



ARTICLE ORIGINAL

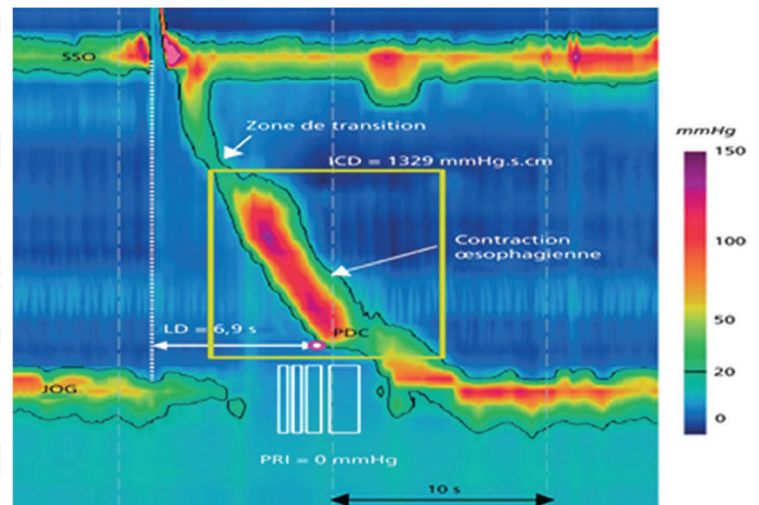
La chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX versus chirurgie première dans les cancers coliques localement avancés non métastatiques: un essai prospectif randomisé de phase II

CAS CLINIQUE

Démarche diagnostique anatomopathologique devant un nodule hépatique de découverte fortuite : A propos d'un cas.

DOSSIER FMC

Troubles moteurs oesophagiens



LE BUREAU DE LA SAHGEED

Président **Pr Nabil DEBZI**

1^e Vice-Président **Pr Chafika MANOUNI**

2^e Vice-Président **Pr Rachid OULD GOUGAM**

3^e Vice-Président **Pr Bouzid ARBAOUI**

Secrétaire Général **Pr Nawel AFREDJ**

Secrétaire Général Adjoint **Pr Khadidja SAIDANI**

Trésorier **Pr M'hamed NAKMOUCHE**

Trésorier-Adjoint **Pr Fadila LOUNES**

Représentant de l'Est **Pr Fouad BOUTRA**

Représentant de l'Ouest **Pr Djamila TITSAOUI**

Représentant des libéraux **Dr Ali OUKAOUR**

Club juniors **Dr Fatima Zohra AGOUNE**

Dr Asma LOUNICI

Représentant des résidents **Dr Mehieddine MEGHOUFEL**

The screenshot displays the SAHGEED website interface. At the top left is the logo and name 'SAHGEED' with the full name 'SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE D'HÉPATO-GASTRO-ENTÉROLOGIE ET D'ENDOSCOPIE DIGESTIVE'. To the right is a login section titled 'MON COMPTE' with fields for 'Nom de l'utilisateur' and 'Mot de passe', and buttons for 'Accéder à mon compte' and 'Créer un compte'. Below this is a navigation menu with links: ACCUEIL, MOT DU PRÉSIDENT, LE BUREAU (highlighted), STATUTS, NOS PARTENAIRES, LIENS RECOMMANDÉS, CONTACT. The main content area features three journal covers for 'JOURNAL NATIONAL D'HÉPATO-GASTROENTEROLOGIE' (JAG N° 11, 12, and 13). Each cover lists 'Articles Originaux', 'Dossier FMC', 'Mises au Point', 'Cas Clinique Commenté', and 'Image Commentée'. A blue callout box on the right contains the text: 'Le journal algérien de gastroentérologie est disponible sur le site de la SAHGEED'. At the bottom of the page, it says 'Copyright © SAHGEED 2015. Tous droits réservés.' and 'Site développé par C.COM'.

