

RMMAD

Revue Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif

- **Devenir du rectum dans la rectocolite hémorragique opérée**

- **Comment gérer un portage chronique du virus de l'hépatite B chez l'adulte?**

- **Les prothèses biliaires : Quand et comment ?**



Fondateur de la publication :

Pr A.Essaid El Feydi

Directrices de la publication :

Pr K.Krati / Pr W.Badre

Rédactrice en chef :

Pr K. Krati

Comité de rédaction :

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

Comité de lecture :

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

Assistants à la rédaction :

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

Contact :

contact.rmmad@gmail.com



Sommaire

■ EDITORIAL	01
■ ARTICLES ORIGINAUX :	
- L'impact du traitement anti-viral B sur l'évolution du virus de l'HVB dans une série marocaine	02
- Accidents thromboemboliques au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	09
- Devenir du rectum dans la rectocolite hémorragique opérée	15
■ MISES AU POINT :	
- Comment gérer un portage chronique du virus de l'hépatite B chez l'adulte?	20
- Les prothèses biliaires : Quand et comment ?	39
■ FAITS CLINIQUES :	
- Prostatic localization of a rectal adenocarcinoma	50
- Mélanome anorectal primitif révélé par des métastases hépatiques	54
- Ascite à éosinophiles : A propos d'une observation au centre hospitalier universitaire Yalgado Ouedraogo	58
■ FICHE TECHNIQUE :	
- La ponction biopsie hépatique transpariétale	60
■ LU POUR VOUS :	
- Le cholangiocarcinome	63
■ ATLAS D'ENDOSCOPIE :	
- Erreurs à éviter lors d'un cathétérisme bilio-pancréatique rétrograde par voie endoscopique	78
■ RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS	82

PUISSANT

DURABLE

RAPIDE



20 mg

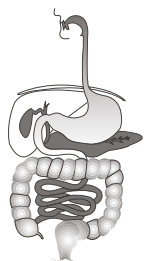
40 mg

7 gélules → 1 SEMAINE

14 gélules → 2 SEMAINES

28 gélules → 1 MOIS

NOM DE LA SPECIALITE: ZOEGAS® 20 mg, gélules gastro-résistantes, boîte de 7, 14 et 28 - ZOEGAS® 40 mg, gélules gastro-résistantes, boîte de 7, 14 et 28. **COMPOSITION:** Principe actif: ZOEGAS® 20 mg; Esomeprazole. *Devoile de l'isomérisation diastérotique*. - 21,69 mg. ZOEGAS® 40 mg; Esomeprazole. *devoile de l'isomérisation diastérotique*. - 43,37 mg. Excipients: (a.s.p.) une gélule gastro-résistante. *Contingents de la gélule: Gelatine, Oxyde de fer jaune (E172)*. **Liste des excipients à effet notable:** Saccharose, polyhydroxybenzoate 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. **En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodénal dû à *Helicobacter pylori*.** Les gélules de ZOEGAS 40 mg, sont indiquées chez les adultes dans: - Reflux gastro-oesophagien (RGO) - Traitement de l'oesophagite érosive par reflux. - Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. - Postcure du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal. **INDICATIONS:** - Hypersensibilité à la substance active, avec des effets hypersensibilisants ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 2. - L'esomeprazole ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec le méthotrexate (voir rubrique 7.5). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** **Pour ZOEGAS® 20 mg: Adultes; Reflux gastro-oesophagien (RGO):** Traitement de l'oesophagite érosive par reflux. - 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. **Traitement de l'oesophagite érosive par reflux:** - 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. **Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par reflux gastro-oesophagien:** 20 mg une fois par jour. **Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien:** 20 mg une fois par jour chez les patients sans oesophagite. Si les symptômes persistent après 4 semaines, des investigations complémentaires peuvent être nécessaires. Après résolution symptomatique, ZOEGAS 20 mg une fois par jour administré à la demande, en fonction des besoins, permet d'assurer le contrôle des récurrences symptomatiques. Chez les patients traités par un AINS, susceptibles de développer un ulcère gastro-duodénal, l'administration à la demande n'est pas recommandée pour le contrôle ultérieur des symptômes. **En association à une antibiothérapie appropriée, éradication 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*. 20 mg de ZOEGAS associé à amoxicilline 1g et à claritromycine 500 mg, le tout deux fois par jour pendant 7 jours. **Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi:** - Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS. La dose habituelle est de 20 mg une fois par jour. La durée de traitement est de 4 à 8 semaines. - Prévention des ulcères gastro-duodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients à risque. 20 mg une fois par jour. **Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison:** La dose initiale recommandée est de 40 mg deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'esomeprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises. **Populations particulières:** **Patients atteints d'une insuffisance rénale:** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'administration 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). **Subjects 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 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, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours) et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques. Le traitement devra être surveillé par un spécialiste. La posologie recommandée est la suivante: - Pour un poids de 30 à 40 kg: Association avec deux antibiotiques: ZOEGAS 20 mg, amoxicilline 1 g et claritromycine 500 mg sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. **Pour ZOEGAS® 40 mg: Adultes; Reflux gastro-oesophagien (RGO):** - Traitement de l'oesophagite érosive par reflux. 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. **Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison:** La dose initiale recommandée est de 40 mg deux fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. Sur la base des données cliniques disponibles, la majorité des patients est contrôlée avec des doses entre 80 et 160 mg d'esomeprazole par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises. - Exemple de 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 de l'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'administration 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). **Subjects âgés:** Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé. **Population pédiatrique:** **Adolescents à partir de l'âge de 12 ans; Reflux gastro-oesophagien (RGO):** Traitement de l'oesophagite érosive par reflux. 40 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Un traitement supplémentaire de 4 semaines est recommandé chez les patients dont l'oesophagite n'est pas cicatrisée ou dont les symptômes persistent. **Enfants de moins de 12 ans:** ZOEGAS ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 12 ans en l'absence de données disponibles. **Pour ZOEGAS® 20 mg et 40 mg; Mode d'administration:** Les gélules doivent être avalées entières avec une boisson. Ils ne doivent pas être mâchés ni croqués. Pour les patients ayant des difficultés à avaler les gélules: 1. Ouvrir la capsule préalablement au-dessus d'un verre d'eau non gazeuse et vider le contenu de la gélule (granules) dans le verre. N'utilisez aucun autre liquide que le verre. 2. Utilisez un objet net (comme un bâton) pour mélanger le contenu dans le verre. 3. Remplir de nouveau le verre avec 25 ml d'eau et 5 ml d'air et répéter l'étape 6, si nécessaire, afin de ne laisser aucun résidu dans la seringue. Pour certaines sondes, un volume de 50 ml d'eau est nécessaire. **EFFETS SECONDAIRES: Résumé du profil de sécurité:** Mux 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 $< 1/100$; très rare $< 1/10000$; indécidable (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles). **Affections hématoïlogiques et du système lymphatique:** Rare: Leucopénie, thrombocytopénie; Très rare: Agnucloïose, pancytosé, 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: Oedème périphérique; Rare: Hyponatémie; Fréquence indéterminée: 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: Anxiété, confusion, dépression; Très rare: Aggravation, hallucinations; Affections du système nerveux: Étourdissements; Céphalées; Peu fréquent: Étourdissements, paresthésies, somnolence; Rare: Troubles du goût; Affections oculaires: Rare: Vision trouble; Affections de l'oreille et de labyrinthe: Peu fréquent: Vertiges; Affections respiratoires, ORL et médianales: Rare: Bronchospasme; Affections gastro-intestinales: Rare: Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulences, nausées, vomissements; Peu fréquent: Sècheresse buccale; Rare: Stomatite, colite gastro-intestinale; Étourdissements indéterminés; Colite nauséabonde; Affections hépatobiliaires: Peu fréquent: Augmentation des enzymes hépatiques; Rare: Hépatite avec ou sans ictère; 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: Embolies osseuses; Affections du rein et des voies urinaires: Très rare: Néphrite interstitielle; chez quelques patients une insuffisance rénale a été rapportée de façon concomitante; Affections des fonctions reproductives et du sein: Très rare: Gynécomastie; Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Rare: Malaise, augmentation de la sudation. * **DECLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTES:** La déclaration des effets indésirables suspects 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:** M1.01.2017. Pour l'information relative aux phénomènes toxiques ou d'intolérance possibles et éventuels, mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses, propriétés pharmacologiques, veuillez vous référer aux mentions légales de l'Esomeprazole sur le site de l'ANSM: <http://agence.np.inra.sante.fr/phtp/ecodes/index.php>. Pour tout complément d'information, contactez COOPER PHARMA 41, rue Mohamed Diouri, Casablanca Maroc. Tél: +212 (522) 45 32 00. Fax: +212 (522) 30 48 53.



Revue Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif (RMMAD)

Pr Naïma AMRANI

President, World Gastroenterology Organisation (WGO)
Directrice du Centre de Formation WGO - Rabat

La RMMAD souffle aujourd'hui ses 15 bougies ! Avec la naissance de la RMMAD en Novembre 2006, la Société Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif (SMMAD) avait inauguré une nouvelle phase de son activité et de ses responsabilités vis à vis de ses membres.

Notre spécialité bouge. Elle est en perpétuelle évolution. L'hépatogastroentérologie devient de plus en plus une discipline médicotechnique qui couvre un spectre très large de maladies et de pratiques médicales de plus en plus spécialisées.

L'endoscopie digestive diagnostique occupe une place centrale dans l'exercice de la profession d'hépatogastroentérologue. L'endoscopie thérapeutique est de plus en plus performante.

L'enseignement universitaire, même performant, ne peut pas suivre à la même vitesse alors que les connaissances doivent régulièrement être mises à jour. Le rôle des revues médicales est loin d'être négligeable.

La place de la RMMAD dans le paysage de la santé marocaine est incontournable. Elle justifie pleinement l'excellente initiative de son fondateur, le Professeur Abdallah ESSAID. Il revient à ses successeurs de la développer et de la faire évoluer de sa position de revue marocaine à celle de revue africaine voire internationale. L'Association volontaire des hépatogastroentérologues pour la mise en commun de leurs travaux est le meilleur gage du succès.

L'avenir est en effet aux efforts regroupés.

Les médecins marocains, conscients de leurs responsabilités, doivent contribuer au développement de la RMMAD de façon régulière et efficace, en l'utilisant comme un moyen parmi d'autres pour partager leurs travaux, leurs expériences et pour analyser ceux des autres. Cela contribuera à rehausser son niveau et celui de la recherche clinique.

La RMMAD devrait par ailleurs s'imposer en tant qu'outil incontournable de formation médicale continue (FMC) dans le vaste domaine de l'hépatologie, la gastroentérologie et l'oncologie digestive. Les Journées de FMC organisées chaque année en marge du Congrès de la SMMAD doivent y figurer afin d'en faire profiter le plus grand nombre de gastroentérologues. Les innovations issues de la recherche en HGE et en endoscopie doivent y être rapportées pour être diffusées. En tant que revue de la SMMAD, elle doit être en première ligne pour éditer les recommandations et consensus nationaux. C'est à ce prix que la RMMAD pourra évoluer davantage et contribuer à l'épanouissement de notre spécialité.

A l'occasion de cette édition qui coïncide avec le 15ème anniversaire de la RMMAD, je voudrais remercier les auteurs qui l'utilisent pour transmettre leur savoir et partager leurs expériences.

Je tiens également à remercier le Professeur Khadija KRATI, directrice de la publication ainsi que les membres des comités de rédaction et de lecture de la RMMAD pour leurs efforts et leur implication.

Je souhaite enfin à la RMMAD succès et longue vie.

L'impact du traitement antiviral B sur l'évolution du virus de l'HVB dans une série marocaine

Khoury Mbodj (1), Hakima Abid (2), Mohammed El Abkari (2), Sidi Adil Ibrahim (2), Najdi Adil (3), Nourdin Aqodad (4)

(1) Laboratoire de pathologie humaine, biomédecine et environnement, Fès, Maroc,

(2) Centre hospitalier universitaire HASSAN II, Fès, Maroc,

(3) Faculté de médecine et de pharmacie de Tanger, Université Abdelmalek Essaâdi, Tanger, Maroc,

(4) Faculté de médecine et de pharmacie d'Agadir, Université IBN ZOHR, Agadir, Maroc Hôpital Hassan II, Agadir, Maroc

Résumé :

Le traitement antiviral B permet d'assurer une meilleure qualité de vie des patients. C'est une étude de cohorte rétrospective qui a duré 9 ans (2009 à 2018) et qui s'est déroulée au CHU Hassan II de Fès. L'objectif de cette étude était de connaître l'impact du traitement antiviral B sur l'évolution de la cinétique virale et sur la maladie hépatique dans une population marocaine. Résultats: parmi 289 patients, 69 (24%) patients ont été mis sous traitement, L'âge moyen était de 43 ans. Le sexe masculin était prédominant. L'Ag HBe était négatif chez 64 (92,8%) des patients et le taux d'ADN du VHB pré-thérapeutique était entre 2000 et 107UI/ml chez 29 (42%) sujets. La réponse virologique était observée dans 48% (11), 55% (10), 83,3% (15) et 90% (27) des patients traités respectivement par L'Interféron (INF), la lamivudine (LAM), la Telbivudine (TBV), l'Entécavir (ETV) à 12 mois de traitement. Une réponse virologique soutenue était obtenue chez 21% (5) des patients traités par l'INF et l'échappement virologique chez 80% (8) des patients traités avec LAM sur une durée médiane de 49 [10 à 108] mois. Le Ténofovir (TDF) était prescrit chez 6 malades avec une charge virale indétectable après 3 et 6 mois de traitement. A la fin du suivi, une stabilité de l'état du foie était observée dans 50,7% (35) des cas. Conclusion : nos patients répondent favorablement au traitement antiviral B. Cependant, le manque de ressources financières mène les patients vers une mauvaise observance de leurs traitements.

Mots clés : Hépatite B, traitement antiviral B, Ag HBe, Maroc.

Introduction :

L'hépatite virale B (HVB) chronique est un problème de santé publique.

Selon l'OMS, 257 millions de personnes seraient porteuses chroniques du virus de l'HVB (VHB) dans le

monde et 1,34 millions de personnes seraient décédées suite à ces complications (la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC)) [1]. Le traitement antiviral B permet d'assurer une meilleure qualité de vie des patients mais aussi de prévenir l'apparition de ces complications. Il entraîne parfois une régression de lésions histologiques du foie et dans des rares cas, une séroconversion HBs et/ou HBe est obtenue [2–6]. La première alternative thérapeutique est basée sur l'interféron α (INF). Il a un effet immunomodulateur et un effet antiviral. Il est administré sur une durée limitée. La seconde alternative se porte sur les analogues nucléosidiques (NUC), c'est un traitement à effet antiviral nécessitant une longue durée ou même à vie dans la plupart des cas [7].

Les données concernant le traitement antiviral B au Maroc sont limitées. Nous avons mené cette étude afin de connaître l'impact du traitement antiviral B sur l'évolution de la cinétique virale et sur la maladie hépatique dans une population marocaine.

Matériels et Méthodes :

C'est une étude de cohorte rétrospective qui a duré 9 ans (de 2009 à 2018). Les sujets inclus dans l'étude étaient porteurs chroniques du VHB et suivis régulièrement au centre de référence du CHU Hassan II de Fès dans le département d'hépatogastroentérologie. Le traitement antiviral B était indiqué en suivant les recommandations internationales.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Les patients âgés de plus de 18 ans porteurs d'une hépatite virale B
- Une charge virale supérieure à 2000UI/ml
- Et le taux d'alanines aminotransférase (ALT) supérieurs à la normale
- Et/ou avec une évaluation de la fibrose à l'aide de :
L'histologie montrant une activité nécrotico-inflammatoire et/ou une fibrose modérée ou sévère à l'aide du

Score de Metavir (au moins A2 et/ou F2) et ou la mesure de l'élastométrie (fibrosan).

Nous avons ainsi exclu les patients qui avaient des dossiers incomplets.

Les données avaient été collectées à partir des dossiers médicaux des patients en plus du système d'information de l'hôpital (HOSIX). Un questionnaire avait été rédigé, il comprenait les données sociodémographiques, cliniques, sérologiques, biochimiques, anatomopathologiques et thérapeutiques des patients. Les patients étaient suivis régulièrement. Pendant leurs visites, un bilan biochimique (ALT, aspartate aminotransférase (AST), albumine, plaquette) et sérologique (taux d'ADN et marqueurs du VHB) était réalisé. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique Hospitalo-universitaire de Fès.

L'objectif principal du traitement était d'obtenir une réponse virologique, défini par un taux d'ADN <10UI/ml ou <2000UI/ml par PCR pendant le traitement par NUC ou par INF respectivement. Les objectifs secondaires étaient une séroconversion HBs, HBe et une normalisation des transaminases (ALT).

Les données ont été présentées sous forme de moyenne \pm écart type et pourcentage. Le traitement des données a été réalisé avec le logiciel Epi-info version 3.5.4.

Résultats du traitement :

Parmi 289 patients infectés par le VHB, 69 (24%) patients ont été mis sous traitement. L'âge moyen des patients était de $40,5 \pm 12,8$ [20,76] ans. Le sexe masculin était prédominant avec 43 (62,3%) hommes et le sexe ratio H/F = 1,65. L'Ag HBe était négatif chez 64 (92,8%) des patients. La charge virale (ADN HVB) était entre 2000 et 107 UI/ml chez 18 (26%) patients et >107 UI/ml chez 22 (32%) patients. Les alanines aminotransférase (ALT) était >2* limite supérieure de la normale (ULN) chez 31 (45%) patients. La cirrhose compensée était présente chez 31 (45%) sujets et la cirrhose décompensée chez 7(10%). Les caractéristiques biologiques préthérapeutiques des patients sont décrites dans le Tableau : 1.

Dans cette série, parmi 289 patients, 69 (23,8%) ont été mis sous traitement. En première intention, 23 (33,3%) sujets ont été traités à l'INF, 18 (26%) sujets par la LAM, 11 (15,9%) par la TBV, 14 (20,3%) par l'ETV, 2 (2,8%) par l'ADV en association avec la LAM et 1 (1,4%) sujet par le TDF. Compte tenu du manque de ressources financières chez la majeure partie de nos patients, le traitement en deuxième intention était prescrit chez uniquement 24 (34,8%) sujets dont 19 (27,5%) sujets avait un échec thérapeutique, 4 (5,8%) sujets ont eu des effets secondaires (céphalée, acouphène, cytolyse, douleurs lombaires, prurit, toxidermie) et 1 (1,4%) sujet féminin a changé de traitement vu qu'elle était enceinte. Le traitement en deuxième intention était indiqué en cas de prise d'ETV chez 12 (50%) sujets, ADV en association à l'ETV chez 1 (4,1%) sujet, TBV chez 7 (29,2%) sujets et en cas de prise de TDF chez 3 (12,5%) sujets. Le traitement en troisième intention était prescrit chez 4 patients dont 2 avaient présenté des effets secondaires et 2 un échec thérapeutique, 3 (75%) de ces patients ont été indiqués à l'ETV et 1 (25%) patient au TDF.

Réponse au traitement :

INF

Le traitement à l'INF pégylé était indiqué chez 23 (33,3%) sujets, l'âge moyen des patients était de $32,4 \pm 5,6$ ans, la charge virale moyenne ADN HVB était de 10746170 ± 26071496 UI/ml. la cirrhose compensée était une indication de traitement à l'INF chez 7 (30,4%) sujets. L'Ag HBe était négatif chez 21 (91%) sujets, le recul moyen était de $10,08 \pm 5,08$ [3 ; 24] mois et 10 (43,4%) sujets avaient été traités en 48 semaines. Sur les 23 sujets, seuls 11 (48%) patients avaient répondu au traitement au cours de l'étude, 5(21%) sujets avaient maintenu une réponse virologique et 1 (4,3%) patient avait présenté une séroconversion HBs après 12 mois de la fin du traitement. Les effets secondaires étaient rapportés chez 3 (12,6%) patients : céphalées, neutropénie, arthralgies intermittentes et syndrome pseudo-grippal.

LAM

La LAM était indiquée chez 18 (26%) sujets. A l'initiation de la LAM, l'Ag HBe était négatif chez 17 (94,4%) des malades, la cirrhose compensée était diagnostiquée chez 6 (33,3%) malades et la cirrhose décompensée chez 1 (5,5%). La charge virale (HVB ADN) était <2000UI/ml chez 10 (55,5%), entre 2000 et 107 UI/ml chez 4 (22%) et >107 UI/ml chez 4 (22%) malades. Le recul moyen était de 33,5 [4 ; 108] mois, la négativation de la charge virale avait été obtenue chez 10 (55,5%) sujets à 12 mois de traitement.

L'échappement virologique du à la mauvaise observance était retrouvé chez 8 (80%) sujets, avec un recul moyen de 49 [10 ; 108] mois. La séroconversion HBs était observée chez 1 (5,5%) patient après 29 mois de monothérapie à la LAM. La patiente était mise sous méthotrexate en combinaison avec la LAM comme traitement préemptif, sa charge virale initiale était indétectable et l'Ag HBe était négatif.

ADV

L'ADV a été indiqué en association avec l'ETV après 24 mois de monothérapie chez 1 (1,4%) patient et chez 2 (2,8%) patients dont elle était associée à la LAM. Le recul moyen était de 44 [24,54] mois. Tous les patients avaient répondu au traitement et la charge virale était indétectable à 12 mois et le restant du suivi.

TBV

La TBV a été instauré chez 18 (26%) patients, 11 (16%) patients en première intention, 7 (29%) patients en deuxième intention, 4 cas après échec du traitement à l'INF, 1 cas du à une contre indication à l'ETV (femme enceinte) et 2 cas du à une mauvaise observance au traitement par l'ETV. Le recul moyen était de 17,4 [3 ; 46] mois. A l'état initial, l'Ag HBe était négatif chez 9 (50%) malades, la charge virale était <2000UI/ml chez 8 (44%) sujets, entre 2000 et 107 UI/ml chez 6 (33%) sujets et >107 UI/ml chez 4 (22%) sujets, 4 (22%) malades avaient présenté une cirrhose compensée et 1 (5,5%) malade une cirrhose décompensée.

A 12 mois de traitement, la négativation de la charge

virale était rapportée chez 15 (83,3%) patients. La séroconversion HBs avait été observée chez 1 (5,5%) patient après un traitement qui a duré 22 mois.

TDF

En raison de son introduction récente au Maroc, le TDF a été indiqué en première intention chez 1 (1,4%) patient pendant 15 mois, en deuxième intention chez 4 (16,6%) patients traités précédemment par la LAM, sur une durée de 3 à 6 mois et en troisième intention après un échec de l'ETV chez 1 (25%) sujet (recul de 3 mois). La négativation de la charge virale était observée chez 60% à 100% des patients après respectivement à 3 et 6 mois de traitement.

ETV

Les patients traités par l'entécavir étaient aux nombre de 30 (43,5%) individus, 14 (20,3%) sujets traités en première intention, 12 (50%) en deuxième intention et 3 (75%) en troisième intention. Le recul moyen était de 42 [3,105] mois. La négativation de la charge virale à 12 mois était observée chez 27 (90%) patients et La séroconversion HBe chez 1 (3,3%) patient après un recul de 42 mois de traitement (Figure 1).

Réponse biochimique :

La normalisation des transaminases était de 78,3% pour les sujets traités par l'INF et variait de 88,9% à 100% pour les sujets traités par les NUC.

Évolution de l'état du foie :

A l'inclusion, nous avons une cytolysé (ALT (>2*N)) visible chez 31 (45%) patients, une cirrhose compensée diagnostiquée chez 31 (45%) sujets et la cirrhose décompensée chez 7 (10%) patients. A la fin du suivi, nous avons observé une stabilité de l'état du foie chez 66 malades (96%), une amélioration de l'état du foie chez 2 (2,8%) patients, un foie d'hépatopathie chronique à foie de stéatose et foie normal. Le CHC s'est développé chez un patient traité par bithérapie pendant 78 mois (ETV puis ajout ADV après 24 mois de monothérapie).

	INF (N=23)	LAM (N=18)	TBV (N=18)	ETV (N=30)	TDF (N=6)	ADV+LAM (N=2)	ADV+ETV (N=1)
Age (ans, N=69)	32,4±5,6	44,5±12,7	41±14,5	46,7±12,7	41,5±13	46,5±19,1	58
Sexe (masculin, N=43)	16(37%)	8(19%)	6(14%)	11(26%)	1(2%)	1(2%)	
Tabagisme (N=9)	2(22%)			7(78%)			
Diabète (N=6)	1(17%)		2(33%)	3(50%)			
HTA (N=17)	3(18%)	1(6%)	3(18%)	9(52%)	1(6%)		
Obésité (N=5)	3(60%)	1(20%)		1(20%)			
HIV (N=1)					1(100%)		
HVC (N=1)	1(100%)						
Ag HBe - (N=64)	21(33%)	17(26,5%)	9(14%)	14(22%)	1(1,5%)	2(3%)	
ADN avant traitement <2000 (N=29)	5(17%)	10(34,5%)	4(14%)	7(24%)		2(7%)	1(3,4%)
2000-10 ⁷ (N=18)	7(39%)	4(22%)	4(22%)	3(17%)			
>10 ⁷ (N=22)	11(50%)	4(18%)	3(14%)	3(14%)	1(4%)		
ALT(>2*N) (N=31)	10(32,2%)	4(13%)	6(19,4%)	9(29%)	1(3,2%)	1(3,2%)	
Cirrhose compensée (N=31)	7(22,6%)	6(19,4%)	4(13%)	10(32,2%)	2(6,4%)	1(3,2%)	1(3,2%)
Cirrhose décompensée (N=7)		1(14,3%)	1(14,3%)	4(57%)		1(14,3%)	
Naïf (N=69)	23(33,3%)	18(26%)	11(15,9%)	14(20,3)	1(1,4%)	2(2,8%)	
EX NUC (N=24)			7(29,2%)	15(62,5%)	5(21%)		1(4,2%)

Tableau 1 : Caractéristiques biologiques des patients

ALT : alanines aminotransférase ; AST : aspartate aminotransférase ; HTA : hypertension artérielle ; HIV : Human immunodeficiency virus ; HVC : hépatite virale C ; EX NUC : expérimentés en analogues nucléos(i)diqques

	INF (n=23)	LAM (n=18)	TBV (n=18)	ETV (n=30)	TDF (n=6)	ADV+LAM (n=2)	ADV+ETV (n=1)
Durée du traitement (mois)	10,08±5,08 (3,24)	33,5±33,9 (4,108)	17,4±12,9 (3,46)	42,03±27,3 (3,105)	5,5±4,8 (3,15)	39±21 (24,54)	54
Réponse virologique							
3 mois ADN HVB	8(35%)	(44%)	9(50%)	14(47%)	4(67%)	2(100%)	1(100%)
6 mois ADN HVB	10(43%)	9(50%)	12(67%)	26(87%)	6(100%)	2(100%)	1(100%)
12 mois ADN HVB	11(48%)	10(55%)	15(83,3%)	27(90%)	6(100%)	2(100%)	1(100%)
Dernier ADN HVB	5(21%)	10(55%)	16(88%)	28(93%)	6(100%)	2(100%)	1(100%)
ALAT normalisation	18(78,3%)	16(88%)	16(88%)	30(100%)	6(100%)	2(100%)	1(100%)
séroconversion HBs	1(4,3%)	1(5,5%)	1(5,5%)				
séroconversion HBe				1(3,3%)			
Adherence	14(61%)	10(55%)	14(78%)	25(83%)	6(100%)	2(100%)	1(100%)

Tableau 2: Résultats du Traitement au NUC

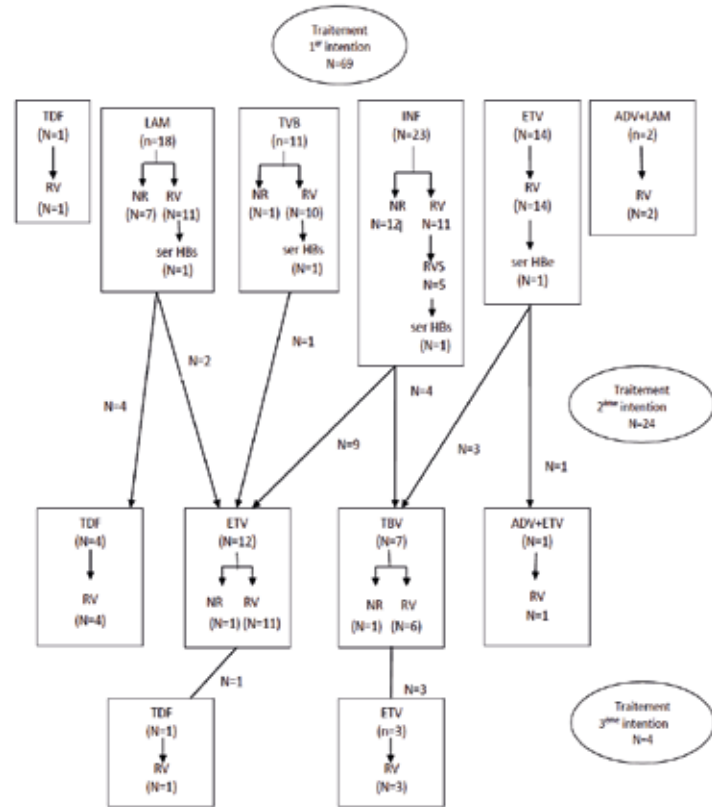


Figure 1. Diagramme descriptif des différents traitements indiqués aux patients

En première intention, 69 patients ont été traités, TDF (N=1), LAM (N=18 dont 6 sujets ont switché, 2 sujets vers ETV et 4 sujets vers TDF), TBV (N=11 ; 1 sujet a switché vers ETV), INF (N=23 ; 4 ont été indiqués à TBV, 9 sujets vers ETV), ETV (N=14 ; 3 sujets ont été retraités par TBV et l'ADV a été ajouté à 1 sujets). En deuxième intention 24 malades ont été traités, TDF (N=4), ETV (N=12, 1 sujet a été indiqué vers TDF), TBV (N=7 ; 3 sujets ont switché vers ETV). En troisième intention, nous avons le TDF (N=1) et l'ETV (N=3).

TDF : ténofovir, LAM : lamivudine, TBV : telbuvidine, INF : interféron pégylé, ETV : entécavir, ADV : adéfovir, NR : non répondeur, RV : réponse virologique, RVS : réponse virologique soutenue, ser HBe : séroconversion HBe, ser HBs : séroconversion HBs.

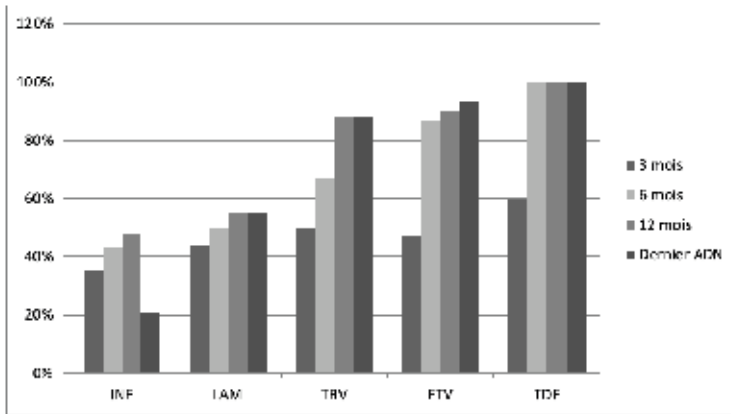


Figure 2. Pourcentage de réponse virologique des patients au traitement par l'INF, la LAM, le TBV, l'ETV et le TDF

Discussion :

Dans cette étude de cohorte, nous avons voulu étudier l'impact du traitement antiviral sur l'évolution du VHB auprès d'une population marocaine.

Des revues systématiques ont rapporté que le traitement à l'INF était associé à une séroclairance de l'Ag HBs [8,9]. Le taux de séroconversion HBs serait estimé entre 3 et 7% après 48 semaines de traitement par l'INF [2]. De même que dans cette étude, la séroconversion HBs avait été obtenue chez 4% des patients. Cependant, les patients de génotype D ont un faible taux de réponse virologique soutenue à l'INF [10–12], 20% des patients arrivent à maintenir la réponse virologique après arrêt du traitement [13], dans notre étude, 21% avait pu avoir une réponse virologique durable durant tout le suivi.

La lamivudine (LAM) est un analogue nucléosidique qui inhibe l'ADN polymérase. C'est une molécule qui présente une très bonne tolérance chez les patients [14]. Elle permet la suppression de la réplication virale de l'ADN du VHB, la normalisation des transaminases et l'amélioration de la survie des patients en plus de son faible coût qui le rend accessible au grand public [15,16]. Dans ce travail, La séroconversion HBs était observée après 29 mois de monothérapie à la LAM chez 5,5% des patients (une patiente). Dans l'étude de Sali et al, cette séroconversion HBs était notée chez 5,4% des patients après un délai moyen de $22,67 \pm 9,00$ mois de thérapie à la LAM [17].

La LAM est marquée par l'émergence des souches résistantes comme pour l'ETV mais en plus faible

incidence [18]. La combinaison de l'ADV à la LAM ou à l'ETV, constitue une excellente alternative thérapeutique pour les patients résistants à la LAM, à l'ETV ou pour prévenir cette résistance [19–24]. Après 12 mois de traitement, la charge virale était indétectable chez tous nos patients durant tout le suivi.

Des données similaires sont retrouvées dans l'étude de Lampertico où l'ajout de l'ADV à la LAM a permis d'obtenir une charge virale indétectable dans les 4 mois qui ont suivi et même les années suivantes [16].

La TBV s'est avérée efficace dans de nombreux travaux publiés, il entraîne un taux important de réponse virologique et une séroconversion HBs [25,26], environ 84% des patients atteignent le taux de virosuppression à 48 semaines de traitement [27]. Ce résultat est en adéquation avec celui de notre série d'étude, 83,3% des patients avaient une charge virale indétectable à 12 mois de traitement. La TBV a également une faible barrière de résistance dont l'incidence cumulée en deux ans est estimée à 17%, il est préconisé chez les patients résistants à la TBV de switcher vers le TDF ou le TAF [28]. Dans notre étude, on a utilisé la TBV chez nos patients car le TDF n'était pas encore accessible aux patients (disponibilité récente du TDF au Maroc). Zhou et al avaient identifié quatre facteurs prédictifs de réponse précoce à la TBV, il s'agit de : l'absence d'antécédents familiaux d'infection à l'HVB, une charge virale faible, une concentration élevée de la bilirubine totale et des aspartate aminotransferase (AST) [29].

Actuellement, les molécules de la 2ème génération ETV et TDF, représentent le traitement de référence. La réponse virologique est obtenue au bout de 48 à 96 semaines de traitement chez tous les types de porteurs chroniques de VHB [30–32]. Dans notre série, cette réponse virologique était obtenue chez 90% des patients traités par l'ETV à 48 semaines de traitement. En raison de son introduction récente au Maroc, le TDF a été prescrit chez 6 patients. Le taux de réponse variait de 60% à 100% après respectivement 12 semaines et 24 semaines de traitement. Nos données sont concordantes avec celles de la littérature.

Références :

1. World Health Organization, Global Hepatitis Programme. 2017.
2. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. EDP Sciences; 2014.
3. Zamor PJ, deLemos AS, Russo MW. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: etiology and management. *J Gastrointest Oncol.* 2017;8(2):229-42.
4. Tarao K, Nozaki A, Ikeda T, Sato A, Komatsu H, Komatsu T, et al. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases—meta-analytic assessment. *Cancer Med.* 2019;8(3):1054-65.
5. Poynard T, Massard J, Rudler M, Varaud A, Lebray P, Moussalli J, et al. Impact of interferon-alpha treatment on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: An overview of published trials. *Gastroentérol Clin Biol.* 2009;33(10-11):916-22.
6. Likhitsup A, Lok AS. Understanding the Natural History of Hepatitis B Virus Infection and the New Definitions of Cure and the Endpoints of Clinical Trials. *Clin Liver Dis.* 2019;23(3):401-16.
7. Asselah T, Castelnau C, Boyer N, Ripault M-P, Marcellin P. Traitement de l'hépatite chronique B. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:121-1227.
8. Zu J, Zhuang G, Liang P, Cui F, Wang F, Zheng H, et al. Estimating age-related incidence of HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B virus infections of China by using a dynamic compartmental model. *Sci Rep.* 2017;7:2912.
9. Yeo YH, Ho HJ, Yang H-I, Tseng T-C, Hosaka T, Trinh HN, et al. Factors Associated With Rates of HBsAg Seroclearance in Adults With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterol.* 2019;156(3):635-646.e9.
10. Alavian SM, Imanieh MH, Imanieh MH. Predictive Factors in the Incidence of Cirrhosis in Chronic Hepatitis B Virus Infections. *Hepat Mon.* 2016;16(5):e34790.
11. Lin C-L, Kao J-H. Hepatitis B viral factors and treatment responses in chronic hepatitis B. *J Formosan Medical Association.* 2013;112(6):302-11.
12. Yamazhan T, Kurtaran B, Pullukcu H et al. Results Of The PEG-IFN Treatment In The HBe Ag Positive And Negative Chronic Hepatitis B Patients: Post-treatment One Year Results Of Three Turkish Centers. *J Hepatol* 2011;54:S209–S361.
13. Davies J, Levy MT, Crawford HG D. Treatment of chronic hepatitis B virus infection. 2012.
14. Park JH, Jung SW, Park NH, Park BR, Kim M-H, Kim CJ, et al. Efficacy of Tenofovir-based Rescue Therapy in Lamivudine-resistant Chronic Hepatitis B Patients With Failure of Lamivudine and Adefovir Combination. *Clin Therapeutics.* 2015;37(7):1433-42.
15. Marcellin P, Lada O, Asselah T. Treatment of chronic hepatitis B with the combination of pegylated interferon with lamivudine. *Hepatol Res.* 2007;37(s1):S55-61.
16. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. 85 Five years of sequential LAM TO LAM+ADV therapy suppresses HBV replication in most HBeAg-negative cirrhotics, preventing decompensation but not hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2006;44:S38.
17. Sali S, Merza MA, Saadat S, Mustafa NH, Queiky F, Yadegarynia D. Seroclearance of Hbsag in Chronic Hepatitis B Virus Patients on Lamivudine Therapy: A 10 Year Experience. *GJHS.* 2015;7(6):p101.
18. Reijnders JGP, Deterding K, Petersen J, Zoulim F, Santantonio T, Buti M, et al. Antiviral effect of entecavir in chronic hepatitis B: Influence of prior exposure to nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol.* 2010;52(4):493-500.
19. Buti M, Elefsiniotis I, Jardi R, Vargas V, Rodriguez-Frias F, Schapper M, et al. Viral genotype and baseline load predict the response to adefovir treatment in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients. *J Hepatol.* 2007;47(3):366-72.
20. Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann H-W, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) vs. emtricitabine (FTC)/TDF in lamivudine resistant hepatitis B: A 5-year randomised study. *J Hepatol.* 2017;66(1):11-8.
21. Vincenti D, Piselli P, Solmone M, D'Offizi G, Capo

- bianchi MR, Menzo S. Evolutionary trends of resistance mutational patterns of HBV reverse transcriptase over years (2002–2012) of different treatment regimens: The legacy of lamivudine/adefovir combination treatment. *Antiviral Research*. 2017;143:62-8.
22. Morillo Verdugo R, Madrazo Berenguer A, Gil Navarro MV, Suárez García E. Drugs Treatment of Hepatitis B. *Farmacia Hospitalaria (English Edition)*. 2008;32(4):234-48.
23. Huang Z-B, Zhao S-S, Huang Y, Dai X-H, Zhou R-R, Yi P-P, et al. Comparison of the Efficacy of Lamivudine Plus Adefovir Versus Entecavir in the Treatment of Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Therapeutics*. 2013;35(12):1997-2006.
24. Buster EHCJ, Schalm SW, Janssen HLA. Peginterferon for the treatment of chronic hepatitis B in the era of nucleos(t)ide analogues. *Best Practice & Research Clin Gastroenterol*. 2008;22(6):1093-108.
25. Guan R, Lui HF. Treatment of Hepatitis B in Decompensated Liver Cirrhosis. *Int J Hepatol*. 2011;2011:1-11.
26. Jeng W-J, Chen Y-C, Chien R-N, Sheen I-S, Liaw Y-F. Incidence and predictors of hepatitis B surface antigen seroclearance after cessation of nucleos(t)ide analogue therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2018;68(2):425-34.
27. Shi H, Han Z, Liu J, Xue J, Zhang S, Zhu Z, et al. Comparing Efficacy of Lamivudine, Adefovir Dipivoxil, Telbivudine, and Entecavir in Treating Nucleoside Analogues Naïve for HBeAg-Negative Hepatitis B with Medium Hepatitis B Virus (HBV) DNA Levels. *Med Sci Monit*. 2017;23:5230-6.
28. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.
29. Zhou R, Zhou Y-P, Lin C, Gao H, Huang S, Huang Z, et al. Baseline Prognostic Factors and Statistic Model to Predict Early Virological Response in Telbivudine-Treated Patients With Chronic Hepatitis B. *Hepat Mon*. 2013; 13(12): e15573.
30. Batirel A, Guclu E, Arslan F, Kocak F, Karabay O, Ozer S, et al. Comparable efficacy of tenofovir versus entecavir and predictors of response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a multicenter real-life study. *Int J Infect Dis*. 2014;28:153-9.
31. Pol S, Sogni P. Traitement de l'hépatite chronique B: observance et tolérance. *Gastroentérol Clin et Biol*. 2010;34:S142-8.
32. Nguyen MH, Trinh HN, Nguyen HA, Nguyen KK, Garcia RT, Tang H, et al. Sa1043 Outcomes of Oral Antiviral Treatment for Chronic Hepatitis B (CHB) in Routine Clinical Practice. *Gastroenterol*. 2012;142(5):S-953-S-954.
33. Facciorusso A, Perdomo HAG, Muscatiello N, Buccino RV, Wong VW-S, Singh S. Systematic review with meta-analysis: Change in liver stiffness during anti-viral therapy in patients with hepatitis B. *Dig Liver Dis*. 1 août 2018;50(8):787-94.
34. Asselah T, Marcellin P. Long-term Results of Treatment with Nucleoside and Nucleotide Analogues (Entecavir and Tenofovir) for Chronic Hepatitis B. *Clin Liver Dis*. 2013;17(3):445-50.

