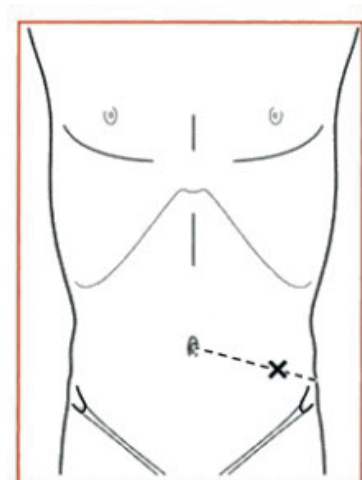


Figure 2 : point de la ponction d'ascite

## COMPLICATIONS :

- Liées à la technique : échec du geste, ponction blanche, interruption de l'écoulement, sortie ou « glissement » du cathéter.
- Hémorragies post paracentèse par ponction vasculaire ou rupture de varices mésentériques avec risque d'hémopéritoine, d'où l'intérêt d'un bon repérage et d'une bonne surveillance.
- Dysfonction circulatoire induite par la paracentèse de grand volume d'où l'intérêt d'une expansion volémique péri-paracentèse.
- Hématomes de paroi
- Ponction intestinale ou vésicale : le risque est diminué en s'assurant que le patient a la vessie vide et éviter les zones de cicatrices. La ponction écho guidée est recommandée.
- Infection péritonéale : ce qui peut être extrêmement grave, secondaire à une mauvaise asepsie ou à des ponctions répétées.
- Fuite de liquide persistant au point de ponction : < 1%. Risque plus important en cas d'ascite sous-tension. La technique de ponction en «Z» ou à 45° minimise ce risque, qui consiste à effectuer la ponction de telle sorte que le plan cutané ne se trouve pas à la même hauteur que le plan péritonéal avec traction cutanée.

## CONCLUSION :

La paracentèse est une procédure invasive couramment pratiquée en médecine, avec deux rôles essen-

tiels dans la prise en charge des patients : la classification des ascites (qui dirige une enquête plus approfondie, de diagnostic et de prise en charge) et rôle thérapeutique. C'est un geste sécuritaire avec un taux faible de complications qu'il faut connaître et éviter par une bonne pratique clinique avec des précautions de sécurité et des techniques optimales.

## RÉFÉRENCES :

1. Md Deloar Hoshen and Usama Mahmood. Abdominal paracentesis: use of a standardised pro forma improves patient safety with good record keeping. Clin Med (Lond). 2020 Mar; 20(Suppl 2): s85–s86.
2. Frédéric Glauser, et al. Abdominal paracentesis. Rev Med Suisse. 2008 Oct 29;4(177):2324-8.
3. Joel Cho, et al. Recommendations on the Use of Ultrasound Guidance for Adult Abdominal Paracentesis: A Position Statement of the Society of Hospital Medicine. J Hosp Med. 2019; 14: E7–E15.
4. Angela McGibbon, Grant I. Chen. An Evidence-Based Manual for Abdominal Paracentesis. Dig Dis Sci (2007) 52:3307–3315
5. Ser Yee Lee, et al. Abdominal Paracentesis and Thoracocentesis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2009 Apr;19(2):e32-5.
6. Jeremy Fyson, et al. Abdominal Paracentesis: Use of a Standardised Procedure Checklist and Equipment Kit Improves Procedural Quality and Reduces Complications. Intern Med J. 2018 May;48(5):572-579.

## Le Cancer du rectum : Vers une prise en charge personnalisée

Dr O. Nacir, Pr K. Krati

Service d'Hépatogastro-Entérologie, CHU Mohammed VI Marrakech, Maroc

### INTRODUCTION :

Le cancer du rectum est par sa fréquence et sa gravité, constitue un problème important de santé publique dans les pays à population vieillissante. Sur le plan épidémiologique, Il est souvent intégré dans le lot des cancers colorectaux (CCR), lesquels occupent le troisième rang des cancers les plus répandus dans le monde, et le quatrième rang de décès par cancer (1). Au Maroc, il représente le troisième cancer par ordre de fréquence, et la troisième cause de mortalité par cancer après celui du sein et du poumon (2)(3). Cette mortalité différente de celle du cancer du côlon, s'explique par la situation profonde du rectum dans un espace étroit, par ses rapports intimes avec les autres organes du pelvis, ainsi que par la particularité du drainage lymphatique de l'ampoule rectale et du bas rectum.

Si le traitement à l'heure actuelle est essentiellement chirurgical, permettant la résection carcinologique de la tumeur par voie conventionnelle ou coelioscopique, la prise en charge du cancer rectal reste pluridisciplinaire faisant intervenir en plus l'endoscopie diagnostique et interventionnelle, la radiologie et l'oncologie médicale, et encore l'accompagnement psychologique. Bien que des progrès aient été accomplis concernant les modalités thérapeutiques, notamment la résection totale du méso rectum, ce cancer demeure un défi pour le thérapeute, par sa gravité, et son retentissement rapide et important sur la qualité de vie (4,5).

### EPIDEMIOLOGIE :

Les données épidémiologiques des cancers du rectum sont plus souvent associées à celles du colon, rendant leur individualisation difficile. Selon les séries récentes, les cancers du rectum représentent 37% de l'ensemble des cancers colorectaux (CCR) (5). Leur incidence est plus importante dans les régions déve-

loppées du monde, et est la plus importante en Australie–Nouvelle Zélande (44,8 et 32,2 pour 100 000 hommes ou femmes, respectivement), et la plus basse en Afrique de l'Ouest (4,5 et 3,8/100 000) (figure1) (6).

Le ratio homme/femme de l'incidence du CCR varie selon l'âge avec une augmentation progressive (de 1,10 pour 0 à 49 ans jusqu'à 1,29 pour les plus de 80 ans) mais le sexe masculin reste un facteur de risque de cancer du rectum (7). La survie relative à cinq ans tous stades confondus est de 66,5 %, variant de 88,2 % pour les tumeurs localisées, 69,5 % pour les stades localement avancés et 12,9 % pour les stades métastatiques (8).

Le cancer colorectal est rare avant 50 ans, puis l'incidence augmente, avec un pic d'âge entre 50 et 60 ans(9). En revanche, une augmentation de l'incidence du cancer du rectum chez les moins de 50 ans a été observée récemment en rapport probablement avec l'impact de l'industrialisation et le changement du mode de vie(10) .

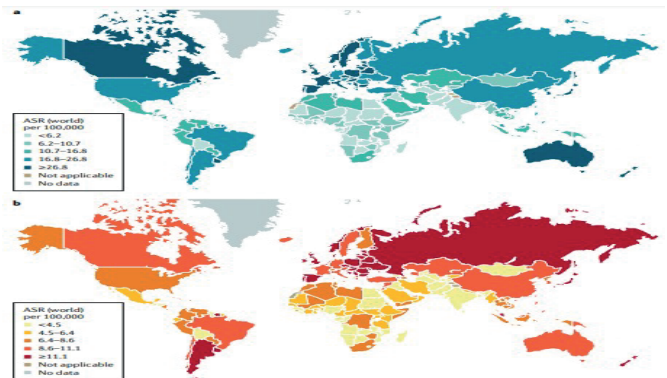


Fig. 1 | Worldwide colorectal cancer incidence and mortality. Age-standardized rates (ASIR) of incidence (part a) and mortality (part b) are shown for colorectal cancer for both sexes. Data from GLOBOCAN, 2018 (REF. 1).

**Figure 1 : Incidence et mortalité du cancer colorectal dans le monde**  
**a: taux d'incidence selon l'âge . b: mortalité lié au CCR dans le monde (6)**

Au Maroc, l'OMS estime à 1271 le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal et à 1185 le nombre annuel de décès. Il faut noter que ce ne sont

que des estimations et qu'il n'existe pas de registres de cancer dans notre pays. L'âge moyen de survenue de cancer colorectal dans notre contexte, d'après les estimations de l'institut national d'oncologie (INO) est de 51, 5 ans avec 26,6 % des patients âgés de moins de 40 ans pour le cancer du rectum (11).

## **FACTEURS DE RISQUE ET LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES :**

Le cancer colorectal survient le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans 5 % des cas (12).

### **A.Cancers sporadique :**

#### **1.Facteurs alimentaires:**

L'alimentation peut jouer un rôle néfaste ou protecteur dans le développement du CCR, indépendamment de l'obésité (13). Les viandes rouges et transformées, la graisse augmentent le risque de CCR. Des études prospectives ont trouvé un risque relatif (RR) de 1,22 lié aux viandes rouges (14,15). Le calcium, la vitamine D, les fibres, les fruits et légumes sont tous avérés avoir un effet protecteur (16).

#### **2.Le tabagisme:**

Le tabac est un facteur indépendant de l'alcool pour le risque d'adénome et de cancer rectocolique. Le risque de cancer colorectal est d'autant plus élevé que le nombre d'années de tabagisme, le nombre de cigarettes/jour et le nombre de paquets/années est élevé : l'Odds ratio (OR) est compris entre 1,08 et 1,44 (16). Il a été constaté que le tabagisme prédispose davantage au cancer du rectum et est plus susceptible de provoquer des tumeurs associées à des anomalies moléculaires, telles qu'une instabilité de microsatellite, la mutation BRAF, la méthylation de CpG (17).

#### **3.La consommation d'alcool (17) :**

La consommation d'alcool augmente le risque de cancer colorectal de 9 % dès un verre par jour (ou 7 verres en une fois dans la semaine). Le risque combiné tabac-alcool, chez les consommateurs importants d'alcool (> 60 g/j) et de tabac est 8,6 fois plus élevé que celui des non-fumeurs buvant moins de 10 g d'alcool/j (18).

Les mécanismes en jeu sont la carence en folate et la

transformation de l'alcool en acétaldéhyde (molécule cancérigène) par le microbiote colique (20).

#### **4.Obésité et sédentarité :**

L'obésité et la sédentarité constituent un facteur de risque important au développement du CCR. Des études ont montré que ceux qui ont une activité physique régulière ont 25 % moins de chance de développer un CCR. Pendant ce temps, ceux qui sont les plus sédentaires ont jusqu'à 50 % de risque accru de développer un CCR. L'excès de poids corporel peut également perturber les processus métaboliques, entraînant une grande libération de radicaux libres d'oxygène mutagènes (21). Une méta-analyse de 13 études de cohorte a montré qu'une prise de poids de 5 kg était associée à une augmentation de 3 % du risque de CCR (22).