Le journal algérien de gastroentérologie est disponible sur le site de la SAHGEED



Secrétariat du JAG

journal.gastro@gmail.com

Secrétariat de la SAHGEED

Service d'Hépatologie, CHU Mustapha Bacha, Place du 1er Mai 1945, Sidi M'Hamed, Alger, 16000, Algérie. Tél./Fax: +213 21 236884

contact@sahgeed.com

www.sahgeed.com



Directrice de la rédaction

Nawel AFREDJ

Rédacteur en chef

Rachid OULD GOUGAM

Comité de rédaction

Sid Ahmed ALLAL

Khellaf AMALOU

Zine-Charef AMIR

Amira Fatima BOUTALEB

Chafik BOUZID

Sid Ahmed FARAOUN

Omar LOUAHADJ

Fadila LOUNES

Khadidja SAIDANI

Houria SAOULA

Comité scientifique national

Sonia AIT YOUNES

Malika BAGHDADI

Abdelmalek BALAMANE

Reda BELBOUAB

Farid BELGHANEM

Kafia BELHOCINE

Mohammed Amine BENATTA

Kamel BENTABAK

Tadjeddine BOUCEKKINE

Farid CHAOUI

Yazid CHIKHI

Nabil DEBZI

Samir GOURARI

Nawal GUESSAB

Zohra IMESSAOUËNE

Malika KACI

Mustapha LAHCENE

Karim LAYAÏDA

Hacène MAHIOU

Chafika MANOUNI

M'hamed NAKMOUCHE

Mohammed OUKAL

Ahmed SALAH

Nassim SIDI DRIS

Comité scientifique international

Karim BOUDJEMA (France)

Vincent LEROY (France)

Ariane MALLAT (France)

Rajender REDDY (USA)

Fernand VICARI (France)

EDITORIAL

» La pathologie digestive fonctionnelle à part....entière

Fatima Badji Benghersallah
Hepatogastroentérologue libérale

04

ARTICLE ORIGINAL

» La chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX versus chirurgie première dans les cancers coliques localement avancés non métastatiques: un essai prospectif randomisé de phase II

MO. Amoura^[1,3], L. Khelifi^[1,3], H. Chatter^[1], A. Hablal^[1], K. Atroun^[1], N. Smail^[2,3], N. Sid Idris^[1,3]

[1] Service de Chirurgie générale, EPH de Birtraria, Alger

[2] Service d'Epidémiologie et de Médecine préventive, CHU Mustapha, Alger

[3] Faculté de Médecine d'Alger, Université Benyoucef Benkhedda, Alger

05

DOSSIER FMC : Troubles moteurs oesophagiens

» Explorations et nouvelle classification des troubles moteurs de l'œsophage

S. Guelmami
Unité des explorations fonctionnelles digestives et de proctologie,
Service d'Hépatogastro-Entérologie, Hôpital Central de l'Armée, Alger

17

» Achalasie de l'œsophage

K. Belhocine
Gastro-Entérologie, CHU Mustapha, Alger

23

» Troubles moteurs de l'œsophage non achalasiques

S. Kordjani, S. Guelmami
Unité des Explorations fonctionnelles digestives et de Proctologie,
Service d'Hépatogastro-Entérologie, Hôpital Central de l'Armée, Alger

35

» Traitements endoscopiques des troubles moteurs de l'œsophage

M. Cristofoli^[1], D. Moussata^[1] MD PhD
[1] Service d'Hépatogastro-Entérologie, CHU de Tours

42

CAS CLINIQUE

» Démarche diagnostique anatomopathologique devant un nodule hépatique de découverte fortuite : A propos d'un cas.

W. Touisi, F. Terkmani, ZC. Amir
Service Anatomie et Cytologie, CHU Mustapha, Alger

48

FLASH-BACK DU JAG

» Petite Histoire sur le Gras: Obésité, NASH, Chirurgie bariatrique. Part 1.

O. Louahadj
Hépatogastroentérologue libéral, Alger

52

GASTRONEWS

N. Afredj
Hépatologie, CHU Mustapha, Alger

55

IMAGE COMMENTÉE

» Hépatogastrostomie par voie écho-endoscopique.

K. Amalou, KN. Benmelouka, M. Ghobrini, A. Lounici, S. Aitmohamed, K. Saidani, F. Belghanem
Service Hépatogastroentérologie, Hôpital central de l'Armée, Kouba, Alger.

59

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

60

Editorial

La pathologie digestive fonctionnelle à part....entière



Fatima BADJI BENGHERSALLAH

Hepatogastroentérologue libérale

Email: badji50@hotmail.com

Ce nouveau numéro du JAG dédié à la pathologie fonctionnelle digestive suscitera, je l'espère, beaucoup d'intérêt de la part des jeunes gastroentérologues algériens.

