

RMMAD

Revue Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif

- **Les iléites Crohniennes**

- **Gestion des anti-thrombotiques oraux en endoscopie digestive**

- **Ingestion de corps étrangers en milieu carcéral**



ZOEGAS®

Esomeprazole

PUISSANT

DURABLE

RAPIDE



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 Doyale de Trioxe, triazénoquin d'hydrolate... 21,69 mg. ZOEGAS® 40 mg : Esomeprazole magnésium d'hydrolate... 43,37 mg. Excipients : q.s.p. une gélule gastro-résistante. Composition de la gélule : Gelatine, Oxyde de fer jaune (E172).
Liste des excipients à effet notoire : Saccharose, parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle. **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** pour 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. - Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque. **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 d'un 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 cicatrisation par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal. **CONTRA-INDICATIONS** : - Hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2. - Esomeprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le nelfinavir (voir rubrique 7.5). **MISE EN GARDE ET MODE D'ADMINISTRATION** : **Population pédiatrique** : **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. **Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien** : 20 mg une fois par jour. **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. **Population pédiatrique** : **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). **Patients 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 convient de tenir compte des recommandations officielles nationales, régionales et locales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, sans 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 20 à 40 kg : Association avec deux antibiotiques : ZOEGAS 20 mg, amoxicilline 750 mg et clarithromycine 75 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. **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 cicatrisation par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal : 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines après cicatrisation 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). **Patients 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. **ZOEGAS® 20 mg et 40 mg** : **Mode d'administration** : Les gélules doivent être avalées entières avec une boisson. Ils ne doivent pas être mâchés ni croqués. Pour les patients ayant des difficultés à avaler les gélules : 1- Ouvrir la capsule préconfectionnée au dessus d'un verre d'eau non gazeuse et vider le contenu de la gélule (granules) dans le verre. N'utiliser aucun autre liquide ni boisson. 2- Agiter. Essayer d'avaler le mélange immédiatement ou dans les 30 minutes. Toujours agiter le mélange avant de boire. 3- Pour être sûr d'avoir bu tout votre médicament, rincer le verre avec la moitié de sa contenance en eau et buvez-la. Les particules solides contiennent le médicament - ne pas mâcher ni croquer. 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 certaines 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 erigée 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 erigée vers le bas, légender immédiatement 5-10 ml dans la sonde. Puis positionner la seringue erigée vers le haut et l'agiter (la seringue doit être maintenue position erigée vers le haut afin d'éviter l'obstruction de l'embout). 7- Retourner la seringue erigée 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 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 $< 1/10000$; indétectable (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Rare ; Leucopénie, thrombocytopénie ; 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 ; Hyponatémie ; **Erythème indolent** ; Hypomagnésémie (voir rubrique 7.4), une hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypocalcémie ; **Affections psychiatriques** : Peu fréquent ; Insomnie ; Rare ; Agitation, confusion, dépression ; Très rare ; Agressivité, hallucinations ; **Affections du système nerveux** : Érythème ; Céphalées ; Vertiges ; Douleurs articulaires, paresthésies, somnolence ; Rare ; Troubles du goût ; **Affections oculaires** : Rare ; Vision trouble ; **Affections de l'oreille et du larynx** : Peu fréquent ; **Affections ORL** ; **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Rare ; Bronchospasme ; **Affections gastro-intestinales** : Très fréquent ; Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulences, nausées/vomissements ; Peu fréquent ; Sécheresse buccale ; Rare ; Stomatite, candidose gastro-intestinale ; **Erythème indolent** ; Cefite microscopique ; **Affections hépatobiliaires** : Peu fréquent ; Augmentation des enzymes hépatiques ; Rare ; Hépatite avec ou sans icterus ; Très rare ; Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante ; **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Peu fréquent ; Dermite, 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 pérvénus et anomalies au site d'administration** : Rare ; Maligne, augmentation de la sudation. **DECLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTES** : La déclaration des effets indésirables soupçonnés 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** : 01/01/2017. Pour l'information relative aux pharmacies toujours ouverts d'urgence, les pharmacies d'urgence, les pharmacies de garde et les pharmacies de nuit, veuillez vous référer aux numéros locaux de l'ANSM : <http://agence-prf.ansm.sante.fr/php/ecodocs/index.php>. Pour tout complément d'information, contactez COOPER PHARMA 41, rue Mohammed Diour, Casablanca, Maroc. Tél. : +212 (522) 45 32 00. Fax : +212 (522) 30 48 53.

WWW.COOPERPHARMA.MA
 41, rue Mohammed Diour - 20,110 Casablanca - Maroc
 Tél. : (212 522) 45 32 00 - Fax : (+212 522) 30 48 53

COOPER
 PHARMA

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
Pr A. Ait Errami

Assistants à la rédaction :

Dr F.Z Lairani, Dr O. Nacir

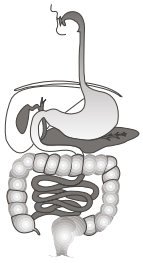
Contact :

contact.rmmad@gmail.com



Sommaire

■ EDITORIAL	02
■ ARTICLES ORIGINAUX :	
- Profil épidémiologique, clinico-paraclinique, thérapeutique et évolutif de l'atteinte iléale dans la maladie de crohn.	03
- Tumeurs de Bushke Lowenstein à localisation anorectale chez l'immonocompétent : à propos de 12 cas	09
■ MISES AU POINT :	
- Gestion des antithrombotiques oraux en endoscopie digestive	13
- Les rectites post-radiques.	20
- Diagnostic et prise en charge de l'hépatite alcoolique aigue.	28
■ CAS CLINIQUES :	
- Ingestion de corps étrangers en milieu carcéral	40
- Hémorragie digestive par expulsion de colle biologique après obturation endoscopique de varice gastrique	43
- Ascite chyleuse révélatrice d'un mésothéliome péritonéal et d'un lymphome malin non hodgkinien.	48
■ FICHE TECHNIQUE :	
- Bilan pré-biothérapie	53
■ LU POUR VOUS :	
- Maladie cœliaque	58
■ ATLAS D'ENDOSCOPIE :	
- Mélanose colique	82
■ AGENDA	85
■ RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS	86



RMMAD au service de la FMC



Pr Ibrahim Sidi Adil

Professeur en Hépatogastro-entérologie au CHU Hassan II de Fès
Doyen de la faculté de Médecine, de Pharmacie et de Médecine Dentaire de Fès

Je voudrais tout d'abord adresser mes remerciements les plus sincères au Rédacteur en Chef et au comité scientifique de la Revue Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif (RMMAD), pour leur confiance, l'honneur et le plaisir qu'ils m'ont fait en me demandant d'écrire l'éditorial de ce nouveau numéro.

Au Maroc, après la mise en place de la réforme des études médicales, odontologiques et pharmaceutiques "REMPO", la réforme du 3ème cycle est programmée pour cette année universitaire, avec la mise en place, pour la première fois au Maroc, du Cahier des Normes Pédagogiques Nationales et des descriptifs relatifs à chaque spécialité.

La FMC (formation médicale continue) ou le DPC (développement professionnel continu), est indispensable pour notre profession. Elle est actuellement en plein chantier au Maroc, avec un très ambitieux programme national de réglementation et d'organisation impliquant tous les intervenants dans ce domaine ; nous espérons qu'il apportera plus d'organisation et

de visibilité, ce qui est primordial et vital pour notre spécialité.

La "RMMAD" répond non seulement à un besoin national en FMC, mais joue également un rôle de plus en plus important au niveau régional et pourquoi pas prochainement au niveau international.

L'expertise acquise par toute l'équipe de la RMMAD, qui connaît un grand succès par sa régularité et la pertinence de son contenu, permettra un plus grand rayonnement dans les années à venir.

La richesse et la diversité des thèmes abordés dans ce numéro ne pourront que répondre aux attentes des gastroentérologues.

Il est temps de penser à son indexation étant donné que les critères exigés à l'international sont largement à la portée.

Je souhaite un bon vent à tous les comités et une maturation tendant vers l'indexation et, et une longue vie.

Profil épidémiologique, clinico-paraclinique, thérapeutique et évolutif de l'atteinte iléale dans la maladie de Crohn : Expérience du service d'hépatogastro-entérologie CHU Mohamed VI -Marrakech

H. Aouroud, FZ. Lairani, K. Krati

Service de gastroentérologie, CHU Mohammed VI de Marrakech

INTRODUCTION:

La maladie de Crohn (MC) est une entérocologie inflammatoire, idiopathique caractérisée par une atteinte segmentaire et transmurale dont l'évolution est chronique touchant l'ensemble du tube digestif. Au cours de la maladie de Crohn (MC), l'iléon est atteint chez 2 malades sur 3 et les malades présentant une forme intestinale de MC ont un risque plus élevé d'hospitalisation, de survenue de complications à type de sténoses, fistules et abcès et de recours à une chirurgie d'exérèse intestinale indépendamment des caractéristiques initiales de la maladie [1-3]. La présentation clinique est variable allant d'une simple douleur abdominale récurrente à un tableau chirurgical aigu. L'exploration endoscopique par iléo-colonoscopie et entéro-IRM demeurent le gold standard permettant de poser le diagnostic et un moyen plus fiable pour évaluer la cicatrisation muqueuse qui reste l'objectif principal du traitement [4]. La prise en charge dépend par conséquent du phénotype de la maladie, de son degré d'activité et de la sévérité de la poussée. Malgré les progrès accomplis, 60 à 70 % des malades auront recours à une intervention chirurgicale au cours de l'évolution de la maladie et l'enjeu pour le clinicien sera de proposer le meilleur choix thérapeutique entre un traitement médical renforcé, une dilatation ou une chirurgie [5]. Le but de cette étude était de déterminer le profil épidémiologique, clinico-paraclinique, thérapeutique et évolutif de l'atteinte iléale ou iléo-caecale au cours de la maladie de Crohn.

MATÉRIELS ET MÉTHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive incluant tous les malades suivis au service d'Hépatogastro-Entérologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech entre Janvier 2007 et Juin 2022 pour une MC à localisation iléale isolée, et

dont le diagnostic a été retenu sur des critères épidémiologiques, cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques. La collecte des données a été faite à partir des registres d'hospitalisation et des consultations externes de suivi. L'ensemble des paramètres permettant l'analyse multimodale des profils évolutifs des patients ont été relevés y compris l'attitude thérapeutique. Le recueil des données a été effectué en prenant en compte les règles globales de confidentialité et du respect de l'anonymat. L'analyse statistique des données uni et multivariée a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 2.0.

RÉSULTATS :

a- Données épidémiologiques :

267 patients ont été inclus dans l'étude, l'âge moyen de nos patients était de 29 ans avec des extrêmes allant de 15 ans à 53 ans. Une nette prédominance masculine a été notée avec un sexe ratio (H/F) à 1,59 (164 hommes soit 61% et 103 femmes soit 38,57%). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 22 +/-2 ans. 44,19% des patients étaient des tabagiques actifs, 26,59% avaient eu une appendicectomie. 30 patients ont été opérés pour un syndrome occlusif grêlique révélant la maladie et ayant bénéficié d'une résection iléale terminale ou iléocœcale. Un terrain familial de MICI ou de diarrhée chronique a été détecté chez 13 patients (7,2%).

b- Données cliniques :

Sur le plan clinique, 55,33% avaient une symptomatologie digestive faite de diarrhées liquidiennes parfois glaireuses associées à une douleur abdominale atypique, 7% avaient une constipation, 20% présentaient un syndrome de Koenig isolé, 6,7% avaient une fistule entéro-cutanée active et 3 patients rapportaient des épisodes de syndromes sub-occlusifs. Le

calcul du score CDAI de nos patients lors de la première consultation a révélé une maladie active chez 83% des patients avec une moyenne de 239. Au moment du diagnostic, 25% des patients avaient un phénotype sténosant de la maladie, fistulisant chez 23% et inflammatoire chez 52% des patients.

c- Données paracliniques :

Au moment du diagnostic, un syndrome inflammatoire a été noté chez 91% des patients, une anémie inflammatoire, ferriprive ou mixte chez 61% des patients, et une anémie macrocytaire chez 15 patients. La calprotectine fécale, peu demandée, était positive (>100) chez 17% des cas.

Tous nos patients ont bénéficié d'une échographie abdominale. Elle a montré un épaissement digestif avec une hyperhémie de la paroi de la dernière anse iléale chez 42% des cas. Cet épaissement était sténosant dans 32% des cas, associé à des collections profondes dans 18% des cas, et associé à Mise en évidence d'un trajet fistuleux dans 23% des cas.

Le complément par enteroscanner / enteroIRM a objectivé un épaissement inflammatoire avec une sclérolipomatose dans 53,22% des cas, des fistules iléo-iléale ou iléo-caecale ou iléo-coliques dans 23% des cas. Une association à des collections de voisinage et des sténoses de l'iléon terminal a été associée à un trajet fistuleux dans 35% des cas. Les sténoses à l'imagerie étaient d'allure inflammatoire chez 32% des patients et fibreuses chez 3% des cas. L'iléo-coloscopie réalisée chez tous nos patients avait objectivé une atteinte de la dernière anse iléale et/ou la valvule de Bauhin associée ou non à une atteinte caecale à type de sténose valvulaire dans 25.8 % des cas, une iléite inflammatoire siège d'ulcérations aphtoides dans 49% des cas et une iléite pseudo-polypoïde dans 17.8% des cas. Tous les patients ont bénéficié de biopsies systématiques, de biopsies à la recherche de BK, et de biopsies des lésions suspectes retrouvées.

d- Prise en charge thérapeutique :

La prise en charge thérapeutique dépendait du phénotype, de l'étendue de l'atteinte, la présence ou non de complications (abcès abdominopelviques, et syndrome

occlusifs) ainsi que de l'étendue de la résection iléale chez les sujets opérés. 84,27% de nos patients ont eu un traitement médical (corticothérapie orale, 5 ASA, immunosuppresseurs ou des traitements biologiques par anti-TNF alpha) une bi-ATB a été instaurée avec recours au drainage radiologique ou chirurgical chez 49 patients. Le reste des patients ont été opérés d'emblée avec mise sous traitement médical ultérieurement.

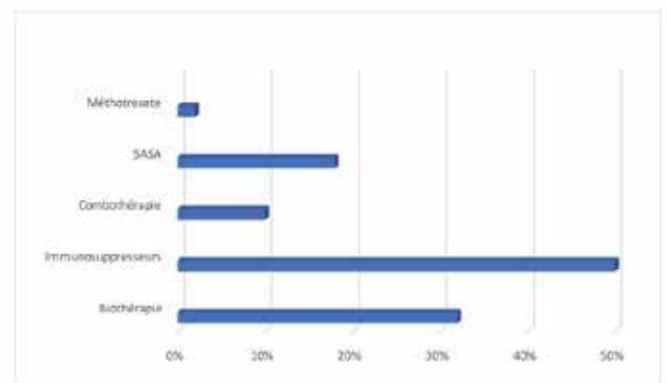


Figure 1: Traitement de fond dans notre série

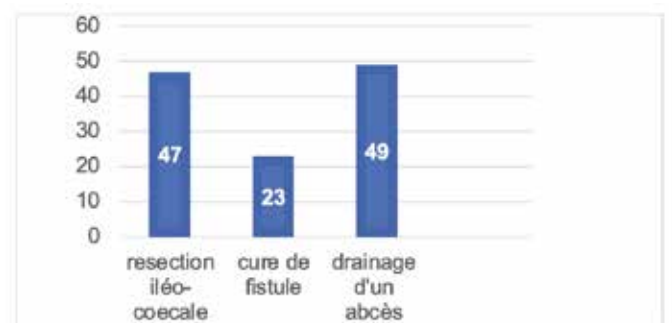


Figure 2 : Traitements chirurgicaux dans notre série

e- L'évolution :

L'évolution a été marquée par une rémission clinique chez 45,69%, une récurrence de la symptomatologie ou une survenue d'une complication chez 15,73 % dont 12,73% seront opérés ou réopérés. 63 patients ont été perdus de vue. Par ailleurs, on avait noté 6 cas de décès dans notre série.

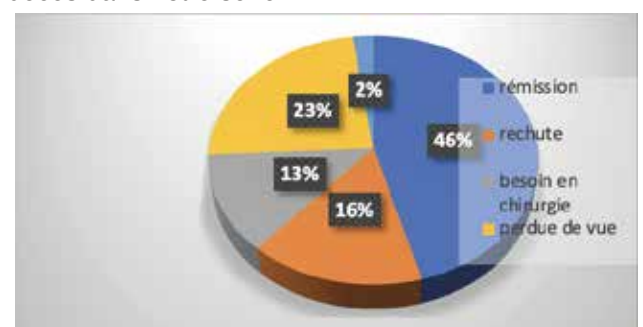


Figure 3: Profil évolutif des malades de notre série

DISCUSSION :

La maladie de Crohn est une maladie chronique dont l'incidence annuelle varie de 3 à 20 cas pour 100 000 habitants. L'âge moyen de l'apparition de la maladie est de 30 ans. La prévalence de la MC est de 3 à 20 cas pour 100 000 habitants, elle est plus fréquente dans le monde industrialisé, en particulier en Amérique du Nord et en Europe occidentale, bien que son incidence augmente en Asie et en Amérique du Sud [6].

L'atteinte iléale demeure la localisation la plus fréquente de la maladie de Crohn. Elle peut être touchée de façon isolée dans 30% des cas. Au moment de son diagnostic, elle se présente sur un mode purement inflammatoire dans 80 % des cas. La classification de Montréal permet de classer la maladie de Crohn en fonction de sa localisation et de son phénotype. Néanmoins, plus de 80 % des patients vont évoluer vers une forme compliquée, sténosante ou fistulisante indépendamment des caractéristiques initiales de la maladie [7]. Dans l'étude Cosnes et al. l'objectif était d'évaluer l'évolution à long terme du comportement de la maladie de Crohn et de déterminer les facteurs prédictifs et les implications pronostiques de cette évolution chez 2002 patients atteints de la MC dont 1 199 patients (60 %) ont développé une complication de type sténose (n = 254) ou fistule (n = 945). Les taux actuariels à vingt ans de maladie inflammatoire, de maladie sévère et de maladie pénétrante étaient de 12, 18 et 70 %, respectivement. La localisation initiale des lésions était le principal déterminant du moment et du type de la complication. Dans l'étude de cohorte, l'activité et les besoins thérapeutiques année après année n'ont pas montré de différences significatives durables entre les sous-groupes de comportement [8]. Récemment la cohorte Epi-IBD a été publiée : c'est une cohorte initiale prospective basée sur la population de patients non sélectionnés atteints de maladies inflammatoires de l'intestin provenant de 29 centres européens et couvrant une population de fond de près de 10 millions de personnes. L'objectif de cette étude était d'évaluer le résultat à 5

ans et l'évolution de la maladie chez les patients atteints de la maladie de Crohn (MC) ; Au total, 488 patients ont été inclus dans l'étude. Au cours du suivi, 107 (22%) patients ont été opérés et un total de 49 (14%) patients diagnostiqués avec une maladie non sténosante et non pénétrante ont évolué vers une maladie sténosante et/ou pénétrante, l'étude statistique a permis de conclure qu'un traitement par immunomodulateurs réduit le risque de chirurgie et d'hospitalisation. [9].

Les formes pathologiques des présentations cliniques sont donc multiples, elles dépendent de l'étendue de la maladie et de la sévérité de l'atteinte inflammatoire, toutefois elle sont non spécifiques ; outre la MC, de nombreuses pathologies peuvent être responsables d'une iléite terminale. Comme pour la plupart des diagnostics différentiels, ceux-ci peuvent être classés en infectieux, néoplasiques, vasculaires, toxiques, infiltratifs et « idiopathiques ». [10]. D'où l'intérêt d'un faisceau d'arguments clinique, biomarqueurs, imagerie et histologie pour retenir le diagnostic positif. Il est désormais clairement établi que, pour évaluer l'activité de la maladie de Crohn, il ne faut plus se baser uniquement sur les symptômes mais également prendre en compte des signes objectifs d'inflammation tels que la CRP, la calprotectine fécale, l'activité observée sur l'imagerie en coupes (IRM principalement et scanner) ou échographie et/ou l'activité endoscopique [11].

Les biomarqueurs peuvent aider à conforter un diagnostic de MC dans certaines situations difficiles. Les anticorps anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA) sont positifs dans 50 à 80 % des cas de MC iléale avec une spécificité de 90 % [12]. La calprotectine fécale est utilisée régulièrement pour le suivi de patients présentant une maladie inflammatoire chronique intestinale afin d'évaluer la réponse au traitement mais aussi afin de prédire une rechute future chez les patients en rémission clinique [13]. Cependant, en cas d'iléite de Crohn isolée, la calprotectine fécale est moins bien corrélée à l'activité endoscopique qu'en cas de maladie colique ou iléo-colique. Les valeurs

sont moins élevées en cas de maladie active, mais elles restent néanmoins pathologiques le plus souvent. Compte tenu de ces éléments, la calprotectine fécale ne doit pas être négligée pour le diagnostic et le suivi de la MC iléale. Des valeurs >250 mg/g sont hautement suggestives d'une MC.

L'endoscopie est l'examen clé d'évaluation d'atteinte iléale, puisqu'elle permet une visualisation directe des lésions, réaliser des biopsies voire même réaliser des gestes thérapeutiques.

Une exploration de l'intestin grêle par imagerie médicale (échographie, entéro-scanner ou entéro-IRM) est recommandée pour évaluer l'extension des lésions et rechercher une atteinte transmurale iléale suggérant une MC.

L'échographie abdominale fournit de bon renseignements précis sur la paroi intestinale et la présence de complications à type de sténose et d'abcès, mais également reste un outil d'évaluation de la réponse thérapeutique et la surveillance de l'activité de la maladie. L'échographie de contraste est en développement et semble bien adaptée à l'évaluation de l'inflammation intestinale au cours de la maladie de Crohn. Cependant, elle reste un examen opérateur / expérience dépendant [13,14]. Certaines des dernières études montrent de bonnes corrélations entre les paramètres échographiques et les marqueurs d'inflammation (protéine C-réactive, calprotectine fécale) et les scores de gravité clinique de la maladie de Crohn. Par conséquent, l'importance de l'échographie intestinale a augmenté ces derniers temps, et des études récentes soutiennent son utilisation pour évaluer la gravité de l'inflammation, différencier la maladie active de la rechute, surveiller la réponse thérapeutique et guider le traitement, évaluer le pronostic et diagnostiquer les complications. [15].

L'Entéro-IRM permet :

- D'évaluer l'activité de la maladie en précisant l'extension de la maladie, d'évaluer son phénotype sténosant, pénétrant, ou non sténosant – non pénétrant. Quatre éléments sémiologiques ont montré une excellente corrélation avec l'activité inflammatoire de la maladie,

évaluée par endoscopie iléale terminale et colique : il s'agit de l'épaississement pariétal, du rehaussement, de l'œdème sous-muqueux et de la visualisation d'ulcérations muqueuses [16,17].

- De détecter les complications ; ce qui constitue l'un des principaux apports de l'IRM par rapport à l'endoscopie, limitée au compartiment intraluminal [18].

- Évaluer la réponse au traitement puisque selon les dernière directive du groupe STRIDE la simple rémission clinique n'est plus considérée comme un objectif thérapeutique suffisant pour modifier favorablement le devenir à long terme des malades. Des données provenant d'essais thérapeutiques, mais aussi de la pratique de routine clinique, suggèrent un nombre moindre de rechutes, d'hospitalisations et d'interventions chirurgicales lorsqu'une rémission tissulaire (cicatrisation endoscopique, notamment) est obtenue. [19,20]. Il est maintenant établi dans la littérature que l'entéro-IRM est supérieure à l'enteroscanner et au moins équivalente à l'endoscopie dans l'évaluation de l'activité de la MC et ce, au prix d'une moindre irradiation. C'est pourquoi, l'utilisation de l'entéro-IRM est maintenant unanimement recommandée dans cette indication. [21,22].

Les moyens thérapeutiques comprennent : les médicaments ; les moyens instrumentaux ou la chirurgie. L'enjeu est d'introduire le traitement qui permettra de réduire les complications de la maladie et celles d'un sur-traitement précoce. La prise en charge dépend par conséquent du phénotype de l'atteinte iléale ; de son degré d'activité et de la sévérité de la poussée. La localisation iléale isolée est un facteur prédictif de moins bonne réponse aux anti-TNF dans plusieurs études de cohorte [23]. Pour adapter au mieux les traitements et le suivi, il convient d'identifier la proportion de ces malades qui n'évolueront pas vers des complications au fil du temps. En étude de population, seules 3 % des MC légères au diagnostic évoluent vers des symptômes sévères au fil du temps. D'autres études ont montré que >50% de la population présenteront des lésions tissulaires (sténoses, fistules intra-abdominales ou périanales) imposant une escalade

thérapeutique. [24,25]. Ces données proviennent de centres tertiaires et en pratique, le risque est probablement moindre. Dès lors, hormis en présence de lésions sévères et de complications, une prise en charge agressive n'est pas nécessaire d'emblée. De plus, le Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) a montré que l'introduction précoce des immunomodulateurs ne modifie pas l'histoire naturelle de la maladie d'où l'intérêt de se baser sur les données cliniques et ceux du score CREOLE pour la prise d'une décision thérapeutique [23,26]. En effet, l'option chirurgicale peut être envisagée au cours de la MC inflammatoire chez certains patients tandis qu'un traitement par une biothérapie (principalement les anti-TNF) peut être envisagé au cours de la MC sténosante et dans la maladie de Crohn fistulisante. [27].

CONCLUSION :

La MC iléale représente la localisation la plus fréquente de la maladie et est associée à un risque plus élevé de complications, pouvant aboutir à une résection intestinale. Elle nécessite une prise en charge thérapeutique adéquate le plus souvent médicale mais avec recours inévitable vers la chirurgie en étant conscient de toutes ses complications.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1.Colombel JF, et al. [Epidemiology and risk factors of inflammatory bowel diseases]. Bull Acad Natl Med, 2007;191(6):1105-18; discussion 1118- 23.
- 2.CHEIKH Imed « Traitement et évolution de la maladie de Crohn initialement non compliquée. Résultats d'une étude rétrospective et multicentrique tunisienne ». Tunisie Médicale tome 80, N°4, avril 2002.
- 3.Post'U (2011) 115-124 : Maladie de crohn du grêle
- 4.Stéphanie VIENNOT POST'U 2020 Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019)
- 5.Peyrin-Biroulet L, et al. The Natural History of Adult Crohn's Disease in Population-Based Cohorts. Am J Gastroenterol, 2009.

- 6.Loftus EV. Jr., Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology, 2004.126(6):1504-17.
- 7.Silverberg MS, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol, 2005;19 Suppl A:5-36
- 8.Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2011;140:1785-94. doi:10.1053/j.gastro.2011.01.055.
- 9.Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskis L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. Gut. 2019 Mar;68(3):423–33
- 10.Dilauro S, Crum-Cianflone Ileitis: when it is not Crohn's disease. Curr Gastroenterol Rep 2010.
- 11.Peyrin-Biroulet L, et al Algorithmes de prise en charge de la maladie de Crohn en 2016 : Consensus National Français. Hepato Gastro 2016 ; vol. 23 n° 7 : 619-633, septembre 2016
- 12.Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? World J Gastroenterol 2007;13:2028-36.
- 13.Reenaers C, Bossuyt P, Hindryckx P, Vanpoucke H, Cremer A, Baert F. Expert opinion for use of faecal calprotectin in diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease in daily clinical United European Gastroenterol J 2018;6:1117-25.
- 14.Clara Yzet, Philippe Aygalenq Jean-Paul Joly et al. Échographie et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin JLE, volume 8, N°6, Juin 2021 DOI : 10.1684/hpg.2021.2187
- 15.Norbert Dacian Stenczel, Monica Roxana Purcarea, Laura Carina Tribus, Gabriela Hofer Oniga. The role of the intestinal ultrasound in Crohn's disease diagnosis and monitoring. JOURNAL of MEDICINE and LIFE. VOL: 14 ISSUE: 3 MAY-JUNE 2021
- 16.Ippolito D, Invernizzi F, Galimberti S. MR enterography

with polyethylene glycol as oral contrast medium in the follow-up of patients with Crohn disease : Comparison with CT enterography. *Abdom Imaging* 2010;35:563-70.

17.Rimola J, Orda's I, Rodrigez S, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease : Validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1759-68.

18.Rimola J, Rodriguez S, Cabanas ML, et al. MRI of Crohn's disease : From imaging to pathology. *Abdom Imaging* 2012;37:387-96.

19.Van Assche G, Herrmann KA, Louis E, et al. Effects of infliximab therapy on transmural lesions as assessed by magnetic resonance enteroclysis in patients with ileal Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013 ; sous presse.

20.Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, et al. Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small bowel Crohn's disease. *Am J Roentgenol* 2009;193:113-21.

21.Dan Turner , Amanda Ricciuto , Ayanna Lewis et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD *Gastroenterology* 2021 Apr;160(5):1570-1583

22.Gert Van A, et al. The second European

evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. 2010;4(1):7-27.

23.Dulai PS, Singh S, Vande Casteele N, Boland BS, Rivera-Nieves J, Ernst PB, et Should We Divide Crohn's Disease Into Ileum-Dominant and Isolated Colonic Diseases? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;17(13):2634–43.

24.Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, et al. IBSEN Study Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1430-8.

25.Reenaers C, Pirard C, Vankemseke C, Latour P, Belaiche J, Louis Long-term evolution and predictive factors of mild inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:712-9.

26.Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145:758-65.

27.El Ouali S, Click B, Holubar SD, Rieder Natural history, diagnosis and treatment approach to fibrostenosing Crohn's disease. *United European Gastroenterol J*. 2020 Apr;8(3):263–70.

Tumeur de Buschke-Löwenstein à localisation anorectale chez l'immunocompétent

F.Zahra Cheikhna, A.Benzzine, F.Haddad, FZ.Elrhasssi, M.Tahiri, W.Hliwa, A.Bellabah, W.Badre
Service de Gastro-entérologie, Ibn Rochd, Casablanca

RÉSUMÉ :

La tumeur de Buschke-Löwenstein (TBL) ou condylome acuminé géant (GAG), est une maladie rare causée par le virus du papillome humain (VPH) de types 6 et 11, plus fréquente chez les hommes immunodéprimés. Elle se caractérise par la fréquence des récurrences et le risque de transformation maligne. Son traitement reste essentiellement chirurgical. Nous rapportons le cas de douze patients ayant été traités pour TBL à localisation ano-rectale parmi lesquels onze étaient immunocompétents. A partir de cette étude et d'une revue de la littérature, nous allons décrire les aspects épidémiologiques, thérapeutiques et évolutifs de cette affection. L'originalité de cette étude réside dans le fait que cette pathologie a été diagnostiquée chez des malades immunocompétents.

Mots clés: Tumeur de Buschke-Löwenstein, localisation anorectale, patients immunocompétents

INTRODUCTION :

La tumeur de Buschke-Löwenstein (TBL) ou condylome acuminé géant, est une entité clinique rare, d'origine virale, transmise essentiellement par voie sexuelle [1]. Sa première description remonte à 1896. C'est en 1925 que Buschke et Löwenstein en ont fait une entité caractérisée [2]. La fréquence est estimée actuellement à 0,1% de la population générale. La dégénérescence n'affecte que 8–25% des TBL [3]. C'est une prolifération d'aspect pseudo-épithéliomateux qui évolue vers l'extension en surface et en profondeur voire même la dégénérescence maligne. Son traitement reste essentiellement chirurgical. Le but de ce travail est de décrire les aspects épidémiologiques, thérapeutiques et évolutifs de cette affection.

MÉTHODES :

Nous rapportons une étude rétrospective et descriptive portant sur douze malades ayant été traités pour TBL à localisation ano-rectale, sur une période de 9 ans, allant de janvier 2011 à Décembre 2019. Ces patients ont bénéficié d'un examen proctologique, d'un bilan d'infections sexuellement transmissibles puis d'un traitement chirurgical suivi d'une étude anatomopathologique de la pièce opératoire. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel Excel.

RÉSULTATS :

Cette étude a porté sur douze malades. L'âge moyen était de 47 ans avec des extrêmes allant de 22 à 60 ans. Nous avons noté une prédominance masculine, huit patients étant de sexe masculin et quatre de sexe féminin, le sexe ratio étant de 2. Un seul patient était suivi pour infection à VIH.

Les onze patients immunocompétents n'avaient pas d'antécédents pathologiques particuliers. (Notamment pas de diabète, Pas de pathologies chroniques et pas de corticothérapie).

Une tumeur de grande taille papillomateuse a été retrouvée chez tous nos patients. La taille varie entre 5 et 17 cm (Figure 1). Les organes génitaux étaient envahis chez 25% des malades. Par ailleurs nous avons objectivé une atteinte intra-canalair chez 16.6% de l'ensemble des patients.



Figure 1 : La tumeur de Bushke Lowenstein

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Onze malades ont bénéficié d'une exérèse large des lésions et un malade a bénéficié d'une résection palliative de la TBL qui envahissait le système sphinctérien. L'électrocoagulation a été indiquée pour les lésions intra-canalaires.

Toutes les lésions ont été diagnostiquées comme condylome acuminé géant et des dysplasies de bas grade ont été retrouvées dans 1 cas.

L'évolution était bonne chez neuf patients avec une rémission complète maintenue. Un patient ayant présenté une récurrence locale des lésions a été repris chirurgicalement et l'examen anatomopathologique était en faveur d'un condylome acuminé géant, puis l'évolution a été bonne avec rémission complète. Deux cas de sténose anale ont été rapportés chez les patients qui avaient l'extension intra-canalair traité par électrocoagulation et qui étaient en rémission complète, ces patients ont bénéficié d'un traitement par dilatation anale à l'aide de bougies.

Comorbidités	Caractéristiques de la tumeur	Prise en charge	Examen anatomopathologique	Evolution
VIH(1) Diabète (0) Maladies chroniques (0) Corticothérapie (0)	Tumeur de grande taille papillomateuse La taille varie entre 5 et 17 cm	Exérèse large des lésions (11) résection palliative de la TBL (1) Electrocoagulation pour des lésions intra-canalaires.	Condylome acuminé géant (11) Dysplasie de bas grade (1)	Rémission complète (9) Récidive locale des lésions avec reprise chirurgicale (1) Sténose anale (2) Dilatation anale à l'aide de bougies

Figure 1 : La tumeur de Bushke Lowenstein

DISCUSSION :

Buschke et Lowenstein en 1925 ont été les premiers à décrire le caractère volumineux des condylomes acuminés géants et le terme de tumeur de Buschke et Lowenstein est ainsi né [2].

La TBL est une affection relativement rare et toujours précédée de condylomes acuminés. Sa fréquence est estimée à 0,1% de la population générale [4][5][6]. Le diagnostic est le plus souvent porté chez l'adulte. La grande majorité est infectée lors des premiers rapports sexuels [7]. L'âge moyen de nos malades est de 47 ans, ce qui reflète leur jeune âge. On note une prédominance masculine, 8 patients étant de sexe masculin et 4 de sexe féminin, le sexe ratio étant de 2. Ceci

rejoint les données de la littérature, en fait les deux sexes sont touchés mais il se voit fréquemment chez le sexe masculin et le risque de survenue est chez l'homme âgé de 18 à 44 ans [8][9]. L'immunodépression, l'inflammation chronique, le manque d'hygiène et l'infection à VIH semblent être des facteurs de risque de cette affection [10][11][12]. L'infection par le Human Papilloma Virus (HPV) est largement impliquée dans le développement de la TBL et essentiellement les génotypes à faible risque oncogène (surtout 6 et 11) [13]. La plupart des patients immunocompétents éliminent le virus, il persiste chez certains à l'état quiescent dans les couches profondes de l'épiderme. La pilule contraceptive, les infections intercurrentes, la parité et le tabagisme favorisent cette persistance. L'immunodépression peut réactiver le virus et inhiber sa clairance [14]. La place prépondérante de cette maladie en consultation de proctologie a été confirmée récemment pour la population VIH. Dans notre étude 11 patients étaient immunocompétents et seul 1 patient était suivi pour VIH ce qui ne rejoint pas les données de la littérature qui dictent que cette pathologie est plus fréquente chez l'immunodéprimé notamment les patients contaminés par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH].

La TBL se localise le plus souvent au niveau des organes génitaux externes et principalement au niveau de la verge. La localisation anorectale reste moins fréquente mais elle n'est pas rare. Dans notre série la localisation au niveau de la marge anale est constante. Les organes génitaux étaient envahis chez 25% des malades. Par ailleurs nous avons objectivé une atteinte intra-canalair chez 16.6% de l'ensemble de patients.

Sur le plan clinique, les CAG débutent le plus souvent par de petites lésions arrondies ou filiformes rosées ou de la couleur de peau normale. La durée de la transformation est variable allant de quelques mois à plusieurs années. A la phase d'état, on observe une tumeur de grande taille (pouvant dépasser les 10 cm de grand axe) papillomateuse, irrégulière, à surface hérissée de digitations, bourgeonnante, en chou-fleur,

de couleur souvent blanchâtre ou jaunâtre, présentant souvent des ulcérations superficielles et des lésions infectieuses surajoutées [15][16], son extension peut se faire vers le scrotum ou la vulve, le sillon interfessier, les fesses, voire le rectum et le pelvis. En surface elle peut donner naissance à une énorme tumeur d'une dizaine de centimètres. En profondeur la tumeur évolue en détruisant et refoulant les structures avoisinantes sans les infiltrer [4] [11] [17][18]. Une tumeur de grande taille papillomateuse a été retrouvée chez tous nos patients. La taille varie entre 5 et 17 cm.

Sur le plan histologique, c'est une tumeur malpighienne parfaitement limitée, caractérisée par une hyperplasie épithéliale considérable parfois pseudo-épithéliomateuse, une hyperacanthose, une hyperpapillomatose et des koïlocytes qui sont des marqueurs pathognomoniques de l'infection par HPV, cependant leur présence n'est pas constante. La membrane basale reste intacte ce qui prouve la bénignité de la tumeur malgré son comportement malin [5] [18] [19].