### **B. Cancers colorectaux héréditaires :**

La présence des antécédents familiaux de cancers colorectaux est l'un des principaux facteurs de risque.

#### **1.Polypose adénomateuse familiale :**

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est caractérisée par la présence de centaines ou de milliers d'adénomes au niveau du côlon ou du rectum et est liée à 2 types de mutations (23). Dans les deux cas, en l'absence de traitement, le risque de cancer colorectal est de 100 %. La fréquence cumulée de cancer sur le rectum restant après colectomie serait comprise, selon les données de la littérature, entre 5 % et 10 % à 50 ans et entre 14 % et 30 % à 60 ans (24).

#### **2.HNPCC ou Syndrome de Lynch (25,26):**

Le syndrome de Lynch (ou HNPCC : hereditary non-polyposis colorectal cancer ou cancer colorectal héréditaire sans polypose) est la forme la plus fréquente des cancers colorectaux héréditaires. Sa transmission est autosomique dominante. L'anomalie touche les gènes des protéines de réparation des mésappariements (MMR) des erreurs de réplication de l'ADN. Ce syndrome est défini par la présence de l'ensemble des critères d'Amsterdam (21). Le risque de cancer colorectal chez les hommes ou les femmes ayant un syndrome de Lynch serait de 80 %. Le risque de cancer rectal métachrone (cancer faisant suite au traitement) 12 ans après colectomie serait de 12 % (22).



**C.Maladies inflammatoires intestinales chroniques :**

Les patients atteints de MICI ont un risque élevé de développer un CCR. L'inflammation entraîne la libération anormale de cytokines de croissance, un flux sanguin excessif, des radicaux libres métaboliques et d'autres facteurs qui prédisposent à la carcinogenèse (27).

- La recto-colite ulcéro-hémorragique:

Elle représente l'une des lésions prédisposantes les plus fréquentes du cancer du rectum. Sa dégénérescence dépend de l'ancienneté de la colite et de son étendue, 40% de dégénérescence après 25 ans d'évolution (28). Une méta-analyse de huit études par Jess et al. ont montré que la colite ulcéreuse augmente le risque de CCR de 2,4 fois. Le sexe masculin, le jeune âge au moment du diagnostic, et une colite étendue augmentent le risque de cancer de rectum (29).

- La maladie de Crohn :

Les malades ayant une maladie de Crohn touchant le colon et le rectum ont un risque de CCR multiplié par 6 à 20 par rapport à la population générale. Ce risque augmente lorsque la durée d'évolution est longue (30)

**CARCINOGENESE COLORECTALE (31,32)**

La carcinogenèse colorectale est un processus complexe essentiellement lié à des altérations génétiques successives. L'accumulation de ces anomalies génétiques conduit à l'apparition d'une crypte aberrante, puis d'un adénome, puis d'un cancer colorectal (CCR) avec un phénotype invasif associant prolifération, migration et néoangiogenèse(Figure 2).

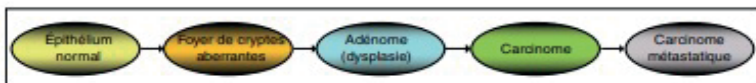


Figure 2 : Séquence côlon normal – adénome – adéno-carcinome .

Deux mécanismes de cancérogenèse colorectale ont été individualisés (Figure 3):

**-> Les cancers LOH+:**

- Le plus fréquent (85% des CCR sporadiques) .

- Colon distal dans 2/3 des cas .

- Biologie moléculaire : Pertes alléliques sur le bras court du chromosome 17 et 8 et sur le bras long des chromosomes 18,5 et 22. Ces régions renferment des gènes majeurs ( TP53, DCC, SMAD4/DPC4, SMAD2 et le gène APC )

**-> Les cancers MSI + :**

- 15% des CCR sporadiques.

- Le plus souvent sur le colon proximal.

- Ces tumeurs sont diploïdes, présentent de pertes alléliques et sont caractérisées par instabilité de locus microsatellites lié à un défaut de réparation des mésappariements des bases de l'ADN.

- Les microsatellites sont des séquences mono ou tétra-nucléotidiques répétées du génome sujette aux erreurs de réplication de l'ADN.

- L'instabilité des microsatellites est due à une anomalie d'un des gènes codants pour des protéines du système de réparation des mésappariement de l'AND ( MMR ) : gène hMLH1, hMSH2, hMSH6..

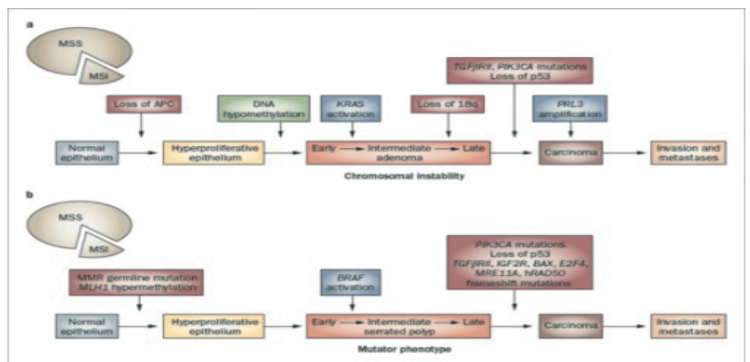


Figure 3 : Mécanismes de carcinogénèse colorectale a) voie CIN (ou LOH) ; b) voie MSI.

**CLASSIFICATIONS :**

**A. CLASSIFICATION ANATOMIQUE (33)**

Les examens les plus fiables pour différencier les différents étages du rectum sont le toucher rectal, la rectoscopie rigide, l'échographie endo-rectale et l'IRM. L'examen TDM est moins performant que l'IRM pour visualiser la tumeur. Les distances sont étalonnées par rapport à la marge anale, mesure la plus reproductible, ou par rapport au bord supérieur du sphincter. Cette dernière est importante pour évaluer les possibilités de conservation sphinctérienne.

Le siège de la tumeur est défini à partir de son pôle inférieur :

- bas rectum : 0 à 5 cm de la marge anale ou à 2 cm ou moins du bord supérieur du sphincter ;
- moyen rectum : > 5 à 10 cm de la marge anale ou de > 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter ;
- haut rectum : > 10 à 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter ;
- jonction rectum-sigmoïde > 15 cm ou au-dessus du corps de la 3ème vertèbre sacrée.

**B. CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE (UICC: TNM 8ème édition) :**

Cette classification s'applique uniquement aux carcinomes. La maladie doit être confirmée histologiquement. La définition des catégories T, N et M repose sur l'examen clinique, l'imagerie, l'endoscopie et/ou l'exploration chirurgicale.

**1. T- Tumeur primitive :**

<b>TX</b>	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive
<b>Tis<sup>(1)</sup></b>	Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
<b>T1</b>	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
<b>T2</b>	Tumeur envahissant la musculuse
<b>T3</b>	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonisés
<b>T4</b>	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral
	<b>T4a</b> : tumeur perforant le péritoine viscéral <b>T4b</b> : tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures <sup>(2),(3)</sup>

**2. N- Adénopathies régionales :**

Pour chaque site anatomique, les ganglions lymphatiques régionaux sont les suivants :

<b>Rectum</b>	rectaux supérieurs, moyens et inférieurs (hémorroïdal), mésentériques inférieurs, iliaques internes (mésorectal), latéro-pelviers, pré-sacrés, promontoire sacré (Gerota), ganglions inguinaux pour les tumeurs du canal anal.
---------------	--

Les métastases des ganglions autres que ceux cités ci-dessus (iliaques externes et obturateurs) sont classées comme des métastases.

<b>NX</b>	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire régionale
<b>N1</b>	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	<b>N1a</b> : métastases dans 1 seul ganglion régional
	<b>N1b</b> : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
<b>N2</b>	<b>N1c</b> : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux <u>sans</u> atteinte ganglionnaire lymphatique
	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
	<b>N2a</b> : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux <b>N2b</b> : métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.

**3. M- Métastases à distance :**

<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance
	<b>M1a</b> : métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional(aux)) sans métastase péritonéale
	<b>M1b</b> : métastases dans plus d'un organe
	<b>M1c</b> : métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'autres organes

**-> Classification histopathologique pTNM**

- \* Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.
- \* pM1 correspond à une métastase confirmée histologiquement.
- \* L'examen histologique d'une lymphadénectomie régionale doit **inclure au moins 12 ganglions lymphatiques**.

**pN0** Si les ganglions lymphatiques ne sont pas envahis, mais que le nombre minimal n'est pas atteint, classer comme pN0.

**-> Groupement par stade :**

STADE	TNM	M0	M1
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Quel que soit T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stade IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T3, T4a	N1	M0
Stade IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1, N2	M0
	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
Stade IVA	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
Stade IVB	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b
Stade IVC	Quel que soit T	Quel que soit N	M1c

**PRÉSENTATION CLINIQUE :**

Le cancer du rectum présente généralement une symptomatologie habituelle dont les signes d'appel sont (34) :

- \* Les rectorragies : Elles sont secondaires à la nécrose et à l'ulcération de la tumeur; elles sont volontiers abondantes accompagnant les selles, elles peuvent être isolées ou associées à un syndrome rectal.
- \* Les troubles de transit: Ils sont fait de diarrhée, constipation ou d'alternance diarrhée constipation, ils peuvent révéler un cancer rectal dans 17 à 40% des cas.
- \* Syndrome occlusif : les cancers du rectum sont rarement responsables d'occlusion (< 5% des cas).
- \* Amaigrissement .
- \* Douleurs abdominales : vagues, localisées au cadre colique, ou évoluant par crises d'aggravation progressive et cédant par une débâcle de selles ou de gaz,
- \* Autres signes moins spécifiques tels que : Des signes évoquant une compression ou un envahissement des organes de voisinage , des signes évocateurs d'une atteinte métastatique .

En revanche le cancer du rectum peut être asymptomatique, de découverte fortuite à l'occasion d'un

examen systématique, consultation procto, surveillance MICI, polype réséqué.

**Clinical features\***

- Bleeding per rectum
- Abdominal pain
- Changes in bowel habits
- Weight loss
- Abdominal mass
- Intestinal obstruction
- Unknown

\*More than one feature could present in one patient

**Figure 4 : présentation clinique de cancer rectal (34)**

Le toucher rectal (TR) constitue le temps primordial de l'examen clinique .Il permet d'évaluer la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à la sangle pubo-rectale, la taille de la tumeur mesurée en cm; si possible on mesure les deux plus grands diamètres, l'aspect macroscopique et la mobilité de la tumeur par rapport aux plans pariétaux profonds et le tonus sphinctérien (35).