ACCIDENTS THROMBOEMBOLIQUES AU COURS DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

S. Mrabti, N. Benzoubeir, M. Cherkaoui, S. Mechhor, L. Ouazzani, I. Errabih
Service d'Hépatogastro-entérologie et Proctologie <<Médecine B>>, CHU Ibn Sina, Rabat

Résumé :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive menée entre janvier 2001 et Novembre 2019 incluant tous les patients suivis pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin, ayant présenté pendant leur suivi une thrombose veineuse. Le but de notre travail est d'évaluer la prévalence de la thrombose veineuse profonde et d'identifier les facteurs prédisposant à cette thrombose chez les patients atteints de MICI. L'atteinte veineuse était présente chez 12 patients colligés au service durant cette période. Dix patients avaient une maladie de Crohn et deux avaient une RCH. Chez 91,7% des patients, la survenue de la thrombose veineuse était notée en dehors des poussées. Il s'agissait d'une thrombophlébite des membres inférieurs dans huit cas, d'une thrombophlébite cérébrale dans deux cas et d'une thrombophlébite des membres inférieurs associée à une embolie pulmonaire dans deux cas. Tous les malades ont été mis sous traitement anticoagulant à visé curative avec bonne évolution dans 11 cas, par contre un de nos patients est décédé à la suite d'une embolie pulmonaire grave.

Mots clés : Accidents thromboemboliques, anticoagulants, prophylaxie primaire

Introduction :

Les phénomènes thromboemboliques sont des complications fréquentes des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Ils sont attribués à un état pré thrombotique induit par l'activité inflammatoire de cette maladie. Il s'agit le plus souvent de thromboses veineuses des membres et d'embolies pulmonaires, les thromboses veineuses cérébrales sont rarement décrites. Le but de notre travail est d'évaluer la prévalence de la thrombose veineuse profonde et d'identifier les facteurs prédisposants à cette thrombose chez les patients atteints de maladies inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) et leur prise en charge.

Matériels et Méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, menée au sein du service d'Hépatogastro-entérologie et Proctologie de Médecine B au CHU Ibn Sina-Rabat, entre Janvier 2001 et Novembre 2019 incluant tous les patients ayant présenté pendant leur suivi une thrombose veineuse. L'étude a été fondée sur l'analyse des dossiers médicaux, et les fiches de consultation des patients. Tous les patients présentant une complication thromboembolique ont bénéficié d'un bilan de crase et d'un bilan de thrombophilie à savoir : TP, TCA, taux de plaquettes, fibrinogène, antithrombine, protéine C et S, mutation facteur V Leiden, mutation facteur II Leiden, anticorps anti-phospholipides, anticorps anti cardiolipine, anticorps anti bêta 2 glycoprotéines I.

Résultats :

L'atteinte veineuse était présente chez 12 patients parmi 1320 cas de MICI colligés au service durant la même période, soit 0,9%. L'âge moyen est 41 ans [17-52] avec un sexe ratio H/F= 1,25. Dix patients avaient une maladie de Crohn et deux avaient une RCH. Chez tous les patients, la survenue de la thrombose veineuse (TV) est notée en dehors des poussées. Il s'agissait d'une thrombophlébite des membres inférieurs dans huit cas, d'une phlébite cérébrale dans deux cas et d'une thrombophlébite des membres inférieurs associée à une embolie pulmonaire dans deux cas. Chez 91,7% des patients, la survenue de la thrombose veineuse est notée en dehors des poussées.

Le bilan de crase et de thrombophilie étaient normaux chez tous les patients. Tous les malades ont été mis sous traitement anticoagulant à visé curative avec bonne évolution dans 11 cas, par contre un de nos malades est décédé à la suite d'une embolie pulmonaire grave.

Discussion :

Les événements thromboemboliques, à la fois veineux et artériels, sont des manifestations extra-intestinales graves qui compliquent l'évolution de la maladie inflammatoire de l'intestin (MICI) et peuvent entraîner une morbidité et une mortalité importantes. Ce risque est au moins multiplié par huit en comparaison à la population générale [1] et est lié à l'activité inflammatoire de la maladie. La majorité des accidents thrombotiques veineux surviennent en période active de la maladie où le risque semble supérieur, contrairement à notre étude. La prévention médicamenteuse par les anticoagulants est recommandée en cas d'hospitalisation et en cas de maladie active.

Les complications thrombotiques ont été décrites la première fois en 1936 par Bargen et Barker chez les patients atteints de la RCH [2]. L'incidence était plus élevée dans les études de Talbot et al [3] qui ont trouvé que 1,3% de leurs patients atteints de MICI présentaient des complications thromboemboliques, alors que d'autres études ont rapporté une incidence encore plus élevée, jusqu'à 7% [4]. Dans des études plus récentes, les patients atteints de MICI présentent un risque de thrombose veineuse environ trois fois plus élevé par rapport à la population non suivie pour MICI [5].

Les événements thromboemboliques chez les patients atteints de MICI se produisent plus souvent dans les vaisseaux profonds. La thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) sont les plus fréquents avec un taux de 90,4% [6]. Cependant, de nombreux autres sites moins fréquents de thrombose ont également été décrits, notamment l'accident vasculaire cérébral [7], l'occlusion de l'artère carotide interne [8], la thrombose veineuse mésentérique [9], le syndrome de Budd-Chiari [10], la gangrène cutanée secondaire à la thrombose microvasculaire [11], l'occlusion veineuse rétinienne [12] et la cardiopathie ischémique [13].

La récurrence des événements thromboemboliques a été déjà rapportée par Novacek et coll. [14] qui ont conclu qu'environ 30% de récurrence de thrombose veineuse chez les patients atteints de MICI survient 5 ans après l'arrêt du traitement anticoagulant pour la

première manifestation thromboembolique.

Les événements thromboemboliques sont plus fréquents pendant les phases actives de la MICI et sont en corrélation avec l'étendue et la localisation de la maladie [15]. Contrairement à notre étude où seulement 8,3% de nos patients ont présenté la complication thromboembolique pendant la phase active de leur maladie.

Solem et al [15] ont rapporté que 80% des patients atteints de MICI avaient une maladie active au moment de la TV, 76% des patients atteints de RCH avaient une pancolite et 79% des patients Crohniens avaient une atteinte du côlon. Contrairement à ce qui précède, Talbot et ses collaborateurs [16] ont constaté que près de 30% des cas de TV se produisaient en phase de quiescence, ce qui s'aligne avec notre étude.

Dans une étude récente, Grainge et coll. [17] ont évalué le risque de TV à diverses phases d'activité de la MICI (poussée, activité chronique, rémission). Ils ont constaté que le risque de TV était plus élevé pendant les poussées et les périodes d'activité chronique comparativement aux périodes de rémission de la maladie.

La pathogénèse des complications thromboemboliques est encore mal connue, bien qu'il semble que plusieurs facteurs acquis et héréditaires peuvent être impliqués [18].

De nombreux arguments d'ordre physiopathologique plaident pour un rôle spécifique de l'inflammation et les troubles de la coagulation dans les complications thrombotiques [19]. Le dysfonctionnement endothélial de la microcirculation intestinale joue un rôle central dans la pathogénèse de ces complications [20]. Cependant, des anomalies anatomiques ou fonctionnelles de l'endothélium vasculaire, réactionnelles à divers médiateurs de l'inflammation (cytokines et/ou endotoxines), constituant les éléments favorisant cet état d'hypercoagulabilité [21], l'interaction des endotoxines avec l'interleukine 1 et le tumor necrosis factor α (TNF- α) pourrait activer la cascade de coagulation. Cette activation de la cascade de coagulation est donc d'autant plus prononcée que la MICI est en phase active [22].

Par ailleurs d'autres éléments sont aussi évoqués notamment l'altération de l'hémostase primaire et l'activation de l'agrégation plaquettaire, ainsi que des niveaux accrus du fibrinogène et des facteurs de coagulation V et VIII, l'hypofibrinolyse en raison de la diminution de l'activateur de plasminogène tissulaire et l'augmentation de son inhibiteur, ainsi d'autres facteurs de thrombophilie ont été signalés (hyperhomocystéinémie, faibles concentrations de protéine C, de protéine S et d'antithrombine III, mutation du facteur V Leiden), tout en sachant que 30% à 50% des patients ont des taux élevés des agrégats plaquettaires, constituant donc un facteur de risque majeur de thrombose veineuse [23]. L'inflammation et la coagulation sont deux facteurs de risques majeurs des thromboses veineuses, agissant de manière conjointe, l'une active l'autre en mettant en jeu plusieurs cofacteurs [24-25]. Le bilan étiologique de nos patients n'a pas objectivé de trouble de la crase et le bilan de thrombophilie était strictement normal.

Par ailleurs, il existe plusieurs autres facteurs de risques notamment, les thrombophilies congénitales, en particulier la résistance à la protéine C activée par mutation du gène du facteur V (RPCA) et la mutation du gène de la prothrombine, sont estimées respectivement entre 15 à 20 % et entre 6 à 20 % [26]. L'hypercoagulabilité peut également être augmentée par une utilisation de stéroïdes conduisant à une inhibition de la fibrinolyse, habituellement 2-4 semaines après le début de la thérapie [27]. Dans environ 30% des cas, aucun facteur de risque n'a été objectivé expliquant la survenue de la thrombose veineuse.

La prise en charge des complications thromboemboliques chez les patients atteints de MICI comprend la prophylaxie primaire de la première complication thromboembolique, le traitement d'une complication thromboembolique et la prophylaxie secondaire de la récurrence d'une complication thromboembolique. Actuellement, il n'existe pas de lignes directrices universelles et spécifiques pour la prise en charge des patients thromboemboliques atteints de MICI, à l'exception de la prophylaxie primaire de la thrombose veineuse chez les patients hospitalisés présentant une maladie sévère active [28].

Selon les lignes directrices de l'American College of Chest Physicians (ACCP), la British Society of Gastroenterology et les directives de l'Organisation Européenne Crohn et RCH pour la prévention des thromboses veineuses [29-30-31-32], le premier choix recommandé aux patients hospitalisés atteints de MICI présentent un risque modéré (10%-40%) de TVP est la prophylaxie avec une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), une héparine non fractionnée à faible dose (HNF) ou du fondaparinux. Tout en prenant compte que le traitement anticoagulant peut être potentiellement dangereux en raison du saignement des muqueuses, essentiellement au cours de la RCH [33]. Concernant la durée du traitement, actuellement, il n'existe aucune donnée pour une prophylaxie prolongée durant la période post-hospitalisation, bien que son utilisation puisse être justifiée chez les patients présentant un risque accru de thrombose [34].

En effet tous nos patients ont bénéficié d'un traitement préventif à base d'héparine de bas poids moléculaire durant leur hospitalisation pour poussée de la maladie et présentant une hypoalbuminémie.

La thromboprophylaxie non pharmacologique est recommandée chez les patients à haut risque hémorragique ou si les anticoagulants sont contre-indiqués [35], ou en post opératoire, notamment les dispositifs de compression mécanique ou pneumatique intermittente, les bas de contention, en réduisant la stase et en augmentant le flux veineux inhibant par conséquent la coagulation excessive [36-37-38-39-40].

Le traitement d'un épisode thromboembolique aigu chez les patients atteints d'une MICI est similaire à celui des patients non atteints d'une MICI. L'anticoagulation pharmacologique avec HNF ou HBPM est habituellement administrée dans les cas thromboemboliques légers à modérés, tandis que la thrombolyse ou la thrombolyse dirigée par cathéter sont réservées aux cas les plus sévères, y compris la thrombose massive et l'occlusion vasculaire mettant en jeu le pronostic vital [41]. Les doses thérapeutiques d'anticoagulants chez les patients atteints de MICI présentent un risque majeur en terme de risque de complications gastro-intestinales et hémorragiques systémiques. Les décisions de prise en charge doivent être individualisées.

sées en fonction du contexte clinique de chaque patient et de chaque épisode et nécessitent souvent une approche multidisciplinaire [42].

En général, les HBPM, les anti vitamine K ou même les nouveaux anticoagulants oraux directs (rivaroxaban, dabigatran, apixaban et edoxaban) peuvent être utilisés pour le traitement à long terme.

La durée de l'anticoagulation est un autre problème important en raison du risque accru de récurrence chez les patients atteints de MICI. Elle varie entre 3 mois à toute la vie, selon les cas.

Nos patients MICI bénéficiaient systématiquement d'une prophylaxie primaire lorsqu'ils sont en poussée avec thrombocytose, dénutris avec une hypoalbuminémie basse, le traitement anticoagulant curatif était instauré après le diagnostic de la thrombose veineuse, et l'évolution était favorable après traitement anticoagulant chez 91,7%, malheureusement un de nos patient est décédé à la suite d'une embolie pulmonaire grave.

CONCLUSION :

Les patients atteints de MICI sont à risque élevé d'accidents thromboemboliques, cela nécessite une surveillance accrue et un traitement préventif particulièrement lors des poussées même modérées de la maladie, bien qu'il a été prouvé dans la littérature que la survenue d'une thrombose veineuse n'est que dans 40 % des cas en dehors des poussées.

REFERENCES:

[1]: Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375:657–63

[2]: Bargen JA, Barker NW. Extensive arterial and venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. *Arch Intern Med*. 1936;58:17–31

[3]: Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc*. 1986;61:140–145

[4]: Ricketts WE, Palmer WL. Complications of chronic non-specific ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1946;7:55–66

[5]: Zezos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol* 2014;20:13862–78

[6]: Di Fabio F, Lykoudis P, Gordon PH. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: an insidious association requiring a high degree of vigilance. *SeminThrombHemost* 2011;37:220–5.

[7]: Johns DR. Cerebrovascular complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:367–370

[8]: Prior A, Strang FA, Whorwell PJ. Internal carotid artery occlusion in association with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1987;32:1047–1050.

[9]: Landman C, Nahon S, Cosnes J, et al. Portomesenteric vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19: 582–589.

[10]: Maccini DM, Berg JC, Bell GA. Budd-Chiari syndrome and Crohn's disease. An unreported association. *Dig Dis Sci*. 1989;34: 1933–1936.

[11]: Stapleton SR, Curley RK, Simpson WA. Cutaneous gangrene secondary to focal thrombosis--an important cutaneous manifestation of ulcerative colitis. *ClinExpDermatol*. 1989;14:387–389.

[12]: Di Fabio F, Lykoudis P, Gordon PH. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: an insidious association requiring a high degree of vigilance. *SeminThrombHemost* 2011;37:220–5

[13]: Mutlu B, Ermeidan CM, Enç F, et al. Acute myocardial infarction in a young woman with severe ulcerative colitis. *Int J Cardiol*. 2002;83:183–185.

[14]: Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010;139:779–787, 787.e1

[15]: Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:97–10.

[16]: Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc*. 1986;61:140–145. Ricketts WE, Palmer WL. Complications of chronic non-specific ulcerative

[17]: Grainge MJ, West J, Card TR. Venous throm

boembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010;375:657–663.

[18]: Danese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:174–186.

[19]: Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542–8.

[20]: Yoshida H, Granger DN. Inflammatory bowel disease: a paradigm for the link between coagulation and inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1245–1255.

[21]: Owczarek D, Cibor D, Glowacki MK, et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. *World J Gastroenterol* 2014;20:53–63.

[22]: Souto JC, Martinez E, Roca M, et al. Prothrombotic state and signs of endothelial lesion in plasma of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1995;40:1883–9.

[23]: Collins CE, Rampton DS, Rogers J, et al. Platelet aggregation and neutrophil sequestration in the mesenteric circulation in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:1213–7.

[24]: Danese S, Papa A, Saibeni S, et al. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102:174–86

[25]: Owczarek D, Cibor D, Salapa K, et al. Anti-inflammatory and anticoagulant properties of the protein C system in inflammatory bowel disease. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122:209–16

[26]: Schlück E, Rodier G, Derouiche F, et al. Thrombophilies et thromboses veineuses cérébrales. *Rev Neurol* 2002;158:543–52.

[27]: Danese S, Sans M, Scaldaferri F. TNF-alpha blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J Immunol* 2006;176:2617–24.

[28]: Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice

Guidelines (8th Edition) *Chest*. 2008;133:381S–453S.

[29]: Papa A, Gerardi V, Marzo M, et al. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: focus on prevention and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3173-9

[30]: Bollen L, VandeCastele N, Peeters M, et al. The Occurrence of Thrombosis in Inflammatory Bowel Disease Is Reflected in the Clot Lysis Profile. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2540-8

[31]: Papa A, Papa V, Marzo M, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with IBD: a trail still climbing. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1204-13

[32]: Fornaro R, Caratto E, Caratto M, et al. Post-operative recurrence in Crohn's disease. Critical analysis of potential risk factors. An update. *Surgeon*. 2015;13:330-47

[33]: Tsujikawa T, Urabe M, Bamba H, et al. Hemorrhagic cerebral sinus thrombosis associated with ulcerative colitis: A case report of successful treatment by anticoagulant therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:688-692.

[34]: Kaatz S, Spyropoulos AC. Venous thromboembolism prophylaxis after hospital discharge: transition to preventive care. *Hosp Pract (1995)* 2011;39:7–15

[35]: Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest*. 2008;133:381S–453S

[36]: Papa A, Gerardi V, Marzo M, et al. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: focus on prevention and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3173-9

[37]: Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014;146:835- 48

[38]: Papa A, Papa V, Marzo M, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with IBD: a trail still climbing. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1204-13

[39]: Venous Thromboembolic Diseases: The Management of Venous Thromboembolic Diseases and the

Role of Thrombophilia Testing [Internet]. National Clinical Guideline Centre (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2012 Jun. PMID:23638495

[40] :Purnak T, Yuksel O. Overview of venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:1195- 203.

[41]: Zitomersky NL, Verhave M, Trenor CC. Thrombo

sis and inflammatory bowel disease: a call for improved awareness and prevention. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:458–470.

[42]: Papa A, Scaldaferri F, Danese S, et al. Vascular involvement in inflammatory bowel disease: pathogenesis and clinical aspects. *Dig Dis.* 2008;26:149–155.

DEVENIR DU RECTUM DANS LA RECTO COLITE HEMORRAGIQUE OPEREE

S. Mrabti, M. Cherkaoui, S. Mechhour N. Benzoubeir, L. Ouazzani, H. El Bacha, I. Errabih
Service d'Hépatogastro-Entérologie et Proctologie <<Médecine B>> CHU Ibn Sina, Rabat

Résumé :

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin qui atteint le rectum et le colon évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémissions, dont le traitement est en général médical. La chirurgie est proposée si le traitement médical est inefficace ou en cas de complications. L'objectif de notre travail est d'étudier le devenir à long terme du rectum restant après une colectomie subtotale.

C'est une étude rétrospective menée au sein de service d'Hépatogastro-Entérologie et Proctologie de Médecine B au CHU Ibn Sina de Rabat entre Janvier 2011 et Aout 2017, n'incluant que les patients porteurs d'une RCH qui étaient opérés (colectomie subtotale) et ensuite suivis en consultation MICI du même service.

Sur 204 patients suivis pour RCH durant cette période, 10 patients ont subi une colectomie subtotale soit 4,9% après 2,7 ans en moyenne d'évolution de la maladie. L'âge moyen au moment de l'acte chirurgical est 34,3 ans, avec un suivi médian de 4,23 ans en post-op. 3 patients gardent toujours la poche de stomie et 7 patients ont bénéficié d'anastomose iléo-rectale dont 6 ont développé une rectite nécessitant un traitement local et une patiente a présenté un adénocarcinome du rectum restant nécessitant une reprise chirurgicale.

Tous les patients objets de notre étude souffrent après une colectomie subtotale d'une poursuite de l'activité de la RCH sur le rectum restant et doivent par conséquent subir les contraintes d'un traitement anti-inflammatoire de fond prolongé et d'une surveillance endoscopique à vie du moignon rectal vu le risque de dégénérescence.

Mots clés : Colectomie subtotale ; anastomose iléo-rectale ; rectite ; cancer du moignon rectal

INTRODUCTION:

En dépit des progrès récents des traitements médicaux, la chirurgie est nécessaire chez 20 à 30 % des malades atteints de RCH. Les indications du traitement chirurgical sont représentées en urgence par les colites aiguës grave résistantes au traitement médical ou compliquées (hémorragie, perforation, colectasie), et à froid, par les formes résistantes au traitement médical mais aussi en cas de dysplasie et/ou de cancer colorectal. L'anastomose iléo-rectale peut être proposée chez des patients très sélectionnés en cas de rectum conservable (moins de 20 % des cas). Le but de notre travail est d'étudier le devenir à long terme du rectum restant après une colectomie subtotale chez des patients suivis pour RCH opérés.

MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive réalisée au sein de service d'Hépatogastro-Entérologie et Proctologie de Médecine B au CHU Ibn Sina de Rabat entre Janvier 2011 et Aout 2017, n'incluant que les patients porteurs d'une RCH qui étaient opérés (colectomie subtotale) et ensuite suivis en consultation MICI du même service, et qui ont bénéficié d'une surveillance clinique, biologique et endoscopique.

RESULTATS :

Sur 204 patients suivis pour RCH sur cette période, 10 patients ont subi une colectomie subtotale soit 4,9% après 2,7 ans en moyenne d'évolution de la maladie. L'âge moyen au moment de l'acte chirurgical était 34,3 ans, avec un suivi médian de 4,23 ans en post-op. Les caractéristiques cliniques, endoscopiques, morphologiques, thérapeutiques et évolutives sont détaillées dans le tableau N°1.

Tous nos patients ont été définis E3 avant la chirurgie, selon la classification de Montréal.

Trois patients gardaient toujours la poche de stomie vu la rectite réfractaire contre-indiquant le rétablisse

ment de continuité, soit une prévalence de 30% et 07 patients ont bénéficié d'anastomose iléo-rectale (Figure N°1) dont 06 ont développé une rectite nécessitant un traitement local à base de corticoïde et lavements de salicylés, et 01 patiente a présenté un adénocarcinome du rectum restant nécessitant une proctectomie avec anastomose iléo-anales sur réservoir en J et iléostomie de protection (Figures N° 1 et 2).

Etat des patients		
Caractéristiques cliniques	Diarrhées glairo-sanglantes avec syndrome rectal	
Caractéristiques endoscopiques	Muqueuse recto-colique congestive granitée fragile avec ulcérations creusantes (score de Mayo endoscopique à 3)	
Imagerie	Epaississement recto-colique étendu inflammatoire	
Traitement	Avant chirurgie	Corticoïdes per os: traitement d'attaque Salicylés voire Immunosuppresseur: traitement d'entretien
	Après chirurgie	Salicylés per os, lavement ou suppositoires et Corticoïdes lavement Un patient a nécessité une proctectomie avec anastomose iléo-anales sur réservoir en J et iléostomie de protection
Evolution	3 patients gardent la poche de stomie 7 patients ont bénéficié d'anastomose iléo-rectale	

Tableau N°1 : Caractéristiques des patients

Etat des patients opérés

■ 3 Patients ont gardé la poche de stomie ■ 7 Patients ont bénéficié d'anastomose iléo-rectale

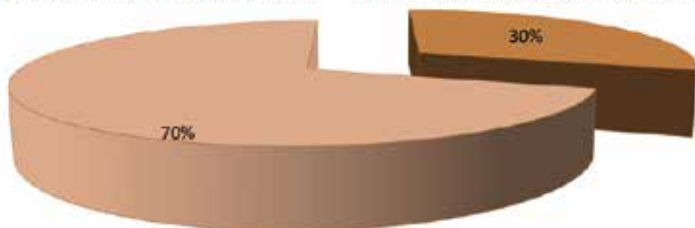


Figure N°1 : Etat des patients opérés

Patients avec anastomose iléo-rectale

■ 6 Patients ont développé une rectite ■ 1 Patient a présenté un adénocarcinome sur le rectum restant

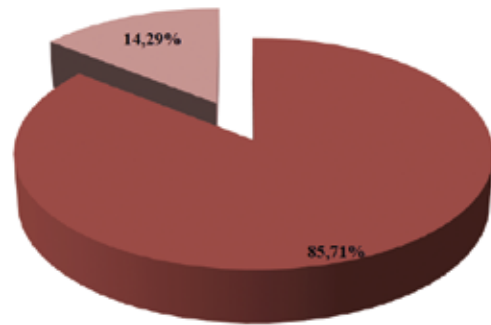


Figure N°2 : Etat des patients avec anastomose iléo-rectale

DISCUSSION :

Le traitement chirurgical de la RCH a pour objectif de réséquer l'ensemble de la muqueuse colorectale déjà malade ou susceptible de le devenir [1]. Les indications opératoires sont, en urgence, la colite aiguë grave (CAG) et, à froid, la résistance au traitement médical, la présence d'une microrectie et l'existence d'une dégénérescence en dysplasie ou cancer [2].

Des recommandations quant à la prise en charge de la RCH ont été rédigées en 2008 [2], basées sur le consensus de l'Organisation Européenne des MICI (ECCO). Ce dernier a été réactualisé en 2012 [3] mais les indications continuent à se modifier car le traitement chirurgical de la RCH évolue en permanence.

Trois types d'interventions chirurgicales peuvent alors être proposés : la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anales (CPT-AIA) qui est l'intervention de référence, la coloproctectomie totale avec iléostomie définitive et la colectomie totale avec anastomose iléo-rectale (CT-AIR).

Seule la coloproctectomie totale, qu'elle soit associée à une conservation sphinctérienne ou à la confection d'une iléostomie définitive, permet la résection en totalité des lésions de RCH et de réduire ainsi à leur minimum les risques inflammatoire et dégénératif.

La CT-AIR est une intervention techniquement plus simple, mieux tolérée, mais qui expose au risque de rectite et de cancer sur le rectum laissé en place. Dans les années 1940, des rapports sur la CT-AIR en tant qu'alternative à la coloproctectomie totale chez des

patients sélectionnés ont été publiés pour la première fois [4].

Dans les années 1950 et 1960, Aylett [5] est devenu le principal promoteur de cette procédure, la décrivant comme un moyen d'éviter une stomie permanente. A ce moment-là, l'anastomose iléo-rectale représentait une alternative valable chez des patients hautement sélectionnés présentant une inflammation rectale minime. Elle peut être envisagée si les trois critères suivants sont respectés [2]. :

- Rectum « conservable », c'est-à-dire peu inflammatoire et sans microrectie;
- RCH évoluant depuis moins de 10 ans ;
- Absence de dysplasie ou cancer

Il est donc nécessaire de réaliser dans le bilan préopératoire une coloscopie complète pour s'assurer de l'absence de lésion tumorale, une rectoscopie à la recherche d'une inflammation et une IRM pelvienne pour contrôler l'absence de microrectie.

Plusieurs études [6-7-8-9] ont montré que la CT-AIR pour la RCH était sans danger, avec une morbidité et une mortalité postopératoires faibles. Au cours des années, la morbidité globale a été rapportée entre 8% et 28% et la mortalité entre 0% et 4%.

Ces études, notamment celles d'Elton et al [10] et d'Andersson et al [11], se sont concentrées sur les complications postopératoires, notamment l'occlusion grêlique, les fuites anastomotiques et les abcès abdominaux. Les événements mortels étaient dus au lâchage de l'anastomose, une septicémie, ou à une embolie pulmonaire.

L'anastomose iléo-rectale permet également d'obtenir de meilleurs résultats fonctionnels que l'anastomose iléo-anale (fréquence et consistance des selles, souillures diurnes et nocturnes, incontinence), sans pour autant être associée à une meilleure qualité de vie [12-13].

Certains auteurs [6-7-8-10-14-15] ont montré un taux de réussite à long terme acceptable après AIR : Aylett [2] en 1966 a signalé au total 300 cas opérés sur une période de dix ans avec un taux d'échec de seulement 7%. Lepistö et al [15] et Pastore et al [08] ont rapporté une probabilité cumulée d'avoir une AIR fonctionnelle à cinq ans de 84%. Elton et al [10] ont eu un succès de 88% chez leurs 18 patients, mais le suivi dans cette

étude a été plus court.

Le succès cumulatif sur dix ans (69%) dans la série de Lepistö [15] était supérieur à celui rapporté par Leijonmarck et al [07] (51%) en 1990. A 20 ans, la probabilité actuelle de disposer d'un AIR fonctionnelle se situait entre 46% et 69% [12].

La dysplasie muqueuse est un état pathologique prémalin associé à la RCH au long cours [16] et nécessite sans doute une proctectomie. Johnson et al [17] avaient montré en 1983 que la probabilité de développer un adénocarcinome rectal après un diagnostic de dysplasie légère ou sévère chez les patients qui ont bénéficié d'AIR atteignait 42% à neuf ans. Dans sa série, il a rapporté un total de 10 cas de cancer du rectum, dont 8 avaient des métastases [18]. Le taux de dysplasie et de cancer, chez les patients atteints de RCH, augmente avec le temps et le fait de laisser le rectum en place contribue au risque accru. La probabilité cumulée globale de dysplasie rectale dans le rectum conservé augmente de 9% à 10 ans à 25% à 20 ans [6].

L'incidence globale du cancer du rectum après une anastomose iléo-rectale varie dans la littérature en fonction de la durée du suivi, allant de 0% à 18%. Grundfest et al [9] ont rapporté que quatre patients avaient développé un cancer du rectum au cours de leur période d'étude (4,8% à 8 ans de suivi), bien qu'il ait estimé le risque de cancer du rectum à 13% à plus de 25 ans de suivi. Oakley et al [19] ont trouvé neuf patients atteints d'un cancer du rectum dans leur étude (3,1%) à 8 ans de suivi, tandis qu'Andersson et al [11] ont présenté un risque global de cancer de 1,9% à 5,4 ans de suivi. Cependant, certaines séries ont signalé des taux de dégénérescence plus élevés. Baker et al [20] ayant décrit, en 1978, un risque de cancer cumulatif de 6% après 20 ans, puis de 18% après 35 ans dans une série de 374 patients. Dans la série de da Luz Moreira [6], la probabilité cumulée de développer une dysplasie et un cancer était de 7%, 9%, 20%, 25% et 0%, 2%, 5% et 14% à 5, 10, 15 et 20 ans respectivement. D'autre part, Leijonmarck et al [07] et Lepistö et al [15] n'avaient signalé aucun cas de cancer dans les séries les plus récentes à 13 et 18 ans de suivi, respectivement. Pastore et al [08] ont montré une probabilité cumulative de rester sans cancer autour de

85,5% à 12 ans (IC 95%: 57,7% à 100%).

Cependant, le taux de mortalité après découverte de cancer sur le moignon rectal après anastomose iléo-rectale varie dans la littérature. Dans l'étude Baker, par exemple, 62% des patients qui avaient développé un cancer du rectum étaient décédés dans les trois ans suivant le diagnostic. Les patients de la série rapportée par Oakley et ses collaborateurs [19] s'en sont mieux sortis, avec seulement 2 patients sur 9 atteints d'un cancer du rectum décédés sur une période de 22 ans. Dans notre série une patiente (qui avait une RCH pancolitique) a développé un adénocarcinome sur le moignon rectal restant nécessitant une reprise chirurgicale.

Devant le risque de développer un cancer dans le rectum préservé, tous les patients nécessitent une surveillance endoscopique étroite par biopsie tous les 6 mois après anastomose iléo-rectale [06,18], ceux qui ne sont pas capables de subir une surveillance ne devraient pas se voir proposer une anastomose iléo-rectale.

En dehors de la cancérisation, la rectite constitue une complication à long terme de l'anastomose iléo-rectale. La moitié des malades opérés avec AIR souffrent d'une poursuite de l'activité de la RCH sur le moignon rectal, et tous doivent subir les contraintes d'un traitement médical local prolongé, à base de corticoïdes et salicylés [21]. En effet, dans notre étude trois patients qui ont déjà bénéficié d'une anastomose iléo-rectale gardaient toujours la poche de stomie vu la rectite réfractaire contre-indiquant le rétablissement de continuité.

Les formes sévères de rectite, aboutissant dans certains cas à une microrectie qui n'existait pas au moment de l'AIR, constituent l'indication principale de proctectomie secondaire, qui intervient dans 3% à 50% des cas selon les séries, et qui peut aboutir à la confection d'une AIA plutôt qu'à celle d'une iléostomie définitive.

Les deux tiers des malades présentent une rectite discrète nécessitant un traitement local par 5ASA ou corticoïdes, la nécessité de recourir aux immunosuppresseurs est rare. Dans l'ensemble des séries de la littérature, le taux moyen de perte de rectum est de 15 à 20% pour des reculs d'au moins 10 ans

[22-23-24-25].

En dehors des rectites, d'autres complications peuvent se voir notamment les sténoses anales et les fistules comme décrits dans le tableau suivant :

La série	Sténose rectale	Fistule
Bichat Claude [22]	1,4%	1,4%
Benzoubir [23]	1,3%	1,3%

Tableau N°2 : Risque de sténose rectale et de fistule selon les études

CONCLUSION :

Actuellement, la CPT-AIA est l'approche privilégiée des patients suivis pour RCH qui nécessitent un traitement chirurgical. L'élimination de toutes la muqueuse malade et le risque moins élevé de cancer sont les principaux avantages de cette technique.

Néanmoins, la CT-AIR a toujours sa place pour les patients très sélectionnés, surtout lorsqu'il y a un doute avec la maladie de Crohn, mais au prix d'une surveillance méticuleuse endoscopique avec biopsies rectales, vu le risque de rectite et de cancer récurrents sur le moignon rectal.

REFERENCES:

- 1.Kuriyama M, et al. Risk factors and indications for colectomy in ulcerative colitis patients are different according to patient's clinical background. Dis Colon Rectum 2006; 49(9):1307-15.
- 2.Travis SP et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. J Crohns Colitis 2008;2(1): 24-62.
- 3.Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 2012 (sous presse).
- 4.Baker WN. The results of ileorectal anastomosis at St Mark's Hospital from 1953 to 1968. Gut. 1970;11:235-239.
- 5.Aylett SO. Three hundred cases of diffuse ulcerative colitis treated by total colectomy and ileo-rectal anastomosis. Br Med J. 1966;1:1001-1005.
- 6.Da Luz Moreira A, Kiran RP, Lavery I. Clinical outcomes of ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. Br J Surg. 2010;97:65-69.

7. Leijonmarck CE, Löfberg R, Ost A, Hellers G. Long-term results of ileorectalanastomosis in ulcerative colitis in Stockholm County. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:195–200
8. Pastore RL, Wolff BG, Hodge D. Total abdominal colectomy and ileorectal anastomosis for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum*. 1997;40:1455–1464
9. Grundfest SF, et al. The risk of cancer following colectomy and ileorectal anastomosis for extensive mucosal ulcerative colitis. *Ann Surg*. 1981;193:9–14
10. Elton C, Makin G, Hitos K, Cohen CR. Mortality, morbidity and functional outcome after ileorectal anastomosis. *Br J Surg*. 2003;90:59–65.
11. Andersson P, Norblad R, Söderholm JD, Myrelid P. Ileorectal anastomosis in comparison with ileal pouch anal anastomosis in reconstructive surgery for ulcerative colitis--a single institution experience. *J Crohns Colitis*. 2014;8:582–589
12. Da Luz Moreira A, Lavery IC. Ileorectal anastomosis and proctocolectomy with end ileostomy for ulcerative colitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2010;23:269–273.
13. Aziz O, et al. Meta-analysis of observational studies of ileorectal versus ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2006;93(4):407-17.
14. Aylett SO. Three hundred cases of diffuse ulcerative colitis treated by total colectomy and ileo-rectal anastomosis. *Br Med J*. 1966;1:1001–1005
15. Lepistö A, Järvinen HJ. Fate of the rectum after colectomy with ileorectal anastomosis in ulcerative colitis. *Scand J Surg*. 2005;94:40–42.
16. Morson BC, Pang LS. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut*. 1967;8:423–434.
17. Johnson WR, McDermott FT, Pihl E, Hughes ES. Mucosal dysplasia. A major predictor of cancer following ileorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 1983;26:697–700.
18. Johnson WR et al. The risk of rectal carcinoma following colectomy in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 1983;26:44–46.
19. Oakley JR, et al. The fate of the rectal stump after subtotal colectomy for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 1985;28:394–396.
20. Baker WN, Glass RE, Ritchie JK, Aylett SO. Cancer of the rectum following colectomy and ileorectal anastomosis for ulcerative colitis. *Br J Surg*. 1978;65:862–868.
21. Sagar P.M., Pemberton J.H. Intraoperative, postoperative and reoperative problems with ileoanal pouches *Br J Surg* 2012; 99: 454-468
22. Christian Steller, Jean Vilote, Loïc Larvoil. L'anastomose ileorectale est-elle encore une alternative thérapeutique valable dans le traitement de la recto-colite hémorragique? Analyse du résultat fonctionnel, endoscopique et histologique de 75 observations. *Gastro-entérale clinique et biologique*, 1993, 17, 175-180.
23. Clinique Médicale « B » Chis De Rabat. Benzoubir N ; Devenir des malades opérés pour RCH (à propos de 105 cas).
24. Michelassi F, Lee J, Ruben M. Long-term functional results after ileal pouch anal restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Annals of surgery*. Volume 238, number 3, septembre 2003.
25. Beaugerie L, Penna C. Rectocolite hémorragique : anastomose iléo-rectale ou iléo-anale ?. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24 :B39-B46.

MAUX DE VENTRE

Ballonnements - Spasmes - Troubles du transit



QUAND LA DOULEUR ATTAQUE



MeteoSpasmyl
Citrate d'alvérine - Siméticone

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

Comment gérer un portage chronique du virus de l'hépatite B chez l'adulte?

M. Azouaoui, N. Aqodad
Service d'Hépatologie-Gastroentérologie-CHU d'Agadir
Faculté de médecine et de pharmacie Agadir-Université Ibn Zohr-Agadir

L'hépatite virale B chronique (HBC) est définie par la persistance d'un antigène HBs (AgHBs) positif pendant plus de 6 mois. Malgré l'existence d'un vaccin très efficace et à un coût abordable, l'hépatite virale B (HVB) continue à constituer un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale avec une morbidité et mortalité significative. Sa gravité est liée à la survenue de la cirrhose et de ses complications, en particulier le risque de développer un carcinome hépatocellulaire, ce risque qui peut persister même après traitement.

La prise en charge de l'hépatite B chronique est complexe et nécessite une collaboration entre le praticien généraliste et le spécialiste. Devant cette complexité, plusieurs sociétés savantes ont élaboré des nouvelles recommandations de prise en charge de l'hépatite B [2,3,4,5,6].

L'objectif de cet article est de réaliser une mise au point sur la gestion d'un portage chronique du virus de l'hépatite B, selon les dernières recommandations internationales, en répondant aux questions suivantes. L'infection par le VHB chez l'enfant ainsi que la coïnfection par le VIH, le VHC et Le VHD ne seront pas abordés dans ce chapitre.

Quelle est l'épidémiologie du VHB dans le monde et au Maroc ?

Selon le rapport global sur l'hépatite de l'organisation mondiale de la santé (OMS) de 2017 [7], plus de deux milliards de personnes ont été exposées au virus de l'hépatite B (VHB) et 257 millions de personnes, soit 3,5% de la population, avaient une infection chronique en 2015.

Au cours des dernières décennies, les avancées prophylactiques et thérapeutiques ont modifié l'épidémiologie de l'hépatite B dans plusieurs pays du monde laissant espérer, à long terme, son élimination. L'OMS s'est ainsi engagée dans une stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale

(2016-2021). L'objectif général est d'éliminer d'ici 2030 l'hépatite virale en tant que grave menace pour la santé publique, avec une réduction de 90% des nouvelles infections et de 65% la mortalité [7] (fig. 1).

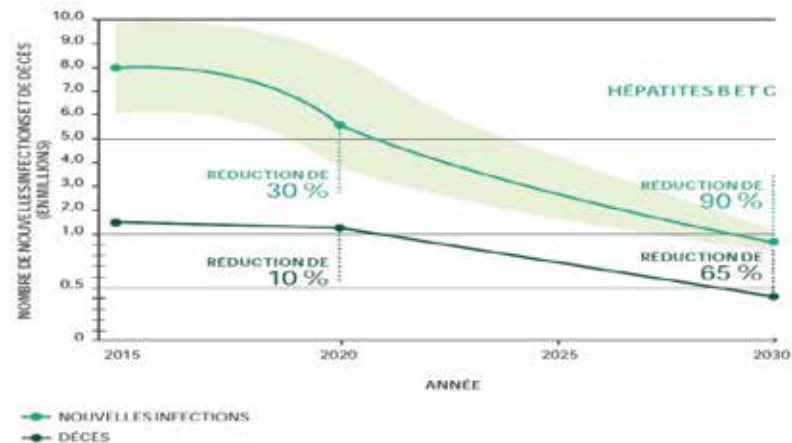


Figure 1 : Cibles relatives à la réduction du nombre de nouveaux cas et de décès dus aux hépatites B et C chronique (stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale 2016-2021. OMS, juin 2016)

L'épidémie due au VHB touche essentiellement la Région africaine et la Région du Pacifique occidental [7]. Il existe une grande variation régionale des patients atteints d'hépatite B chronique (HBC), avec des niveaux d'endémicité faible (< 2%) et élevé (> 8%) [8,9]. La prévalence diminue dans plusieurs pays fortement endémiques en raison de l'amélioration du statut socio-économique, de programmes de vaccination universels et peut être des traitements antiviraux efficaces [10]. Cependant, en 2015, l'infection chronique par le VHB n'a été diagnostiquée que chez 9 % des personnes atteintes, et moins de 10 % des personnes nécessitant un traitement antiviral l'ont reçu [11]. Même avec des programmes de vaccination universelle, il a été impossible de prévenir de manière substantielle les cas aigus d'infection par le VHB, en particulier dans les populations à haut risque [12,13]. Le nombre de décès liés au VHB, et dus à une cirrhose du foie et/ou à un CHC, a augmenté de 33% entre 1990 et 2013, soit 686000 cas en 2013 dans le monde [14].