La recherche d'autres infections sexuellement transmissibles est systématique (HIV, chlamydia trachomatis, syphilis) [5] [11]. Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un bilan d'infections sexuellement transmissibles, aucun cas d'association à l'HIV n'a été rapporté à part une seule patiente qui était déjà suivie pour HIV.

Le traitement apparaît non codifié et aucune stratégie n'est disponible pour le moment. La chirurgie reste le gold standard dans le traitement des TBL. L'exérèse complète permet d'éviter les récurrences qui caractérisent l'évolution de cette tumeur. Bien que l'histologie de la tumeur soit en faveur de la bénignité, l'exérèse doit être précoce, large, emportant la totalité de la tumeur en surface et en profondeur et permettant une analyse histologique à la recherche d'une dégénérescence [2][5]. Dans les localisations péri-anales, une exérèse avec conservation du sphincter et reconstruction est réalisée aussi souvent que possible, mais des interventions plus lourdes à type d'amputation du rectum ou d'amputations abdominopérinéales sont

parfois nécessaires [17].

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Onze malades ont bénéficié d'une exérèse large des lésions et un malade a bénéficié d'une résection palliative de la TBL qui envahissait le système sphinctérien. L'électrocoagulation a été indiquée pour des lésions intra-canalaires.

Toutes les lésions ont été diagnostiquées comme condylome acuminé géant et des dysplasies de bas grade ont été retrouvées dans 1 cas.

L'évolution était favorable chez neuf patients avec rémission complète. Un patient ayant présenté une récurrence locale des lésions a été repris chirurgicalement ; l'examen anatomopathologie était en faveur d'un condylome acuminé géant puis l'évolution était favorable avec rémission complète. Les deux cas de sténose anale qui ont été rapportés chez les patients qui avaient bénéficié de la coagulation pour l'extension intra-canaulaire et qui étaient en rémission complète ont été traités par dilatation anale à l'aide de bougies.

Cette étude rapporte douze cas de tumeur de BLT dont onze cas chez des immunocompétents, ce qui suggère que cette pathologie peut être retrouvée même chez les patients immunocompétents.

CONCLUSION :

La tumeur de Buschke-Lowenstein (ou condylome acuminé géant) est une tumeur rare nécessitant un traitement chirurgical précoce et large avec une surveillance post-chirurgicale, clinique et histologique régulière. Sa prévention est impérative basée sur le traitement des condylomes acuminés et la lutte contre les maladies sexuellement transmissibles.

RÉFÉRENCES :

- [1] FREGA A., STENTELLA P., TINARI A., VECCHIONE A., MARCHIONNI M. : Giant condyloma acuminatum or buschke-lowenstein tumor : review of the literature and report of three cases treated by CO2 laser surgery. A long-term follow-up. *Anticancer Res.*, 2002 ; 22 : 1201-1204.
- [2] Buschke A, Lowenstein L. *Über carcinomähnliche Condy*

lomataAcuminata des Penis. *KlinWochenschr.* 1925;4:1726–8. [Google Scholar]

[3] K. Charaf, K. Elfadil, Z. Samlani, A. Diffaa & K. Krati Tumeur de Buschke-Lowenstein anorectale dégénérée : trois nouveaux cas Anorectal Buschke-Lowenstein degenerated tumor: three new cases *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie* volume 6, pages112–115(2012)Cite this article41 AccessesMetrics

[4] Gillard P, Vanhooteghem O, Richert B, De La Brassinne M. Tumeur de Buschke-Löwenstein. *Ann DermatolVenerol.* 2005 Jan;132(1):98–9. [PubMed] [Google Scholar]

[5] Elmejjad A, Dakir M, Tahiri M, et al. Le condylome acuminé géant - tumeur de BuschkeLowenstein (à propos de 3 cas) *Prog Urol.* 2003 Jun;13(3):513–7.[PubMed] [Google Scholar]

[6] BOCQUET H., BAGOT M. : Tumeurs bénignes d'origine virale. *Encycl. Med. Chir. Dermatologie.*, 1998 ; 12-725-A-10, 9p.

[7] Ho GR, Bierman L, Beardsley CJ, et al. Natural history of cervical vaginal papillomavirus infection in young women, *N Engl J Med* 1998;338:423-8.

[8] Giuliano AR1, Lee JH, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Salmeron J, Anic GM, Rollison DE, Smith D. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011 Mar 12;377(9769):932-40.

[9] Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008a; 17:2036-43.

[10] Kasmaoui El, Lezrak M, Ameer A. Tumeurs de BuschkeLoewenstein à localisation génitale, À propos de quatre observations. *Ann Urol (Paris)* 2002 May;36(3):211–6. [PubMed] [Google Scholar]

[11] Rabiil R, Jouall A, Bellabidia B, et al. Condylome acumin scrotal geant: A propos d'un cas. *Ann Urol (Paris).* 2001 Jan;35(1):67–70. [PubMed] [Google Scholar]

[12] Hsu-Cheng Juan, Maw-Chang Sheen, Tsung-Yi Huang. Aug Giant condylomaacuminatum of penis with cancer Transformation. *Formosan Journal of Surgery.* 2011;44(6):237–240. [Google Scholar]

[13] Aubin F, Prétet JL, Jacquard AC, Saunier M, Carcopino X, Jaroud F, Pradat P, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mougin C, Riethmuller D; EDiTH Study Group. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis* 2008 Sep 1;47(5): 610-5.

[14] Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano A, Goodman MT, Kjaer SK, Palefsky J. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30 (Suppl. 5):F24-F33.

[15] REICHENBACH I., KOEBELL A., FOLIGUET B., HATIER M., MASCOTTI J., LANDES P. : Tumeur de Buschke et lowenstein à propos d'un cas féminin. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1995 ; 24 : 491-495.

[16] VILLOTE J., BENHAMOU G., ALCABES G., VISSUZAIN C., TOUBLANC M., GIRAUD T. : Tumeur de Buschke Lowenstein anorectale (condylomatose géante) nécessitant une amputation du rectum. *Gastroenterologie Clin. Biol.*, 1989 ; 13 : 105-107.

[17] Lévy A, Lebbe C. Prise en charge des tumeurs de Buschke-Löwenstein. *Ann Urol (Paris).* 2006 Jun;40(3):175–8. [PubMed] [Google Scholar]

[18] Tytherleigh MG, Birtle AJ, Cohen CE, et al. Combined surgery and chemoradiation as a treatment for the Boschke-Lowenstein tumour. *Surgeon.* 2006 Dec;4(6):378–83. [PubMed] [Google Scholar]

[19] Li AL, Walsh S, McKay DR. Surgical management of a giant condyloma of Buschke-Löwenstein in a patient with Netherton syndrome using the pedicled anterolateral thigh flap--a case report. *J PlastReconstAesthet Surg.* 2011 Nov;64(11):1533–6. [PubMed] [Google Scholar]

Gestion des anti-thrombotiques oraux en endoscopie digestive

L. Dehou, N. Lahmidani, A. El Mekkaoui, M. El Yousfi ; D. A Benajah, M. El Abkari, A. Ibrahim, H. Abid
Service d'Hépatogastroentérologie - Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès

INTRODUCTION :

La décision de la poursuite ou de l'arrêt, puis de la reprise des traitements antiagrégants ou anticoagulants pour la réalisation d'une endoscopie digestive représente une circonstance fréquente et parfois complexe à gérer pour le gastroentérologue. Son déroulement nécessite une parfaite connaissance du risque hémorragique de la procédure envisagée, mais également du risque que l'interruption même du traitement fait courir au patient. Les endoscopies thérapeutiques ou endoscopies interventionnelles sont devenues des actes courants dans beaucoup de centres spécialisés. Il s'agit de tous les actes avec résection, ponction, section, dilatation ou prothèse qui sont donc à haut risque hémorragique et nécessitent d'interrompre le traitement anticoagulant ou de modifier le traitement antiagrégant. La balance bénéfice-risque entre la survenue d'une complication hémorragique et un accident thrombotique sera évaluée au cas par cas en concertation avec le gastroentérologue devant réaliser l'acte, le cardiologue prescripteur et l'anesthésiste en charge du patient. La transmission de cette décision au patient et à toute l'équipe médicale est capitale de même que sa traçabilité dans le dossier médical. La surveillance post-examen est importante et doit être adaptée en fonction du risque de saignement différé pouvant survenir dès la reprise du traitement anti-thrombotique.

En 2021 la Société Britannique de Gastro-entérologie (BSG) et la Société Européenne d'Endoscopie (ESGE) ont conjointement publié une actualisation des recommandations de 2016 concernant la réalisation d'endoscopies chez les patients sous traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant (1,2). L'objectif de cette mise au point est d'en exposer les modalités.

EVALUATION DE RISQUES DES PATIENTS SOUS ANTI THROMBOTIQUES :

- Les anticoagulants :

-1-AVK :

- Risque thrombotique Faible :
 - Bio prothèse
 - Prothèse mécanique aortique
 - Fibrillation auriculaire FA sans valvulopathie
 - Episode thromboembolique plus de 3mois
 - Thrombophilie (Après avis hématologiste)
- Risque thrombotique élevé:
 - Prothèse mécanique mitrale
 - Prothèse valvulaire et FA
 - FA et sténose mitrale
 - Épisode thromboembolique < 3 mois

2- Anticoagulants oraux directs (AOD) :

- Hémorragie cérébrale: risque diminué (50%) par rapport aux AVK (3)
- Hémorragie gastro-intestinale: Absence sur-risque hémorragique par rapport aux AVK (4)

- Les antiagrégants plaquettaires :

- Risque thrombotique faible:
 - Coronaropathie sans stent coronaire
 - Pathologie cérébro-vasculaire
 - Pathologie vasculaire périphérique
- Risque thrombotique élevé:
 - Syndrome coronarien aigu < 6 semaines
 - Stent coronarien « nu » de moins d'un mois
 - Stent coronarien actif de moins de 12 mois

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA GESTION DES ANTI-COAGULANTS :

- Les AVK :

Pour les procédures endoscopiques à faible risque, La BSG

et l'ESGE suggèrent de poursuivre le traitement par AVK (preuves de faible qualité, recommandation modérée). Il faut s'assurer que l'INR ne dépasse pas l'intervalle thérapeutique dans la semaine précédant l'intervention (preuves de faible qualité, recommandation forte).

- Pour les procédures endoscopiques à haut risque chez les patients à faible risque thrombotique, il est recommandé d'arrêter les AVK pendant 5 jours avant la procédure (forte recommandation, preuves de haute qualité) et de vérifier que l'INR avant la procédure soit moins de 5.

- Pour les procédures endoscopiques à haut risque chez les patients à haut risque thrombotique, il est recommandé que les AVK soient temporairement interrompus (5 jours avant l'intervention) et remplacés (3 jours avant l'intervention) par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM). La dernière dose d'HBPM doit être administrée au moins 24 h avant l'intervention et l'INR doit être contrôlé et moins de 1.5 Les AVK peuvent être repris dans la majorité des cas le soir de l'intervention à la dose habituelle ainsi que HBPM le lendemain jusqu'à l'obtention d'un INR suffisant.

- Les AOD :

La cinétique rapide (tableau I) des AOD est la caractéristique qui doit changer nos habitudes puisque l'efficacité anticoagulante est réduite de 90 % 24 h après la dernière prise et devient nulle à 36 h en l'absence de situations à risque d'accumulation du médicament (insuffisance rénale ou hépatique). En pratique, en l'absence d'insuffisance rénale, un arrêt de 48 h (j-3) est recommandé avant une procédure à risque hémorragique élevé (endoscopie thérapeutique).

Un arrêt court avec un simple saut de la dernière prise est recommandé pour toute procédure à faible risque hémorragique (endoscopie diagnostique) (5). La reprise se fera soit le jour même en cas de geste à faible risque hémorragique soit 24 à 48 h après le geste en fonction du risque de saignement post-procédure, en se souvenant que l'efficacité anticoagulante est très rapide dès la prise du médicament.

La survenue d'un saignement dans les suites d'un geste endoscopique est en réalité le plus souvent différé et

survient habituellement dans les premiers jours suivant la reprise du médicament (6.7). Un saignement précoce, survenant dans les 24 h suivant le geste, est plutôt la conséquence d'un défaut d'hémostase durant la procédure. Dans les rares cas où l'arrêt des AOD doit être prolongé au-delà de 48 h, en particulier chez des patients à risque thrombotique élevé ou lorsque la prise orale est impossible, la reprise du traitement par une héparine peut être indiquée. Contrairement aux AVK, il ne s'agit pas d'un relais mais d'une substitution et il faudra s'assurer que la reprise des AOD se fasse en évitant tout risque de chevauchement avec l'injection d'héparine.

	Risque hémorragique faible	Risque hémorragique élevé		
Avant le geste	Pas de prise la veille au soir ni le matin de l'acte invasif	Enoxaparin	Cockcroft ≥ 30 ml/min	Dernière prise à j-3
		Apixaban Édoxaban Dabigatran	Cockcroft ≥ 30 ml/min Cockcroft ≥ 30-49 ml/min	Dernière prise à j-4 Dernière prise à j-5
	Pas de relais Pas de dosage			

Tableau I : Modalités d'arrêt des anticoagulants oraux directs selon le Groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA GESTION DES ANTIAGRÉGANTS :

En principe, un délai de 5 jours est suffisant pour retrouver une agrégabilité plaquettaire satisfaisante à condition que le chiffre de plaquettes soit supérieur à 100 000. Aucun test biologique n'est réalisable en routine pour apprécier le niveau d'action des AAP sur la fonction plaquettaire ou son retour à la normale après arrêt. Certains tests de résistance plaquettaire ou d'agrégabilité (Platelet Reactivity Index [PRI], Verify-Now) sont actuellement utilisés en phase aiguë dans les services spécialisés pour adapter la dose de charge en fonction du profil métabolique du patient. En pratique, il est recommandé :

- de ne pas réaliser un bilan d'hémostase systématique avant un acte endoscopique ;
- de faire doser le taux de plaquettes ;
- de faire un interrogatoire orienté sur la recherche d'éventuels saignements spontanés qui pourrait traduire l'existence d'une maladie constitutionnelle de l'hémostase.

Il est donc recommandé :

- un arrêt de 3 jours pour aspirine un arrêt de 5 jours pour clopidogrel ;
- un arrêt de 7 jours pour prasugrel ;
- un arrêt de 5 jours pour ticagrélol ;
- et une reprise le jour même ou au plus tard 24 h après le geste car il faudra 3 à 5 jours pour retrouver une efficacité complète du traitement.

Après 6 mois suivant la pose du stent, chez des patients sous bithérapie, il sera possible d'alléger le traitement en maintenant toujours l'aspirine et en arrêtant l'AAP qui lui est associé. Pour les patients qui sont sous clopidogrel en monothérapie, il est conseillé de le remplacer par l'aspirine dans la période péri-opératoire. En réalité, il est maintenant admis que le risque de saignement sous clopidogrel seul est proche de celui de l'aspirine et il pourrait donc être maintenu en particulier pour des polypectomies coliques simples en assurant une hémostase rigoureuse si la substitution par aspirine est réellement impossible (7).

Traitement	Durée d'activation (Jour)	Arrêt avant le geste (Jour)
Aspirine	3 à 5	3
Clopidogrel	3 à 5	5
Prasugrel	3 à 7	7
Ticagrélol	2 à 3	5

Tableau II : Modalités d'arrêt des agents antiplaquettaires

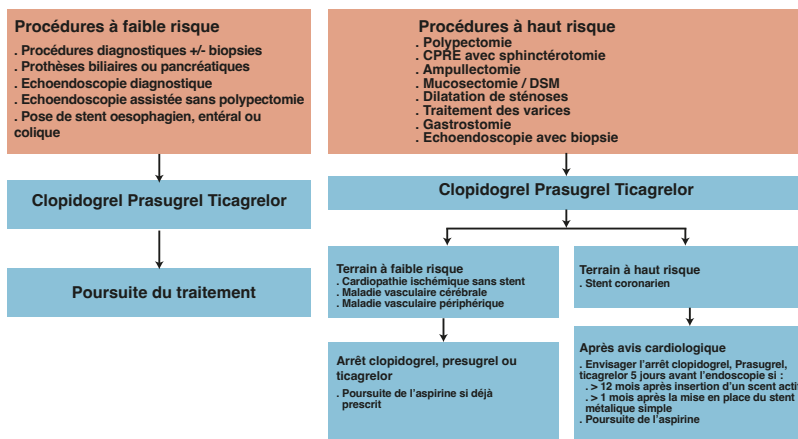


Figure 1 : arbre décisionnel de la gestion des agents antiplaquettaires

EVALUATION DU RISQUE HÉMORRAGIQUE DES ACTES ENDOSCOPIQUES :

La classification des actes endoscopiques en fonction de leur risque hémorragique potentiel répartit ces actes en deux groupes : faible risque et haut risque (Tableau

III) (2). En dehors des situations urgentes où l'acte endoscopique ne peut être différé, comme les hémorragies digestives actives, il faudra toujours tenir compte de cette classification pour adapter au mieux le traitement au geste endoscopique programmé. Cette décision spécialisée sera complétée par la consultation d'anesthésie préopératoire, réalisée au plus tard 48 h avant le geste, mais qui dans ce cas devra être anticipée de plusieurs jours pour avoir le temps de vérifier le respect des consignes concernant le traitement anti-thrombotique du patient et prendre l'avis d'un cardiologue en cas de risque thrombotique élevé.

• Actes endoscopiques à faible risque hémorragique :

Il s'agit de tous les actes endoscopiques diagnostiques, avec ou sans biopsie à la pince froide, qui peuvent donc être réalisés quel que soit le traitement anti-thrombotique en place et sans modifications de ce traitement. Un arrêt bref, saut de la dernière prise, peut cependant être envisagé s'il existe des facteurs de risque ou si l'on doit réaliser des biopsies multiples.

• Actes endoscopiques à haut risque :

Il s'agit de tous les actes endoscopiques qui nécessitent une résection (polypectomie), une section (sphinctérotomie biliaire), une ponction (ponction à l'aiguille sous écho-endoscopie) une dilatation ou une pose de prothèse entérale. Pour tous ces actes thérapeutiques, il faut interrompre le traitement par AOD et alléger le traitement par AAP en cas de bithérapie en maintenant l'aspirine faible dose. Chez les patients qui sont à la fois sous AOD et AAP en raison d'une double pathologie cardiovasculaire, il faudra interrompre cet AOD et maintenir un AAP qui est le plus souvent l'aspirine, plus rarement le clopidogrel. La surveillance du patient devra être maintenue durant les jours qui suivent le geste et une ré-hospitalisation être rapidement proposée si un saignement se produit.

Procédure à faible risque	Procédure à Haut risque
Gastroscopie ± biopsies	Polypectomie (anse), mucosectomie
Coloscopie ± biopsies	Dissection sous-muqueuse, ampullectomie
Échoendoscopie diagnostique	Échoendoscopie diagnostique, drainages endoscopiques
CPRE sans sphinctérotomie	CPRE sphinctérotomie, sphinctéroclisie
Entéroscopie sans polypectomie	Dilatations digestives et pose de prothèses, GPE, LVO préventive

Tableau III : Classification des actes endoscopiques en fonction du risque hémorragique

1- Résection à l'anse des polypes du tube digestif :

La polypectomie ou la mucosectomie quels que soient le siège, la taille ou la technique utilisée, nécessitent l'interruption des AOD : un arrêt standard à j-3 et une reprise 24 h après le geste est donc recommandé. Compte tenu du risque de saignement différé à la reprise du traitement, il est recommandé d'utiliser autant que possible toutes les mesures préventives ayant prouvé leur efficacité (clips, anse largable, pince coagulante) et de traiter immédiatement tout saignement per procédure même mineur (8). En cas de mucosectomie, il est conseillé de fermer la brèche muqueuse avec des clips pour les polypes coliques supérieurs à 1 cm et pour tout polype duodénal. Le traitement des vaisseaux visibles est impératif et ne doit laisser aucun vaisseau non traité. Les facteurs de risque de saignement le plus souvent trouvés sont la taille du polype (> 2 cm), la présence d'un vaisseau visible (en cas de mucosectomie) mais également un excès de coagulation. Il faudra bien informer le patient de ce risque de saignement, qui se produit habituellement dans les 2 à 7 jours après le geste, et prévoir un éventuel recours à un traitement endoscopique.

2- Cathétérisme de la papille et sphinctérotomie endoscopique :

Les indications de cathétérisme de la papille à visée diagnostique simple sont devenues exceptionnelles et ce geste est donc associé dans la plupart des cas à un acte thérapeutique, section diathermique du sphincter d'Oddi. Le taux de complications hémorragiques de ce geste, la sphinctérotomie endoscopique (SE), réalisée pour extraire un calcul du cholédoque ou poser une prothèse biliaire en cas d'obstruction canalaire, est évalué à 2-3 % (9). Parmi les éléments pathologiques, une cholangite, une cirrhose, des troubles de la coagulation et un diverticule périampullaire sont considérés comme des facteurs majorant le risque de saignement de la SE (10). La dilatation oddienne sans SE ou sphinctéroclase seule semble présenter un risque hémorragique inférieur à la SE, mais son utilisation reste controversée en raison du risque plus élevé de pancréatite aiguë.

3-Ponction sous écho-endoscopie et écho-endoscopie interventionnelle :

Le taux global de complications des ponctions sous

écho-endoscopie à l'aiguille fine est très faible n'excédant pas 1 % dans les revues les plus récentes et les saignements représentent environ la moitié des complications rapportées (11). Les ponctions pour prélèvement cytologique ou geste de drainage peuvent être effectuées sous aspirine faible dose mais nécessitent impérativement l'arrêt des AOD (12). Le risque hémorragique serait plus important lors de la ponction des tumeurs kystiques de siège pancréatique. Lorsque l'écho-endoscopie est réalisée à visée thérapeutique pour le drainage des pseudo-kystes pancréatiques, des voies biliaires ou pour le traitement par radiofréquence des tumeurs endocrines du pancréas, il faut impérativement utiliser des aiguilles à ponction 19G ou un matériel dédié encore plus rigide d'où un risque hémorragique majoré. Pour ce type de geste, l'arrêt de tout traitement antiagrégant ou anticoagulant est impératif, et seule la poursuite de l'aspirine faible dose peut être discutée au cas par cas.

4-Pose de gastrostomie per-endoscopique (GPE) :

Il existe peu de données sur la poursuite de l'administration d'antithrombotiques pour la pose d'une GPE. Une méta-analyse a montré que la poursuite d'un traitement antiplaquettaire tel que le clopidogrel pouvait être sans danger (13). Cependant, une large étude rétrospective plus récente de patients subissant des procédures endoscopiques sous anticoagulants incluant 2 322 GPE réalisées sous warfarine et 1 484 sous AOD, montrait un risque de saignement post-endoscopique de 2,0 % et 1,2 % respectivement, conduisant les auteurs des recommandations à considérer encore la GPE comme une procédure à haut risque hémorragique (14).

5-Entéroscopie assistée :

Des dispositifs d'entéroscopie à simple ballon, à double ballon et spiralés sont disponibles. Si le risque accru de perforation est parfois souligné dans les études, le risque hémorragique n'est pas augmenté en cas de procédure diagnostique.

6- Ligature endoscopique de varices :

Dans une étude portant sur 605 patients subissant une ligature endoscopique de varices, 21 (3,5 %) patients ont eu des saignements spontanés dus à des glissements d'anneaux confirmés à l'endoscopie, et 11 sont décédés. L'analyse multivariée n'a révélé aucune

augmentation du risque de saignement chez les patients sous aspirine, bien que cela ne s'appliquait qu'à 8 des 605 patients (15). Une étude de ligature endoscopique de varices programmée chez des patients cirrhotiques, incluant 265 patients sous HBPM, n'a montré aucune augmentation des hémorragies post-opératoires ou réduction de la survie par rapport à ceux sans HBPM (16). Dans une large série rétrospective, le risque hémorragique chez les patients subissant une ligature endoscopique sous AOD ou AVK était élevé pour les deux groupes à 19,2 % et 25,9 % respectivement $p = 0,49$ Il n'y a en revanche pas d'étude sur la ligature des varices chez les patients sous antagonistes des récepteurs P2Y12. Néanmoins, compte-tenu du haut risque hémorragique, leur interruption devra être envisagée comme pour les AVK dans ce type d'indication.

7-Actes endoscopiques à très haut risque :

Il s'agit des actes dont le taux de complications hémorragiques est nettement plus élevé du fait de la situation anatomique de la lésion ou de la technique utilisée.

- Ampullectomie endoscopique :

Ce geste présente le taux de complications hémorragiques le plus élevé avec une survenue souvent différée de 12 à 48 h. Dans un travail rétrospectif ayant fait l'objet d'une communication orale en 2020 au congrès français de gastroentérologie (JFHOD) et en cours de publication, sur 310 patients ayant bénéficié d'une ampullectomie endoscopique, 45 étaient sous antithrombotique et le taux de saignements s'élevait à 31 % dans le groupe sous anticoagulant contre seulement 11 % dans le groupe contrôle. C'est réellement le seul geste où l'arrêt de tout traitement antithrombotique y compris l'aspirine doit être effectué. La suspension de l'aspirine sera effective 3 jours au maximum chez un patient dont le risque vasculaire reste modéré sinon il vaut mieux différer le geste pour attendre une période moins à risque thrombotique chez ce patient.

- Polypes duodénaux :

Les études rétrospectives des mucosectomies duodénales hors polypose rapportent 5 à 14 % de saignements différés. Parmi ces travaux, une étude a montré que des lésions de taille supérieure à 30 mm avaient un taux de saignement per procédure ainsi que celui des saignements différés (17) significativement plus

élevés (18). En revanche, la réalisation d'une hémostase préventive par hémoclip ou coagulation au plasma d'argon sur les saignements en nappe ou vaisseaux visibles permettait de réduire significativement le risque de saignement différé.

- Dissection sous-muqueuse :

Cette méthode de résection endoscopique des tumeurs superficielles du tube digestif concerne des lésions de grande taille, souvent plus de 4 cm, et vise à réaliser une exérèse complète et monobloc en permettant une analyse histologique précise. Les auteurs japonais ont beaucoup contribué à sa promotion et sont à l'origine de nombreux travaux. Le risque de saignement a été évalué entre 3 et 8 % mais il est nettement majoré en cas de traitement anticoagulant. Une étude récente portant sur plus de 2300 patients réalisée dans un centre expert (19) a montré que ce risque était significativement plus élevé et retrouvait en analyse multivariée deux facteurs : la prise d'un anticoagulant et la taille de la lésion. L'arrêt des anticoagulants est donc impératif dans ce type de procédure associé au traitement préventif des saignements per procédure.

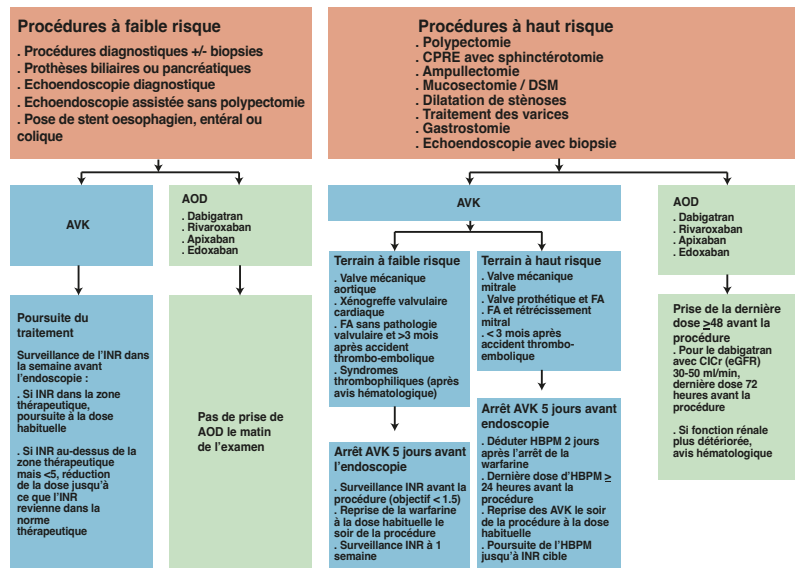


Figure 2 : arbre décisionnel de la gestion des des AVK

CONCLUSION :

Le gastroentérologue dont l'activité endoscopique est régulière, se doit de connaître les principales caractéristiques des médicaments AT. Cela permettra d'éviter les complications hémorragiques lors de certaines procédures endoscopiques mais aussi d'éviter les accidents thrombotiques en cas d'arrêt non conforme aux recommandations actuelles. Les modalités d'arrêt

et de reprise des AAP, et surtout des AOD, sont maintenant mieux définies et la décision, pour les patients à haut risque, doit faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire associant un cardiologue et un anesthésiste. Il faudra toujours adapter le geste endoscopique au risque hémorragique et aux conditions du patient. L'information sur les consignes d'arrêt et de reprise du traitement doit être clairement fournie au patient, partagée par toute l'équipe et idéalement tracée dans le dossier médical.

BIBLIOGRAPHIE :

- (1) Veitch AM, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy*. 2016; 2.
- (2) Veitch AM et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update. *Endoscopy*. 2021
- (3) Ruff CT et al. *Lancet* 2014; 383: 955-962
- (4) Blin P et al. *Am J Cardiovasc Drugs* 2020 ; 20 (1) : 81-103.
- (5) Veitch A, Vanbiervliet G, Gershlick A, Boustiere C, Baglin T, Smith LA, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016;48:385–402.
- (6) Derbyshire E, Hungin P, Nickerson C, Rutter M. Post-polypectomy bleeding in the English National Health Service Bowel Cancer Screening Programme. *Endoscopy* 2017;49:899–908.
- (7) Chan FK, Kyaw MH, Hsiang JC, Suen BY, Kee KM, Tse YK, et al. Risk of postpolypectomy bleeding with uninterrupted clopidogrel therapy in an industry-independent, double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2019;156, 918-925.e1
- (8) 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;49:270–97
- (9) Dumonceau J, Kapral C, Aabakken L. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2020;52:127–49.
- (10) Hussain N, Alsulaiman R, Burtin P, Toubouti Y, Rahme E, Boivin JF. The safety of endoscopic sphincterotomy in patients receiving antiplatelet agents: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25: 579–84
- (11) Al-Haddad M, Wallace MB, Woodward TA, Gross SA, Hodgens CM, Toton RD, et al. Safety of EUS-guided fine-needle aspiration: a prospective study. *Endoscopy* 2008;40:204–8.
- (12) Polkowski M, Larghi A, Weynand B, Boustière C, Giovannini M, Pujol B. Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2012;44:190–206.
- (13) Lucendo AJ, et al. Risk of bleeding in patients undergoing percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tube insertion under antiplatelet therapy: a systematic review with a meta-analysis. *Revista española de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 2015
- (14) Nagata N, et al. Therapeutic endoscopy-related GI bleeding and thromboembolic events in patients using warfarin or direct oral anticoagulants: results from a large nationwide database analysis. *Gut*. 2018.
- (15) Vanbiervliet G, et al. Predictive factors of bleeding related to post-banding ulcer following endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients: a case-control study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010
- (16) Bianchini M, et al. Low molecular weight heparin does not increase bleeding and mortality post-endoscopic variceal band ligation in cirrhotic patients. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2018.
- (17) Lépilliez V, Chemaly M, Ponchon T, Napoleon B, Saurin JC. Endoscopic resection of sporadic duodenal adenomas: an efficient technique with a substantial risk of delayed bleeding. *Endoscopy* 2008;40: 806–10
- (18) Fanning SB, Bourke MJ, Williams SJ, Chung A, Kariyawasam VC. Giant laterally spreading tumors of

the duodenum: endoscopic resection outcomes, limitations, and caveats. *Gastrointest Endosc* 2012;75:805–12

(19)Toya Y, Endo M, Oizumi T, Akasaka R, Yanai S,

Kawasaki K, et al. Risk factors for post-gastric: endoscopic submucosal dissection bleeding with a special emphasis on anticoagulant therapy. *Dig Dis Sci* 2020;65:557–64.

Les rectites post radiques

S. Ezzaki ; A. Lamine ; M. Lahlali ; N. Lahmidani ; A. El Mekkaoui; M. El Yousfi ; D.A Benajah; M. El Abkari; A. Ibrahim ; H. Abid
Service d'Hépatogastroentérologie - Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès

INTRODUCTION :

La radiothérapie est le traitement de choix de nombreux cancers pelviens (prostate, vessie, col utérin, rectum, canal anal). Elle consiste à administrer des rayons de haute énergie ou des agents radioactifs afin de générer des rayonnements ionisants visant à entraver ou arrêter la multiplication des cellules tumorales. Au cours des dernières décennies, les progrès technologiques, l'introduction de nouvelles méthodes de radiothérapie et une meilleure compréhension de la physiopathologie des cancers ont permis aux médecins de délivrer des doses de rayonnement correspondant aux dimensions exactes de la tumeur pour une plus grande efficacité, avec une exposition minimale des tissus environnants [1]. Cependant, la rectite post radique est l'une des complications les plus courantes de l'irradiation du pelvis, de par la position anatomique du rectum et sa fixité par rapport aux autres organes pelviens. Les complications les plus fréquemment rencontrées sont les rectites hémorragiques, les troubles fonctionnels ano-rectaux et les dyschésies, associées parfois à des troubles de la continence fécale. Selon le délai séparant le début de la RT de l'apparition des signes cliniques, la RPR peut être classée en deux sous-types : aiguë, souvent minime et chronique qui tend à être plus sévère [2].

PHYSIOPATHOLOGIE :

Les rayonnements ionisants entraînent la libération de radicaux chimiques actifs au niveau des tissus. Les radicaux libres, en particulier, sont à l'origine de l'inflammation initiale liée à une dégradation de la matrice cellulaire par atteinte des phospholipides membranaires et des acides nucléiques. Puis les lésions s'étendent, auto-entretenues par le chimiotactisme des polynucléaires et des macrophages et l'activation des fibroblastes qui larguent à leur tour des

radicaux libres et des protéases. Une artérite oblitérante progressive avec fibrose sous-muqueuse diffuse et ectasies lymphatiques se constitue secondairement, atteignant toute l'épaisseur de la paroi rectale. Les modifications vasculaires sont à l'origine de lésions ischémiques chroniques et irréversibles, évolutives pendant des années après la radiothérapie, avec une tendance à l'extension. Des télangiectasies muqueuses, secondaires à cette ischémie, sont responsables des saignements et des ulcérations pourront s'étendre au-delà de la musculature et se fistuliser. A terme, la fibrose cicatricielle entraîne une sténose de la lumière digestive [3][4] [5].

FACTEURS DE RISQUE ET PRÉVENTION DES RECTITES RADIIQUES :

Les facteurs de risque de rectite radique comprennent la dose de rayonnement, la zone d'exposition et la méthode d'administration. Les doses de rayonnement <45 Gy sont associées à peu d'effets secondaires à long terme. En revanche, les doses comprises entre 45 et 70 Gy entraînent davantage de complications, et les doses supérieures à 70 Gy provoquent des lésions importantes et durables de la zone environnante [7][8]. Le rayonnement externe, généralement administré par un accélérateur linéaire, entraîne une exposition beaucoup plus importante des organes environnants que la curiethérapie, où le rayonnement est administré par des implants radioactifs. Les nouvelles modalités d'administration du rayonnement externe, notamment la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle, la radiothérapie à modulation d'intensité (par exemple, la radiothérapie guidée par l'image, la radiothérapie à modulation volumétrique) et l'utilisation de particules lourdes, notamment les protons et les neutrons, minimisent la dose de rayonnement au rectum tout en

maximisant la dose à la tumeur [9].

Parmi les autres facteurs de risque potentiels figurent les maladies inflammatoires de l'intestin et le VIH/sida, qui peuvent accroître la sensibilité de la muqueuse sous-jacente aux effets indésirables des rayons. Certaines données suggèrent que la prédisposition génétique peut jouer un rôle [9, 10,11].

La littérature rapporte également que les patients atteints de maladies vasculaires du collagène telles que la sclérodémie, le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde et la polymyosite sont plus susceptibles de développer des lésions radio-induites du tube digestif en raison de leur faible tolérance aux rayonnements [15,16].

L'utilisation d'un traitement médical en parallèle (par exemple, l'amifostine) pour diminuer le risque de rectite radique n'a eu qu'un effet minime, et ces agents ne sont pas largement utilisés. Le sucralfate a également été évalué pour la prophylaxie des lésions radiques aiguës. Cependant, les essais de phase III contrôlés par placebo n'ont décelé aucun avantage du sucralfate topique ou oral. Dans un essai randomisé, l'utilisation d'une pommade topique à l'aloë vera pendant la radiothérapie a permis de réduire l'incidence des symptômes de rectite radique par rapport au placebo, mais d'autres études sont nécessaires pour valider ces résultats [12, 13,14].

CLASSIFICATION DES RECTITES POST RADIKES :

1- Rectite post radique aiguë :

Elle est caractérisée par l'atteinte de la muqueuse superficielle du rectum. Il s'agit d'un phénomène dose dépendant et peut survenir presque immédiatement et jusqu'à 4 semaines après son arrêt. Elle régresse spontanément en quelques semaines, souvent sans séquelles [3,4,5].

2- Rectite post radique chronique :

Il s'agit d'une entité clinique plus complexe caractérisée par l'atteinte de toute l'épaisseur du rectum ainsi qu'une fibrose et une artérite oblitérante.

L'atteinte est souvent retardée. Les premiers symptômes apparaissent souvent 9 à 14 mois après l'exposition aux rayonnements, mais peuvent survenir à n'importe quel moment après l'irradiation et ce, jusqu'à 30 ans après [17,18].

DIAGNOSTIC CLINIQUE ET ENDOSCOPIQUE :

L'évaluation d'un patient chez qui on soupçonne une rectite radique permet d'exclure d'autres causes de rectite et une tumeur maligne, d'établir le diagnostic de rectite radique et de déterminer l'étendue et la gravité de la maladie.

1- Suspicion clinique :

- Le diagnostic de rectite radique aiguë doit être suspecté chez les patients présentant une diarrhée, un écoulement de mucus, des impériosités mictionnelles, un syndrome rectal, des troubles de la continence ou des rectorragies pendant la durée du traitement ou dans les 6 semaines suivant celui-ci.