**ENDOSCOPIE :**

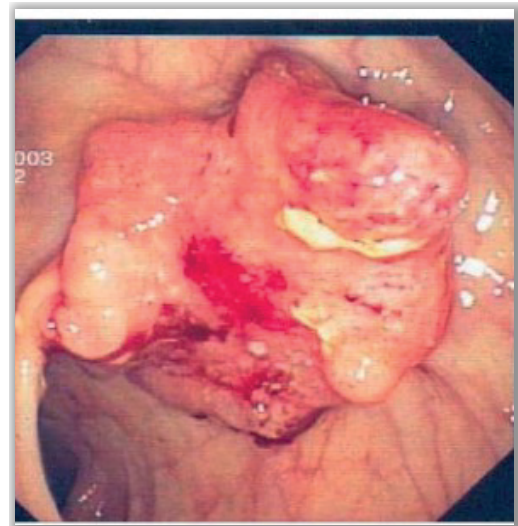
**A.Rectoscopie (36):**

La rectoscopie accompagnée de biopsie, reste l'examen clé du diagnostic. Elle permet de visualiser les lésions, habituellement évidentes dans un rectum bien préparé, d'en préciser l'aspect et surtout l'extension en hauteur et en circonférence, mais surtout de réaliser des biopsies. Cependant elle juge imparfaitement, en refoulant l'ampoule rectale et la tumeur, le siège de la tumeur par rapport à la marge anale . .

**B.Coloscopie (37,38) :**

La coloscopie est dans l'immense majorité des cas le 1er examen réalisé pour le diagnostic étiologique de rectorragies. Pour les tumeurs d'allure superficielle, une analyse endoscopique fine avec chromo endoscopie classique (à l'indigo carmin) ou virtuelle (par exemple : système NBI ....) est désormais incontournable pour prédire l'histologie et le degré d'invasion tumorale. Pour les lésions non résécables endoscopiquement uniquement, des biopsies seront faites en nombre suffisant (au moins 9) afin de disposer, pour la suite de l'évolution, de tissu non nécrotique accessible pour les études de biologie moléculaire .

La coloscopie totale permet de rechercher des lésions néoplasiques coliques sus-jacentes et d'en intégrer le traitement dans la stratégie thérapeutique. La coloscopie est à refaire 3 à 6 mois après l'intervention si elle a été incomplète en préopératoire .



**Figure 5: Coloscopie : cancer du rectum situé à 10 cm de la marge anale**

**IMAGERIE :**

L'imagerie est essentielle au bilan d'extension et à la planification du traitement. Elle doit déterminer le niveau l'envahissement vasculaire, ganglionnaire et métastatique. Bien que l'échographie conventionnelle soit le premier examen réalisé, l'IRM hépatique avec injection de gadolinium et séquence de diffusion et un scanner injecté avec étude aux trois temps vasculaires représentent les examens de référence pour le bilan initial.

**A.L'Echographie endo-rectale (EER)(39,40) :**

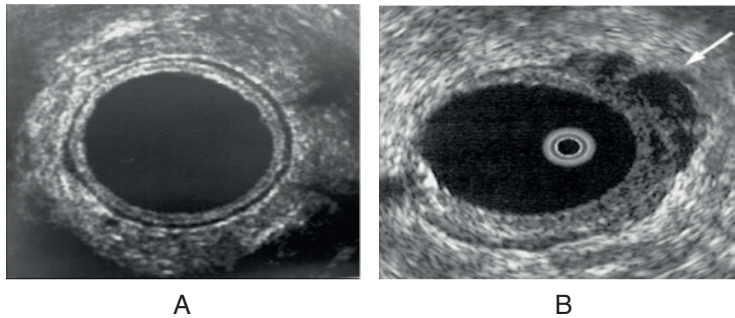
L'EER est l'examen de référence pour l'évaluation de l'extension locorégionale.

Elle permet d'apprécier le degré d'invasion de la tumeur dans la paroi rectale , de mesurer la distance entre le pôle inférieur de l'infiltration tumorale et le plan du plancher pelvien et d'évaluer l'extension ganglionnaire . Elle Utilise une classification uTN dérivée du TNM :

- uT1: muqueuse et sous muqueuse.
- uT2 : musculuse .
- uT3 : graisse périrectale .
- uT4 : organe de voisinage.

L'EER permet également de préciser le caractère superficiel (muqueuse ou sous muqueuse) de la tumeur et d'en proposer une évaluation pré-thérapeutique .

LIMITES de l'EER : sténose, Tumeur haute, Tumeur volumineuse, stade Avancé M+



**Figure 6 : A= : Aspect normal de la paroi du rectum en écho-endoscopie .**

**B= : Tumeur T3 du rectum en écho endoscopie : la tumeur (flèche) dépasse la muscularis propria et envahit la graisse péri rectale**

**B.Imagerie par résonance magnétique (IRM) (41–43):**

L'IRM pelvienne doit être systématique sauf contre-indication. L'IRM conditionne le choix du traitement néoadjuvant. Elle est basée essentiellement sur une imagerie pondérée en T2, des coupes dans les 3 plans de l'espace et notamment des coupes axiales perpendiculaires à l'axe de la tumeur et dans l'axe du canal anal en cas de tumeur du bas rectum. Par contre, cet examen surestime considérablement l'invasion profonde des tumeurs superficielles T1 et ne doit pas entrer en compte dans la prédiction de l'invasion pariétale lorsque l'écho-endoscopie prédit une lésion superficielle.

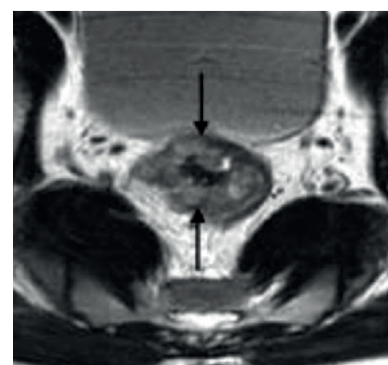
Le compte rendu de l'IRM doit comporter au moins les éléments suivants :

- La localisation du pôle inférieur de la tumeur par rapport à la marge anale, au bord supérieur du sphincter interne, du bord supérieur du muscle puborectal et à la ligne de réflexion péritonéale.
- La dimension de la tumeur et sa position dans le pelvis par rapport aux pièces sacrées et aux organes de voisinage.

- Le staging T et N
  - La marge circonférentielle : distance la plus courte en mm du bord externe de la tumeur ou d'une adénopathie/nodule tumoral/embole vasculaire extramural et le fascia recti.
  - L'extension ou non au fascia recti
  - La présence ou absence d'invasion vasculaire extra-murale, un important facteur pronostique (44) Sa fiabilité est en revanche imparfaite pour déterminer les envahissements ganglionnaires pelviens .
- Après traitement néo-adjuvant, elle permet d'évaluer la réponse tumorale, avec une corrélation encore imparfaite avec la réponse histologique .



**Figure 7 : A : Coupe coronale pondérée en T2 montre un envahissement tumoral de l'appareil sphinctérien, notamment le sphincter interne à droite (flèches), – B : Confirmé au mieux par la coupe axiale pondérée en T1 après injection de gadolinium qui montre atteinte de la partie antérieure du sphincter interne (flèches)**



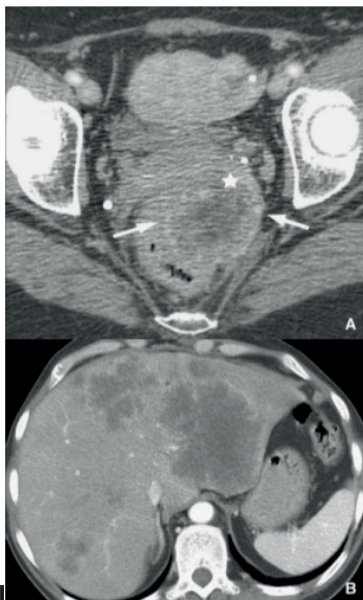
**Figure 8 : Coupe axiale pondérée en T2 montrant une grosse tumeur s'étendant sur plus de 50 % de la circonférence du rectum (flèches)**

**C.Tomodensitométrie:**

La tomodensitométrie permet une bonne analyse de la graisse péri rectale mais ne permet pas d'analyser

avec précision la paroi rectale. L'avantage de cette technique est d'être possible en cas de sténose rectale, et de permettre de rechercher des adénopathies hautes situées. La précision diagnostique de la TDM est de 55 à 72% pour le T et de 25 à 75% pour le N (45). Toutefois, la rentabilité dépend du stade tumoral avec de bons résultats pour la recherche d'une extension aux organes adjacents (81 %) (46).

Plusieurs études rapportaient les résultats du scanner dans le bilan d'extension locorégionale des cancers du rectum, avec une précision diagnostique de 33 à 77% pour l'évaluation de l'infiltration pariétale, et de 22 à 73% pour la détection des ganglions (47).



**Figure 9 :** Les coupes tomodensitométriques (TDM) axiales à hauteur du pelvis (A) et de l'abdomen (B) montrent une tumeur des tiers inférieur et moyen du rectum envahissant le vagin (étoile) associée à des métastases hépatiques.

### MARQUEURS TUMORAUX SÉRIFIQUES (48,49):

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) peut, lorsqu'il est élevé avant traitement, attirer l'attention sur une possible maladie métastatique ou T3-4 de grand volume. Son évolution après traitement peut être utile pour la surveillance, en particulier, la décroissance postopératoire de l'ACE doit être obtenue environ 30 jours après la chirurgie. De plus, la réalisation de taux itératifs d'ACE n'influence pas la survie, même si 80 % des rechutes sont détectées ainsi.

Aucun autre marqueur (CA19-9, TAG72, CA50) n'a

montré un intérêt majeur dans l'établissement du diagnostic, des indications thérapeutiques ou la surveillance des cancers du rectum.