Les principaux modes de transmission qui ont été décrits sont parentérale, de la mère à l'enfant, sexuelle et les contacts non sexuels avec un porteur du VHB, et représentent les cibles du plan d'intervention de l'OMS pour l'élimination de l'infection virale B d'ici 2030 [11]. Au Maroc, les études publiées sur la prévalence de l'HVB ne sont pas nombreuses [15]. Une étude a été réalisée à l'institut Pasteur-Maroc entre 2006 et 2009 sur un échantillon de population marocaine active avait montré une prévalence générale de 1,66 % [15]. Les facteurs de risque de transmission révélés dans cette étude étaient dominés par le comportement sexuel à risque (43%), l'utilisation de seringues en verre à usage multiple (41%) et la vie en ménage commun avec une personne infectée (10%). Selon l'OMS, la prévalence de l'hépatite virale B en population générale est estimée à 2,5 %, situant le Maroc en zone d'endémie "faible intermédiaire" (2-4 %).

Le Maroc s'est engagé depuis plusieurs années dans la lutte contre le VHB en incluant le vaccin contre le VHB dans le programme national de vaccination depuis 1999 puis par la mise sur le marché marocain du générique de médicaments antiviraux B à un prix abordable.

Quelle sont les marqueurs virologiques du VHB ?

La connaissance des marqueurs virologiques et leur cinétique est indispensable. En effet, les marqueurs virologiques permettent le diagnostic, définissent la prise en charge, le suivi et le pronostic.

L'AgHBs et Ac anti-HBs :

L'infection chronique par le VHB est définie par la présence de l'AgHBs pendant plus de 6 mois. La clairance sérologique, identifiée par un test qualitatif de l'AgHBs (c'est-à-dire la perte de l'AgHBs, qui est égale à $<0,05$ UI/ml dans le sérum) avec ou sans apparition d'anticorps (anti-HBs), est considérée comme une guérison fonctionnelle [5]. L'immunité protectrice est reconnue lorsque le taux d'anti-HBs est supérieur à 10 UI/ml.

L'AgHBs quantitatif :

Les taux d'AgHBs et la source de production de l'AgHBs changent au cours des différentes phases de l'HBC. Un taux d'AgHBs <100 UI/ml chez les patients

asiatiques AgHBe négatifs est prédictif d'une séroclairance spontanée de l'AgHBs dans les 6 à 8 ans [16]. En revanche, un taux d'AgHBs plus élevé peut signifier une probabilité plus faible de clairance spontanée ; c'est pourquoi le taux d'AgHBs a récemment été intégré dans les scores de risque de CHC [17].

Le taux d'AgHBs peut également être utile lorsqu'on essaie de prédire et/ou de surveiller la réponse au traitement par l'interféron pégylé (IFN-PEG) [18]. Le traitement par analogue nucléos(t)idique (AN) est associé à une diminution très lente des taux d'AgHBs, indépendamment d'une forte suppression de l'ADN du VHB. Des études menées à Hong Kong et à Taiwan sur des patients AgHBe négatifs ont montré qu'une réponse soutenue et une disparition de l'AgHBs après l'arrêt du traitement à la lamivudine peuvent être prédites lorsque le taux d'AgHBs sérique est compris entre 100 et 200 UI/ml [19,20].

Récemment, l'AgHBs est proposé comme un marqueur utile pour identifier les patients en phase 3 (porteur inactif) avec différents seuils (mais généralement 1000 UI/mL) selon le génotype du VHB et l'origine du patient [23].

Il a été démontré aussi, dans une cohorte européenne de patients infectés par le VHB de génotype A et D non traités, que la composition de l'Ag HBs différait selon les phases de l'infection par le VHB. De plus, les pourcentages de L-HBs et de M-HBs étaient de meilleurs prédicteurs des porteurs de la phase 3 que la charge virale ou l'AgHBs total. Chez les patients AgHBe négatifs avec un taux d'AgHBs total > 1000 UI/mL, les proportions de L-HBs et M-HBs étaient significativement plus faibles chez les porteurs de l'infection par le VHB que chez les patients atteints d'hépatite chronique, quel que soit leur statut AgHBe. Par conséquent, les différents composants d'AgHBs semblent être des biomarqueurs prometteurs pour identifier avec précision les patients en phase 3 [23].

L'AgHBe :

La définition de la phase d'un patient dans l'histoire de l'infection chronique par le VHB est actuellement basée sur la présence ou non de l'AgHBe [5, 21]. La séroconversion de l'AgHBe indique une phase importante de la clairance immunitaire. Malgré cela, certains patients AgHBe négatifs peuvent présenter une hépa-

tite active avec des taux élevés d'ADN du VHB (hépatite chronique AgHBe négatif).

Une séroconversion de l'AgHBe peut se produire sous traitement par IFN-PEG, avec une baisse rapide du taux d'AgHBe. D'autre part, un taux élevé d'AgHBe peut être utilisé pour prédire une non-réponse et interrompre le traitement de manière précoce, le cas échéant [22]. Malheureusement, la quantification de l'AgHBe n'est pas encore standardisée, ce qui entrave son application dans la pratique clinique, tandis que la mesure du taux d'AgHBe n'est pas recommandée chez les patients l'AgHBe négatif.

L'Ac anti-HBc :

Les tests immunologiques permettent de détecter les anti-HBc totaux mais aussi les IgG anti-HBc et les IgM anti-HBc. L'IgM anti-HBc est le déterminant de l'hépatite B aiguë et est souvent le seul signe qui peut être détecté pendant la période d'hépatite B aiguë lorsque l'AgHBs est devenu indétectable. Les patients sont également positifs pour les anti-HBc IgM lorsqu'ils présentent des poussées sévères et aiguës d'hépatite B chronique. Les IgG anti-HBc peuvent indiquer une infection actuelle ou antérieure par le VHB.

Les AC anti-HBc quantitatifs se sont révélés être un indicateur sensible et spécifique de la réponse immunitaire de l'hôte contre le VHB. La production d'anticorps anti-HBc est significativement plus élevée pendant les phases "d'hépatite" (2 et 4) que pendant les phases "d'infection" (1 et 3) [23]. Contrairement à l'AgHBs quantitatif, le test quantitatif d'Ac anti-HBc n'est pas utilisé en routine et nécessite encore une standardisation internationale. Les tests ultrasensibles de l'AgHBs et de l'Ac anti-HBc quantitatifs pourrait améliorer la caractérisation de l'hépatite B occulte et l'identification précoce de la réactivation du VHB au cours d'une chimiothérapie et/ou d'une immunothérapie [23].

ADN VHB :

Toutes les recommandations actuelles des différentes sociétés savantes se basent sur le taux d'ADN du VHB pour décider ou non de traiter une hépatite virale B [5, 24,25]. C'est un marqueur moléculaire important de la réplication virale et de ce fait constitue la cible principale des thérapies antivirales.

Les patients sous traitement par analogues

nucléot(s)idiques (AN) doivent être suivis par le taux d'ADN du VHB afin d'évaluer la réponse thérapeutique et de guider ce traitement [5, 24,25]. Le taux d'ADN du VHB au départ ou pendant le traitement permet également de prédire la réponse au traitement par IFN-PEG [26,27].

Le génotypage du VHB : est recommandé mais non obligatoire, si un traitement par interféron est envisagé.

Les nouveaux biomarqueurs et moléculaires de l'infection virale B :

AgHBcr (core related antigen) :

L'AgHBcr est un nouvel indicateur qui mesure une séquence d'acides aminés commune à l'AgHBe et l'AgHBc, ainsi qu'une protéine précore de 22 kDa. L'AgHBcr est corrélé positivement avec les taux intrahépatiques d'ADN et d'ARN pré-génomique (ARNpg) du VHB chez les patients sous traitement par AN, et peut être un bon marqueur sérique de l'activité transcriptionnelle active de l'ADNccc hépatique (ADN super-enroulé) [28]. Par conséquent, chez les sujets traités par AN, le taux d'AgHBcr sérique est associé au taux d'ADN du VHB sérique mais pas au taux d'AgHBs sérique [29]. Plus le taux d'AgHBcr est élevé avant l'arrêt du traitement par AN, plus le risque de réactivation de l'hépatite est élevé, ce qui reflète un rôle possible de l'AgHBcr dans la réplication virale résiduelle pendant le traitement par AN [30,31]. L'AgHBcr peut être un indicateur efficace de la présence d'ADNccc dans le foie, utile pour la surveillance de l'efficacité thérapeutique et pour l'évolution clinique des patients atteints d'HBC. Chez les patients traités ou non par AN, des taux plus élevés d'AgHBcr peuvent être associés à un risque accru de cancer du foie [28,32].

L'interféron lambda 3 (IFNλ3) : anciennement l'interleukine-28B (IL-28B), crée un polymorphisme dans le locus de l'antigène leucocytaire humain (HLA) et constitue donc un polymorphisme nucléotidique simple (SNP) prometteur qui pourrait indiquer une réponse virologique à l'IFN-PEG [33].

HLA-DPA1 : est un autre locus HLA, qui est souvent lié à la séroconversion de l'Ag HBe [34].

Allèle G-201A : On a découvert que la progression de la maladie hépatique chez des patients chinois

atteints d'hépatite B est liée à l'allèle G-201A, dans la région promotrice du gène IP-10 inductible par l'interféron, par le biais de l'augmentation de l'expression de IP-10 [35].

L'ARN circulant du VHB :

A été décrit pour la première fois en 1996 dans le sérum des patients infectés par le VHB et plus tard comme un nouveau marqueur potentiel pour le suivi du traitement par AN. En raison de sa forte corrélation avec l'ADNccc intrahépatique, l'ARN du VHB sérique est un marqueur intéressant pour étudier l'activité transcriptionnelle d'ADNccc [36,37]. Une forte corrélation entre l'évolution quantitative de l'ARN du VHB sérique et la perte de l'AgHBe chez les patients traités par AN et IFN-PEG ont été récemment démontrées [38]. La quantification de l'ARN du VHB pourrait être également utile pour prédire le rebond viral après l'arrêt des AN [36].

Quelle est l'histoire naturelle de l'infection virale B chronique ?

L'histoire naturelle de l'HBC est dynamique et complexe, et évolue de manière non linéaire à travers plusieurs phases reconnaissables. Ces phases sont de durée variable et ne sont pas nécessairement séquentielles.

L'infection chronique par le VHB ne se traduit pas par une hépatite B chronique chez tous les patients. Elle est caractérisée par des différentes phases de progression distinctes qui sont le produit d'un processus d'interaction dynamique entre la réplication du virus et la réponse immunitaire du patient [5]. A noter qu'une infection aiguë par l'hépatite B devient chronique dans > 90 % des cas chez les nouveaux-nés mais se résout spontanément chez > 95 % des adultes immunocompétents [5].

Pour simplifier la compréhension de l'évolution naturelle de l'infection VHB et par conséquence de la prise en charge clinique des individus infectés, l'EASL propose une nouvelle classification des états chroniques de la maladie en 5 phases (tableau 1).

Elle est basée sur deux marqueurs indicatifs de la chronicité, la présence ou pas de l'antigène « e » du virus de l'hépatite B (AgHBe) et les niveaux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT).

Cette nouvelle nomenclature, ne permet, toutefois pas de classer certains patients malgré un monitoring régulier de l'AgHBe, de la charge virale et de l'ALAT. Ces derniers devront avoir une prise en charge individualisée.

Phase	1. Infection chronique AgHBe(+)	2. Hépatite chronique AgHBe(+)	3. Infection chronique AgHBe(-)	4. Hépatite chronique AgHBe(-)	5. Phase latente - AgHBe(-)
Ancienne nomenclature	Phase de tolérance immunitaire	Phase immunoaicte	Phase non répliatrice	Phase de réactivation	
AgHBe	+	+	-	-	-
ADN du VHB	>10 ⁷ UI/ml	10 ⁴ - 10 ⁷ UI/ml	< 2000 UI/ml	> 2000 UI/ml	< 2000 UI/ml
ALAT	Dans la norme	Élevée	Dans la norme	Élevée	Dans la norme
Histologie hépatique	Néoninflammation ou fibrose minime ou absente	Néoninflammation modérée ou sévère et fibrose rapidement évolutive	Néoninflammation ou fibrose minime ou absente	Néoninflammation et fibrose installées	Faible risque de cirrhose et CHC

VHB : virus de l'hépatite B; ALAT : alanine aminotransférase; CHC : carcinome hépatocellulaire

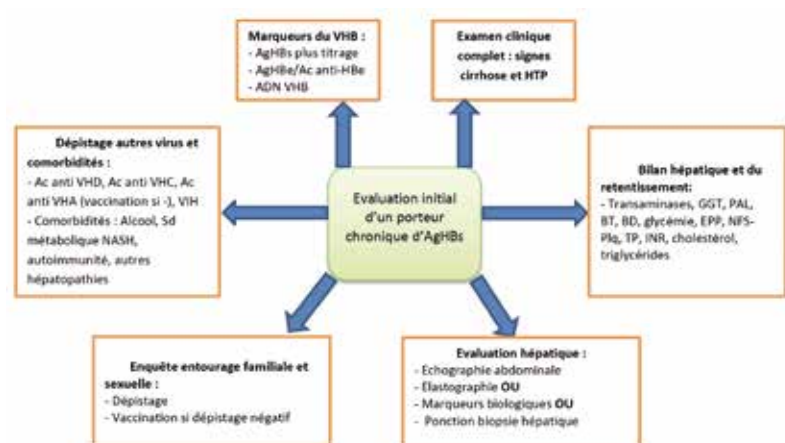
Tableau 1 : Evolution naturelle et classification de l'infection par le VHB (EASL 2017)

Comment évaluer initialement un porteur chronique de l'AgHBs ?

Le but de la prise en charge initiale d'une infection par VHB est de bien caractériser la phase de l'infection, d'évaluer la gravité et le stade d'avancement de l'hépatopathie et le risque de CHC, et d'identifier les patients éligibles ou non à un traitement antiviral (fig. 2).

Comment évaluer initialement un porteur chronique de l'AgHBs ?

Le but de la prise en charge initiale d'une infection par VHB est de bien caractériser la phase de l'infection, d'évaluer la gravité et le stade d'avancement de l'hépatopathie et le risque de CHC, et d'identifier les patients éligibles ou non à un traitement antiviral (fig. 2).



BT : bilirubine totale ; BD : bilirubine direct ; NFS : numération formule sanguine ; EPP : électrophorèse des protides ; TP : temps de prothrombine, INR : international normalised ratio ; GGT : gamma glutamyl transférase ; PAL : phosphatases alcalines ; VHD : virus d'hépatite delta ; VHA : virus A ; VHC : virus C

Figure 2 : évaluation initiale d'un porteur chronique du VHB

Comment évaluer la sévérité de l'atteinte hépatique ?

L'étude de la sévérité des lésions hépatiques conditionne aussi bien la décision thérapeutique que le protocole de surveillance à suivre en identifiant les patients ayant au moins une fibrose significative et ceux qui sont au stade de cirrhose.

Cette étape fait appel en premier, aux données de l'examen physique ainsi qu'aux paramètres biochimiques (ASAT, ALAT, GGT, PAL, BT, globulines, NFS-plaquettes et TP). Une échographie hépatique est aussi recommandée chez tous les patients.

Néanmoins, outre les situations où la présence d'un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques d'hypertension portale(HTP) et/ou d'insuffisance hépatocellulaire (IHC) autoriserait à retenir la cirrhose par présomption, il n'est pas possible de déterminer la sévérité des lésions hépatiques en se basant uniquement sur les paramètres de routine sus-cités. Le recours aux tests non invasifs de fibrose et/ou à la ponction biopsie hépatique (PBF) est ainsi souvent requis (figure 3).

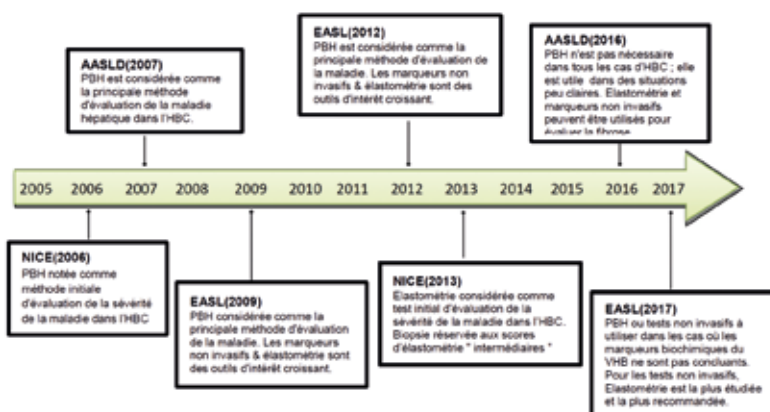
HBC : hépatite B chronique ; NICE : National Institute for Care and Health Excellence ; EASL : european association for the study of the liver ; AASLD : american association for the study of the liver.

Figure 3 : Evolution des moyens d'évaluation de la maladie hépatique due au VHB : PBH/Tests non invasifs

La PBF demeure la référence permettant d'évaluer aussi bien l'activité nécrotico-inflammatoire que l'existence de la fibrose et son grade, néanmoins son caractère invasif, le risque de complications, la variabilité inter observateur et les erreurs d'échantillonnage, limitent aujourd'hui son utilisation aux cas non concluants avec les examens non invasifs de la fibrose. La meilleure performance des tests non invasifs de fibrose semblerait être dans l'exclusion de la fibrose avancée et de la cirrhose [5].

Récemment, des tests non invasifs pour l'évaluation de la fibrose sont devenus disponibles. Ces tests peuvent être classés en tests physiques (élastométrie par Fibroscan®, élastographie en mode ARFI et élastographie par résonance magnétique) et en biomarqueurs sériques (APRI, FIB4, Forns index, Fibrotest, Fibromètre, ELF score) avec des avantages et des inconvénients pour chaque type de test [39]. En fait, de tous les marqueurs non invasifs de fibrose, l'élastométrie reste la plus étudiée au cours du portage chronique du VHB. Elle aurait une meilleure prédiction de la fibrose avancée et de la cirrhose que les marqueurs sériques [40]. Néanmoins, l'interprétation de l'élastométrie au cours des hépatites virales B chroniques, devra tenir compte des facteurs d'interprétabilité et du niveau de la cytolysse.

L'association française pour l'étude du foie (AFEF), lors du bilan initial d'une infection chronique par le VHB, recommande, comme les autres sociétés savantes, que la fibrose hépatique doit être systématiquement évaluée, en première intention de manière non-invasive. La mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan® peut être utilisée en prenant des seuils spécifiques. Une valeur inférieure à 6 KPa permet d'exclure une fibrose significative et une valeur supérieure à 9 KPa (ALAT normales) ou 12 KPa (ALAT élevées) permet de suspecter fortement une hépato



pathie chronique avancée [41]. Les marqueurs sanguins (Fibrotest®, Fibromètre®) peuvent être utilisés mais leurs résultats doivent être interprétés en tenant compte du risque accru de sous-estimation de la fibrose [41]. Les méthodes-non invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ne doivent pas être utilisées en cas d'élévation du taux des transaminases supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale [41].

Quels sont les objectifs du traitement du VHB ?

Toutes les dernières recommandations des sociétés savantes s'accordent sur Les objectifs du traitement qui sont de diminuer la mortalité due à la maladie hépatique et d'améliorer la survie en prévenant la progression de la fibrose hépatique vers la cirrhose et le développement du CHC [42]. Les objectifs du traitement anti-VHB suggérés par la société coréenne d'étude du foie en 2019 [43] comprennent la normalisation d'ALAT, l'ADN du VHB sérique indétectable, la perte ou la séroconversion de l'AgHBe sérique et la perte ou la séroconversion de l'AgHBs sérique.

L'EASL 2017 propose également la perte de l'AgHBs avec ou sans séroconversion anti-HBs comme critère optimal, tandis que l'APASL 2016 considère la perte de l'AgHBs comme un critère idéal, mais non réaliste. Par conséquent, l'APASL 2016 suggère une réponse virologique soutenue hors traitement chez les patients AgHBe-positifs (avec séroconversion AgHBe à anti-HBe) et AgHBe-négatifs comme critère d'évaluation satisfaisant. A noter que la réponse virologique soutenue est défini par une ADN < 2000 UI/ml pendant minimum 12 mois après arrêt du traitement antiviral.

Quand commencer le traitement ?

Les indications de traitement sont généralement les mêmes pour l'HBC à AgHBe positif et à AgHBe négatif. Elles reposent principalement sur la combinaison de trois critères [5]: le taux d'ADN VHB sérique, le taux d'ALAT sérique et la sévérité de l'atteinte hépatique. Cependant les critères d'initiation du traitement dans l'HBC diffèrent d'une société savante à l'autre, un

résumé des différentes recommandations internationales pour l'initiation et la gestion du traitement est illustré dans le tableau 2.

Étape de prise en charge	Recommandations de sociétés savantes :			
	EASL 2017	AASLD 2018	APASL 2015	CMB 2015
Quand commencer le traitement	Taux d'ADN du VHB >2 000 UI/ml, taux d'ALAT > LSN*, et/ou nécro-inflammation ou fibrose hépatique au moins modérée. Cirrhose compensée ou décompensée avec ADN VHB détectable. Taux d'ADN du VHB >20 000 UI/ml et taux d'ALAT > 2 x LSN AgHBe positif, taux élevé d'ADN du VHB et âge > 30 ans. Antécédents familiaux de CHC ou de cirrhose et manifestations extrahépatiques.	Taux d'ALAT > 2 x LSN* et taux d'ADN du VHB >2 000 UI/ml (AgHBe négatif) ou > 20 000 UI/ml (AgHBe positif) Cirrhose avec un taux d'ADN VHB >2 000 UI/ml Autres facteurs sont : âge >40 ans, antécédents familiaux de CHC, traitements antérieurs et présence de manifestations extrahépatiques.	Taux d'ALAT >2 x LSN et taux d'ADN du VHB >2 000 UI/ml (AgHBe négatif) ou >2 000 UI/ml (AgHBe positif). Cirrhose compensée ou décompensée avec ADN VHB détectable. ETV, TDF et IFN-PEG α ou LAM, ADY/ et TLB (moins préférés)	Cirrhose compensée ou décompensée (ou APRI > 2 chez les adultes) Âge de 30 ans, taux d'ALAT constamment anormaux et taux d'ADN du VHB > 20 000 UI/ml. Si pas d'ADN VHB, taux d'ALAT constamment anormaux.
Traitement	ETV, TDF, TAF, IFN-PEG α	ETV, TDF, IFN-PEG α	ETV, TDF et IFN-PEG α ou LAM, ADY/ et TLB (moins préférés)	ETV, TDF
Quand arrêter le traitement	Perte confirmée de l'AgHBs AgHBe positif non cirrhotique avec séroconversion et ADN VHB indétectable après 12 mois de traitement de consolidation. AgHBe négatif non cirrhotique et ADN du VHB indétectable depuis ≥ 3 ans.	Perte de l'AgHBs Non recommandé chez les patients atteints de cirrhose	Perte confirmée de l'AgHBs pendant au moins 12 mois. AgHBe positif non cirrhotique avec séroconversion et ADN VHB indétectable après au moins 1 an de préférence 3 ans) de traitement de consolidation. AgHBe négatif non cirrhotique et ADN VHB indétectable depuis ≥ 2 ans	Traitement à vie si le patient est atteint de cirrhose Arrêtez le traitement si pas de cirrhose, séroconversion de l'AgHBe ou de taux d'ALAT normaux persistants avec ou sans ADN du VHB indétectable. Arrêtez le traitement s'il y a une perte persistante de l'AgHBs après 1 an de traitement de consolidation.
Quand retraiter	Similaire aux patients naïfs de traitement.	Pas de recommandation spécifique	Chez les personnes cirrhotiques, si possible, mettre en place un plan de surveillance prudent en dehors du traitement. Pas de recommandation spécifique	En cas de réactivation (l'AgHBs ou l'AgHBe devient positif, les taux d'ALAT augmentent ou l'ADN du VHB réapparaît)

TABLEAU 2 : Résumé des dernières recommandations internationales pour la prise en charge de l'hépatite chronique B

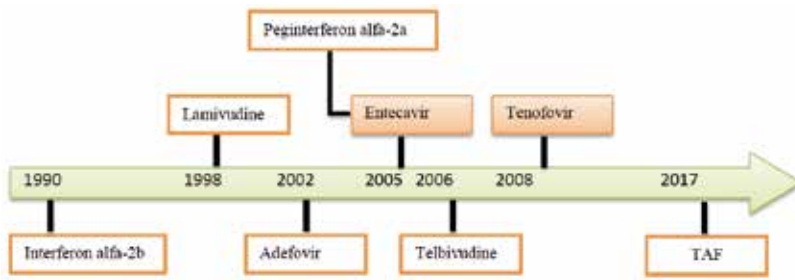
ADV : Adéfovir dipivoxil, ALAT : alanine aminotransférase, LSN : limite supérieure normale, APRI : aspartate aminotransférase(ASAT)- to- platelet ratio index, ETV : entécavir, AgHBe : antigène d'hépatite B e, AgHBs : antigène d'hépatite B de surface, VHB : virus d'hépatite B, CHC : carcinome hépatocellulaire, LAM : lamivudine, TLB : telbivudine, IFN-PEG α: interféron pégylé α, TAF : ténofovir alafenamide, TDF : ténofovir disoproxil fumarate

- a la LSN pour ALAT est 40 U/litre
- b la LSN pour ALAT chez les adultes normaux est 30 U/litre pour les hommes et 19 U/litre pour les femmes.

Quels sont les moyens thérapeutiques disponibles ?

Actuellement, il existe deux grandes options thérapeutiques pour les patients atteints d' HBC : le traitement

par analogues nucléot(s)idiques (AN) ou par l'IFN alpha, actuellement pégylé (IFN-Peg)(fig. 4).



TAF : tenofovir anafelamide : non encore disponible au Maroc

Figure 4 : différentes molécules antivirales B approuvées chez l'adulte

Interféron pégylé α 2a : a une double activité antivirale et immunomodulatrice, La dose préconisée de l'INF-PEG est de 180 µg/semaine en sous cutané.

Analogues nucléosidique et nucléotidiques (AN): ce sont des inhibiteurs directs de l'activité de transcriptase inverse de la polymérase de l'HBV. Ils sont administrés par voie orale.

On distingue les AN de 1 ère génération : Lamivudine, Adéfovir et Telbivudine qui sont maintenant abandonnés à cause de sélection des mutations de résistance, au profit des AN de 2ème génération à haute barrière de résistance : Entécavir (ETV) 0,5 mg/j , 1 mg/j si exposition préalable à la telbivudine, Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg/j et Tenofovir Alafénamide (TAF) qui a été récemment approuvé dans l'hépatite B, 25 mg/j. Le TAF aurait une efficacité similaire au TDF, et a l'avantage d'avoir une réduction moins importante de la clairance de la créatinine et de la minéralisation osseuse [44]. Récemment Le bésifovir est un nucléotide acyclique phosphonate développé en Corée et a été approuvé par le ministère de la Sécurité alimentaire et des médicaments en 2017 [45], cependant il n'est pas toujours disponible en dehors de la Corée.

Comment choisir le traitement ?

Interféron pégylé α 2a :

L'IFN-PEG pourrait être envisagé chez les patients ayant une hépatite chronique virale B AgHBe positif ou négatif et ayant une indication au traitement antiviral. Le génotype pourrait être un facteur prédictif de réponse au traitement par l'IFN-PEG.

Les génotypes A et B semblent être associés à un taux de réponse supérieur à celui des génotypes C et D (en Afrique et particulièrement au Maroc, le génotype D est le plus fréquent). Toutefois, le génotype du VHB a une faible valeur prédictive individuelle. A ce jour, il n'y a pas suffisamment d'argument pour le choix du traitement en fonction du génotype.

L'IFN-PEG devrait constituer le traitement de première intention chez les patients qui préfèrent un traitement de courte durée, notamment chez les femmes ayant un désir prochain de grossesse. Cependant, divers effets indésirables et la voie d'administration injectable d'IFN-PEG ont limité son utilisation malgré ses actions immunomodulatrices uniques. Néanmoins, l'IFN-PEG doit être envisagé pour une durée de traitement limitée, grâce à la maîtrise du VHB par le système immunitaire, ce qui permet d'obtenir des réponses durables en dehors du traitement. L'IFN-PEG n'est pas privilégié chez les patients atteints de cirrhose du foie en raison de problèmes de sécurité et contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée par toutes les recommandations internationales [4,5,43,46]. Il est contre indiqué en cas de maladies autoimmunes, de dysthyroïdie, de cardiopathie sévère, de maladie psychiatrique et épilepsie non contrôlées et de cytopénies.

Analogues nucléosidique et nucléotidiques (AN):

Chez les patients naïfs d'analogues, le traitement par un analogue à haute barrière de résistance (ETV, TDV, TAF) en monothérapie est recommandé par toutes les sociétés savantes (OMS 2015, APASL 2015, EASL 2017, AASLD 2018, KASL 2019). Contrairement à l'IFN-PEG, les AN sont des agents antiviraux à action directe qui inhibent la réplication du VHB et n'ont pas de durée de traitement fixe [4,5,43,46]. Les AN sont maintenant largement utilisés dans le traitement de l'HBC en raison de leur faible incidence d'effets indésirables et de leur commodité.

La résistance antivirale était un inconvénient majeur des AN de première génération (lamivudine, adéfovir, telbivudine). La résistance est très rare avec les AN de deuxième génération (ETV et TDF). De plus, les médicaments de nouvelle génération (bésifovir et TAF) ont réduit les effets secondaires associés au TDF (toxicité rénale et osseuse), tout en maintenant une barrière

génétique de résistance élevée.

L'ETV et le TDF ont été les agents antiviraux préférés pendant plus d'une décennie depuis leur approbation dans le traitement de l'HBC et leur efficacité est globalement comparable quel que soit le statut AgHBe sur la virosuppression, la perte de l'AgHBe et la perte de l'AgHBs [46]. L'ETV doit être prioritairement utilisée chez des patients n'ayant pas développé une résistance à la Lamivudine. Le Tenofovir a une efficacité virologique, plus ou moins importante, pour tous les mutants de résistance décrits à ce jour.

Actuellement, il existe peu de données concernant l'utilisation du TAF chez les patients atteints de cirrhose hépatique décompensée ou de CHC. L'AASLD et l'EASL recommandent l'ETV, le TDF et le TAF en monothérapie comme médicaments privilégiés pour le traitement des patients atteints d'HBC et de cirrhose du foie. L'APASL ne recommande que l'ETV et le TDF, probablement en raison du peu de données disponibles au moment de sa publication en 2016 [3,5,43,46].

Aucune société savante ne recommande la combinaison d'IFN-PEG et d'AN ni de combinaison d'AN comme traitement initial en raison de leurs avantages limités [3,5,43,46].

Enfin les AN constitue une option exclusive en cas de cirrhose décompensée, chez le transplanté hépatique et autre transplanté d'organe, prévention de la réactivation, grossesse, prévention de la transmission chez patients avec virmie élevée, en cas de manifestation extra hépatique liées au VHB et en cas d' maladies auto-immune.

Il n'existe pas de véritables contre-indications aux analogues, néanmoins, une adaptation des posologies s'impose en cas d'insuffisance rénale

Comment surveiller les patients traités et non traités ?

Surveillance des patients traités par interféron: tolérance et efficacité :

Tolérance : Le traitement par IFN-PEG peut être associé à des effets secondaires. Les effets secondaires les plus importants sont un syndrome pseudo grippal, myalgies, céphalées, fatigue, perte de poids et un syndrome anxio-dépressif. Sur le plan biolo-

gique, la neutropénie et la thrombopénie sont les effets indésirables les plus fréquents.

Par conséquent tous les patients devront être surveillés pour la tolérance clinique et doivent également avoir une surveillance d'abord hebdomadaire pendant un mois puis mensuelle de la numération formule sanguine (NFS) et du taux des transaminases et trimestrielle de TSH. En cas d'effets secondaires sévères, la dose d'INF-PEG peut être réduite ou interrompue.

Efficacité : l'ADN VHB sera quantifié à la semaine 12 (S12) de traitement pour évaluer la réponse primaire. La réponse virologique est définie par un taux d'ADN-VHB < 2000 UI/ml. Elle est évaluée à 6 mois de traitement et à la fin du traitement.

La réponse virologique soutenue est définie par un taux d'ADN-VHB < 2000 UI/ml 12 mois après l'arrêt du traitement. Chez les patients AgHBe (+), la perte durable de l'AgHBe associée à un taux de transaminases normal et à un ADN du VHB < 2000 UI/ml, définit une bonne réponse. Chez les patients AgHBe (-), l'obtention d'un taux d'ADN du VHB < 2000 UI/ml, associé à un taux de transaminases normal définit une bonne réponse.

L'efficacité de l'interféron est surveillée en fonction du statut AgHBe:

- Chez les patients AgHBe (+), l'ADN VHB, l'AgHBe, l'Ac anti-HBe, l'AgHBs sont réalisés avant le traitement, à 12, à 24 et à 48 semaines de traitement puis 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement. La cinétique de décroissance du titre de l'AgHBs pendant le traitement par INF-peg permet de prédire la réponse au traitement. Les patients qui ont à 12 et 24 semaines de traitement, un titre d'AgHBs < 1500 UI/ml sont invités à poursuivre le traitement. En revanche, ceux qui ont un titre > 20 000 UI/ml à la semaine 24 peuvent l'interrompre.

- Chez les patients AgHBe (-), l'ADN VHB et l'AgHBs sont réalisés avant le traitement, à 12, à 24 et à 48 semaines de traitement puis 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement. Une diminution du titre de l'AgHBs de plus de 10% à S12 permet de prédire une réponse durable dans un cas sur deux. A l'inverse, l'absence de diminution du titre de l'AgHBs associée à une diminution de l'ADN du VHB de moins de 2log10 ne

s'accompagne jamais de réponse durable, dans ce cas, l'IFN-PEG peut être arrêté (EASL 2012).

Surveillance des patients sous analogues : efficacité et tolérance

Définitions de la réponse sous AN :

->réponse virologique :

*A 3 mois de traitement :

- Réponse primaire : diminution de la charge virale (CV) > 1 log₁₀ UI/ml
- Non réponse primaire : diminution de la CV < 1 log₁₀ UI/ml

*A (au moins) 12 mois de traitement :

- Réponse virologique complète (RVC) : ADN indétectable
- Réponse Partielle : diminution de la CV > 1 log₁₀ UI/ml mais ADN détectable

*A n'importe quel moment sous traitement :

- Echappement virologique : augmentation de la CV > 1 log₁₀ par rapport au nadir (la valeur la plus basse).

->La réponse biochimique :

Elle est définie par une normalisation du taux d'ALAT.

->La réponse histologique :

Elle est définie par une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire par au moins 2 points dans l'index d'activité histologique (score Ishak) sans dégradation du score de fibrose.

->La réponse sérologique :

- Chez les patients Ag HBe(+) : il s'agit de la perte de l'AgHBe et la séroconversion HBe
- Chez les patients AgHBe(-) : il s'agit de la perte de l'AgHBs et la séroconversion HBs

Taux de réponse sous analogues :

Le taux de résistance est <1 % pour l'ETV, nul pour le TDF. Le recul avec le TAF est de 4 ans, son efficacité est comparable à celle du TDF. Les données d'efficacité des AN de dernière génération ont été résumées dans les recommandations américaines et européennes les plus récentes [4,5]. Ainsi leur utilisation en première ligne du traitement permet d'obtenir une suppression virale soutenue dans environ 60-70 % des cas chez les patients AgHBe (+), et jusqu'à 90 % chez les patients AgHBe(-), avec des taux similaires de normalisation des ALAT. La séroconversion HBe

est peu fréquente, de l'ordre de 20 % à 3 ans. La séroconversion HBs est exceptionnelle (< 1 % des cas) chez les patients AgHBe (-), et également rare chez les patients AgHBe (+) (au maximum de 8 % après 3 ans ce traitement).

Tolérance des AN :

Les analogues sont globalement bien tolérés. La majorité des effets indésirables sont minimales à modérés et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Les effets sévères surviennent dans 7- 10 % des cas et sont responsables d'un arrêt du traitement chez 1 à 2 % des patients [47].

Les toxicités rénale et osseuse des analogues sont à considérer.

Toxicité rénale : Tous les analogues nucléos(t)idiques sont éliminés par voie rénale sous forme active avec une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active. La dysfonction rénale peut se traduire par une insuffisance rénale, par une tubulopathie proximale ou par un syndrome de Fanconi. Cette dysfonction s'observe surtout avec les analogues nucléotidiques (TDF) et plus rarement avec les analogues nucléosidiques (ETV).

Toxicité osseuse : La toxicité osseuse serait plus importante sous TDF. Le risque osseux est moindre avec le TAF [44,48]

Acidose lactique : Malgré le bon profil de tolérance de l'ETV, la survenue d'une acidose lactique reste une complication redoutable. Cet effet indésirable sévère est secondaire à une toxicité mitochondriale de l'ETV et se voit chez les patients ayant une insuffisance hépatique avancée avec un score MELD > 22.

Surveillance sous AN : comprend :

L'évaluation de l'observance,

L'évaluation de la réponse : ADN / 3-4 mois x 1 an puis /6-12 mois, si ADN VHB (-) : AgHBs /12mois et Si

AgHBs (-) : Anti HBs. Une surveillance de l'AgHBs quantitatif tous les 3 ans lorsqu'il est > à 1000 UI/ml, et tous les ans lorsqu'il est < à 1000 UI/ml, est utile pour prédire les chances de perte de l'AgHBs [41].

La surveillance de la tolérance rénale :

Sous TDF : la surveillance est systématique quel que soit le risque rénal sous-jacent

Sous les autres analogues ETV/TAF (moins néphro

toxiques) : surveillance si haut risque rénal sous-jacent c'est-à-dire : néphropathies préexistantes, prises de d'autres médicaments néphrotoxiques, cirrhose décompensée, transplantation d'organes, clairance de la créatinine <60 ml/mn.

Le bilan à réaliser : Clairance de la créatinine /3 mois x 1 an puis /6 mois, Phosphatémie /3 mois x 1 an puis /6 mois. La surveillance sera plus rapprochée si la clairance de la créatinine < 60 ml/mn ou la phosphatémie < 2 mg/dl.

L'AFEF recommande une surveillance par les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique tous les 1 à 3 ans chez les patients qui ont une comorbidité hépatique. Une surveillance de la mesure de l'élasticité hépatique doit être effectuée tous les ans chez les patients qui ont une hépatopathie chronique avancée pour le dépistage de l'hypertension portale [61].

Il ne faut pas oublier le dépistage de CHC selon les modalités conventionnelles

Surveillance des patients non traités :

Le but de cette surveillance est de déterminer le moment où un traitement serait indiqué.

Les patients qui ne sont pas candidats à un traitement antiviral doivent être suivis par un dosage régulier des transaminases, de la charge virale B quantitative ainsi que par l'évaluation de la fibrose par des moyens non invasifs et de l'échographie hépatique. Les modalités de la surveillance et son rythme dépendent en particulier du statut AgHBe.

a -Chez les patients ayant une infection virale B chronique AgHBe négatif : deux cas

de figure sont à distinguer :

- Patients avec une charge virale < 2000 UI/ml : surveillance des ALAT / 6 à 12 mois (après

les avoir surveillés / 3 mois la première année), le dosage quantitatif de l'ADN du VHB ainsi que l'évaluation de la Fibrose par des moyens non invasifs, tous les 2 à 3 ans et un AgHBs /an. Certaines études avaient montré que la détermination quantitative du taux d'AgHBs peut être utile pour décider de la fréquence du suivi pour cette catégorie de patients [48]. De ce fait ces patients peuvent être suivis par dosage sérique d'ALAT tous les 12 mois et l'ADN du VHB et de la fibrose hépatique tous les 3 ans s'ils ont

des taux d'AgHBs inférieurs à 1 000 UI/ml, tandis qu'un suivi par ALAT tous les 6 mois et de l'ADN du VHB et de la fibrose hépatique au moins tous les 2 ans est conseillé pour les patients ayant des taux d'Ag HBs supérieurs à 1 000 UI/ml [49,50,51].

- Patients avec une charge virale > 2000 UI/ml : surveillance des ALAT / 3 mois durant la

première année puis / 6 mois ensuite, avec un dosage quantitatif de l'ADN du VHB et

une évaluation de la fibrose par méthode non invasive tous les ans pendant au moins 3 ans. S'ils ne remplissent aucune indication de traitement au cours des 3 premières

années de suivi, ils doivent être par conséquent suivis l'instar du groupe avec ADN VHB < 2000 UI/ml [50].

b-Chez les patients ayant une infection virale B chronique HBe positif et non traités :

Il s'agit du groupe de patients âgé de moins de 30 ans avec ADN >107 UI/ml, des ALAT normales et pas ou peu de fibrose. Ces patients seront surveillés par un dosage des ALAT tous les 3 à 6 mois, de la charge virale B tous les 6 à 12 mois et une évaluation de la fibrose tous les 12 mois [51].

L'AFEF recommande de contrôler l'AgHBe et l'AC anti HBe tous les 6 mois chez cette catégorie de malades [41].