En effet, cette pathologie, véritable «gastroentérologie parallèle» est méconnue, ignorée, sous-estimée et considérée comme le parent pauvre de la spécialité, car souvent réduite aux seules explorations. Ces dernières ont eu quand même le mérite de mettre en évidence la physiologie et la physiopathologie motrice du tube digestif et ce, grâce aux premières manométries pratiquées en France par Daniel COUTURIER ainsi que Claude ROZE à l'hôpital Bichat puis à l'hôpital COCHIN, et Pierre ARHAN à l'hôpital NECKER.

Chaque segment du tube digestif a ses spécificités motrices: œsophagiennes, antro-duodénales, grêliques et colique ano-rectales, mais l'œsophage est le segment qui s'est le plus distingué par la richesse de sa pathologie fonctionnelle.

Outre les manifestations motrices qui lui sont propres, appelées troubles primitifs, l'œsophage se trouve au centre de multiples pathologies:

- Reflet de maladies générales, auto-immunes dont la sclérodermie qui en est la meilleure illustration, avec des anomalies œsophagiennes pouvant précéder les manifestations cutanées.

- Troubles liés au diabète, à la thyroïde, aux maladies neuromusculaires.

- Responsable de pathologies extra-digestives: manifestations broncho-pulmonaires (asthme) et ORL associées au RGO.

C'est dire l'intérêt de l'examen clinique (interrogatoire), même si les symptômes œsophagiens sont au premier plan: recherche

d'un Raynaud, d'un syndrome sec, d'une toux nocturne, etc.

Les manométries conventionnelles ou à haute résolution ont mis en évidence des anomalies spécifiques à de nombreuses pathologies primitives ou associées à d'autres affections.

Il persiste néanmoins et ce, quelle que soit la technique utilisée, des troubles qui sont non spécifiques; pour certains, ils se précisent au cours du temps avec l'évolution de l'affection associée.

La MHR, comme tout progrès technique, a considérablement amélioré la pratique de cette exploration; l'espoir premier qu'elle a suscité représente une avancée dans les étiologies.

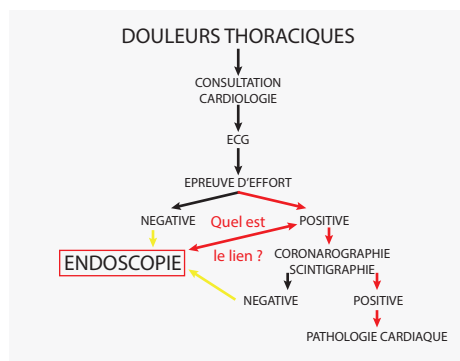
L'étiopathogénie de ces troubles, surtout primitifs, reste encore inconnue.

Une meilleure connaissance des mécanismes ou causes de ces troubles améliorerait certainement l'approche thérapeutique.

Les traitements disponibles à ce jour ne sont que symptomatiques (dilatations, POEM, etc.); des traitements adaptés seraient certainement moins invasifs.

Afin de titiller votre curiosité, voici deux thèmes de réflexion:

* Dans l'algorithme des douleurs thoraciques (ci-dessous), pourquoi l'épreuve d'effort est-elle positive alors qu'il s'agit d'une pathologie œsophagienne ?



* Chez le diabétique, pourquoi l'estomac, le côlon, et l'intestin grêle sont-ils hypotoniques alors que l'œsophage est spastique?

Les causes des troubles fonctionnels digestifs, notamment œsophagiens, restent un domaine encore vierge et inexploré, nécessitant beaucoup de recherche.

Alors, à vos neurones !

La chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX versus chirurgie première dans les cancers coliques localement avancés non métastatiques: un essai prospectif randomisé de phase II

Neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX versus primary surgery in locally advanced non-metastatic colon cancer: a prospective randomized phase II trial

MO. Amoura^[1,3], L. Khelifi^[1,3], H. Chatter^[1], A. Hablal^[1], K. Atroun^[1], N. Smail^[2,3], N. Sid Idris^[1,3]

[1] Service de Chirurgie générale, EPH de Birtraria, Alger

[2] Service d'Epidémiologie et de Médecine préventive, CHU Mustapha, Alger

[3] Faculté de Médecine d'Alger, Université Benyoucef Benkhedda, Alger

Email: amohand2@yahoo.fr (Mohand Ouahmed Amoura)

Mots-clés

Cancer colique; Cancer colique localement avancé; Chimiothérapie néoadjuvante; Downsizing.