### BILAN PRETHERAPEUTIQUE (TNCD 2021) :

Afin de pouvoir planifier une prise en charge adéquate d'un patient porteur d'un cancer rectal, Un bilan pré-thérapeutique comportant :

- L'interrogatoire: Chercher des antécédents familiaux pouvant évoquer un syndrome de Lynch, non seulement les antécédents familiaux de cancer colorectal, mais aussi les cancers associés du spectre, particulièrement cancer de l'endomètre, de l'ovaire, du duodénum, du grêle ou des voies urinaires excrétrices. Une consultation d'oncogénétique devra être proposée si test MSI+ associé à l'absence de mutation BRAF ou patient < 40 ans (quel que soit le statut MSI), ou famille avec 3 cas de cancer colorectal dont 1 avant 50 ans (quel que soit le statut MSI).
- Un avis oncogériatrique doit être demandé chez les patients de plus de 75 ans avec score G8≤14.
- Le toucher rectal (TR) : Il évalue la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à la sangle pubo-rectale (pôle supérieur du canal anal), la taille de la tumeur mesurée en cm ; si possible on mesure les 2 plus grands diamètres, l'aspect macroscopique polypoïde sessile, parfois pédiculé, ulcéré, ulcéro-bourgeonnant ou purement infiltrant. Le TR apprécie la mobilité de la tumeur par rapport aux plans pariétaux profonds,
- Le poids et la taille sont renseignés ainsi que l'état général OMS.
- Les examens complémentaires indispensables sont la coloscopie, l'IRM rectale et la TDM TAP

-> **Bilan d'opérabilité** : porte sur :

- \* Évaluation de l'âge physiologique, les maladies et tares associées, l'état général et nutritionnel
- \* Ce bilan préopératoire et pré-anesthésique comprend un hémogramme, un bilan pré-transfusionnel, un bilan de coagulation, un ionogramme sanguin, un bilan hépatique, une créatininémie, albuminémie.
- \* Bilan complémentaire selon chimiothérapie envisagée :
- ECG et consultation éventuelle de cardiologie pour 5FU

- fonction rénale et hépatique
- consultation de neurologie

**-> Résecabilité**

**1. En pré-opératoire :**

L'examen de référence pour la résecabilité est l'IRM pelvienne qui montre avec précision l'envahissement du fascia recti, de l'espace inter sphinctérien et/ou des organes périrectaux, toutefois :

- L'examen endoscopique avec chromo endoscopie : Pour différencier les lésions superficielles des lésions invasives .
- Écho-endoscopie endorectal et IRM pelvienne : en cas de tumeur invasive , une évaluation par EER et IRM permettra de prédire le stade pariétal et l'extension ganglionnaire.
- En cas de lésion invasive profonde accessible au doigt (tumeurs des tiers inférieur et moyen du rectum), le toucher rectal réalisé par un clinicien expert (éventuellement sous anesthésie), renseigne sur les possibilités de résection de la lésion. Il est à combiner au toucher vaginal chez la femme.

Une tumeur est considérée comme non résécable cliniquement ou à risque de résection R1 (facteur pronostique péjoratif) si elle est fixée à un organe ou une structure de voisinage au toucher rectal et radiologiquement si la marge circonférentielle est < 1 mm en IRM.

**2. En per-opératoire :**

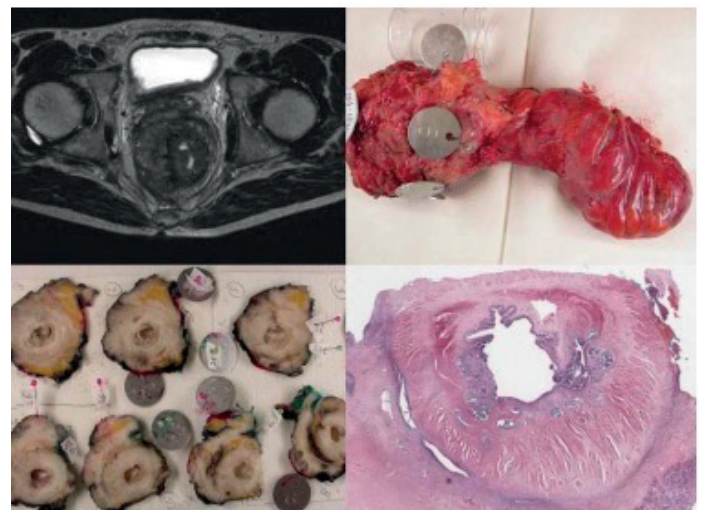
l'exploration peut mettre en évidence une extension imprévue aux organes de voisinage interdisant la résection. Si le patient n'a pas eu de traitement préopératoire, il est conseillé d'interrompre l'acte chirurgical en vue d'un traitement néo-adjuvant, éventuellement sous couvert d'une colostomie. Chez un patient ayant reçu un traitement préopératoire et en cas d'extension pelvienne résiduelle postérieure (sacrum), latérale (vasculaire, urétérale, nerveuse), antérieure (vessie, prostate chez l'homme, utérus, vagin chez la femme), une exérèse macroscopiquement incomplète (R2) ne doit pas être envisagée.

**TRAITEMENT (TNCD 2021) :**

**A. Moyens thérapeutiques**

La prise en charge thérapeutique du cancer du rectum est pluridisciplinaire où la chirurgie représente l'axe

principal. Une bonne collaboration entre chirurgien, radiologue, oncologiste et pathologiste permet une amélioration continue de la qualité.



**Figure 9 : Tumeur du moyen rectum traité chirurgicalement.**

**1. Chirurgie carcinologique :**

**\* Principes de base :**

La qualité de l'exérèse chirurgicale est le facteur essentiel du pronostic du cancer du rectum. Les modalités de la résection rectale varient en fonction du siège de la tumeur, de son extension éventuelle aux organes de voisinage, du terrain du patient, de son souhait de conservation et de l'état du sphincter anal.

- L'exérèse du rectum (proctectomie) est entreprise après un bilan complet de la cavité abdominale. La biopsie de toute lésion suspecte est recommandée pour guider la prise en charge ultérieure.

- L'exérèse totale du mésorectum doit être réalisée pour les tumeurs du moyen et du bas rectum, ce qui implique une anastomose colorectale basse ou colo-anale. Une stomie temporaire de protection ou une anastomose colo-anale différée est recommandée.

- Le caractère complet de l'exérèse du mésorectum doit être indiqué dans le compte-rendu opératoire et anatomo-pathologique standardisé.

- Curage ganglionnaire : Le curage ganglionnaire mésentérique inférieur est justifié sans toutefois lier l'artère mésentérique inférieure au ras de l'aorte. Une ligature à 1 cm de l'aorte donne des résultats carcinologiques comparables et épargne les nerfs à destinée pelvienne qui cheminent à ce niveau

- Un curage latéro-pelvien uni- ou bilatéral peut être réalisé en cas d'atteinte extra-mésorectale initiale.

- Une évaluation de la réponse tumorale clinique par le chirurgien après traitement néo-adjuvant est recommandée. Elle peut aboutir à une modification du geste chirurgical initialement envisagé.

**\* Techniques :**

**--> Exérèse locale par voie transanale**

- Mucosectomie sans fragmentation (lésion <2 cm)
- Microchirurgie transanale endoscopique (TEM) (lésion >2 cm) par un chirurgien expert
- Dissection sous-muqueuse endoscopique (mieux que la mucosectomie) (lésion >2 cm) par un gastroentérologue expert.
- Il est essentiel d'éviter toute fragmentation de la tumeur lors de l'exérèse et de l'adresser bien orientée pour l'examen anatomo-pathologique.

**--> Exérèse du mésorectum**

- Tumeur du haut rectum : exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, anastomose colorectale mécanique ou manuelle plus ou moins protégée.
- Tumeurs du moyen et du bas rectum : Exérèse totale du mésorectum.
- Si une marge distale macroscopique de plus de 1 cm et une marge circonférentielle de plus de 1 mm sont obtenues d'emblée ou après dissection inter-sphinctérienne (centres experts) : réalisation d'une anastomose colo-anale.
- En cas d'envahissement du sphincter externe ou des muscles releveurs ou si une marge circonférentielle de plus de 1 mm ne peut être obtenue : amputation abdomino-périnéale (elle doit être évitée au maximum par un traitement néo-adjuvant total suivi d'une résection transanale si possible ou Watch and Wait après discussion en centre expert).
- En cas de réalisation d'une proctectomie, amputation abdomino-périnéale, celle-ci doit être cylindrique.
- Cette chirurgie peut être réalisée par voie coelioscopie par des opérateurs expérimentés avec des résultats carcinologiques équivalents à ceux de la chirurgie ouverte. Elle est contre-indiquée dans le stade T4.

## 2. Radiothérapie (50–52) :

### \* Radiothérapie externe

#### --> Préopératoire :

- Le patient doit être systématiquement examiné par un chirurgien avant le début de la radiothérapie.
- Dose : dose équivalente de 45 à 50 Gy (selon les comorbidités et les contraintes dosimétriques validées dans chaque centre) - 1,8 à 2 Gy/séance - 5 séances/semaine.
- 25 Gy en 5 fractions de 5 Gy/séance ; chirurgie la semaine suivante en cas de situation particulière ou 6 à 8 semaines plus tard. La radiothérapie 5 X 5 Gy peut être suivie d'une chimiothérapie de consolidation (6 cures de CAPOX ou 9 cures de FOLFOX4), avec chirurgie semaine 25. Par rapport à une radiochimiothérapie suivie d'une chimiothérapie adjuvante optionnelle, cette stratégie limite le nombre « d'échecs liés à la maladie » et réduit l'incidence de métastases. Cependant, elle est associée à des chiffres élevés de récurrence locale (8,3 % à 3 ans), de résection R1 (8,7 %), à un taux de seulement 78 % de mésorectum com-

plet ou presque complet et à une augmentation des pertes sanguines peropératoires .

- IRM rectale et scanner TAP doivent être renouvelés avant la chirurgie.
- Chirurgie 6 à 8 semaines après la fin de la radiothérapie.
- Une stratégie de surveillance après traitement néo-adjuvant ne doit pas être proposée sans une nouvelle discussion en RCP et de préférence dans le cadre de l'inclusion dans un essai clinique.

#### --> Postopératoire :

- Idem.
- Dose : 46 à 54 Gy - 1,8 à 2 Gy/séance - 5 séances/semaine.
- Attention au volume d'intestin grêle irradié.
- \* **Radiothérapie endo-rectale curative** : Pour usT1 N0 <3 cm, bien différenciée, située à moins de 10 cm de la marge anale : contact thérapie ou curiethérapie.

## 3. Chimiothérapie :

### \* Chimiothérapie néo-adjuvante préopératoire(53)

- Elle est standard pour les stades cT3, cT4 ou N+ (sauf contre-indication à la chimiothérapie).
- Elle s'applique aussi aux tumeurs inextirpables d'emblée (fixées).
- La chimiothérapie comporte 6 cycles (3 mois) d'une chimiothérapie de type FOLFIRINOX, suivie d'une radiochimiothérapie 1 à 3 semaines après le 6ème cycle.
- Le rendez-vous de radiothérapie doit être anticipé et organisé dès la fin de la 4ème ou 5ème cure de chimiothérapie, pour éviter tout retard de mise en place.
- Le scanner TAP doit être renouvelé avant la radio-chimiothérapie. Le renouvellement de l'IRM rectale et du scanner après le traitement néo-adjuvant des tumeurs localement avancées, au plus près de la chirurgie, pour évaluer la réponse locale au traitement néo-adjuvant résulte d'un accord d'experts, dont chirurgiens et radiologues, pendant les réunions de travail en visioconférence.