Une rectite radique chronique doit être suspectée chez les patients ayant des antécédents d'irradiation pelvienne et présentant des symptômes de constipation, de douleur rectale, de rectorragies ou de syndrome rectal.

2- Antécédents :

Il faut rechercher les facteurs de risque d'autres causes de colite. Cela comprend les antécédents de voyages récents dans des régions endémiques pour les infections parasitaires, y compris l'amibiase, l'utilisation récente d'antibiotiques qui pourrait prédisposer à une infection par Clostridioides difficile, et les antécédents ou les facteurs de risque de maladies sexuellement transmissibles (par exemple, Neisseria gonorrhoeae et le virus herpès simplex [HSV]) qui sont associées à la rectite. Une maladie athérosclérotique ou des épisodes ischémiques antérieurs sont évocateurs d'une ischémie colique chronique. Il faut rechercher des antécédents d'exposition aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), car ces médicaments (et d'autres) peuvent également être associés à la colite. Chez un patient immunodéprimé, le cytoméga

lovirus (CMV) peut provoquer une colite.

3- Examens biologiques :

Ils visent avant tout à évaluer le retentissement des symptômes, et à éliminer les diagnostics différentiels des rectites radiques.

L'évaluation biologique doit comprendre un hémogramme complet, un ionogramme, un dosage de l'albumine et des marqueurs de l'inflammation (CRP). Chez les patients souffrant de diarrhée, l'étude des selles doit inclure la recherche de la toxine C. difficile dans les selles, les coprocultures de routine (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*) et un test spécifique pour *Escherichia coli* O157:H7. Une parasitologie des selles (trois échantillons) et un test d'antigène de *Giardia* dans les selles doivent également être réalisés, en particulier.

Chez les patients présentant un syndrome rectal, il peut être justifié de réaliser des tests de dépistage des infections sexuellement transmissibles, notamment *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, HSV et *Treponema pallidum*.

4- Caractéristiques endoscopiques:

La rectosigmoïdoscopie est l'examen de choix afin de poser le diagnostic de rectite radique. Cependant, les résultats endoscopiques chez les patients atteints de rectite radique ne sont pas spécifiques.

Les caractéristiques endoscopiques de la rectite radique aiguë comprennent une muqueuse œdémateuse et érythémateuse pouvant présenter des ulcérations ou des érosions. Les biopsies rectales doivent être réalisées avec précaution lorsque le diagnostic de rectite aiguë post-radique est incertain et doivent tenir compte du moment, de la dose et du fractionnement de la radiothérapie pelvienne antérieure. Si nécessaire, elles doivent être dirigées vers les parois postérieure et latérale pour éviter les zones irradiées. Bien que des études aient rapporté la formation d'une fistule après des biopsies rectales sur la prostate, il est probable que les patients chez qui cela s'est produit présentaient une nécrose sévère, et donc que la contribution de la biopsie à la formation de la fistule n'est pas claire [19].

Des scores ont été proposés dans le but d'uniformiser

la description des rectites post radiques, le « Vienna Rectoscopy Score (VRS) est le plus utilisé (tableau 1). La muqueuse rectale est divisée en 12 zones, avec des scores évaluant dans chacune d'elles les télangiectasies, la congestion muqueuse, la présence d'ulcérations, de sténose ou de nécrose [20].

SCORE	Congestion	Télangiectasies	Ulcérations	Sténose	nécrose
0	G1				
1	G2	G1			
2	G3	G2			
3	Tout grade	G3	G1		
4	Tout grade	Tout grade	G2	G1	
5	Tout grade	Tout grade	>G2	>G1	Présence

Tableau 1 : Score endoscopique de Vienne (Vienna rectoscopy score ou VRS) [20]

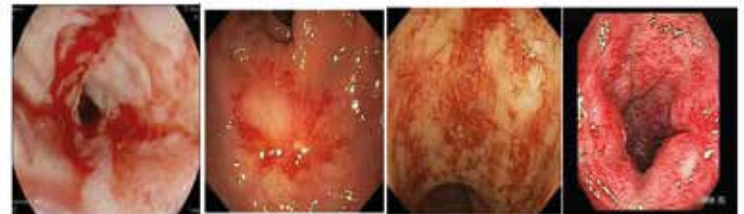


Figure 1 : Aspects endoscopiques de la rectite post radique chronique [54]

Les caractéristiques muqueuses compatibles avec des lésions chroniques dues aux rayonnements sont la pâleur avec friabilité et les télangiectasies, qui peuvent être multiples, larges et serpiginieuses. Ces changements ont tendance à être continus, sans intervalle de muqueuse saine, mais peuvent être d'intensité variable. Chez les patients présentant une rectite chronique post-radique, le rectum est pâle, œdémateux, et peut présenter des sténoses, des fistules et des saignements muqueux.

Sur les biopsies rectales, on observe une fibrose de la lamina propria et un degré variable de lésions épithéliales, une distorsion de la crypte et une métaplasie des cellules de Paneth. L'absence d'infiltrats de cellules inflammatoires et d'ulcérations est une caractéristique distinctive importante. Bien que les biopsies de la muqueuse ne soient pas spécifiques, elles peuvent aider à exclure d'autres causes de rectite, comme une infection, une atteinte ischémique ou une maladie inflammatoire de l'intestin.

L'imagerie abdominale est justifiée chez certains patients, notamment ceux chez qui l'on suspecte une fistule colovésicale et chez les patients présentant des

symptômes obstructifs.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE :

1- Traitement médical :

Bien que la rectite post radique aiguë soit autolimitée, jusqu'à 20 % des patients soumis à une irradiation externe devront interrompre brièvement leur traitement pour améliorer leurs symptômes. Le traitement est avant tout symptomatique, consistant en une bonne hydratation et des antidiarrhéiques si nécessaire. En outre, des lavements au butyrate de sodium pendant trois jours pourront être utilisés.

La formaline (formaldéhyde 4%-10%) a été utilisée dans le traitement de la RP chronique au cours des dernières décennies [26,27]. Une gaze imbibée de formaline peut être appliquée directement sur la muqueuse par rectoscopie rigide, sous sédation légère, et permet une cautérisation chimique des ulcères et des télangiectasies ce qui permet d'obtenir l'hémostase.

Les lavements au sucralfate se sont avérés modérément efficaces et peuvent aussi être utilisés pour le traitement des rectorragies [28]. Selon les dernières recommandations de l'ASCRS, les lavements d'acides gras à chaîne courte ne sont pas utiles ; ils ne sont donc pas recommandés pour la RP chronique [29]. D'autres thérapeutiques, telles que l'ozonothérapie, la mésalamine et le métronidazole, n'ont pas prouvé leur efficacité et ne sont donc pas recommandées par l'ASCRS [29].

Des laxatifs seront utilisés pour les patients présentant des symptômes obstructifs légers, tels que la constipation liée à des sténoses. Cependant, un traitement endoscopique peut être nécessaire chez les patients présentant des symptômes persistants.

Traitement médical	Mécanisme	Recommandation
Formaline	Cautérisation chimique	Recommandation forte niveau de preuve modéré
Sucralfate (lavements)	Prévention des lésions artérielles	Recommandation forte, niveau de preuve faible
Acides gras à chaînes courtes (lavements)	Anti inflammatoire	Faible recommandation, niveau de preuve modéré
Mésalamine	Anti inflammatoire	Évaluation insuffisante. Non recommandée
Métronidazole	Anti inflammatoire	Évaluation insuffisante. Non recommandée
Ozonothérapie		Évaluation insuffisante. Non recommandée

Tableau 2 : Traitement médical des rectites radiques [21]

2- Traitement endoscopique :

Son objectif est de traiter les manifestations hémorragiques de la rectite post-radique chronique, il est indiqué en cas de saignements altérant la qualité de vie de façon significative et/ou causant une anémie nécessitant un traitement.

a- Coagulation au plasma Argon

L'APC utilise une énergie à haute fréquence transmise aux tissus par un gaz ionisé. Elle réalise une coagulation monopolaire, sans contact direct avec le tissu, par le biais de l'argon, gaz inerte non inflammable et non toxique. L'argon sert de conducteur en transmettant l'énergie qui permet la coagulation de la muqueuse. Il est émis à l'extrémité d'un cathéter flexible contenant une électrode de tungstène qui délivre un courant à haute fréquence. La puissance de tir doit être comprise entre 40 et 60 W et le débit du gaz entre 0,6 et 1 l/min, mais le générateur propose le plus souvent un programme dédié déjà réglé pour le traitement des RPRC.

L'efficacité de l'APC a été suggérée dans plusieurs séries de cas [30-33]. La majorité des patients présentaient une amélioration des saignements et de l'anémie après une médiane de 2,9 séances (de une à huit). Toutes les lésions visibles ont été ciblées à chaque séance, et les procédures de suivi ont été programmées à quatre semaines d'intervalle pour permettre la guérison des tissus. L'hémoglobine moyenne a augmenté de 1,2 g/dL et de 1,9 g/dL chez les personnes présentant une anémie. Certains patients ont ressenti des douleurs et des crampes rectales post-procédure, mais aucune complication majeure n'est survenue. D'autres rapports ont démontré que l'APC peut contrôler les saignements même après l'échec d'autres méthodes de traitement [31-32]. Une attention particulière est requise pour éviter de pulvériser trop près de la ligne pectinée. Des saignements mal contrôlés en cours de procédure peuvent absorber le courant électrique généré et limiter l'efficacité de la technique. L'intérêt majeur de la technique est de canaliser la coagulation en profondeur en la limitant à 2-3 millimètres, ce qui en réduit les effets indésirables. Des explosions intra-coliques ont été rapportées lors de simple préparation par lavements, ce qui impose une préparation colique rigoureuse préalable.

b- Ablation par radiofréquence

L'ablation par radiofréquence (RFA) a été utilisée dans des rapports de cas pour traiter la rectite radique réfractaire à l'APC [34,35]. La RFA présente l'avantage, par rapport aux autres méthodes, de couvrir une surface plus large et d'avoir une profondeur de lésion uniformément faible (<1 mm), ce qui la rend idéale pour les rectites radiques. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les effets à long terme de la RFA et son rôle dans le traitement de la rectite radique [35].

c- Autres thérapies endoscopiques

- La ligature élastique, décrite dans un rapport de cas [36]
- La cryo-ablation : Des essais contrôlés sont nécessaires pour établir la sécurité et l'efficacité de la cryo-ablation dans la rectite radique [37]. Dans une étude pilote, 7 des 10 patients atteints de rectite radique ont répondu à la cryo-ablation avec une diminution de la densité des télangiectasies rectales et une amélioration de la gravité des symptômes de la rectite radique. Une complication de perforation cœcale due à une surdistension a été observée.
- Chez les patients présentant des symptômes obstructifs ne répondant pas au traitement laxatif, la dilatation de la sténose (par ballonnet ou par bougies) peut être efficace à condition que le segment sténosé soit court [38]. Le risque de perforation est accru chez les patients présentant une sténose longue ou anguleuse. La chirurgie peut être préférable dans de tels cas.

3- Traitement chirurgical :

La chirurgie est réservée aux patients qui présentent des symptômes réfractaires ou progressifs malgré un traitement médical et/ou endoscopique bien conduit ou qui ne se prêtent pas au traitement endoscopique. La rupture anastomotique des tissus irradiés est une complication potentielle de la chirurgie [39]. Chez les patients présentant des saignements graves et irréductibles, une colostomie à boucle de dérivation ne permet que rarement de contrôler les saignements et laisse le patient exposé à d'autres complications, notamment la perforation et la formation d'abcès [40]. Dans de tels cas, la proctectomie peut être la seule option. Dans ce cas, la construction d'un réservoir iléo-cæcal a été associée à un bon résultat fonctionnel [41].

4- Traitements prometteurs :

Plusieurs autres thérapies ont été évaluées chez les patients atteints de rectite radique. Cependant, les preuves à l'appui de leur utilisation sont limitées.

a- Oxygénothérapie hyperbare : L'oxygénothérapie

hyperbare (HBO) est coûteuse, peu disponible et constitue donc un moyen peu pratique de traiter la rectite post radique chronique en dehors des centres spécialisés dans cette approche. La thérapie à l'OHB a été associée à une amélioration des résultats chez les patients atteints de rectite radique dans des études d'observation et dans un essai contrôlé randomisé [43-46]. Malgré un taux de réponse élevé dans le bras recevant «le traitement», l'étude a été potentiellement limitée par un grand nombre d'abandons après la répartition.

b- Hormonothérapie : Des données limitées soutiennent l'utilisation d'une hormonothérapie à base d'oestrogènes (avec ou sans progestérone) chez les patients atteints de rectite radique chronique [86]. Cependant, les effets secondaires de l'hormonothérapie observés lors du traitement des patients atteints d'angiodysplasies sont fréquents, et les rapports sur l'efficacité de la thérapie sont contradictoires [47].

c- Antioxydants : Le rôle possible des lésions oxydatives dans la rectite radique chronique a justifié une étude sur les antioxydants (vitamine E, vitamine C), mais des essais contrôlés sont nécessaires avant de pouvoir recommander un traitement antioxydant [48-50].

PRONOSTIC :

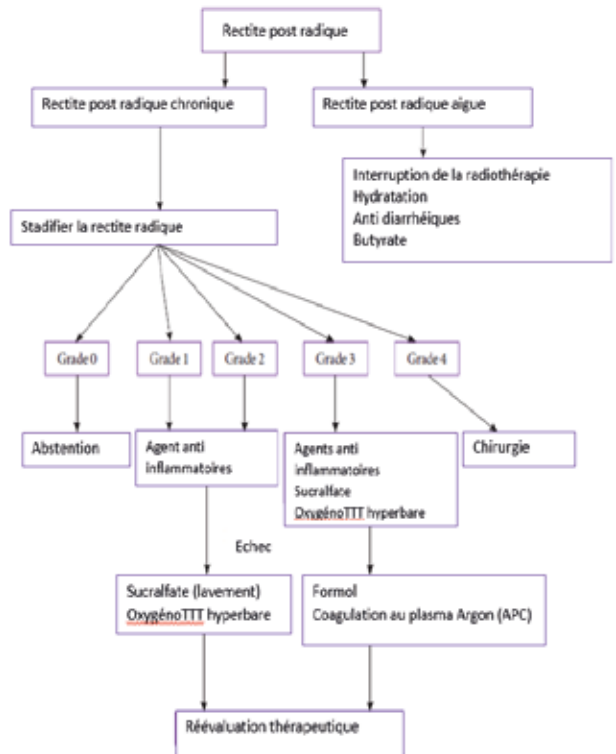
Jusqu'à 20 % des patients atteints de rectite radique aiguë présenteront des symptômes suffisamment graves pour nécessiter une interruption de la radiothérapie. Les lésions aiguës dues aux radiations disparaissent généralement après l'arrêt des radiations, bien que certains patients rapportent des symptômes persistants pendant au moins un an. La rectite radique aiguë peut augmenter le risque de rectite radique chronique. De plus, des niveaux élevés de calprotectine fécale et de lactoferrine fécale quatre semaines après la fin de l'irradiation chez les patients souffrant de rectite radique aiguë peuvent être prédictifs de la progression vers une rectite chronique [51].

Chez les patients présentant une lésion radique chronique, le pronostic dépend de la gravité de la maladie. Les symptômes sont associés à une diminution significative de la qualité de vie liée à la santé chez jusqu'à 30 pour cent des patients.

Les patients atteints de rectite radique, du fait qu'ils ont reçu une irradiation abdominale, présentent un risque accru de tumeurs malignes secondaires, dont la majorité sont des cancers colorectaux [52,53]. L'ampleur du risque est similaire à celle observée chez les patients ayant des antécédents familiaux d'adénomes coliques ; cependant, une surveillance accrue n'est pas recommandée dans ce groupe.

CONCLUSION :

Le traitement curatif des rectorragies des RPRC s'est considérablement amélioré au cours des 25 dernières années. Les rectorragies habituellement répondent souvent aux thérapeutiques comme l'APC et/ou l'application de formaline. Mais d'autres symptômes ano-rectaux ou pelviens sont souvent plus complexes à soulager, mais peuvent répondre à l'oxygénothérapie hyperbare dans les centres qui en disposent. En cas d'échec, nous restons limités quant au traitement des troubles de la continence et des troubles fonctionnels ano-rectaux. Il en est de même pour les atteintes très sévères de type sténoses, suppuration et/ ou nécroses, heureusement exceptionnelles. La prévention de ces RPRC est un enjeu capital et ne repose actuellement que sur les progrès récents de la RT qui ont permis de diminuer leur incidence, en particulier les atteintes post-radiques pelvi-périnéales les plus graves. À défaut de pouvoir recommander un médicament ayant un effet radioprotecteur en cours de RT, les progrès pourraient venir de l'identification dans un avenir proche de facteurs prédictifs de toxicité liés au patient lui-même et ainsi encore réduire ces risques de complications.



Algorithme de prise en charge selon les recommandations de l'ASCRS [21]

RÉFÉRENCES

1. Bauer P, Berrod JL, de Parades V, Chauveinc L. Lésions radiques de l'anus et du rectum. Hépatogastro. 2015;22:488-499.
2. Horaist C, Geffrier C, Bauer P, de Parades V. Rectites radiques. EMC - Gastro-entérologie 2017;0(0):1-9 [article 9-087-G-10].
3. Grodsky MB, Sidani SM. Radiation proctopathy. Clin Colon Rectal Surg 2015;28:103–111.
4. Tagkalidis PP, Tjandra JJ. Chronic radiation proctitis. ANZ J Surg 2001;71:230–237.
5. Gilinsky NH, Burns DG, Barbezat GO, Levin W, Myers HS, Marks IN. The natural history of radiation-induced proctosigmoiditis: an analysis of 88 patients. Q J Med 1983;52:40–53
6. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, Egan LJ. Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk

factors and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2013;19:185-198.

7. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:1213.

8. Beard CJ, Probert KJ, Rieker PP, et al. Complications after treatment with external-beam irradiation in early-stage prostate cancer patients: a prospective multiinstitutional outcomes study. *J Clin Oncol* 1997; 15:223.

9. Willett CG, Ooi CJ, Zietman AL, et al. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:995.

10. Housri N, Yarchoan R, Kaushal A. Radiotherapy for patients with the human immunodeficiency virus: are special precautions necessary? *Cancer* 2010; 116:273.

11. Kerns SL, Fachal L, Dorling L, et al. Radiogenomics Consortium Genome-Wide Association Study Meta-Analysis of Late Toxicity After Prostate Cancer Radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2020; 112:179.

12. O'Brien PC, Franklin CI, Poulsen MG, et al. Acute symptoms, not rectally administered sucralfate, predict for late radiation proctitis: longer term follow-up of a phase III trial--Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:442.

13. Kneebone A, Mameghan H, Bolin T, et al. Effect of oral sucralfate on late rectal injury associated with radiotherapy for prostate cancer: A double-blind, randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1088.

14. Sahebnaugh A, Ghasemi A, Akbari J, et al. Prevention of acute radiation-induced Proctitis by Aloe vera: a prospective randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial in Pelvic Cancer patients. *BMC Complement Med Ther* 2020; 20:146.

15. Lin A, Abu-Isa E, Griffith KA, Ben-Josef E. Toxicity of radiotherapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer* 2008;113:648-653.

16. Chon BH, Loeffler JS. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. *Oncologist* 2002;7:136-143.

17. Denton A, Forbes A, Andreyev J, Maher EJ. Non surgical interventions for late radiation proctitis in patients who have received radical radio-therapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003455.

18. Lucarotti ME, Mountford RA, Bartolo DC. Surgical

management of intestinal radiation injury. *Dis Colon Rectum* 1991;34:865-869.

19. Chrouser KL, Leibovich BC, Sweat SD, et al. Urinary fistulas following external radiation or permanent brachytherapy for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2005; 173:1953.

20. Goldner G, Tomicek B, Becker G, Geinitz H, Wachter S, Zimmermann F, et al. Proctitis after external-beam radiotherapy for prostate cancer classified by Vienna Rectoscopy Score and correlated with EORTC/RTOG score for late rectal toxicity: results of a prospective multicenter study of 166 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:78-83.

21. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, Feingold DL, Steele SR, Clinical practice guidelines Committee of The American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the treatment of chronic radiation proctitis. *Dis Colon Rectum* 2018;61:1135-1140.

22. Hille A, Herrmann MKA, Kertesz T, et al. Sodium butyrate enemas in the treatment of acute radiation-induced proctitis in patients with prostate cancer and the impact on late proctitis. A prospective evaluation. *Strahlenther Onkol* 2008;184:686-692.

23. Isenberg GA, Goldstein SD, Resnik AM. Formalin therapy for radiation proctitis. *JAMA* 1994;272:1822.

24. Dziki Ł, Kujawski R, Mik M, Berut M, Dziki A, Trzciński R. Formalin therapy for hemorrhagic radiation proctitis. *Pharmacol Rep* 2015;67:896-900.

25. Al-Sabbagh R, Sinicrope FA, Sellin JH, Shen Y, Roubein L. Evaluation of short-chain fatty acid enemas: treatment of radiation proctitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1814-1816.

26. Seow-Choen F, Goh HS, Eu KW, et al. A simple and effective treatment for hemorrhagic radiation proctitis using formalin. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:135.

27. Isenberg GA, Goldstein SD, Resnik AM. Formalin therapy for radiation proctitis. *JAMA* 1994;272:1822.

28. Kochhar R, Patel F, Dhar A, et al. Radiation-induced proctosigmoiditis. Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate. *Dig Dis Sci* 1991; 36:103.

29. Paquette IM, Vogel JD, Abbas MA, Feingold DL, Steele SR, Clinical practice guidelines Committee of

The American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the treatment of chronic radiation proctitis. *Dis Colon Rectum* 2018;61:1135-1140.

30. Tjandra JJ, Sengupta S. Argon plasma coagulation is an effective treatment for refractory hemorrhagic radiation proctitis. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1759.

31. Taïeb S, Rolachon A, Cenni JC, et al. Effective use of argon plasma coagulation in the treatment of severe radiation proctitis. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1766.

32. Karamanolis G, Triantafyllou K, Tsiamoulos Z, et al. Argon plasma coagulation has a long-lasting therapeutic effect in patients with chronic radiation proctitis. *Endoscopy* 2009; 41:529.

33. Fantin AC, Binek J, Suter WR, Meyenberger C. Argon beam coagulation for treatment of symptomatic radiation-induced proctitis. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:515.

34. Eddi R, Depasquale JR. Radiofrequency ablation for the treatment of radiation proctitis: a case report and review of literature. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6:69.

35. McCarty TR, Rustagi T. New Indications for Endoscopic Radiofrequency Ablation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:1007.

36. Mangiavillano B, Morandi E, Viaggi P, et al. Rectal band ligation for treatment of extensive chronic hemorrhagic radiation proctitis. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 2 UCTN:E375.

37. Hou JK, Abudayyeh S, Shaib Y. Treatment of chronic radiation proctitis with cryoablation. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:383.

38. Triadafilopoulos G, Sarkisian M. Dilatation of radiation-induced sigmoid stricture using sequential Savary-Guilliard dilators. A combined radiologic-endoscopic approach. *Dis Colon Rectum* 1990; 33:1065.

39. Marks G, Mohiudden M. The surgical management of the radiation-injured intestine. *Surg Clin North Am* 1983; 63:81.

40. McCrone LF, Neary PM, Larkin J, et al. The surgical management of radiation proctopathy. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32:1099.

41. Von Flüe MO, Degen LP, Beglinger C, Harder FH. The ileocecal reservoir for rectal replacement in complicated radiation proctitis. *Am J Surg* 1996; 172:335.

42. Dall'Era MA, Hampson NB, Hsi RA, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced proctopathy in men treated for prostate cancer. *J Urol* 2006; 176:87.

43. Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:134.

44. Craighead P, Shea-Budgell MA, Nation J, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury in gynecologic malignancies. *Curr Oncol* 2011; 18:220.

45. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD005005.

46. Oliai C, Fisher B, Jani A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced cystitis and proctitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:733.

47. Wurzer H, Schafhalter-Zoppoth I, Brandstätter G, Stranzl H. Hormonal therapy in chronic radiation colitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2536.

48. Kennedy M, Bruninga K, Mutlu EA, et al. Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:1080.

49. Hille A, Christiansen H, Pradier O, et al. Effect of pentoxifylline and tocopherol on radiation proctitis/enteritis. *Strahlenther Onkol* 2005; 181:606.

50. Ehrenpreis ED, Jani A, Levitsky J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of retinol palmitate (vitamin A) for symptomatic chronic radiation proctopathy. *Dis Colon Rectum* 2005; 48:1.

51. Hille A, Schmidt-Giese E, Hermann RM, et al. A prospective study of faecal calprotectin and lactoferrin in the monitoring of acute radiation proctitis in prostate cancer treatment. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:52.

52. Bloch S, Love A, Macvean M, et al. Psychological adjustment of men with prostate cancer: a review of the literature. *Biopsychosoc Med* 2007; 1:2.

53. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, et al. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer* 2016; 122:1254.

54. Danny De Looze, XIIIème congrès national de la société marocaine d'endoscopie digestive (SMED), 6 juin 2015

Diagnostic et prise en charge de l'hépatite alcoolique aiguë

K.Ez-zouak, H.Abid, M. Lahlali, N. Lahmidani, A.Mekkaoui, M.El Yousfi, D.A Benajah, S.A. Ibrahim, M. El Abkari
Service d'Hépatogastroentérologie - Faculté de Médecine et de Pharmacie
Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès

INTRODUCTION :

La consommation chronique d'alcool est, en France, la première cause de mortalité d'origine hépatique avec plus de 5000 décès annuels (1). L'AFEF (Association Française pour l'Etude de Foie) a défini un seuil de consommation d'alcool à risque pour la santé à plus de 40 g/jour pour l'homme et plus de 20 g/jour pour la femme (2). Plusieurs pathologies hépatiques sont imputables à l'alcool, allant de la stéatose à la cirrhose, en passant par des états aigus tels que l'hépatite alcoolique aiguë (HAA)

L'hépatite alcoolique (HA) a une présentation histologique caractéristique avec des foyers de nécrose hépatocytaire associés à une infiltration de polynucléaires neutrophiles (PNN), une ballonnisation hépatocytaire et la présence de corps de Mallory.

Dans les formes symptomatiques, bien que l'hépatite alcoolique soit une cause fréquente d'ictère, une confirmation histologique est d'autant plus justifiée que l'ictère pourrait être lié à d'autres causes telles qu'une hépatotoxicité médicamenteuse, une infection, ou la survenue d'un CHC [2].

DÉFINITION :

La définition de l'HAA selon l'EASL («European Association for the Study of the Liver») est basée sur des critères cliniques, avec l'apparition récente d'un ictère pouvant s'accompagner d'autres signes de décompensation hépatique (ascite et/ou encéphalopathie), et des critères biologiques détaillés ci-dessous; le patient doit avoir une histoire d'abus d'alcool avant l'apparition des symptômes (3).

Cette définition de l'EASL est peu restrictive. Selon l'AFEF, l'hépatite alcoolique est une entité histologique définie par l'association d'une stéatose, d'une ballonnisation hépatocytaire, d'un infiltrat inflammatoire de polynucléaires neutrophiles et de corps de Mallory

qui sont observés dans plus de 90% des cas (2). Elle peut être soit asymptomatique, soit responsable d'un ictère dans les formes symptomatiques.

PHYSIOPATHOLOGIE :

Les mécanismes physiopathologiques de l'hépatite alcoolique sont complexes intriquant des mécanismes comme l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale avec le passage dans la circulation portale puis dans le foie du lipopolysaccharide composant de la paroi des bactéries (LPS), l'activation de l'immunité innée du foie, l'infiltration hépatique par les PNN, la mort de l'hépatocyte par nécrose et/ou apoptose et la variabilité interindividuelle des facteurs génétiques. Plus récemment, le rôle de la dysbiose intestinale induite par l'alcool a été étudié avec un intérêt croissant.

1. Dysbiose intestinale et augmentation de la perméabilité intestinale :

La consommation chronique d'alcool est responsable d'une modification du microbiote intestinal (dysbiose) avec Chez l'homme une diminution des Bacteroïdètes et une augmentation des Enterobacteriaceae et des Proteobacteria [4]. Cette dysbiose pourrait expliquer des mécanismes de diminution de la couche de mucus participant à la protection des entérocytes, une diminution par certaines souches de microbactéries de la synthèse de protéines participant à la constitution des jonctions serrées des entérocytes, induisant au final l'augmentation de la perméabilité intestinale, expliquant le passage plus fréquent des bactériémies dans la circulation portale arrivant ensuite dans le foie [4].

2. Métabolisme de l'alcool et stress oxydatif :

Le métabolisme de l'éthanol génère un stress oxydatif avec la production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS). Ainsi, la toxicité cellulaire est due à l'acétaldéhyde qui est le principal métabolite de l'alcool produit

presque exclusivement par l'alcool déshydrogénase cytosolique (ADH) des hépatocytes [6].

Les autres causes de la majoration du stress oxydatif sont la peroxydation lipidique sur un foie stéatosique et une diminution du glutathion mitochondrial et de la S-adénosine méthionine [7] largement consommés par la production concomitante de ROS. L'acétaldéhyde est ensuite transformé dans la mitochondrie en acétate qui donnera finalement en dehors de l'hépatocyte dans d'autres organes du dioxyde de carbone (CO₂).

Dans ce contexte d'alcoolisation chronique, la baisse du stock intra-mitochondrial de glutathion (GSH) est attribuée à un défaut de transport du GSH du cytosol vers la mitochondrie [8]. Ce déficit en GSH précède les lésions hépatiques. Les conséquences sont une baisse des capacités antioxydantes hépatocytaires, le GSH mitochondrial étant un mécanisme majeur de détoxification de l'excès de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et des radicaux libres [10].

3.Processus inflammatoires :

Parallèlement, la cellule de Kupffer est stimulée [11] par les lipopolysaccharides (LPS/endotoxémie), constituants principaux de la membrane externe des bacilles à Gram négatif, en provenance du tube digestif, dont la perméabilité est augmentée par les épisodes répétés de consommation importante d'alcool [12]. Le LPS active une cascade inflammatoire induite par la voie des récepteurs Toll intracellulaire et les récepteurs TLR4 à la surface de la cellule de Kupffer [9]. Son activation induit la production de ROS, de cytokines pro-inflammatoires et de TNF- α . [13]. Le TNF- α induit des lésions hépatiques par l'intermédiaire de deux récepteurs membranaires TNFR1 et TNFR2. À l'inverse, l'activation de la cellule de Kupffer produit un effet cytoprotecteur via l'interleukine-6 (IL-6) et l'IL-10 [12]. Ces deux cytokines anti-inflammatoires activent le facteur de transcription STAT3 de l'hépatocyte, des cellules endothéliales et des macrophages, à l'origine de la

transcription de facteurs anti-apoptotiques, antioxydants et pro-oncogéniques.

DIAGNOSTIC :

1.Présentation Clinique :

La présentation pathognomonique de l'HAA se manifeste fréquemment par un ictère récent apparu dans les 8 semaines dans un contexte de consommation excessive d'alcool de plus de 40 g/j pour les femmes et de plus de 60 g/j pour les hommes durant les 6 derniers mois. En cas d'abstinence récente, celle-ci doit être inférieure à 60 jours par rapport à l'apparition de l'ictère. Il peut s'associer à une insuffisance hépatique pouvant se traduire par des signes d'encéphalopathie hépatique en cas de forme sévère de l'hépatite alcoolique.

Cette présentation est accompagnée souvent par des signes de décompensation hépatique comme l'ascite, parfois une hémorragie par hypertension portale, voire un syndrome hémoréolique. Une fièvre est possible, devant faire rechercher une complication infectieuse dont la fréquence a été rapportée jusqu'à 25 % avant tout traitement [14]. Les infections spontanées du liquide d'ascite, les pneumopathies, les infections urinaires et les dermohypodermites sont les sites les plus fréquents à contrôler systématiquement.

2.Présentation biologique :

-La présentation biologique comporte une élévation modérée des transaminases prédominant sur l'AST avec des AST > 50 UI/L, mais AST < 400 UI/L, et un rapport AST/ ALT >1,5 qui oriente vers une cause alcoolique sans aucune autre valeur clinique ni pronostique [15], une hyperbilirubinémie dans les formes symptomatique avec une bilirubinémie > 51,3 μ mol/L.

-Dans les formes sévères, un allongement du temps de prothrombine, une hypoalbuminémie et une hypoplaquettose sont fréquemment observés.

-L'hyperleucocytose avec une prédominance de polynucléaires neutrophiles, classiquement décrite,

n'est pas constante, de même que le syndrome inflammatoire (élévation de la CRP). Le bilan complémentaire comportera une radiographie de thorax, une ponction d'ascite, un examen cyto bactériologique des urines et des hémocultures en cas de fièvre [16]

-Chez 20 % des patients présentant une altération des tests hépatiques d'origine éthylique, on retrouve une autre cause associée (3). Il est donc recommandé d'exclure d'autres pathologies susceptibles d'expliquer les anomalies biologiques objectivées, comme une cause biliaire, de chercher les hépatites virales, autoimmunes, cholangites biliaire et sclérosante, maladie de Wilson, une origine médicamenteuse (en particulier une intoxication au paracétamol), une maladie de surcharge, une néoplasie, un Budd-Chiari ou une origine ischémique [3,17,18].

3. Histologie :

Compte tenu de l'absence de spécificité de ces critères cliniques et biologiques, les experts recommandent une confirmation histologique afin de cibler les patients ayant réellement une hépatite alcoolique qui justifie une prise en charge spécifique (Etant donné que les troubles de l'hémostase et la présence d'une ascite sont fréquemment observées dans cette situation, la biopsie doit souvent être effectuée par voie transjugulaire. La décision de pratiquer la biopsie hépatique doit aussi tenir compte des disponibilités techniques locales. Sa réalisation, parfois différée, ne doit pas retarder l'instauration du traitement dans les formes sévères [2].

Les lésions histologiques d'ordre diagnostique fréquemment observées comprennent la présence d'un infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires neutrophiles, d'une ballonnisation des hépatocytes (œdème cellulaire lié aux atteintes membranaires), de corps de Mallory (inclusions cellulaires éosinophiles correspondant à des désorganisations du cytosquelette induites par l'alcool, et qui précèdent la mort cellulaire), d'une stéatose macrovacuolaire et de mégamitochondries [18,19,20].

L'histologie précise également la présence et l'extension de la fibrose, la plupart du temps au stade de cirrhose. Des informations d'ordre pronostique sont également apportées par l'étude histologique. Dans 20 à 30 % des cas, les signes d'hépatite alcoolique ne sont pas trouvés sur la biopsie hépatique de patients avec un score de Maddrey supérieur ou égal 32.

Afin d'obtenir une plus grande rigueur dans l'identification des patients ayant une hépatite alcoolique symptomatique, le consortium du NIAAA a proposé une classification diagnostique de l'hépatite alcoolique en trois degrés de certitude (18):

- hépatite alcoolique certaine : diagnostiquée cliniquement (ictère d'apparition récente, bilirubine totale > 50 micromol/L, AST > 50 UI/L, AST/ALT > 1,5, AST et ALT < 400 UI/L) et prouvée histologiquement ;
- hépatite alcoolique probable : diagnostiquée cliniquement, sans confirmation histologique, et sans facteur diagnostique confondant tel qu'un sepsis, utilisation de cocaïne, stigmates d'auto-immunité, prise de médicaments potentiellement hépatotoxiques dans les 30 derniers jours, évaluation de la consommation d'alcool incertaine.
- hépatite alcoolique possible : diagnostiquée cliniquement, sans confirmation histologique et avec au moins un des facteurs confondants notés ci-dessus.

4. Diagnostic différentiel :

Les diagnostics différentiels sont potentiellement nombreux (en théorie toute les causes d'ictère ou de décompensation de cirrhose) mais, pour la plupart, assez faciles à éliminer.

Un obstacle lithiasique ou tumoral sur les voies biliaires peut avoir une présentation similaire à celle d'une HAA, mais l'imagerie permet le plus souvent de redresser le diagnostic.

Les hépatites aiguës d'étiologies virales ou médicamenteuses se caractérisent par des cytolyses plus marquées (augmentation des transaminases à plus de 10xLSN) que ce que l'on observe en cas d'HAA.

Une cirrhose décompensée quelle que soit son origine

(virale, métabolique, auto-immune. . .) peut avoir une présentation clinique proche de celle d'une HAA. La documentation d'une autre cause d'hépatopathie chez un buveur excessif ne suffit cependant pas à exclure le diagnostic d'HAA du fait de la fréquence des hépatopathies d'origine mixte, notamment en cas d'hépatite C associée [21]. Dans ces situations, la biopsie a une place prépondérante pour orienter la prise en charge en gardant à l'esprit que les hépatopathies dysmétaboliques peuvent occasionner des lésions similaires à celles de l'HAA.

Un carcinome hépatocellulaire (CHC), localement évolué (multinodulaire ou infiltrant), peut mimer une HAA.

Un foie septique survenant chez un buveur excessif peut être difficile à distinguer d'une HAA d'autant plus que ces deux pathologies peuvent tout à fait coexister. La difficulté est similaire dans le cas d'une hémorragie digestive qui pourra induire une dégradation de la fonction hépatique chez un patient cirrhotique tout en sachant que l'HAA est, de son côté, susceptible d'aggraver une hypertension portale et de provoquer une rupture de varices œsophagiennes. Les patients ayant récemment saigné semblent cependant tirer peu de bénéfices du traitement spécifique de l'HAA [22].

SCORES PRONOSTIQUES :

Les paramètres de laboratoire se sont avérés plus prédictifs de résultat dans l'HA que les caractéristiques cliniques telles que l'ascite et l'encéphalopathie. La bilirubine sérique, créatinine et allongement du ratio international normalisé (INR) sont des indicateurs de la sévérité de l'HA.