Résumé

Le traitement standard des cancers coliques localement avancés non métastatiques (CLANM) repose sur la colectomie suivie d'une chimiothérapie (CT) adjuvante. Malgré le traitement adjuvant, 30 à 40% des patients vont récidiver à 3 ans. Le délai de mise en route de la CT, l'immunosuppression et la stimulation des facteurs de croissance induits par la chirurgie peuvent expliquer ces récurrences.

Objectif: *Evaluer l'impact d'une chimiothérapie néoadjuvante (CNA) à base de FOLFOX-4 dans les CLANM sur la morbidité postopératoire, les paramètres anatomopathologiques et la survie sans récurrence (SSR) à 3 ans.*

Patients et méthodes: *Un total de 71 patients atteints d'un CLANM (cT3M0, cT4aM0 et cT4bM0) étaient soumis après randomisation à deux schémas thérapeutiques. Les patients du bras A ont reçu 4 cycles de FOLFOX-4 en préopératoire, suivis d'une colectomie puis de 8 cycles supplémentaires de FOLFOX-4 en postopératoire. Les malades du bras B ont bénéficié d'emblée d'une colectomie suivie de 12 cycles de FOLFOX-4 en postopératoire. Il y avait 69 patients (contrôle n=34; FOLFOX n=35) réséqués avec un taux de résection R0 de 100%. Nous avons comparé la morbidité postopératoire, les paramètres anatomopathologiques et la SSR à 3 ans.*

Résultats: *La mortalité (1,45%) et la morbidité sévère (5,8%) postopératoires étaient comparables entre les 2 groupes (p= 0,99). Dans le groupe contrôle, il n'y avait aucun patient de stade I. Dans le bras FOLFOX, un downsizing (48 mm vs 59 mm; p=0,001) et un downstaging tumoral étaient observés avec, notamment, plus de cas stade I (p=0,022) et moins de cas stades III (p=0,088), moins d'embolies vasculaires (p=0,103), d'invasion lymphatiques (p=0,038) et d'engainements périnerveux (p=0,49). Le ratio ganglionnaire moyen était de 0,066 dans le bras CNA versus 0,103 dans le bras chirurgie première (p=0,05). La SSR de la série était de 89,1% à 03 ans. La SSR à 03 ans dans le bras CNA était de 94,1% contre 83,6% pour le bras chirurgie première (p=0,379).*

Conclusion: *La CNA dans les CLANM est faisable et tolérable, sans augmentation de la morbidité postopératoire. Elle a entraîné un downsizing et un downstaging tumoral significatif. Une étude de phase III, idéalement multicentrique, est nécessaire afin d'évaluer l'impact de cette stratégie sur la survie.*

Abstract

Colectomy followed by adjuvant chemotherapy (CT) is the standard treatment for locally advanced non-metastatic colon cancer (LANMC). Nevertheless, 30 to 40% of patients who received adjuvant chemotherapy will relapse after 3 years. It is suggested that the delay in starting CT, immunosuppression, and growth factor stimulation induced by surgery are responsible of these recurrences.

Keywords

Colon cancer; Locally advanced colon cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Downsizing.

Objective: Evaluate the impact of FOLFOX-4-based neoadjuvant chemotherapy (NAC) in LANMC on postoperative morbidity, pathological parameters and recurrence-free survival (RFS) at 3-years.

Patients and methods: Seventy one patients with LANMC (cT3M0, cT4aM0, and cT4bM0) were randomized to receive two treatment regimens. Patients in arm A received 4 cycles of FOLFOX-4 preoperatively, followed by colectomy, and then 8 additional cycles of FOLFOX-4 postoperatively. Patients in arm B immediately benefited from a colectomy followed by 12 cycles of FOLFOX-4 postoperatively. A total of 69 patients (control n=34; FOLFOX n=35) were resected with a 100% R0 resection rate. We compared postoperative morbidity, pathological parameters, and RFS at 3 years.

Results: Postoperative mortality (1.45%) and severe morbidity (5.8%) were comparable between the 2 groups (p=0.99). In the control group, no patient was stage I. In the FOLFOX arm, downsizing (48 mm vs 59 mm; p=0.001) and tumor downstaging were observed with notably more patients stage I (p=0.022) and less stage III (p=0.088), less vascular emboli (p=0.103), lymphatic invasion (p=0.038), and perineural invasion (p=0.49). The mean lymph node ratio was 0.066 in the NAC arm versus 0.103 in the primary surgery arm (p=0.05). The RFS of the series was 89.1% at 03 years. The RFS at 03 years in the NAC arm was 94.1% versus 83.6% in the primary surgery arm (p=0.379).