### \* Radiochimiothérapie préopératoire (54)

- Elle est standard pour les stades cT3, cT4 ou N+ (sauf contre-indication à la chimiothérapie).
- Elle s'applique aussi aux tumeurs inextirpables d'emblée (fixées).

• La chimiothérapie comporte une perfusion continue de 5-Fluorouracile ou de la capécitabine per os (800 mg/m<sup>2</sup> matin et soir les jours de radiothérapie) pendant toute la durée de la radiothérapie.

**\* Chimiothérapie adjuvante (postopératoire)**

• Sa durée est habituellement de six mois, trois mois si chimiothérapie néo-adjuvante. La chimiothérapie adjuvante doit débuter préférentiellement dans les 6 à 8 semaines suivant la chirurgie.

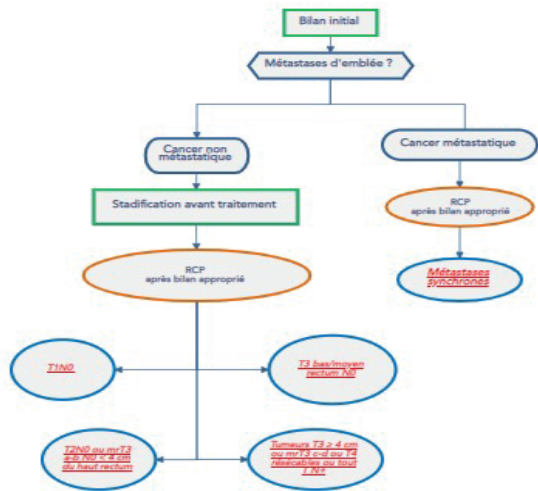
• ypT1-T2N0 - ypTN0 : pas de traitement adjuvant.

• ypT3-T4-N0 ou ypN1-2 : discuter en RCP chimiothérapie adjuvante par capécitabine ou mFolfox6 selon stade préopératoire et neurotoxicité résiduelle.

**\* Chimiothérapie palliative du cancer colorectal**

• La chimiothérapie retarde l'apparition des symptômes et améliore la survie, même chez les sujets âgés (s'ils n'ont pas de comorbidités majeures). Il est donc préférable de la débuter dès le diagnostic, sans attendre le stade symptomatique. Les indications sont à discuter en fonction du terrain, de l'état général, des antécédents cardiovasculaires, du volume tumoral et de l'existence d'une cholestase, éléments qui conditionnent efficacité et toxicité.

**B.INDICATIONS :**



**Figure 10 : algorithme de prise en charge générale du cancer de rectum**

--> La stratégie thérapeutique dépend du :

- \* Siège de la tumeur
- \* Classement par l'échoendoscopie ( tumeurs T1 et T2) et/ ou par l'IRM ( tumeurs T3 T4)
- \* Bilan d'extension
- \* Opérabilité

**1.Tumeurs T1 sm1, N0**

**RÉFÉRENCE**

- **Exérèse locale chirurgicale ou endoscopique**
  - Mucosectomie sans fragmentation (< 2 cm)
  - Dissection sous muqueuse endoscopique (> 2 cm)
  - Microchirurgie transanale endoscopique (TEM) (> 2 cm)
- Après exérèse locale et examen anatomo-pathologique : Reprise immédiate par résection antérieure si pT>sm2 ou R1

**• Résection antérieure**

**OPTIONS :**

- Chimioradiothérapie adjuvante après exérèse locale si patient fragile et facteur(s) anapath. péjoratif(s)
- Radiothérapie de contact +/- radiothérapie externe notamment si patient très fragile

**2.Tumeurs T2 , T3 a-b< 4cm, T1( sm2-3) N0**

**RÉFÉRENCE**

**• Haut rectum (T2 moyen rectum)**

- Résection antérieure
- Si facteur péjoratif sur pièce opératoire chimio-radiothérapie postopératoire

**• T3 rectum moyen ou inférieur**

- chimioradiothérapie préopératoire Cap 50 (ou CAP 45)

**• T2 inférieur et antérieur**

- chimioradiothérapie préopératoire Cap 50 (ou CAP 45)

**OPTIONS**

- Radiothérapie préopératoire seule (50 Gy)
- Si réponse clinique complète après CRT :discussion expert : exérèse locale ou surveillance
- Si patient inopérable et tumeur du bas/ moyen rectum : chimioradiothérapie Cap 50 (ou CAP 45) associée à une radiothérapie endocavitaire

**3.Tumeurs T3>=4cm , T3 c-d, T3 N1 :**

**RÉFÉRENCE**

**• Moyen et bas rectum**

- Chimio-radiothérapie préopératoire Cap50 (ou Cap 45) puis chirurgie (proctectomie) avec exérèse complète du mésorectum

**• Haut rectum**

- Résection antérieure

**OPTIONS**

**• Moyen et bas rectum :**



- Radiothérapie préopératoire seule (50 Gy)
- Schéma 25/5 si personne âgée

• **Haut rectum :**

- chimioradiothérapie préopératoire si risque de chirurgie R1

**4. Tumeurs T3 N2- T4 risque de R1 ou R2 :**

**RÉFÉRENCE :**

- CRT puis proctectomie avec exérèse totale du mésorectum
- Chimiothérapie 6 mois post opératoire notamment si ypT3 ou ypN1-2 ou R1 voire ypN0 (si N2 formel)

**OPTIONS**

- Si exérèse impossible : radiothérapie 60 Gy.

**5. Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) résécable(s) d'emblée**

Le traitement de ces formes avec métastases résécables d'emblée est individualisé en fonction du stade TN, du siège des métastases et du contexte général du patient. L'objectif est double : traiter au mieux la tumeur rectale et aux mieux la ou les métastases.

**RÉFÉRENCES**

- Il n'existe pas de standard reconnu de façon unanime. Ce type de présentation clinique doit toujours être discuté en RCP.

**OPTIONS**

- Traitement chirurgical en un temps après CRT néoadjuvante de la tumeur primitive et de la (ou des) métastase(s)

- Traitement séquentiel après CRT, avec chirurgie première de la (ou des) métastase(s) puis chirurgie de la tumeur primitive

- Peuvent également se discuter :

- \* une chimiothérapie néoadjuvante 4 à 6 cycles
- \* une radiothérapie courte (25/5) permettant de débiter rapidement une chimiothérapie plus active sur les métastases, puis 3 mois plus tard chirurgie rectale et des métastases, suivie d'une reprise de la chimiothérapie jusqu'à un total de 6 mois
- \* une chimiothérapie périopératoire de la (ou des) métastase(s) suivie du traitement de la tumeur résécable .

**6. Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) non résécable(s) d'emblée**

**RÉFÉRENCES**

- Certaines extensions métastatiques limitées peuvent

devenir résécables après chimiothérapie et les dossiers devront être discutés, initialement et après chimiothérapie, en réunion de concertation pluridisciplinaire en présence d'un chirurgien spécialisé en chirurgie hépatique.

- Dans l'ensemble, pour ces tumeurs de mauvais pronostic à court terme, le traitement aura pour but de maintenir la qualité de vie des patients en évitant si possible à la fois une évolutivité pelvienne douloureuse et une chirurgie mutilante.

**SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE (55,56) :**

Elle fait l'objet d'un Programme Personnalisé d'Après Cancer (PPAC) remis au patient et adressé aux différents intervenants. La surveillance par imagerie ne se conçoit que pour les patients susceptibles de supporter une réintervention et peut être adaptée au risque de récurrence (stade TNM, type de résection, qualité de la résection (R0-R1-R2), comorbidité (insuffisance rénale)).

Examens	Jusqu'à 3 ans	de 3 à 5 ans	Après 5 ans
Examen clinique	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	
Scanner thoraco-abdomino-pelvien (avec injection de produit de contraste iodé). Option : échographie abdominale associée à un scanner thoracique non injecté.	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	
Coloscopie totale	- à 1 an si coloscopie totale non effectuée initialement. - dans les 6 mois, si coloscopie initiale incomplète, puis coloscopie tous les 2 à 3 ans		Tous les 5 ans si normale <sup>11</sup>

**CONCLUSION :**

La prise en charge thérapeutique du cancer du rectum a évolué ces dernières années.

l'IRM est un ex performant permettant de juger l'extension de la tumeur à travers le mésorectum et donc des possibilités de résection chirurgicale R0.

Trop souvent, le traitement chirurgical n'est pas optimal, les règles carcinologiques (exérèse du mésorectum, marges de sécurité) ne sont pas toujours respectées.

Concernant les associations thérapeutiques, la radiochimiothérapie préopératoire est actuellement le standard pour les tumeurs T3 T4.