Pour l'AFEF, elle recommande de contrôler les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique tous les 3 ans chez les patients qui ont une infection antigène HBe négatif et tous les ans dans les autres cas. Un contrôle de l'AgHBs quantitatif tous les 3 ans (si > à 1000 UI/ml) ou tous les ans (si < à 1000 UI/ml) peut être proposé pour préciser la probabilité de perte spontanée de l'AgHBs (guérison fonctionnelle) [41].

Modalités du dépistage du CHC ainsi que du suivi des patients AgHBs positif :

Les patients qui sont au stade de cirrhose doivent être régulièrement dépistés pour le CHC par une échographie tous les 6 mois. Concernant les patients non cirrhotiques mais chez qui un parent de premier degré a eu un CHC ou ceux coinfectés avec le VHD, une échographie devra être faite tous les 6 mois. Quant aux autres porteurs de l'AgHBs, une échographie abdominale est recommandée / 1 à 2 ans.

Modalités de suivi des patients qui ont perdu l'AgHBs :

La surveillance régulière par ALAT et ADN VHB n'est plus recommandée. En revanche, le dépistage du CHC demeure justifié en cas de cirrhose mais aussi chez les non cirrhotiques chez qui un parent premier degré avait eu un CHC ou en cas de longue durée de l'infection préalable à la perte de l'Ag HBs (> 40 ans pour l'homme et 50 ans pour la femme et ceux qui ont été infectés au jeune âge).

Que faire en cas de non réponse, réponse partielle ou de résistance ?

Patients sous interféron :

Non réponse: tout patient sous Interféron qui n'a pas baissé son ADN VHB à moins de 2000 UI/ml à la semaine 24 est considéré comme non répondeur.

En cas de baisse de la charge virale pré thérapeutique de plus de 2log10 à S12, le traitement sera poursuivi pendant 48 semaines et l'ADN VHB sera évalué à la fin du traitement puis à 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement puis tous les ans à la recherche d'une éventuelle rechute. Dans le cas d'une non réponse primaire, le traitement par INF-PEG sera interrompu et le traitement par un AN sera indiqué.

Patients sous AN :

Échec des AN: [4,46] : peut être défini comme : une non réponse primaire, une réponse virologique partielle ou un échappement virologique.

La compliance au traitement doit être vérifiée devant tout échec thérapeutique. La prévention de la résistance repose d'abord sur la prescription en 1ère ligne d'un analogue à haute barrière de résistance. La non réponse primaire est exceptionnelle avec les analogues puissants, elle est le plus souvent liée à un défaut de compliance.

La réponse virologique partielle sous analogue à faible barrière de résistance (LAM, ADV, TBV) doit conduire au switch vers un analogue puissant sans résistance croisée (ETV, TDF/TAF). En cas de réponse virologique partielle sous analogue puissant (ETV, TDF/TAF) la conduite dépend de la cinétique de la charge virale. Si celle-ci est à la baisse, il est possible de prolonger le même analogue jusqu'à S48.

En cas de plateau, il faut switcher vers l'autre analogue puissant.

L'échappement virologique traduit une résistance. L'identification du profil de résistance est souhaitée. La conduite repose sur le switch vers un AN puissant sans résistance croisée, la combinaison ETV-TDF est envisagée en cas de souche multirésistante.

Quand arrêter le traitement ? (tableau 2)

Patients sous interféron :

La durée standard recommandée du traitement est de 48 semaines. Elle peut être prolongée au-delà de 48 semaines chez certains patients sélectionnés AgHBe négatif.

Patients sous AN :

Le traitement de l'hépatite B ne permet pas d'obtenir une éradication virale.

La perte de l'Ag HBs reste le but ultime mais est difficilement réalisable puisqu'elle est de l'ordre de 10% des cas chez les patients AgHBe (+) et de 1% des cas chez les patients AgHBe (-) après 5-8 ans de traitement, ce qui sous-entend une durée de traitement prolongée voire indéfinie (tableau 2). Plusieurs études asiatiques, européennes et américaines avaient montré l'intérêt de la quantification de l'AgHBs dans la décision d'arrêt du traitement par AN. Ainsi l'obtention d'un AgHBs < à 100 UI/ml est de bon pronostic et peut faire discuter une interruption du traitement en l'absence d'hépatopathie avancée. Cette situation est prédictive de réponse virologique soutenue avec un très faible risque de réactivation virale [41].

- Chez les patients cirrhotiques, le traitement antiviral est prescrit à vie.

- Chez les patients AgHBe (+) : la poursuite du traitement jusqu'à la perte de l'Ag HBs est l'attitude la plus sécurisante. Des règles d'arrêt largement acceptées existent pour une sous population de patients AgHBe(+), ainsi le traitement par AN peut être arrêté si : patients non cirrhotiques, obtention d'une séroconversion HBe et un ADN indétectable et patients ayant reçu au moins 12 mois de traitement après la confirmation de la séroconversion HBe et moyennant une surveillance rapprochée après l'arrêt.

- Chez les patients AgHBe (-) : le traitement par analogues doit être maintenu jusqu'à la perte de l'AgHBs. Des données récentes suggèrent que l'arrêt des analogues peut être envisagé dans certaines conditions [3,5] : Chez les non cirrhotiques, un ADN du VHB indétectable sous traitement pendant au moins 3 ans, moyennant une surveillance rapprochée après l'arrêt. Dans ces conditions et 3 ans après l'arrêt, la rémission virologique (définie par ADN viral < 2000-20000 UI/ml) est maintenue chez seulement 50% des patients [52]. Les facteurs prédictifs de rechute après arrêt des analogues ne sont pas clairement établis.

Néanmoins, la durée de la réponse virologique sous analogues < 2 ans semble être un facteur déterminant de rechute [52].

De plus, les critères de retraitement chez les rechuteurs après arrêt des analogues ne sont pas encore clairement établis. Par extension, les indications thérapeutiques pour les naïfs sont appliquées (tableau 2).

Quelle est la prise en charge des cas particuliers ?

Cirrhose compensée (tableau 2):

Toutes les sociétés savantes recommandent de traiter tous les patients cirrhotiques Child A avec ADN du VHB détectable, quel que soit la charge virale, le taux d'ALAT ou le statut AgHBe.

L'AASLD et l'EASL recommandent l'ETV, le TDF et le TAF en monothérapie comme médicaments privilégiés pour le traitement des patients atteints d'HBC et de cirrhose du foie compensée. L'IFN-PEG n'est pas contre indiqué en cas de cirrhose compensée (peut être indiqué en absence d'HTP, sujet jeune, présence de critères favorables de réponse) mais les AN sont plus sécurisés.

Le traitement par antiviraux n'élimine pas le risque de CHC et la surveillance du CHC doit se poursuivre.

Cirrhose décompensée (tableau 2):

Les recommandations des deux sociétés savantes majeures [5,46] (tableau 2) sont unanimes quant à l'indication sans délai et de façon indéfinie du traitement antiviral indépendamment de la présence ou pas d'un projet de transplantation hépatique. Le traitement antiviral est indiqué aussi quels que soient les taux de la charge virale et des transaminases.

A noter que l'interféron est contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée et seuls les analogues peuvent être utilisés. Les analogues de deuxième génération (ETV et TDF) représentent le traitement de premier choix. Le TAF est une nouvelle molécule prometteuse non encore étudiée chez le cirrhotique décompensé.

La prise en compte simultanée d'une transplantation hépatique est indiquée chez les personnes éligibles. Les patients doivent être surveillés de près pour détecter l'apparition d'effets indésirables du traitement antiviral, tels que l'insuffisance rénale et l'acidose lactique.

VHB et grossesse:

Toute femme enceinte doit être dépistée pour l'HVB pendant le premier trimestre de grossesse. Chez une femme ayant une HBC en âge de procréation, sans fibrose avancée, il est possible de retarder un traitement antiviral jusqu'au postpartum. La femme enceinte atteinte d'HBC avec fibrose avancée doit être traitée par TDF. Chez la femme enceinte déjà sous AN, le TDF doit être poursuivie, alors que l'ETV ou d'autres AN doivent être switcher au TDF. Toute femme enceinte ayant une charge virale > 200 000 UI/ml ou un taux d'AgHBs > 4 log₁₀ UI/ml devrait commencer une prophylaxie antivirale B par le TDF à partir de 24-28 semaines de grossesse et se poursuit jusqu'à 3 mois de postpartum, la prévention de la transmission mère-enfant est également prévenue par la sérothérapie couplée à la vaccination dans les 12 premières heures de vie. L'allaitement maternel n'est pas contre indiqué chez une femme AgHBs (+) non traitée ou traitée par TDF.

VHB et professionnels de santé:

Tous les professionnels de santé doivent être dépistés par AgHBs, Ac anti HBc et Ac anti HBs. Une vaccination est obligatoire pour les personnes non immunisées (3 doses de vaccin) avec une vérification de l'immunogénicité par la détermination du taux de l'Ac anti HBs. Un taux < 10 mUI/ml impose une revaccination.

Pour réduire le pouvoir infectant des professionnels de la santé, un traitement antiviral (si ADN viral > 200 UI/ML) peut être instauré chez ceux exerçant des procédures à risque (chirurgiens,

gynécologues, dentiste), en dehors des indications classiques, l'objectif est de réduire le risque de transmission en réduisant la charge virale idéalement à indétectable. Le taux de la charge virale visé par le traitement et autorisant l'exercice du métier varie selon les pays et les recommandations :

- < 200 UI/ml pour les recommandations européennes [5]

- < 1000 UI/ml pour les recommandations asiatiques 2015 [3], et les recommandations américaines du centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) [53]

- < 2000 UI/ml dans d'autres pays [54]

Le traitement recommandé, s'il est indiqué, est les AN (ETV, TDF, TAF).

Patients candidats à un traitement immunosuppresseur ou chimiothérapie :

La réactivation virale du VHB est caractérisée par une augmentation brutale de l'ADN-VHB, habituellement suivie d'une augmentation des taux de transaminases après quelques semaines. La définition et la prise en charge des réactivations virales sous traitement immunosuppresseur a fait l'objet de recommandations récentes américaines [55] et européennes [5]. La réactivation VHB est définie chez les patients AgHBs positif par la détectabilité d'ADN-VHB ou d'une augmentation d'au moins 1 log₁₀ UI/ml de la charge virale si elle était détectable avant l'instauration du traitement immunosuppresseur, ou d'une augmentation d'un facteur 3 des taux de transaminases chez les patients avec charge virale VHB détectable. Chez les patients AgHBs négatif (Ac anti HBc positifs isolé ou Ac anti HBc positifs et Ac anti HBs positifs), elle est définie par une détectabilité de l'AgHBs, appelée séro-réversion, en présence d'ADN-VHB.

Chez les patients AgHBs positifs, et AgHBs négatifs avec anti-HBc positifs, recevant une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur, y compris les nouvelles thérapies biologiques, le risque de réactivation virale B peut être élevé, en particulier en cas d'utilisation du Rituximab seul ou en association avec des stéroïdes [51].

Le risque de réactivation du VHB peut être classé comme élevé (> 10 %), modéré (1-10 %) ou faible (< 1%) (tableau 3). Par conséquent, tous les candidats à

une chimiothérapie et à un traitement immunosuppresseur doivent être dépistés de l'AgHBs, des anti-HBs et des anti-HBc avant le traitement immunosuppresseur. La vaccination des patients séronégatifs pour le VHB est

recommandée. Des doses plus élevées ou un protocole de vaccination renforcé peuvent être nécessaires pour obtenir une réponse anti-HBs chez les patients immunodéprimés.

Patients AgHBs-positif:

Tous les candidats, AgHBs positifs, à une chimiothérapie et une thérapie

immunosuppresseur doivent être référés d'urgence à un spécialiste pour une évaluation plus approfondie et un diagnostic de la phase d'infection par le VHB. Tous ces patients devraient commencer à prendre un AN puissant comme traitement ou comme prophylaxie.

Les patients atteints d'HBC doivent être traités par ETV, TDF ou TAF, de la même manière que les patients immunocompétents. Les règles de surveillance et d'arrêt des AN sont les mêmes que pour les patients immunocompétents [56].

La prophylaxie doit être poursuivie pendant au moins 12 mois (18 mois pour les régimes à base de Rituximab) après la cessation du traitement immunosuppresseur et ne doit être interrompue que si la maladie sous-jacente est en rémission. Les tests hépatiques et l'ADN du VHB doivent être surveillés tous les 3 à 6 mois pendant la prophylaxie et pendant au moins 12 mois après l'arrêt des AN car une grande proportion de réactivations du VHB survient après l'arrêt des AN [57].

Sujets négatifs pour l'AgHBs et positifs pour l'anti-HBc :

Le risque de réactivation du VHB dans ce groupe varie largement en fonction du profil virologique, de la maladie sous-jacente et du type et de la durée du régime immunosuppresseur. Ces sujets peuvent être testés pour l'ADN du VHB sérique avant l'immunosuppression. S'ils sont virémiques, ils doivent être traités de la même manière que les patients AgHBs positifs. Les patients non virémiques doivent être traités en fonction des molécules de l'immunosuppression.

Dans le groupe à haut risque (>10 %), une prophylaxie antivirale est recommandée (tableau 3).

La prophylaxie doit se poursuivre pendant au moins 18 mois après l'arrêt de l'immunosuppression et la surveillance doit se poursuivre pendant au moins 12 mois après l'arrêt de la prophylaxie. Les molécules indiquées dans cette prophylaxie chez ce groupe de patients sont l'ETV ou le TDF ou le TAF.

Chez les sujets AgHBs négatifs, anti-HBc positifs et présentant un risque modéré (< 10%) ou faible (< 1%) de réactivation du VHB, un traitement préemptif, et non prophylactique, est généralement recommandé [56] (tableau 3). Le principal événement virologique chez ces patients anti-HBc positifs est la réapparition de l'AgHBs (séroréversion), constamment associée à une augmentation du taux des transaminases; à l'inverse, la détection de l'ADN du VHB n'entraîne une séroréversion et une hépatite que dans 50 % des cas [58]. Le traitement préemptif est basé sur la surveillance de l'AgHBs et/ou de l'ADN du VHB tous les 1 à 3 mois pendant et après l'immunosuppression, et sur la mise en place d'un traitement par ETV, TDF ou TAF en cas de détection de l'ADN du VHB ou de séroréversion de l'AgHBs. Comme la séroréversion de l'AgHBs peut induire une hépatite aiguë sévère, voire fatale, le traitement par AN doit être commencé le plus tôt possible, indépendamment des niveaux d'ALAT. Dans certaines situations cliniques, caractérisés par une longue durée d'immunosuppression, une adhérence à la surveillance non respectée ou un risque inconnu de réactivation virale pour les nouveaux traitements biologiques, une prophylaxie universelle, plutôt qu'un traitement préemptif, est recommandée.

Risque élevé >10%		Risque modéré 1-10%	Risque faible <1%
Ag HBs+	Ag HBs- / HBc+	Ag HBs- / Ac HBc+	Ag HBs- / Ac HBc+
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti CD20 ▪ Allogreffe ▪ Dérivés des anthracyclines ▪ Corticothérapie (>20 mg/j, >4 sem) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anti-TNFα ▪ Inhibiteurs de cytokine/d'intégrine ▪ Inhibiteurs de tyrosine kinase ▪ Corticothérapie (>20 mg/j, >4 sem) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autres immunosuppresseurs ▪ Corticothérapie (>10 mg/j, <1 sem)
Traitement prophylactique		Traitement préemptif	Surveillance biologique et virologique

Tableau 3 : Principes de la prévention de la réactivation du VHB [59]

Hépatite B et transplantation hépatique

Tous les patients en attente d'une transplantation hépatique pour une hépatopathie virale B doivent être

traités par des AN dans le but d'avoir une charge virale indétectable au moment de la greffe. Une combinaison d'immunoglobulines anti-HBs et d'AN à barrière génétique élevée est une stratégie efficace pour prévenir la récurrence de l'infection sur le greffon.

Chez les patients à faible risque de récurrence (charge virale indétectable au moment de la transplantation, pas de CHC, pas de coïnfection VIH ou VHD), les immunoglobulines peuvent être arrêtées 5 à 7 jours après la transplantation mais avec un maintien d'une monoprophylaxie par des AN à barrière génétique élevée. Les patients Ag HBs négatifs recevant un greffon de donneurs anti-HBc positif sont à risque de récurrence virale B et doivent avoir une prophylaxie antivirale par AN à vie. Le traitement de la récurrence virale B en post transplantation doit être démarré très rapidement par AN à barrière génétique élevée.

Patients dialysés et transplantés rénaux :

Tous les patients dialysés et transplantés rénaux devraient être dépistés pour les marqueurs du VHB. Bien que la réponse au vaccin soit mauvaise, les patients non immunisés au VHB doivent être vaccinés. Tous les patients AgHBs positif doivent être adressés à un spécialiste pour une évaluation complète et un diagnostic de la phase d'infection par le VHB.

Patients dialysés : les patients atteints d'une infection chronique par le VHB mais pas d'une hépatite B chronique doivent être surveillés. En revanche, tous les patients atteints d'une hépatite B chronique AgHBe positive ou négative devraient recevoir un traitement par AN indépendamment du programme de transplantation [57]. L'ETV est recommandé pour les patients naïfs d'AN, le TAF pourrait être utilisé à la fois pour les patients naïfs et non naïfs ou résistants aux AN.

Toutes les doses d'AN doivent être ajustées en fonction des valeurs du débit de filtration glomérulaire (DFG) chez les patients dont le DFG est inférieur à 50 ml/min, à l'exception du TAF qui ne nécessite pas d'ajustement de dose si le DFG est > 15 ml/min. L'IFN-PEG peut être utilisé chez certains patients sélectionnés.

Transplantés rénaux : tous les patients AgHBs positifs doivent recevoir une prophylaxie anti-HBV ou un traitement avec un AN [57]. L'ETV est l'option préférée pour les patients naïfs d'AN. Le TDF peut être

envisagé si le TAF n'est pas disponible. Le TAF pourrait être une bonne option thérapeutique pour les patients naïfs et résistants aux AN, bien que son efficacité et sa sécurité dans ce contexte soient actuellement inconnues. La prophylaxie et le traitement par AN doivent être poursuivis à long terme.

La fonction rénale doit être surveillée attentivement pendant le traitement par les AN. Une détérioration inattendue de la fonction rénale pendant le traitement par AN peut nécessiter un changement de traitement ou une adaptation de la dose. L'hypertension artérielle et le diabète sucré doivent être contrôlés de façon optimale chez les transplantés rénaux.

Les transplantés rénaux AgHBs négatif, anti-HBc positif ne nécessitent pas de prophylaxie ou de traitement. La surveillance de l'AgHBs est recommandée pour identifier les quelques cas de séroréversion de l'AgHBs dans lesquels l'ETV ou le TAF doivent être commencés immédiatement, indépendamment des niveaux d'ALAT.

Manifestation extra hépatiques et VHB :

Les patients ayant des manifestations extra hépatiques liées au virus de l'hépatite B devraient être traités par les analogues. L'interféron ne doit pas être utilisé pour le traitement de ces patients, car peut potentiellement aggraver les symptômes cliniques vue son action immunomodulatrice.

Quelles sont les perspectives thérapeutiques ?

Actuellement, il est impossible d'éradiquer le VHB à cause de l'intégration du génome du VHB au niveau du noyau des hépatocytes sous forme d'ADNccc, ce qui entraîne malgré la suppression virale sous AN, un réapprovisionnement constant du réservoir viral (fig. 5).

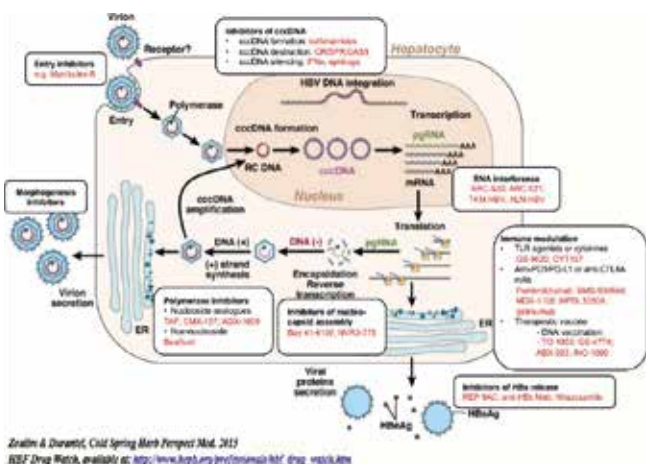


Figure 5 : Représentation schématique du cycle de vie du virus de l'hépatite B (HBV) et des différentes classes de molécule anti-HBV

Les antiviraux actuels permettent d'obtenir dans de rares cas la cure dite « fonctionnelle », à savoir une séroconversion HBs avec apparition des Ac anti-HBs, au prix d'un traitement souvent très long. L'espoir des traitements futurs est d'aboutir à des traitements de courte durée et sans effets indésirables, des traitements pour tous, disparition du risque de CHC et finalement l'élimination de VHB. Pour ceci ces traitements devraient permettre la perte de l'AgHBs, la séroconversion HBs et la perte de cccDNA [60]. En effet, de nombreuses molécules agissant à différentes étapes du cycle de réplication virale du VHB ou sur l'immunité innée ou adaptative de l'hôte sont en cours d'évaluation (fig. 5) : inhibiteurs d'entrée, inhibiteurs de capsid, siRNA, inhibiteurs de relargage de l'AgHBs, inhibiteurs de cccDNA (CRISP/R Cas9, inhibiteurs HDAC) et modulateurs de la réponse immunitaire (tels que les anti-PD1, PDL-1 et agonistes de TLR7). Aucune de ces molécules n'a encore atteint la phase III de développement clinique, mais on peut envisager qu'au vu des résultats précliniques et de phase I/II, une association d'agents à cibles thérapeutiques multiples (Fig. 6) sera nécessaire pour atteindre de façon définitive la cure fonctionnelle à défaut de la cure complète (disparition du cccDNA) [61].

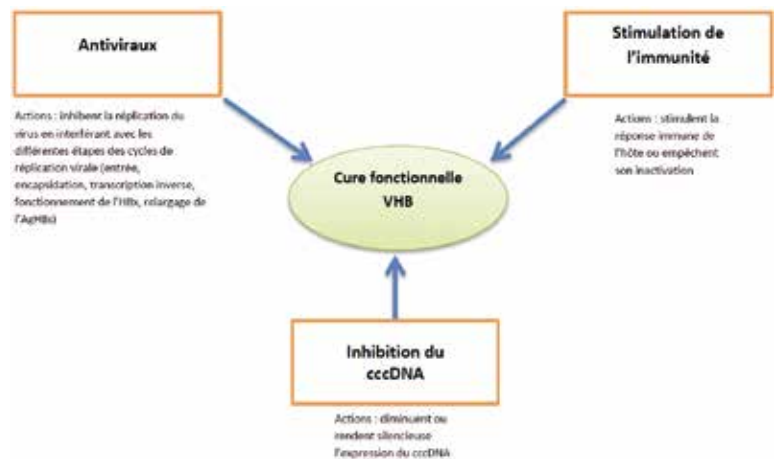


Figure 6 : Principes des nouvelles stratégies thérapeutiques de l'hépatite B.

Conclusion :

L'hépatite virale B chronique constitue un problème majeur de santé publique à l'échelle nationale et mondiale avec une morbidité et mortalité significative lié à cette infection. Le Maroc s'est engagé dans la lutte contre le VHB en incluant le vaccin contre le VHB dans

le programme national d'immunisation, en renforçant la sécurité transfusionnelle et la mise sur le marché marocain d'un médicament générique antiviral B à un prix abordable. Récemment le Maroc a adhéré à la stratégie mondiale de l'OMS pour l'élimination des hépatites virales chroniques, tout en maintenant les acquis et adhérant au nouveau programme.

Actuellement les indications thérapeutiques s'élargissent de plus en plus, et sont bien établies par différentes sociétés savantes. Les nouveaux marqueurs virologiques du VHB (AgHBcr, ARN VHB) ne sont pas recommandés actuellement en dehors de programmes de recherche, ils auront une place prépondérante dans un avenir proche dans la classification et le monitoring de l'infection virale B chronique. L'espoir des traitements futurs est la perte de l'AgHBS, la séroconversion HBs et la perte du cccDNA pour atteindre de façon définitive le cure fonctionnelle à défaut de la cure complète, en se basant sur une bonne connaissance du cycle virale B.

Références

[1] varbobotis I, papatheodoridis g v. the assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol* 2016;319 26.

[2] World Health Organisation, guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, March 2015.

[3] S. K. Sarin , M. Kumar1 ,G. K. Lau et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* (2016) 10:1–98.

[4] TERRAULT ET AL. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. *HEPATOLOGY*, January 2016.

[5] European Association for the Study of the Liver . EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017 vol. 67 j 370–398.

[6] TERRAULT ET AL. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *HEPATOLOGY*, Vol. 67, No. 4, 2018.

[7] Global hepatitis report. Geneva : World Health

Organisation, 2017.

[8] Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015;386:1546–1555

[9] Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212–2219

[10] Chen C-L, Yang J-Y, Lin S-F, Sun C-A, Bai C-H, You S-L, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *J Hepatol* 2015;63:354–363

[11] David L. Thomas, Global elimination of chronic hepatitis. *N England J Med* 2019 ; 380 :204-50. DOI : 10.1056/NEJral1810477.

[12] Iqbal K, Klevens RM, Kainer MA, Baumgartner J, Gerard K, Poissant T, et al. Epidemiology of acute hepatitis B in the united states from populationbased surveillance, 2006–2011. *Clin Infect Dis* 2015;61:584–592

[13] Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades – A global analysis. *J Hepatol* 2017;66:48–54.

[14] Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013. *Lancet* 2016;388:1081–1088.

[15] A. Sbai et al. Hepatitis B prevalence and risk factors in Morocco/*Pathologie Biologie* 60 (2012) e65-e69.

[16] Chan HL, Wong GL, Tse CH, Chan HY, Wong VW. 2011. Viral determinants of hepatitis B surface antigen seroclearance in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *J Infect Dis* 204:408–414.

[17] Lee MH, Yang HI, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen CL, Iloeje UH, Lu SN, You SL, Wang LY, Chen CJ, R.E.V.E.A.L.-HBV Study Group. 2013. Prediction models of long-term cirrhosis, and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients: risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 58:546–554.

- [18] Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse CH, Chim AM, Chan HY, Wong GL, Sung JJ. 2007. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:1462–1468.
- [19] Chan HL, Wong GL, Chim AM, Chan HY, Chu SH, Wong VW. 2011. Prediction of off-treatment response to lamivudine by serum hepatitis B surface antigen quantification in hepatitis B e antigen-negative patients. *Antivir Ther* 16:1249–1257.
- [20] Chen CH, Lu SN, Hung CH, Wang JH, Hu TH, Changchien CS, Lee CM. 2014. The role of hepatitis B surface antigen quantification in predicting HBsAg loss and HBV relapse after discontinuation of lamivudine treatment. *J Hepatol* 61:515–522.
- [21] Trepo C, Chan HL, Lok A. 2014. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 384:2053–2063.
- [22] Fried MW, Piratvisuth T, Lau GK, Marcellin P, Chow WC, Cooksley G, Luo KX, Paik SW, Liaw YF, Button P, Popescu M. 2008. HBeAg and hepatitis B virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 47:428–434.
- [23] C. Charre, et al. Non-invasive biomarkers for chronic hepatitis B virus infection management. *Antiviral Research* 169 (2019) 104553.
- [24] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, American Association for the Study of Liver Diseases. 2016. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 63:261–283.
- [25] Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, Chen HL, Chen PJ, Chien RN, Dokmeci AK, Gane E, Hou JL, Jafri W, Jia J, Kim JH, Lai CL, Lee HC, Lim SG, Liu CJ, Locarnini S, Al Mahtab M, Mohamed R, Omata M, Park J, Piratvisuth T, Sharma BC, Sollano J, Wang FS, Wei L, Yuen MF, Zheng SS, Kao JH. 2016. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 10:1–98.
- [26] Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, Lanza AG, Messina V, Iannaccone C, Massetto B, Regep L, Colombo M, Janssen HL, Lampertico P. 2012. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 56:1006–1011.
- [27] Buster EH, Hansen BE, Lau GK, Piratvisuth T, Zeuzem S, Steyerberg EW, Janssen HL. 2009. Factors that predict response of patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B to peginterferon-alfa. *Gastroenterology* 137:2002–2009.
- [28] Honda M, Shirasaki T, Terashima T, Kawaguchi K, Nakamura M, Oishi N, Wang X, Shimakami T, Okada H, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Kaneko S. 2016. Hepatitis B virus (HBV) core-related antigen during nucleos(t)ide analog therapy is related to intra-hepatic HBV replication and development of hepatocellular carcinoma. *J Infect Dis* 213:1096–1106.
- [29] Caviglia GP, Abate ML, Noviello D, Olivero A, Rosso C, Troshina G, Ciancio A, Rizzetto M, Saracco GM, Smedile A. 2017. Hepatitis B core-related antigen kinetics in chronic hepatitis B virus genotype D-infected patients treated with nucleos(t)ide analogues or pegylatedinterferon-alpha. *Hepatol Res* 47:747–754.
- [30] Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, Okanoue T, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Suzuki F, Kobayashi M, Chayama K, Imamura M, Yotsuyanagi H, Nakaoka S, Maki N, Kawata S, Kumada H, Iino S, Kiyosawa K. 2007. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res* 37:661–666.
- [31] Jung KS, Park JY, Chon YE, Kim HS, Kang W, Kim BK, Kim SU, Kim DY, Han KH, Ahn SH. 2016. Clinical outcomes and predictors for relapse after cessation of oral antiviral treatment in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol* 51:830–839.
- [32] Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. 2016. HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: an analysis using time dependent receiver operating characteristics. *J Hepatol* 65:48–56.
- [33] Sonneveld MJ, Wong VW, Woltman AM, Wong GL, Cakaloglu Y, Zeuzem S, Buster EH, Uitterlinden AG, Hansen BE, Chan HL, Janssen HL. 2012. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 142:513–520.e1.

- [34] Tseng TC, Yu ML, Liu CJ, Lin CL, Huang YW, Hsu CS, Liu CH, Kuo SF, Pan CJ, Yang SS, Su CW, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. 2011. Effect of host and viral factors on hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B patients receiving pegylated interferon-alpha-2a therapy. *Antivir Ther* 16:629–637.
- [35] Xu Z, Liu Y, Liu L, Li X, Bai S, Rong Y, Wang H, Mao Y, Xin S, Xu D. 2013. Association of interferon-gamma induced protein 10 promoter polymorphisms with the disease progression of hepatitis B virus infection in Chinese Han population. *PLoS One* 8:e72799.
- [36] Wang J, Shen T, Huang X, Kumar GR, Chen X, Zeng Z, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. *J Hepatol* 2016;65:700–710.
- [37] Iersch K, Allweiss L, Volz T, Dandri M, Lütgehetmann M. Serum HBV pgRNA as a clinical marker for cccDNA activity. *J Hepatol* 2016;66:460–462.
- [38] Van Bömmel F, Van Bömmel A, Krauel A, He H, Wat C, Pavlovic V, et al. Serum HBV RNA is an early predictor of HBeAg seroconversion in patients with chronic Hepatitis B (CHB) treated with pegylated interferon alfa-2a (40KD). *Hepatology* 2015;62:336A.
- [39] Nguyen et al. Hepatitis B virus : Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. April 2020 Volume 33 Issue 2 e00046-19. *Clinical Microbiology Reviews*® .
- [40] EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015; 63: 237-264.
- [41] Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. AFEF, Juillet 2020.
- [42] Hyung Joon Yim, et al. Comparison of clinical practice guidelines for the management of chronic hepatitis B : When to start, when to change, and when to stop. *Clinical and Molecular Hepatology* 2020 ; 26 ; 411-429.
- [43] Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2019;25:93-159.
- [44] Chan HLY, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, doubleblind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1: 185–95.
- [45] Ahn SH, Kim W, Jung YK, Yang JM, Jang JY, Kweon YO, et al. Efficacy and safety of besifovir dipivoxil maleate compared with tenofovir disoproxil fumarate in treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1850-1859.e4.
- [46] Terrault NA, Lok ASF, 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;67:1560-1599.
- [47] Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Reviewarticle: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBVmonoinfectedpatients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:16–34.
- [48] Brunetto M, Lim YS, Gane E, Seto WK, Osipenko M, Ahn SH, et al. A phase 3study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxilfumarate (TDF) in patients with HBeAgnegative, chronic hepatitis B(CHB): efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol*. 2017; 66:S25-S26.
- [49] Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017;66:398–411.
- [50] Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196–202.
- [51] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
- [52] Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology*. 2016; 63:1481-1492.

- [53] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus infected health-care providers and students. *MMWR Recomm Rep*. 2012;61:1-12.
- [54] Gerlich WH. Reduction of infectivity in chronic hepatitis B virus carriers among healthcare providers and pregnant women by antiviral therapy. *Intervirology*. 2014;57:202-211.
- [55] Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association, Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:215–9 [quiz e16-17].
- [56] Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs. Lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy. *Jama* 2014;312:2521.
- [57] Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. *World J Gastroenterol* 2015;21:1738–1748.
- [58] Mozessohn L, Chan KK, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2015;22:842–849.
- [59] O. Paccoud et al. Infection par le virus de l'hépatite B : histoire naturelle, manifestations cliniques et principes thérapeutiques / *La Revue de médecine interne* 40 (2019) 590–598.
- [60] Revill. Global strategies are required to cure and eliminate HBV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016.
- [61] Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol* 2016;64(1 Suppl):S117–31.

Une première au Maroc



ENFIN
OEDES[®] 40
!!!

OEDES[®] 40
oméprazole

La SUPER Solution...

Boîte 14
74,10 Dhs



Boîte 28
140,00 Dhs



OEDES[®] 40 : mg microgranules gastrorésistants en gélules, sous blister Alu/Alu, boîtes de 7, 14 et 28. **Composition** : Principe actif : Omeprazole : 40,00 mg. Excipients : q.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, en association à des antibiotiques appropriés, éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale, traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque, traitement de l'oesophagite par reflux, traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une oesophagite par reflux et traitement du reflux gastro-oesophagien symptomatique, traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. **Utilisation pédiatrique** : **Enfants à partir d'un an et à 10 kg** : traitement de l'oesophagite par reflux, traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-oesophagien. **Enfants de plus de 4 ans et adolescents** : En association à des antibiotiques, traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par *H. pylori*. **Posologie et mode d'administration** : **Posologie** : **Adultes** : Traitement des ulcères duodénaux : La dose recommandée chez les patients ayant un ulcère duodénal évoluant 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 gastroduodénale** : Pour l'éradication de *H. pylori*, le choix des antibiotiques devra prendre en compte la tolérance individuelle du patient et devra tenir compte des profils de résistance locaux, régionaux et nationaux, ainsi que des recommandations en vigueur. OEDES 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1 000 mg, chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou OEDES 20 mg + clarithromycine 250 mg (ou 500 mg) + métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg), chacun deux fois par jour pendant une semaine, ou OEDES 40 mg une fois par jour avec l'amoxicilline 500 mg et le métronidazole 400 mg (ou 500 mg ou tinidazole 500 mg) chacun des deux trois fois par jour pendant une semaine. Si le patient présente encore *H. pylori* après cette trithérapie, le traitement peut être répété. **Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS** : Pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux 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'oesophagite par reflux** : La dose recommandée est 20 mg d'OEDES une fois par jour. Chez la plupart des patients, la cicatrisation survient dans les 4 semaines. Chez les patients non cicatrisés après le traitement initial de 4 semaines, la cicatrisation sera obtenue au cours de 4 semaines supplémentaires de traitement. Chez les patients ayant une oesophagite sévère, la dose recommandée est 40 mg d'OEDES une fois par jour, et la cicatrisation est généralement obtenue dans les 8 semaines. **Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une oesophagite par reflux** : Après cicatrisation des oesophagites par reflux, le traitement d'entretien recommandé est 10 mg d'OEDES une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 20-40 mg d'OEDES une fois par jour. **Traitement du reflux gastro-oesophagien symptomatique** : La dose recommandée est 20 mg d'OEDES par jour. Certains patients répondent à la dose de 10 mg par jour et par conséquent, la posologie peut être ajustée individuellement. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 4 semaines de traitement par 20 mg d'OEDES par jour, des investigations supplémentaires sont recommandées. **Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison** : Chez les patients ayant un syndrome de Zollinger-Ellison, la posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire. La dose initiale journalière recommandée est 60 mg d'OEDES. Tous les patients ayant une maladie sévère et une réponse inadéquate aux autres traitements ont été efficacement contrôlés, et plus de 90 % d'entre eux ont été maintenus à des doses comprises entre 20 et 120 mg d'OEDES par jour. Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises. **Population pédiatrique** : **Chez l'enfant à partir d'un an et à 10 kg** : traitement de l'oesophagite par reflux. **Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-oesophagien** : Les posologies recommandées sont les suivantes : **Age** : 1 an. **Poids** : 10 à 20 kg. **Posologie** : 10 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée à 20 mg une fois par jour si nécessaire. **Age** : 2 ans. **Poids** : > 20 kg. **Posologie** : 20 mg une fois par jour. La posologie peut être augmentée à 40 mg une fois par jour si nécessaire. **Oesophagite par reflux** : la durée du traitement est de 4 à 8 semaines. **Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-oesophagien** : la durée du traitement est de 2 à 4 semaines. Si les symptômes ne sont pas contrôlés après 2 à 4 semaines de traitement, des investigations supplémentaires sont recommandées. **Adolescents et enfants de plus de 4 ans** : Traitement de l'ulcère duodénal consécutif à une infection par *H. pylori* : Lors du choix des antibiotiques à utiliser, il conviendra de tenir compte des recommandations officielles locales, régionales et nationales, concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais cette durée peut atteindre parfois 14 jours), et l'utilisation adéquate de ces antibiotiques. Le traitement devra être surveillé par un spécialiste. Les posologies recommandées sont les suivantes : **Poids** : 15-30 kg. **Posologie** : Association avec deux antibiotiques : OEDES 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg de poids corporel et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. **Poids** : 31-40 kg. **Posologie** : Association avec deux antibiotiques : OEDES 20 mg, amoxicilline 500 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg de poids corporel sont tous administrés simultanément deux fois par jour pendant 1 semaine. **Populations particulières** : **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (cf. Propriétés pharmacocinétiques). **Insuffisance hépatique** : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, une dose journalière de 10 mg-20 mg peut suffire (cf. Propriétés pharmacocinétiques). **Sujets âgés** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (cf. Propriétés pharmacocinétiques). **Mode d'administration** : Il est recommandé de prendre les gélules d'OEDES (20 mg, 40 mg) le matin, de préférence à jeun, et de les avaler en entier avec un demi-verre d'eau. Les gélules ne doivent être ni mâchées ni croquées. Chez les patients ayant des difficultés de déglutition et chez les enfants capables de boire ou d'avaler des aliments semi-liquides : Les patients peuvent ouvrir les gélules et avaler le contenu avec un demi-verre d'eau ou après mélange avec un aliment légèrement acide comme par exemple : jus de fruit, compote de pomme ou eau ton 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 le globe et avaler les granules avec un demi-verre d'eau. Les granules gastro-résistants ne doivent pas être mâchés. **Contre-indications** : Hypersensibilité à l'oméprazole, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients mentionnés dans la composition. L'oméprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ne doit pas être administré de façon concomitante avec le néfazodone (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 suspectés au cours des essais cliniques de l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Les effets indésirables sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématoLOGIQUES et du SYSTÈME LYMPHATIQUE** : Rare : Leucopénie, thrombocytopenie. Très rare : Agranulocytose, pancytopenie. **Affections du système immunitaire** : Rare : Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/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, paresthésie, 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. **Effets gastro-intestinaux** : Fréquent : Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polyypes des glandes biliaires (bénins). Rare : Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale, indigestion. Colite mucosopieuse. **Affections hépatobiliaires** : Peu fréquent : Augmentation des enzymes hépatiques. Rare : Hépatite avec ou sans ictère. 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 : Allergie, photosensibilisation. Très rare : Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, indertermine. **Lésions érythémateuses cutanées sévères** (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 : Fatigues musculaires. **Affections du rein et des voies urinaires** : Rare : Néphrite interstitielle. **Affections des organes de reproduction et du sein** : Très rare : Gynécomastie, **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Peu fréquent : Malaise, œdème périphérique. Rare : Augmentation de la sudation. **Population pédiatrique** : La tolérance de l'oméprazole a été évaluée chez 310 enfants âgés de 0 à 16 ans souffrant de maladies liées à l'acidité gastrique. Les données sur l'usage à long terme sont limitées et proviennent de 46 enfants ayant reçu un traitement d'entretien par oméprazole lors d'une étude clinique dans l'oesophagite érosive 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 (livre II)**. M.L.V. : Juin 2018. Pour tout complément d'information, contactez COOPER PHARMA 41, Rue Mohamed Diouri, 20110, Casablanca, Maroc. Tél : +212 (522) 45 32 00. Fax : +212 (522) 30 48 53. **Pour l'information relative aux phénomènes liés aux effets indésirables possibles et évitables, ainsi qu'aux modalités préconisées d'emploi, interactions médicamenteuses, propriétés pharmacocinétiques, ... veuillez vous référer aux mentions légales de « Oméprazole » sur le site de l'ANSM : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecole/index.php>**

“Les prothèses biliaires : Quand et comment ?”