Les scores pronostiques de l'hépatite alcoolique sont essentiellement destinés à définir le sous-groupe de patients ayant un mauvais pronostic (spontané ou sous traitement). Le premier score ayant démontré son intérêt clinique est le score de Maddrey [23], basé sur le temps de Quick et le taux de bilirubine totale :
score de Maddrey = $4,6 \times (\text{temps de Quick du patient}$

– temps de Quick du témoin) + (bilirubine totale en $\mu\text{mol/l})/17$. Un score supérieur ou égal à 32 définit l'hépatite alcoolique sévère. Il s'agit d'un score pronostique et non diagnostique. Il ne doit donc être calculé que chez un patient dont on sait qu'il a bien une hépatite alcoolique. Ce seuil de 32 détermine l'indication de la corticothérapie, ainsi qu'il prédit une survie spontanée à 28 jours significativement plus basse par rapport aux malades avec un score de Maddrey inférieur à 32 (24,39).

D'autres outils pronostiques que le score de Maddrey peuvent être utilisés pour définir la sévérité de l'hépatite alcoolique, notamment le score MELD [18,25,26], le score de Glasgow [27] et le score ABIC [28]. Ces scores restent néanmoins moins utilisés que le score de Maddrey, notamment en France. Globalement, l'ensemble des scores pronostiques basés sur la sévérité de l'hépatopathie au moment du diagnostic prennent en compte la bilirubine, la fonction rénale et les paramètres de coagulation.

Le score de Lille [29] est un score dynamique qui permet de définir la réponse au traitement en se basant sur l'évolution de la bilirubine totale au cours de la première semaine de la corticothérapie. Il s'agit d'un score qui fluctue entre 0 et 1 et qui prend en compte l'âge, le temps de Quick, l'albumine, la bilirubine, la présence d'une insuffisance rénale et la différence du taux de bilirubine entre l'initiation de la corticothérapie et le septième jour de traitement. Ce score permet d'identifier les patients non répondeurs au traitement si le score est $> 0,45$ au 7^{ème} jour de corticothérapie, il est corrélé à la mortalité à 6 mois et identifie les patients pour lesquels la poursuite de la corticothérapie plus de 7 jours n'est pas utile. Le score de Lille se calcule en ligne (<http://www.lillemodel.com>) ou par la formule : $3,19 - 0,101 \times (\text{âge en années}) + 0,147 \times (\text{albumine à J0 en g/l}) + 0,0165 \times (\text{différence entre la bilirubine au J0 et J7 en microM}) - (0,206 \times \text{Créatinine}) - 0,0065 \times (\text{bilirubine au jour 0 en microM}) - 0,0096 \times (\text{INR})$.

Le score de MELD (Model for End-stage Liver Disease) décrit initialement pour évaluer le pronostic des patients cirrhotiques avec une hypertension portale a été évalué chez des patients avec une hépatite alcoolique [30,31]. Dans ces études, le MELD était associé à la mortalité des patients évaluée à J30 ou à J90, Le seuil précis du score MELD pour définir une forme sévère reste encore mal défini et pourrait se situer entre 17 et 20 [2,32,39]. Le score MELD est plus utilisé dans les pays anglo-saxons. Il est important de noter que tous ces scores ont un but uniquement pronostique, et en aucun cas diagnostique.

TRAITEMENT :

Le traitement des patients souffrant d'une hépatite alcoolique symptomatique sévère nécessite souvent une admission dans un service à orientation hépatologique pour confirmer le diagnostic et sa sévérité, entreprendre le traitement médicamenteux, mettre en place le soutien nutritionnel et addictologique dans le but de limiter la morbi-mortalité à court terme.

Les patients les plus graves nécessitent des mesures réanimatoires sans délai. À long terme la stratégie de prise en charge passe par un suivi hépatologique mais aussi addictologique en vue d'obtenir une abstinence soutenue et prolongée.

1. Mesures générales :

Quelle que soit la gravité, l'abstinence d'alcool est la pierre angulaire du traitement et une prise en charge précoce est recommandée pour tous les patients atteints d'HA. Compte tenu du risque potentiel de l'encéphalopathie de Wernicke, une supplémentation en complexe vitaminique B1 et B6 est conseillé. D'autres approches générales comprennent le traitement de l'encéphalopathie hépatique (lactulose, rifaximine) et traitement d'ascite (restriction en sel). Les patients atteints d'HA sévère sont à risque de développer une insuffisance rénale aiguë (IRA) qui a un impact négatif sur la survie. Des Mesures visant à prévenir le développement d'une insuffisance rénale

sont donc recommandées. Ils comprennent l'évitement de diurétiques et de médicaments néphrotoxiques et expansion volumique si nécessaire.

Compte tenu de la prévention des saignements variqueux, il a été suggéré que l'utilisation de bêta-bloquants augmente le risque d'IRA [3,33].

2. Corticoïdes :

L'utilisation de corticostéroïdes pour traiter l'HA a été controversée, en raison des résultats divergents des études individuelles et méta-analyses [2,34,35]. Un grand essai randomisé multicentrique (STOPAH) a été menée au Royaume-Uni entre 2011 et 2014, chez des patients avec un diagnostic clinique de HA, afin de résoudre la polémique sur l'utilisation des corticoïdes ou la pentoxifylline (PTX) [2,35]. Cette étude a rapporté une limite réduction de la mortalité à 28 jours pour les patients traités par prednisolone 40 mg/jour par rapport aux patients témoins. Il est important de noter que le traitement par la prednisolone n'a apporté aucun avantage aux patients après un mois, ce qui a été confirmé par la suite dans une méta-analyse de réseau [2,36,39].

Les patients avec un score de Maddrey supérieur à 32, prédisent une mortalité plus élevée avec un diagnostic d'HA sévère. Les patients atteints d'HA sévère avec ou sans encéphalopathie hépatique sont considérés comme candidats à une cure courte de prednisolone en première ligne avec un grade A1 selon les guidelines européennes EASL 2018 et américaines AASLD 2019 [3,38,39], à la dose de 40 mg/j de prednisolone ou 32 mg/j de méthylprednisolone pendant 28 jours, suivi d'un arrêt soit progressif, soit sans décroissance.

3. Corticoïdes et N-acétylcystéine (bi-thérapie) :

La thérapie antioxydante présente un intérêt théorique dans le traitement des HA en raison des preuves croissantes que le stress oxydatif est une clé mécanisme de l'hépatotoxicité médiée par l'alcool.

La N-acétylcystéine par sa capacité à restaurer le niveau de glutathion cellulaire et son action anti-oxy-

-dante, a été testée dans le traitement de l'HA symptomatique sévère, seule et en combinaison. Dans ces différents essais, le NAC n'a pas augmenté la survie par rapport au traitement médical standard. Un essai français multicentrique a comparé les effets de l'association de NAC-prednisolone et prednisolone-placebo [3,39]. Dans cette étude, la mortalité à un mois était significativement plus faible dans le groupe NAC plus prednisolone par rapport au groupe prednisolone-placebo. A noter que le NAC combiné avec prednisolone, a également réduit de manière significative l'incidence du syndrome hépatorénal et des infections. Par conséquent, la combinaison de la NAC et de la prednisolone semblent améliorer le pronostic de patients atteints d'HA sévère. La NAC est perfusée les 5 premiers jours à la dose de 150mg/kg dans 250 ml de glucosé 5% en 30 à 45 minutes, puis 50mg/kg dans 500 ml de G5% en 4 heures, puis 100ml/kg en 16 heures, la troisième dose étant renouvelée du J2 au J5 [40].

4. Prise en charge addictologique :

La prise en charge addictologique est communément admise comme étant essentielle dans l'HAA [3] ; cependant, peu d'études se sont intéressées à l'évaluer tant elle est implicitement recommandée, alors que dans les faits compte tenu du pronostic vital engagé, la part somatique éclipsé souvent la part addictologique dans les premières semaines de la prise en charge médicale. Ainsi, les traitements addictologiques de référence (acamprosate et naltrexone) n'ont pas bénéficié d'évaluation dans l'HAA, même si le baclofène, une ancienne molécule remise au goût de l'addictologie. Il n'y a pas à ce jour de données chez des patients cirrhotiques Child-Pugh C avec une hépatite alcoolique symptomatique sévère [41].

5. Prise en charge nutritionnelle :

La malnutrition est couramment associée à la cirrhose et à sa sévérité [3,42]. Plusieurs études ont mis en évidence que la malnutrition est présente chez presque tous les patients atteints d'HA sévère, et est

associée à un mauvais pronostic [43]. La supplémentation nutritionnelle est un point essentiel de la stratégie globale de prise en charge de l'hépatite alcoolique symptomatique sévère. L'apport calorique de l'alcool et les volumes ingérés, sont anorexigènes induisant fréquemment une dénutrition. De plus l'alimentation per os est souvent altérée.

L'ESPEN («European Society for Clinical Nutrition and Metabolism») recommande un apport de 35-40 kcal/kg de masse corporelle par jour et un apport protéique de 1,2-1,5 g/kg de masse corporelle par jour chez les patients atteints d'HAA [6, 19]. Ces apports sont difficiles à atteindre, mais jouent un rôle important; en effet, les patients ayant un apport inférieur à 21,5 kcal/kg/j ont une majoration significative de la mortalité [42].

6. Autres traitements non validés :

Parmi les autres traitements, la pentoxifylline est un inhibiteur de la phosphodiesterase et de la synthèse du TNF- α . Son utilisation dans l'HAA sévère résultait de l'amélioration de la survie intra-hospitalière dans un essai randomisé en double insu, avec moins de syndrome hépatorénal [44]. Cependant, les six essais suivants et plusieurs méta-analyses n'ont pas permis de démontrer une supériorité de la pentoxifylline dans l'HAA, que ce soit seule ou associée aux corticostéroïdes versus placebo ou versus corticostéroïdes [37,45,31]. Avec l'ensemble de ces données, la pentoxifylline n'est plus recommandée selon les guidelines de l'EASL 2018 [3].

Du fait de la constatation de taux élevés de TNF- α dans les modèles animaux et chez les patients avec une HAA sévère, des stratégies de traitement anti-TNF- α ont fait l'objet d'essais cliniques. Malheureusement, tous les essais utilisant un anti-TNF- α (Infliximab ou Etanercept) seul ou en association aux corticoïdes ont montré un surcroît d'infection ou une surmortalité dans le groupe anti-TNF- α [46,47]. Ainsi, les anti-TNF- α seuls ou associés aux corticostéroïdes ne sont pas indiqués dans l'HAA [45].

Une autre stratégie cible la régénération hépatique qui paraît défailante dans l'HAA sévère [48]. Plusieurs études ont testé le facteur de croissance des granulocytes (G-CSF) connu pour induire l'expression de l'Hepatocyte Grow Factor (HGF) sanguin et intrahépatique [49]. Deux essais thérapeutiques randomisés indiens comparant la combinaison G-CSF plus pentoxifylline versus pentoxifylline seule ont montré une meilleure survie à J90 dans le groupe avec le G-CSF- corticostéroïdes versus corticostéroïdes seuls, l'effet du G-CSF n'a pas été démontré sur la survie à trois mois ni sur la fonction hépatique [50]. Ainsi, l'utilisation du G-CSF dans l'HAA n'est pas indiquée en soins courants [3].

7. Epuration extra-hépatique :

Les procédures de soutien extracorporel du foie peuvent éliminer certaines molécules circulantes endommagées, elles ont donc un intérêt potentiel chez les patients atteints d'HA sévère. Quelques données préliminaires encourageantes sur la dialyse à l'albumine ont été rapportées chez des patients avec HA sévère [3].

Ces données montrent l'absence probable d'efficacité de la dialyse sur colonne d'albumine avec le système MARS dans le traitement de l'HAA sévère [3].

8. Transplantation hépatique :

La transplantation reste le seul traitement des maladies hépatiques terminales [3]. Précédemment, une attente de 6 mois d'abstinence était recommandée avant d'envisager la transplantation, après qu'une méta-analyse ait étudié la nécessité d'attendre 6 mois de sevrage alcoolique avant de transplanter un patient souffrant d'une HAA [51].

Les raisons d'une telle attente sont multiples [52] : espoir de l'amélioration de la fonction hépatique, crainte d'une récurrence de consommation d'alcool post-greffe, pénurie d'organes, problème d'équité [51]. L'analyse a montré que pour les patients sélectionnés avec une HA symptomatique sévère, le taux de rechute alcoolique post-transplantation était de 14 %

(intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % = 8-23) et la survie à 6 mois en moyenne de 80 % (IC 95 % = 69-88). Ces taux sont comparables à ceux des patients transplantés pour cirrhose éthylique [51].

Depuis quelques années et grâce à une étude novatrice, Mathurin et coll. ont montré que la transplantation avant les 6 mois d'abstinence était tout à fait pertinente [53].

Les patients étaient sélectionnés selon les critères suivants : HAA sévère en tant que premier événement de décompensation hépatique, soutien des membres de la famille proche, absence de maladie grave co-existante ou de trouble psychiatrique grave, accord des patients (avec le soutien des membres de la famille) ainsi que l'adhésion des patients à une abstinence totale pendant toute leur vie [53]. Comme discuté dans un autre article [52], il faut noter que l'application stricte de la règle exigeant 6 mois de sobriété peut être désavantageuse pour ces patients, puisque 70 à 80 % d'entre eux décèdent au cours de cette période [53]. Malgré un sevrage en hospitalisation, le pourcentage de patients non transplantés qui consomment à nouveau de l'alcool après une HAA n'est pas négligeable. Dans sa cohorte lilloise, Louvet et coll. montrent qu'environ 25 % des patients présentent une rechute dans leur consommation d'alcool après 1 an, et 35 % après 3 ans [54].

LES INFECTIONS DANS L'HÉPATITE ALCOOLIQUE :

Les infections sont fréquentes chez les patients avec une HAA. Une étude rapporte 25,6 % d'infections constatées dès l'admission à l'hôpital, avant tout traitement (dont 44,4 % d'infections du liquide d'ascite, 12,7 % de pneumopathies, 31,7 % d'infections urinaires et 11,2 % d'autres sites) [39]. L'infection, si elle est contrôlée par antibiotique, ne contre-indique pas formellement les corticostéroïdes. Une question rémanente est la crainte du risque d'infection pendant le traitement par corticostéroïdes. Dans l'essai STOPAH,

les infections survenaient dans 13 % des cas dans le groupe ayant reçu les corticostéroïdes contre 7 % parmi les patients sans corticostéroïdes ($p = 0,002$) [37]. Dans une autre étude, les infections survenaient dans 23,7 % des cas traités par corticostéroïdes [39], mais plus que la responsabilité directe des corticostéroïdes, la réponse au traitement avec un modèle de Lille inférieur ou égal à 0,45 était un élément clé avec moins d'infections par rapport aux patients non répondeurs (11,1 versus 42,5 % ; $p < 0,000001$) [39]. Enfin, des infections fongiques ou des pneumocystoses sont également possibles, de diagnostic difficile et survenant chez des patients avec un MELD élevé [39].

CONCLUSION :

L'HAA est une maladie grave qui se manifeste par un ictère chez un patient avec une histoire récente d'abus d'alcool. La prise en charge est axée sur le sevrage en alcool et la nutrition. Une corticothérapie est instaurée si le score de Maddrey est supérieur à 32 et en l'absence d'infection non traitée ou non contrôlée. Le score de Lille est mesuré au septième jour du traitement et les corticoïdes ne sont poursuivis 28 jours qu'en cas de score de Lille inférieur à 0,45. Actuellement, aucun traitement médicamenteux n'a permis d'améliorer la mortalité au long cours. La transplantation doit être envisagée en cas d'évolution défavorable et après discussion multidisciplinaire. Des médicaments novateurs sont actuellement en cours d'études pour améliorer le pronostic de cette affection.

RÉFÉRENCES :

1. Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès [site Internet]. Kremlin-Bicêtre : Institut national de la santé et de la recherche médicale. Consultable sur : <http://www.cepidc.vesinet.inserm.fr/> [accès le 12 janvier 2012].
2. Association Française pour l'Étude du Foie - AFEF, Prise en charge des maladies liées à l'alcool, Janvier 2021

3. European Association for the Study of the Liver. — EASL clinical practice guidelines : management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*, 2018, 69, 154-181.
4. Ciocan D, Rebours V, Voican CS, Wrzosek L, Puchois V, Cassard AM, Perlemuter G, (2018) Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Sci Rep* 8: 4822
5. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, Bosch A, Bruneau A, Ferrere G, Puchois V, Martin JC, Lepage P, Le Roy T, Lefèvre L, Langelier B, Cailleux F, González-Castro AM, Rabot S, Gaudin F, Agostini H, Prévot S, Berrebi D, Ciocan D, Jousse C, Naveau S, Gérard P, Perlemuter G, (2016) Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 65: 830–839
6. Albano E, Clot P, Morimoto M, Tomasi A, Ingelman-Sundberg M, French SW, (1996) Role of cytochrome P4502E1-dependent formation of hydroxyethyl free radical in the development of liver damage in rats intragastrically fed with ethanol. *Hepatology* 23: 155–163
7. Hirano T, Kaplowitz N, Tsukamoto H, Kamimura S, FernandezCheca JC, (1992) Hepatic mitochondrial glutathione depletion and progression of experimental alcoholic liver disease in rats. *Hepatology* 16: 1423–1427
8. Oh SI, Kim CI, Chun HJ, Park SC, (1998) Chronic ethanol consumption affects glutathione status in rat liver. *J Nutr* 128: 758–763
9. Lands WE, (1995) Cellular signals in alcohol-induced liver injury: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 19: 928–938
10. Colell A, García-Ruiz C, Miranda M, Ardite E, Mari M, Morales A, Corrales F, Kaplowitz N, Fernández-Checa JC, (1998) Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. *Gastroenterology* 115: 1541–1551

11. Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG, (1994) Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. *Hepatology* 20: 453–460
12. Mathurin P, Deng QG, Keshavarzian A, Choudhary S, Holmes EW, Tsukamoto H, (2000) Exacerbation of alcoholic liver injury by enteral endotoxin in rats. *Hepatology* 32: 1008–1017
13. Pritchard MT, McMullen MR, Stavitsky AB, Cohen JI, Lin F, Edward Medof M, Nagy LE, (2007) Differential contributions of C3, C5, and decay-accelerating factor to ethanol-induced fatty liver in mice. *Gastroenterology* 132: 1117–1126
14. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, CanvaDelcambre V, Deltenre P, Mathurin P, (2009) Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 137: 541–548
15. O’Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, (2010) Alcoholic liver disease. *Hepatology* 51: 307–328
16. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium, (2013) Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 144: 1426–1437, 1437.e1-9
17. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al.— ACG clinical guideline : alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113, 175-194.
18. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP et al.— Standard definitions and common data elements for clinical trials in patients with alcoholic hepatitis : recommendation from the niaaa alcoholic hepatitis consortia. *Gastroenterology*, 2016, 150, 785-790
19. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-69.
20. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;57:399-420.
21. Trabut JB, Pol S. Hépatite C chez l’insuffisant rénal chronique (dialysé et transplanté rénal) et chez le consommateur d’alcool. In: Marcellin P, Asselah T, editors. Hépatites virales. Doin: Rueil-Malmaison; 2008, p. 141–63.
22. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990;113:299–307.
23. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193-9.
24. Degre D, Stauber RE, Englebert G, Sarocchi F, Verset L, Rainer F, et al. Long-term outcomes in patients with decompensated alcohol-related liver disease, steatohepatitis and Maddrey’s discriminant function <32. *J Hepatol*. 2020;72(4):636-42.
25. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-8.
26. Srikrueja W, Kyulo NL, Runyon BA, et al. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepato I* 2005;42:700-6.
27. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174-9.
28. Dominguez M, Rincon D, Abraldes JG, et al. A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747-56.
29. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids.

Hepatology 2007;45:1348-54

30. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Hezam A, Gorla O, Tramier B, Chatelain D, Dupas JL, (2008) Antioxydants plus corticostéroïdes dans le traitement de l'hépatite alcoolique sévère : la question est toujours ouverte. *J Hepatol* 49: 147–148 (author reply 148. doi: 10.1016/j.jhep.2008.04.003. Epub 2008 Apr 28)

31. Whitfield K, Rambaldi A, Wetterslev J, Gluud C, (2009) Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD007339 (doi: 10.1002/14651858.CD007339.pub2)

32. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KV, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2005;41(2):3538.

33. Serste T, Njimi H, Degre D, Deltenre P, Schreiber J, Lepida A, et al. The use of beta-blockers is associated with the occurrence of acute kidney injury in severe alcoholic hepatitis. *Liver Int* 2015;35:1974–1982.

34. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990;113:299–307.

35. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113–118.

36. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372:1619–1628.

37. Singh S, Murad MH, Chandar AK, Bongiorno CM, Singal AK, Atkinson SR, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;149:958–970, e912.

38. Crabb DW, Szabo G, Mellinger JL, et al. Diagnosis

and treatment of alcohol-associated Liver diseases : 2019

Practice guidance From the American Association for the Study Of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;71

39. Eric NGUYEN-KHAC, Service d'hépatogastro-entérologie, CHU Amiens-Picardie, Hépatite alcoolique : Quelle prise en charge ? . POST'U 2022

40. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, Tramier B, Dewaele F, Ghrib S, Rudler M, Carbonell N, Tossou H, Bental A, Bernard-Chabert B, Dupas JL; AAHNAC Study Group, (2011) Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 365: 1781–1789

41. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, Abenavoli L, D'Angelo C, Caputo F, Zambon A, Haber PS, Gasbarrini G, (2007) Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 370: 1915–1922

42. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285–294.

43. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, Morgan TR, Nemchausky BA, Tamburro CH, et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. *J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:258–265.

44. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O, (2000) Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 119: 1637–1648

45. Louvet A, Thursz MR, Kim DJ, Labreuche J, Atkinson SR, Sidhu SS, O'Grady JG, Akriviadis E, Sinakos E, Carithers RL, Ramond MJ, Maddrey WC, Morgan TR, Duhamel A, Mathurin P, (2018) Corticosteroids reduce risk of death within 28 days for patients with severe alcoholic hepatitis, compared with pentoxifylline

line or placebo—a meta-analysis of individual data from controlled trials. *Gastroenterology* 155: 458–468.e8

46. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, Davion T, Oberti F, Broët P, Emilie D; Foie-Alcool group of the Association française pour l'étude du foie, (2004) A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 39: 1390–1397

47. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, Boardman L, Gores GJ, Harmsen WS, McClain CJ, Kamath PS, Shah VH, (2008) A randomized, double-blinded, placebocontrolled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 135: 1953–1960

48. Dubuquoy L, Louvet A, Lassailly G, Truant S, Boleslawski E, Artru F, Maggioro F, Gantier E, Buob D, Leteurtre E, Cannesson A, Dharancy S, Moreno C, Pruvot FR, Bataller R, Mathurin P, (2015) Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. *Gut* 64: 1949–1960

49. Spahr L, Lambert JF, Rubbia-Brandt L, Chalandon Y, Frossard JL, Giostra E, Hadengue A, (2008) Granu-

locyte-colony stimulating factor induces proliferation of hepatic progenitors in alcoholic steatohepatitis: a randomized trial. *Hepatology* 48: 221–229

50. Spahr L, Chalandon Y, Terraz S, Kindler V, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Breguet R, Lanthier N, Farina A, Passweg J, Becker CD, Hadengue A, (2013) Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with decompensated alcoholic liver disease: a randomized controlled trial. *PLoS One* 8: e53719

51. Marot A, Dubois M, Trépo E, et al.— Liver transplantation for alcoholic hepatitis : a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*, 2018, 13, e0190823.

52. Detry O, Meurisse N, Lamproye A, et al.— Problématique de la transplantation hépatique chez le patient alcoolique. *Rev Med Liege*, 2019, 74, 332- 335.

53. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, et al.— Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*, 2011, 365, 1790-1800.

54. Louvet A, Labreuche J, Artru F, et al.— Main drivers of outcome differ between short term and long term in severe alcoholic hepatitis : a prospective study. *Hepatology*, 2017, 66, 1464-1473

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.

Ingestion de corps étrangers en milieu carcéral : quelle prise en charge?

F. Haddad; F. Mezouari; F. El Rhaoussi; M. Tahiri ; W. Hliwa; A. Bellabah; W. Badre
Service d'Hépto-Gastro-Entérologie – CHU Ibn Rochd- Casablanca

RÉSUMÉ :

L'ingestion volontaire de corps étrangers est une situation fréquente dans le milieu carcéral. Le but de notre travail est de montrer le rôle primordial que joue l'endoscopiste dans l'extraction en urgence des corps étrangers dangereux notamment les piles électriques. Il s'agit d'un patient de 39 ans, sans antécédents pathologiques, admis pour ingestion de cinq piles électriques. L'abdomen sans préparation et le scanner abdominal confirmaient la présence des corps étrangers. L'extraction est faite sans complications par la fibroscopie oeso-gastroduodénale couplée à l'anse Dormia et diathermique. Le malade a quitté le service avec un suivi psychiatrique. Le type de corps étrangers ingérés dans un milieu carcéral varie et dépend surtout de l'environnement carcéral. La présence de troubles psychiatriques et la recherche de moyens d'hospitalisation sont les principales causes d'ingestion de corps étrangers en milieu carcéral. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire. Les clichés standards de radiologie ne sont recommandés qu'en cas de corps étrangers radio-opaques, d'aliments osseux ou d'objets de type inconnu. Une tomodensitométrie est recommandée, si une intervention chirurgicale est envisagée en cas de complications. Les indications de réalisation de la fibroscopie oeso-gastro-duodénale sont définies en fonction du type de corps étranger et de sa localisation ainsi le matériel d'extraction disponible doit être varié afin de s'adapter aux conditions de l'endoscopie. Il est intéressant de souligner l'importance de l'éducation et du suivi psychologique de la population carcérale.

INTRODUCTION :

L'ingestion de corps étrangers (CE) accidentelle ou volontaire est une situation fréquente et multifactorielle,

souvent en milieu carcéral et psychiatrique.

L'ingestion de corps étrangers est volontaire dans le milieu carcéral. Les CE ingérés peuvent être dangereux par leur localisation ou leur nature, ce qui rend leur extraction endoscopique parfois urgente. Le but de notre cas clinique est de montrer le rôle primordial que joue l'endoscopiste dans l'extraction en urgence des corps étrangers tels que les piles électriques. [1]

CAS CLINIQUE :

Un prisonnier de 39 ans est admis au service de Gastro-Entérologie pour ingestion de cinq piles électriques de taille variable. Aucune notion de pathologie psychiatrique ni de maladie œsophagienne n'a été notée. A l'admission le patient rapporte une douleur périombilicale. L'examen clinique retrouve un patient apyrétique, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, un abdomen souple et une sensibilité périombilicale, sans défense ni contracture. L'abdomen sans préparation et le scanner abdominale (figure 1) confirmaient la présence de cinq corps étrangers. Les examens biologiques : numération formule sanguine, bilan hydro électrolytique, taux de prothrombine, urée, créatinémie : étaient corrects.



Figure 1: l'abdomen sans préparation et le scanner abdominal de notre patient

L'ablation de quatre corps étrangers est faite par la fibroscopie oeso-gastroduodénale couplée au matériel d'extraction notamment l'anse Dormia et diathermique (figure 2). Il n'a pas été noté de complication après le geste endoscopique. La cinquième pile a été évacuée spontanément dans les selles. L'ASP (Abdomen sans préparation) de contrôle ne retrouve plus de pile au niveau du tube digestif (figure 3). Le malade a quitté le service avec un suivi psychiatrique.

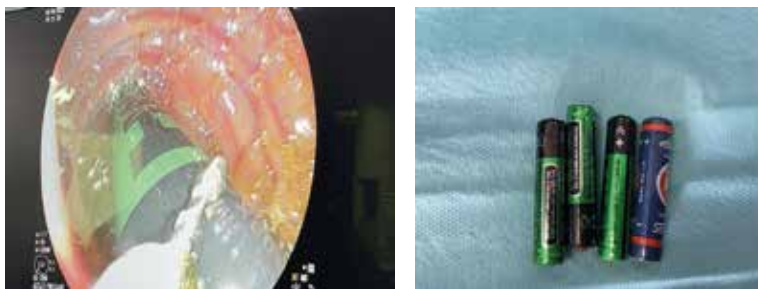


Figure 2: images des corps étrangers en per-endoscopie et après extraction



Figure 3 : Abdomen sans préparation après extraction

DISCUSSION :

L'ingestion de corps étrangers dans la population carcérale au Maroc est mal répertoriée. Les ingestions volontaires sont le plus souvent des corps étrangers tranchants ou piquants. Il est important de retenir que dans 80 à 90 % des cas les corps étrangers passent spontanément l'ensemble du tube digestif sans complication. Ils nécessitent des manœuvres endoscopiques d'extraction dans 10 à 20 % des cas et une chirurgie dans moins de 1 % des cas [2].

Le type de corps étrangers ingérés dans un milieu carcéral varie d'un pays à un autre et dépend surtout

de l'environnement carcéral [3,4,5]. Ces objets avalés sont le plus souvent disponibles dans leur milieu carcéral [4]. En Tunisie, les détenus avalent principalement des languettes de chaussure [3]. En Corée du Sud, ce sont des fils métalliques de ventilateurs, des stylos et leurs accessoires, des aiguilles et des brosses à dent [4]. En Irlande, ce sont essentiellement des lames de rasoirs et des piles [5]. Dans une étude française les corps étrangers ingérés étaient des lames de rasoirs, des manches de fourchettes, des dents de fourchettes, des manches de cuillères et des dos de cuillères [6]. Dans notre étude, les objets avalés par le détenu étaient des piles électriques.

La présence de troubles psychiatriques et la recherche de moyens d'hospitalisation sont les principales causes d'ingestion de corps étrangers en milieu carcéral [4,5]. Dans notre cas, le détenu a ingéré des corps étrangers dans un but de chantage. Le diagnostic est habituellement facile chez l'adulte et repose sur l'interrogatoire. L'ingestion entraîne des douleurs rétrosternales, odynophagie, dysphagie. L'hypersialorhée et l'aphagie, y compris aux liquides, sont souvent synonymes d'obstruction œsophagienne complète. Les signes de complication à chercher sont : une fièvre, une tachycardie, un emphysème sous cutané, une tuméfaction cervicale, une anomalie auscultatoire pulmonaire, un syndrome occlusif, un ventre péritonéal. Les clichés standards de radiologie ne sont recommandés qu'en cas de corps étrangers radio-opaques, d'aliments osseux ou d'objets de type inconnu. Ils sont aussi recommandés lors d'une suspicion de complication. Cependant, si une intervention chirurgicale est envisagée, la tomodensitométrie est à privilégier [2]. Dans le cas illustré, le patient a fait l'objet d'une radiographie de l'abdomen sans préparation, et d'un scanner abdominal ce dernier a révélé deux corps étrangers au niveau de l'estomac, deux corps étrangers au niveau du duodénum et un corps étranger au niveau du colon ascendant.

L'ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy)

recommande une œsophagoduodéno-scopie thérapeutique urgente (de préférence dans les 2 heures, mais au plus tard dans les 6 heures) pour les corps étrangers induisant une obstruction œsophagienne complète, et pour les objets pointus aigus ou les piles dans l'œsophage. Nous recommandons l'œsophagoduodéno-scopie thérapeutique urgente (dans les 24 heures) pour d'autres corps étrangers œsophagiens sans obstruction complète et pour les corps étrangers dans l'estomac tels que les objets pointus aigus, les aimants, les piles et les objets volumineux/longs. Nous suggérons une œsophagoduodéno-scopie thérapeutique non urgente (dans les 72 heures) pour les corps étrangers émoussés de taille moyenne dans l'estomac.

Dans notre étude, le patient a bénéficié d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale sous sédation dans les 24 heures après l'ingestion des piles électriques. En effet la sédation est recommandée, au mieux à type d'anesthésie générale, notamment chez les patients non coopérants ou à risque d'inhalation. La protection des voies respiratoires est également une recommandation forte [1]. Le matériel d'extraction disponible doit être très varié pour pouvoir s'adapter rapidement aux conditions de l'endoscopie : pinces « dents de rat » ou « crocodile » et anses diverses (anses à polypectomie, anses à panier de type Dormia) [7]. Une récente revue expose clairement les indications préférentielles de chaque instrument [8], des capuchons en plastique et éventuellement un overtube peuvent être utilisés pour l'extraction des CE acérés. L'extraction chirurgicale des CE ingérés garde toujours sa place dans des indications rigoureuses, notamment en cas de complications aiguës nécessitant une intervention thérapeutique d'urgence.

CONCLUSION :

L'ingestion de corps étranger est fréquente et volontaire dans le milieu carcéral. Elle se caractérise par la multiplicité des corps étrangers.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale permettra

d'extraire les CE du tractus digestif supérieur et de faire le bilan lésionnel exact. En cas de complication l'intervention chirurgicale est nécessaire. L'éducation de la population carcérale est importante et le suivi psychologique doit être incontournable.

RÉFÉRENCES :

- [1] Haennig A, Bournet B, Jean-Pierre O, et al. Conduite à tenir devant une ingestion de corps étrangers. *Hepato Gastro Oncol Dig* 2011 ; 18 : 249-57
- [2] Birk M, Bauerfeind P, Deprez P, et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2016 ; 48 (5) : 489-96.
- [3] Mouelhi L, Debbeche R, Bouzaidi S, Ben Yedder J, Trabelsi S, Najjar T. Extraction des corps étrangers du tractus digestif haut par voie endoscopique : expérience d'un service de gastro-entérologie. A propos de 92 cas. *J Afr Hepato Gastroenterol* 2008 ; 2 : 18-21.
- [4] Lee TH, Kang YW, Kim HJ, Kim SM, Im EH, Huh KC, Choi YW, Kim TH, Lee OJ, Jung UT. Foreign Objects in Korean Prisoners. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2007 ; 22: 275-8.
- [5] Bisharat M, O'Donnell M, Gibson N, Mitchell M, Refsum SR, Carey PD, Spence RA, Lee J. Foreign Body Ingestion in Prisoners – The Belfast Experience. *Ulster Med J* 2008; 77 (2): 110-4.
- [6] M djodjo1, k botti1, kmev ebouat1, p ohayon2, h yapo-etté1, g qautrehommeprise en charge médicale des détenus ayant ingéré volontairement des corps étrangers: expérience de l'ucsa de la maison d'arrêt de nice relative a 83 corps étrangers ingerés. *revintscméd* 2013; 15,3:171-177 © educi 2013
- [7] Mosca S, Manes G, Martino R, Amitrano L, Bottino V, Bove A, et al. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract: report on a series of 414 adult patients. *Endoscopy* 2001;33:692–6.
- [8] Chauvin A. Management and endoscopic techniques for digestive foreign body and food bolus impaction. *Dig Liver Dis* 2013 ; 45 (2013) : 529-542.

Hémorragie digestive par expulsion de colle biologique après obturation endoscopique de varice gastrique

F.Zahra Cheikhna, Nabila Elgasmi, Mohammed Tahiri, F.Zahra ElRhaoussi, Fouad Haddad, Wafaa Hliwa, Ahmed Bellabah, Wafaa Badre
Service de Gastro-entérologie, Ibn Rochd, Casablanca

RÉSUMÉ

L'hémorragie digestive par rupture de varices gastriques est une complication redoutable de l'hypertension portale. L'obturation des varices gastriques à la colle biologique est actuellement le traitement de choix des hémorragies digestives par rupture de varices gastriques. Plusieurs complications liées à ce geste ont été rapportées, l'hémorragie digestive par expulsion de colle biologique après encollage des varices gastriques est une complication rare.

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 65 ans suivie pour cirrhose d'étiologie non encore déterminée (Child B), en décompensation hémorragique et ascitique sous bêtabloquant et diurétique ayant bénéficié d'une séance d'encollage biologique de varices gastriques (3 mois) avant son admission pour hémorragie digestive haute faite d'hématémèse et méléna ; la FOGD a objectivé des VO grade 2 sans signe rouge avec une ulcération au sein d'une varice gastrique (GOV2) siège d'un saignement actif en rapport avec l'expulsion de colle biologique. La patiente a bénéficié d'une transfusion de 2 culots globulaires et mise sous sandostatine bolus de 50 µg puis 50 µg/h avec un encollage biologique par injection d'un mélange contenant 1ml d'histoacryl et de lipiodol en un seul point de la GOV2 sans incidents immédiats.

L'obturation des varices gastriques par colle biologique semble être un moyen thérapeutique sûr et efficace, à court et à long terme, en prophylaxie secondaire de l'hémorragie par rupture de varice gastrique. L'embolie systémique constitue la complication la plus redoutable mais l'hémorragie digestive après expulsion de colle est une complication rare, grave et nécessite le plus souvent un geste endoscopique d'hémostase.

Mots clés : hémorragie digestive haute, varice gastrique, colle biologique, hypertension portale, expulsion de colle biologique.

INTRODUCTION :

L'hémorragie digestive liée à l'HTP par rupture de varices est la complication la plus pourvoyeuse de décès au cours de la cirrhose avec une mortalité avoisinant 20% [1][2]. Environ (4%) des patients cirrhotiques ont des varices gastriques objectivées à la fibroscopie oeso-gastro-duodénale de dépistage. Le développement de varice gastrique semble être plus fréquent en cas d'hypertension portale (HTP) non cirrhotique [3].

L'obturation endoscopique par injection de colle biologique est le traitement recommandé pour l'hémostase en urgence et l'éradication des varices gastriques fundiques, qu'il s'agisse de varices fundiques isolées (IGV1) ou en connexion avec les varices œsophagiennes (GOV2) [4]. La sclérose de ces varices par injection de butyl-cyanoacrylate (Histoacryl®) dilué avec le lipiodol en est le traitement de choix. Les varices gastriques sous-cardiales (GOV1) sont habituellement traitées par ligature endoscopique. Cette colle agit comme un adhésif tissulaire qui polymérise au contact du sang dans une varice gastrique. Plusieurs complications ont été rapportées [5], une hémorragie digestive suite à l'expulsion de colle biologique après encollage des varices gastrique est une entité qui est rare.