Enfin, peut-on espérer dans un traitement préopératoire une réponse tumorale suffisante pour permettre une conservation sphinctérienne? C'est le débat pour les années futur

## REFERENCES :

1. Bondeven P. Cancer of the upper rectum. *Dan Med J*. oct 2016;63(10):B5227.
2. El Housse H, Ajbara W, Amsaguine S, El Amrani N, Drissi H, Ahallat M, et al. Profils épidémiologique et anatomoclinique d'une population marocaine atteinte de cancer colorectal. *J Afr Cancer/African J Cancer*. 2015;7(2):95-9.
3. Hu D, Jin P, Hu L, Liu W, Zhang W, Guo T, et al. The application of transanal total mesorectal excision for patients with middle and low rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(28).
4. Morrison DS, Batty GD, Kivimaki M, Smith GD, Marmot M, Shipley M. Risk factors for colonic and rectal cancer mortality: evidence from 40 years' follow-up in the Whitehall I study. *J Epidemiol Community Health*. 2011;65(11):1053-8.
5. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin [Internet]*. 2020 [cité 10 mars 2022];70(3):145-64. Disponible sur: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322-caac.21601](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21601)
6. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. *Global cancer Observatory: cancer today*. Lyon, France: international agency for research on cancer. 2018.
7. Buron Pust A, Alison R, Blanks R, Pirie K, Gaitskell K, Barnes I, et al. Heterogeneity of colorectal cancer risk by tumour characteristics: Large prospective study of UK women. *Int J Cancer*. 2017;140(5):1082-90.
8. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):31-54.
9. Gabriel E, Attwood K, Al-Sukhni E, Erwin D, Boland P, Nurkin S. Age-related rates of colorectal cancer and the factors associated with overall survival. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(1):96.
10. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przeglad Gastroenterol*. 2019;14(2):89.
11. Arfaoui A, Quyou A, Soulaymani A, Habib F, Choulli M. Cancer colorectal au Maroc: étude rétrospective dans un centre d'oncologie à Rabat. *Médecine Maghreb*. 2008;156:37-43.
12. Nam S, Choi YJ, Kim DW, Park E-C, Kang J-G. Risk factors for colorectal cancer in Korea: a population-based retrospective cohort study. *Ann Coloproctology*. 2019;35(6):347.
13. O'keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(12):691-706.
14. Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PloS One*. 2011;6(6):e20456.
15. Zhao Z, Feng Q, Yin Z, Shuang J, Bai B, Yu P, et al. Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(47):83306.
16. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients*. 2019;11(1):164.
17. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2010;102(14):1012-22.
18. McNabb S, Harrison TA, Albanes D, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2020;146(3):861-73.
19. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-93.
20. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958-72.
21. Nunez C, Nair-Shalliker V, Egger S, Sitas F, Bauman A. Physical activity, obesity and sedentary behaviour and the risks of colon and rectal cancers in the 45 and up study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1-12.
22. Karahalios A, Simpson JA, Baglietto L, MacInnis RJ, Hodge AM, Giles GG, et al. Change in weight and waist circumference and risk of colorectal cancer: results from the Melbourne Collaborative Cohort

- Study. *BMC Cancer*. 2016;16(1):1-7.
23. Menahem B, Alves A, Regimbeau JM, Sabbagh C. Polyadénomatoses familiales colorectales. Quelle prise en charge en 2020? *J Chir Viscérale*. 2020;157(2):132-42.
24. Bibeau F, Léger A, Bazille C, Selves J. Les cancers colorectaux héréditaires vus par le pathologiste. In: *Annales de Pathologie*. Elsevier; 2020. p. 105-13.
25. Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(3):217-31.
26. Sinicrope FA. Lynch syndrome-associated colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(8):764-73.
27. Stidham RW, Higgins PD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(03):168-78.
28. de Campos Silva EF, Baima JP, de Barros JR, Tanni SE, Schreck T, Saad-Hossne R, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(32).
29. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):639-45.
30. Beaugerie L, Carrat F, Nahon S, Zeitoun J-D, Sabaté J-M, Peyrin-Biroulet L, et al. High risk of anal and rectal cancer in patients with anal and/or perianal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):892-9.
31. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. janv 2020;158(2):291-302.
32. Kumar K, Sharma VK, Sharma R, Maffulli N. Correction of cubitus varus by French or dome osteotomy: a comparative study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2000;49(4):717-21.
33. Hassan C, Wysocki PT, Fuccio L, Seufferlein T, Dinis-Ribeiro M, Brandão C, et al. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy*. 2019;51(03):266-77.
34. Wilkinson N. Management of Rectal Cancer. *Surg Clin North Am*. juin 2020;100(3):615-28.
35. Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. juill 2020;17(7):414-29.
36. Tronstad PK, Simpson LVH, Olsen B, Pfeffer F, Karliczek A. Low rate of local recurrence detection by rectoscopy in follow-up of rectal cancer. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. mars 2020;22(3):254-60.
37. 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*. 9 avr 2014;348:g2467.
38. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau J-M, Paspatis G, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*. 2017;49(03):270-97.
39. Luglio G, Pagano G, Tropeano FP, Spina E, Maione R, Chini A, et al. Endorectal Ultrasonography and Pelvic Magnetic Resonance Imaging Show Similar Diagnostic Accuracy in Local Staging of Rectal Cancer: An Update Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2021;12(1):5.
40. Roseau G. Échoendoscopie basse, place actuelle et perspectives dans l'exploration du cancer du rectum. *Lavoisier SAS*; 2018.
41. Moreno CC, Sullivan PS, Mittal PK. Rectal MRI for Cancer Staging and Surveillance. *Gastroenterol Clin North Am*. sept 2018;47(3):537-52.
42. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol*. avr 2018;28(4):1465-75.
43. Horvat N, Carlos Tavares Rocha C, Clemente Oliveira B, Petkovska I, Gollub MJ. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*.

avr 2019;39(2):367-87.

44. Chand M, Evans J, Swift RI, Tekkis PP, West NP, Stamp G, et al. The prognostic significance of postchemoradiotherapy high-resolution MRI and histopathology detected extramural venous invasion in rectal cancer. *Ann Surg.* 2015;261(3):473-9.

45. Wang X, Gao Y, Li J, Wu J, Wang B, Ma X, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging, and endorectal ultrasonography for detecting lymph node involvement in patients with rectal cancer: a protocol for an overview of systematic reviews. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(43).

46. O'Leary MP, Parrish AB, Tom CM, MacLaughlin BW, Petrie BA. Staging Rectal Cancer: The Utility of Chest Radiograph and Chest Computed Tomography. *Am Surg.* oct 2016;82(10):1005-8.

47. Hoshino N, Murakami K, Hida K, Sakamoto T, Sakai Y. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging and computed tomography for lateral lymph node metastasis in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* janv 2019;24(1):46-52.

48. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, Bijedic N, Bjelogric I, Gogov B, et al. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg.* déc 2013;67(6):397-401.

49. Cai D, Huang Z-H, Yu H-C, Wang X-L, Bai L-L, Tang G-N, et al. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen/tumor size in rectal cancer. *World J Gastroenterol.* 7 sept 2019;25(33):4945-58.

50. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CA, Putter H, Kranenbarg EM-K, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial.

*Lancet Oncol.* 2021;22(1):29-42.

51. van der Valk MJ, Marijnen CA, van Etten B, Dijkstra EA, Hilling DE, Kranenbarg EM-K, et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer—Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol.* 2020;147:75-83.

52. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer: a multicenter, randomized, controlled trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3773-80.

53. Conroy T, Bosset J-F, Etienne P-L, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):702-15.

54. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne P-L, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1638-44.

55. Maffione AM, Montesi G, Caroli P, Colletti PM, Rubello D, Matteucci F. Is it time to introduce PET/CT in rectal cancer guidelines? *Clin Nucl Med.* 2020;45(8):611-7.

56. Hardiman KM, Felder SI, Friedman G, Migaly J, Paquette IM, Feingold DL. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the surveillance and survivorship care of patients after curative treatment of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2021;64(5):517-33.

## Mélanome ano-rectal primitif : y a-t-il un consensus ?

O. Nacir, M. El Bouatmani, K. Krati  
Service d'Hépatogastro-Entérologie, CHU Mohammed VI Marrakech, Maroc

### INTRODUCTION:

Le mélanome ano-rectal est un néoplasme très rare représentant 0.5% à 1% des tumeurs ano-rectales et uniquement 1 à 2 % de l'ensemble des mélanomes. (1) Au niveau du tractus digestif, la région ano-rectale est le premier site de développement du mélanome. Son pronostic est redoutable, en vue de la non spécificité des symptômes, et de l'apparition précoce des métastases (1,2). Les mélanomes ano-rectaux ne se comportent pas comme d'autres néoplasmes anaux plus fréquents, tels que les carcinomes épidermoïdes, qui peuvent être traités par une thérapie multimodale agressive (3). Traditionnellement, le traitement du mélanome ano-rectal consiste en une résection chirurgicale complète de la tumeur afin de contrôler localement la maladie. Cela peut se faire par une résection locale large épargnant les sphincters ou une amputation abdominopérinéale (AAR) en cas de tumeurs de grande taille ou lorsque l'excision locale large n'est pas réalisable (4).

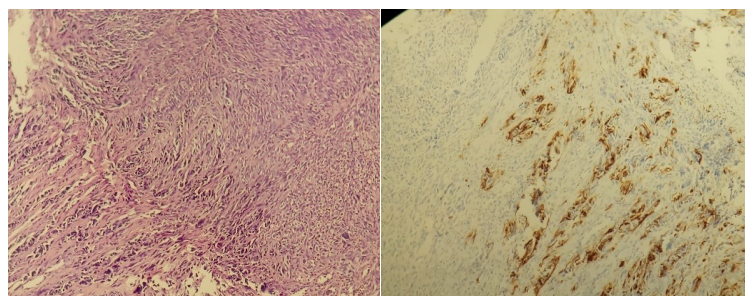
### OBSERVATION :

Nous présentons le cas d'une patiente de 50 ans, diabétique type 2 sous anti-diabétiques oraux, qui s'est présentée dans notre formation pour une sensation de masse anale prolabée associées à des proctalgies d'intensité modérée évoluant depuis 1 an, compliqué 9 mois après par l'installation de rectorragies de faible abondance et d'une incontinence anale, évoluant dans un contexte d'altération de l'état général faite d'anorexie, d'amaigrissement non chiffré et d'asthénie marquée. L'examen somatique a objectivé une patiente altérée ayant un score de l'OMS à 2. L'examen de la marge anale a révélé la présence d'un processus tumoral de 7 cm de diamètre environ, ulcéro-bourgeonnant, friable et hémorragique à la biopsie, d'allure suspecte, avec coloration noirâtre par endroit, prolabé par l'anus (Figure 1).



**Figure 1 : Processus tumoral collabé par le rectum, friable, saignant au contact et siège d'une coloration noirâtre.**

Des biopsies ont été réalisées et l'étude anatomopathologique macroscopique et microscopique a révélé une prolifération tumorale indifférenciée avec à l'examen immuno-histochimique, l'aspect histologique d'un mélanome malin, positif au Melan A 103 et HMB 45 avec prise focale sans expression des cytokératines (Figure 2).



**Figure 2 : Aspect histologique d'un mélanome anal positif au Melan A103 et HMB 45**

Un bilan biologique initial a objectivé une anémie normochrome normocytaire avec une hémoglobine à 9g/dl. Une Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée objectivant la présence d'un volumineux processus tumoral du rectum, centré sur le canal anal mesurant 7 \*8\*15 cm bourgeonnant en bas et à l'extérieur de la marge anale et bombe en haut dans le rectum moyen, infiltrant, en avant, l'espace rétro-vaginal, le méso-rectum et de l'espace pré-sacré siège de nodules mesurant pour le plus volumineux 11mm, et les sphincters. L'imagerie a aussi noté la présence de ganglions lombo-aortiques

de 8 mm pour le plus volumineux associé à des ganglions hypogastriques de 5 mm à gauche et au niveau thoracique des micronodules au niveau linguale mesurant 5.6mm pour le plus volumineux associés à un micronodule du segment interne du lobe moyen, d'origine secondaire métastatique.