A. Zazour, W. Khannoussi, G. Kharrasse, Z. Ismaili
Service d'Hépto-gastroentérologie, CHU Mohammed VI Oujda
Laboratoire de recherche des maladies digestives (LARMAD)
Université Mohammed premier

INTRODUCTION :

Depuis la première cannulation de l'ampoule de Vater en 1968 par Mac Cune (1) avec le développement des endoscopes « Duodénoscopes et Gastrosopes » permettant l'exploration de l'arbre biliaire et le canal de Wirsung et la réalisation de la première sphinctérotomie endoscopique en 1974 par Classen Demling en Allemagne et Kawai au Japon (2,3) avec la mise en place de la première prothèse plastique en 1979 (4), la CPRE avait fait l'objet de plusieurs travaux dans le monde qui a révolutionné la prise en charge endoscopique des pathologies bilio-pancréatiques, en plus le perfectionnement de l'échoendoscopie et l'avènement de la cholangiopancréatographie par résonance magnétique (Cholangio IRM) tendent à limiter le nombre de CPRE à visée diagnostique. Son utilisation à visée thérapeutique reste large du fait de l'évolution de l'expérience des endoscopistes et du matériel utilisé avec une morbi-mortalité moins importante que la chirurgie. La CPRE constitue actuellement une technique invasive non chirurgicale de référence dans la prise en charge thérapeutique de lithiase de la voie biliaire principales et de la pathologie bilio-pancréatique obstructive qu'elle soit d'origine bénigne ou maligne et qui reste non dénuée de complications, ce qui impose un choix attentif et précis des indications avec un recul suffisant pour l'endoscopiste (bon apprentissage des différentes techniques plus une pratique régulière). Nous envisageons dans cette mise au point les différentes indications du « stenting » dans les obstructions biliaires bénignes et malignes et leur prise en charge endoscopique.

INDICATIONS :

1) Obstructions bénignes :

Elles sont dues à diverses étiologies qui peuvent d'être classées en deux catégories :

Les sténoses biliaires post- chirurgicales après une transplantation hépatique ou après une cholécystectomie avec traumatisme directe de la voie

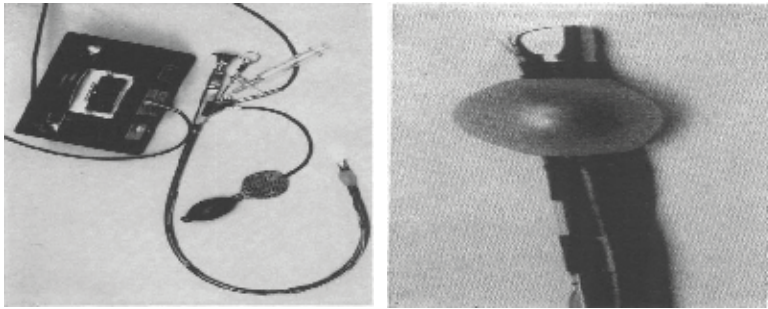
biliaire principale qui constituent les principales causes des sténoses biliaires post-chirurgicales avec une incidence qui varie de 10 à 40% et de 0.5 à 0,9% respectivement (5,6). En outre, les sténoses au niveau de l'anastomose bilio-digestive (hépatico-jéjunostomie, cholédocho-duodénale ou jéjunale, duodéno-pancréctomie) sont de plus en plus fréquentes dans la pratique clinique.

Les sténoses biliaires bénignes non chirurgicales sont dominées par la pancréatite chronique qui peut être responsable de sténose de la VBP distale par la formation de fibrose dans 3 à 46% des cas de pancréatite chronique avancée (7,8,9) et la cholangite sclérosante primitive (CSP) qui est une pathologie choléstatique chronique caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et extra-hépatiques responsable de dilatations et sténoses biliaires. La sténose biliaire dominante longue extra-hépatique est développée chez approximativement 35% à 50 % des patients avec CSP (10,11). Les autres indications de la pose de prothèse biliaire sont la lithiase de la VBP obstructive impossible de l'extraire en une seule séance, les fistules biliaires, la cholangiopathie auto-immune et portale symptomatique, la sténose biliaire post- radique, post sphinctérotomie et post infectieuse.

Box 1 | Etiologies of BBS

- Postsurgical
- Cholecystectomy (open or laparoscopic)
- Biliary anastomosis (orthotopic liver transplantation or biliary reconstruction, biliary-enteric anastomosis)
- Chronic pancreatitis
- Inflammatory
- Primary sclerosing cholangitis
- Postradiation therapy
- Infections (tuberculosis, histoplasmosis, viral, parasitic)
- Choledocholithiasis
- Autoimmune cholangiopathy
- Other
- Vasculitis
- Trauma
- Ischemia (hypotension, intrahepatic infusion of chemotherapy agents, hepatic artery thrombosis)
- Sphincter of Oddi dysfunction
- Postendoscopic biliary sphincterotomy

Tableau 1 (12,13) : les différentes causes de sténoses biliaires



Figures (1) : Ancien fibro-duodenscope avec un canal permettant le passage de la canule et qui peut être contrôlé par l'opérateur et un ballonnet gonflé au niveau de la tête permettant de fixer à la muqueuse.

2) Prise en charge endoscopique des sténoses biliaires bénignes :

La CPRE avec la mise en place de prothèse biliaire est le traitement de choix dans les sténoses biliaires bénignes, la hantise des endoscopistes est de passer à côté d'une sténose maligne. De ce fait, une séquence des examens complémentaires à réaliser afin de retenir le diagnostic d'une sténose bénigne tel que : une cholangio-pancréato-IRM qui permet de confirmer le diagnostic de la sténose et sa localisation, une écho-endoscopie (EUS) couplée à la CPRE dans le même geste est l'examen le plus performant pour la détection des masses tumorales pancréatique, hépatique ou ganglionnaire, un épaississement des voies biliaires. Egalement, l'EUS permet d'obtenir un diagnostic histologique par la cytoponction de masse tumorale sous écho-endoscopie. Cependant, les performances de cette technique sont faibles dans les cholangiocarcinomes surtout de localisation haute.

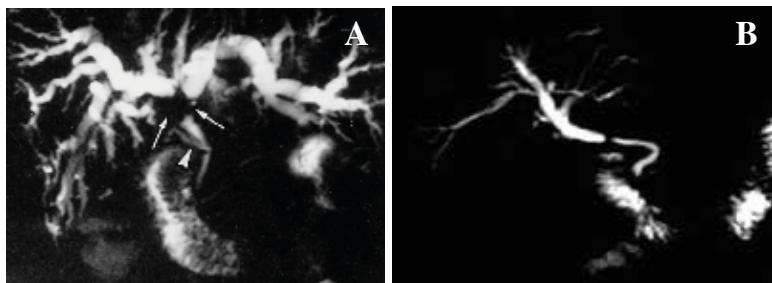


Figure 2 : A : Aspect Bili-IRM d'une sténose hilare responsable de dilatation des VBIH en rapport avec un cholangiocarcinome hilare. B : Aspect d'une sténose bénigne de la VBP post-chirurgicale.

Le cathétérisme de la VBP permet de réaliser un broyage cytologique, des biopsies intra-canales surtout pour les formes végétantes. En effet, le rendement

diagnostic histologique de ces différentes techniques sont faibles donc il est souhaitable de les associer (une nouvelle CPRE avec broyage plus biopsies) pour une rentabilité diagnostique plus élevée. Dans les sténoses indéterminées et après les investigations initiales avec vérification de la sérologie VIH (cholangite associée au VIH), il convient de réaliser une CPRE munie d'un cholangioscope « Spyglass » pour une vision endoscopique intra-canaulaire biliaire et de réaliser des biopsies ciblées par une pince spécifique avec une sensibilité de 71% et une spécificité qui peut atteindre 100% (14). On peut également réaliser une procédure d'endomicroscopie confocale grâce à une sonde laser posée sur la zone suspecte intra-canaulaire à travers le cholangioscope qui permet d'orienter le diagnostic vers une lésion inflammatoire ou suspecte et aussi d'orienter les biopsies (15). (Figure 3)

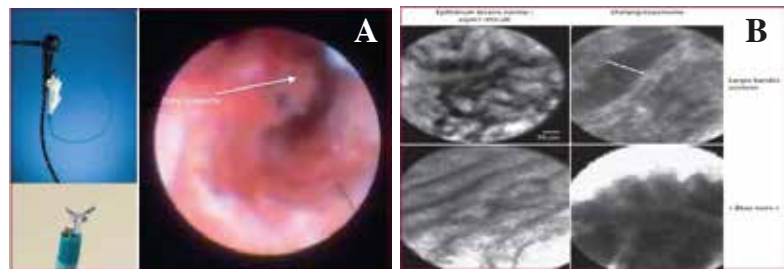


Figure 3 : A : Aspect d'une sténose biliaire suspecte de la VBP en cholangioscopie par le système « Spyglass ». B : Endomicroscopie confocale, système Cellvizio

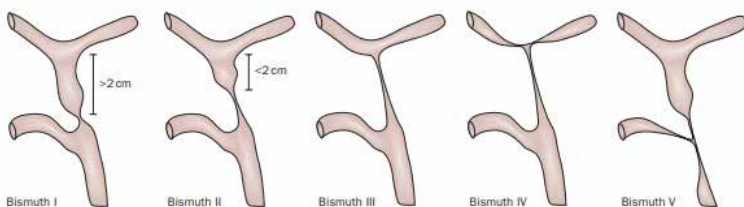
L'objectif du traitement endoscopique des sténoses biliaires bénignes est d'obtenir une perméabilité des voies biliaires à long terme par la pose temporaire de multiples prothèses plastiques. La pose de prothèse métallique totalement couverte est une option dans le traitement de ces sténoses. Le choix entre ces deux types de prothèses dépend de l'étiologie de la sténose, sa localisation, le diamètre de la VBP et bien sûr de l'expérience de l'endoscopiste (16,17).

A- Les sténoses biliaires post chirurgicales :

La cholécystectomie, qu'elle soit réalisée par laparotomie ou plus fréquemment par voie laparoscopique, peut entraîner la formation de sténose par traumatisme direct du canal biliaire qui est une complication rare (de l'ordre de 0.5 à 0,9%) et grave (5.6). En cas de section ou ligature complète de la voie

biliaire principale, le traitement endoscopique est souvent inefficace pour un drainage biliaire vu l'obstruction totale et complète de la voie biliaire, dans ce cas une réparation chirurgicale s'impose (17). La sténose biliaire post cholécystectomie est souvent courte localisée dans la partie supérieure de la VBP qui peut atteindre la confluence biliaire (Figure 2). La prise en charge endoscopique de ces sténoses consiste à mettre en place de prothèses plastiques « au moins deux » après avoir dilatée la sténose par ballonnet ou par bougie, ces prothèses doivent être changées chaque 3 à 4 mois pendant au maximum 12 mois. En effet, le succès du traitement endoscopique des sténoses biliaires post-cholécystectomie, durant une période thérapeutique d'un an, varie de 74 % à 90% avec un taux de récurrence après 2 ans de la fin du traitement endoscopique allant de 20 à 30% (18,19, 20). Dans une récente large cohorte portant sur 154 patients avec sténoses biliaires post-cholécystectomie sans section complète de la voie biliaire et qui ont été traitées endoscopiquement par la pose de multiples stents plastiques : le taux de succès thérapeutique (résolution de la sténose) était de 97.7% avec un nombre moyen de stent posé de 4.3+/-1.6 et un taux de récurrence de 9.4% (21). Les sténoses biliaires distales (Bismuth I et II) sont associées à de meilleurs taux de succès thérapeutique endoscopique par rapport aux sténoses hilaires proximales (Bismuth III) (18, 20).

(Figure 4) Tableau 2.



Classification	Location
I	>2cm distal to hepatic confluence
II	<2cm distal to hepatic confluence
III	Hilar stricture, hepatic confluence is preserved
IV	Involves the hepatic confluence, bile ducts are separated
V	Type I, II or III plus stricture of an isolated right duct

Figure 4, tableau 2 : Classification de Bismuth des sténoses biliaires bénignes. (12)

Une prothèse métallique totalement couverte peut être utilisée dans les sténoses localisées de plus de 2 cm de la confluence hépatique et quand la VBP sous la sténose dépasse 6 mm de diamètre (16). Les limites de l'utilisation d'une prothèse métallique sont les suivantes :

La sténose est souvent localisée dans la partie supérieure de la VBP et qui peut atteindre la confluence biliaire

La VBP au dessous de la sténose est non dilatée « le diamètre est non optimal pour mettre une prothèse métallique avec un risque de complications »

Le risque élevé de migration de la prothèse métallique couverte

La possibilité de développer une sténose dans la partie distale ou proximale de la prothèse métallique posée pour une longue durée.

Malgré ces limites, l'utilisation de prothèse métallique totalement couverte dans les sténoses biliaires post-cholécystectomie a été rapportée dans la littérature avec des résultats encourageants tel que, le nombre de geste endoscopique réduit, la durée du traitement est également réduite et un faible taux de récurrence à long terme. Cependant, d'autres études randomisées comparant les prothèses plastiques aux prothèses métalliques sont nécessaires (16, 17, 20, 22, 23).

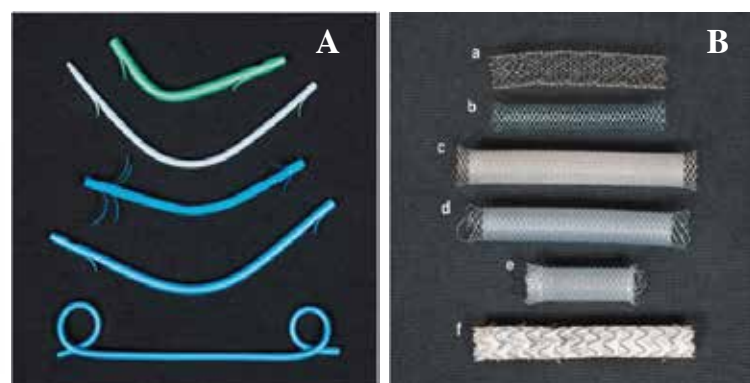


Figure 5 : les différents type et diamètres des prothèses biliaires plastiques (A) et métalliques (B) : a,b : non couvertes. c,d : partiellement couvertes. e,f : totalement couverte

La sténose biliaire est la complication la plus fréquente après la transplantation hépatique qui peut se révéler dans moins d'un mois (sténose précoce) ou plus d'un mois (sténose tardive).

On distingue les sténoses biliaires anastomotiques et non anastomotiques. Les sténoses anastomotiques sont les plus fréquentes (80%) et sont généralement uniques, courtes et qui se prêtent à un traitement endoscopique par dilatation au ballonnet puis la mise en place de stents plastiques, la résolution de la sténose est généralement obtenue au bout de 3 mois dans la majorité des cas (24,25,26). En revanche, la sténose biliaire anastomotique post transplantation d'installation tardive (> 1 mois) peut nécessiter un traitement endoscopique répété et prolongé par dilatation au ballonnet et la pose de prothèses plastiques (chaque 3 à 4 mois pendant 1 à 2 ans). Chez les patients présentant des sténoses biliaires anastomotiques après une transplantation hépatique, le traitement endoscopique par dilatation au ballonnet et la mise en place de stents plastiques s'est avéré plus efficace que la dilatation seule avec un taux de succès à long terme allant de 70% à 100% (12, 20, 27). Par contre, les sténoses biliaires non anastomotiques post-transplantation sont souvent dues à une thrombose de l'artère hépatique ou une autre cause d'ischémie, elles se développent en moyenne 10 mois après la transplantation. Ces sténoses sont généralement multiples et longues que les sténoses anastomotiques et se développent au niveau hilair et dans les voies biliaires intra-hépatiques. La prise en charge endoscopique de ces sténoses non anastomotiques nécessite plusieurs séances de dilatation et de calibrage avec une durée d'interventions plus longue par rapport aux sténoses anastomotiques dont le taux de réponse au traitement endoscopique à long terme ne dépasse pas les 50%. Le traitement endoscopique peut être considéré comme un bridge pour une autre transplantation hépatique (12,20,28).

Les autres sténoses biliaires anastomotiques post-chirurgicales comme : une hépatico-jéjunostomie avec montée d'une anse en Y, une cholédoco-jéjunale, une duodéno-pancréatectomie caudale et une résection hépatique peuvent être traitées endoscopiquement par CPRE avec un équipement supplémentaire tel que un endoscope spécifique (entéroscope) pour permettre d'accéder au site de la sténose en utilisant également un matériel adapté à cette anatomie « modifiée » (29).

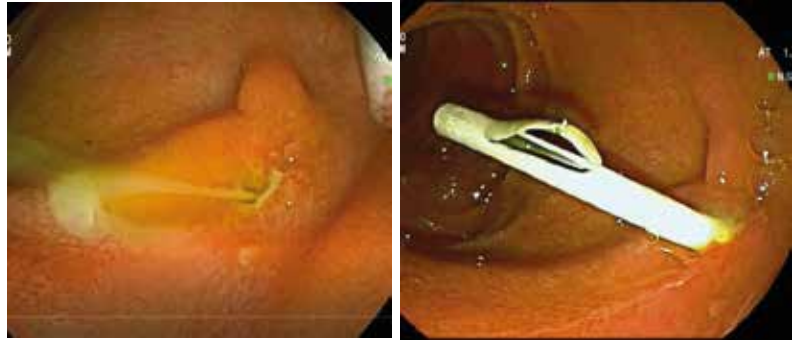


Figure 7 : Drainage endoscopique d'une sténose anastomotique (post-hépatéctomie droite) avec mise en place de stent plastique

B- Les sténoses biliaires non chirurgicales :

La pancréatite chronique constitue l'étiologie la plus fréquente de développer une sténose de la VBP distale dont les indications du drainage biliaire sont l'angiocholite, l'ictère et la persistance de la cholestase (plus d'un mois). La prise en charge endoscopique des sténoses biliaires liées à la pancréatite chronique est plus difficile que les autres sténoses biliaires bénignes, en particulier chez les patients avec une pancréatite chronique calcifiante qui nécessitent parfois une prise en charge chirurgicale. Le traitement endoscopique consiste à mettre en place de multiples prothèses plastiques qu'il faut changer chaque 3- 4 mois. Cependant, l'émergence de prothèse métallique totalement couverte a permis de codifier la prise en charge des sténoses biliaires post pancréatite chronique en raison de leur diamètre plus grand que les prothèses plastiques et la diminution du nombre de CPRE. En effet, une revue systématique et une méta-analyse ont montré qu'un drainage endoscopique des sténoses biliaires liées à la pancréatite chronique donne de meilleurs résultats en utilisant une prothèse métallique par rapport aux prothèses plastiques avec un succès de résolution de la sténose de 77% vs 30% après un an d'évolution et également un nombre réduit de CPRE (17, 31). Dans une étude prospective multicentrique et randomisée publiée en 2015 comparant la prothèse métallique totalement couverte avec de multiples prothèses plastiques dans la prise en charge des sténoses biliaires secondaire à la pancréatite chronique chez 60 patients randomisés en un groupe de patients ayant eu une seule **prothèse métallique et un autre groupe de patients ayant eu 3**

prothèses plastiques (10fr) initialement puis changées à 3 mois d'intervalle. Toutes les prothèses ont été retirées à 6 mois. L'étude a objectivé que le taux de succès de résolution de la sténose à 2 ans était de 92% dans le groupe avec prothèse métallique vs 90% dans le groupe prothèses plastiques sans différence significative. Les résultats de ces études ont montré l'efficacité de prothèse métallique dans la prise en charge des sténoses biliaires liées à la pancréatite chronique sans différence significative par rapport aux prothèses plastiques. (16,17, 32).

La CSP est une maladie choléstatique chronique caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et extra-hépatiques avec formation de sténoses biliaires responsable d'apparition de l'ictère, une angiocholite, une altération de la fonction hépatique et une diminution du taux de survie à long terme. Le traitement endoscopique a pour objectif de libérer l'obstacle afin de préserver la fonction hépatique. Il est indiqué chez les patients symptomatiques (ictère, prurit, angiocholite) avec la présence d'une sténose biliaire dominante à l'imagerie. Cette sténose est définie comme dominante si elle ne dépasse pas 1.5 mm dans la VBP et 1 mm en intra-hépatique et souvent associée à une dilatation biliaire d'amont. (30, 33). La prise en charge endoscopique des sténoses dominantes symptomatiques dans la CSP est basée sur la dilatation au ballonnet en première intention par un diamètre allant de 4 mm à 8 mm en fonction du diamètre de la voie biliaire de part et d'autre de la sténose. En effet, dans une étude évaluant de façon prospective les résultats à long terme du traitement endoscopique des sténoses dominantes symptomatiques chez 96 patients avec 500 dilatations au ballonnet, ils ont trouvé une amélioration des symptômes (ictère, prurit), de la fonction hépatique, un taux faible de complications et une survie sans transplantation plus longue (34). Dans une autre étude rétrospective comparant la pose de prothèse plastique vs dilatation au ballonnet chez les patients CSP symptomatiques avec sténose dominante. Les complications liées à la CPRE étaient plus fréquentes dans la pose de prothèse par rapport à la dilatation et il n'y avait pas de différence significative en termes d'efficacité. De ce fait, les auteurs préconisent la dilatation au ballonnet des sténoses dominantes

symptomatiques dans la CSP en première intention et ils réservent la pose de prothèse (le retrait doit être fait dans 1 à 2 semaines après la pose) dans de rares cas de sténoses réfractaires ou une récurrence précoce de la sténose après une dilatation au ballonnet (30,35,36). Les autres indications de pose de prothèse biliaire sont les lithiases de la VBP obstructives qui ne peuvent pas être retirées à cause de l'état clinique du patient (angiocholite grave, troubles d'hémostase...) et des facteurs techniques (matériels d'extraction défectueux, non disponible...). L'objectif de la pose de stent dans cette situation serait d'assurer d'abord un bon drainage biliaire et de faciliter secondairement l'extraction différée du calcul dont la taille diminuerait de moitié dans 2 à 6 mois après la pose de prothèse. (16,37).

3) Obstructions malignes : les sténoses biliaires d'origine maligne peuvent être classées en deux catégories en fonction de leur localisation :

Les sténoses biliaires malignes distales qui se développent dans la partie distale de la VBP et qui sont le plus souvent secondaires à un cancer de la tête du pancréas mais également dues aux autres cancers avec envahissement de la VBP distale tel que le cancer de la vésicule biliaire, envahissement ganglionnaire métastatique ou un cholangiocarcinome distal.

Les sténoses biliaires malignes proximales : le cholangiocarcinome (tumeur Klatskin) de la partie haute de la VBP est la cause la plus fréquente des sténoses hilaires (20% des sténoses biliaires malignes). D'autres cancers peuvent être à l'origine de l'obstruction de la région hilare comme le carcinome hépatocellulaire, le cancer de la vésicule biliaire et les métastases surtout du cancer colorectal.

Compte tenu de la prévalence en augmentation et le mauvais pronostic des sténoses biliaires malignes, un drainage biliaire endoscopique est souvent nécessaire par la pose de prothèse afin d'améliorer l'ictère et les symptômes associés surtout le prurit et de diminuer le taux de la bilirubine pour permettre une chimiothérapie et/ou radiothérapie. Le traitement endoscopique doit être précédé par un bilan d'opérabilité et d'extension.

4) Prise en charge des sténoses biliaires malignes distales :

Il est important de connaître le statut tumoral des patients ayant une sténose maligne distale de la VBP afin de distinguer entre une tumeur résécable et une tumeur non résécable. En effet, le drainage biliaire préopératoire n'est pas indiqué de façon systématique vu le risque élevé de complication. En effet, dans une étude prospective randomisée multicentrique comparant le drainage biliaire préopératoire suivi de chirurgie vs une chirurgie seule chez les patients ayant un cancer de la tête du pancréas, la survenue de complications graves était significativement plus fréquente chez les patients ayant bénéficié d'un drainage biliaire préopératoire par rapport à ceux ayant bénéficié d'une chirurgie seule (39% vs 74%). Cependant, il n'y a pas de différence significative en termes de mortalité et de durée d'hospitalisation entre les deux groupes. (38)

Le drainage biliaire préopératoire des sténoses biliaires malignes distales, quelle que soit l'étiologie, est indiqué en cas de : angiocholite, prurit intense intolérable, en cas d'une chimiothérapie néoadjuvante, une chirurgie retardée (plus de 2 semaines) et une bilirubinémie élevée ≥ 150 mg/l dont sa validité dans les indications du drainage préopératoire reste incertaine. (16,30).

Une fois l'indication du drainage est posée après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire, le drainage par voie endoscopique est le traitement de choix, il permet de définir la localisation et la sévérité de la sténose ainsi d'obtenir un bon cholangiogramme, ces paramètres permettront par la suite non seulement de la pose de prothèse mais également de choisir quel type de prothèse adaptée.

En effet, des études et méta-analyses ont montré que l'utilisation de prothèse métallique a permis de réduire la réintervention endoscopique, de réduire l'intervalle entre le drainage et la chirurgie, moins de complications ainsi qu'une longue durée de perméabilité biliaire et un délai de quelques jours de retard pour commencer une chimiothérapie néoadjuvante par rapport à la prothèse plastique. Finalement, la prothèse métallique totalement couverte de 10 mm de diamètre est la prothèse de choix dans le drainage biliaire préopératoire des sténoses biliaires distales. En ce qui concerne la résection chirurgicale après le drainage, la prothèse en place ne rend pas la résection R0 plus

difficile et n'augmente pas le risque de non-résécabilité locale, mais sa présence prolonge la durée de l'intervention chirurgicale (16,30, 39, 40, 41).

En revanche, la prise en charge des sténoses biliaires malignes distales non résécables est basée sur le drainage biliaire endoscopique qui est le traitement de choix par rapport aux autres techniques de drainage (percutané et chirurgical) du fait du faible risque de complications et d'une meilleure qualité de vie (16,42,43).

Ces auteurs ont comparé la pose de prothèse métallique avec la prothèse plastique dans le drainage palliatif des sténoses malignes basses de la VBP, ils ont trouvé une efficacité similaire à court terme du drainage entre ces deux types de prothèses, également, en termes de coût, il n'y a pas de différence significative. Cependant, la pose de prothèse métallique est associée à une meilleure qualité de vie, une survie prolongée, moins de complications et de réinterventions endoscopiques. De ce fait, l'association européenne (ESGE) recommande la pose de prothèse métallique dans le drainage palliatif des sténoses biliaires malignes extra-hépatiques. (16,44,45,46)

La prothèse métallique totalement couverte, en comparaison avec la non couverte, est associée un faible risque de progression tumorale et de formation de sludge, donc moins de risque d'occlusion, mais il y a un risque élevé de migration par rapport à la prothèse métallique non couverte. En ce qui concerne la cholécystite liée à la pose de prothèse métallique totalement couverte, des études rétrospectives ont montré qu'il y a un risque élevé de cholécystite aigüe si la prothèse couvre le canal cystique en comparaison avec la prothèse métallique non couverte et plastique (30). Cependant, des méta-analyses et d'autres études randomisées contrôlées n'ont pas trouvé de différence du risque de cholécystite entre la métallique couverte, non couverte et plastique. (30,47,48). En effet, les mesures préventives de cette complication étaient de mettre en place la prothèse au-dessous de l'abouchement du cystique chez les patients ayant une vésicule biliaire en place. En fin de compte, le traitement endoscopique palliatif des sténoses biliaires malignes distales est le traitement de choix, il est basé

sur la pose de prothèse métallique non couverte ou totalement couverte en fonction de l'expertise de l'endoscopiste avec des mesures préventives de complication post CPRE surtout la cholécystite en cas de pose de prothèse métallique totalement couverte. (16,30). (Figure 7)

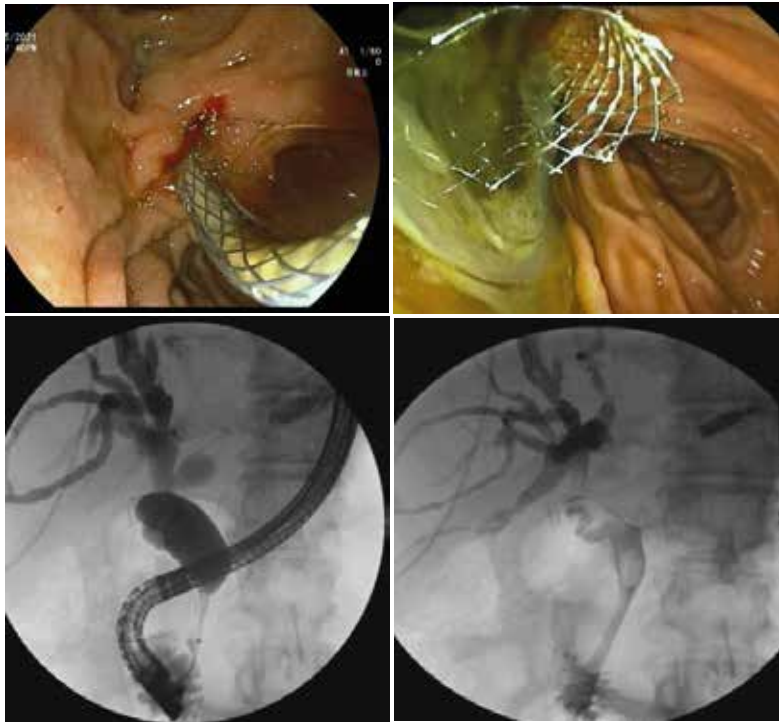


Figure 7 : drainage biliaire d'une sténose irrégulière de la VBP distale (ADK de la tête du pancréas localement avancé) par la mise en place d'une prothèse métallique non couverte.

5) Prise en charge des sténoses biliaires malignes proximales (Hilaires)

Le cholangiocarcinome est l'étiologie la plus fréquente des sténoses malignes de la région hilare dont le traitement curatif reste la résection chirurgicale, dont il faut évaluer sa résectabilité par des moyens radiologiques (TDM, IRM, PET/scan) et même parfois une exploration chirurgicale initiale. (49,50). Le drainage préopératoire de ces sténoses doit être discuté en réunion de concertation multidisciplinaire pour poser l'indication du drainage et la voie d'abord. En effet, les études dans la littérature ont montré que le drainage préopératoire est associé à un risque élevé de complications post- opératoires en particulier l'infection par rapport aux patients opérés d'emblée sans différence significative affectant la mortalité en post-opératoire.

(51,52). Néanmoins, d'autres études ont indiqué un drainage préopératoire dans certaines situations : en cas d'angiocholite, un futur foie restant moins de 30%, en cas d'embolisation portale, une chimiothérapie néoadjuvante et une malnutrition sévère (53,54,55). Il existe deux approches pour le drainage biliaire préopératoire : endoscopique et radiologique (percutané), le choix entre ces deux techniques dépend de l'expertise locale et de l'étendue de la tumeur hilare en se basant sur la classification BISMUTH (figure :8)

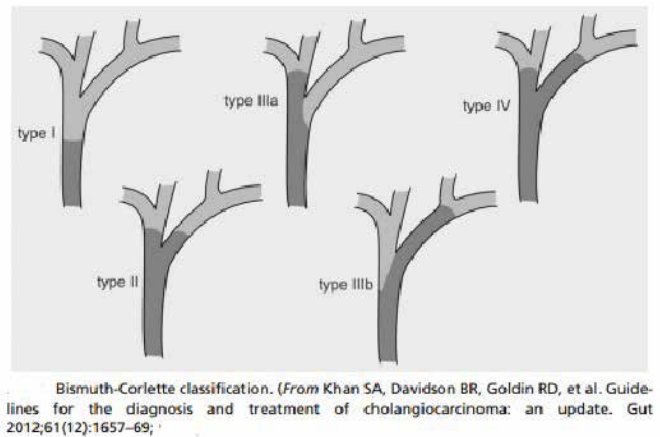


Figure 8 : classification Bismuth des sténoses malignes de la région hilare.

Cependant, Dans la littérature, il n'y a pas de consensus sur la supériorité d'une technique par rapport à l'autre dans le drainage préopératoire. Si le drainage endoscopique est effectué, la pose de stent plastique ou drain nasobiliaire sont préférés. La prothèse métallique est déconseillée dans le drainage préopératoire des tumeurs malignes hilaires vue la rareté d'études et le risque de rendre une éventuelle chirurgie curative impossible. (16,57,58).

Par contre, dans le drainage biliaire palliatif des sténoses malignes hilaires, le traitement endoscopique est indiqué en cas de Bismuth (I et II) et un drainage biliaire percutané ou en association avec la CPRE en cas de Bismuth III et IV en fonction de l'expertise locale et après la décision de la RCP. En général, un drainage biliaire de plus de la moitié du foie (≥50%) est associé à de meilleurs résultats avec une meilleure survie, tandis qu'un drainage de moins de 30% d'un segment hépatique atrophique est non bénéfique cliniquement et il est associé à un risque

plus élevé de développer une cholangite post-CPRE (30, 59). La prothèse métallique non couverte est à privilégier selon la littérature en cas de drainage palliatif des sténoses malignes hilaires, dont le « stenting » de façon bilatérale a permis d'avoir un faible taux de complications, une baisse plus importante de la bilirubine sans modification de la mortalité à 30 jours (60,61). Les deux techniques du « stent in stent » ou du « side by side » sont équivalentes en termes de succès d'efficacité prothétique et de difficulté de réintervention. Néanmoins, le choix entre ces deux techniques et un « stenting » uni ou bilatéral dépendra de l'expérience de l'opérateur et les données fournies par la cholangio-IRM. (62)

Conclusion :

Le « stenting » dans la prise en charge des sténoses biliaires dépend de plusieurs facteurs, entre autres, l'origine bénigne ou maligne de la sténose et sa localisation extra-hépatique ou péri-hilaire. La prise en charge des sténoses bénignes repose sur la mise en place de stents plastiques tous les 3 à 4 mois jusqu'à la résolution de la sténose (généralement pendant 12 mois) et l'utilisation de prothèse métallique totalement couverte dans le traitement des sténoses bénignes extra-hépatiques donne des résultats encourageants concernant leur efficacité et sécurité, mais leur utilisation est réservée dans certaines situations bien définies. Pour les sténoses malignes, il est indispensable d'évaluer la réséctabilité afin d'indiquer ou non un drainage préopératoire dans une RCP. La prothèse métallique est largement utilisée dans la prise en charge palliative des sténoses malignes dont le choix entre métallique non couverte et totalement couverte, uni ou bilatérale dépend de la localisation et l'extension de la sténose biliaire, en plus de l'expertise locale. La prothèse plastique garde sa place dans la prise en charge palliative des sténoses biliaires surtout en cas d'espérance de vie limitée et en cas de sténose suspecte de malignité sans confirmation histologique en particulier au niveau hilaire.

1. William S. Mc Cune, and al. Endoscopic Cannulation of the Ampulla of Vater: a preliminary report *Annals of*

surgery 1968; 167(5):752-756 2.

2. Classen M, Demling L. Endoskopische sphincterotomie der papilla vateri und steinextraktion aus dem ductus choledocus *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99:496-7.

3. Kawai K, Akasaka Y, and al. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974; 20:148-51.

4. Cotton and Joseph Leung. *Advanced Digestive Endoscopy: ERCP*. Edition 2005.

5. TC, Davis BR, et al. Endoscopic management of postcholecystectomy bile duct strictures. *J Am Coll Surg* 2008;206:918-23.

6. abłonska B, Lampe P. Iatrogenic bile duct injuries: Etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 4097- 104.

7. Petrozza JA, Dutta SK. The variable appearance of distal common bile duct stenosis in chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 1985;7:447-50.

8. Yadegar J, Williams RA, Passaro E Jr, Wilson SE. Common duct stricture from chronic pancreatitis. *Arch Surg*. 1980;115:582-6.

9. Wilson, C. et al. Hepatobiliary complications in chronic pancreatitis. *Gut* 30, 520-527 (1989).

10. Tischendorf, J. J. et al. Characterization, outcome and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am. J. Gastroenterol*. 102, 107-114 (2007).

11. Björnsson, E. et al. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol*. 99, 2281 (2004).

12. Zepeda-Gómez, S. & Baron, T. H. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. Benign biliary strictures: current endoscopic management 8, 573-581 (2011); published online 6 September 2011; doi:10.1038/nrgastro.2011.154.

13. Beata Jabłńska, Paweł Lampe. Iatrogenic bile duct injuries: Etiology, diagnosis and management. *World J Gastroenterol* 2009 September 7; 15(33): 4097-4104.

14. Draganov PV, Chauhan S, Wagh MS, et al. Diagnostic accuracy of conventional and cholangioscopy-guided sampling of indeterminate biliary lesions at the time of ERCP: a prospective, long-term

follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2012 ; 75 : 347-53.

15.Meining A, Chen YK, Pleskow D, et al. Direct visualization of indeterminate pancreaticobiliary strictures with probe-based confocal laser endomicroscopy: a multicenter experience. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 74 : 961-8.

16.Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated October 2017.

17.Asia-Pacific consensus guidelines for endoscopic management of benign biliary strictures

18.Draganov, P. et al. Long-term outcome in patients with benign biliary strictures treated endoscopically with multiple stents. *Gastrointest. Endosc.* 55, 680–686 (2002).

19.Kassab, C. et al. Endoscopic management of post-laparoscopic cholecystectomy biliary strictures. Long-term outcome in a multicenter study. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 30, 124–129. (2006).

20.the American Society for Gastrointestinal Endoscopy 0016-5107/\$36.00 <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2014.11.019>.

21.Guido Costamagna, MD, FACG and al. Endotherapy of postcholecystectomy biliary strictures with multiple plastic stents: long-term results in a large cohort of patients. the American Society for Gastrointestinal Endoscopy 0016-5107/\$36.00 <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.05.04>.

22.Clinical outcome of endoscopic covered metal stenting for the resolution of benign biliary stricture: A systematic review and meta-analysis. PMID: 27681297DOI: 10.1111/den.12742.

23.Metallic vs Plastic Stents for Benign Biliary Strictures—Reply. *JAMA.* 2016;316(5):540-541. doi:10.1001/jama.2016.7306.

24.Koneru B, Sterling MJ, Bahramipour PF. Bile duct strictures after liver transplantation: a changing landscape of the Achilles' heel. *Liver Transpl* 2006;12:702-4.

25.Pfau PR, Kochman ML, Lewis JD, et al. Endoscopic management of postoperative biliary complications in orthotopic liver transplantation. *Gastrointest Endosc*

2000;52:55-63.

26.Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl* 2006;12: 726-35.

27.Holt, A. P. et al. A prospective study of standardized nonsurgical therapy in the management of biliary anastomotic strictures complicating liver transplantation. *Transplantation* 84, 857 863 (2007).

28.Tung, B. Y. & Kimmey, M. B. Biliary complications of orthotopic liver transplantation. *Dig. Dis.* 17, 133–144 (1999).

29.Wang AY, Sauer BG, Behm BW, et al. Single-balloon enteroscopy effectively enables diagnostic and therapeutic retrograde cholangiography in patients with surgically altered anatomy. *Gastrointest Endosc* 2010;71:641-9.

30.Jason G. Bill, MDa , Daniel K. Mullady, MD. Stenting for Benign and Malignant Biliary Strictures. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* - (2018) <https://doi.org/10.1016/j.giec.2018.12.001>.

31.Siiki A, Helminen M, Sand J, et al. Covered self-expanding metal stents may be preferable to plastic stents in the treatment of chronic pancreatitis-related biliary strictures: a systematic review comparing 2 methods of stent therapy in benign biliary strictures. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:635-43.

32.Haapamäki C, Kylanpää L, Udd M, et al. Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs. covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2015;47:605-10.

33.Thosani N, Banerjee S. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis* 2014;18(4):899–911.

34.Gotthardt DN, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, et al. Endoscopic dilation of dominant stenoses in primary sclerosing cholangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointest Endosc* 2010;71(3):527–34.

35.Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) clinical guideline. *Endoscopy* 2017;49(6):588–608.

36. Ponsioen CY, Arnelo U, Bergquist A, et al. No superiority of stents vs balloon dilatation for dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2018;155(3):752–9.e5.
37. hammed N, Pinder M, Harris K. Endoscopic biliary stenting in irretrievable common bile duct stones: stent exchange or expectant management – tertiary-centre experience and systematic review. *Frontline Gastroenterol* 2016; 7: 176 – 186.
38. Van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas. *N Engl J Med* 2010;362(2):129–37.
39. Adams MA, Anderson MA, Myles JD et al. Self-expanding metal stents (SEMS) provide superior outcomes compared to plastic stents for pancreatic cancer patients undergoing neoadjuvant therapy. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 309 – 313.
40. Tsuboi T, Sasaki T, Serikawa M et al. Preoperative biliary drainage in cases of borderline resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 7968201.
41. Cavell LK, Allen PJ, Vinoya C et al. Biliary self-expandable metal stents do not adversely affect pancreaticoduodenectomy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1168 – 1173.
42. Artifon EL, Sakai P, Cunha JE et al. Surgery or endoscopy for palliation of biliary obstruction due to metastatic pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2031 – 2037.
43. Inamdar S, Slattery E, Bhalla R et al. Comparison of adverse events for endoscopic vs percutaneous biliary drainage in the treatment of malignant biliary tract obstruction in an inpatient national cohort. *JAMA Oncol* 2016; 2: 112 – 117.
44. Sawas T, Al Halabi S, Parsi MA et al. Self-expandable metal stents versus plastic stents for malignant biliary obstruction: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 256 – 267 e257.
45. Walter D, van Boeckel PGA, Groenen MJ et al. Cost efficacy of metal stents for palliation of extrahepatic bile duct obstruction in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 130 – 138.
46. Walter D, van Boeckel PGA, Groenen MJM et al. Higher quality of life after metal stent placement compared with plastic stent placement for malignant extrahepatic bile duct obstruction: a randomized controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 231 – 237.
47. Li J, Li T, Sun P et al. Covered versus uncovered self-expandable metal stents for managing malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *PloS One* 2016; 11: e0149066.
48. Saleem A, Leggett CL, Murad MH et al. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 321 – 327 e321–323.
49. Fuks D, Regimbeau JM. Place de la coelioscopie exploratrice en carcinologie hépatobiliaire. *J Chir* 2008 ; 145 : 16-9.
50. Nathan, H, Pawlik TM, Wolfgang CL, et al. Trends in survival after surgery for cholangiocarcinoma: a 30 year population-based SEER database analysis. *J. Gastrointest Surg.* 2007;11, 1488–1496; discussion 1496–1497.
51. Liu F, Li Y, Wei Y et al. Preoperative biliary drainage before resection for hilar cholangiocarcinoma: whether or not? A systematic review *Dig Dis Sci* 2011; 56: 663 – 672
52. Celotti A, Solaini L, Montori G et al. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1628 – 1635
53. Mansour, JC, Aloia TA, Crane CH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015;17, 691–699.
54. Uppal, D. S. & Wang, A. Y. Advances in endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the treatment of cholangiocarcinoma. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2015 Jun 25;7(7):675-87.
55. Olthof PB, Wiggers JK, Koerkamp BG et al. Postoperative liver failure risk score: identifying patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma who may benefit from portal vein embolization. *J Am Coll Surg* 2017; 225: 387 – 394
56. ers JK, Groot Koerkamp B, Cieslak KP et al. Postoperative mortality after liver resection for perihilar

cholangiocarcinoma: development of a risk score and importance of biliary drainage of the future liver remnant. *J Am Coll Surg* 2016; 223: 321 – 331.e321.