OBSERVATION :

Il s'agit d'une patiente âgée de 65ans suivie pour cirrhose d'étiologie non encore déterminée (Child B), en décompensation hémorragique et ascitique sous diurétique et bêtabloquant ayant bénéficié d'une séance d'encollage biologique de varices gastriques

(3 mois) avant son hospitalisation. Elle a été admise dans notre service pour hémorragie digestive haute faite d'hématémèse et méléas. L'examen à l'admission a retrouvé une patiente consciente avec une tension artérielle à 10 /6 cm Hg, une tachycardie à 110Batt/min une pâleur cutanéomuqueuse généralisée. L'examen abdominal a mis en évidence un syndrome d'épanchement péritonéal, et des méléas au toucher rectal. Le bilan biologique a objectivé une anémie hypochrome microcytaire avec une hémoglobine à 5,5g /dl, thrombopénie à 57000, TP=58% facteur V=44%, bilan infectieux négatif. La FOGD a objectivé des varices œsophagiennes grade 2 sans signe rouge, avec une ulcération au sein d'une varice gastrique(GOV2) siège d'un saignement actif en rapport avec l'expulsion de colle biologique (Figure 1). La patiente a été transfusée de 2 culots globulaires iso groupe et a été mise sous octréotide (sandostatine®) à la dose de 50 µg/h après un bolus de 50 µg. Après stabilisation de son état hémodynamique et traitement vasoactif, elle a bénéficié d'une séance d'encollage biologique par injection d'un mélange contenant 1ml d'histoacryl et de lipiodol en un seul point de la varice sans incidents immédiats. Un cliché d'abdomen sans préparation a été réalisé pour vérifier le bon emplacement du mélange dans le fond de l'estomac (figure 2).l'évolution a été marquée par un tarissement du saignement avec une nette amélioration clinique et biologique.



Figure 1: ulcération avec expulsion de colle



Figure 2: Hémorragie en rapport avec l'expulsion de colle biologique



Figure 3: ASP réalisé après injection du colle pour vérifier le bon emplacement du mélange dans le fond de l'estomac

DISCUSSION :

L'hémorragie variqueuse par rupture de varices gastrique est une complication rare mais grave de l'hypertension portale. Elle est estimée par certains auteurs à 10% [6]. L'injection endoscopique du N-butyl-2-cyanoacrylate a été approuvée comme traitement efficace des hémorragies variqueuses gastriques. [7]. Ce traitement efficace est tout de même imparfait avec 5 à 10% de récives et de complications graves, voire fatales.[8]

Sohendra et al [9] ont rapporté pour la première fois en 1986 que les saignements dus aux varice gastriques pouvaient être contrôlés par sclérothérapie à l'aide de l'agent adhésif tissulaire (cyanoacrylate de butyle). Depuis lors, plusieurs auteurs ont utilisé différents agents sclérosants pour réaliser l'hémostase des varices gastriques hémorragiques, notamment le cyanoacrylate de N-butyl-2 (histoacryl) [10], [11], le

cyanoacrylate de 2-octyle [12], l'injection d'oléate d'éthanolamine [13], [14], le thrombine [15] et le tétradécylsulfate de sodium [16]. Cependant, le cyanoacrylate de N-butyle 2 est le seul agent promoteur. L'injection de cyanoacrylate peut atteindre une hémostase primaire chez 70% à 95% des patients présentant une hémorragie aiguë de varice gastrique, avec un taux de récurrence hémorragique précoce allant de 0% à 28% en 48 h [17] [18].

Parmi les complications potentielles de l'obturation par colle, la fièvre avec des épigastries ont été décrites, disparaissant généralement spontanément quelques heures après l'acte. Une translocation bactérienne avec risque de péritonite et de médiastinite a été également rapportée dans la littérature. Une des complications les plus graves, mais très rares, de l'obturation est l'embolie systémique (pulmonaire, cérébrale, splénique...) [1]. Son incidence est estimée à 0,2% [19]. On rapporte également des cas de thrombose extensive (thrombose porte, thrombose de la veine splénique...), Les ulcérations avec expulsion de colle sont tardives, apparaissant 2 semaines à 3 mois après les injections; de ce fait, elles n'exposent pas au risque de récurrence hémorragique. [20],

L'expulsion de coulée de butyl-2-cyanoacrylate commence généralement 1 mois après le traitement et la majeure partie de l'expulsion de coulée de colle se produit pendant 3 mois après l'injection. Une nouvelle hémorragie après l'injection de colle peut survenir en raison d'une expulsion précoce, ou de la présence d'autres varices non oblitérées. [21]

Dans une étude réalisée par Cheng et al [22], axée sur les complications graves de l'obturation endoscopique des varices gastriques avec un adhésif tissulaire , 51 événements indésirables chez 753 patients traités (6,7%) ont été sollicités, et 33 (4,4%) d'entre eux étant des récurrences hémorragiques précoces liés à l'expulsion de colle dans les 3 mois. Sharma et al ont rapporté des saignements tardifs d'un ulcère de colle [21]. Choudhuri et al ont identifié une ulcération des varices

gastriques chez 32 des 170 patients injectés, mais n'y ont pas attribué de morbidité spécifique. [23]

Notre patiente s'est présentée 3 mois après l'encollage de varice gastrique dans un tableau d'hémorragie haute fait d'hématémèse et de mélénas de très grande abondance nécessitant une transfusion sanguine. La FOGD objectivant un saignement actif au sein de la varice encollée en rapport avec l'expulsion de la colle biologique. L'hémorragie abondante après expulsion de colle biologique a été rarement décrite dans la littérature.

CONCLUSION :

L'obturation des varices gastriques par colle biologique semble être un moyen thérapeutique sûr et efficace, à court et à long terme, en prophylaxie secondaire de l'hémorragie par rupture de varice gastrique. L'embolie systémique constitue la complication la plus redoutable. L'hémorragie digestive après expulsion de colle est une complication rare mais grave et nécessitant le plus souvent un geste endoscopique d'hémostase.

RÉFÉRENCES :

- [1].Kochar R, DuPont A W. Primary and secondary prophylaxis of gastric variceal bleeding. F1000 Med Rep 2010;2:26.
- [2].Romero-Castro R, Pellicer-Bautista FJ, Jimenez-Saenz M et al. EUS-guided injection of cyanoacrylate in perforating feeding veins in gastric varices: results in 5 cases. Gastrointest Endosc 2007;66:402-7.
- [3].Tripathi D, Ferguson JW, Therapondos G et al. Review article: recent advances in the management of bleeding gastric varices. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:1-17.
- [4]. 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;43:167-76.

- [5]. Alexandre 1, MG Korman, W Sievert Cyanoacrylate dans le traitement des varices gastriques compliquées par de multiples embolies pulmonaires PMID: 16780455 DOI: 10.1111 /j.1445-5994.2006.01086.x
- [6]. Lesur G. Méthodes d'hémostase endoscopique : injection, coagulation, endoloop, clip, ligature élastique. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie 2009;8:73-81.
- [7]. Joo HS 1, Jang JY, Eun SH, Kim SK, Jung EST, Ryu CB, Kim YS, Kim JO, Cho JY, Kim YS, Lee JS, Lee MS, Cale CS, Kim BS Résultats à long terme de l'injection endoscopique d'histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) pour le traitement des varices gastriques - une expérience de 10 ans].
- [8]. E. Cesbron-Métivier Traitement endoscopique des varices gastriques Acta Endoscopica le volume 44, des pages 171–179 (2014)
- [9]. Bureau C, Péron JM, Alric L, Morales J, Sanchez J, Barange K, Payen JL, Vinel JP. Traitement "à la carte" de l'hypertension portale: Adaptation du traitement médical à la réponse hémodynamique pour la prévention des hémorragies. Hépatologie. 2002; 36 : 1361–1366. [PubMed] [Google Scholar]
- [10]. Kurokohchi K, Maeta T, Ohgi T, Ono M, Yoshitake A, Yachida T, Yoshida M, Mori Y, Kohi F, Kuriyama S. Traitement réussi d'un vaisseau sanguin géant exposé dans un ulcère gastrique par sclérothérapie endoscopique avec N-butyl-2-cyanoacrylate. Endoscopie. 2007; 39 Suppl 1 : E250. [PubMed] [Google Scholar]
- [11]. Onozato Y, Kakizaki S, Iizuka H, Mori K, Takizawa D, Ohyama T, Arakawa K, Arai H, Ishihara H, Abe T, et al. Rupture des varices ectopiques dans l'anastomose gastroduodénale traitée avec succès par injection de N-butyl-2-cyanoacrylate. Acta Med Okayama. 2007; 61 : 361–365. [PubMed] [Google Scholar]
- [12]. Sugimoto N, Watanabe K, Watanabe K, Ogata S, Shimoda R, Sakata H, Eguchi Y, Mizuta T, Tsunada S, Iwakiri R, et al. Hémostase endoscopique pour le saignement des varices gastriques traitées par combinaison de ligature variqueuse et de sclérothérapie avec N-butyl-2-cyanoacrylate. J Gastroenterol. 2007; 42 : 528-532. [PubMed] [Google Scholar]
- [13]. Matsumoto A, Takimoto K. Varices fundiques gastriques: nouveaux aspects du traitement non chirurgical au Japon. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006; 3 : 4–5. [PubMed] [Google Scholar]
- [14]. Al Hamad A, Kabbani A, Al Kadhi Y. Complication N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl): un rapport de cas. Ann Saudi Med. 2006; 26 : 71–72. [Article gratuit de PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- [15]. Marques P, Maluf-Filho F, Kumar A, Matuguma SE, Sakai P, Ishioka S. Résultats à long terme de l'hémorragie variqueuse gastrique aiguë chez 48 patients après un traitement par cyanoacrylate. Dig Dis Sci. 2008; 53 : 544–550. [PubMed] [Google Scholar]
- [16]. Mumtaz K, Majid S, Shah H, Hameed K, Ahmed A, Hamid S, Jafri W. Prévalence des varices gastriques et résultats de la sclérothérapie avec N-butyl 2 cyanoacrylate pour contrôler les saignements variqueux gastriques aigus. Monde J Gastroenterol. 2007; 13 : 1247-1251. [Article gratuit de PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- [17]. Noophun P, Kongkam P, Gonlachanvit S, Rerknimitr R. Saignement des varices gastriques: résultats de l'injection endoscopique de cyanoacrylate au King Chulalongkorn Memorial Hospital. Monde J Gastroenterol. 2005; 11 : 7531–7535. [Article gratuit de PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- [18]. Hashizume M, Sugimachi K. Classification des lésions gastriques associées à l'hypertension portale. J Gastroenterol Hepatol. 1995; 10 : 339–343. [PubMed] [Google Scholar]
- [19]. Belletrutti PJ, Romagnuolo J, Hilsden RJ et al. Endoscopic management of gastric varices: Efficacy and outcomes of gluing with N-butyl-2-cyanoacrylate in a North American patient population. Can J Gastroenterol 2008;22:931-6.

[20] . A. Pauwels, C. Galle, F. Rostren, M. Misserey*
Obturation endoscopique des varices gastriques par
injection de colle chimique Centre d'endoscopie diges-
tive, centre hospitalier, Gonesse

[21] .Malay Sharma and Amit Goyal ,Bleeding After
Glue Injection in Gastric Varices Department of
Gastroenterology, Jaswant Rai Speciality Hospital,
Meerut, Uttar Pradesh, India

[22]. Cheng LF, Wang ZQ, Li CZ, Lin W, Yeo AE, Jin
B. Faible incidence de complications de l'obturation

endoscopique de varices gastriques avec du cyanoa-
crylate de butyle. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8 :
760–766. [PubMed] [Google Scholar]

[23]. Choudhuri G, Chetri K, Bhat G, Alexander G,
Das K, Ghoshal UC, Das K, Chandra P. Efficacité et
sécurité à long terme du N-butylcyanoacrylate dans le
traitement endoscopique des varices gastriques. Trop
Gastroenterol. 2010; 31 : 155-164. [PubMed] [
Google Scholar]

Ascite chyleuse révélatrice d'un mésothéliome péritonéal et d'un lymphome non hodgkinien : à propos de deux cas avec un mode de révélation rare

Fz. Aboutarik, O.Nacir, K.Krati

Service d'Hépatogastroentérologie - CHU Mohammed VI de Marrakech

INTRODUCTION :

L'ascite chyleuse est une forme rare d'ascite, caractérisée par un liquide lactescent riche en triglycérides dont le taux est supérieur à 110 mg/dL. Sa composition est identique à celle du canal thoracique, avec un taux de triglycérides plus élevé que celui du plasma (2 à 8 fois) (1). Elle est liée à l'interruption du système lymphatique due soit à une plaie post-traumatique, soit à une obstruction des canaux lymphatique sous péritonéaux. Les conséquences nutritionnelles sont graves et conditionnent le pronostic évolutif.

Le diagnostic étiologique de l'ascite chyleuse représente un véritable défi, la plupart des observations sont isolées et peu de séries ont été rapportées dans la littérature. Nous rapportons deux observations de deux patients de notre service dont l'ascite chyleuse était révélatrice d'un mésothéliome péritonéal malin et d'un lymphome non hodgkinien et nous proposons une revue de la littérature.

OBSERVATION 1 :

Mr O.S, âgé de 71 ans, hospitalisé pour une ascite apparue depuis 2 mois. Il n'avait pas d'antécédent notoire, hormis une hypertension artérielle sous traitement, pas d'exposition antérieure à l'amiante.

L'état général était altéré, avec une perte de poids de 10 kg en 2 mois ; il n'y avait ni fièvre ni sueurs nocturnes.

L'examen clinique avait trouvé une matité déclive des flancs, une sensibilité abdominale avec la présence d'œdèmes des membres inférieurs bilatéraux prenant le godet jusqu'à mi-mollet. Il n'y avait pas de signe d'insuffisance cardiaque droite, ni d'anomalies à la bandelette urinaire, ni d'atteinte cutanée et articulaire et les aires ganglionnaires étaient libres.

Une échographie abdominopelvienne avait montré des adénopathies profondes et une ascite de moyenne

abondance. Au bilan biologique, il existait une lymphopénie à 800 éléments/mm³, une légère thrombocytose à 490 G/L, une hypoprotidémie à 53 g/L, une hypoalbuminémie à 23 g/L. La ponction d'ascite ramenait un liquide lactescent (Fig.1), comprenait 83 leucocytes/mm³, 32g/l de protéides et 5,6 g/l de triglycérides alors que le taux de triglycérides dans le sérum était à 1,03 g/l (normal 0,6-1,6). La recherche du bacille de Koch à l'examen direct et à la culture y était négative, de même que la recherche de cellules néoplasiques. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien (Fig. 2) avait mis en évidence un aspect radiologique de carcinose péritonéale, avec plusieurs remaniements pseudo-nodulaires du péritoine, ainsi il a montré un épaississement péritonéal diffus occupant toute la cavité péritonéale et un épanchement abondant.



Figure 1: aspect lactescent du liquide d'ascite

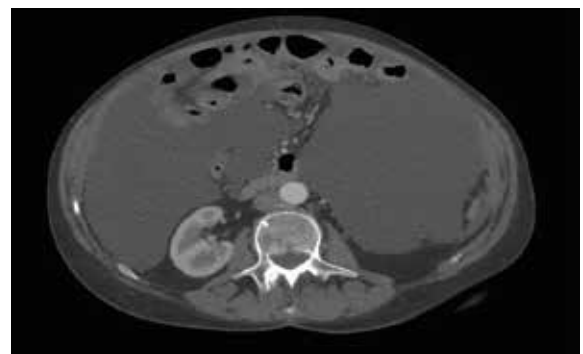


Figure 2 : scanner thoraco-abdominal du patient montrant un aspect pseudonodulaire du péritoine

La fibroscopie œsogastroduodénale et la colonoscopie étaient normales. Une laparoscopie exploratrice à visée diagnostique était indiquée et avait montré de multiples implants péritonéaux d'aspect blanchâtre et fibreux parsemés sur toute la cavité péritonéale, sur le grand épiploon, ainsi que sur le mésentère et la surface du foie (figure 3).

L'examen anatomopathologique objectivait une prolifération tumorale d'allure épithélioïde formant des massifs, des papilles et des structures glandulaires. Les cellules tumorales, après démasquage antigénique, fortement et diffusément positives pour calrétinine, ainsi que l'invasion stromale, ainsi le diagnostic définitif de mésothéliome péritonéal épithélial diffus a été retenu.

La décision thérapeutique avait consisté à une chimiothérapie palliative systémique, mais le patient était décédé avant de commencer les séances de chimiothérapie.

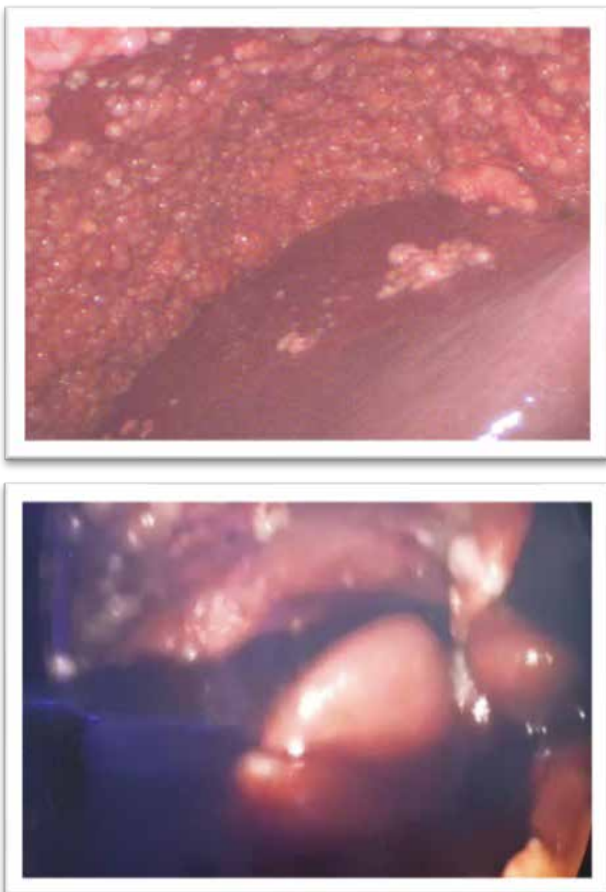


Figure 3 : Statut opératoire du patient montrant de multiples implants péritonéaux

OBSERVATION 2 :

Mme F.N âgée de 53 ans était hospitalisée pour une ascite apparue depuis 4 semaines. Il avait comme antécédent un tabagisme actif (20 paquets/année). L'état général était satisfaisant, avec une prise de poids de 4 kg ;il n'y avait ni fièvre ni sueurs nocturnes. Une ascite importante était objectivée, sans hépatomégalie, ni splénomégalie. Une adénopathie cervicale droite de 2 cm de diamètre était découverte, ainsi qu'une adénopathie axillaire gauche centimétrique. Un œdème des membres inférieurs était également retrouvé. L'hémogramme montrait une anémie à 11,1 g/dl avec un volume globulaire moyen à 88 fl et un chiffre de réticulocytes à 91000/mm³, 6400 leucocytes/mm³ avec 54 % de neutrophiles et 38 % de lymphocytes, et 150000 plaquettes par mm³. La vitesse de sédimentation était à 70 mm à la première heure. Les tests hépatiques et la créatininémie étaient normaux. Le taux des lactico-déshydrogénases était à 340 UI/l (normal < 280). L'électrophorèse des protéines sériques montrait un discret pic dans la région des gamma-globulines correspondant à l'immunoélectrophorèse à une IgM-kappa. La protéine C réactive était à 14,5 mg/l (taux normal < 5), le taux de β -2 microglobuline sérique à 6 mg/l (normal 0-1,5). La ponction d'ascite échoguidée ramenait un liquide lactescent comprenant 8700 hématies/mm³, 93 leucocytes /mm³, et 27 g/l de protides et 3,5 g/l de triglycérides, alors que le taux de triglycérides dans le sérum était à 1,1 g/l (normal 0,6-1,6). La fibroscopie œso-gastro-duodénale était normale. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien montrait des adénopathies médiastinales mesurant 3 à 5 cm de diamètre, des adénopathies lombo-aortiques et pelviennes de 3 à 6 cm de diamètre, engainant l'aorte, la veine cave, les vaisseaux digestifs et rénaux, une splénomégalie homogène, un épaissement du grand épiploon associé à un épanchement péritonéal (figure 4). La biopsie exérèse de l'adénopathie cervicale était réalisée et l'examen histologique mettait en évidence un

infiltrat nodulaire de petits lymphocytes, l'examen immunohistochimique montrant que ces cellules exprimaient CD19, CD20, CD10, bcl2, mais n'exprimaient pas CD5 et CD43. La biopsie ostéo-médullaire trouvait une infiltration diffuse par les mêmes lymphocytes. Le diagnostic de lymphome non-hodgkinien centro-folliculaire stade IVAb (classification d'Ann Arbor) était porté. Plusieurs ponctions évacuatrices de l'ascite étaient nécessaires, mais l'ascite disparaissait après 3 cycles d'une chimiothérapie associant cyclophosphamide, doxorubicine, téniposide, prednisolone et interféron α , le patient étant alors en rémission partielle avec une diminution des adénopathies périphériques, médiastinales, lombo-aortiques et pelviennes de plus de 50 %.

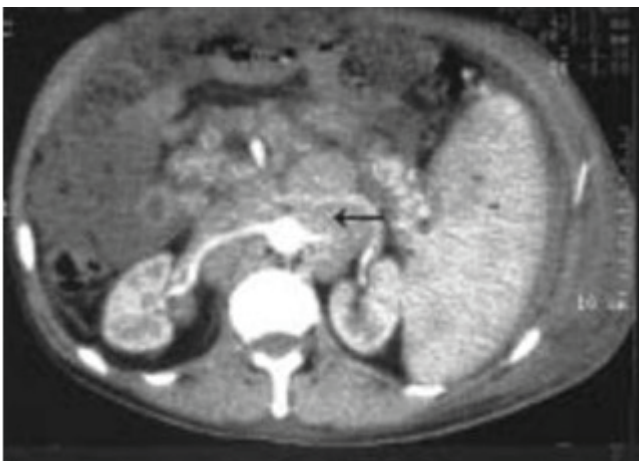


Figure 4 : Scanner abdominal montrant des adénopathies lombo-aortiques, un épaississement du grand épiploon, une splénomégalie homogène et un épanchement péritonéal (après ponction d'ascite évacuatrice)

DISCUSSION

L'ascite chyleuse est une forme rare d'ascite caractérisée par un liquide laiteux avec un taux de triglycérides supérieur à 2 g/l. Sa composition est identique à celle du canal thoracique, avec un taux de triglycérides plus élevé que celui du plasma (1). En effet, la lymphe de la partie inférieure du corps se draine dans le canal thoracique, qui se jette dans le confluent jugulo-sous-clavier gauche (1). Le système lymphatique reçoit environ 60 % des lipides ingérés. Environ 2 litres de lymphe se vident dans le système veineux quotidiennement.

Le taux de triglycérides varie selon le régime alimentaire et, contrairement aux triglycérides à chaîne moyenne, les triglycérides à longue chaîne sont métabolisés dans l'intestin en monoglycérides et acides gras libres, puis transportés sous forme de chylomicrons dans les lymphatiques intestinaux. D'où l'aspect laiteux de la lymphe est attribuée à sa teneur élevée en triglycérides et en acides gras libres contenu. L'ascite chyleuse est riche en immunoglobulines et en nutriments, qui ne deviennent pas disponible biologiquement après accumulation dans le péritoine, cela peut mener à une malnutrition, déshydratation, déséquilibre électrolytique, par conséquent un diagnostic rapide est important (2).

Son incidence n'est pas bien établie, la plupart des observations sont isolées et peu de séries ont été rapportées dans la littérature. En 1984, Press et al.(3) ont colligé 28 cas d'ascite chyleuse parmi 57 300 admissions sur une durée de 20 ans, alors que Browne et al. observaient 54 patients entre 1953 et 1989 parmi 5000 patients. Après ces données, aucune nouvelle étude épidémiologique n'a été réalisée.

Les étiologies de l'ascite chyleuse sont nombreuses, les causes obstructives sont essentiellement néoplasiques, l'exsudation de la chyle est secondaire à l'obstruction des lymphatiques à la racine du mésentère ou au niveau des citernes par des blocs tumoraux, comme le cas de notre patient. Les fistules des vaisseaux lymphatiques sont soit secondaires à un traumatisme, soit post-opératoire, les interventions rétro-péritonéales et œsophagiennes en sont les plus grandes pourvoyeuses, l'ascite survient le plus souvent au cours de la première semaine postopératoire. Les causes infectieuses (tuberculose, filariose), inflammatoires (pancréatite, péricardite constrictive, sarcoïdose). Enfin, les causes congénitales sont à évoquer lorsqu'aucune autre cause n'est retrouvée (hypoplasie lymphatique primitive, syndrome des ongles jaunes associant altérations unguéales, lymphoedème primitif et manifestations broncho-pulmonaires) (4) (5) (6).

La pathologie tumorale provoque une ascite chyleuse par l'envahissement et la perturbation du flux lymphatique normal. Par ordre de fréquence, Les lymphome, les tumeurs neuroendocrines, les sarcomes et leucémies constituent les causes les plus courantes . Les lymphomes sont en cause dans un tiers des cas dans l'ensemble de la pathologie tumorale. Par contre, le mésothéliome péritonéal malin a été exceptionnellement rapporté dans la littérature. Bien qu'il y ait eu des cas documentés de mésothéliomes malins se manifestant par une ascite, exceptionnellement avec une ascite type chyleuse, ce qui rend notre présentation particulièrement unique. Le mécanisme sous-jacent est très probablement une obstruction des canaux lymphatiques sous-péritonéaux par infiltration tumorale. L'âge moyen de survenue varie de 47 à 60,5 ans et l'âge médian de 49 à 55,7 ans (8) . Dans la majorité des séries de la littérature , le mésothéliome péritonéal malin affecte plus fréquemment les hommes, avec des taux variant de 52 à 78 % des cas (9) (10) (11) (12). L'amiante constitue le principal carcinogène reconnu dans la pathogénèse de toute les formes du mésothéliome malin , bien qu'il constitue un facteur de risque évident , mais son implication serait cependant moins forte que celle observée dans le mésothéliome pleural (7) (13) (14) . Par contre, dans notre observation, le patient n'avait pas d'exposition antérieure à l'amiante.

La symptomatologie clinique est insidieuse et non spécifique, ce qui explique le diagnostic souvent tardif (15). Les mésothéliomes péritonéaux malin peuvent être classifiés cliniquement en deux sous-types (13) : diffus s'étendant à l'ensemble de la cavité abdominale , qui se manifeste par une ascite , avec un mauvais pronostic, comme c'est le cas de notre patient ; et localisé qui est moins fréquent , se présentent comme une masse focale qui peut envahir localement et s'étendre dans les organes adjacents . La thrombocytose représente le syndrome paranéoplasique le plus souvent retrouvé (78%) (16) .

Concernant le traitement, la pierre angulaire est le traitement spécifique de l'étiologie de l'ascite chyleuse. Le recours à une alimentation orale ou à une nutrition entérale pauvre en triglycérides à chaînes longues et enrichie en triglycérides à chaînes moyennes est une option thérapeutique majeure de l'ascite chyleuse (18) (19).

CONCLUSION :

En conclusion , une ascite chyleuse doit faire rechercher avant tout une néoplasie abdominale , plus particulièrement le lymphome , et le mésothéliome péritonéal malin, secondaire à l'obstruction des lymphatiques abdominaux, bien qu'il est peu fréquent, il doit être envisagé, en particulier lorsque le diagnostic initial n'est pas clair , des antécédents d'exposition à l'amiante peuvent ne pas être présents, l'imagerie permet de préciser l'étendue des lésions et les possibilités de résection chirurgicale mais l'histopathologie et l'immunohistochimie restent la clé de diagnostic de certitude .

RÉFÉRENCES :

1. Aalami OO, Allen DB, Organ Jr CH. Chylous ascites: a collective review. *Surgery*. 2000;128(5):761–778.
2. Al-Busafi SA, Ghali P, Deschênes M, Wong P. Chylous ascites: evaluation and management. *ISRN Hepatol*. 2014;2014.
3. PRESS OW, PRESS NO, KAUFMAN SD. Evaluation and management of chylous ascites. *Ann Intern Med*. 1982;96(3):358–364.
4. Bachmeyer C, Henni MA, Blanc A-S, Langman B, Kazerouni F, Cadranel J-F. Ascite chyleuse révélatrice d'un lymphome non hodgkinien. *Presse Médicale*. 2004;33(3):167–169.
5. Hamzaoui SB, Abdallah M, Bouslama K, Mestiri H, Kallel L, Harmel A, et al. Ascite chyleuse révélant un lupus érythémateux systémique. 2007;
6. Bhardwaj R, Vaziri H, Gautam A, Ballesteros E, Kari-meddini D, Wu GY. Chylous Ascites: A Review of

Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 28 mars 2018 [cité 16 janv 2020];6(1):1-9. Disponible sur: <http://www.xiahepublishing.com/ArticleFullText.aspx?sid=2&jid=1&id=10.14218%2fJCTH.2017.00035>

7. Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol*. 2006;18(6):985–990.

8. Mery É, Hommell-Fontaine J, Capovilla M, Chevalier A, Bibeau F, Croce S, et al. Mésothéliome malin péritonéal: mise au point et données actuelles. In: *Annales de pathologie*. Elsevier; 2014. p. 26–33.

9. Chua TC, Yan TD, Morris DL. Outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma: the Australian experience. *J Surg Oncol*. 2009;99(2):109–113.

10. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, Bartlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4560–4567.

11. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB. Prospective trial for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Am Surg*. 2001;67(10):999.

12. Neumann V, Müller KM, Fischer M. Peritoneal mesothelioma—incidence and etiology. *Pathol*. 1999;20(3):169–176.

13. Alexander HR. Malignant peritoneal mesothelioma: Epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, and staging. UpToDate Walth MA Available <https://www.uptodate.com/contents/malignant-peritoneal-mesothelioma-epidemiology-risk-factors-clinical-presentation-diagnosis-and-staging>. :2–150.

14. Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, Beebe GW, Keehn RJ, Stark A, et al. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med*. 1994;51(12):804–811.

15. Acherman YI, Welch LS, Bromley CM, Sugarbaker PH. Clinical presentation of peritoneal mesothelioma. *Tumori J*. 2003;89(3):269–273.

16. Brida A, Padoan I, Mencarelli R, Frego M. Peritoneal mesothelioma: a review. *Medscape Gen Med*. 2007;9(2):32.

17. Estrada RS, Loscos JV, García-Paredes J, Estrada VP. The role of laparoscopy in the diagnosis of primary peritoneal mesothelioma. *Rev Espanola Enfermedades Dig Organo Of Soc Espanola Patol Dig*. 1995;87(5):403–406.

18. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy for treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Dis Colon Rectum*. 1994;37(2):S115–S122.

19. Serman DH, Albelda SM. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology*. 2005;10(3):266–283.

Bilan pré-biothérapie au cours des MICI

F. Aboutarik, K. Krati

Service d'hépatogastroentérologie CHU Mohammed VI de Marrakech

INTRODUCTION

La biothérapie a révolutionné la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Cependant, la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique est primordial afin de rechercher les principales contre-indications et les précautions d'emploi.

Cette recherche implique un interrogatoire et un examen clinique exhaustif ainsi que des examens complémentaires spécifiques. La plupart de ces éléments est commune à toutes les biothérapies et autorisées au cours des MICI alors que certains sont spécifiques d'une molécule ou classe thérapeutique.

L'INTERROGATOIRE DOIT VÉRIFIER L'ABSENCE (1):

- D'infection sévère, chronique ou récidivante : bactériennes (spécialement urinaire), fongiques, virales : VHB, varicelle, zona, herpes simplex.
- De tuberculose latente ou active : (surtout avec les Anti-TNF):
 - Date de la dernière vaccination
 - Contact avec des patients tuberculeux
 - Pays d'origine ou séjours prolongés dans un pays endémique pour la tuberculose
 - antécédents de traitement de tuberculose latente ou active
- De séjour ou de voyage en zone tropicale ou dans des régions d'infections endémiques.
- D'antécédent d'affection auto immune systémique (lupus, hépatite, vascularite).
- D'une néoplasie récente < 5 ans, hémopathie, lymphome.
- De neuropathie démyélinisante comme la SEP, névrite optique.
- D'insuffisance cardiaque congestive sévère stade III ou IV NYHA (CI : anti-TNF).
- De pneumopathie interstitielle, BPCO, asthme sévère.

- De grossesse évolutive ou un désir.
- De Vaccination récente avec un vaccin vivant (fièvre jaune, BCG).

A L'EXAMEN PHYSIQUE (1,2):

- Ne pas ignorer des signes cliniques mineurs qui peuvent avoir des conséquences chez des patients immunodéprimés.
- Vérifier l'absence :
 - De signes locaux ou généraux d'infection (gingivite, candidose orale ou vaginale, intertrigo...)
 - De foyer infectieux : dentaire, urinaire, cutané, ORL...
 - D'Adénopathies
 - De signes broncho-pulmonaires ou insuffisance cardiaque
 - De signes d'auto-immunité
 - De signes orientant vers une hémopathie ou néoplasie
- Examen dermatologique complet : En cas de lésion suspecte, il faut demander un avis dermatologique pour une éventuelle biopsie.
- Examen gynécologique : Consultation gynécologique complet avec frottis cervical (éliminer HPV et dysplasie).

LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES À DEMANDER (3)

Idéalement, réaliser ce bilan dès le diagnostic de maladie inflammatoire pour connaître le statut immunitaire des patients et identifier les risques.

- NFS, CRP, bilan hépatique, électrophorèse des protéines sériques
- Créatinine et ionogramme sanguin
- Sérologies indispensables : hépatite B (Ag HBs, anti HBc, anti HBs), hépatite C, VIH (après accord du patient), EBV.

- Sérologies optionnelles : CMV, VZV en l'absence d'antécédent connu de varicelle, hépatite A, rougeole.
- Béta-HCG chez les femmes en âge de procréer.
- AC Anti-nucléaires et anti-DNA natifs (risque de maladie auto-immune).
- Radio thorax, IDR à la tuberculine (positif si diamètre de l'induration (48 à 72h) supérieure à 5 mm ou virage tuberculinique en cas d'antécédents de vaccination par le BCG) ou test interféron-gamma (QuantiFERON-TB® ou le T-SPOT.TB®)

CONTRÔLER ET METTRE À JOUR LES VACCINATIONS (4,5) :

Avant de démarrer une biothérapie, il faut vérifier le calendrier vaccinal :

- Vaccin hépatite B : A proposer systématiquement si sérologie négative.
- Vaccin pneumococcique tous les 3-5 ans
- Vaccin contre la grippe saisonnière tous les ans
- Vaccin VZV si sérologie négative ou absence de varicelle
- Vaccin HPV (Human papilloma Virus) si jeune fille adolescente

Attention pour les vaccins vivants (ROR, varicelle, fièvre jaune) :

- Un délai minimum de 4 à 6 semaines (selon les vaccins) est nécessaire avant la mise en route de la biothérapie (5,6).
- Vaccin de la rougeole, oreillons, rubéole (ROR) : À proposer systématiquement si non vacciné, un délai de 4 semaines avant la mise de biothérapie est nécessaire.
- Vaccin contre la varicelle : A proposer systématiquement si sérologie négative. Au moins 6 semaines avant si sérologie négative 2 doses à 4 semaines d'intervalle.
- Vaccin de la fièvre jaune : À proposer si susceptible de voyager en zone d'endémie, un délai de 4 semaines avant la mise de biothérapie est nécessaire.

LES MESURES INDISPENSABLES ET RECOMMANDÉES COMMUNES À TOUTES LES BIOTHÉRAPIES AUTORISÉES AU COURS DES MICI (7):

Infection et biothérapie :

Le VIH (8) :

- Contre-indication relative à discuter au cas par cas avec l'infectiologue.
- Les biothérapies peuvent être proposés chez des patients séropositifs pour le VIH en concertation avec un médecin spécialiste dans le domaine du VIH, afin d'évaluer le rapport risque/bénéfice pour chaque patient (AE). Il est recommandé que le traitement ne soit débuté que si le patient est estimé contrôlé d'un point de vue immunovirologique en termes de lymphopénie CD4 et de charge virale.
- Le calendrier vaccinal doit être mis à jour en tenant compte des spécificités du sujet VIH et des contre-indications liées aux traitements.

L'Hépatite B (VHB) (9,10) :

- Si Ag Hbs+ : il faut instaurer le traitement anti-viral, avec une surveillance régulière (à 1 mois puis tous les 3 mois) des transaminases et de l'ADN du VHB. Le traitement préemptif sera poursuivi toute la durée du traitement par biothérapie et 12 mois après son arrêt.
- En cas de positivité de l'Ac anti-HBc de façon isolée, une recherche de l'ADN du VHB doit être réalisée, et un traitement devra être instauré en cas de positivité.

La tuberculose (11,12)

- Nécessité de prise en compte d'un éventuel contage, récent ou ancien, d'un antécédent de vaccination par le BCG, et les éventuels traitements immunosuppresseurs en cours lors des tests cutanés ou sanguins sont nécessaires pour identifier précisément le risque de tuberculose latente ou active .
- Contre-indication temporaire
- Si tuberculose latente, début possible après 3 semaines de traitement antituberculeux par une association d'isoniazide et de rifampicine (Rifinah®) en première intention (alternatives : traitement prolongé

par isoniazide seul ou association rifadine/pyrazinamide), pour une durée totale de 3 mois.

- Si tuberculose active, début possible après au moins 2 mois d'un traitement efficace
- En cas de changement de biothérapie, le dépistage doit être réalisé si datant de plus de 5 ans et/ou si contagé.

Cancers et biothérapie (13) :

- Il convient de s'assurer avant traitement que le dépistage recommandé pour tout sujet de même sexe et de même âge a bien été effectué.
- En présence de lésion précancéreuse, un avis auprès du spécialiste concerné devra être pris avant l'instauration du traitement.
- En cas d'antécédent de cancer solide :
- Cancer solide < 5 ans : L'instauration d'un traitement n'est pas recommandée. Il est préférable d'envisager d'autres thérapeutiques dans cette population à risque. En l'absence d'alternative une discussion en RCP oncologique devra se faire après information du patient.
- Cancer solide > 5 ans et présumé guéri : Il est possible d'instaurer un traitement anti-TNF en cas de cancer > 5 ans et présumé guéri. Il est recommandé de prendre cette décision en concertation avec le spécialiste qui a pris en charge la tumeur initiale ou un oncologue et après information du patient.
- Cas particulier des cancers cutanés non mélaniques : Pour les carcinomes basocellulaires, un traitement par biothérapie peut être débuté si le cancer est localisé et a été traité. Pour les carcinomes cutanés épidermoïdes (aussi appelés spinocellulaires) traités, il est recommandé de prendre un avis spécialisé avant d'instaurer le traitement.