Conclusion: The NAC in the LANMC was feasible and tolerable, without increasing postoperative morbidity. It resulted in significant tumoral downsizing and downstaging. A phase III study, ideally multicentric, is needed to evaluate the impact of this strategy on patients survival.

Introduction

Le cancer colique localement avancé non métastatique est défini par l'extension pariétale de la tumeur à la sous-séreuse, à la séreuse ou à un organe de voisinage, et en l'absence de métastases à distance (stade T3, T4a ou T4b et M0 de la classification TNM 8ème édition [1]). Le traitement standard de ces types de cancers repose sur la chirurgie curative, suivie d'une chimiothérapie adjuvante. Cette chimiothérapie adjuvante à base de FOLFOX, est devenue le traitement de référence depuis la publication de l'étude MOSAIC en 2004 [2]. Elle est indiquée dans les stades III et certains stades II de statut MSS (Micro Satellites Stables), en présence d'un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic (T4, occlusion ou perforation, tumeur peu différenciée, invasion veineuse ou lymphatique et nombre de ganglions examinés <12). L'étude MOSAIC a rapporté des taux de récurrence à 5 ans de l'ordre de 27% pour les stades II et III, et jusqu'à 34% pour les seuls stades III, et ce, en dépit de la chimiothérapie adjuvante [3,4]. Des études plus récentes, PETACC8 (2014) et IDEA (2017), ont rapporté des taux de récurrence encore plus élevés, notamment pour les stades T4 et/ou N2, de l'ordre de 43% et 35% respectivement [5,6]. Cela rend compte de l'échec de cette stratégie qui consiste à prévenir le risque de dissémination locorégionale des cellules tumorales ou à éradiquer les micrométastases à distance [2-4]. Cet échec peut être dû à la mise en route tardive

(2 à 4 mois) de la chimiothérapie par rapport au diagnostic initial de la maladie, et au temps de dédoublement rapide des métastases d'origine colorectale qui peuvent progresser pendant cet intervalle de temps en l'absence de chimiothérapie [7].

La stimulation des facteurs de croissance liée à l'intervention chirurgicale elle-même et l'immunosuppression induite durant la période postopératoire immédiate sont deux autres facteurs qui peuvent favoriser la croissance des micrométastases circulantes et la progression tumorale [7-9]. Pour éviter et contourner cette réalité oncologique, il semble plus judicieux d'entamer une chimiothérapie avant de réaliser le geste opératoire. Une telle stratégie péri-opératoire a montré ses preuves lors de plusieurs essais de phase III d'un traitement combiné, néo- et adjuvant par chimiothérapie et/ou radiothérapie dans le traitement de nombreux cancers digestifs (œsophage, estomac, rectum, métastases hépatiques des cancers colorectaux), où un bénéfice significatif en termes de survie globale et de survie sans récurrence a été rapporté [10-12].

Le but de notre travail était d'évaluer l'effet de la chimiothérapie néoadjuvante (CNA) à base de FOLFOX-4 dans le traitement des cancers coliques localement avancés non métastatiques (CLANM) sur la morbidité postopératoire, les paramètres anatomopathologiques et la survie sans récurrence à 3 ans.

Patients et méthode

Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, comparative et randomisée à 2 bras. Les patients éligibles étaient âgés de 18 ans ou plus, avec un indice de performance OMS 0 ou 1, porteurs d'un adénocarcinome du côlon localement avancé non métastatique (CT3 M0, CT4a M0 et CT4b M0), dont le stade est déterminé en préopératoire par une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne avec injection, et pour lesquels une cure de 24 semaines de chimiothérapie adjuvante basée sur l'oxaliplatine et des fluoropyrimidines serait jugée appropriée. Les cancers coliques compliqués étaient exclus de l'étude, sauf les occlusions traitées par une stomie de dérivation première. Nous avons écarté également les maladies intestinales inflammatoires (Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), les syndromes de Lynch ainsi que les polyposes familiales. Après vérification des critères d'éligibilité, les patients ont été informés de la procédure avec signature d'un consentement éclairé.

Randomisation

Les patients ont été accueillis à la consultation de chirurgie générale. Après une évaluation clinique et examen du dossier médical, le protocole était expliqué aux patients et leurs consentements signés sollicités. Puis, un tirage au sort équilibré par blocs de 04 patients (blocs de permutation) était effectué pour permettre une répartition égale du nombre de sujets nécessaires dans les deux bras.