57. awashima H, Itoh A, Ohno E et al. Preoperative endoscopic nasobiliary drainage in 164 consecutive patients with suspected perihilar cholangiocarcinoma: a retrospective study of efficacy and risk factors related to complications. *Ann Surg* 2013; 257: 121 – 127.

58. Grünhagen DJ, Dunne DFJ, Sturgess RP et al. Metal stents: a bridge to surgery in hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2013; 15: 372 – 378

59. Vienne A, Hobeika E, Gouya H, et al. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume

assessment. *Gastrointest Endosc* 2010;72(4):728–35.

60. Puli SR, Kalva N, Pamulaparthi SR et al. Bilateral and unilateral stenting for malignant hilar obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 355 – 362

61. Hong W, Sun X, Zhu Q. Endoscopic stenting for malignant hilar biliary obstruction: should it be metal or plastic and unilateral or bilateral? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1105 – 1112

62. aitoh I, Hayashi K, Nakazawa T, et al. Side-by-side versus stent-in-stent deployment in bilateral endoscopic metal stenting for malignant hilar biliary obstruction. *Dig Dis Sci* 2012;57(12):3279–85.

Prostatic localization of a rectal adenocarcinoma: local extension or metastasis?

Salma Mechhor, Hicham El Bacha, Manal Cherkaoui Malki, Nadia Benzoubeir, Laaziza Ouazzani, Ikram Errabih
Service de Médecine B, Centre hospitalier universitaire Ibn Sina, Rabat, Maroc

ABSTRACT :

Introduction: We herein report a rectal adenocarcinoma metastasis to the prostate gland. The involvement of the prostate is unusual unless direct invasion occurs. It has been rarely reported in the literature

Case presentation: A 67-year-old man presented with low digestive symptoms (tenesmus, rectal bleeding and constipation) with episodes of acute urinary retention. Physical examination revealed a budding mass on rectal digital examination. Colonoscopy showed a mass, around 4 cm from the pectinate line. Pathology revealed a moderately differentiated adenocarcinoma. The magnetic resonance imaging (MRI) scan confirmed a large irregular tumor in the low rectum; it also showed a mass involving the prostate gland including the central and peripheral zones and the bladder base classified PIRADS 5; with the presence of a dividing border between the rectum and the prostate. The prostate biopsies confirmed the rectal adenocarcinomatous origin: neoplastic cells were positive for CDX-2 and CK20 and negative for prostate-specific antigen and estrogen receptor. A PET scan was performed it shows an increased focal FDG avidity in the left lobe of the prostate and a thickening in the posterolateral wall of the low rectum; it also excluded further metastatic locations.

Conclusion:

This case shows necessity of correct assessment of cancer extension and exhibits a rare isolated prostatic synchronous metastasis from a primary rectal adenocarcinoma. It stresses the role of imaging and immunohistochemical panel in the diagnosis.

Keywords: rectal Adenocarcinoma – synchronous metastasis- prostate

INTRODUCTION

Colorectal cancer is the third most common male cancer. Over 1.8 million new cases have been

reported in the world in 2018 [1]. Prostatic metastasis from a primary bowel adenocarcinoma has been rarely reported in the literature. We herein report a rare case of a metastasis from rectal adenocarcinoma to the prostate gland. We highlight the role of immunostaining and the positron emission tomography-computed tomography (PET scan) in the diagnosis.

CASE PRESENTATION

A 67-year-old man presented with tenesmus, rectal bleeding and constipation; with episodes of acute urinary retention. The patient's medical history included a type 2 diabetes, and a family history of colon adenocarcinoma which occurred in his uncle at the age of 67 years old.

The rectal digital examination revealed, an antero-lateral rectal budding mass, attached to deep planes at 2-3cm from the anal verge. Baseline blood tests were all normal.

Colonoscopy showed a friable budding mass, occupying one-third of the circumference, located at 4 cm from the pectinate line (Figure 1). The anal canal and the rest of the colon, including the caecum and terminal ileum, were normal. Pathology revealed a moderately differentiated adenocarcinoma.

We performed a metastatic workup. The computed tomography (CT) scan demonstrated a circumferential thickening of the left lateral wall of the lower rectum. Its lower pole was located about 4 cm from the anal verge, measuring 14 mm, spread over 3 cm, with discreet irregularity in the mesorectal fat and two small left mesorectal lymph nodes of 4 and 6 mm. there was no spread to other parts of the body (figure 2).

The magnetic resonance imaging (MRI) scan confirmed a large irregular tumor in the low rectum classified as T3,N1, Mx; it also showed a mass involving the prostate gland including the central and peripheral zones and the bladder base classified PIRADS 5; with

the presence of a dividing border between the prostate gland and the rectum (figure 3) . He underwent a trans-rectal ultrasound prostate biopsies; pathology confirmed the rectal adenocarcinomatous origin. Neoplastic cells were positive for CDX-2 and CK20 (strong, diffuse); identical to the original primary bowel carcinoma and they were negative for prostate-specific antigen and estrogen receptor (Figure 4). It was consistent with metastatic rectal carcinoma or a local invasion. A PET scan was performed and showed an increased focal FDG avidity in the left lobe of the prostate and a thickening in the posterolateral wall of the low rectum; it also excluded further metastatic locations. The prostate specific antigen (PSA) level was 0.71 ng/ml (normal range 0 to 4 ng/ml). Therefore, the diagnosis of metastatic colorectal adenocarcinoma of the prostate was established.

The case was discussed in multidisciplinary consultation meeting, the decision was made to perform a chemotherapy and radiation therapy. He received 6 sessions of chemotherapy with 5FU- ELOXATINE and 25 sessions of external-beam radiation therapy. The endoscopic evaluation after treatment showed a disappearance of the budding process giving way to a flat congestive area 6 mm in diameter and a radiation proctitis shown in Figure 6.

We have also proposed a strategy for cancer screening among siblings and children with a colposcopy each 5 years from the age of 45 years old.

DISCUSSION:

A study of 10,791 autopsies of cancer patients found 185 metastases to the prostate. The majority of these cases had other organ involvement: liver 90%, lung 75%. Hematological malignant diseases frequently spread to the prostate. [2]

Mai et al reported 6 patients with colonic adenocarcinoma spreading into the prostate [3]. They mimic prostatic or bladder adenocarcinoma, nevertheless the immunostaining and clinical history are helpful in the differential diagnosis.

Only few cases of prostatic metastasis from primary bowel adenocarcinomas have been reported (Table 1). All the documented cases were confirmed by

immunostaining with CD20 and CDX-2. Owens et al demonstrated 60% positivity for CDX2 in primary colorectal cancers versus 0% expression in primary prostate cancers [9]. In the reported cases the metastasis were metachronous; they occurred in an interval range of 14 months to 10 years. Our case, is the first reported synchronous metastasis, the prostate location can mimic an invasion of the prostate by the primary tumor. The MRI and the PET scan data help to differentiate between a local spreading and metastasis which impacts tumor staging (e.g Dukes C2 to Dukes D) and change prognosis and therapeutic approach. The tandem MRI and PET scan give accurate and precise information about localization, tumor staging, adding morphological to metabolic assessment. Primary malignancies that have reported metastasis to the prostate are malignant melanoma, lung, penis, larynx, pancreas and stomach [7]. The spread is probably hematogenous; the purported mechanism of dissemination of colorectal cancer cells may occur early in disease onset. The neoplastic cells nestle in the prostatic microenvironment, where they can be housed and have a dormancy period [8].

This case highlights the importance of advanced immunohistochemical and imaging techniques in differentiating tumor origin. This provides accurate diagnosis for appropriate treatment.

CONCLUSION:

This case exhibits the first reported case of isolated prostatic synchronous metastasis of rectal adenocarcinoma. It stresses the role of imaging and immunohistochemical panel in the management of the disease.

REFERENCES:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424
2. Zein, T. A., Huben, R., Lane, W., Pontes, J. E. and Englander, L. S.: Secondary tumors of the prostate. *J Urol*, 133: 615, 1985

- 3.Mai KT, Landry DC, Collins JP. Secondary colonic adenocarcinoma of the prostate histologically mimicking prostatic ducta adenocarcinoma. *Tumori*. 2002;88:341Y344
- 4.Berman JR, Nunnemann RG, Broshears JR, Berman IR. Sigmoid colon carcinoma metastatic to prostate. *Urology*. 1993 Feb;41(2):150-2
- 5..Schips L1, Zigeuner RE, Langner C, Mayer R, Pummer K, Hubmer G..Metastasis of an ascending colon carcinoma in the prostate 10 years after hemicolectomy. *J Urol*. 2002 Aug;168(2):641-2.
- 6.Gupta T1, Laskar SG, Thakur M, Desai S, Shrivastava SK, Dinshaw KA, Agarwal JP. Isolated prostatic metastasis from primary sigmoid colon carcinoma. *Indian J Gastroenterol*. 2004 May-Jun;23(3):114-5.
- 7.Fady R Youssef, Leanne Hunt, Pieter D Meiring, Danesh R Taraporewalla, Robin Guptaand et al. Metastasis of a cecal adenocarcinoma to the prostate five years after a right hemicolectomy: a case report. *J Med Case Reports*. 2011; 5: 223.;
- 8.Kang A1, Lee JH, Lin E, Westerhoff M. Metastatic colon carcinoma to the prostate gland. *J Comput Assist Tomogr*. 2013 May-Jun;37(3):463-5
- 9.Owens CL, Epstein JI, Netto GJ. Distinguishing prostatic from colorectal adenocarcinoma on biopsy samples: the role of morphology and immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med*.2007;131:599Y603
- 10.Bissell MJ, Labarge MA. Context, tissue plasticity, and cancer: are tumor stem cells also regulated by the microenvironment *Cancer Cell*. 2005;7:17Y23



Figure 2: Computed tomography (CT) images demonstrating the circumferential thickening of the left lateral wall of the lower rectum (white arrow)



Figure 3: MRI images showing a tumor in the low rectum and a mass involving the prostate gland without any contiguity

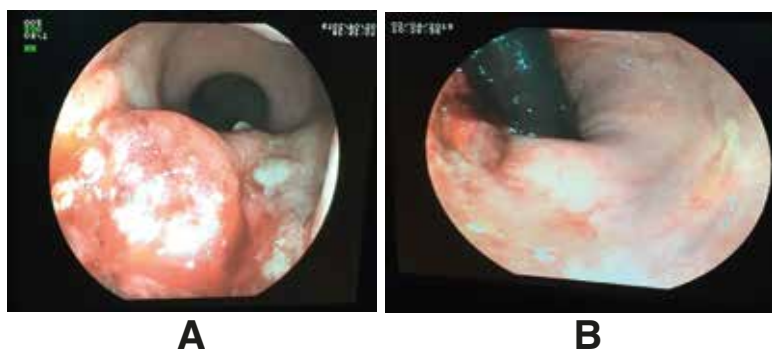


Figure 1 : Endoscopic image of a friable budding mass at 4 cm from the : pectinate line : a) Direct vision b) Rectal retroversion

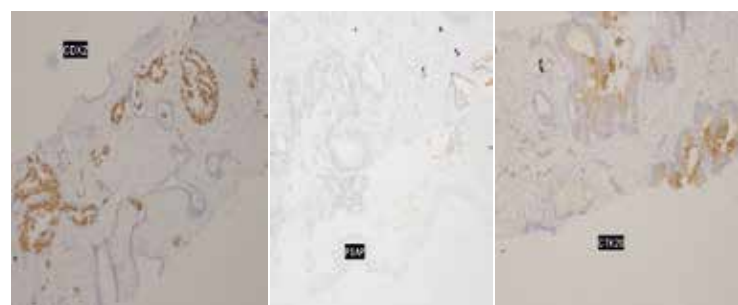


Figure 4 : Neoplastic cells positive for CDX-2 and CK20 identical to the original primary bowel carcinoma and negative for PSA .

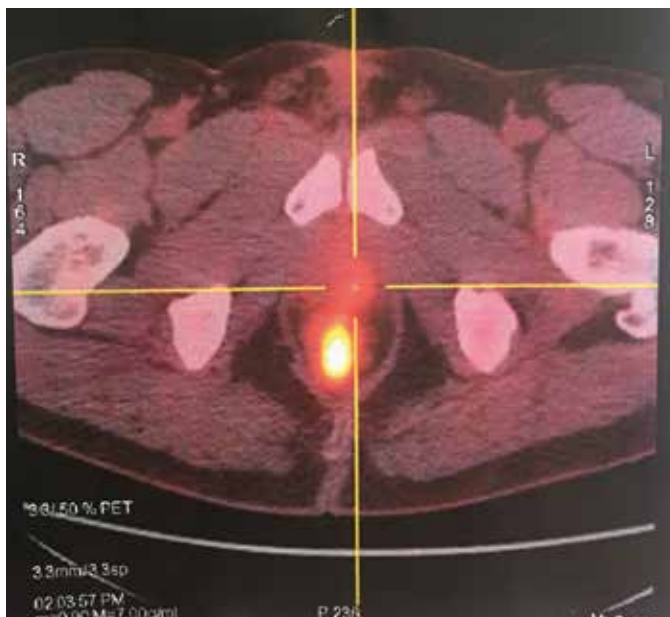


Figure 5 : PET showing an increased focal FDG avidity in the left lobe of the prostate and a thickening in the posterolateral wall of the low rectum

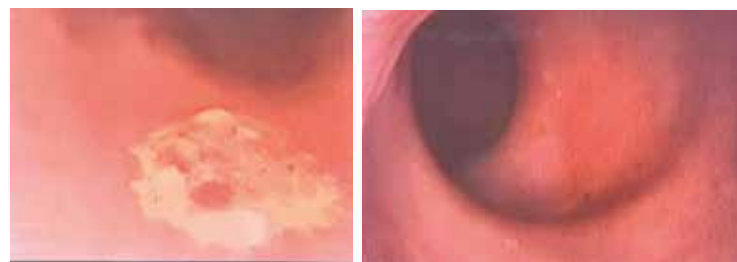


Figure 6 : The endoscopic evaluation after treatment : Disappearance of the budding process giving way to a flat congestive area (A) and a radiation proctitis (B)

Author	Age	Primary site	Stage	Rec	Interval	Symptom	Operation and prostat metastasis treatemnt	Adjuvant therapy	Outcome
1 Jennifer R and al	75Y	Sigmoid	NS	M	14M	Hematuria, recurrent urinary infections,	Resection of the sigmoid , adherent small bowel and bladder dome. Cystoprostatec-tomy, partial urethrectomy, and ileal conduit urinary diversion were performed.	Chemo,Rad	Disease free at fourteen months follow up
2 Luigi S and al	80Y	Ascending colon	Dukes B2	M	10Y	Acute urinary retention	Partial resection of the ascending colon Transurethral prostatectomy , External beam radiation therapy	NS	NS
3 Gupta T and al	38Y	Sigmoid		M	4Y		Sigmoid resection Chemo	Chemo	Disease-free three years follow up
4 Fady R Youssefet and al	54Y	Caecum	Dukes C1	M	5Y	Abdominal pain and vomiting , lower urinary tract symptoms	Hemicolectomy, Radical pelvic exenteration	Chemo	NS
5 Arnold Kang and al	70Y	Sigmoid	Dukes D	M	4Y	NS	Sigmoid colectomy , pulmonary wedge resections Chemo. Rad	Chemo	NS

NS: Not stated; Rec: Recurrence; M: metachronous; S: synchronous; Rad: Radiation; Chemo: Chemotherapy

Y : years; M: Month

Table I : Characteristics of the patients with prostat metastasis from colorectal cancer

Mélanome anorectal primitif révélé par des métastases hépatiques (À propos d'un cas)

O.Bahlaoui, M.Rihi, F.Haddad, M.Tahiri, W.Hliwa, A.Bellabah, W.Badre
Service d'Hépatogastro-Entérologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca

RÉSUMÉ :

Le premier cas du mélanome anorectal a été publié par Moore en 1857(1). Il s'agit d'une pathologie très rare, représentant 1,5 % de tous les mélanomes et moins de 1 % des cancers anorectaux (2). Il s'agit de la localisation la plus fréquente après les mélanomes de la peau et de la rétine. Son pronostic est redoutable à cause de la survenue précoce de métastases (3). Nous rapportons ici le cas d'une patiente qui présentait un foie multinodulaire secondaire dont la recherche du primitif a conduit à la découverte d'un mélanome anorectal. Les possibilités thérapeutiques étant limitées, la patiente a reçu des soins palliatifs.

INTRODUCTION

Les mélanomes malins sont des tumeurs malignes qui se développent à partir du système pigmentaire. La localisation anorectale se caractérise par sa rareté, l'absence de standards quant à la prise en charge et par son pronostic sombre.

PATIENT ET OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'une patiente, âgée de 59 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, adressée dans notre structure pour prise en charge d'un foie secondaire découvert sur une TDM abdominale demandée par son médecin traitant.

L'anamnèse a noté que cette patiente présentait des épisodes de rectorragies de faible abondance et intermittentes depuis 4 mois, sans autres signes digestifs ni extra digestifs associés. Ceci évolue dans un contexte d'altération profonde de l'état général (amaigrissement non chiffré, asthénie profonde et anorexie). L'examen clinique retrouvait une patiente avec un Performans status à 3, une hépatomégalie à l'examen abdominal.

La TDM abdominale montrait de multiples nodules hépatiques (Figure 1)

Le toucher rectal permettait de palper une lésion d'environ 2 cm de diamètre située à 2-3 cm de la marge anale.

Sur le plan biologique les marqueurs tumoraux CA125, CA19.9 et ACE étaient négatifs.

La coloscopie a montré une formation polypoïde à surface noirâtre sessile de 2 cm de diamètre à 3 cm de la marge anale faisant évoquer un mélanome (Figure 2-4).

Nous avons réalisé une Ponction biopsie échoguidée des nodules hépatiques vus sur la TDM abdominale (Figure 4).

L'étude histologique a montré une prolifération tumorale maligne indifférenciée pigmentée faisant discuter un mélanome. Un complément immunohistochimique a montré que les cellules tumorales exprimaient les récepteurs HMB45 (+) et PS100 (+), confirmant ainsi le diagnostic.

Dans le cadre du bilan d'extension, la TDM thoraco-pelvienne a montré des lésions osseuses lytiques vertébrales étagées (figure 5) intéressant également les os du bassin.

Après avoir discuté le dossier dans un staff de concertation pluridisciplinaire de cancérologie digestive, la décision fut de mettre la patiente sous soins palliatifs.

DISCUSSION

Le mélanome malin est une tumeur maligne formée à partir des cellules productrices de mélanine (mélanocytes) situées dans les couches profondes de l'épiderme.

Le mélanome anorectal primitif est une tumeur rare représentant 1,5 % de tous les mélanomes et moins de 1 % des cancers anorectaux, de pronostic redoutable à cause de la survenue précoce de métastases (2,3). La dissémination hématogène est extrêmement fréquente et souvent précoce. 20 à 30 % des patients ont des métastases au moment du diagnostic. Le foie

et les poumons sont les plus touchés (4).

La moyenne d'âge de survenue se situe vers 50 ans avec une égale fréquence des deux sexes (6-8). Notre patiente était âgée de 59 ans. Sur le plan clinique, la symptomatologie n'est pas spécifique. Les signes les plus fréquemment retrouvés sont les rectorragies dans 75 % des cas. Le syndrome rectal ainsi que les troubles du transit qui sont observés dans 50 % des cas (2, 3, 7, 9,10).

À l'examen proctologique, le mélanome anorectal primitif se présente dans plus de la moitié des cas comme une tumeur ulcéro-végétante ou une lésion polypoïde et pédiculée de couleur noirâtre (2,11). Le mélanome anorectal primitif s'implante de part et d'autre de la ligne pectinée. Il se développe à partir des mélanocytes normalement présents dans l'épithélium malpighien de la zone pectinée et dans l'épithélium transitionnel au-dessus de la ligne pectinée. En ce qui concerne les localisations rectales de la maladie, il s'agit souvent de tumeurs développées aux dépens du canal anal et qui ont secondairement infiltré la sous-muqueuse rectale (5). Le diagnostic est affirmé par étude histologique. Les mélanomes anorectaux primitifs se présentent comme des proliférations de cellules fusiformes ou de cellules rondes (2, 3,9) avec la mise en évidence de pigments de mélanine après coloration de Fontana-Masson (6). Dans les formes achromiques, l'immunohistochimie trouve une place de choix dans la confirmation du diagnostic, en montrant une positivité aux anticorps anti-protéine S 100 et l'anticorps anti-HMB 45 (5). Dans notre observation, l'étude immunohistochimique a confirmé le diagnostic. L'écho-endoscopie permet d'apprécier l'envahissement pariétal ainsi que l'atteinte ganglionnaire péri-rectale [29] facilitant ainsi l'évaluation de l'envahissement locorégional (5, 12,13).

La dissémination hématogène est fréquente et souvent précoce : 20 à 30 % des patients ont des métastases au moment du diagnostic. Le foie et les poumons sont les plus touchés. D'autres organes peuvent être concernés notamment le cerveau, l'os et la peau (5,14). Notre patiente avait des métastases hépatiques et osseuses au moment du diagnostic.

Plusieurs classifications du mélanome anorectal primi-

tif ont été proposées. La classification de Slingluff classe le mélanome en 3 stades évolutifs : Stade I (atteinte locale) Stade II (atteinte locale avec métastases ganglionnaires régionales) et Stade III (métastases à distance) (15). Notre patiente était ainsi classée stade III de la classification de Slingluff.

La chirurgie est le traitement de choix des mélanomes anorectaux primitifs, mais ses modalités d'exérèse, localisée avec ou sans curage ganglionnaire, ou amputation abdomino-périnéale, restent controversées (2, 3, 15, 16,17). La présence ou l'absence de métastases ganglionnaires n'a pas montré de différence significative sur le pronostic (15).

L'exérèse locale est associée à un faible taux de morbidité avec des conséquences moindres sur les fonctions locales, en préservant le sphincter anal. Par contre, l'AAP est associée à un fort taux de morbidité associé à une atteinte fonctionnelle (18-20). Les rares études faites ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative concernant la survie chez les patients traités par AAP et exérèse locale (21). Toutefois l'AAP demeure la méthode la plus utilisée dans ce genre de tumeurs car elle permet d'éviter les récives (15).

La radiothérapie est utilisée à titre palliatif pour les tumeurs jugées inextirpables, en cas de récives ou dans un but antalgique (2,3).

On sait que certains mélanomes, y compris le mélanome AR, contiennent des mutations BRAF et c-KIT à des taux variables selon le site anatomique, qui peut prédire un avantage du traitement avec des inhibiteurs de ces mutations génétiques dans l'avenir. Pour le mélanome anorectal métastatique, aucun protocole thérapeutique systémique standard n'est bien établi et la plupart des protocoles des chimiothérapies utilisées (Dacarbazine ,cisplatine en combinaison avec interferon alpha et l'interleukine 2) sont basés sur des régimes conçus pour les patients avec des mélanomes cutanés métastatiques. De nouveaux protocoles de chimiothérapie, incluant Dacarbazine, Cisplatine, Carmustine et Tamoxifène semble donner des résultats encourageants avec un taux de réponse de 50% rapportés sur de petites séries de patients (5, 22,23).

CONCLUSION

Le pronostic du mélanome anorectal primitif est effroyable à cause de la survenue précoce de métastases. Le taux de survie à 5 ans tous stades confondus est inférieur à 10 % quel que soit le type de traitement proposé (2,24).

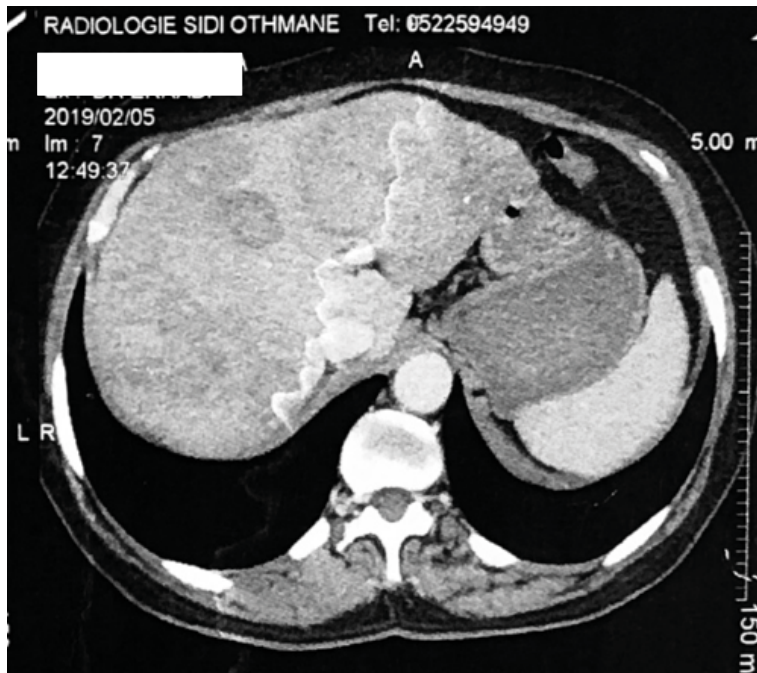


Figure 1 : TDM abdominale montrant de multiples nodules hépatiques (flèche noire).



Figure 5 : TDM pelvienne montrant des lésions lytiques vertébrales étagées.

REFERENCES

1. Moore WD. Recurrent melanosis of the rectum after previous removal from the verge of the anus in a man aged sixty-five. *Lancet* 1857;1:290e294
2. Melhouf MM, El Amrani N, Mathieu-Daude H, Dibois JB. les mélanomes malins anorectaux. À propos de 5 cas: revue de la littérature. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1995; 3: 209-12
3. Jabri L, Zamiaty S, Iraqi A. Mélanome malin anorectal primitif. A propos d'un cas et revue de la littérature. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1998; 34: 40-3.
4. Chen JT, Dahmash NS, Ravin CE, Heaston DK, Putman CE, Seigler HF, Reed JC. Metastatic melanoma in the thorax: Report of 130 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1981 Aug; 137(2):293-8.
5. Haddad F, Nadir S, Benkhaldoun L, Alaoui R, Cherkaoui A. Mélanome anorectal primitif. *Presse Med.* 2005;34(2):85- 8.
6. Mounadif M, Guennoun N, Alioua A, et al. Le mélanome malin ano-rectal primitif. À propos d'une observation. *Maghreb Médical* 1998; 323: 32-3.
7. Rohr S, Sadok H, Dai B, Meyer Ch. Les mélanomes malins ano-rectaux. À propos de 2 nouveaux cas. *J Chir* 1992; 129: 320-3.
8. Hoang C, Ferry J, Le Charpentier Y, Charbit L, Gisselbrecht C, Dubost C. Mélanome primitif du rectum. *Gastroenterol Clin Biol* 1981; 5: 445-51.
9. Alaoui R, Mounadif M, Baghdad M, Jamil D,

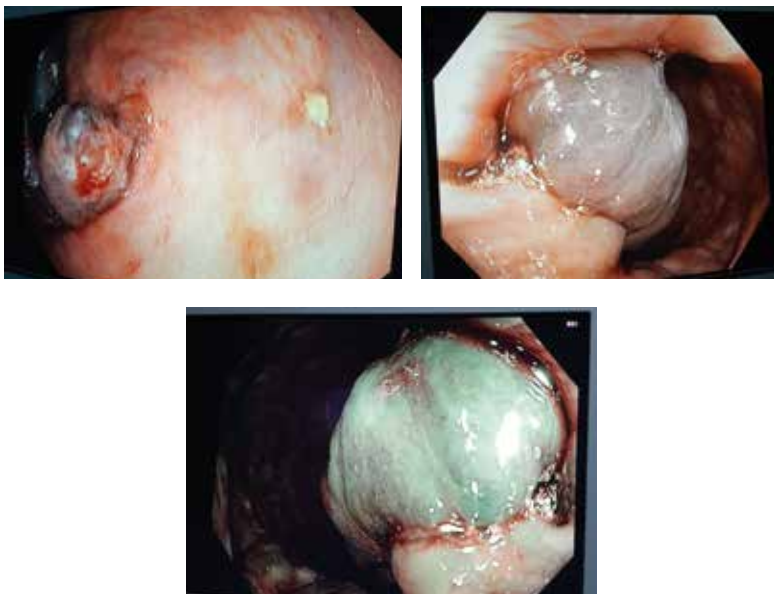


Figure 2 à 4 : images endoscopiques montrant une lésion polypoïde à surface noirâtre faisant évoquer un mélanome anorectal (flèches noires).

- Cherkaoui A. Le mélanome anorectal primitif. A propos d'un cas. *Rev Mar Méd Santé* 1989; 11: 61-3.
10. De Calan L, Gandet O, Legue E, Portier G, Ozoux Jp, Brizon J. Les mélanomes ano-rectaux primitifs. Présentation de 3 cas. *Chirurgie* 1984; 110: 292-6.
11. Benchellal ZA, Grossetti D, Michenet P, Maitre F. Mélanome ano-rectal. À propos d'une récidive lointaine. *Ann Chir* 1996 ;50:356.
12. Dube P, Elias D, Bonvalot S, Spatz A, Lasser P. Mélanome primitif ano-rectal. À propos de 19 cas. *J Chir* 1997, 134: 3-8.
13. Sashiyama H, Takayama W, Miyazaki W, Makino H, Matsushita K, Shimada H, et al. The diagnostic value of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging for anorectal malignant melanoma: report of a case. *Surg Today* 2003; 33: 209-13.
14. Cope R, Debou JM. Les mélanomes malins du canal anal. A propos de 8 patients et revue de la littérature. *Chirurgie* 1991; 117: 431-6.
15. Giulia Malaguarnera^{1,7}, Roberto Madeddu², Vito Emanuele Catania³, Gaetano Bertino⁴, Luca Morelli⁵, Rosario Emanuele Perrotta⁶, Filippo Drago⁷, Michele Malaguarnera^{1,7} and Saverio Latteri³ *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 9), pp: 8785-8800
16. Molino D, Perrotti P, Antropoli C, Vicinanza L, Gragnaniello A, Bottino V et al. Primary ano-rectal melanoma. *Chir Ital* 2000; 52: 329- 34.
17. Yap LB, Neary P. A comparaison of wide local excision with abdominoperineal resection in anorectal melanoma. *Melanoma Res* 2004; 14: 147-50.
18. Cacopardo B, Pinzone M, Berretta S, Fisichella R, Di Vita M, Zanghì G, Cappellani A, Nunnari G, Zanghì A. Localized and systemic bacterial infections in necrotizing pancreatitis submitted to surgical necrosectomy or percutaneous drainage of necrotic secretions. *BMC Surg.* 2013; 13:S50. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-13-S2-S50>.
19. Slingsluff CL Jr, Vollmer RT, Seigler HF. Anorectal melanoma: clinical characteristics and results of surgical management in twenty-four patients. *Surgery.* 1990; 107:1–9.
20. Buissin D, Sterle A, Schmiegelow P, Wassenberg D, Ambe PC. Primary anorectal malignant melanoma: a rare but aggressive tumor: report of a case. *World J Surg Oncol.* 2015; 13:12. <https://doi.org/10.1186/s12957-014-0419-z>.
21. Bullard KM, Tuttle TM, Rothenberger DA, Madoff RD, Baxter NN, Finne CO, Spencer MP. Surgical therapy for anorectal melanoma. *J Am Coll Surg.* 2003; 196:206–11. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(02\)01538-7](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(02)01538-7).
22. Kim KB, Sanguino AM, Hodges C, Papadopoulos NE, Eton O, Camacho LH, et al. Biochemotherapy in patients with metastatic anorectal mucosal melanoma. *Cancer* 2004;
23. Terada R, Ito S, Kobayashi M, Akama F, Tsujimura M, Ooe H. Anorectal melanoma: successful treatment by surgical excision and combination chemioimmunotherapy. *Hepatogastroenterology* 2002;
24. Rika F, Fumitake H, Takahiro Y, et al. Malignant melanoma of the anorectum: report of four cases. *Surg Today* 2002; 32: 555-8.

ASCITE A EOSINOPHILES : A PROPOS D'UNE OBSERVATION AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE YALGADO OUEDRAOGO

HOSPITALIER UNIVERSITAIRE YALGADO OUEDRAOGO

Nonvignon Carrel Abdias ABOUE1, Franckly DJERABET LE MBAINDOYOM1, Kounpiélimé Sosthène SOMDA1,3, Aboubacar COULIBALY1,3, Arsène Roger SOMBIE1,3, Alain BOUGOUMA2,3

1 Service d'hépatogastroentérologie du centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo

2 Service d'endoscopie diagnostique et interventionnelle du centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo

3 Unité de formation et de recherche en sciences de la santé, université Joseph Ki-Zerbo

RÉSUMÉ :

La gastro-entérite à éosinophiles est une maladie rare, de cause inconnue, survenant le plus souvent chez l'adulte jeune ou l'enfant. Elle est caractérisée par une infiltration du tractus digestif par des polynucléaires éosinophiles. La forme clinique avec ascite est originale et traduit une atteinte prédominante sur la séreuse digestive. Nous rapportons le cas d'une patiente de 37 ans qui a présenté une ascite récidivante à répétition, isolée, non fébrile et riche en éosinophiles.

Mots-clés : ascite à éosinophiles, gastro-entérite à éosinophiles

INTRODUCTION

La gastro-entérite à éosinophiles est une maladie rare de cause inconnue. Elle est caractérisée par une infiltration de la paroi du tractus digestif par des polynucléaires éosinophiles. La forme avec ascite est rare et se manifeste lorsque l'infiltration prédomine sur la séreuse. L'ascite dans ce cas est riche en protéines et en éosinophiles [1].

Nous rapportons une observation au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo.

PATIENTE ET OBSERVATION

Mme E.O., 37 ans, a été reçue en consultation en Novembre 2019 pour distension abdominale. A l'anamnèse, on notait une douleur épigastrique secondairement généralisée à tout l'abdomen survenant par crises, très intenses et rebelles aux antalgiques habituels ainsi que des vomissements évoluant depuis 2 mois.

Il était noté dans ses antécédents 4 épisodes d'ascite récidivante associés à des hyperleucocytoses avec les éosinophiles variant entre 1.000 et 3.726/mm³ pour une valeur normale inférieure à 750. Il n'y avait pas de notion d'allergie alimentaire ou médicamenteuse ou d'atopie connue.

A l'examen clinique, on notait un abdomen distendu par une ascite de moyenne abondance, isolée non fébrile évoluant depuis 2 mois. Le reste de l'examen physique était normal.

L'examen du liquide d'ascite a mis en évidence un liquide citrin, riche en protéides (61 g/L) et en cellules (2100 leucocytes/mm³ dont 93% d'éosinophiles), stérile et sans cellule maligne.

La biologie révélait une hyperleucocytose (14.200 leucocytes/mm³) avec hyperéosinophilie (18 % des leucocytes soit 2556 éosinophiles/mm³) et une CRP élevée à 12 mg/L.

L'imagerie abdomino-pelvienne a mis en évidence une ascite de moyenne abondance sans lésion d'organes. L'endoscopie digestive haute mettait en évidence une muqueuse macroscopiquement normale. Des biopsies étagées ont été réalisées et les résultats de l'examen histologique ne montraient pas d'infiltrat éosinophile.

Une corticothérapie a entraîné rapidement une régression de l'ascite.

L'hémogramme de contrôle à la fin du traitement était normal.

Avec un recul de 15 mois, la patiente, toujours suivie dans le service en ambulatoire, se porte bien. L'échographie abdomino-pelvienne réalisée en date du 13 Mars 2021 était normale.

DISCUSSION

La gastro-entérite à éosinophiles est une pathologie rare, bénigne, décrite pour la première fois en 1937 par Kaijser. Elle rassemble la gastrite, l'entérite, la colite et l'ascite à éosinophiles. Bien que la physiopathologie soit encore incomplètement élucidée, on soupçonne une réaction inflammatoire d'hypersensibilité.

Les manifestations cliniques dépendent de la distribution de l'infiltration le long du tractus digestif. En fonc-

tion de la couche histologique atteinte, trois grands types anatomocliniques ont été décrits par Klein :

si l'infiltration prédomine dans la muqueuse, les signes cliniques sont des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une diarrhée avec malabsorption et parfois une entéropathie exsudative ;

si la couche musculaire est atteinte, les symptômes obstructifs sont souvent au premier plan ;

l'atteinte séreuse est associée à une ascite riche en éosinophiles et occasionnellement à une effusion pleurale.

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui repose sur 3 critères :

l'existence d'une symptomatologie gastro-intestinale ;

la présence d'une infiltration limitée à la paroi digestive ;

l'absence de facteur causal [1].

En effet, il faudra le distinguer d'avec de nombreux diagnostics différentiels. L'atteinte séreuse est rare (10 %) et elle entraîne des crises douloureuses abdominales aiguës avec une ascite riche en éosinophiles précédée de ballonnements peu spécifiques [3].

Dans notre contexte épidémiologique, il s'agit d'un diagnostic difficile et rarement évoqué [4]. Les crises douloureuses associées à l'hyperéosinophilie ont fait évoquer de prime abord une parasitose intestinale. L'ascite isolée a d'abord fait penser à une tuberculose péritonéale.

Chez notre patiente, le diagnostic a finalement été retenu devant la biologie du liquide d'ascite, l'hyperéosinophilie sanguine.

Le diagnostic de certitude est classiquement obtenu à l'examen histologique des biopsies faites par voie endoscopique. Elles doivent être nombreuses ; en effet, l'infiltration peut être transitoire, focale et de profondeur inégale. Leur sensibilité est ainsi diminuée en cas d'atteinte sous-muqueuse, musculaire ou séreuse. Elles ne sont pas spécifiques non plus car il n'y a pas de consensus sur le seuil pour le compte d'éosinophiles au-delà duquel le diagnostic peut être retenu [1]. La négativité des biopsies n'exclue donc pas le diagnostic.

L'évolution des gastroentérites à éosinophiles est

imprévisible avec généralement une symptomatologie intermittente entrecoupée de périodes de rémission. Etant donné la rareté de la maladie, les données concernant les options thérapeutiques sont rares. Un traitement empirique par corticostéroïdes est recommandé dans les cas sévères et/ou récidivants, par exemple avec la prednisone avec une dose de charge variable selon les auteurs pendant deux semaines et ensuite un sevrage sur deux semaines. Bien que les données de la littérature à ce sujet soient limitées, il semble qu'une réponse soit observée chez la majorité des patients. Le succès du traitement est évalué par un suivi clinique (diminution des symptômes) et biologique (diminution de l'éosinophilie sanguine > 50 %). L'efficacité est habituelle et souvent spectaculaire de la corticothérapie.

CONCLUSION

Les ascites sont des épanchements liquidiens péritonéaux dont les étiologies sont multiples et variables. Dans notre contexte épidémiologique, les étiologies sont dominées par la cirrhose, la tuberculose péritonéale et la carcinose péritonéale. Le clinicien doit néanmoins savoir évoquer et rechercher des causes rares d'ascite, dont l'ascite à éosinophiles afin d'éviter une errance diagnostique à son patient et permettre une prise en charge précoce.

REFERENCES

1. Burgmann K, Brunel C, Sempoux C, Ribl C, Godat S, Morapdour D, et al. Gastroentérite à éosinophiles. *Rev Médicale Suisse*. 2016;12(8):1430-3.
2. Zhou HB, Chen JM, Du Q. Eosinophilic gastroenteritis with ascites and hepatic dysfunction. *World J Gastroenterol*. 2007;13(8):1303-5.
3. Pinte L, Baicuș C. Causes of eosinophilic ascites – A systematic review. *Rom J Intern Med*. 1 juin 2019;57(2):110-24.
4. Sombié R, Bougouma A, Lamien Sanou A, Lompo O, Bonkougou G, Sermé K, et al. La gastro-entérite à éosinophiles avec ascite. À propos de deux observations en milieu tropical africain. *J Afr Hépatogastroentérologie*. déc 2008;2(4):174-6.

La ponction biopsie hépatique transpariétale

S. Boulajaad, Pr Krati

Service d'Hépatogastroentérologie CHU Mohamed VI Marrakech

INTRODUCTION

La ponction biopsie hépatique (PBH) est un examen qui permet une étude histologique du parenchyme hépatique. Elle a un intérêt dans l'évaluation de la fibrose, dans le diagnostic étiologique de la cytolysse inexplicée, dans certaines maladies de surcharge et dans les lésions secondaires....Cependant c'est un examen invasif avec un risque de complications notamment hémorragiques.

C'est pourquoi la PBH n'est prescrite que lorsque le reste du bilan (histoire clinique, biologie, échographie, scanner, IRM, tests non invasifs) ne permet pas de conclure à un diagnostic précis, et pour guider les décisions thérapeutiques.

La ponction biopsie hépatique est un examen invasif non exempt de complications, habituellement réalisée par voie transpariétale en l'absence de contre-indications.