Sujets âgés et biothérapie (14) :

- L'utilisation des anti-TNF n'est pas contre-indiquée chez les sujets âgés de plus de 65 ans.
- La décision d'instaurer un traitement par anti-TNF repose sur le rapport entre les bénéfices attendus et les risques de complications tout en tenant compte de

ceux des autres alternatives thérapeutiques (corticothérapie, association de traitements de fond immunomodulateurs).

- Il n'y a pas lieu d'envisager d'adaptation posologique chez les sujets âgés de plus de 65 ans
- Il n'est pas recommandé de renforcer le dépistage carcinologique avant et pendant le traitement par anti-TNF (PSA, sénologie. . .) des patients de plus de 65 ans par rapport à la population du même âge et de même sexe

LES MESURES INDISPENSABLES SPÉCIFIQUES DES ANTI-TNF (7) :

Pathologie	Données cliniques	Examens complémentaires	Conduite à tenir
Maladie démyélinisante	Rechercher un antécédent personnel de névrite optique ou de sclérose en plaque	Avis d'un neurologue si nécessaire et investigations complémentaires	Utilisation non recommandée des anti-TNF
Insuffisance cardiaque	Rechercher une insuffisance cardiaque	Avis d'un cardiologue si nécessaire	Contre-indication aux anti-TNF si insuffisance cardiaque modérée à sévère (grade III ou IV de la NYHA)
Allergie au latex	Rechercher allergie au latex		Contre-indication de la seringue pré-remplie de golimumab
Lupus	Rechercher un antécédent de lupus	Selon orientation clinique	Contre-indication relative. Utilisation à discuter au cas par cas avec un spécialiste

LES MESURES INDISPENSABLES SPÉCIFIQUES DE L'USTÉKUNIMAB (7) :

Allergie au latex	Rechercher allergie au latex		Contre-indication de la seringue pré-remplie d'ustékinumab
-------------------	------------------------------	--	--

LES MESURES INDISPENSABLES SPÉCIFIQUES DU VÉDOLIZUMAB (7) :

Leucoencéphalite multifocale à virus Jc	Signe d'appel neurologique	Examen clinique neurologique, imagerie, ponction lombaire. Recherche systématique d'une infection latente au virus Jc non recommandée	Contre-indication définitive au védolizumab
Dysplasie colorectale	Selon les facteurs de risque de cancer colorectal	Coloscopie de dépistage	Contre-indication relative au védolizumab

RÉFÉRENCES :

- (1).Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgerner J. Predicting, preventing, and managing treatment-related complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1324-35.
- (2).Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(6):489-526.
- (3).Yang H, Ran Z, Jin M, Qian JM. Current status of opportunistic infection in inflammatory bowel disease patients in Asia: a questionnaire-based multicenter study. *Gut Liver*. 2022;16(5):726-35.
- (4).JAMUR CM, MARQUES J, KIM MSM, PETERLE RR, AMARANTE HMB dos S. Immunization status of patients with inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*. 2019;56:124-30.
- (5).Coukos J, Farraye FA. Update on vaccinating the patient with inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16(4):548-60.
- (6).Lefort A. Vaccinations et prophylaxie des infections chez les adultes sous immunosuppresseurs et biothérapies des MICI. :5.
- (7).Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B, Abreu C, et al. ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(6):879-913.
- (8).Guitton Z, Viget N, Surgers L, Cheret A, Fontier C, Deconinck L, et al. Impact and Tolerance of Immunosuppressive Treatments in Patients Living with HIV with Inflammatory or Autoimmune Diseases. *Microorganisms*. 2022;10(10):1891.
- (9).Koffas A, Dolman GE, Kennedy PT. Hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunosuppressive drugs: a practical guide for clinicians. *Clin Med*. 2018;18(3):212.
- (10).Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
- (11).Ramos GP, Stroh G, Al-Bawardy B, Faubion WA, Papadakis KA, Escalante P. Outcomes of treatment for latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving biologic therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10):2272-7.
- (12).Hashash JG, Abou Fadel C, Hosni M, Hassoun L, Kanafani Z, Regueiro MD. Approach to latent tuberculosis infection screening before biologic therapy in IBD patients: PPD or IGRA? Vol. 26, *Inflammatory Bowel Diseases*. Oxford University Press US; 2020. p. 1315-8.
- (13).Micic D, Komaki Y, Alavanja A, Rubin DT, Sakuraba A. Risk of Cancer Recurrence Among Individuals Exposed to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(1):e1.
- (14).Michaut A, Varin S. Biothérapies chez le sujet âgé. *Rev Médecine Interne*. 2020;41(9):591-7.

LA NOUVELLE ALLIANCE PROBIOTIQUES & PRÉBIOTIQUE

NOUVEAU
Boîte 30 sachets



PROBIOSIM[®]

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

La Maladie cœliaque : un challenge au quotidien

H. Aouroud, FZ. Lairani, K. Krati

Service de gastroentérologie CHU Mohammed VI de Marrakech

INTRODUCTION

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par un antigène alimentaire, la gliadine du gluten (fraction protéique de céréales) et d'autres prolamines apparentées responsable de lésions inflammatoires de l'intestin grêle chez des sujets génétiquement prédisposés [1]. La prévalence de la maladie cœliaque a considérablement augmenté au cours des 50 dernières années et le taux de diagnostic a augmenté au cours des 10 dernières années. Cependant, la MC reste largement sous-diagnostiquée dans les pays en développement et a un impact plus important sur les enfants [2,3].

Les manifestations cliniques sont variables (intestinales ou extra-intestinales). Le diagnostic est confirmé devant un faisceau d'arguments y compris des biopsies de la muqueuse duodénale et des tests sérologiques. Toutefois, Une approche fondée sur des preuves est nécessaire pour optimiser la précision du diagnostic afin d'éviter les complications potentiellement mortelles (y compris le lymphome de l'intestin grêle) [4].

De nouvelles modalités thérapeutiques sont étudiées dans le cadre d'essais cliniques, mais leur utilisation n'est pas encore approuvée dans la pratique. Étant donné la réponse incomplète de nombreux patients à un régime sans RSG ainsi que la difficulté d'adhérer au RSG sur le long terme, il est nécessaire de développer de nouvelles thérapies efficaces pour le contrôle des symptômes et l'inversion de l'inflammation et des lésions organiques [5].

ÉPIDÉMIOLOGIE :

Il y a quelques dizaines d'années encore, la MC était considérée comme une maladie rare, touchant principalement les enfants et limitée aux individus d'origine européenne [6]. Les premières études de prévalence

dans la population générale ont été réalisées dans les pays européens et on a estimé qu'elle touchait environ 1 % de la population européenne [7]. Toutefois, la fréquence de la maladie est sous-estimée en raison de l'absence de diagnostic des formes silencieuses, pauci symptomatiques ou atypiques qui sont majoritaires. Les symptômes digestifs classiques ne sont retrouvés que dans 20% des cas diagnostiqués. La maladie coeliaque ressemble toujours à un iceberg statistique, avec beaucoup plus de cas non diagnostiqués que de cas diagnostiqués.

La MC a ensuite été signalée dans d'autres parties du monde où la population est majoritairement caucasienne, comme l'Amérique du Nord, l'Australie et le Brésil [8,9]. Ainsi sa prévalence est de 0,4% en Amérique du Sud, 0,5% en Afrique et en Amérique du Nord, 0,6 % en Asie et 0,8 % en Europe et en Océanie. Elle est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, Le sexe ratio de la MC est de 2 femmes pour 1 homme, mais a tendance à diminuer parallèlement à l'augmentation du taux de détection des formes infra cliniques de la maladie ; et est significativement plus importante chez les enfants que chez les adultes [10] avec deux pics de fréquence : enfants : <6ans et les adultes souvent entre 40- 50 ans.



Figure 1 : Taux de séroprévalence de la maladie coeliaque [10]

Dans les populations d'Afrique du Nord (y compris le Maroc, l'Algérie, la Tunisie, la Libye et l'Égypte), des incidences plus élevées de 0,28 % à 5,6 % de la MC ont récemment été signalées [11].

ETIOPATHOGÉNIE :

La pathogenèse de la MC dépend donc de facteurs génétiques et environnementaux. Le facteur environnemental est principalement l'ingestion de gluten, tandis que plusieurs gènes contribuent à la prédisposition génétique.

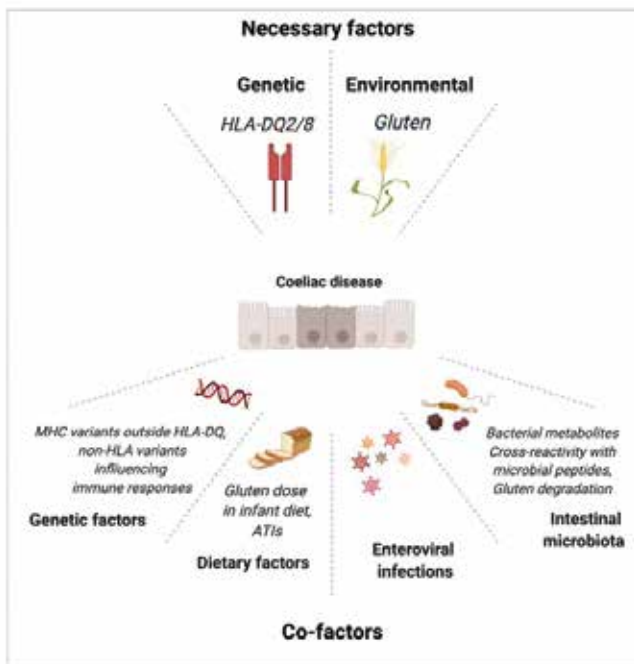


Figure 2 : Facteurs de risques de développement de la MC [12]

1- Prédisposition génétique :

Le facteur de risque génétique le mieux caractérisé pour la maladie cœliaque, représentant 35 % du risque génétique total, est la présence de gènes codant pour des protéines du CMH de classe II, notamment l'antigène leucocytaire humain (HLA) DQ 2 et HLA-DQ8 [12].

Plus de 90 % des sujets atteints expriment des molécules HLA-DQ2 ; les autres expriment des molécules HLA-DQ8. La fréquence des génotypes HLA à risque pour la maladie cœliaque est d'environ 30 %, alors que seulement 1 à 3 % développent la maladie [13]. Cette maladie auto-immune est deux à trois fois plus fréquente chez la femme en raison de la présence des haplotypes HLA DQ8/DQ2 plus fréquemment chez eux.

Il est désormais admis que le HLA est l'un des principaux facteurs, mais pas suffisant, impliqués dans l'apparition de la maladie cœliaque, mais qu'une multi-

tude de facteurs génétiques sont responsables de la susceptibilité à la maladie cœliaque, comme l'ont démontré des études sur des jumeaux monozygotes [14].

2- Gluten :

Chez un sujet sain, le gluten n'est pas toxique.

C'est une protéine présente dans le blé, l'orge, le seigle et l'avoine, composée de prolamine et de glutéline. La majeure partie des protéines des aliments responsables de la réaction immunitaire dans la MC sont les prolamines.

Les prolamines sont présentes dans plusieurs céréales, comme le blé (gliadine), l'orge (hordéine) et le seigle (sécaline), le maïs (zéine) et, comme protéine mineure, l'avenine dans l'avoine.

En raison de leur forte teneur en glutamine et de leurs séquences spécifiques, les prolamines sont résistantes aux enzymes protéolytiques gastro-intestinales et constituent d'excellents substrats pour la désamidation par la transglutaminase tissulaire [15].

3- Facteurs environnementaux [16] :

Une association de prédispositions génétiques (HLA, MYO9B), un déclencheur exogène (gluten), un fond génétique pro-auto-immun, des infections virales, des lésions tissulaires, l'arrêt précoce de l'allaitement et le sexe contribuent au développement de la MC

Outre l'introduction du gluten au cours de la première année de vie, des agents infectieux peuvent jouer un rôle dans le développement de la MC. Plusieurs études ont mis en cause des infections à Adenovirus de type 12 au virus de l'hépatite C à Campylobacter jejuni, à Giardia lamblia à Rotavirus et à Enterovirus comme déclencheurs du développement de la MC. D'autres facteurs, tels que le moment de l'ingestion de gluten et l'arrêt de l'allaitement, peuvent intervenir dans la pathogenèse et le développement de la MC.

PHYSIOPATHOLOGIE :

La maladie cœliaque ressemble à un trouble systémique à médiation immunitaire. Le principal mécanisme impliqué dans la maladie cœliaque est lié à une réponse immunitaire adaptative inappropriée aux

peptides dérivés du gluten. Il a été établi que les prolamines contiennent des épitopes critiques présentés par HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 qui induisent une réponse des lymphocytes T CD4+.

Dans la pathogenèse de la maladie cœliaque, le rôle exercé par la barrière épithéliale intestinale, physiologiquement imperméable aux macromolécules telles que la gliadine, est actuellement reconnu.

Chez les personnes présentant une susceptibilité génétique à développer la maladie cœliaque, la gliadine interagit avec les cellules intestinales pour déclencher le désassemblage des jonctions serrées (JS) inter-entérocytes. L'altération des jonctions serrées détermine la régulation à la hausse de la zonuline, une peptide impliquée dans la régulation des jonctions serrées et responsable de la perméabilité accrue de l'intestin.

Le passage trans-cellulaire, quant à lui, s'effectue spécifiquement par les IgA sécrétoires. La formation de ce complexe IgA-gliadine va se fixer au niveau de la membrane des récepteurs de la transferrine (CD71) situé à la surface des cellules épithéliales. Cette fixation va déclencher le passage trans-cellulaire de la gliadine et qui aura pour conséquence une augmentation de la perméabilité intestinale [17].



Figure 3 : Mécanisme de libération de Zonuline induite par la gliadine [17].

Les peptides de gliadine traversent la barrière épithéliale, dans la lamina propria, la gliadine forme un complexe avec la transglutaminase qui déamide certains résidus glutamine de la gliadine et ainsi activent les lymphocytes T. Les complexes transglutaminase-gliadine déamidée sont captés par les macrophages et les

cellules dendritiques porteurs de l'HLA-DQ2 ou HLA-DQ8.

Les lymphocytes T CD4+ activés produisent des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires, induisant soit un modèle T-helper 1 dominé par l'IFN-γ, soit un modèle T-helper 2, qui provoque une expansion clonale des lymphocytes B qui se différencient ensuite en plasmocytes sécréteurs d'IgA et d'IgG anti gliadine, anti-endomysium et anti-transglutaminase de type 2. Ces auto-anticorps sont dirigés contre des protéines de la matrice extracellulaire produites par des fibroblastes [18].

Certains peptides de gliadine qui ne sont pas reconnus par les lymphocytes T activent à la fois les CPA et les cellules épithéliales intestinales ; en particulier, les lymphocytes T CD8+ peuvent être stimulés par une molécule pro-inflammatoire, IL-15, qui va être exprimée lors du passage des peptides de gliadine au niveau de l'épithélium. La surexpression de cette molécule pro-inflammatoire va entraîner une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux, ce qui est typique de la maladie cœliaque [19].

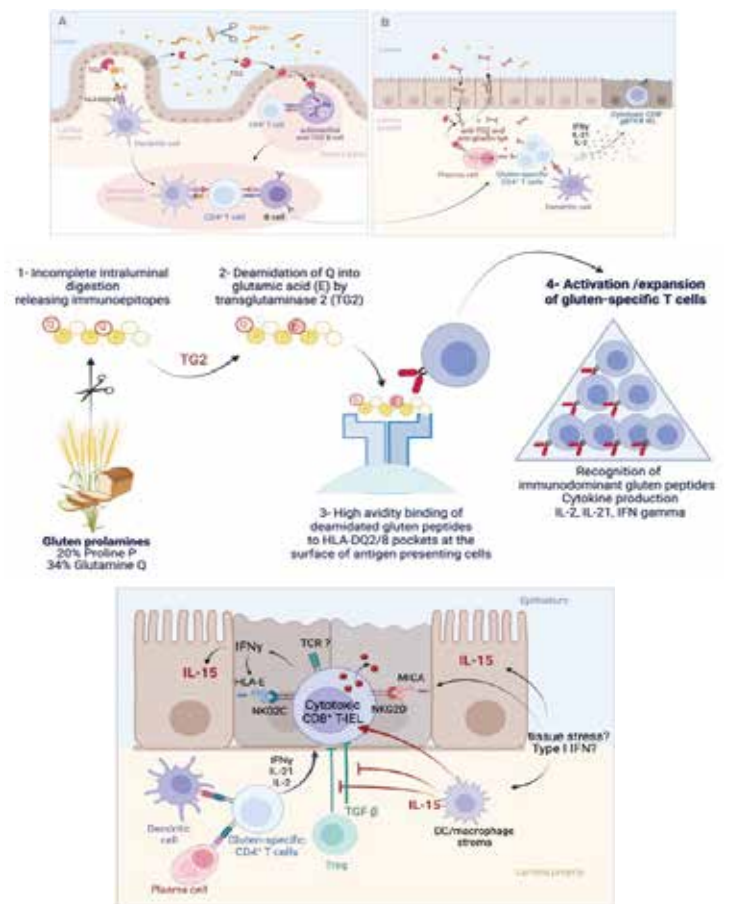


Figure 4 : Processus auto-immun de la maladie cœliaque [20]

PRÉSENTATION CLINIQUE :

Les circonstances de découverte sont un dépistage chez les parents du premier degré de maladie cœliaque, les antécédents de régime sans gluten dans l'enfance, un retard staturo-pondéral, une anémie, une aménorrhée, des signes biologiques inexplicables d'autoimmunité, mais aussi un diabète, une ostéopénie, une hépatopathie, des manifestations d'intestin irritable, une cardiomyopathie, un lymphome, des troubles neurologiques, des troubles de la reproduction. Il n'est pas rare de trouver une constipation ou une surcharge pondérale chez les malades atteints de maladie cœliaque.

Les formes classiques, qui ne représentent que 10 à 20 % des cas, comportent la triade diarrhée - douleurs abdominales - syndrome malabsorption ; cette présentation habituelle des symptômes représente ce que l'on appelle « l'iceberg de la maladie cœliaque ». Les formes les plus fréquentes, soit plus de 80 % des cas, sont représentées par les formes paucisymptomatiques.

1- Signes cliniques digestifs (maladie cœliaque typique) :

Actuellement, les signes digestifs sont le plus souvent banals identiques à ceux observés lors des troubles fonctionnels intestinaux sous la forme de douleurs abdominales évoluant par paroxysmes, de ballonnements ou de troubles du transit à type d'alternance diarrhée / constipation ou de constipation isolée. Tandis que le tableau clinique de la maladie cœliaque 'typique' comporte une triade de symptôme composée de diarrhées, d'une stéatorrhée et d'un amaigrissement sévère. Les adultes présentent une diarrhée comme symptôme majeur de la maladie cœliaque dans environ 50% des cas.

L'ensemble du corps médical doit être sensibilisé à l'émergence de ces formes paucisymptomatiques qui rendent le diagnostic difficile et parfois méconnu pendant de nombreuses années.

2- Signes cliniques extra-digestifs :

a- Les atteintes ostéoarticulaires.

Elles sont dominées par le problème de l'ostéopénie

qui est actuellement la complication la plus fréquente de la MC et parfois même un mode de révélation. Ces manifestations ostéoarticulaires associent, à des degrés variés, une ostéoporose et une ostéomalacie avec hyperparathyroïdie secondaire. L'atteinte des articulations périphériques, plus rare, touche les chevilles, les genoux et les mains sous la forme d'oligoarthralgies ou d'oligoarthrites séronégatives.

b- Atteintes cutanéomuqueuses.

La maladie cœliaque est présente chez 70 à 100 % des malades suivis pour une dermatite herpétiforme. Les lésions caractéristiques vésiculo-bulleuses et prurigineuses répondent favorablement au RSG. D'autres affections cutanées ont été décrites lors de la maladie cœliaque : aphtes buccaux, alopecie, hippocratisme digital et pyoderma gangrenosum, toutes plus ou moins sensibles au RSG.

c- Atteintes endocriniennes.

La prévalence du diabète insulino-dépendant (DID) est significativement plus élevée au cours de la MC, estimée à 5 vs 1,5 % dans la population générale. Inversement, plusieurs études ont estimé la prévalence de la maladie cœliaque au cours du DID entre 3 et 4 %. La fréquence de l'intolérance au gluten et son caractère asymptomatique plaident en faveur d'un dépistage sérologique de la maladie chez ces sujets à risque. La thyroïdite d'Hashimoto y est également associée.

d- Atteintes neuropsychiatriques.

Elles sont rares. Les neuropathies périphériques propres à la MC se distinguent des neuropathies carencielles par leur topographie et leur fréquente résistance au RSG. Les atteintes du système nerveux central se manifestent par des syndromes cérébelleux et des syndromes cordonaux postérieurs. Des cas d'épilepsie avec calcifications intracérébrales ont été décrits. Les troubles psychiques sont plus fréquents à type d'irritabilité, d'anxiété ou de syndrome dépressif rapidement améliorés par le RSG.

e- Pathologies hépatobiliaires.

Les hépatites auto-immunes, la cholangite sclérosante et la cholangite biliaire primitive peuvent être associées à la MC. Ces hépatopathies ne sont pas sensibles au

RSG. Elles devront être recherchées devant l'existence d'une cytolyse ou d'une cholestase le plus souvent anictérique. Par ailleurs, une augmentation modérée des transaminases peut révéler la maladie. Une sérologie de dépistage de la maladie cœliaque doit être réalisée devant une cytolyse isolée avec bilan d'hépatopathie infructueux.

f- Troubles génitaux.

Il a été observé un risque de prématurité et d'avortements spontanés chez les malades cœliaques non traités, risque qui disparaît après un an de régime sans gluten. Aucune étude n'a mis en évidence de risque de malformations néonatales. L'appareil génital masculin est également concerné avec une plus grande stérilité chez les hommes suivis pour une maladie cœliaque. Il a été récemment démontré que les enfants nés de pères cœliaques avaient un poids de naissance inférieur à la normale. Également, chez les patients atteints et non traités, un accroissement représentatif de retard pubertaire, de ménopause précoce et d'aménorrhée secondaire a été observé.

g- Syndromes malformatifs.

Au cours des dix dernières années, plusieurs études ont montré l'association fréquente entre maladie cœliaque et trisomie 21. La prévalence de l'intolérance au gluten dans la trisomie 21 a été estimée à 6,3 % ce qui incite à un dépistage chez cette population à risque.

h- Déficits immunitaires.

La prévalence du déficit sélectif en IgA est d'environ 2,5 % chez les patients atteints de maladie cœliaque, soit 10 à 15 fois plus élevée par rapport à la population générale. La possibilité d'un déficit en IgA est à considérer, car elle peut être source de pièges dans le cadre du dépistage sérologique de la maladie.

3- Signes biologiques :

a- Syndrome de malabsorption :

- Anémie :
 - Hypochrome microcytaire ferriprive par carence martiale : +++
 - Parfois anémie macrocytaire (si malabsorption de folate + vit B12)

o ou dimorphe (mixte)

- Baisse de la ferritinémie et du taux de fer sérique.
- Hypocalcémie hypophosphorémie, hypocalciurie hypophosphaturie et hypomagnésémie
- Baisse TP + facteurs de la coagulation par carence en vit. K : II, VII, X (facteur V Normal).
- Hypocholestérolémie, Hypotryglycémie
- Électrophorèse protéine sériques: hypoprotidémie hypoalbuminémie avec baisse des G globulines
- Carence en vitamines liposolubles ADEK
- Bilan hépatique : Cytolyse minime chronique <10 *Normal

- Augmentation des PAL : D'origine osseuse

b- Exploration fonctionnelle intestinale :

- Stéatorrhée (débit fécal des graisses sup à 6g / 24 h) dans 70% des cas
- Test au D xylose perturbé dans 90-95% (atteinte proximale)
- Perturbation du test de schilling avec FI dans 50 % des cas
- Augmentation de la clearance de l'alpha1 antitrypsine (84%) traduisant l'existence d'une entéropathie exsudative qui aggrave l'hypoprotidémie

Actuellement, toutes les sociétés savantes déconseillent fortement les tests d'urine, de selles et de salive dans la pratique clinique en raison de leurs faibles performances

DIAGNOSTIC POSITIF :

Toutes les recommandations s'accordent sur une approche séquentielle du diagnostic, consistant en une sérologie comme test de première intention chez les patients à haut risque, suivie d'une biopsie duodénale en cas de sérologie positive ou de suspicion persistante de malabsorption. Une sérologie positive associée à des signes d'atrophie villositaire duodénale indique un diagnostic définitif de MC, tandis que les cas présentant des résultats discordants doivent subir un test HLA.

Selon cette règle, quatre des critères suivants sont suffisants pour établir le diagnostic de la MC : (1) signes et symptômes typiques (diarrhée et malabsorption),

(2) positivité des anticorps, (3) positivité HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, (4) lésions intestinales (c'est-à-dire atrophie villositaire et lésions mineures) et (5) réponse clinique au RSG. [21].

1- Tests sérologiques :

Au cours de la dernière décennie, l'avènement des anticorps a permis la distinction de formes frustes, latentes et silencieuses de la maladie cœliaque. Plusieurs tests sérologiques existent : anticorps anti-gliadine de classe IgA et IgG, anti-endomysium de classe IgA et IgG et anti-transglutaminase de classe IgA de type 2 et IgG.

Ces anticorps sont utilisés pour aider :

- A poser le diagnostic de maladie cœliaque
- Suivre la réponse au RSG (Un titre d'anticorps faiblement positif peut devenir négatif en quelques semaines d'adhésion stricte à un RSG. Après 6 à 12 mois d'adhésion à un RSG, 80 % des sujets obtiendront des résultats négatifs par sérologie. Après 5 ans, plus de 90 % des personnes adhérant au RSG auront une sérologie négative.)
- Dépister les patients avec des manifestations atypiques ou extra-digestives.

La Haute Autorité de Santé recommande actuellement en première intention le dosage des IgA anti-transglutaminase tissulaire type 2 (Ac anti Tg2 IgA) et des IgA totaux. Dans un deuxième temps la Haute Autorité de Santé recommande un dosage des IgA anti-EMA.

L'anticorps sérique immunoglobuline A (IgA) anti-transglutaminase tissulaire (Ac anti Tg2 IgA) est largement accepté comme le test le plus sensible pour le diagnostic de la MC, bien qu'il souffre d'une faible spécificité, surtout à des titres faibles [22]. La sensibilité pour la MC non traitée est d'environ 95% et la spécificité est également de 95 % ou plus.

En revanche, les anticorps IgA anti-endomysium (EMA-IgA) ont une spécificité de près de 100 % pour la MC, mais ils sont moins sensibles, plus chers et plus dépendants de l'opérateur que les Ac anti Tg2 IgA. Ces caractéristiques font donc de IgA anti-EMA un test de deuxième intention idéal [23]. IgA anti-EMA peut être utilisé comme test de confirmation, en particulier lorsque le titre de Ac anti Tg2 IgA est faible (<2 fois la limite supérieure de la normale, bien que chez ces

patients, une biopsie soit généralement indiquée). Les performances diagnostiques des tests Ac anti Tg2 IgA et IgA anti-EMA sont limitées chez les patients présentant un déficit en IgA simultané qui est de l'ordre de 2 à 3 % chez les patients atteints de la MC. Les taux d'IgA totaux doivent être mesurés en même temps que les tests sérologiques pour déterminer si les taux d'IgA sont suffisants. L'incorporation d'un test à base d'IgG dans le panel sérologique serait l'étape suivante en cas de déficience en IgA documentée. D'où l'intérêt du dosage des Ac anti EMA-IgG et Ac anti Tg2 IgG qui peuvent être détectées chez 98,7 % des patients atteints de MC et déficients en IgA [24]. Concernant les anticorps anti-gliadine, ils ont une spécificité médiocre, notamment en cas d'inflammation intestinale. Leur utilisation n'est pas recommandée par la HAS du fait du pourcentage élevé de faux-positifs. [25].

Même avec les progrès les plus récents de la sérologie de la MC, jusqu'à 2 % des patients atteints de la MC ne présentent pas de marqueurs circulants de la sensibilité au gluten, ce qui définit une condition de MC séronégative [26].

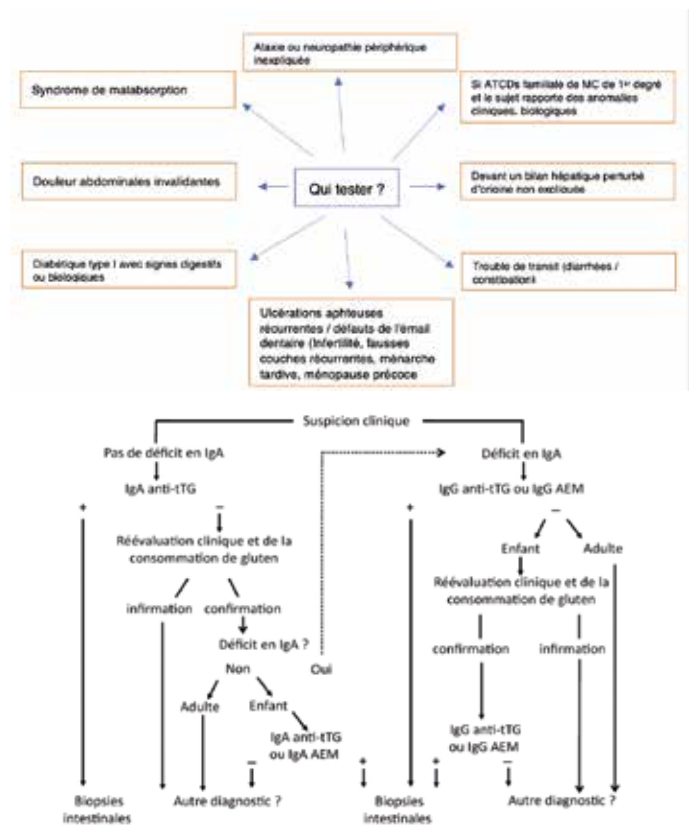


Figure 5 : Schéma récapitulatif du diagnostic de la maladie cœliaque recommandé par la HAS [27].

Test	Sensitivity (Range)	Specificity (Range)	Comments
	percent		
IgA anti-tTG antibodies	>95.0 (73.9–100)	>95.0 (77.8–100)	Recommended as first-level screening test
IgG anti-tTG antibodies	Widely variable (12.6–99.3)	Widely variable (86.3–100)	Useful in patients with IgA deficiency
IgA antiendomysial antibodies	>90.0 (82.6–100)	98.2 (94.7–100)	Useful in patients with an uncertain diagnosis
IgG DGP	>90.0 (80.1–98.6)	>90.0 (86.0–96.9)	Useful in patients with IgA deficiency and young children
HLA-DQ2 or HLA-DQ8	91.0 (82.6–97.0)	54.0 (12.0–68.0)	High negative predictive value

Figure 6 : Tableau comparant les taux de sensibilité et de spécificité des différents AC dans la MC [25].

2- Endoscopie digestive haute [28-30].

La définition classique de la MC repose toujours sur des lésions morphologiques, ce qui rend les biopsies duodénales per- endoscopiques avant RSG nécessaires au diagnostic.

L'endoscopie est ainsi l'examen de 1ère intention si le diagnostic de MC est probable.

Les signes endoscopiques isolées ou associés évocateurs d'atrophie villositaire sont par ordre de fréquence

- une diminution du plissement valvulaire
- un aspect en mosaïque avec disparition du relief microvillositaire
- un aspect en écaille
- un aspect en fond d'oeil ...

Toutefois, Environ un tiers des cas de MC nouvellement diagnostiqués ont une apparence endoscopique tout à fait normale. Par conséquent, lorsque la MC est suspectée, des biopsies doivent être réalisées même si l'apparence endoscopique du duodénum est normale.

Il est recommandé d'effectuer des prélèvements nombreux, au moins 4, au niveau du 2ème duodénum sous papillaire; L'ajout de biopsies du bulbe duodéal pourrait augmenter le rendement diagnostique.

Il faut également effectuer des biopsies antrales à la recherche d'une gastrite lymphocytaire.

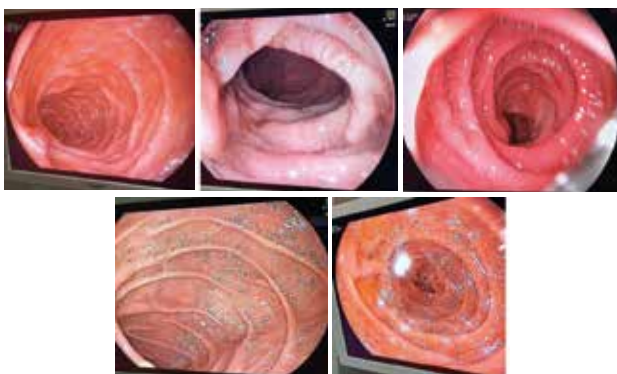


Figure 7 : Différents aspect endoscopiques de la MC

3-Histologie: [31-33].

La biopsie duodénale est l'examen clé, indispensable à l'établissement d'un diagnostic de certitude. L'aspect endoscopique n'est pas spécifique de la maladie cœliaque et il n'est pas possible de ne pas passer par la biopsie duodénale/bulbaire avec étude anatomopathologique pour faire le diagnostic, même si dans l'avenir l'endomicroscopie confocale pourra peut-être la remplacer.

La biopsie va démontrer les anomalies caractéristiques de la maladie cœliaque :

- L'hyperlymphocytose intraépithéliale (Normal < 25 IELs/100 cellule épithéliale) et ≥ 30 IELs considérés comme une lymphocytose pathologique.
- l'hyperplasie des cryptes
- L'atrophie villositaire totale ou sub totale
- L'infiltrat inflammatoire du chorion : lymphocytes, plasmocytes, PNE
- La Mb basale s/s épithéliale peut être épaissie réalisant un aspect de sprue collagène (mev dans 36% des MCA).

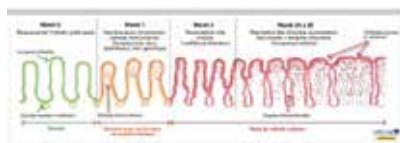
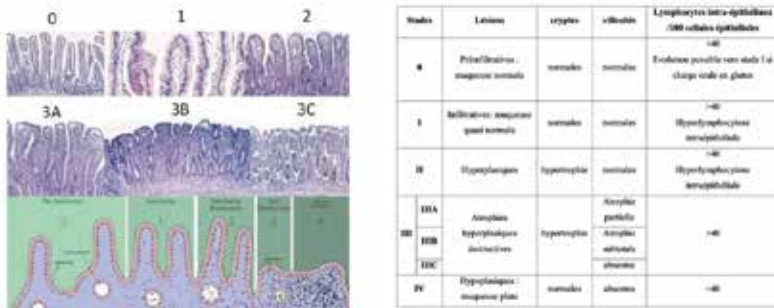
Sur la base d'une ou plusieurs de ces lésions élémentaires, l'histopathologie de la maladie histopathologie de la maladie cœliaque est subdivisée en différentes catégories de diagnostic selon la classification de Marsh modifiée.

Selon la classification de Marsh, il existe plusieurs stades de lésions de l'intestin grêle :

- **Stade 0** : Muqueuse pré-infiltrée : 5% des patients ont des biopsies de l'intestin grêle normales
- **Stade 1** : Augmentation importante du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux
- **Stade 2** : « stade infiltratif-hyperplasie » : hyperplasie des cryptes, aspect similaire au stade précédent mais en plus de l'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, la profondeur des cryptes est augmentée sans diminution de la hauteur des villosités. Les cryptes deviennent hypertrophiques et la migration cellulaire s'accélère pour remplacer les cellules épithéliales lésées et desquamées.
- **Stade 3** : « stade atrophique-hyperplasique » : représente le stade classique de la maladie cœliaque.

Ce stade peut être divisé en trois sous-parties selon l'atrophie villositaire :

- o **Stade 3-A** : atrophie villositaire partielle
- o **Stade 3-B** : atrophie villositaire sub-totale
- o **Stade 3-C** : atrophie villositaire totale
- **Stade 4** : Atrophie villositaire totale : ultime étape d'un groupe de patients qui ne répondent pas à un régime strict sans gluten et qui risquent de développer des complications malignes. Un dépôt de collagène sur la muqueuse et la sous muqueuse peut-être observé et qui entrainera une pathologie en lien avec la maladie cœliaque : la sprue collagène.



4- Étude génétique :

Le test HLA ne doit pas être effectué systématiquement dans tous les cas de maladie cœliaque, mais il n'est indiqué que lorsque le diagnostic de MC est controversé. De grandes études multicentriques ont montré que seulement 0,4 % des patients atteints de la maladie cœliaque sont à la fois DQ2 et DQ8 négatifs [34].

Le test HLA représente un outil utile en particulier pour la maladie cœliaque potentielle, pour suggérer (si positif) ou rejeter (si négatif) le diagnostic. En outre, la négativité du test HLA chez les patients présentant une atrophie villositaire et une sérologie négative doit orienter vers d'autres causes possibles de ces altérations histologiques.

Le test HLA est recommandé dans les situations suivantes : [35].

o Un test HLA négatif est utile pour exclure la possibilité de la MC. Cela est particulièrement utile chez les

personnes qui suivent déjà un régime alimentaire complet avant le test.

o Lorsque le diagnostic de la MC est incertain, par exemple, une sérologie négative, mais une histologie suggérant la MC.