Un complément par PET-Scan a été réalisé objectivant un processus tumoral hypermétabolique du canal anal localement avancé, associé à une extension ganglionnaire inguinale droite et obturatrice gauche et à des nodules pulmonaires bilatéraux non hypermétaboliques, d'allure non pathologique. Le dossier a ensuite été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire, où la décision d'une chirurgie radicale a été prise. La patiente a ainsi bénéficié d'une amputation abdominopérinéale, dont les suites opératoires ont été simples.

## DISCUSSION :

Les mélanomes se développent au dépend des organes qui contiennent des mélanocytes tel que l'épiderme, les yeux, la cavité nasale, l'oropharynx, le vagin, les voies urinaires, le rectum et l'anus (5).

Le mélanome ano-rectal primitif est une tumeur rare, décrite pour la première fois en 1857 par Moore. Depuis lors, environ 500 cas ont été rapportés dans la littérature. Ces tumeurs représentent 0,1-0,5% des cancers ano-rectaux et 1,5% de tous les mélanomes. (2) Cette pathologie des sujets âgés touche le plus souvent entre la sixième et huitième décennie, avec une nette prépondérance féminine, puisqu'entre 50 % et 75% des patients dans les séries de cas sont des femmes (2,3,6).

D'un point de vue étiopathogénique, la théorie de l'irritation chronique reste la plus vraisemblable, étant donné que toute exposition solaire est exclue dans cette localisation. Le mélanome ano-rectal primitif s'implante de part et d'autre de la ligne pectinée, d'où le terme "ano-rectal" (2). La localisation rectale du mélanome est le plus souvent secondaire à un envahissement de la muqueuse rectale par un processus à point de départ anal provenant de mélanocytes normalement présents dans l'épithélium pavimenteux de la zone pectinée et dans l'épithélium de transition au-dessus de la ligne pectinée. (6)

Sur le plan clinique, la symptomatologie n'est pas spécifique. Comme tout autre néoplasme, les signes les plus fréquemment retrouvés sont les rectorragies plus ou moins associée à une sensation de masse ano-rectale dans 75 % des cas. Dans une certaine mesure, les rapports mentionnent également des proctalgies, des troubles du transit, un prurit anal ou la découverte fortuite d'une adénopathie inguinale. (1,2). Ces symptômes relativement peu spécifiques sont susceptibles de faire suspecter à tort une maladie hémorroïdaire bénigne, conduisant ainsi à un retard dans le diagnostic. Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est en effet long d'environ 4 à 5 mois (3).

À l'examen proctologique, le mélanome ano-rectal primitif se présente dans plus de 50% des cas comme une tumeur ulcéro-végétante ou polypoïde et pédiculée. La couleur noirâtre caractéristique du mélanome est présente dans 50 % des cas (1,2), comme c'était le cas chez notre malade.

Sur le plan histologique, les mélanomes malins sont connus pour leur diversité, mimant ainsi un certain nombre de tumeurs, notamment les lymphomes, carcinomes ou sarcomes (4). Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de pigments de mélanine au sein de la tumeur après coloration de Fontana Masson (7). Cependant, dans la majorité des cas, l'étude immuno-histochimique se révèle indispensable au diagnostic des lésions achromiques. Le mélanome est positif pour la protéine S-100, le HMB-45, MelanA et la vimentine. Il est négatif pour le CEA, la cytokératine et l'antigène de la membrane épithéliale (1,2,4).

L'intérêt de l'écho-endoscopie endo-rectale et de l'imagerie par résonance magnétique pour apprécier la profondeur de pénétration, le statut ganglionnaire et l'atteinte des tissus mous péri-anorectaux est actuellement bien documenté (1). Il s'agit d'une maladie polymétastatique par la dissémination lymphatique mais essentiellement hématogène (8). Cette dissémination hématogène, extrêmement fréquente, est souvent précoce. En effet, selon certaines études, 20 à 30 % des patients ont des métastases au moment du diagnostic (2).

La stadification du mélanome anal diffère de celle du mélanome cutané, qui se base principalement sur l'épaisseur en millimètres (classification de Breslow),

quoique l'épaisseur de la tumeur soit considérée comme facteur influençant majoritairement le pronostic par certains auteurs (4,9). Il est classé sur une base clinique, en mettant l'accent sur la propagation locorégionale et à distance. Le stade I correspond à une maladie locale, le stade II correspond à une maladie locale avec des métastases ganglionnaires régionales, et le stade III est une maladie métastatique à distance (9).

Le pronostic est médiocre, avec un taux de survie global à 5 ans estimé entre 10 et 20 %, la durée médiane de survie étant de 12 à 18 mois (1,5). Selon les auteurs, bien que le faux diagnostic global des mélanomes ano-rectaux n'ait pas influencé les résultats, les cas spécifiquement diagnostiqués à tort comme des hémorroïdes ont vu leur survie raccourcie de manière statistiquement significative (10). Ils ont également noté que ces patients avaient plus souvent une maladie plus avancée avec présence de métastases systémiques au moment du diagnostic correct (3).

L'absence de véritable étude randomisée traitant les mélanomes ano-rectaux, en vue de leur rareté, fait qu'il n'y a pas de consensus établi quant à la prise en charge thérapeutique. La prise en charge chirurgicale reste le traitement de choix, mais ses modalités restent controversées entre une amputation abdomino-périnéale (AAP) avec curage ganglionnaire inguinal et pelvien, qui semble être un facteur pronostique majeur influençant la survie ou une exérèse localisée de la tumeur (6).

Initialement, l'amputation abdomino-périnéale était considérée l'unique technique de permettant le contrôle local de la maladie. Cependant, des études récentes n'ont pas montré de supériorité de cette technique en termes de survie et de récurrence par rapport à l'exérèse locale (5). En effet, elle est associée à une morbidité plus élevée et un retentissement fonctionnel important lié à la colostomie définitive (11). L'exérèse locale, quant à elle, présente l'avantage d'être moins agressive, avec une courte durée de séjour et un impact réduit sur le fonctionnement digestif, avec certes un plus grand nombre de récurrences locales (4,9). L'exérèse locale est recommandée en première intention si les marges d'exérèse sont saines et la tumeur accessible. Dans ce cas, une

radiothérapie adjuvante locale après chirurgie conservatrice et/ou sur les aires ganglionnaires de drainage envahies, en complément du curage ganglionnaire est préconisée par certaines équipes (12). En cas de récurrence locale, une chirurgie radicale par AAP doit être réalisée. Dans les formes métastatiques, l'exérèse de la tumeur primitive par AAP ou exérèse locale palliative peuvent être proposées, si elles s'avèrent nécessaire en raison des risques de complications locales, mais sans bénéfice sur la survie.

D'autres recommandations ont été proposées par Weyandt et al (13), en analogie à la prise en charge chirurgicale des mélanomes cutanés et ce en fonction de l'épaisseur de la tumeur :

- Pour un indice de Breslow inférieur à 1 mm, une exérèse locale avec conservation des sphincters anaux et marge de sécurité de 1cm est conseillée.
- Entre 1 et 4 mm d'épaisseur, la marge de sécurité est à 2 cm et les sphincters anaux peuvent être conservés s'ils ne sont pas envahis.
- Enfin, une AAP est recommandée lorsque l'indice de Breslow est supérieur à 4 mm.

Ceci étant, indépendamment du fait que les patients aient subi une amputation abdomino-périnéale ou une exérèse locale large, c'est l'obtention d'une résection R0 avec des marges microscopiquement saines, qui influencerait positivement le pronostic de la maladie. Quelque soit la méthode choisie, au final, de nombreux patients évolueront vers une maladie métastatique, car aucune des deux méthodes de résection ne peut contrôler la progression lymphatique (14).

Récemment, des progrès ont été réalisés quant à l'arsenal thérapeutique utilisé dans la prise en charge des mélanomes ano-rectaux, notamment par l'avenue des inhibiteurs de tyrosine kinase, dont les résultats dans la prise en charge des mélanomes muqueux métastatiques chez des patients porteurs de la mutation c-KIT, sont satisfaisants. Dans les cas des mélanomes ano-rectaux métastatiques sans mutation c-KIT, certaines chimiothérapies seules ou en association (dacarbazine, vinblastine, cisplatine) et des immunothérapies (interféron-alpha2b, interleukine 2) ont induit des réponses tumorales ; sans certitude quant à leur impact sur la durée de survie globale. (9)

Cependant, la plupart des patients succombent indépendamment de la stratégie thérapeutique choisie en raison de la nature agressive et de la progression rapide de la tumeur (15).

## CONCLUSION :

En raison de la rareté de cette pathologie, il est donc impossible de réaliser des études prospectives. Par conséquent, la prise en charge des mélanomes ano-rectaux, n'est pas bien définie, car on ne dispose que de données issues d'études rétrospectives, portant sur un très petit nombre de patients, étudiés sur une longue période - parfois des décennies. Pour conclure, le message que nous désirons passer à travers ce cas, est que malgré le caractère peu fréquent, le mélanome ano-rectal doit toujours être envisagé dans le cas d'une lésion ano-rectale inhabituelle.