PRINCIPE :

Il existe deux types de ponction biopsie hépatique

- La biopsie transpariétale :
Elle se pratique sous anesthésie locale et consiste à prélever un fragment de foie sur le côté droit à travers la peau entre deux côtes à l'aide d'un trocart de biopsie hépatique.

- La biopsie transjugulaire :
Elle se fait sous anesthésie locale chez des malades à jeun et couché sur le dos. Un cathéter est introduit dans la veine jugulaire interne, le plus souvent la droite, et est ensuite guidé sous contrôle télévisé dans une veine hépatique droite. Puis une aiguille à biopsie de 45 cm de long est glissée jusqu'à l'extrémité distale du cathéter. L'aiguille est ensuite poussée dans le parenchyme hépatique avec aspiration à l'aide d'une seringue préalablement remplie de sérum physiologique du fragment hépatique qui est recueilli dans la seringue reliée à l'aiguille.

INDICATIONS :

Diagnostic :

- Association de plusieurs maladies parenchymateuses du foie.
- Anomalies des tests hépatiques d'origine indéterminée.
- Fièvre d'étiologie indéterminée.
- Anomalies focales ou diffuses sur les examens d'imagerie.
- Tests non invasifs non concluants

Pronostic : évaluation pronostique d'une hépatopathie connue.

Recherche : développement de thérapeutiques en fonction des résultats histologiques

CONTRE-INDICATIONS DE LA PBH TRANSPARIÉTALE :

Les troubles de la coagulation :

- TP < 50%
- Plaquettes < 60000 elmts/mm³
- TCA allongé > à 1,5 N

Un obstacle biliaire extra-hépatique.

Une angiocholite

Une ascite cliniquement décelable

L'absence de coopération du patient

Kyste hydatique non traité

L'amylose

Foie vasculaire : foie cardiaque, péliose, maladie veino-occlusive, maladie de Rendu-Osler

Emphysème

Insuffisance rénale en hémodialyse (thrombopathies souvent associées)

MODE DE RÉALISATION:

Matériel (figure 1-figure 3) :

Anesthésique local type Xylocaine à 2 % ;

Compresse stériles ;

Seringues ;

Gants stériles ;

Kit de biopsie hépatique (scalpel, mandrin, seringue) ;

Antiseptique dermique type Bétadine ;

Sérum physiologique ;
 Solution de fixation pour le matériel de biopsie Formol
 Flacons stériles étiquetés.



Figure 1 : Matériel nécessaire pour la réalisation d'une PBH transpariétale



Figure 2 : Kit de biopsie hépatique

Conditions :

- Peut être réalisée en ambulatoire en hôpital du jour ou en hospitalisation de 24H
- Pas de recommandations pour le jeûne strict
- Petit déjeuner léger peut être recommandé : diminuer risque de ponction vésiculaire et de malaise lié à l'hypoglycémie
- Sédation légère par Midazolam intrarectal 0,5 mg/kg améliore l'acceptabilité de l'examen
- Opérateur expérimenté aidé d'une infirmière

-Patient coopérant et consentant

Précautions :

- Interrompre la prise d'anti-agrégants plaquettaires 10 jours avant la PBH et peut être repris directement après le geste.
- Interrompre les anti-vitamine K 3 à 5 jours avant la PBH et reprise possible 72H après le geste
- Interrompre HBPM 24H avant le geste et reprise 12H après le geste
- Abstention d'un effort physique intense ou voyage en zone sanitaire précaire durant la semaine suivant le geste
- L'administration de sulfate d'atropine par voie sous-cutanée avant le geste permet de diminuer le risque de choc vagal

Technique :

- Une échographie récente pour s'assurer de la taille du foie, de sa position ainsi que de celle de la vésicule biliaire, et pour rechercher une lésion focale.
- Le malade est placé en décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche modéré, le bras droit en abduction maximale.
- Les limites du foie sont déterminées par la percussion et la palpation.
- Le point de ponction est idéalement déterminé par l'échographie, sinon il se situe en pleine matité hépatique sur la ligne médio-axillaire sur le 8ème espace intercostal droit
- Désinfection de la peau, cet espace est infiltré plan par plan à l'aide d'un anesthésique local jusqu'à la capsule de Glisson, l'aiguille passant au bord supérieur de la côte inférieure.
- Une petite incision cutanée est effectuée.
- L'aiguille à biopsie est introduite dans l'espace intercostal, puis le patient bloque sa respiration au cours du temps expiratoire.
- Un seul passage est habituellement suffisant pour obtenir un fragment biopsique de qualité satisfaisante
- Le fragment biopsique doit être immédiatement immergé dans quelques millilitres de liquide fixateur idéalement le formol à 10 %.



Figure 3 : Biopsie hépatique dans un flacon stérile contenant du Formol pour fixation

NB : il est recommandé après une ponction blanche d'effectuer le deuxième passage avec repérage échographique.

CONDITIONS :

- Peut être réalisée en ambulatoire en hôpital du jour ou en hospitalisation de 24H
- Pas de recommandations pour le jeûne strict
- Petit déjeuner léger peut être recommandé : diminuer risque de ponction vésiculaire et de malaise lié à l'hypoglycémie
- Sédation légère par Midazolam intrarectal 0,5 mg/kg améliore l'acceptabilité de l'examen
- Opérateur expérimenté aidé d'une infirmière

COMPLICATIONS :

Peuvent survenir dans les premières heures suivant la PBH

- La douleur : fréquente 20 à 30 % des cas
- Le malaise vagal : 0,4 % à 2 % des cas
- L'hémorragie intra-péritonéale : 0,35 à 0,5 % des cas
- L'hématome intra-hépatique et l'hématome sous-capsulaire :
- L'hémobilie : rare 0,06 % des cas
- Complications infectieuses : angiocholite, bactériémie
- La péritonite biliaire
- Le pneumothorax

-La ponction d'autres organes (colon, rein) : varie entre 0,09 % et 0,19 %

-La fistule artério-veineuse : assez fréquente présente chez environ 5,4 % des cas

SURVEILLANCE :

-Après la PBH, le patient doit rester à jeun pendant 2 heures, et allongé pendant 6 heures.

-Aucun intérêt du décubitus latéral droit par rapport au décubitus dorsal après la PBH pour réduire le risque d'hématome.

-Une surveillance de la tension artérielle et de l'absence d'hémorragie est effectuée régulièrement.

-Injection de paracétamol en cas de douleurs

CONCLUSION

La PBH est un examen invasif qui voit ses indications de plus en plus diminuer devant l'avènement des nouveaux tests non invasifs mais reste indispensable au diagnostic étiologique et bilan pronostique de nombreuses atteintes hépatiques non virales en particulier dans le cadre d'hépatite auto-immune ou dans le suivi de transplantés hépatique.

RÉFÉRENCES

- 1- Association Française pour l'Etude du Foie et Société Nationale Française de Gastroentérologie, Recommandations ponction biopsie hépatique, afef-snfge-mars_2002
- 2- Jean-François Cadranel, Que reste-t-il des indications de la-ponction biopsie hépatique ? Association française de formation médicale continue gastro-hépatologie, Post'U (2011) 231-238
- 3- Cadranel JF, Nousbaum JB, Hanslik B, ANGH, AFEF, CREGG Évaluation des recommandations pour la pratique clinique de la ponction biopsie hépatique. Résultats d'une étude multicentrique. JFHOD 2011.
- 4- Halfon P, Bourliere M, Deydier R, et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study. Am J Gastroenterol 2006;101: 547-55.
- 5- Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). Hepatology 2000; 32:477-481.
- 6-Buckley A, Petrunia D. Practice guidelines for liver biopsy. Canadian Association of Gastroenterology. Can J Gastroenterol 2000; 14:481-482.

LA NOUVELLE ALLIANCE PROBIOTIQUES & PRÉBIOTIQUE

Lactobacillus helveticus, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium bifidum, FOS

PROBIOSTM STIM[®]

Double protection

Aide à favoriser
l'équilibre de la flore
intestinale

Participe à renforcer
les défenses naturelles

Poids net: 15g

x 10



3 milliards
"UFC" / sachet

COOPER
PHARMA

PROBIOSTM STIM[®]

LA FORCE D'UN SYMBIOTIQUE

COMPLÉMENT ALIMENTAIRE, N'EST PAS UN MÉDICAMENT. A PARTIR D'UN AN.

 **COOPER**
PHARMA

LE CHOLANGIOMYOCARCINOME

C. Dassouli, F. Lairani, K. Krati
Service d'hépatogastroentérologie CHU Mohamed VI de Marrakech

INTRODUCTION

Le cholangiocarcinome, tumeur maligne développée aux dépens de l'épithélium tapissant les voies biliaires, est une pathologie rare représentant 3% de l'ensemble des cancers digestifs (1). Son incidence est en nette augmentation partout dans le monde (2). Le cholangiocarcinome (CC) constitue un groupe hétérogène de tumeurs classées en fonction de leur localisation anatomique en deux groupes : intrahépatique (CCI) et extrahépatique (CCE) réparti en périhilaire (CCPH) et distal (CCD) (3). A noter que les tumeurs de la vésicule biliaire en sont exclues.

Son pronostic est sombre, d'une part, par son diagnostic souvent tardif à un stade avancé, la difficulté d'obtenir une preuve histologique et d'autre part, du fait d'une localisation complexe rendant la chirurgie, seul traitement curatif, souvent impossible (seulement 20 % des patients opérables au diagnostic) (4).

Le caractère silencieux et asymptomatique de ces tumeurs, en particulier à leur stade précoce, associé à leur hétérogénéité inter et intratumorale ainsi que leur chimiorésistance compromettent significativement l'efficacité des options thérapeutiques actuelles. Par ailleurs de nouvelles données sur la deuxième ligne et les mutations tumorales actionnables devraient permettre prochainement d'autres possibilités thérapeutiques (2)

EPIDEMIOLOGIE :

Le cholangiocarcinome est une pathologie rare, représentant 3% de l'ensemble des cancers digestifs, et 10 à 15% des cancers primitifs du foie, au deuxième rang après les carcinomes hépatocellulaires.

Les taux d'incidence sont comparables en Europe, en Australie et en Amérique du nord, compris entre 0,6 et 1,0 pour 100 000 chez l'homme et 0,1 et 0,3 pour 100 000 chez la femme. Les taux rapportés dans les états d'Asie du Sud-est et aux États-Unis sont deux fois plus importants. Cette différence est probablement due à des variations d'exposition à des facteurs de risque spécifiques, en particulier aux parasitoses biliaires

(transmises principalement par la consommation de poisson cru contaminé) et la prévalence du VHB/VHC (2-5). L'âge moyen au diagnostic est de 65 ans, les formes précoces avant 40 ans sont rares et doivent faire rechercher des facteurs de risque associés. Il existe une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.2 à 1.5 (4-6).

Les cancers biliaires continuent d'avoir un pronostic sombre, sans grande amélioration sur les 30 dernières années en termes de résecabilité ou de diagnostic précoce, avec des taux de survie relative à 1, 3 et 5 ans de 25%, 10% et 7% (2).

FACTEURS DE RISQUE :

Bien que la plupart des cholangiocarcinomes soient considérés de novo, il existe des facteurs de risque dûment établis (7). Ces facteurs de risque ont, pour point commun, de favoriser une inflammation chronique au niveau de l'épithélium des voies biliaires.

- Cholangite sclérosante primitive : maladie chronique cholestatique de cause inconnue caractérisée par une atteinte inflammatoire, fibrosante et destructrice des voies biliaires intra et extra hépatiques. Les patients atteints de CSP ont une incidence de 15% de CC, soit un risque accru de 398 fois par rapport à la population générale. Chez ces patients, le CC est généralement diagnostiqué précocement au cours de la quatrième décennie de la vie et jusqu'à 50 % des CC sont détectés au cours de la première année du diagnostic de CSP (8,9). Ce risque augmente davantage en cas d'association de la CSP à une colite inflammatoire chronique essentiellement la rectocolite hémorragique.

- Dilatations kystiques congénitales des voies biliaires : Maladie congénitale caractérisée par des dilatations kystiques des voies biliaires intra et/ou extrahépatiques, classées selon la classification de Todani en 5 types, dont le type V correspond à la maladie de Caroli. Ces patients ont 10 à 50 fois plus de risque de développer un cholangiocarcinome intra ou extra hépatique.

- L'infection par les douves *Opistorchis viverrini*, et *Clonorchis sinensis* dans les zones exposées, particulièrement en Asie (la plus forte prévalence étant en Thaïlande, avec une infection de 9,4 % de la population), sont un facteur de risque majeur de cholangiocarcinome (OR : 27), la contamination étant liée à la consommation de poisson cru.
- Autres facteurs incriminés : Hépatite virale B , Hépatite virale C , Alcool , tabagisme ; lithiase intrahépatique , lithiase du cholédoque , la cirrhose , Toxiques (Asbestos , thorotrast) ..

MECANISME DE CARCINOGENESE BILIAIRE :

Les différentes étapes de la carcinogénèse biliaire ont été déterminées au cours des maladies biliaires inflammatoires comme la cholangite sclérosante primitive, la lithiase intrahépatique ou les parasitoses biliaires, qui, si elles ne représentent pas les situations les plus fréquentes, sont celles qui ont été les plus étudiées. (10)

Les modifications les plus précoces consistent en une surexpression des gènes de l'inflammation, tels iNOS, COX-2 ou IL-6, et des récepteurs de facteurs de croissance, dont certains sont des protooncogènes, comme cMet, le récepteur de l'HGF, ou c-erbB2, de la famille des récepteurs de l'EGF (EGFR). L'IL-6 est produite de façon constitutive par les cellules de cholangiocarcinome, et stimule de manière autocrine les voies de survie (p38) dans ces cellules. Plus tardivement, au stade de carcinome in situ, d'autres récepteurs sont surexprimés, comme EGFR, le récepteur de type 1 de l'IGF (IGF-1R) et les récepteurs des estrogènes.

À ce stade apparaissent des mutations d'oncogènes comme K-ras ainsi que des inactivations génétiques et épigénétiques des gènes suppresseurs de tumeurs comme p53, Smad4, PTEN ou E-cadhérine. À un stade encore plus tardif, la surexpression de molécules de surface comme MUC1 favorise la dissémination des cellules tumorales.

A titre d'exemple, il a été possible de mettre en évidence dans les canaux biliaires des patients atteints de cholangite sclérosante primitive, une surexpression de iNOS .

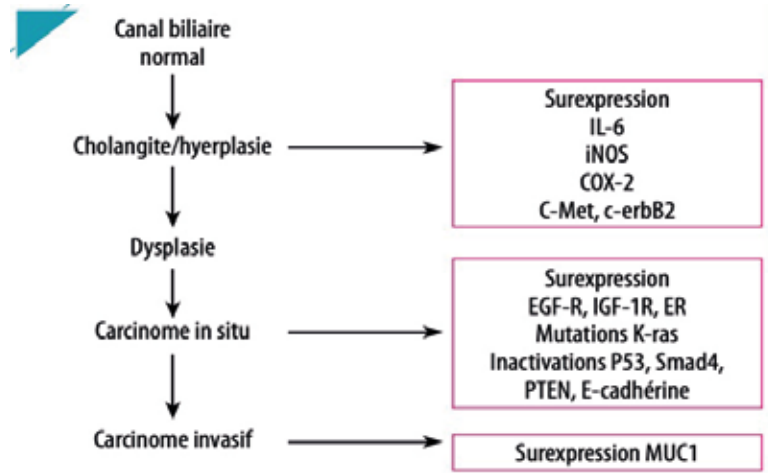


Figure 1 : Modèle de carcinogénèse biliaire

CLASSIFICATIONS :

Compte tenu de l'hétérogénéité des cholangiocarcinomes, plusieurs classifications ont été proposées ; Les cholangiocarcinomes peuvent être classés selon la localisation anatomique, le modèle de croissance macroscopique, les caractéristiques microscopiques.

Classification anatomique des cholangiocarcinomes (11) :

Le cholangiocarcinome est divisé sur des critères anatomiques en 2 grandes catégories (figure 2) :

Les cholangiocarcinomes extra-hépatiques, qui incluent les cholangiocarcinomes périhilaires (ou tumeurs de Klatskin : appellation de moins en moins utilisée) et les cholangiocarcinomes de la voie biliaire distale ;

Les cholangiocarcinomes intra-hépatiques ou périphériques, qui sont définis comme des tumeurs intraparenchymateuses développées à partir de la deuxième segmentation des voies biliaires.

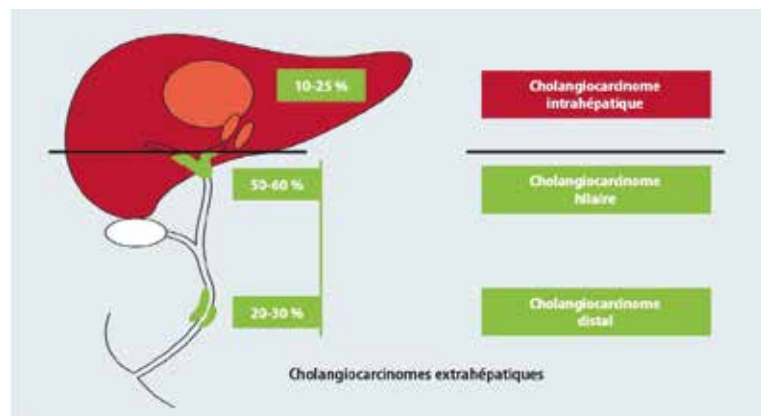


Figure 2 : classification anatomique des cholangiocarcinomes (11)

Classification macroscopique du Liver Study Group of Japan (10)

Cette classification se base sur le modèle de croissance de la tumeur, permettant une étroite corrélation avec les caractéristiques radiologiques, et décrit trois types principaux de CC, qu'ils soient intra ou extrahépatiques : mass-forming (MF), periductal infiltrating (PI) et intraductal growth (IG) (Figure 3)

Le type mass-forming (MF) est défini par une masse intraparenchymateuse bien limitée, arrondie, appelée tumeur nodulaire

Le type periductal infiltrating (PI) à infiltration péricanalaire se caractérise par une extension tumorale qui infiltre la paroi biliaire réalisant un épaississement pariétal diffus, généralement sténosant.

Le type Tumeur intraductal growth (IG) : tumeur intracanaulaire papillaire qui se développe dans la lumière du canal biliaire

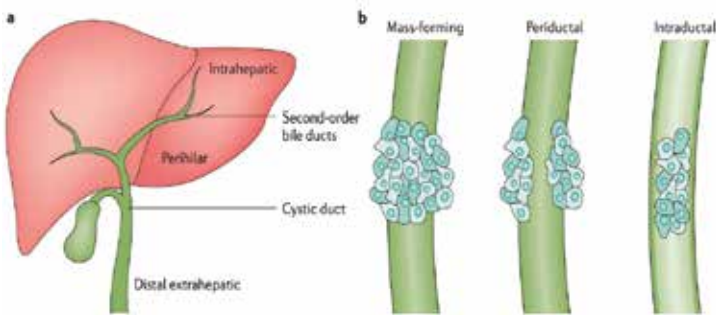


Figure 3: classification macroscopique des cholangiocarcinomes (7)

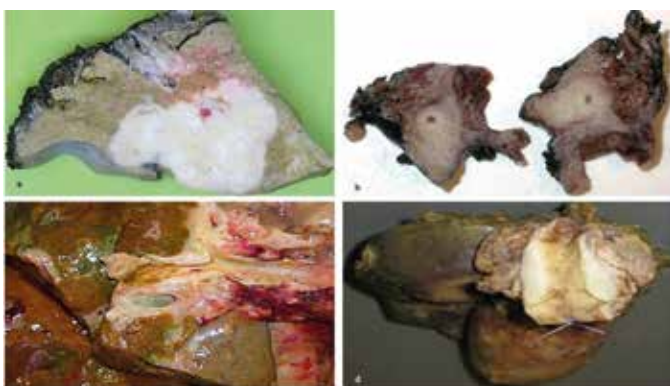


Figure 4 (5) : Macroscopie des CC a= masse intrahépatique (mass forming) b= type infiltration péricanalaire (canal cholédoque) c=CC périhilaire d= CC distal

Classification histologique des cholangiocarcinomes (12-14) :

La plupart des CC (> 90 %), quels que soient leur type macroscopique, répondent à des proliférations adéno

carcinomateuses de différenciation variée. Traditionnellement, ces adénocarcinomes sont simplement classés en bien, modérément ou mal différenciés. Des variantes rares existent également, notamment squameuses, adénosquameuses, mucineuses, à cellules claires, lymphoépithéliales, mucoépidermoïdes et sarcomateuses.

L'OMS (the WHO) divise les tumeurs épithéliales malignes des canaux intrahépatiques en 4 catégories, mais cette classification a été modifiée dans la 7e édition de l'AJCC, puis à nouveau dans la 8e édition de l'AJCC ainsi que dans le protocole CAP (Tableau 1a).

Pour les tumeurs épithéliales malignes des canaux extrahépatiques, l'OMS, la 8eme édition de l'AJCC et le protocole de lutte contre le cancer CAP 2018 utilisent tous la classification indiquée dans le tableau 1b.

Histologic classification of malignant epithelial tumors of the intrahepatic ducts		
WHO 2010 ⁵	AJCC 7th Edition ¹⁸	AJCC 8th Edition and CAP 2018 ^{4,15}
Intrahepatic cholangiocarcinoma	Cholangiocarcinoma	Intrahepatic cholangiocarcinoma
Intraductal papillary neoplasm with an associated invasive carcinoma	Bile duct cystadenocarcinoma	Intraductal papillary neoplasm with an associated invasive carcinoma
Mucinous cystic neoplasm with an associated invasive carcinoma	Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma	Mucinous cystic neoplasm with an associated invasive carcinoma
Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma	High-grade neuroendocrine carcinoma, small cell or large cell type	Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma
		Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma, small cell or large cell type

Tableau 1a : classifications histologiques des cholangiocarcinomes intrahépatiques

Histologic classification of malignant epithelial tumors of the extrahepatic ducts

- Adenocarcinoma
 - Adenocarcinoma, biliary type
 - Adenocarcinoma, intestinal type
 - Adenocarcinoma, gastric foveolar type
 - Mucinous adenocarcinoma
 - Clear cell adenocarcinoma
 - Signet ring cell carcinoma
- Intraductal papillary neoplasm with an associated invasive carcinoma
- Mucinous cystic neoplasm with an associated invasive carcinoma
- Adenosquamous carcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (small cell or large cell type)
- Mixed adenoneuroendocrine carcinoma
- Undifferentiated carcinoma

Tableau 1b : classification histologique des cholangiocarcinomes extrahépatiques

PRESENTATION CLINIQUE :

La présentation clinique du cholangiocarcinome dépend de sa localisation. Les CCE présentent généralement des signes d'obstruction biliaire (ictère, prurit, urines foncés et selles décolorées, allant à l'angiocholite), l'amaigrissement et les douleurs abdominales, lorsqu'elles sont présentes, témoignent généralement d'un stade avancé non résecable. (16)

En revanche les CCI sont généralement asymptomatiques, de découverte fortuite à l'occasion d'une imagerie abdominale ou d'anomalies du bilan hépatique.

Les principaux symptômes possibles sont l'asthénie et l'amaigrissement. Peu de patients sont ictériques et l'angiocholite est rare. Chez les patients atteints de CSP, les cholangiocarcinomes se déclarent généralement par l'accentuation de la cholestase et la détérioration de l'état général. Entre 5 et 10 % des cancers biliaires sont multifocaux ou métastatiques au diagnostic. Le diagnostic est parfois réalisé à partir de la manifestation d'une lésion secondaire. (17-18)

IMAGERIE :

L'imagerie est essentielle au diagnostic positif et différentiel (diagnostic cyto/histologique parfois difficile), au bilan d'extension et à la planification du traitement. Elle doit déterminer le niveau d'obstruction des voies biliaires, l'envahissement hépatique, vasculaire, ganglionnaire et métastatique. (15).

Bien que l'échographie conventionnelle soit le premier examen réalisé, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique avec injection de gadolinium et séquence de diffusion et un scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté avec étude aux trois temps vasculaires représentent les examens de référence pour le bilan initial.

ECHOGRAPHIE ABDOMINALE : doit faire partie du bilan initial en cas de suspicion de cholangiocarcinome, elle permet de détecter la présence, l'étendue et l'emplacement de l'obstruction biliaire dans environ 90% des cas, d'identifier les masses intrahépatiques et d'aider au diagnostic différentiel avec les autres causes d'obstruction biliaire (17).
LIMITES : tumeur infiltrante, de petite taille, périhilaire. L'apparence variera selon le modèle de croissance (18) :

Masse intrahépatique : masse homogène d'échogénéicité intermédiaire avec un halo hypoéchogène périphérique de parenchyme hépatique comprimé. Elles ont tendance à être bien délimitées mais de contour irréguliers et sont souvent associées à une rétraction capsulaire qui, si est présente, est permet de distinguer les cholangiocarcinomes des autres tumeurs hépatiques.

Forme infiltrante péricanalaire : les tumeurs sont généralement associées à un canal biliaire rétréci ou dilaté sans masse bien définie.

Forme intracanalaire : les tumeurs sont caractérisées par des altérations du calibre des canaux, généralement une ectasie canalaire avec ou sans masse visible. Si une masse polypoïde est observée, elle est généralement hyperéchogène par rapport au foie environnant

L'échographie de contraste ultrasonore (ECUS) a montré une certaine capacité à faire la distinction entre le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome intrahépatique sur la base des résultats d'un anneau périphérique se rehaussement à la phase artérielle, qui peut être observé jusqu'à 50 % dans le cholangiocarcinome intrahépatique (16 ,19) (Figure 7)

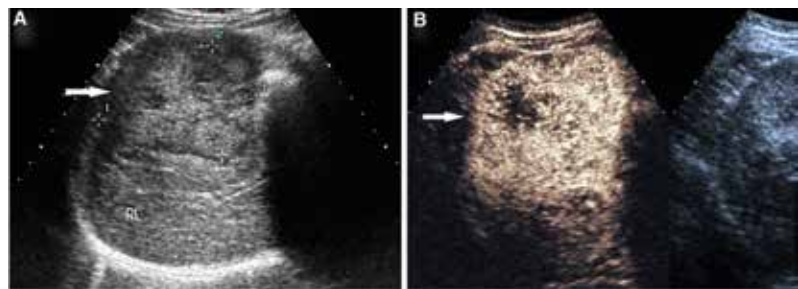


Figure 5 : A= masse solide hypoéchogène hétérogène de 80x55 mm au niveau du lobe droit du foie B=Phase artérielle : anneau de rehaussement périphérique (19)

TOMODENSITOMÉTRIE ABDOMINALE :

La tomodensitométrie (TDM) peut identifier des masses intrahépatiques, détecter des métastases ganglionnaires et identifier l'étiologie de l'obstruction des voies biliaires dans la majorité des cas. (18)

Le cholangiocarcinome intrahépatique et le carcinome hépatocellulaire apparaissent tous deux sur la tomodensitométrie (TDM) sous forme de masses hypodenses à limites généralement irrégulières. Le cholangiocarcinome intrahépatique peut être différen-

-cié du carcinome hépatocellulaire par la captation du produit de contraste initialement périphérique en couronne puis progressive du temps artériel au temps veineux du fait du caractère fibreux des CCI.

Cette fibrose ralentit en effet la captation du produit de contraste au temps artériel et le retient plus longtemps au temps portal et tardif, alors que le carcinome hépatocellulaire se caractérise par un rehaussement rapide pendant la phase artérielle et un lavage au temps portal et tardif (16).

La précision rapportée de la tomodensitométrie conventionnelle et de la tomodensitométrie hélicoïdale de première génération pour détecter les tumeurs et prédire la résecabilité était assez faible, plus récemment, la tomodensitométrie multidétecteur (MDCT) s'est avérée raccourcir le temps de balayage, fournir des coupes plus fines et permettre une analyse tridimensionnelle et permettre des reconstructions pour mieux évaluer la relation entre l'arbre biliaire et le système vasculaire porte adjacent. Cependant, la TDM peut encore avoir des limites importantes dans la détection de l'étendue du cholangiocarcinome, en particulier dans les cas d'infiltration péricanalaire.(17-19).

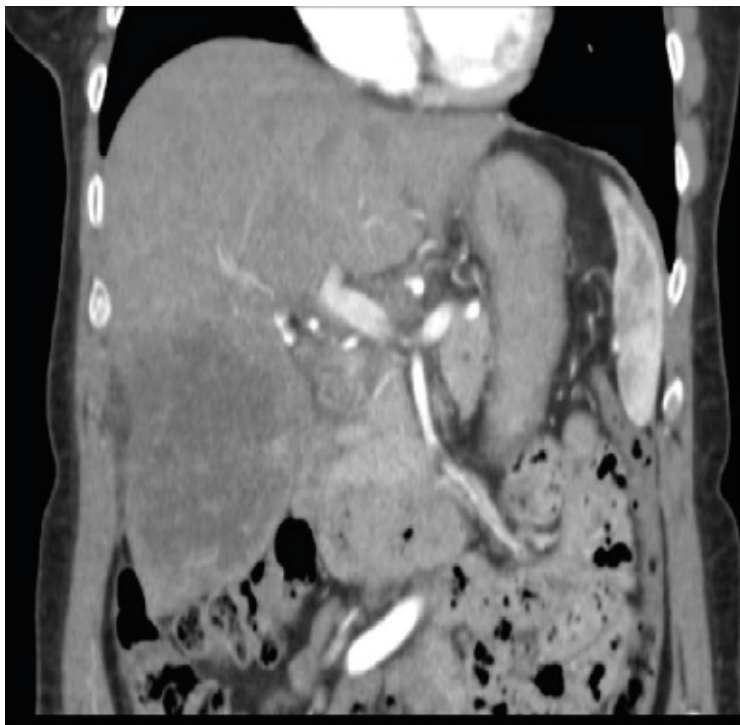


Figure 6 : coupe coronale montrant une énorme masse intrahépatique hypodense au niveau du foie droit en relation avec un CCI



Figure 7 : cholangiocarcinome périhilaire se manifestant au scanner par un épaissement du canal hépatique commun

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM):

À l'heure actuelle, l'IRM est devenue l'imagerie de choix et de référence pour le diagnostic, la stadification, l'étude de sa résecabilité du cholangiocarcinome, et pour le bilan d'extension locale des cholangiocarcinomes extra-hépatiques proximaux et distaux. Elle doit associer des séquences d'IRM hépatique avec injection et des séquences de cholangiographie (cholangio-IRM) qui permettent une cartographie biliaire. Sa sensibilité de détection est de 95%. Elle permet d'évaluer l'extension aux canaux biliaires avec une fiabilité de 90%.

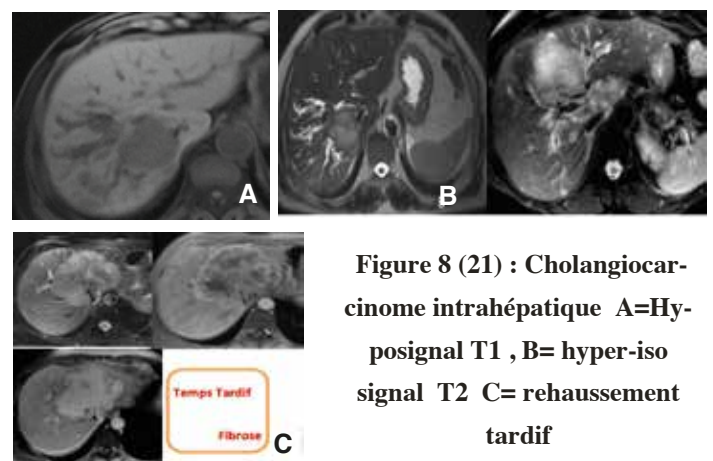


Figure 8 (21) : Cholangiocarcinome intrahépatique A=Hyposignal T1 , B= hyper-isosignal T2 C= rehaussement tardif

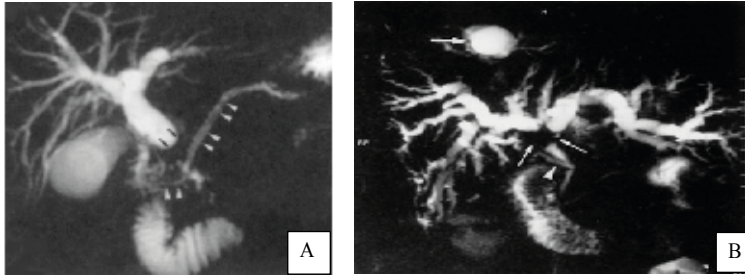


Figure 9 (20) : images de cholangioIRM A= cholangiocarcinome de la VBP, B= CC du hile hépatique

LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP)

La TEP au 18F-fluorodésoxyglucose (FDG) joue un rôle remarquable dans le diagnostic du cholangiocarcinome en raison de l'absorption élevée de glucose par l'épithélium des voies biliaires, mais elle est d'une utilité limitée lorsqu'il s'agit de tumeur infiltrante ou de petite taille.

La TEP a une sensibilité et une spécificité d'environ 80-90% pour le diagnostic du cholangiocarcinome nodulaire ≥ 1 cm. Sa sensibilité est moins bonne (< 20% dans certaines études) en cas de cholangiocarcinome infiltrant. Sa spécificité est moindre en cas de cholangite sclérosante primitive, de prothèse biliaire ou de maladie granulomateuse). Sa sensibilité est également limitée (< 50%) pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire (Elle permet surtout de diagnostiquer des métastases à distance, mais sa valeur ajoutée par rapport à l'imagerie conventionnelle en cas de cancer biliaire est mal évaluée. Elle ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique. (21-22)



Figure 10 : TEP montrant une masse intrahépatique métaboliquement active , avec fixation due FDG essentiellement en périphérie (flèche noire) en plus d'une deuxième petite lésion métaboliquement active en sous capsulaire du segment III . (flèche blanche)

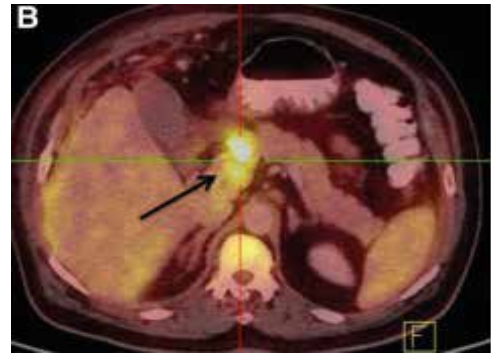


Figure 11 : TEP montrant un nodule métaboliquement actif au niveau de la région périportale (flèche noire)

ENDOSCOPIE :

L'endoscopie interventionnelle a un intérêt diagnostique et thérapeutique dans le cholangiocarcinome extrahépatique.

L'échoendoscopie aide au bilan d'extension initial et permet parfois la ponction d'une adénopathie locorégionale pour obtenir une preuve histologique. (23)

La cholangiographie rétrograde par voie endoscopique (CPRE) est le plus souvent utilisée à titre thérapeutique en vue de la pose d'une prothèse biliaire en cas d'ictère, ou en cas de lésion non résécable d'emblée, afin d'obtenir une preuve histologique de cholangiocarcinome. L'histologie peut s'obtenir au cours de la CPRE par brossage endocanalair biliaire ou en cas de faux négatifs, par biopsies guidées par cholangioscopie, une endoscopie à l'intérieur des voies biliaires. La cholangioscopie permet la réalisation de biopsies ciblées, avec une sensibilité de 94 % par rapport au brossage biliaire de 45 %. La cholangioscopie est également utile en cas de doute diagnostique pour différencier une sténose bénigne d'une sténose maligne (24-25)

Le drainage biliaire par voie endoscopique est préféré au drainage radiologique devant le risque d'essai-mage. Le drainage biliaire par prothèses (plastiques ou métalliques, couvertes ou non couvertes) est réalisé par voie transpapillaire ou par voie échoendoscopique transgastrique.

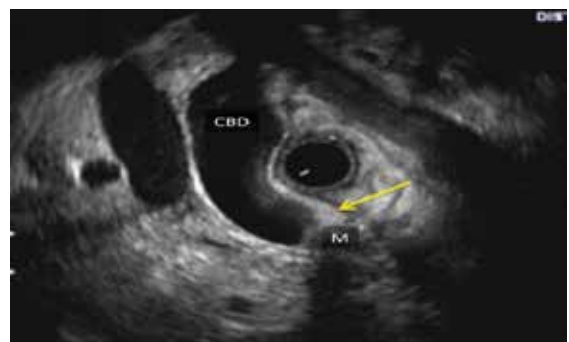


Figure 12 (27): échoendoscopie démontrant une lésion d'échogénicité intermédiaire au niveau de la partie distale du canal cholédoque avec dilataion des voies biliaires en aval

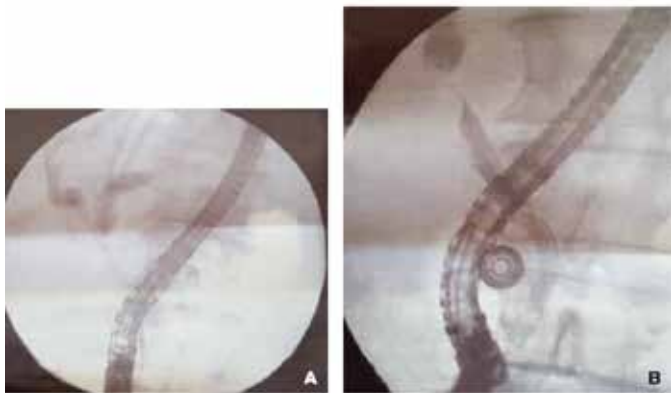


Figure 13 (28) : Cholangiographie par voie rétrograde endoscopique (A, B)

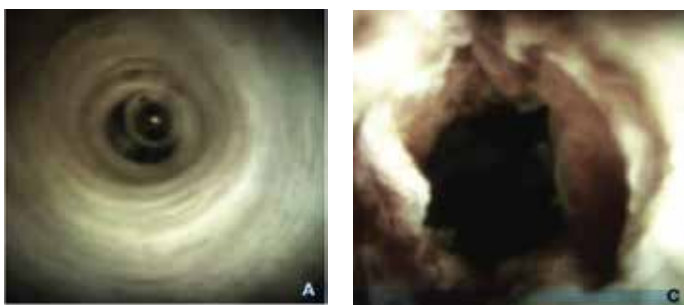


Figure 14 : cholangioscopie
A =cholédoque normal
B= sténose maligne du cholédoque

MARQUEURS TUMORAUX SÉRRIQUES :

L'analyse des marqueurs tumoraux sériques que sont l'ACE (antigène carcinoembryonnaire) et le CA (cancer antigen) 19,9 fait partie du bilan initial car ils peuvent être utilisés au cours du suivi. Néanmoins, ils ne sont pas spécifiques du cholangiocarcinome et n'ont pas de valeur diagnostique. Le CA 19,9 peut être faussement élevé en cas de cholestase, situation fréquente dans ce contexte. L'ACE est élevé dans environ 30 % des cas. Plus rarement dosé, le CA 125 est élevé dans 40 à 50 % des cas. Tous trois peuvent être élevés au cours des obstructions biliaires bénignes. Une élévation persistante après drainage biliaire efficace est évocatrice de cancer. (15).

Le dosage des marqueurs tumoraux trouve toute sa place dans le suivi des CSP, un dosage de CA 19,9 supérieur à 129 UI/ml ayant une sensibilité de 78 % et une spécificité de 98 % pour le diagnostic de cholangiocarcinome chez des patients atteints de CSP (29)

**BILAN PRETHERAPEUTIQUE :
 PREUVE HISTOLOGIQUE :**

La preuve cytologique, par brossage biliaire per-cholangiographique ou percholangioscopique, ou histologique est parfois difficile à obtenir, en particulier pour les cholangiocarcinomes infiltrants ou extra-hépatiques. Elle est indispensable avant le traitement palliatif ou néo-adjuvant. Le brossage biliaire peut se révéler insuffisant (faux négatifs dans 30 à 50 % des cas ; il peut donc être complété par une ponction par voie échoendoscopique ou une cholangioscopie avec biopsies ciblées. La preuve histologique n'est pas indispensable avant la chirurgie d'une lésion typique d'emblée résecable mais demeure hautement recommandable, notamment en cas de doute diagnostique à l'imagerie et en cas de maladie chronique du foie (cirrhose) sous-jacente, 10% à 20% des résections hépatiques « carcinologiques » étant réalisées à tort pour des lésions non cancéreuses (15) . L'histologie est celle d'un adénocarcinome développé aux dépens de l'épithélium biliaire le plus souvent. Au complément immunohistochimique les cholangiocarcinomes, à la fois ICC et ECC, sont positifs pour CK7 et CK19, et négatifs pour CDX2 et généralement négatifs pour CK20. Même si ces colorations peuvent aider à exclure le cancer colorectal métastatique, qui est généralement CK7-, elles ne peuvent aider à distinguer le cholangiocarcinome de l'adénocarcinome canalaire pancréatique (13). Sur une pièce opératoire, des facteurs favorisants peuvent être identifiés comme la présence d'une cirrhose associée, d'une maladie de Caroli, d'une CSP ou d'une lithiase intrahépatique. Le statut MMR (mismatch repair) peut être demandé selon le contexte, à la recherche d'une instabilité microsatellitaire. Un portrait moléculaire tumoral peut être demandé sur le tissu tumoral en cas de projet de traitement systémique car le nombre d'anomalies moléculaires actionnables par une thérapie ciblée est de 68 %.

BILAN D'EXTENSION :

Afin de pouvoir planifier une prise en charge adéquate d'un patient porteur d'un CC, le radiologue doit préciser au chirurgien l'extension tumorale le long des voies biliaires, les signes d'extension locorégionale (vasculaire, hépatique, ganglionnaire et péritonéale) et le volume du foie restant lorsqu'une résection chirurgicale est envisagée. Un bilan radiologique est nécessaire pour évaluer la résecabilité et donc l'extension

locorégionale et à distance (extra-hépatique) de la maladie.