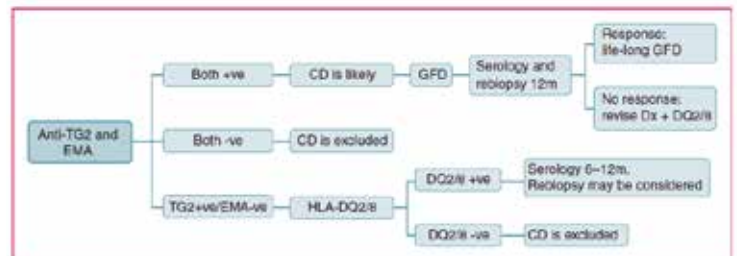
o Pour distinguer les frères et sœurs qui peuvent être rassurés sur le fait qu'il est peu probable qu'ils développent la MC de ceux qui doivent être surveillés. De plus, les données sur la qualité de vie sous RSG des patients dépistés par le dépistage sont contradictoires, mais il existe une tendance à l'amélioration. Par ailleurs, le manque de compréhension de l'histoire naturelle de la MC non diagnostiquée peut justifier le dépistage des personnes asymptomatiques.

o Chez les sujets atteints d'autres maladies auto-immunes et de certains troubles génétiques qui devraient faire l'objet d'un dépistage de la MC.

5- Situations particulières : [35].

a-Lésions histologiques Marsh I: Augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux sans atrophie villositaire :

L'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux n'est pas spécifique de la maladie cœliaque et peut être retrouvée dans d'autres pathologies. Dans le cas d'un Marsh 1, il n'y a pas de recommandations formelles quant à la meilleure prise en charge diagnostique chez ces patients, cependant, selon l'european society for the study of celiac disease, le schéma à suivre est le suivant:



• En cas de Marsh 1 avec des anticorps anti TG et anti endomysium tous deux positifs, la maladie cœliaque est probable et il est donc recommandé d'instaurer le RSG et de refaire une sérologie et biopsie duodénale après 12 mois, en cas de réponse, la maladie cœliaque sera alors confirmée et un RSG au long cours sera recommandé, en cas de non réponse, le

diagnostic devra être reconsidéré et un génotypage HLA DQ2/DQ8 éventuellement réalisé.

- Si les Ac anti-TG et anti endomysium sont négatifs avec un Marsh 1 à l’histologie, le diagnostic de maladie coeliaque est exclu, et il faudra rechercher les autres causes d’augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux en dehors de la MC

- Si les Ac anti-TG sont positifs avec des Ac anti EMA négatifs, un génotypage HLA DQ2/DQ8 est considéré, s’il est négatif, la maladie coeliaque est exclue, s’il est positif, il est recommandé de refaire une sérologie après 6 à 12 mois ou de refaire la fibroscopie avec biopsie.

b- Sérologie positive avec une biopsie négative

Étape 1: Rechercher des anomalies histologiques subtiles et difficiles à diagnostiquer

Étape 2: Confirmer que le patient n’était pas sous régime sans gluten au moment de l’endoscopie

Étape 3: Faire le génotypage HLA DQ2/DQ8 ou rechercher des lésions patchy par vidéocapsule

c- Sérologie négative avec une biopsie évocatrice (atrophie villositaire)

- Éliminer les autres causes d’atrophie villositaire
- Génotypage HLA DQ2/DQ8
- Réponse au régime sans gluten

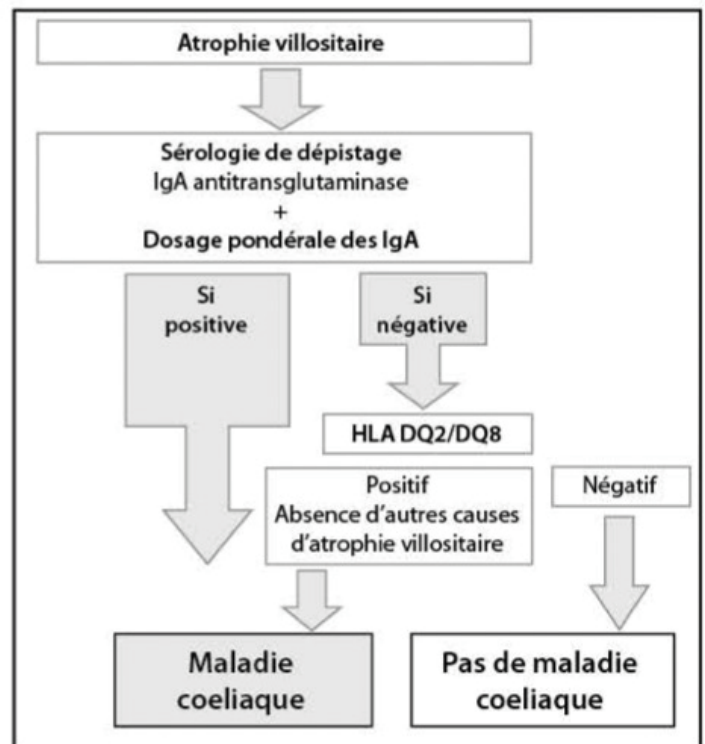
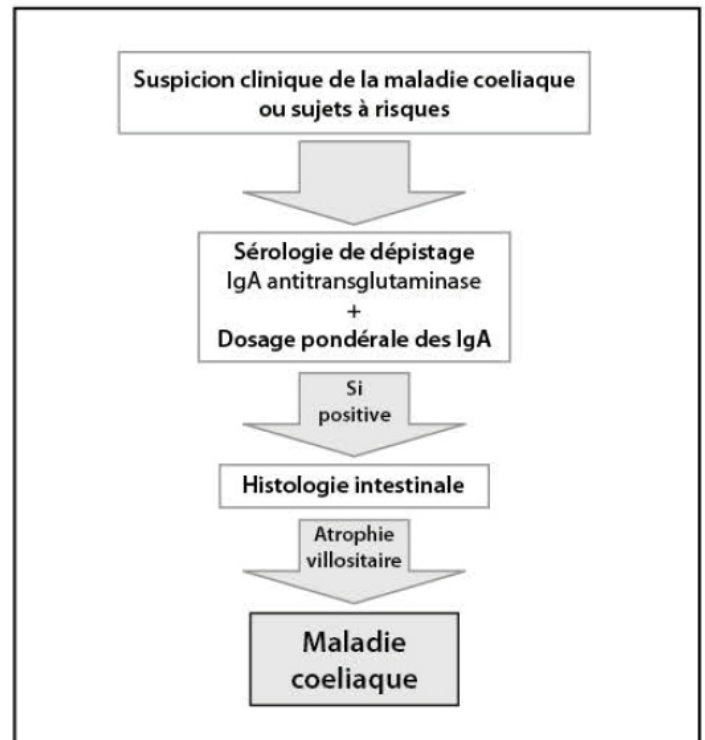
d- Diagnostic de la maladie coeliaque chez des sujets sous régime sans gluten

Normalement, les anomalies histologiques ne disparaissent pas immédiatement après l’instauration du RSG. Si ce dernier a été instauré dans les 3 mois qui précèdent le diagnostic, généralement, les anomalies sérologiques et histologiques persistent.

Chez les patients déjà sous RSG au moment du diagnostic, le génotypage HLA DQ2/DQ8 pourrait être envisagé avant d’entreprendre un challenge au gluten formel. Ce dernier consiste en l’instauration d’un régime contenant 10g de gluten par jour, pendant 6 à 8 semaines. Mais des études récentes ont démontré que les anomalies histologiques peuvent apparaitre après seulement 2 semaines de régime, cependant les résultats des différentes études restent discordants.

Au final :

Pour le diagnostic de la maladie coeliaque chez l’adulte, nous avons besoin des résultats de 2 examens combinés: une sérologie coeliaque positive et des anomalies histologiques intestinales caractéristiques +/- étude génétique :



*Pour confirmer le diagnostic de maladie coeliaque, une réponse complète au régime sans gluten est exigée

Figure 8 : Algorithmes diagnostic de la maladie coeliaque [36]:

6- Autres examens :

a- Vidéocapsule endoscopique: [35]: après avoir éliminé une sténose

- Indications
 - o Forte suspicion de MC avec sérologie positive mais histologie normale ou douteuse : rechercher de localisation plus distale de l'atrophie. (l'atteinte duodénale continue et isolée est retrouvée dans 32% des cas. Cette atteinte, associée à une localisation jéjunale en patchy et est la plus fréquente, tandis que dans 3% des cas, le jéjunum est atteint de façon isolée.)
 - o Recherche de complications (Jéjunite ulcéralive, lymphome ou adénocarcinome) : devant une résistance au RSG et/ou des signes d'alarme
- Inconvénients : Absence de preuve histologique qui reste « le gold standard » pour le diagnostic de la maladie coéliqua chez l'adulte.

b- Entéroscopie double ballon :

Elle a les mêmes indications de la VCE avec, en plus, l'avantage de pouvoir réaliser des biopsies.

c- Radiologie : Échographie abdominale, Transit du grêle, Enteroscanner ou entéro-IRM [35]

- o Pas de valeur dans le diagnostic de la MC mais il est important que les cliniciens et les radiologues connaissent certains résultats radiologiques qui peuvent suggérer la MC, par exemple, une diminution du nombre de plis jéjunaux, une augmentation du nombre de plis iléaux, une dilatation de l'intestin grêle, un épaississement de la paroi, une intussusception, une lymphadénopathie (cavitaire) mésentérique, des modifications vasculaires et une atrophie splénique
- o Intérêt : Recherche de complications (Jéjunite ulcéralive, lymphome ou ADK) : devant une résistance au RSG et/ou des signes d'alarme

FORMES CLINIQUES : [11,35,37].



La MC ressemble au modèle de l'iceberg par Della Morte et Anne Ferguson il y a une quinzaine d'années, illustre la difficulté à estimer la prévalence de la MC. En effet, en dehors des formes cliniquement actives avec atteinte muqueuse (10 % des MC), il faut individualiser au moins deux autres entités : d'une part, la MC dite latente définie par une muqueuse d'aspect normal au sein de laquelle siège pourtant un infiltrat lymphocytaire (lymphocytes activés) visible en immuno-histochimie, et d'autre part, la MC dite silencieuse associant lésions muqueuses modérées et recherche d'autoanticorps positive.

1- Forme classique / typique de l'adulte :

La forme classique associe diarrhée avec stéatorrhée, amaigrissement, dénutrition, asthénie et douleurs abdominales évoluant par paroxysmes depuis de longues années, de ballonnements, ou de troubles du transit. Les anomalies biologiques sont une anémie par carence en fer, folates, vitamine B12, un déficit en facteurs vitamino-K dépendants (II, VII et X), une hypoalbuminémie, une hypocalcémie, une hypomagnésémie et un déficit en zinc. Cette forme est actuellement minoritaire et les formes atypiques, avec symptômes extradigestifs, paucisymptomatiques ou silencieuses, représentent désormais la majorité des cas diagnostiqués chez l'adulte.

2- Forme paucisymptomatique (atypique ++):

Elle est caractérisée par une prévalence de symptômes extra-intestinaux avec peu ou pas de symptômes gastro-intestinaux. Leur fréquence a augmenté jusqu'à 50% des cas car les signes cliniques de la MC chez l'adulte sont moins francs et les signes de malabsorption sont corrélés à l'intensité des lésions.

Certaines manifestations digestives peuvent être trompeuses car non spécifiques:

- o Nausées ; Ballonnements
- o Alternance diarrhée / Transit normal / Constipation, portant à tort le diagnostic d'un trouble fonctionnel intestinal. Dans ce cadre la prescription d'un régime riche en fibres ne fait qu'aggraver la symptomatologie, ce qui doit faire penser à l'intolérance au gluten. +++
- o Les signes extra-digestifs de malabsorption peuvent

occuper le devant de la scène.

3- Formes silencieuse (asymptomatique):

Découverte fortuite, sans aucun trouble visible. L'utilisation des marqueurs sérologiques a permis d'identifier des formes silencieuses de maladie cœliaque jusqu'alors méconnues. Elles se définissent comme des maladies cliniquement asymptomatiques malgré une atrophie villositaire totale ou subtotale sur les biopsies duodénales. Ces formes silencieuses ont été mises en évidence chez des sujets dits à risque de MC, notamment les parents du premier degré de malades cœliaques, les diabétiques insulinodépendants et les sujets suivis pour une thyroïdite d'Hashimoto. Ces sujets sont exposés aux complications habituelles de la maladie et doivent donc bénéficier d'un RSG souvent difficile à faire accepter compte tenu de l'absence de signes cliniques.

4-Formes séronégatives / ou associé à un déficit en IgA:

Les formes séronégatives sont rares, concernent 2 à 15% des patients coeliaques, et peuvent se voir dans les stades précoces, chez des patients sous RSG ou en cas de prise d'immunosuppresseurs. Il a également été prouvé que ces formes sont associées à une atrophie villositaire plus sévère, et à des atteintes auto-immunes associées.

Le dernier consensus de Paris publié en 2022, s'accorde sur l'existence de différentes formes de MC se présentant avec une sérologie négative. En premier lieu, la MC séronégative, qui doit être considérée séparément de la MC associée à un déficit sélectif en IgA. Les critères suivants doivent être satisfaits pour poser un diagnostic de MC séronégative et de MC associée à un déficit en IgA :

1. La présence d'une atrophie villositaire, une hyperplasie de la crypte et une augmentation du nombre de lymphocytes, sur des spécimens duodénaux correctement orientés, récupération sous RSG.
2. Nécessité d'effectuer des investigations diagnostiques avant de commencer le patient à suivre un RSG ou un traitement immunosuppresseur car elles peuvent conduire à des sérologies faussement négatives.

3. Exclusion de toutes les autres causes de VA, ce qui signifie que le patient doit présenter des niveaux normaux d'immunoglobulines, des anticorps entérocytaires négatifs, des parasites dans les selles, un dépistage du VIH et de la tuberculose négatifs, l'absence de causes iatrogènes de VA et l'absence d'antécédents de voyage ou de séjour sous les tropiques.

4. Preuve du typage HLA montrant des haplotypes cœliaques spécifiques HLA DQ2/DQ8 (un typage HLA négatif exclut une MC séronégative.)

Dans les cas équivoques, la réintroduction du gluten dans l'alimentation peut être nécessaire pour provoquer la réapparition des lésions intestinales et des symptômes afin de confirmer le diagnostic. Le typage HLA doit toujours être effectué dans les cas équivoques d'AV avec une sérologie cœliaque négative, car il joue toujours un rôle dans la discrimination entre les MC séronégatives et les entéropathies non coeliaques.

Il faut savoir qu'un tableau clinique avec une malabsorption sévère, des troubles auto-immuns associés, des antécédents familiaux de MC et une dermatite herpétiforme prouvée par biopsie peuvent étayer le diagnostic, mais ils ne sont pas suffisants pour poser un diagnostic de MC séronégative en l'absence des critères diagnostiques nécessaires

5- Forme potentielle (latente) :

On range sous la dénomination maladie cœliaque potentielle, autrefois appelée maladie cœliaque latente, tous les cas présentant des marqueurs sérologiques positifs tandis que, parallèlement, la biopsie intestinale est normale. Ces personnes doivent être surveillées afin de déceler de manière précoce une éventuelle atrophie villositaire. On diagnostique souvent la maladie cœliaque chez des personnes qui souffrent de maladie auto-immunes, telles que le diabète de type 1, la thyroïdite, les syndromes de Down, de Turner et de Williams ou d'une carence en IgA.

6- Forme réfractaire :

L'alimentation sans gluten n'apporte aucune amélioration

Elle est définie par la présence de symptômes de malabsorption et d'atrophie villositaire qui persistent 1 an après un régime strict sans gluten. Plusieurs patients réfractaires (en gros, 5 % à 30 %) ne répondent jamais à un régime sans gluten, d'autres ont initialement répondu mais présentent une récurrence des symptômes et des lésions intestinales. Deux sous-types différents de maladie cœliaque réfractaire ont été reconnus : "type 1", présentant un nombre normal de lymphocytes intra-épithéliaux et "type 2" présentant des lymphocytes intra-épithéliaux aberrants

Table 1 Classification of CD subtypes

	Clinical symptoms	Serology	HLA markers	Pathology
Classic CD	Diarrhea, abdominal distension, failure to thrive, or weight loss	Positive	Positive	Villous atrophy always present
Atypical CD	Iron deficiency anemia, osteoporosis, short stature, arthritis, infertility, peripheral neuropathy, abnormal liver function tests	Positive	Positive	Variable degree of villous atrophy is present, more subtle microarchitectural changes
Silent CD	Asymptomatic	Positive	Positive	Villous atrophy
Latent CD	Vary from asymptomatic to symptoms seen in atypical CD	Positive or negative	Positive	No villous atrophy but cellular immune cells antibody infiltration seen

Abbreviations: CD, celiac disease; HLA, human leukocyte antigen.

Figure 9 : Tableaux récapitulatif des formes cliniques la MC [2].

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Malgré la sensibilité et la spécificité élevées des tests sérologiques, le diagnostic n'est pas toujours évident, étant donné la possibilité de résultats sérologiques et biopsiques faussement positifs et faussement négatifs.

Les affections chroniques à prendre en compte dans le diagnostic différentiel des entéropathies avec atrophie villositaire et sérologie cœliaque négative comprennent les différentes formes de MC présentant une sérologie négative, les entéropathies non cœliaques (ENC) posant des problèmes de diagnostic différentiel avec la MC séronégative et les ENC ne posant pas de problèmes de diagnostic différentiel avec la MC. [37].

1- Sensibilité au gluten non cœliaque : [38,39].

La sensibilité au gluten non cœliaque, une condition dans laquelle les individus ne présentent pas les caractéristiques diagnostiques de la MC mais développent néanmoins des symptômes de type cœliaque lors de l'exposition au gluten alimentaire, est importante

à prendre en compte dans le diagnostic différentiel de la MC. Les symptômes seuls ne permettent pas de différencier de manière fiable la MC de la sensibilité au gluten non cœliaque, car il existe souvent un chevauchement important des symptômes entre les deux affections. Des tests objectifs, dont la sérologie cœliaque et l'histologie de l'intestin grêle (toutes deux obtenues alors que le patient suit un régime riche en gluten) et le typage HLA-DQ (pour exclure la MC s'il est négatif) sont nécessaires pour différencier les deux troubles.

2- Les entéropathies non cœliaques posant un problème de diagnostic différentiel avec la MC séronégative.

a- Entéropathie auto-immune [40].

L'entéropathie auto-immune (EA) est une entéropathie très rare décrite d'abord chez l'enfant puis chez l'adulte

Les critères diagnostiques suivants doivent être présents :

- Symptômes de malabsorption sévères (diarrhée chronique, perte de poids, carences nutritionnelles et déséquilibre électrolytique) ne répondant à aucune restriction alimentaire.
- Atrophie villositaire franche ne répondant à aucune restriction alimentaire.
- Anticorps entérocytaires positifs IgA/IgG (immunofluorescence indirecte sur jéjunum humain/singe).
- Sérologie cœliaque négative.
- Exclusion d'autres causes d'atrophie villositaire

b- Entéropathie associée à un déficit immunitaire variable commun [41].

L'immunodéficiences commune variable (ICV) est l'une des formes les plus courantes d'immunodéficiences primaires, et le tractus gastro-intestinal est fréquemment touché chez ces patients. Bien qu'il soit reconnu depuis longtemps que l'ICV peut être associé à une VA, la prévalence d'une VA franche dans l'ICV et ses causes restent mal comprises.

Les critères suivants ont été considérés comme nécessaires pour le diagnostic de l'entéropathie associée au DICV :

1. Présence de symptômes gastro-intestinaux quelle que soit leur sévérité (de la diarrhée sporadique à un syndrome de malabsorption franc).
2. Diagnostic du DICV primaire selon les sociétés européenne et américaine d'immunodéficience.
3. Atrophie villositaire
4. Exclusion d'autres causes d'atrophie villositaire, y compris *Giardia lamblia* et d'autres infections gastro-intestinales.

c- Giardiase [42].

La giardiase est une infestation due à *Giardia lamblia* (également connue sous le nom de *Giardia duodenalis* ou *intestinalis*), un proto-zoaire intestinal flagellé. Le tableau clinique est très variable, allant d'un syndrome de malabsorption sévère à un état asymptomatique. Dans le contexte clinique d'une atrophie villositaire avec des anticorps coeliaques négatifs et un tableau clinique de malabsorption, la giardiase doit être envisagée et faire l'objet d'une enquête approfondie. Afin de confirmer le diagnostic, au moins un de ces tests est nécessaire :

1. Antigènes spécifiques de *Giardia* dans les selles positifs.
2. Identification de trophozoïtes sur un duvet coloré au formaldéhyde, fixé en paraffine.
3. Identification directe des kystes/trophozoïtes dans les fèces fraîches.
4. PCR spécifique de *Giardia*.

La réponse clinique à un traitement antibiotique confirme encore le diagnostic.

d- Lymphome à cellules T CD4 de l'intestin grêle [43,44].

Le lymphome indolent CD4 +T de l'intestin grêle est un lymphome non hodgkinien rare qui touche principalement l'intestin grêle. Le tableau clinique qui fait suspecter

un lymphome indolent à cellules T CD4+ est caractérisé par un syndrome de malabsorption de longue durée avec une malnutrition qui ne répond pas à un RSG. L'atrophie villositaire duodénale est obligatoire pour le diagnostic, après avoir exclu toutes les autres causes d'atrophie villositaire.

Le diagnostic est basé sur l'immunohistochimie montrant une infiltration diffuse de l'épithélium et/ou une expansion de la lamina propria par des cellules T CD3+CD4+ de petite/moyenne taille et la présence d'un réarrangement monoclonal pour le beta-TCR et/ou le gamma-TCR sur les biopsies duodénales.

e- Atrophie villositaire idiopathique (AVI) [45].

L'AVI est une entité clinique chronique reconnue très récemment et encore mal définie, caractérisée par une AV franche ne répondant pas à un régime alimentaire complet, une sérologie coeliaque négative et dans laquelle toutes les causes connues d'atrophie villositaire ont été soigneusement exclues.

3- Les entéropathies non coeliaques ne posant pas de problèmes de diagnostic différentiel avec la MC séronégative. [46].

Ces entéropathies sont caractérisées par un degré variable de VA duodénale et un syndrome de malabsorption de sévérité variable. Leur diagnostic est généralement motivé par une histoire personnelle et pharmacologique suggestive et des indices cliniques ou histopathologiques typiques, qui augmentent la probabilité prétest du diagnostic. Il convient d'accorder une attention particulière aux entéropathies médicamenteuses qui, bien qu'elles constituent la deuxième étiologie la plus fréquente de l'atrophie villositaire avec des anticorps coeliaques négatifs chez les adultes, peuvent encore être négligées.

Le tableau ci-dessous illustre les principaux diagnostic différentiels devant une atrophie villositaire [47].

Type d'entéropathie	Caractéristiques cliniques et biologiques	Caractéristiques histologiques/moléculaires de la biopsie duodénale	Tests diagnostiques	Traitement
Immuno-médiée				
Entéropathie auto-immune	Malabsorption sévère avec diarrhée rebelle, perte de poids et déséquilibre électrolytique ne répondant pas aux restrictions alimentaires.	Les IEL peuvent être réduites, les cellules globulaires diminuées, un infiltrat lymphoplasmocytaire dans la lamina propria, une cryptite neutrophile.	Anticorps anti-entérocytes positifs	Immunosuppresseurs (stéroïdes, azathioprine, infliximab) et soutien nutritionnel parentéral
Immunodéficience variable commune	Malabsorption de gravité variable, apparaissant après l'âge de 2 ans, mauvaise réponse aux vaccins, infections récurrentes des voies respiratoires supérieures.	Absence de plasmocytes, infiltrat de polymorphonucléaires dans la lamina propria, lésions de type GVHD, lésions de type Crohn de Crohn	IgG <5g/L+ faible taux d'IgA ou d'IgM	Stéroïdes, budésonide, traitement de substitution par immunoglobulines.
Lymphoprolifération				
EATL (type 1 et type 2)	Malabsorption sévère, douleurs abdominales, fièvre, saignements, obstruction et/ou perforation ; le type 1 est généralement associé à la MC, contrairement au type 2.	Population monoclonale de cellules T à l'IHC ou à la cytométrie de flux.	Marqueurs inflammatoires, abdomen TDM/PET scan, capsule endoscopique	Consulter un hématologue + chimiothérapie
Infectieuses				
Giardiase	Syndrome de malabsorption de gravité variable.	Identification de trophozoïtes sur une biopsie duodénale.	PCR à partir d'une aspiration duodénale, test immunologique spécifique des selles positif.	Métronidazole
Tuberculose	Toux, ascite, sueurs nocturnes, fièvre	Maladie granulomateuse	Dosage de la libération d'interféron-gamma, tomographie, analyse du liquide ascéatique et de l'expectoration.	Traitement anti-Tuberculeux
Maladie de Whipple	Antécédents d'arthrite migratoire séronégative précédant l'apparition d'une malabsorption sévère et de fièvre, ganglions lymphatiques hypertrophiés, symptômes neurologiques.	Infiltration coloration acide périodique de Schiff+ macrophagique de la lamina propria Macrophages coloration acide périodique de Schiffpositifs sur les biopsies duodénales	biopsies duodénales " PCR positive pour Tropheryma whipplei	Ceftriaxone /meropenem suivi de TMP-SMX/hydroxychloroquine et doxycycline
Inflammatoires				
Gastro-entérite éosinophilique	Antécédents d'atopie et d'allergies	Infiltration éosinophile massive sur la biopsie duodénale	Biopsie duodénale et hyperéosinophilie périphérique	Stéroïdes et traitement diététique
Maladie de Crohn	Diarrhée chronique avec sang, douleurs abdominales, fièvre, perte de poids	Atrophie villositaire, granulomes	Biopsie duodénale, coloscopie + biopsies, TDM abdominal, entéro-IRM	Stéroïdes, antibiotiques, azathioprine, thérapie biologique

Figure 10 : les principaux diagnostic différentiels devant une atrophie villositaire [47].

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE : [9,16,21,35,48-52].

Buts:

- Soulager les symptômes
- Obtenir une régression des lésions muqueuses intestinales

- Corriger les anomalies biologiques liées à la malabsorption et ses conséquences
- Prévenir le risque de complications à long terme, notamment celui de lymphome intestinal

Moyens :

Il n'existe aucun traitement médicamenteux contre la maladie. Seule une diète sans gluten permet de diminuer, voire supprimer, les symptômes, de pallier les carences et de prévenir d'éventuelles complications. Le Codex Alimentarius international définit les aliments sans gluten comme contenant moins de 20 p.p.m. de gluten.

Principes du régime sans gluten :

- Les patients atteints de la MC doivent être informés qu'ils doivent éviter les céréales et les produits alimentaires dérivés du blé, de l'orge ou du seigle, ainsi que les aliments fabriqués à partir de céréales contaminées par le gluten, mais qui sont généralement exemptes de gluten, comme le maïs, l'avoine...
 - L'avoine non contaminée par le gluten est sans danger pour presque tous les patients atteints de la MC.
 - Aucun aliment ou médicament contenant du gluten ne doivent être ingérés, car même de petites quantités de gluten sont nocives.
 - Consommer des aliments naturellement sans gluten comme sources alternatives de féculents tels que le riz, les pommes de terre, le maïs, le millet, le manioc..
 - Utiliser des aliments de substitution sans gluten préparés commercialement, disponibles à l'achat ou sur ordonnance dans certains pays.
 - Les patients doivent être informés qu'ils doivent utiliser des ustensiles de cuisine, des surfaces de cuisson et des grille-pain séparés. Cependant, cela peut ne pas être nécessaire si ces articles partagés sont soigneusement nettoyés à l'eau et au savon entre chaque utilisation
- Avantages du régime sans gluten :**
- Un RSG entraînera la résolution des symptômes et la réparation des lésions intestinales avec le temps chez la plupart des personnes atteintes de la MC.

- Il existe des preuves qu'un RSG améliore les paramètres nutritionnels chez les adultes et les enfants atteints de la MC. Cela inclut une augmentation du poids corporel, de l'indice de masse corporelle et de la minéralisation osseuse et la teneur en micronutriments.

- Le titre d'anticorps spécifiques pour la maladie coeliaque se normalise avec une compliance stricte au régime.

- Les lésions villositaires peuvent s'améliorer dans les quelques mois après l'instauration d'un régime sans gluten, mais il n'est par contre pas toujours possible d'obtenir une résolution totale des lésions histologiques chez tous les patients. Il existe des données suggérant qu'un manque de résolution histologique peut dépendre de la persistance de la consommation de gluten.

Risque d'écart au régime :

- Le non-respect du RSG comporte un risque de conséquences néfastes pour la santé et de mortalité accrue. Il existe également un risque accru de tumeurs malignes.

- La MC non traitée est associée à une prévalence accrue de faible densité minérale osseuse et à un risque accru de fractures.

- Les femmes atteintes de la MC présentent un risque accru d'infertilité, d'avortements spontanés, d'accouchements prématurés et de naissances d'enfants de faible poids.

- Les personnes atteintes de la MC non traitée présentent plus fréquemment des carences en un certain nombre de micronutriments que les personnes non atteintes de la MC (fer, folates, vitamine B12, zinc, vitamine D, calcium ...)

Éducation des patients au RSG :

- Pour une éducation efficace des patients au RSG, une consultation de suivi doit être prévue, peu de temps après le diagnostic, où tous les points concernant l'alimentation et ses principes seront abordés et une documentation écrite remise aux malades.

- De nombreux aliments sans gluten sont riches en graisses, en sucre et en surpoids, exposant ainsi les

malades au risque de surpoids. Il est donc important de recommander des aliments riches en nutriments, naturellement sources de vitamines et de minéraux pour fournir un apport équilibré et adapté. Ces aliments comprennent fruits, légumes, haricots, noix, graines, poisson, viande maigre, volaille et produits laitiers.

Facteurs qui influencent l'observance du RSG

- Une bonne connaissance de la maladie et le respect de la teneur en gluten des aliments sont des facteurs essentiels pour une bonne adhésion au RSG, d'où l'intérêt d'une éducation au RSG faite par le médecin ou le diététicien au moment du diagnostic.

- Des études ont montré qu'une bonne adhésion au RSG de la population pédiatrique était corrélée à la connaissance parentale, à la compréhension de la maladie et au statut socio-économique des familles. Chez les adolescents et les adultes, l'adhésion au RSG dépend du niveau de connaissance de cette maladie .

- Plusieurs études ont rapporté une diminution de la qualité de vie des patients, en raison des restrictions alimentaires ce qui est un facteur majeur de non adhésion au RSG. Afin d'obtenir un soutien, les patients et leurs familles devraient être encouragés à rejoindre des associations de patients cœliaques.

- L'étiquetage des aliments est important ; les listes disponibles doivent être vérifiées pour les aliments autorisés. Il faut conseiller aux patients de suivre un régime riche en fibres.

SURVEILLANCE : [9,16,21,35,53,54].

Un suivi est un moyen nécessaire pour renforcer l'adhésion au RSG et, par conséquent, réduire le risque de complications

La surveillance sérologique permet de révéler la prise de gluten, qu'elle soit volontaire ou involontaire. La persistance de l'atrophie villositaire augmente le risque de néoplasies, notamment intestinales, et d'ostéoporose. Cependant, il n'y a pas de consensus sur l'intérêt des biopsies dans le suivi. Les modalités de surveillance sont récapitulées dans le tableau suivant.

Test	Rythme de surveillance
Évaluation clinique	Doit être faite à chaque consultation de préférence par le gastro-entérologue et par le diététicien
Sérologie	Tous les 3 à 6 mois jusqu'à normalisation, puis tous les 1 à 2 ans
Évaluation nutritionnelle Carences en fer, vitamine D, B12, en acide folique et en zinc. Gain de poids, consommation de fibres et constipation.	Tous les 3 à 6 mois jusqu'à normalisation, puis tous les 1 à 2 ans
Densitométrie minérale osseuse (DMO)	Au moment du diagnostic et peut être répétée si initialement anormale au bout d'1 à 2 ans
Transaminases	Au diagnostic, puis tous les 1 à 2 ans
Bilan thyroïdien	Au diagnostic, puis tous les 1 à 2 ans
LDH ++++	Chaque 6 mois
Endoscopie +. Biopsies duodénales	Pas de consensus : Mais, en gros, une fibroscopie avec biopsie duodénales après 1-2 ans de suivi

Figure 11 : Rythme de surveillance des patients sous RSG

Évolution :

Clinique :

o Amélioration rapide en 2 semaines environ avec prise pondérale +++

Biologique :

o Sérologie : négativation des Ac si déjà positif, La décroissance des taux sériques d'autoanticorps témoigne indirectement de la bonne adhésion au régime et signe le chemin de la guérison

Histologique :

o L'AV se répare de bas en haut en 12 – 24 mois. Toutefois, 30 % des adultes auront une persistance de l'atrophie partielle minime.

COMPLICATIONS : [55-61].

Les complications de la maladie cœliaque sont nombreuses et diverses, Le régime sans gluten à vie protège en grande partie de la survenue de la plupart des complications et corrige la surmortalité associée aux complications.

1- Sprue réfractaire :

Le maladie cœliaque réfractaire (MCR) sera envisagé chez les patients qui restent symptomatiques ou qui présentent des marqueurs de laboratoire anormaux de manière persistante après avoir bien suivi un régime sans gluten strict pendant une année. L'approche diagnostique de la MRC comprend l'évaluation de

l'adhésion diététique à un RSG et la révision du diagnostic initial de la maladie cœliaque. La réévaluation de l'histopathologie duodénale est obligatoire.

On distingue : la sprue réfractaire clonale de type II qui est considérée comme un lymphome de faible degré de malignité et la sprue réfractaire de type I qui est non clonale et dont le traitement repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs.

Type 1 : Où, histologiquement, l'atrophie villositaire est identique à celle observée au cours de la maladie cœliaque active, avec une atrophie totale ou subtotale associée à une augmentation importante du nombre de LIE. Ces LIE ont des caractères cytologiques normaux. Cependant, leur phénotype est différent de celui observé au cours de la maladie cœliaque active.

- Dans les MCR1, l'ajout de stéroïdes systémiques suivi d'immunosuppresseurs s'est avéré utile chez certains patients. Les doses doivent être personnalisées, mais un schéma dégressif de prednisolone (de 40 mg/jour à moins de 10 mg) avec de l'azathioprine à 2 mg/kg semble approprié pour la plupart des patients
- En cas d'absence de réponse, il faut réévaluer le diagnostic de MCR-1 et optimiser le dosage des thiopurines.

- Les patients qui répondent devraient subir une endoscopie annuelle et une biopsie avec quantification des LIE aberrants. Le retrait de l'azathioprine après 2-3 ans de réponse complète peut être envisagé.

Type 2 : Qui correspond à un lymphome T intraépithélial pouvant se compliquer dans près de 40 % des cas d'un lymphome invasif. L'histologie standard du MCR2 reflète celle du MCR1, la majorité des patients présentant un certain degré d'atrophie villositaire. Les apparences cytologiques des LIE sont normales. Le profil monoclonal des LIE est anormal et détectable sur une biopsie digestive par une étude des réarrangements du TCRγ. Cette population particulière de LIE, de phénotype anormal, peut infiltrer tout le tube digestif, de l'estomac au rectum, sous forme d'une gastrite lymphocytaire et/ou d'une colite lymphocytaire.

- La prednisolone/azathioprine s'est avérée utile chez

certain patients atteints de MCR 2 Chez les patients relativement stables

- Le lymphome manifeste sera traité selon les critères oncologiques standard et ne relèvera normalement pas de la responsabilité du gastroentérologue.
- Ceux qui présentent une réponse favorable peuvent recevoir un deuxième traitement s'ils rechutent après 6 à 12 mois.

En 2019, l'United European Gastroenterology (UEG) a publié des critères pour ne pas considérer le diagnostic d'une maladie cœliaque réfractaire de façon erronée, les mêmes critères ont été repris par l'AGA (American Gastroenterology Association) et qui viennent d'être publiés en 2022 :

a. Diagnostic erroné d'une maladie cœliaque lente à réagir en tant que MCR (répondeur lent) :

Un pourcentage considérable de patients adultes atteints de la MC (entre 7 et 30 %) continue à présenter des symptômes, des signes ou des anomalies de laboratoire persistants de la MC malgré au moins 6 à 12 mois de RSG. Chez ces patients lents, la guérison complète peut survenir après 18 à 24 mois.

b. Diagnostiquer une MCR en cas de mauvaise observance d'un RSG

En effet, les données indiquent que seulement 60 % des patients atteints de la maladie coeliaque adhèrent strictement à un RSG. Le manque d'adhésion à un RSG se reflète par des titres élevés d'anticorps anti-transglutaminase (TG2), qui continuent d'être détectés dans le sérum de ces patients. En revanche, les patients atteints de MCR présentent une augmentation négative ou minime (dans environ 10 % des cas) des anticorps anti-TG.

c. Diagnostiquer une atrophie villositaire intestinale non dépendante du gluten comme une MCR

Avant d'étiqueter un patient comme ayant une MCR, il est obligatoire de vérifier si le diagnostic initial de maladie cœliaque était approprié.

d. Poser un diagnostic de MCR sur la base d'échantillons de biopsie mal orientés

e. Ne pas reconnaître la maladie cœliaque non réactive

f. Diagnostiquer une MCR lorsque la muqueuse intestinale s'est partiellement améliorée avec un RSG

Dans ces cas, l'amélioration des lésions intestinales du grade 3b/3c (au moment du diagnostic) au grade 3a (lors du suivi) doit être considérée comme un indicateur d'un résultat positif. Bien qu'il n'y ait pas d'études à long terme, il est probable que ce sous-groupe de patients aura une repousse villositaire intestinale complète avec le temps.

g. Diagnostic de la MCR trop tôt après l'introduction d'un RSG

Il a été suggéré d'éviter de recommander une évaluation histopathologique avant les 12 mois suivant le début du RSG. Cet intervalle est nécessaire pour permettre la repousse de la muqueuse intestinale.

h. Réévaluation tardive de l'histopathologie de la muqueuse chez les patients atteints de maladie cœliaque qui présentent une aggravation clinique tardive

Il faut savoir que le fait d'avoir une bonne réponse clinique et histologique à un RSG pendant de nombreuses années n'exclut pas la possibilité d'un diagnostic de MCR secondaire. Ces cas doivent être réévalués le plus tôt possible pour confirmer la réfractarité tardive à un RSG.

i. Ne pas faire la distinction entre la MCR de type 1 et de type 2

j. Bilan diagnostique inapproprié des lymphomes T intestinaux associés aux entéropathies (LTIAE) chez les patients atteints de MCR de type 2

Dans ce contexte, l'augmentation des taux de lactate déshydrogénase et de β -2-microglobuline suggère que la MRC a évolué vers le LTAE.