## REFERENCES :

- (1) Anorectal Melanoma. Management of Rare Adult Tumours. Vieillot, S., & Azria, D. (2009).
- (2) Mélanome anorectal primitif F. Haddad, S. Nadir, L. Benkhaldoun, R. Alaoui, A. Cherkaoui Presse Med 2005; 34: 85-8 © 2005, Masson, Paris
- (3) Meguerditchian, Ari-Nareg M.D., M.Sc., F.R.C.S.(C.)1; Meterissian, Sarkis H. M.D., M.Sc., F.R.C.S.(C.)1; Dunn, Kelli Bullard M.D.2 Anorectal Melanoma: Diagnosis and Treatment, Diseases of the Colon & Rectum: May 2011 - Volume 54 - Issue 5 - p 638-644
- (4) Khan, Maliha, et al. "Primary anorectal melanoma." Case reports in Oncology 7.1 (2014): 164-170.
- (5) Mélanome ano-rectal primitif : A propos de deux cas et revue de la littérature. L.Mnif, F.Abid, H.Gdoura, I.Chtourou, A.Amouri, M. Boudabous, N. Tahri
- (6) "Mélanome anorectal primitive." Moukhlissi, Mohamed, et al. Pan African Medical Journal 21.1 (2015)
- (7) Deborah J. Chute, MD, John B. Cousar, MD, Stacey E. Mills, MD, Anorectal Malignant Melanoma: Morphologic and Immunohistochemical Features, American Journal of Clinical Pathology, Volume 126, Issue 1, July 2006, Pages 93–100,
- (8) Mélanome anorectal primitif. Étude rétrospective à propos de 18 cas. ZAKARIA, Ghizlane. Diss 2016.
- (9) Singer, M., & Mutch, M. (2006). Anal Melanoma. Clinics in Colon and Rectal Surgery, 19(2), 078–087.
- (10) Zhang, S., Gao, F. & Wan, D. Effect of misdiagnosis on the prognosis of anorectal malignant melanoma. J Cancer Res Clin Oncol 136, 1401–1405 (2010)
- (11) Melanoma of the anal margin, case report. B. Lerondeau, F. Granel-Brocarda, J.-F. Cunya, J. Specty-Ferryb, L. Bresslerc, A. Barbauda, J.-L. Schmutza
- (12) Wide local excision could be considered as the initial treatment of primary anorectal malignant melanoma ZHOUHai—tao ZHOUZhi—xiang ZHANGHal—zeng BIJian—junandZHAOPing
- (13) Surgical management of primary anorectal melanoma. Pessaux P, Pocard M, Elias D, Duvillard P, Avril MF, Zimmerman P, et al. Br J Surg 2004;91:1183–7.
- (14) Yeung, H.-M., Gupta, B., & Kamat, B. (2020). A Rare Case of Primary Anorectal Melanoma and a Review of the Current Landscape of Therapy. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives, 10(4), 371–376.
- (15) Khan, M., Bucher, N., Elhassan, A., Barbaryan, A., Ali, A. M., Hussain, N., & Mirrakhimov, A. E. (2014). Primary Anorectal Melanoma. Case Reports in Oncology, 7(1), 164–170.



## National :

**13-14 Mai 2022** : 9èmes journées scientifiques de l'AGERC (Association des gastro-entérologues de la région centrale)

**21 Mai 2022** : Journée de printemps 2022 de la SMMAD (Marrakech)

**28 Mai 2022** : 20ème séminaire de l'association des Gastro-entérologues de Nador (AGEN)

**4 Juin 2022** : Journée MICI de l'AMCAD (Association des maladies chroniques de l'appareil digestif) (Marrakech)

**2-12 Juin 2022** : Formation post-graduée du WGO (Rabat)

**13-15 Octobre 2022** : 19ème congrès de la SMED

## International :

**21-24 Mai 2022** : Digestive Disease week DDW 2022 (San Diego, California)

**3-7 Juin 2022** : ASCO 2022 Annual Meeting (Chicago, USA)

**22-25 Juin 2022** : EPC 2022, 54th meeting of the European Pancreatic Club (Kiev, Ukraine)

**9-13 Septembre 2022** : ESMO Congress 2022 (Paris, France)

**16-17 Septembre 2022** : 30ème congrès de l'ANGH (Aix en Provence, France)

**22-23 Septembre 2022** : 36ème réunion du Club Français du Pancréas (Paris, France)

**5-8 Octobre 2022** : 91èmes journées de l'AFEF (Dijon, France)

**8-11 Octobre 2022** : UEG Week 2022 (Vienne, Autriche)

**3-4 Novembre 2022** : Vidéo-Digest/Cours intensif (Paris, France)

## Recommandations aux auteurs

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 traite 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 interdites 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 références 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 Medicine. 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, Sciliger 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. gerontology and leadership skills for nurses.

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

Chapitre d'un ouvrage.

3. Grosset J, Biovert H, Truffot-Pemot 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. TI 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

Une première au Maroc



**OEDES<sup>®</sup> 40 !!!**

**OEDES<sup>®</sup>**  
oméprazole

La **SUPER** solution...



**OEDES<sup>®</sup> 40 : mg microgranules gastrorésistants en gélules, sous blister Alu/Alu, boîtes de 7, 14 et 28. Composition :** Principe actif : Oméprazole : 40.00 mg. Excipients : q.s.p. une gélule. Excipients à effet notoire: Saccharose. **Indications thérapeutiques :** **Adultes :** traitement des ulcères gastroduodénaux, prévention des récurrences d'ulcères gastriques, prévention des récurrences d'ulcères gastriques, en association à des antibiotiques appropriés, éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale, traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque, traitement de l'oesophagite par reflux, traitement d'entretien 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 ≤ 10 kg :** Traitement de l'oesophagite par reflux, traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-oesophagien. **Enfants de plus de 4 ans et adolescents :** En association à des antibiotiques, traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par *H. pylori*. **Posologie et mode d'administration :** **Posologie :** **Adultes :** Traitement des ulcères duodénaux : La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodénal 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 incomplète après le traitement initial, la cicatrisation sera généralement obtenue après 2 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, 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 duodénaux :** Pour la prévention des récurrences de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par *H. pylori* ou lorsque l'éradication 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 cicatrises 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 :** Pour 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 gastroduodénale :** Pour l'éradication de *H. pylori*, le choix des antibiotiques devra prendre en compte la tolérance individuelle du patient et devra tenir compte des profils de résistance locaux, régionaux et nationaux, ainsi que des recommandations en vigueur. OEDES 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1 000 mg, chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou OEDES 20 mg + clarithromycine 250 mg (ou 500 mg) + métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou OEDES 40 mg une fois par jour avec l'amoxicilline 500 mg et le métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg) chacun des deux trois fois par jour pendant une semaine. Si le patient présente encore *H. pylori* après cette trithérapie, le traitement peut être répété. **Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS :** Pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux 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. Chez les patients non cicatrises après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement. **Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque :** Pour la prévention des ulcères gastriques ou duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients (âge > 60 ans, antécédents d'ulcères gastriques et duodénaux, antécédent d'hémorragie digestive haute) 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 cicatrises après le traitement initial de 4 semaines, la cicatrisation sera obtenue au cours de 4 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'entretien des patients après cicatrisation d'une oesophagite par reflux :** Après cicatrisation des oesophagites par reflux, le traitement d'entretien recommandé est 10 mg d'OEDES une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20-40 mg d'OEDES une fois par jour. **Traitement du reflux gastro-oesophagien symptomatique :** 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 poursuivi aussi longtemps que nécessaire. La dose initiale journalière recommandée est 60 mg d'OEDES. Tous les patients ayant une maladie sévère et une réponse inadéquate aux autres traitements ont été efficacement contrôlés, et plus de 90 % 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 ≤ 10 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 : 10 à 20 kg, **Posologie :** 10 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée à 20 mg une fois par jour si nécessaire. Age : ≥ 2 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. **Oesophagite par reflux :** la durée du traitement est de 4 à 8 semaines. Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-oesophagien ; la durée du 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. **Adolescents et enfants de plus de 4 ans :** Traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par *H. pylori* ; Lors du 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 (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation 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 clarithromycine 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 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel 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). **Sujets âgés :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf. Propriétés pharmacocinétiques). **Mode d'administration :** Il est recommandé de prendre les gélules d'OEDES 20 mg, 40 mg) 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 et chez les enfants capables de boire ou d'avaler des aliments semi-liquides : Les patients peuvent ouvrir les gélules et avaler le contenu avec un demi-verre d'eau ou après mélange avec un aliment légèrement acide comme par exemple : jus de fruit, compote de pomme ou eau non gazeuse. On doit conseiller aux patients de prendre le mélange immédiatement (ou dans les 30 minutes) et de toujours remuer 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 inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir (cf. Interactions). **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquents des plus fréquents (1-10% des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements. **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 suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. 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 convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare < 1/10 000, fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Rare : Leucopénie, thrombocytopenie, Très rare : Agranulocytose, pancytopenie. **Affections du système immunitaire,** Rare : Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choch anaphylactique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition,** Rare : Hyponatremie, Indéterminée : Hypomagnésémie ; une hypomagnésémie sévère peut conduire à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie. **Affections psychiatriques,** Peu fréquent : Insomnie, Rare : Agitation, confusion, dépression. Très rare : Agressivité, hallucinations. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalées, Peu fréquent : Etourdissements, parosésisme, somnolence, Rare : Troubles du goût. **Affections oculaires,** Rare : Vision trouble, Affections de l'oreille et du labyrinthe, Peu fréquent : Vertiges. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales,** Rare : Bronchospasme, Affections gastro-intestinales : Fréquent : Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulences, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins), Rare : Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale, Indéterminée : Colite microscopique, Affections hépatobiliaires, Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques, Rare : Hépatite avec ou sans icteré, Très rare : Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante, Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Peu fréquent : Dermatite, prurit, rash, urticaire, Rare : Alopecie, photosensibilité, Très rare : Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, Indéterminée : Lupus Erythémateux cutané subaigu (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). **Affections musculo-squelettiques et systémiques,** Peu fréquent : Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres, Rare : Arthralgies, myalgies, Très rare : Faiblesses musculaires, Affections du rein et des voies urinaires, Rare : Néphrite interstitielle, Affections des organes de reproduction et du sein : Très rare : Gynécostomie, Troubles généraux et anomalies au site d'administration, Peu fréquent : Malaise, œdème périphérique, Rare : Augmentation de la sudation. **Population pédiatrique :** La tolérance de l'oméprazole a été évaluée chez 310 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 proviennent de 46 enfants ayant reçu un traitement d'entretien par oméprazole lors d'une étude clinique dans l'oesophagite érosive sévère pendant une durée allant jusqu'à 749 jours. Le profil des événements indésirables a été généralement identique à celui observé chez les adultes, aussi bien dans les traitements à court et long terme. Il n'existe pas de données à long terme concernant les effets d'un traitement par oméprazole sur la puberté et la croissance. **Tableau C (liste II), MLV :** Juin 2018. Pour tout complément d'information, contacter COOPER PHARMA 41, Rue Mohamed Diouri, 20110, Casablanca, Maroc. Tél : +212 (522) 45 32 00. Fax : +212 (522) 30 48 53. « Pour l'information relative aux phénomènes toxiques ou d'intolérance possible et éventuels, mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, propriétés pharmacologiques, ... veuillez vous référer aux mentions légales de « Oméprazole » sur le site de l'ANSM : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php> »

WWW.COOPERPHARMA.MA  
41, rue Mohammed Diouri - 20.110 Casablanca  
Tél. : (212 522) 45 32 00 - Fax : (+212 522) 30 48 53



CF508/AP/OEDES40/1/20/H20