L’extension locale vasculaire portale est identifiée sur la TDM injectée avec 90 % de sensibilité, et 99 % de spécificité. Cet examen permet également de faire une volumétrie hépatique – qui est un élément déterminant de la décision chirurgicale – et d’identifier des localisations extra-hépatiques.

La résecabilité ne pourra souvent être affirmée (ou infirmée) définitivement qu’au cours de l’exploration chirurgicale. L’évaluation initiale en laparoscopie peut parfois permettre d’éviter un programme de préparation préopératoire lourd dans des situations à risque de nonrésécabilité (suspicion de carcinose péritonéale ou de métastases controlatérales). Sa rentabilité augmente avec l’extension tumorale (15)

Classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) :

Selon la localisation intra- ou extrahépatique de la tumeur, le mode d’extension tumorale est différent. En effet, les CC périphériques peuvent infiltrer directement le parenchyme hépatique de voisinage et atteindre par contiguïté le pédicule portal et les canaux biliaires. L’invasion vasculaire (branches de la veine porte ou de l’artère hépatique) est un signe histologique fréquemment observé ainsi que l’extension ganglionnaire du pédicule hépatique. À un stade avancé, les métastases intrahépatiques sont fréquentes. La classification TNM des CC intrahépatiques et extrahépatiques est détaillée dans le Tableau 2.

T	Critères
TX	Non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ / dysplasie de haut grade
T1	Tumeur confinée à la voie biliaire (invasion jusqu’au muscle ou au tissu fibreux)
T2	Tumeur dépassant la paroi de la voie biliaire
T2a	Extension au tissu adipeux
T2b	Extension dans le parenchyme hépatique adjacents
T3	Atteinte unilatérale des branches de la veine porte ou de l’artère hépatique
T4	Atteinte du tronc de la veine porte ou atteinte bilatérale des branches portales ou Atteinte de l’artère hépatique commune ou Atteinte bilatérale des canaux biliaires secondaires ou Atteinte unilatérale des canaux biliaires secondaires avec envahissement controlatéral de la veine porte ou de l’artère hépatique
N	Critères
NX	Non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N2	≥ 4 métastases ganglionnaires régionales
M	Critères
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

Tableau 2a : classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cancers biliaires extra-hépatiques proximaux (péri-hilaires ou Tumeurs de Klatskin)

T	Critères
TX	Non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ / dysplasie de haut grade
T1	Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur moins de 5 mm de profondeur
T2	Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur plus de 5 mm et moins de 12 mm de profondeur
T3	Tumeur envahissant la paroi de la voie biliaire sur plus de 12 mm de profondeur
T4	Atteinte du tronc coeliaque, de l’artère mésentérique supérieure et/ou de l’artère hépatique commune
N	Critères
NX	Non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	1 à 3 métastases ganglionnaires régionales
N2	≥ 4 métastases ganglionnaires régionales
M	Critères
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

Tableau 2b : classification TNM-UICC-AJCC(8ème édition 2017) des cancers biliaires extra-hépatiques distaux au delà de l’insertion du canal cystique

T	Critères
TX	Non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ (tumeur intra-canales)
T1	Tumeur unique, sans invasion vasculaire
T1a	≤ 5 cm de grand axe
T1b	> 5 cm de grand axe
T2	Tumeur unique avec invasion vasculaire intra-hépatique, ou tumeurs multiples (avec ou sans invasion vasculaire)
T3	Tumeur avec perforation du péritoine viscéral
T4	Tumeur envahissant localement les structures extra-hépatiques via une invasion hépatique directe
N	Critères
NX	Non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s)
M	Critères
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

Tableau 2c : classification TNM-UICC-AJCC (8ème édition 2017) des cancers biliaires intra-hépatiques

Au total, le bilan préthérapeutique inclura (15) :

- o IRM hépatique avec cholangio-IRM, si IRM non réalisable ou insuffisante : TDM abdomino-pelvienne, échographie abdominale avec doppler couleur et/ou cholangiographie.

TRAITEMENT :

TRAITEMENT CHIRURGICAL :

Au-delà des considérations anatomiques spécifiques des différentes localisations tumorales, l'objectif de la chirurgie est d'obtenir une résection chirurgicale avec des marges R0 tout en préservant un volume de foie restant adéquat. Le pronostic du cholangiocarcinome reste sombre même après résection chirurgicale, avec un taux de survie globale à 5 ans de 40 % en cas de résection radicale (R0) (30).

Le curage ganglionnaire locorégional systématique, dont l'intérêt a longuement été débattu par le passé, est aujourd'hui recommandé en raison de son impact pronostique majeur.

Les facteurs principaux de mauvais pronostic sont l'envahissement ganglionnaire, l'envahissement vasculaire et l'envahissement microscopique des marges de résection (statut R1).

Chirurgie du cholangiocarcinome intrahépatique :

La résection chirurgicale représente le seul traitement à visée curative des cholangiocarcinomes intrahépatiques uniques sans métastases extra-hépatiques. Cependant, seulement 20 à 40 % des patients sont accessibles à une résection chirurgicale au diagnostic. Les principaux facteurs pronostiques après résection sont le statut ganglionnaire et le caractère R0 (30), particulièrement chez les patients N0.

La chirurgie se base sur la résection des segments hépatiques envahis avec curage ganglionnaire. Le caractère infiltrant et l'extension endobiliaire imposent des résections avec des marges d'au moins 1 cm. Le pronostic en cas de marges inférieures à 5 mm est proche de celui après une résection R1 (31-32).

En revanche, ni la résection hépatique anatomique (résection en bloc de la tumeur et du territoire portal concerné centré sur un pédicule glissonien), ni la résection systématique du segment I ou de la voie biliaire principale ne sont justifiées (15).

L'atteinte ganglionnaire étant un des principaux facteurs pronostiques, la lymphadénectomie locorégionale est recommandée lors de la résection d'un cholangiocarcinome intra-hépatique.

Chirurgie du cholangiocarcinome périhilaire :

Le premier objectif de la prise en charge du cholangiocarcinome périhilaire est la confirmation du diagnostic.

Contrairement aux gros cholangiocarcinomes intrahépatiques facilement accessibles à une biopsie par voie radiologique, le cholangiocarcinome développé dans la lumière de la convergence biliaire est difficilement accessible à la ponction percutanée et cette ponction est associée à un risque de dissémination péritonéale.

En raison du faible rendement diagnostique de l'endoscopie, la confirmation histologique n'est pas systématique, ce qui explique le taux de 8 à 10 % de diagnostic inapproprié réorienté après résection chirurgicale.

La classification préopératoire historiquement utilisée est la classification de Bismuth-Corlette (Figure 15) fondée uniquement sur le niveau proximal d'extension endobiliaire de la tumeur. Toutefois, cette classification sous-estime l'extension tumorale chez un tiers des patients et ne prend pas en compte l'atteinte vasculaire éventuellement associée.

Une approche plus pragmatique qui repose sur l'état de la confluence des canaux biliaires des segments II et III (B2-B3) a été proposée par l'équipe de Rennes (classification XY) (Figure 16). L'avantage de cette classification, outre que sa relative simplicité, est son caractère prédictif de l'envahissement artériel et la résécabilité tumorale, premier facteur limitant la résécabilité en absence de métastase.

Lorsque la confluence B2-B3 est libre (type Y), l'exérèse est possible dans la majorité des cas. Lorsque la confluence B2-B3 est envahie (type X), l'exérèse est difficilement envisageable et nécessite une hépatectomie complexe imposant des reconstructions veineuses et artérielles.

Le traitement chirurgical repose sur une hépatectomie majeure ou étendue associée à la résection de la voie biliaire principale, curage du pédicule hépatique éventuellement associé à une résection vasculaire. Cette résection doit intéresser systématiquement le segment I en raison de son drainage biliaire spécifique au niveau de la convergence biliaire. L'hépatectomie est le plus souvent élargie au segment IV pour l'hépatectomie droite et au secteur antérieur droit pour l'hépatectomie gauche. (33)

Classification de Bismuth-Corlette

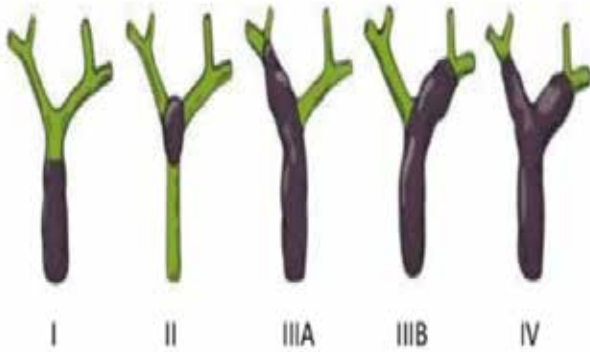


Figure 15 : classification de bismuth et Corlette

Classification XY des tumeurs péri-hilaires

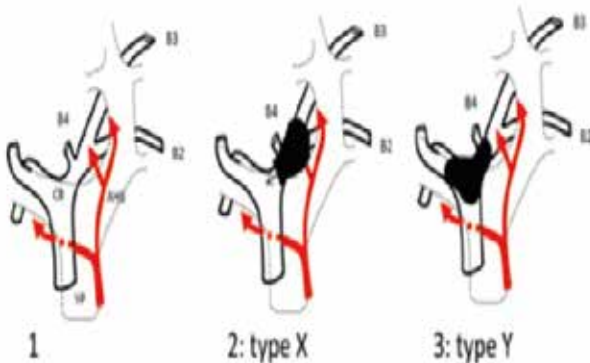


Figure 16 : classification XY des CC périhilaires

Chirurgie du cholangiocarcinome extrahépatique distal :

Le cholangiocarcinome distal a un comportement moins agressif, il est souvent associé à une Infiltration des structures environnantes (duodénum, pancréas, tronc cœliaque).

Ils requièrent une duodéno pancréatectomie céphalique avec lymphadénectomie standard et résection de la voie biliaire principale en zone saine selon l'examen extemporané. (34)

Spécifique au cholangiocarcinome distal, tous les ganglions entourant le canal cholédoque et la veine porte doivent être soigneusement excisés en tant que bassins de drainage potentiels des cancers du canal cholédoque distaux.

TRAITEMENT NEOADJUVANT :

En l'absence d'essai randomisé rapporté à ce jour, un traitement néo-adjuvant ne devrait être réalisé que dans le cadre d'un essai clinique. Une confirmation cytologique ou histologique préalable est indispensable.

TRAITEMENT ADJUVANT :

Radiothérapie adjuvante : Le but principal de la radiothérapie adjuvante est de stériliser les marges chirurgicales réduisant ainsi l'échec local. Malheureusement, la plupart des essais cliniques et des études rétrospectives n'ont pas démontré une réelle amélioration du contrôle tumoral et de la survie, la radiothérapie n'a donc pas de rôle standard dans le traitement adjuvant. (30)

Chimiothérapie adjuvante : une chimiothérapie adjuvante par capécitabine pendant 24 semaines peut être proposée après résection chirurgicale R0 ou R1 d'un cholangiocarcinome intra- ou extrahépatique, sous réserve d'un état général conservé (PS 0-1) et d'un délai postopératoire n'excédant pas 16 semaines. Une radio-chimiothérapie adjuvante, avec capécitabine et en clôture après 24 semaines de chimiothérapie adjuvante par capécitabine, peut être discutée en cas de résection R1 pour les cholangiocarcinomes extra-hépatiques. (15)

TRAITEMENT PALLIATIF :

La survie médiane en cas de tumeur non résécable est de 9 à 15 mois (15).

L'objectif premier du traitement palliatif doit être le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie (ictère, prurit, douleur). Le traitement palliatif (hors traitement anti-tumoral) ne doit pas être différé du seul fait de l'absence de confirmation histologique.

Drainage biliaire : Un drainage biliaire doit être envisagé en premier lieu chez les patients atteints de cholangiocarcinome non résécable ou métastatique. Il est utile pour normaliser la bilirubinémie avant chimiothérapie. La cholangio-IRM est l'examen de choix pour planifier la pose de drain(s) ou prothèse(s).

Il allonge la survie des patients Le drainage doit être anatomiquement le plus complet possible et doit privilégier les secteurs fonctionnels.

Il est le plus souvent réalisé par pose de prothèses biliaires, la voie d'abord dépend du site et de l'extension du cancer : rétrograde endoscopique dans les cholangiocarcinomes extra-hépatiques distaux (percutanée si échec), rétrograde endoscopique ou percutanée transhépatique, voire échoendoscopique transgastrique dans les cholangiocarcinomes péri-hilaires. En situation palliative, les prothèses métalliques non

couvertes sont préférées aux prothèses métalliques couvertes ou plastiques qui doivent être changées tous les trois mois. Le drainage biliaire externe est réservé en cas d'échec ou de contre-indication des deux techniques susmentionnées.

Traitement locorégional : pas de recommandations. Ils peuvent être discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire en cas de : - Tumeur limitée au foie localement avancée (non résécable) ; - Tumeur résécable chez un patient non opérable.

o Chimio-embolisation intra-artérielle hépatique : s'est d'abord développée sur le modèle de la prise en charge du carcinome hépatocellulaire, usuellement hypervasculaire, ce qui n'est pas toujours le cas du cholangiocarcinome intrahépatique, le plus souvent fibreux.

Cette pratique n'est actuellement pas un standard devant l'absence d'essai randomisé de phase III positif. (15)

o Radio-embolisation intra-artérielle hépatique : Aucune étude prospective randomisée évaluant la radio-embolisation intra-artérielle hépatique n'a été rapportée à ce jour.

Traitement systémique :

CHIMIOThERAPIE : En cas de cholangiocarcinome non résécable ou métastatique, le traitement standard validé est la chimiothérapie systémique.

o En 1ère ligne : le seul standard validé est le protocole CISGEM (cisplatine -gemcitabine)

Cisplatine 25 mg/m² en 1h puis hydratation réduite (500 ml de sérum physiologique) puis - Gemcitabine 1000 mg/m² en 30 mn dans 250 ml de sérum physiologique.

L'association a montré sa supériorité par rapport à la gemcitabine seule, avec une survie globale de 11,7 mois versus 8,1 mois, et une survie sans progression de huit mois versus cinq mois (35).

Une association gemcitabine-oxaliplatine (protocole GEMOX tous les 14 jours) est une alternative possible si cisplatine contre indiqué, le protocole CAPOX tous les 21 jours (oxapalatine -capécitabine) est possible si gemcitabine contre indiqué.

o En 2ème ligne : En deuxième ligne et au-delà, il n'y a pas de standard validé. Néanmoins, les premières données en deuxième ligne d'un essai randomisé étaient présentées à l'American Society of

Clinical Oncology 2019 ont validées l'intérêt d'une bichimiothérapie de deuxième ligne chez des patients en bon état général. Chez des patients ayant suivi le protocole GEMOX en première ligne, le FOLFIRI en deuxième ligne reste une option valable. Chez des patients âgés ou fragiles, le 5-fluoro-uracile en monothérapie est à proposer. Chez les patients ayant suivi en première ligne le protocole CISGEM, le FOLFOX reste une alternative. (36-37).

THERAPIES CIBLEES : Tous les essais randomisés rapportés à ce jour ont échoué à démontrer, chez des patients atteints de cancer biliaire avancé non sélectionnés, un bénéfice de survie de l'association à une chimiothérapie d'une thérapie ciblée, notamment anti-EGFR ou anti-angiogénique .

Par ailleurs , les résultats de l'étude de phase III ClarIDHy , ont montré que l'ivosidénib, un médicament oral ciblant la mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1), présente chez environ 15% des patients atteints de cholangiocarcinome avancé (très majoritairement intra-hépatique), améliorerait significativement la survie sans progression par rapport au placebo chez 185 patients avec cholangiocarcinome avancé, en échec d'une à deux lignes de traitement systémique et à l'état général conservé . (38)

Le profil de réponse aux thérapies ciblées sur les anomalies moléculaires est intéressant et devrait à l'avenir changer les pratiques dans les cholangiocarcinomes .

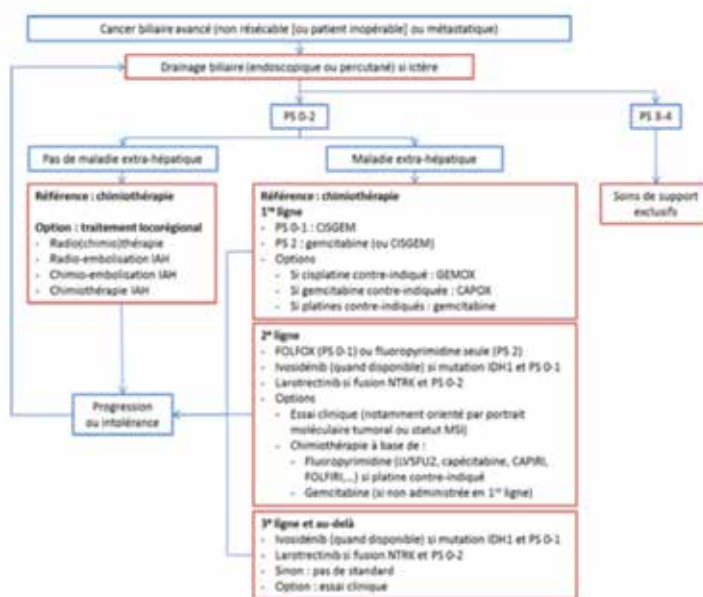


Figure 17 (15) : algorithme du traitement des cholangiocarcinomes avancés

TRANSPLANTATION HEPATIQUE :

Le cholangiocarcinome était historiquement considéré comme une contre-indication à la transplantation hépatique en raison des mauvais résultats de survie à long terme. Néanmoins, le rôle potentiel de ce traitement a été remis en question. Les résultats de la transplantation hépatique des cholangiocarcinomes intrahépatiques dans les critères classiques de transplantabilité (critère de Milan) de découverte fortuite sur le foie natif montrent une survie à cinq ans de 78 %, en ligne avec les autres indications de la greffe hépatique (39). Actuellement, la transplantation hépatique dans le cadre de ce protocole préopératoire est admise en cas de cholangiocarcinome péri-hilaire non résécable, et fait l'objet d'une priorisation sur liste d'attente, elle n'est pas validée pour les autres cancers biliaires. Une étude internationale multicentrique rétrospective a montré un taux de survie à 5 ans de 65% après transplantation hépatique pour cholangiocarcinome intra-hépatique ≤ 2 cm développé sur cirrhose. (40)

Il faut noter la complexité de ce programme thérapeutique, le taux élevé de complications vasculaires postopératoires en rapport avec la radiothérapie et le faible bénéfice en intention de traiter issue de la stricte sélection des candidats. L'intérêt de cette stratégie en raison des résultats de survie à long terme a été également évoqué pour les tumeurs hilaires résécables. L'essai randomisé français TRANSPHIL comparant la résection hépatique à la transplantation hépatique avec radio-chimio-thérapie néoadjuvante est actuellement en cours d'inclusion (15)

SURVEILLANCE POST THERAPEUTIQUE :

L'intérêt d'une surveillance n'est pas démontré. Une surveillance ne doit être entreprise que chez un patient capable de tolérer le traitement de l'éventuelle récurrence tumorale. L'intérêt de la répétition des dosages sériques d'un ou plusieurs marqueurs tumoraux pour le suivi au cours du traitement ou la surveillance post-thérapeutique n'est pas démontré.

Après résection à visée curative (accord d'experts) : (15)

- Surveillance clinique et radiologique thoraco-abdomino-pelvienne tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis

tous les 6 mois jusqu'à 5 ans

- Autres examens (scintigraphie osseuse, TDM cérébrale,...) : si signe d'appel.

Après drainage par prothèse biliaire (accord d'experts) : (15)

- Surveillance clinique + bilirubinémie à J8 et J30 puis toutes les 6-8 semaines,

- Ou pas de surveillance systématique (échographie et tests hépatiques si récurrence ictérique et/ou signes infectieux).

CONCLUSION :

Le cholangiocarcinome est une pathologie rare et grave, au diagnostic parfois complexe. Malgré les quelques avancées au cours de la dernière décennie, son pronostic demeure sombre. La bili-IRM et l'endoscopie interventionnelle sont des outils importants pour le diagnostic initial. La chirurgie doit être proposée pour les formes localisées, et les dossiers complexes discutés en centre expert.

Le drainage biliaire (endoscopique ou radiologique) doit se proposer en préopératoire si nécessaire, en cas d'ictère, de prurit invalidant et pour normaliser la bilirubinémie avant chimiothérapie. Il améliore l'espérance de vie et la qualité de vie en situation palliative. Le traitement des formes non résécables et métastatiques est la chimiothérapie par gemcitabine-cisplatine en première ligne.

Les nouvelles thérapies ciblées moléculaires émergentes, et les options thérapeutiques de 2ème ligne de chimiothérapie sont prometteuses. Encore plus d'essais cliniques prospectifs sont nécessaires pour établir le bénéfice de ces nouvelles thérapies émergentes et améliorer les résultats de ces patients.

REFERENCES :

1. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011 Jul;54(1):173-84. doi: 10.1002/hep.24351. PMID: 21488076; PMCID: PMC3125451.
2. Rodrigues PM, Olaizola P, Paiva NA, Olaizola I, Agirre-Lizaso A, Landa A, Bujanda L, Perugorria MJ, Banales JM. Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *Annu Rev Pathol*. 2021 Jan 24;16:433-463. doi: 10.1146/annurev-pathol-030220-020455. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264573.

3. Kendall T, Verheij J, Gaudio E, Evert M, Guido M, Goeppert B, Carpino G. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma. *Liver Int.* 2019 May;39 Suppl 1:7-18. doi: 10.1111/liv.14093. PMID: 30882996.
4. Garikipati SC, Roy P. Biliary Tract Cholangiocarcinoma. 2021 Jul 28. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32809543.
5. Lendvai G, Szekerczés T, Illyés I, Dóra R, Kontsek E, Gógl A, Kiss A, Werling K, Kovalszky I, Schaff Z, Borka K. Cholangiocarcinoma: Classification, Histopathology and Molecular Carcinogenesis. *Pathol Oncol Res.* 2020 Jan;26(1):3-15. doi: 10.1007/s12253-018-0491-8. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30448973.
6. Khan AS, Dageforde LA. Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am.* 2019 Apr;99(2):315-335. doi: 10.1016/j.suc.2018.12.004. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30846037
7. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, Lind GE, Folseraas T, Forbes SJ, Fouassier L, Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 May;13(5):261-80. doi: 10.1038/nrgastro.2016.51. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27095655.
8. Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma. *BMC Cancer.* 2019 Feb 28;19(1):185. doi: 10.1186/s12885-019-5391-0. PMID: 30819129; PMCID: PMC6394015
9. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver Int.* 2019 May;39 Suppl 1:19-31. doi: 10.1111/liv.14095. Epub 2019 Mar 24. PMID: 30851228.
10. Maemura K, Natsugoe S, Takao S. Molecular mechanism of cholangiocarcinoma carcinogenesis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Oct;21(10):754-60. doi: 10.1002/jhbp.126. Epub 2014 Jun 3. PMID: 24895231.
11. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Rodrigues PM, Khan SA, Roberts LR, Cardinale V, Carpino G. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Sep;17(9):557-588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32606456; PMCID: PMC7447603.8
12. Nathalie Guedj, Pierre Bedossa, Valérie Paradis, Anatomopathologie des cholangiocarcinomes, *Annales de Pathologie*, Volume 30, Issue 6, 2010
13. Krasinskas AM. Cholangiocarcinoma. *Surg Pathol Clin.* 2018 Jun;11(2):403-429. doi: 10.1016/j.path.2018.02.005. PMID: 29751883
14. Cholangiocarcinoma, the other primary liver tumour: the pathologist's point of view C. Guettier . *La Lettre du Cancérologue* • Vol. XXV - n° 2 - février 2016
15. Therausus National de Cancérologie digestive . Chapitre 8 : cancer des voies biliaires 2019
16. Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017 Jan;19(1):2. doi: 10.1007/s11894-017-0542-4. PMID: 28110453
17. Khan AS, Dageforde LA. Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am.* 2019 Apr;99(2):315-335. doi: 10.1016/j.suc.2018.12.004. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30846037
18. Gaillard, F., Jones, J. Cholangiocarcinoma. Reference article, *Radiopaedia.org* <https://radiopaedia.org/articles/1114>
- 19 Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, Maranki JL, Camp ER, Denlinger CS. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer.* 2016 May 1;122(9):1349-69. doi: 10.1002/cncr.29692. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26799932.
20. Li R, Zhang X, Ma KS, Li XW, Xia F, Zhong H, Tang CL, Guo Y, Yan XC. Dynamic enhancing vascular pattern of intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma on contrast-enhanced ultrasound: the influence of chronic hepatitis and cirrhosis. *Abdom Imaging.* 2013 Feb;38(1):112-9. doi: 10.1007/s00261-012-9854-x. PMID: 22323003.
21. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, Bruix J. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2009 Sep;50(3):791-8. doi: 10.1002/hep.23071. PMID: 19610049.

22. Razumilava N, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2168-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61903-0. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24581682; PMCID: PMC4069226.
23. Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, Lourdu-samy V, Sanaka MR. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of cholangiocarcinoma as the etiology of biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2015 Aug;3(3):209-15. doi: 10.1093/gastro/gou057. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25169922; PMCID: PMC4527262.
24. Navaneethan U, Njei B, Lourdusamy V, Konjeti R, Vargo JJ, Parsi MA. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2015 Jan;81(1):168-76. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.017. Epub 2014 Nov 1. PMID: 25440678; PMCID: PMC4824293.
25. Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis and management of cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis*. 2010 May;14(2):333-48. doi: 10.1016/j.cld.2010.03.011. PMID: 20682239.
26. Buerlein RCD, Wang AY. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Guided Ablation for Cholangiocarcinoma. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2019 Apr;29(2):351-367. doi: 10.1016/j.giec.2018.11.006. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30846158.
27. Oliveira IS, Kilcoyne A, Everett JM, Mino-Kenudson M, Harisinghani MG, Ganesan K. Cholangiocarcinoma: classification, diagnosis, staging, imaging features, and management. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Jun;42(6):1637-1649. doi: 10.1007/s00261-017-1094-7. PMID: 28271275.
28. Gherzi S, Fuccio L, Bassi M, Fabbri C, Cennamo V. Current status of peroral cholangioscopy in biliary tract diseases. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(5):510-517. doi:10.4253/wjge.v7.i5.510
29. Levy C, Lymp J, Angulo P, Gores GJ, Larusso N, Lindor KD. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2005;50: 1734–40.
30. Squadroni M, Tondulli L, Gatta G, Mosconi S, Beretta G, Labianca R. Cholangiocarcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Aug;116:11-31. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.11.012. Epub 2016 Nov 25. PMID: 28693792.
31. Doherty B, Nambudiri VE, Palmer WC. Update on the Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017 Jan;19(1):2. doi: 10.1007/s11894-017-0542-4. PMID: 28110453.
32. Vogel A, Wege H, Caca K, Nashan B, Neumann U. The diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Oct 31;111(44):748-54. doi: 10.3238/arztebl.2014.0748. PMID: 25412632; PMCID: PMC4239580.
33. Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, Popescu I, Marques HP, Aldrighetti L, Gamblin TC, Maithel SK, Sandroussi C, Bauer TW, Shen F, Poultides GA, Marsh JW, Pawlik TM. Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? *Cancer*. 2015 Nov 15;121(22):3998-4006. doi: 10.1002/cncr.29619. Epub 2015 Aug 11. PMID: 26264223.
34. Dickson PV, Behrman SW. Distal cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am*. 2014 Apr;94(2):325-42. doi: 10.1016/j.suc.2013.12.004. PMID: 24679424.
- 35- Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 8;362(14):1273-81. doi: 10.1056/NEJ-Moa0908721. PMID: 20375404.
- 36- Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, Falk S, Gillmore R, Wadsley J, Patel K, Anthony A, Maraveyas A ;Advanced Biliary Cancer Working Group. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):690-701. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00027-9. Epub 2021 Mar 30.
- 37- Amarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. ABC-06 I A randomised phase III, multi-centre, open-label study of active symptom control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine

(CisGem) chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2019;37(15-suppl):4003-.

38- Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DV, Borad MJ, Bridgewater J. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Jun; doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1. Epub 2020 May 13.

39. Facciuto ME, Singh MK, Lubezky N, Selim MA, Robinson D, Kim-Schluger L, Florman S, Ward SC, Thung SN, Fiel M, Schiano TD. Tumors with intrahepa-

tic bile duct differentiation in cirrhosis: implications on outcomes after liver transplantation. *Transplantation.* 2015 Jan;99(1):151-7. doi:

10.1097/TP.000000000000286. PMID: 25029385.

40- Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, Marti J, Mehta N, Yao FY, Vibert E, Cherqui D, Grant DR,; iCCA International Consortium. Liver transplantation for "very early" intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology.* 2016 Oct;64(4):1178-88. doi:10.1002/hep.28744. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27481548.

Erreurs à éviter lors d'un cathétérisme bilio-pancréatique rétrograde par voie endoscopique

Aït Errami A., Krati K.

Service d'hépatogastroentérologie Hôpital Arrazi CHU

Le cathétérisme bilio-pancréatique rétrograde par voie endoscopique (CPRE) garde une place prépondérante dans la prise en charge thérapeutique des pathologies biliaires et pancréatiques dominées par la maladie lithiasique et les sténoses tumorales. Ses complications sont désormais bien connues et largement dépendantes de la complexité de la procédure et des données individuelles du patient, aussi certains des événements indésirables lors de la CPRE sont directement liés à des erreurs couramment commises et peuvent donc être évités (1).

Dans ce travail nous discutons quelques erreurs courantes commises pendant la CPRE et comment elles peuvent être évitées.

à 100 %. Les limites de cet examen sont sa disponibilité en urgence encore limitée et sa faible sensibilité pour le diagnostic de petits calculs (2,3).

La seule indication restante pour la CPRE diagnostique est le prélèvement de tissus au niveau des sténoses des voies biliaires, et même dans ce cas, la pose d'un stent est souvent nécessaire pour rétablir le flux biliaire et prévenir l'angiocholite.

Erreur 2 : faire une CPRE sans expliquer les risques de la procédure au patient et sans consentement

Les séries prospectives et rétrospectives rapportent des taux globaux de complications après cathétérisme rétrograde compris entre 5 et 9 %. Ces complications sont dominées par le risque de pancréatite aiguë et d'hémorragie après sphinctérotomie. La mortalité liée aux complications du cathétérisme bilio-pancréatique est rare chiffrée à 0.33 % sur des études déjà anciennes. Le risque est probablement inférieur actuellement grâce aux améliorations techniques et aux mesures prophylactiques récentes (4).

Cependant, plus encore que pour les autres examens endoscopiques, il est essentiel d'expliquer au patient les bénéfices et les risques de l'intervention, et d'obtenir le consentement médical du patient afin de limiter les risques de problèmes médico-légaux en cas d'événement indésirable.

Erreur 3 : la réalisation systématique de la sphinctéroplastie pour éviter un saignement et l'usage précoce d'infundibulotome pour une sphinctérotomie

L'ESGE (Société européenne d'endoscopie digestive) ne recommande pas la dilatation papillaire endoscopique par ballonnet comme alternative à la sphincté-

Erreur 1 : faire une CPRE dans un but diagnostique et non thérapeutique

Actuellement Le diagnostic des calculs de la voie biliaire principale repose sur l'écho-endoscopie et la bili-IRM, la CPRE n'étant plus utilisée à visée diagnostique en raison de ses risques. L'écho-endoscopie a des performances supérieures à celles de la CPRE avec une sensibilité de 84 à 100 %, une spécificité de 96 à 100 % et une VPP de 95 à 100 %. Mais cet examen nécessite une anesthésie générale et surtout les résultats sont liés à l'expérience de l'opérateur (2,3).

En cas de suspicion de calcul de la VBP, une sphinctérotomie endoscopique peut être réalisée pendant la même anesthésie. La bili-IRM est un examen non invasif, dont la sensibilité et la spécificité varient de 60



tomie dans la CPRE de routine en raison du risque de pancréatite. Cependant, la dilatation par ballonnet papillaire endoscopique peut être avantageuse chez des patients sélectionnés, tels que ceux qui prennent des anticoagulants (4). L'infundibulotomie facilite l'accès à la voie biliaire en cas de cathétérisme standard difficile, mais ce geste est réputé à haut risque de complications surtout si le praticien n'a pas assez d'expérience (4,5).

Erreur 4 : l'usage d'une seule technique de cathétérisme de la voie biliaire malgré son échec à plusieurs reprises

En cas d'échec de cathétérisme de la voie biliaire, l'ESGE propose de changer de technique pour réduire au maximum le nombre de cathétérismes pancréatique afin de réduire le risque de pancréatite. (6).

L'ESGE recommande la méthode de canulation au fil guide au lieu de l'opacification première, et la pose de stent prophylactique après cannulations répétées et involontaires du pancréas (7).

Les bénéfices de l'administration rectale d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), tel que le diclofénaç, pour la prévention de la pancréatite aiguë post CPRE sont controversés en raison des résultats opposés obtenus dans différentes études. Cependant, de nombreuses études ont démontré l'efficacité des AINS et leur usage par voie rectale est aujourd'hui recommandé par les sociétés savantes (8).

Erreur 5 : faire une CPRE sans obtention d'une cartographie biliaire complète notamment des voies biliaires intra-hépatiques

Une cartographie complète de l'arbre biliaire intrahépatique est conseillée pour détecter des pathologies associées, comme des calculs intrahépatiques ou une sténose, et qui pourraient expliquer la survenue d'une cholangite récidivante. L'opacification doit être réalisée avec une certaine pression (9).

Différentes images prises à partir de différents axes sont nécessaires pour comprendre l'insertion des voies biliaires et éviter la superposition des structures. Toutes les voies biliaires intrahépatiques segmentaires doivent être visibles et analysées une à une.

Erreur 6 : faire une CPRE sans cartographie précise des voies biliaires notamment lors des sténoses hilaires

L'une des principales erreurs classiques à éviter lors de la réalisation d'une CPRE est de débiter la procédure en cas de sténose hilaire sans cartographier au préalable les voies biliaires avec une Bili-IRM.

L'opacification des voies biliaires obstruées peut conduire à une angiocholite si cette voie ne peut être drainée avec un stent. Une cartographie préalable à l'endoscopie avec une stratégie précise pour le drainage sont nécessaires avec de démarrer la procédure (10).

Erreur 7 : Pose d'un ou plusieurs stents métalliques non recouverts lors d'une sténose biliaire, sans avoir de diagnostic histologique

Le diagnostic différentiel entre cholangite et cholangiocarcinome est difficile et peut nécessiter une analyse histologique de plusieurs échantillons de brosse ou de biopsie.

L'insertion d'un ou plusieurs stents métalliques en cas de cholangite est une erreur car le retrait du stent est généralement difficile voire impossible. Les patients présenteront une obstruction du stent et une cholangite répétée et risquent de développer une cholangite sclérosante secondaire voire une cirrhose. En plus la pose de prothèse métallique limite la réalisation des prélèvements pour le diagnostic, La recommandation des experts est de poser des stents plastiques jusqu'à l'obtention du diagnostic (11).

Erreur 8 : interpréter l'opacification du moignon cystique comme étant celle du canal cholédoque en cas de sténose biliaire post-cholécystectomie

La sténose biliaire secondaire à une cholécystectomie difficile est généralement localisée au niveau du canal hépatique commun. La sténose est souvent complète et difficile à franchir même avec un fil guide hydrophile. Une erreur fréquente est de mélanger le moignon du canal cystique et le canal hépatique commun obstrué et de pousser à plusieurs reprises le fil guide dans le moignon du canal cystique. Les deux canaux se superposent à la fluoroscopie (12).

Il faut toujours penser que le moignon du canal cystique peut se superposer et mimer la sténose du canal hépatique commun et de modifier l'exposition radiologique afin de séparer les deux canaux à l'imagerie.

Erreur 9 : faire une CPRE pour traiter une fuite biliaire sans précision exacte de son site

La CPRE peut être très utile pour traiter une fuite biliaire post-chirurgicale. Selon l'emplacement et les lésions biliaires associées, différentes options (drainage naso-biliaire, pose de stent, extraction des calculs) peuvent être utilisées. La première étape avant tout geste thérapeutique est de démontrer la fuite lors de l'opacification des voies biliaires, l'erreur cependant serait d'effectuer une manœuvre thérapeutique sans visualisation et précision du site de la fuite, surtout lorsque la fuite provient des voies biliaires intrahépatiques (suite à une hépatectomie partielle ou autre intervention) (13).

La Bili-IRM dans ces situations est essentielle pour localiser la fuite avant de la confirmer lors du geste endoscopique.

Une fois la voie biliaire est cathétérisée, la sphinctérotomie n'est donc pas justifiée en premier lieu alors que la fuite n'est pas clairement visible, car elle présente un risque supplémentaire de pancréatite aiguë sans aucun bénéfice pour le patient (14)

Lorsqu'une fuite est suspectée mais non démontrée au moment de la première injection de produit de contraste, il est suggéré d'injecter le produit de contraste sous pression (utilisation d'un ballonnet d'extraction).

Erreur 10 : ignorer que le syndrome de Mirizzi peut s'associer ou être considéré comme un cholangiocarcinome

Le syndrome de Mirizzi est une compression du canal cholédoque qui est causée par un calcul impacté au col de la vésicule biliaire ou au canal cystique. Cette compression sera à l'origine d'un ictère obstructif dont le diagnostic et le traitement sont difficiles. Il a été rapporté qu'il existe une association avec le cholangiocarcinome vésiculaire dans un tiers des cas de Mirizzi et le syndrome de Mirizzi peut également se faire passer pour un cholangiocarcinome. L'épaississement

de la vésicule biliaire ou de la paroi du canal cystique n'est pas suffisamment spécifique pour écarter ou confirmer la présence d'un cholangiocarcinome associé (15).

LES RÉFÉRENCES

1. Polkowski M, et al. Endoscopic ultrasound versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a randomized trial comparing two management strategies. *Endoscopy* 2007; 39: 296–303.
2. Katsinelos P, et al. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol* 2014; 27: 65–72.
3. Dickinson RJ and Davies S. Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasaemia: the role of operative and patient factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 423–428.
4. Vandervoort J, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 652–656.
5. Christensen M, et al. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 721–731.
6. Dumonceau J-M, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—updated June 2014. *Endoscopy* 2014; 46: 799–815.
7. 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. *Gut* 2016; 65: 374–389.
8. Levenick JM, et al. Rectal indomethacin does not prevent post-ERCP pancreatitis in consecutive patients. *Gastroenterology* 2016; 150: 911–917.
9. Sethi S, et al. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43: 190–197.
10. Elmunzer BJ, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N*

Engl J Med 2012; 366: 1414–1422.

11. Hintze RE, et al. Clinical significance of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) compared to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1997; 29: 182–187. www.ueg.eu/education UEG EDUCATION I 2016

12. Soares KC, et al. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 18–34.

13. Draganov PV, et al. Diagnostic accuracy of conventional and cholangioscopy-guided sampling of

indeterminate biliary lesions at the time of ERCP: a prospective, long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 347–353.

14. Clinicopathologic session; biliary cirrhosis secondary to extrahepatic obstruction. *Prensa Médica Mex* 1950; 15: 119–122. Spanish.

15. Warter J and Sacrez A. The problem of complicated jaundice (hepatitis-extrahepatic biliary obstruction syndrome). *Strasbg Méd* 1962; 13: 666–676. French

Recommandations aux auteurs

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

Conditions de publication

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

Soumission des manuscrits :

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

Modalité de présentation des articles :

Le manuscrit doit être dactylographié en double interligne, police Times tailles, avec une marge de 3 cm à gauche, au recto seul de feuille de format A4, 25 lignes par page. Tout ceci inclut la page de titre, le résumé, les remerciements, les références, les tableaux et les légendes des figures. Le texte comporte, dans l'ordre : la page de titre ; le résumé avec les mots clés en ordre alphabétique (en français et en anglais) ; le texte proprement dit ; les références ; les tableaux avec titre et légendes ; les figures ; les légendes des figures. Chaque partie commençant sur une nouvelle feuille. Les pages sont numérotées consécutivement en commençant par la page du titre.

Page du titre :

La page du titre inclut :

-Titre (en français et anglais) qui doit être concis mais informatif. Il indique de manière précise le sujet du travail ; la rédaction se réserve le droit de le modifier

dans le sens de la concision.

Tableau :

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

Figures :

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

Rubriques :

* Article original :

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

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

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

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

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

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

* Mise au point et revue générale :

Elles sont une synthèse clinique et travaux publiés sur

un thème donné et débouchant sur des propositions utiles et constructives. Elle traite en profondeur les développements récents du sujet choisi : A part quelques références essentielles, la littérature analysée est celle des cinq dernières années.

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

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

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

Résumé et mot clés

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

Rédaction : Le texte est rédigé dans un style clair. Il doit être compréhensible pour un lecteur qui n'est pas hépatogastroentérologue - les événements passés sont rapportés à l'imparfait, ou plus souvent, au passé composé. En cas de mention de nom d'auteurs dans le texte, s'ils ne sont que deux, les deux sont cités, s'ils sont plus de deux le nom du premier auteur est suivi de la mention 'et al'.

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

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

normes internationales.

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

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

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

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

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

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

Les titres des journaux sont abrégés selon les usages de la national Library of Medicine. La liste des journaux et de leurs abréviations peut être consultée en ligne sur le serveur Pub Med, à l'adresse suivante : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowsen.cgi>.

*Articles de périodique classique :

1. Geng E, Kreisavirth B, Driver c, Lij, Dellalatta P,

Capa ZA, Sciliger NW. Charges in the transmissions of tuberculosis in New York city from 1990 to 1999.

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

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

Riugsven MK, Bond D. geroontology 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