2- La jéjunite ulcéreuse

La plupart des cas de jéjunite ulcéreuse (JU) sont précédés d'une MC problématique dans 28 à 67 %, de sorte que l'on peut dire que la JU évolue à partir de la MCR. L'âge moyen d'apparition de la JU est de 50 ans. Elle se caractérise par des lésions ulcératives généralement multifocales, qui peuvent toucher l'iléon et le jéjunum. La maladie se manifeste par une diarrhée,

une stéatorrhée, des douleurs abdominales et une perte de poids. Les complications peuvent donc inclure des hémorragies, des perforations et des obstructions. La jéjunite ulcéreuse peut se compliquer d'un lymphome T invasif.

3- Lymphome à cellules T de type entéropathique

Il existe un risque accru de lymphome à cellules B et T dans la maladie cœliaque. Le lymphome à cellules T associé à une entéropathie (LCT) est particulièrement lié à la MC. La quasi-totalité des cas de LTAE a été décrite chez des adultes entre 50 et 70 ans. Ils sont très rares et représenteraient moins de 5 % des lymphomes primitifs digestifs. Ils peuvent révéler ou compliquer une MC ou une sprue réfractaire, le plus souvent de type 2 que de type 1. Le LTAE se manifeste généralement par des douleurs abdominales ou une perforation intestinale. Il existe deux principaux types histologiques de LTAE.

4- Autres types de lymphomes

En plus du LTAE, d'autres types de lymphomes non hodgkiniens sont surreprésentés chez les patients atteints de MC. Les sous-types observés incluent les néoplasmes à cellules B, le lymphome folliculaire, le lymphome de la zone marginale extranodale et les néoplasmes à cellules T.

5- Carcinome du tube digestif

La MC est associée à l'adénocarcinome de l'intestin grêle. Il existe également un risque accru de carcinome spinocellulaire du tube digestif supérieur, y compris l'œsophage et l'oropharynx. Les risques de cancer primaire du foie et de cancer colorectal sont légèrement accrus.

6- Dénutrition

C'est la complication historique de la MC que l'on ne voit plus guère aujourd'hui. Une telle présentation chez l'adulte doit faire rechercher une affection maligne et une sprue réfractaire mais peut être l'aboutissement d'une prise en charge trop tardive.

7- L'ostéoporose

L'ostéoporose définie par la diminution de la densité minérale osseuse est plus fréquente chez les patients atteints de MC. Il existe également une augmentation

du risque fracturaire. Cela justifie la réalisation au moment du diagnostic d'une ostéodensitométrie. L'ostéoporose peut être observée chez un patient cœliaque asymptomatique. En effet, chez l'adulte, le RSG permet une amélioration des anomalies et les patients suivant le régime font moins de fractures que ceux qui ne le suivent pas.

8- Troubles de la fertilité :

Retard pubertaire, Ménopause précoce, Troubles du cycle menstruel (Aménorrhée ou diminution de la fertilité) , Complications de la grossesse (fausses couches répétées, RCIU, petit poids de naissance, prématurité ...)

9- Accidents cardiovasculaires

Les cœliaques ont un risque d'accident cardiovasculaire double de celui de la population générale, en dépit du pourcentage faible de fumeurs.

PERSPECTIVES : [9,62-71].

Les avancées dans la connaissance de l'étiopathogénie de la maladie cœliaque ont permis d'explorer plusieurs pistes de recherche de dépistage et des traitements futurs bien que les experts indiquent que le RSG est une bonne thérapie bien tolérée :

1- Dépistage :

a- Endomicroscopie confocale :

C'est un petit microscope laser intégré à l'extrémité de l'endoscope pour permettre une évaluation macroscopique et microscopique simultanée . Un grossissement allant jusqu'à 1000x et la possibilité d'analyser à des profondeurs sélectionnées permettent de visualiser in vivo des structures même subcellulaires.

b- Chromoendoscopie :

S'est avérée avoir une sensibilité allant jusqu'à 94 % et une spécificité de 88 % pour les changements villositaires caractéristiques de la maladie cœliaque. La précision de la coloration peut être encore améliorée en la combinant avec une endoscopie par grossissement. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve concluante que la chromoendoscopie augmente significativement le rendement diagnostique de la maladie cœliaque par rapport à la gastros

copie de routine

c- Autres méthodes endoscopiques :

- La technique d'immersion dans l'eau
- L'imagerie à bandes étroites
- La tomographie par cohérence optique (OCT)
- La technologie I-scan

d- Tests au point de service (POCT)

Outre les méthodes sérologiques susmentionnées réalisées en laboratoire, il existe également sur le marché quelques tests rapides de la maladie cœliaque réalisés au bout du doigt. Ces tests au point de service présentent certains avantages intéressants, notamment des résultats pouvant être obtenus en quelques minutes, un faible prix et la possibilité d'un dépistage familial et d'un suivi de l'observance alimentaire.

e- Test sérologique dans la salive et les fèces

Les tests salivaires pour la détection des anticorps anti-TG2 font l'objet de recherches actives mais il n'y a pas encore assez de preuves pour recommander leur utilisation.

La sensibilité des anticorps IgA fécaux contre le TG2 n'était que de 10 %, ce qui ne permet pas un dépistage précis de la MC.

2- Traitement :

a- Enzymes dégradant le gluten : Endopeptidase

- **La latiglutenase** (anciennement ALV003) : Il a été démontré que l'ALV003 atténue les lésions de la muqueuse de l'intestin grêle induites par le gluten chez des patients atteints de MC qui ont subi un challenge au gluten de 6 semaines. De ce fait, cette molécule représente une option thérapeutique viable étant donné l'amélioration de l'inflammation de la muqueuse et des symptômes cliniques, du moins comme cela a été constaté dans l'analyse de sous-groupe post hoc.

- Une autre endopeptidase qui a été étudiée est STAN-1, un cocktail d'enzymes microbiennes conçu pour dégrader le gluten avant son absorption dans l'organisme. Mais, le rôle thérapeutique de cet agent reste incertain selon la littérature.

- L'endopeptidase d'*Aspergillus niger* (AN-PEP)

C'est une seconde PEP dérivée du champignon *Aspergillus niger* : Qui peut être efficace pour prévenir

les lésions muqueuses induites par le gluten.

b- Polymères pour la recherche de gluten (BL-7010)

Ce polymère a une grande affinité pour les peptides a-gliadine. Son mécanisme d'action proposé est de séquestrer la gliadine intra-luminale et d'empêcher sa décomposition en peptides immunogènes.

c- Probiotiques : VSL#3

Les probiotiques agissent en régulant à la baisse la réponse immunitaire pro-inflammatoire chez les patients atteints de maladies cœliaques. Actuellement, il n'y a pas de directives fermes pour recommander l'utilisation de probiotiques de manière indiscriminée chez tous les patients atteints de MC.

d- Modulateur de la jonction serrée : Acétate de larazotide

L'acétate de larazotide (ou AT-1001) agit pour améliorer l'intégrité de la jonction serrée, empêchant la perméabilité induite par la gliadine et réduisant ainsi l'inflammation de l'intestin grêle.

e- Bloqueurs HLA-DQ2 ou HLA-DQ8

Les analogues peptidiques bloquant DQ-2/DQ-8 agissent en empêchant l'activation immunitaire. Cette nouvelle thérapie est encore en phase préclinique.

f- Inhibiteurs de TG2

Les inhibiteurs de TG2 se sont avérés protecteurs contre les effets toxiques induits par la gliadine, mais comme le TG2 joue un rôle central dans l'inflammation et la cicatrisation intestinale, la sécurité et l'efficacité de ces médicaments restent floues.

g- Tolérance au gluten et Immunomodulation

a- Nexvax2 c'est un agent de tolérance au gluten à base de peptides, spécifique de l'épitope, qui utilise les principes de l'immunothérapie d'une manière similaire aux stratégies de désensibilisation utilisées pour les conditions allergiques.

b- Infection à l'ankylostome (*Necator americanus*): l'induction de l'infection par *N. americanus* peut favoriser la régulation immunitaire et la tolérance au gluten chez les patients atteints de maladies chroniques.

c- TIMP-GLIA propose de développer une tolérance immunitaire à l'exposition au gluten par la présentation d'antigènes non inflammatoires. La Food and Drug

Administration a accordé la désignation Fast Track au produit, et une étude de phase I est en cours pour caractériser son innocuité et sa tolérabilité.

d- Inhibiteur de la cathepsine S : La cathepsine est une protéase à cystéine lysosomale qui joue un rôle dans la présentation des antigènes au CMH de classe II.

h- Thérapies ciblées sur les cellules immunitaires

a- Antagonistes de l'IL-15 : Le tofacitinib est un inhibiteur pan-JAK qui bloque la signalisation de l'IL-15 et il s'est avéré efficace dans un modèle de souris transgénique de MC dans lequel il y a une surexpression de l'IL-15 humain. Actuellement, on envisage d'utiliser le tofacitinib chez les patients atteints de maladie cœliaque et de MCR à l'avenir.

b- Agonistes de l'IL-10 : L'IL-10 pourrait avoir un rôle protecteur dans la MCR en cas d'exposition à de faibles doses de gluten. Son rôle n'a pas encore été défini.

c- Anti-CD3 et Anti-CD20 : En théorie, un traitement à l'aide d'anticorps anti-CD3 peut supprimer les cellules T activées par le gluten et donc réduire l'inflammation. Cependant, les données publiées manquent pour soutenir l'utilisation des anti-CD3 dans les maladies cœliaques.

d- Antagoniste du CCR9 : Le CCR9 est un récepteur de chimiokine connu pour être essentiel à la migration des lymphocytes dans l'intestin. Le CCX282-B est un antagoniste du récepteur CCR9 qui a été étudié comme option thérapeutique pour la MC et les maladies inflammatoires de l'intestin

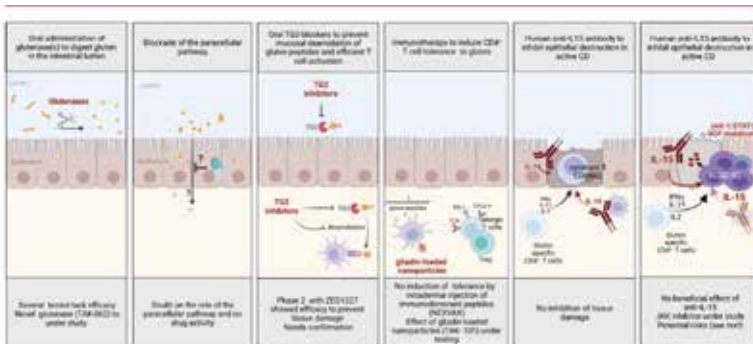


Figure 12 : mécanismes des différents traitements futurs [70].

CONCLUSION :

- La MC est la résultante d'une hypersensibilité digestive avec une réponse immunitaire muqueuse inappropriée aux protéines du gluten chez un sujet génétiquement prédisposé.
- Un grand polymorphisme clinique avec une prévalence élevée des formes cliniques frustes avec des manifestations atypiques non digestives.
- Dépistage doit cibler des groupes à risque : apparentés 1er degré, dermatite herpétiforme, maladies auto-immunes, ostéoporose inexplicée (AC anti TG +biopsies duodénales)
- Le RSG reste actuellement le seul traitement de la MC et doit être prescrit à vie. Les complications malignes associées à la MC, principalement la sprue réfractaire clonale et lymphome T intestinal, restent rares mais redoutables.
- Le caractère contraignant du RSG fait qu'il existe une place pour des thérapeutiques alternatives
- On peut raisonnablement espérer que l'on disposera dans un proche avenir de traitements non diététiques moins difficiles à suivre que le RSG et que l'on saura prévenir la survenue certes exceptionnelle mais gravissime de la LTAE.

RÉFÉRENCES :

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut 2013;62(1):43–52.
2. Poddighe D, Abdukhakimova D. Celiac Disease in Asia beyond the Middle East and Indian subcontinent: Epidemiological burden and diagnostic barriers. World J Gastroenterol 2021; 27: 2251- 2256 [PMID: 34040319 DOI: 10.3748/wjg.v27.i19.2251]
3. Whitburn J, Rao SR, Paul SP, Sandhu BK. Diagnosis of celiac disease is being missed in over 80% of children particularly in those from socioeconomically deprived backgrounds. Eur J Pediatr 2021; 180: 1941-1946 [PMID: 33569662 DOI :10.1007/s00431-021-03974-8]
4. Ianiri G, Bibbò S, Bruno G, Ricci R, Arena V, Gasbarrini A, Cammarota G. Prior Misdiagnosis of

Celiac Disease Is Common Among Patients Referred to a Tertiary Care Center: A Prospective Cohort Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e139 [PMID: 26821194 DOI: 10.1038/ctg.2015.48]

5. D'Avino P, Serena G, Kenyon V, Fasano A. An updated overview on celiac disease: from immunopathogenesis and immuno-genetics to therapeutic implications. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17: 269-284 [PMID: 33472447 DOI: 10.1080/1744666X.2021.1880320]

6. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30:219–231.

7. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286–292.

8. Shamir R, Lerner A, Shinar E, et al. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2589–2594.

9. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18:6036–6059.

10. Prashant Singh, Ananya Arora et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16:823–83

11. Naiyana Gujral, Hugh J Freeman, Alan BR Thomson Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment; *World J Gastroenterol* 2012 November 14; 18(42): 6036-6059 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

12. Trynka G, Wijmenga C, van Heel DA. A genetic perspective on coeliac disease. *Trends Mol Med* 2010; 16: 537-550 [PMID: 20947431 DOI: 10.1016/j.molmed.2010.09.003]

13. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, Bardella MT, Barisani D, McManus R, van Heel DA, Wijmenga C. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology* 2009;

137: 834-840, 840.e1-3 [PMID: 19454285 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.05.040]

14. Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun* 2015; 64: 26-41 [PMID: 26194613 DOI: 10.1016/j.jaut.2015.07.003]

15. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-2279

16. Ilaria Parzanese, Dorina Qehajaj et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2017 May 15; 8(2): 27-38 DOI: 10.4291/wjgp.v8.i2.27 ISSN 2150-5330 (online)

17. Jabri B, Sollid LM Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease, *Nat Rev Immunol* 9 : 858-870, 2009

18. Björck S, Lindehammer SR, Fex M, Agardh D. Serum cytokine pattern in young children with screening detected coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 2015; 179: 230-235 [PMID: 25212572 DOI: 10.1111/cei.12454]

19. Maiuri L, Ciacci C, Vacca L, Ricciardelli I, Auricchio S, Quarantino S, Londel M - IL- 15 drives the specific migration of CD94+ and TCR-gammadelta+ intraepithelial lymphocytes in organ cultures of treated celiac patients. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jan ; 96(1) : 150-6

20. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-149

21. Bai JC, Ciacci C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51: 755-768 [PMID: 28877080 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000919]

22. Granito A, Muratori L, Muratori P, Petrolini N, Bianchi FB, Volta U. Antitransglutaminase antibodies and giardiasis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2505-2506 [PMID: 15571608 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.41389_9.x]

23. Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, Chifari N, Napoli S, La Russa C, Gulotta G, Aversa MR, Montalto G, Mansueto S, Notarbartolo A. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti- endomysial antibody

assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. *Clin Chem* 2002; 48: 1546-1550 [PMID: 12194932]

24. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, Kovács JB, Mäki M, Hansson T. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003; 52: 1567-1571 [PMID: 14570724 DOI: 10.1136/gut.52.11.1567]

25. Haute Autorité de Santé. Recherche d'anticorps dans la maladie coeliaque : diagnostic et suivi de l'observance du régime sans gluten. janvier 2007.

26. Mozo L, Gómez J, Escanlar E, Bousoño C, Gutiérrez C. Diagnostic value of anti-deamidated gliadin peptide IgG antibodies for celiac disease in children and IgA-deficient patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 50-55 [PMID: 22197936 DOI: 10.1097/MPG.0b013e31824703c7]

27. Leonard MM, Lebowitz B, Rubio-Tapia A, Biagi F. AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Seronegative Enteropathies: Expert Review. *Gastroenterology* 2021; 160: 437- 444 [PMID: 33010252 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.08.061]

28. E Brocchi 1 , P Tomassetti, B Misitano et al. Endoscopic markers in adult coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2002 Mar;34(3):177-82. doi: 10.1016/s1590-8658(02)80190-6.

29. Benedetto Mangiavillano 1 , Enzo Masci, Barbara Parma. Bulb biopsies for the diagnosis of celiac disease in pediatric patients. *Gastrointest Endosc* 2010 Sep;72(3):564-8.

30. Gianluca Ianiro, Antonio Gasbarrini, and Giovanni Cammarota. Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2013 December 14; 19(46): 8562-8570

31. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-354

32. De Gaetani M et al. Villous Atrophy and Negative

Celiac Serology : A Diagnostic and Therapeutic Dilemma. *Am J Gastro* 2013.

33. <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2022.08906>

34. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010; 123: 691-693 [PMID: 20670718 DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.02.019]

35. bdulbaqi Al-Toma, Umberto Volta et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal* 2019, Vol. 7(5) 583–613

36. AF Boutaleb, H Saloua, Maladie coeliaque : Manifestations cliniques et diagnostic, SAHGEED, Main 2018

37. Annalisa Schieppatti, David S Sanders, Paola Baiardi et al. Nomenclature and diagnosis of seronegative coeliac disease and chronic non-coeliac enteropathies in adults: the Paris consensus *Gut* 2022;71:2218–2225. doi:10.1136/gutjnl-2021-326645

38. Lundin KE, Alaedini A. Non-celiac gluten sensitivity. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22:723–34.

39. *N engl j med* 367;25 nejm.org december 20, 2012

40. Jørgensen SF, Reims HM, Frydenlund D, et al. A cross-sectional study of the prevalence of gastrointestinal symptoms and pathology in patients with common variable immunodeficiency. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1467–75.

41. Biagi F, Bianchi PI, Zilli A, et al. The significance of duodenal mucosal atrophy in patients with common variable immunodeficiency: a clinical and histopathologic study. *Am J Clin Pathol* 2012;138:185–9.

42. Stefanini M. Hypoproteinemia and edema in the course of tropical sprue. *Gastroenterology* 1948;11:50–5.

43. Levinson JD, Nastro LJ. Giardiasis with total villous atrophy. *Gastroenterology* 1978;74:271–5.

44. Malamut G, Meresse B, Kaltenbach S, et al. Small intestinal CD4+ T-cell lymphoma is a heterogenous entity with common pathology features. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:599–608.

- 45.** Aziz I, Peerally MF, Barnes J-H, et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015). *Gut* 2017;66:1563–72.
- 46.** Alberto Rubio-Tapia, Ivor D. Hill, et al. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656–676; doi:10.1038/ajg.2013.79.
- 47.** Pellegri N, Agostoni C. Nutritional aspects of gluten free products. *J Sci Food Agric*. 2015 Sep;95(12):2380-5.
- 48.** Lee AR, et al. Living with coeliac disease: Survey results from the USA. *J Hum Nutr Diet*. 2012;25:233-238.
- 49.** Bystrom IM, et al. Health-related quality of life in children and adolescents with coeliac disease: From the perspectives of children and parents. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012: 986475.
- 50.** Valletta E, Fornaro M, Cipolli M, Conte S, Bissolo F and Danchielli C. Celiac disease and obesity: need for nutritional follow-up after diagnosis. *European Journal of Clinical Nutrition* 2010;64:1371-1372
- 51.** L'accompagnement nutritionnel d'un patient souffrant d'une maladie cœliaque *Actualités pharmaceutiques* • n° 567 • juin 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2017.03.040>
- 52.** J. Cosnes, I. Nion-Larmurier / *Pathologie Biologie* 61 (2013) e21–e26
- 53.** Georgia Malamut, Christophe Cellier, Place et bilan de la maladie cœliaque, *HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive* vol. 19 n° 8, octobre 2012
- 54.** G. Malamut, C. Cellier / *La Revue de médecine interne* 31 (2010) 428–433
- 55.** I. Nion-Larmurier, J. Cosnes, maladie cœliaque, *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2009) 33, 508–517
- 56.** Christophe CELLIER, Nadine CERF-BENSUSSAN, Olivier HERMINE, Nicole BROUSSE, JLE, Maladie cœliaque, sprue réfractaire et lymphome volume 9, numéro 3, mai - juin 2002
- 57.** virginie verkarre, nicole brousse, le diagnostic histologique de la maladie cœliaque et de ses complications, la lettre de l'hépatogastroentérologue • vol. xv - n° 6 - novembre-décembre 2012
- 58.** alberto rubio-tapia and joseph a murray, classification and management of refractory celiac disease, *gut*. 2010 april ; 59(4): 547–557. doi:10.1136/gut.2009.195131
- 59.** paul j. ciclitira and alastair forbes, management of patients with refractory coeliac disease, from the edited volume celiac disease, march 5th, 2021, doi: 10.5772/intechopen.96231
- 60.** umberto volta, giacomo caio and roberto de giorgio, mistakes in refractory coeliac disease and how to avoid them, *ueg education* | 2019 | 19 | 15 *revue francophone des laboratoires* • n°506 • novembre 2018
- 61.** Peter H R Green, Shirley Paski, Cynthia W Ko, Alberto Rubio-Tapia, *AGA Clinical Practice Update on Management of Refractory Celiac Disease: Expert Review*, *gastroenterology*, 2022 Nov;163(5):1461-1469.
- 62.** Eaman Alhassan, Abhijeet Yadav, Ciaran P. Kelly, and Rupa Mukherjee, *Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 2019 Vol. 8, No. 3
- 63.** Shakira Yoosuf Amelie Therrien, Daniel, A. Leffler, Chapter 7 - Non-dietary therapies for celiac disease, *ACADEMIC PRESS, Coeliac Disease and Gluten-Related Disorders* 2022, Pages 111-160
- 64.** L M Sollid, C Khosla, Novel therapies for coeliac disease, *J Intern Med* 2011 Jun;269(6):604-13.
- 65.** Nadine Cerf-Bensussan, Detlef Schuppan, The Promise of Novel Therapies to Abolish Gluten Immunogenicity in Celiac Disease, *gastroenterology EDITORIAL VOLUME* 161, ISSUE 1, P21-24, JULY 01, 2021
- 66.** Schuppan D, Junker Y., Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009; 137: 1912-1933
- 67.** Kivelä L., Caminero A., Leffler D.A et al Current and emerging therapies for coeliac disease *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18: 181-195
- 68.** G Wei, EJ Helmerhorst, G Darwish, G Blumenkranz,

Gluten Degrading Enzymes for Treatment of Celiac Disease, *Nutrients*. 2020; 12: 2095

69. V Abadie, SM Kim, T Lejeune, BA Palanski, JD Ernest, IL-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease, *Nature*. 2020; 578: 600-604

70. Alberto Rubio-Tapia, Ivor D. Hill, *ACG Clinical*

Guidelines : Diagnosis and Management of Celiac Disease

71. Kalle Kurppa, Juha Taavela, Päivi Saavalainen, Katri Kaukinen & Katri Lindfors , Novel diagnostic techniques for celiac disease, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 2016, ISSN: 1747-4124 (Print) 1747-4132

MELANOSE COLIQUE : LA MALADIE DES LAXATIFS

C. Dassouli (1), K. Krati (1)

(1) : Service d'hépatogastroentérologie CHU Mohamed VI de Marrakech

INTRODUCTION

La mélanose colique ou nigrose colique est une affection le plus souvent bénigne, caractérisée par une pigmentation colique brune foncée, liée au dépôt du pigment de lipofuscine [1,2].

Le terme « mélanose » peut être trompeur, puisque le pigment n'est pas la mélanine, d'où son appellation pseudo-mélanose colique. La consommation excessive de laxatifs à base d'antraquinone en est la cause principale le plus souvent. Le diagnostic repose sur la coloscopie et l'examen anatomopathologique des biopsies coliques. La mélanose colique demeure une pathologie inoffensive, généralement réversible en l'espace d'une année après l'arrêt des laxatifs [3].

Nous rapportons le cas d'une mélanose colique diffuse installée en l'espace de 7 mois chez un patient qui se plaignait de constipation chronique, pour laquelle il a consommé excessivement pendant des mois des laxatifs végétaux en automédication.

OBSERVATION :

Il s'agit d'un patient âgé de 79 ans, suivi pour hypertension artérielle et cardiopathie ischémique sous traitement. Le patient a été hospitalisé dans notre formation pour des douleurs abdominales atypiques en Octobre 2021 pour lesquelles une iléo-coloscopie a été réalisée et qui s'est révélée sans particularités.

Le patient a été perdu de vue entre temps, jusqu'en mai 2022 (7 mois plus tard), où il fut hospitalisé de nouveau pour bilan de constipation chronique, l'interrogatoire révéla l'utilisation abusive et prolongée en automédication de laxatifs stimulants à base d'antraquinones.

L'examen clinique était sans particularités. La coloscopie (Figure A) a été réalisée, montrant cette fois-ci une pigmentation de la muqueuse, de couleur noire,

diffuse, siégeant au niveau de tous les segments coliques explorés, du caecum au rectum, évoquant une mélanose colique généralisée avec présence au niveau du colon gauche d'un polype sessile millimétrique à surface claire, réséqué à la pince.

L'étude anatomo-pathologique (Figure B) des biopsies a confirmé la présence de dépôts de lipofuscine dans le chorion et les macrophages, le polype réséqué était un polype adénomateux en dysplasie de bas grade.

Le traitement a consisté en l'arrêt des laxatifs et l'instauration de mesures hygiéno-diététiques et prévoir une coloscopie de contrôle dans 5 ans.

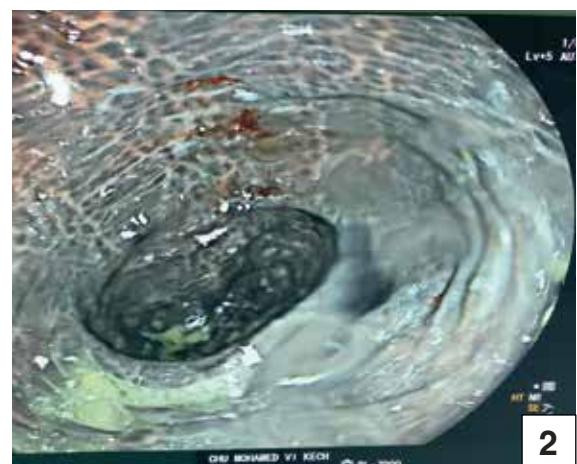


Figure A : images endoscopiques de muqueuse colique pigmentée de couleur noirâtre

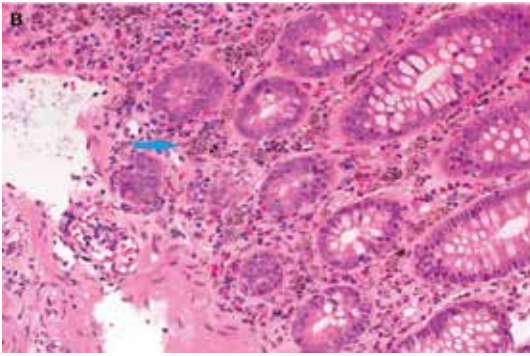


Figure B : Accumulation de macrophages dans la lamina propria chargés de pigments de lipofuscine (H-E x 200)

DISCUSSION :

Décrite pour la première fois par Andral et Cruveilhier en 1830 comme une hyperpigmentation de la muqueuse colorectale, c'est en 1857 que Virchow la nomma 'mélanoze colique' [1, 2]. La mélanoze colique (MC), correspond à une coloration brunâtre, voire noirâtre de la muqueuse colorectale, liée au dépôt du pigment lipofuscine au niveau de la lamina propria et non de mélanine comme son nom l'indique. Aussi appelée pseudomélanoze colique, la mélanoze colique a reçu son nom parce qu'on croyait à l'origine que le changement de couleur était le résultat du pigment mélanine.

La consommation chronique et abusive de laxatifs à base d'anthraquinones existant à l'état naturel dans certaines plantes comme le séné, la bourdaine ou la rhubarbe, a été décrite comme la principale cause de survenue de la mélanoze colique et les mécanismes sous-jacents sont bien documentés [3]. En effet, le laxatif en traversant le tractus intestinal, reste sous sa forme inactive jusqu'à ce qu'il atteigne le gros intestin. Une fois dans le côlon, les bactéries cœcales convertissent l'anthracène de sa forme glucuronatée en sa forme active, entraînant des dommages cellulaires directs, en altérant l'absorption, la motilité et la sécrétion des colonocytes conduisant à leur apoptose. Les corps apoptotiques restants sont phagocytés par des macrophages intraépithéliaux et transportés de la membrane basale épithéliale à la lamina propria. Ici, la digestion des corps apoptotiques est terminée, et sont

transformés en pigments de lipofuscine typique par action enzymatique dans les lysosomes des macrophages, donnant à la mélanoze son aspect noir caractéristique [4,5].

L'abus de laxatifs est la principale cause de mélanoze colique mais pas la seule. D'autres situations pouvant également contribuer à l'apparition de MC, ressortent dans la littérature, notamment le syndrome de l'intestin irritable, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le syndrome de Rett, la carence en vitamine E, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le psoriasis, antécédents familiaux, [6-8]. La mélanoze colique est plus fréquente chez les personnes âgées, et deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes [7]. La mélanoze colique est considérée comme une affection bénigne et inoffensive du côlon, dont le diagnostic est posé par la coloscopie et confirmé par l'examen anatomopathologique des biopsies coliques. Il n'y a pas d'association significative entre le cancer colorectal et la mélanoze colique. Cependant, puisque les adénomes ne contiennent pas de pigments de lipofuscine et sont facilement détectés dans la muqueuse colique de couleur foncée comme des taches blanches, une association avec des polypes colorectaux a été rapportée dans 9,8 % des cas. [8-10].

La mélanoze reste une situation réversible à l'arrêt de l'agent incriminé. La disparition du pigment se produit généralement dans l'année qui suit l'arrêt de l'utilisation des anthraquinones [9]. Le diagnostic de la mélanoze colique nécessite une bonne coloscopie avec des biopsies segmentaires, afin de ne pas méconnaître d'autres pathologies coliques. En plus d'une surveillance régulière par coloscopie, nous recommandons aux patients atteints de constipation : l'arrêt des laxatifs à base d'anthraquinone et l'instauration d'un régime alimentaire riche en fibres [11].

CONCLUSION :

La mélanoze colique peut se développer en quelques mois seulement d'utilisation excessive de laxatifs anthranoides, et peut atteindre tout le colon du

rectum au caecum . L'évolution est généralement favorable après arrêt des laxatifs, mais des biopsies segmentaires des zones pigmentées et non pigmentées doivent être réalisées, afin de ne pas méconnaître d'autres pathologies coliques.

RÉFÉRENCES :

1. Li D, Browne LW and Ladabaum U: Melanosis coli. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7: A20, 2009.
2. Wang S, Wang Z, Peng L, Zhang X, Li J, Yang Y, Hu B, Ning S, Zhang B, Han J, Song Y, Sun G, Nie Z. Gender, age, and concomitant diseases of melanosis coli in China: a multicenter study of 6,090 cases. *PeerJ*. 2018;6:e4483
3. Yang N, Ruan M, Jin S. Melanosis coli: A comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;43(5):266-272. English, Spanish. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32094046.
4. Li XA, Zhou Y, Zhou SX, Liu HR, Xu JM, Gao L, Yu XJ, Li XH. Histopathology of melanosis coli and determination of its associated genes by comparative analysis of expression microarrays. *Mol Med Rep*. 2015 Oct;
5. Wilberts BL, Schwartz KJ, Gauger PC, Wang C, Burrough ER. Evidence of oxidative injury in pigs with melanosis coli. *Vet Pathol*. 2015
6. Mahum Nadeem, MD, Lewis A Hassell, MD, Hussein Bitar, MD, Ijlal Akbar Ali, MD, True Colonic Melanosis: An Interesting Phenotypic Variation of Neurocristopathy, *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 2021
7. Kuriyama A. Melanosis Coli. *JMA J*. 2021 Jul 15;4(3):291-292. doi: 10.31662/jmaj.2021-0031. Epub 2021 Jul 9.
8. Klair JS, Chandra S, Johlin FC. Melanosis Coli due to Rhubarb Supplementation. *ACG Case Rep J*. 2019 May 5;6(5) , doi: 10.14309/crj.0000000000000092.
9. Kew ST, Chakravarthi S. Images in clinical medicine: Melanosis coli. *N Engl J Med* 2013;368(24):2303
10. K V, A. Melanosis coli: a case report. *Egypt J Intern Med* 33, 23 (2021).
11. Moeller J, Solomon R, Kiffin C, Ditchek JJ, Davare DL. Melanosis Coli: A Case of Mistaken Identity-A Case Report. *Perm J*. 2019;23:18-063. doi: 10.7812/T-PP/18-063.

National :

17-19 Novembre 2022 : 46ème Congrès national de la SMMAD avec Assemblée Générale Élective et 13ème Journée de Formation Médicale Continue (FMC) (Savoy le Grand Hôtel, Marrakech)

09-11 Février 2023 : 19ème congrès national de la SMED (Société Marocaine d'endoscopie digestive) (Hôtel Marriott, Fes)

International :

17-20 Novembre 2022 : Asian Pacific Digestive Week (APDW 2022) / 22nd Congress of Gastroenterology China (CGC 2022) (Online)

27 Novembre -1 Décembre 2022 : European Colorectal Congress (Saint Gallen, Switzerland)

12-14 Décembre 2022 : World Congress of Gastroenterology 2022 (WCOG 2022) (Dubai, United Arab Emirates)

09-10 Janvier 2023 : Paris Hepatology Conference (PHC) (Paris, France)

15-19 Février 2023 : Asian Pacific Association for the Study of the Liver Annual Meeting (APASL 2023) (Taipei, Taiwan)

08-10 Mars 2023 : Belgian Week of Gastroenterology (Antwerp, Belgique)

16-19 Mars 2023 : Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive 2023 (Paris, France)

20-22 Avril 2023 : European Society of Gastrointestinal Endoscopy ESGE days 2023 (Dublin, Ireland)

25-26 Avril 2023 : World Gastroenterology Summit (Bangkok, Thailand)

6-9 Mai 2023 : Digestive Disease Week (DDW 2023) (Chicago, Illinois, United States)

21-24 Juin 2023 : International Liver Congress (EASL Congress 2023) (Vienna, Austria)

28 Juin-01 Juillet 2023 : ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer (Barcelona, Spain)

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 traitent en profondeur les développements récents du sujet choisi : A part quelques références essentielles, la littérature analysée est celle des cinq dernières années.

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

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

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

Résumé et mot clés

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

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® 40
!!!

OEDES®
oméprazole



La SUPER Solution...

Boîte 14



Boîte 28



OEDES® 40 : 40 mg microgranulés gastro-résistants en gélules, sous blister Alu/Alu, boîtes de 7, 14 et 28. Composition : Principe actif : Oméprazole 40,00 mg. Excipients : s.s.p. une gélule. Excipients à effet notoire : Saccharose. Indications thérapeutiques : Adultes : traitement des ulcères duodénaux, prévention des récurrences d'ulcères duodénaux, traitement des ulcères gastriques, prévention des récurrences d'ulcères gastriques, association à des antibiotiques appropriés, éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale, traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque, traitement de l'œsophage par reflux, traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophage par reflux et traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique, traitement du syndrome de Zollinger-Elison. Utilisation pédiatrique : Enfants à partir d'un an et 2 à 10 kg : Traitement de l'œsophage par reflux, traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien. 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 cicatrisés après le traitement initial, la cicatrisation sera obtenue au cours des 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients faiblement répondeurs, la dose recommandée est 40 mg d'OEDES une fois par jour et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines. Prévention des récurrences des ulcères gastriques : 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 gastro-duodénale : 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, 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 cicatrisés 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 et duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque (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'œsophage par reflux : La dose recommandée est 20 mg d'OEDES une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial de 4 semaines, la cicatrisation sera obtenue au cours de 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients ayant une œsophage 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 œsophage par reflux : Après cicatrisation des œsophages 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-œsophagien 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-Elison : Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Elison, la posologie doit être ajustée individuellement et le traitement pourra aussi long 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 2 à 10 kg : Traitement de l'œsophage par reflux : Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien : 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. Œsophage 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-œsophagien : 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 : > 30 kg, Posologie : Association avec deux antibiotiques : OEDES 20 mg, amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. Populations particulières : Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (cf. Propriétés pharmacocinétiques). Insuffisance hépatique : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dose journalière de 10 mg-20 mg peut suffire (cf. Propriétés pharmacocinétiques). 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 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 granulés avec un demi-verre d'eau. Les granulés 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 métrazole (cf. Interactions). Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquents (1-10% des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements. Tableau des effets indésirables : Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspects au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise 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, thrombocytopénie, Très rare : Agranulocytose, pancytopenie, Affections du système immunitaire : Rare : Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction choc anaphylactique. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Rare : Hyponatémie, Indéterminé : 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 : Étourdissements, parosétose, 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 : Evénements abdominaux, constipation, diarrhée, flatulences, nausées/vomissements, polypos des glandes sudoripares (bilitus), Rare : Sécheresse buccale, stomatite, œdème gastro-intestinal, Indéterminé : Colite microscopique, Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques, Rare : Hépatite avec ou sans icteric, Très rare : Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante, Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Peu fréquent : Dermite, prurit, rash, urticaire, Rare : Alopecie, photosensibilité, Très rare : Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, Indéterminé : Lupus érythémateux 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 : Faiblesse musculaires, Affections du rein et des voies urinaires, Rare : Néphrite interstitielle, Affections des organes de reproduction et du sein : Très rare : Gynécostase, 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'œsophage 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 B), MLV : Juin 2018. Pour tout complément d'information, contactez COOPER PHARMA 41, Rue Mohammed 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, précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, propriétés pharmacologiques, ..., veuillez vous référer aux mentions légales de l'oméprazole sur le site de l'ANSM : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/coocdes/index.php>

WWW.COOPERPHARMA.MA
41, rue Mohammed Diouri - 20110 Casablanca
Tél. : (212 522) 45 32 00 - Fax : (212 522) 30 48 53

COOPER
PHARMA