Schéma thérapeutique

Les patients inclus après l'évaluation préthérapeutique sont randomisés en deux bras. Les patients du bras A ont bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire (FOLFOX-4 simplifié: 4 cycles) (Figure 1), débutée dans les 3 semaines suivant la randomisation, suivie d'une colectomie par laparotomie, 3-5 semaines après le dernier jour d'administration du 4ème cycle, puis d'une chimiothérapie postopératoire (FOLFOX-4 simplifié: 8 cycles supplémentaires administrés à tous les patients inclus dans l'étude et débutée 3 à 5 semaines après la chirurgie). Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) de réévaluation était réalisée avant la chirurgie. Les patients du bras B ont bénéficié, quant à eux, d'une colectomie par laparotomie dans les 3 semaines suivant la randomisation, puis d'une chimiothérapie postopératoire (FOLFOX-4 simplifié: 12 cycles). La chimiothérapie adjuvante est donnée selon les référentiels et débutée 3 à 5

semaines après la chirurgie. Le protocole thérapeutique est résumé dans la Figure 2.

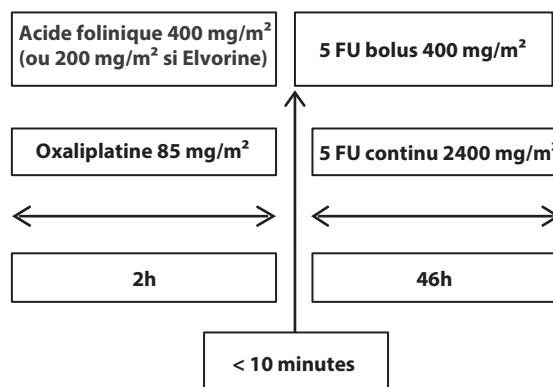


Figure 1. Schéma d'administration du FOLFOX-4

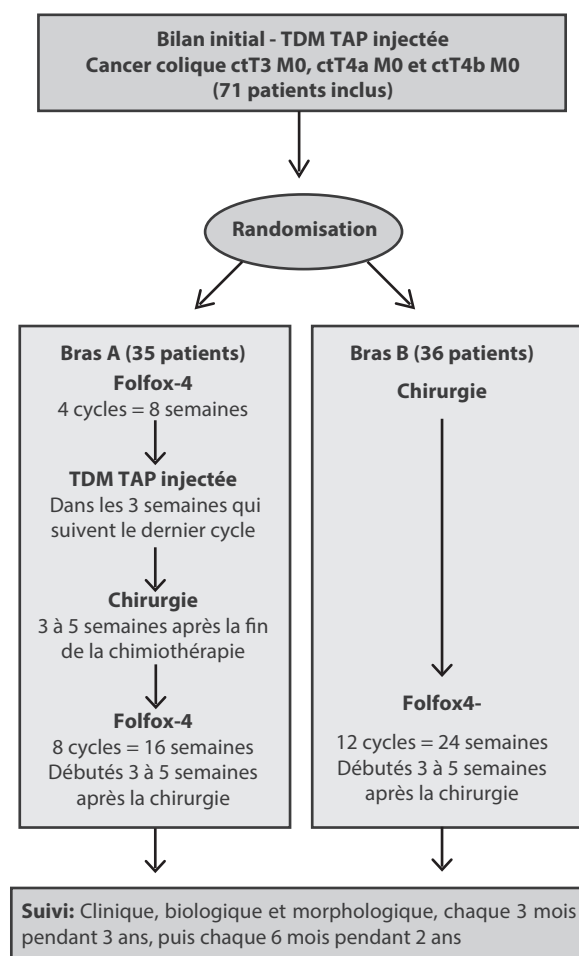


Figure 2. Protocole thérapeutique

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la morbidité et de la mortalité postopératoires définies selon la classification de Clavien et Dindo dans les deux bras (Tableau 1). La durée de ce travail était de 36 mois, il avait été entamé dès sa validation par le Conseil scientifique de la Faculté de Médecine d'Alger en novembre 2016; l'inclusion des patients s'était déroulée jusqu'au mois de novembre 2019. La date de point avait été arrêtée au 1er juillet 2020, date à laquelle tous les événements (morbi-mortalité postopératoire à 90 jours) avaient été pris en compte.

Méthode statistique

Le taux de morbi-mortalité était estimé à 28% pour la chirurgie d'emblée, avec un intervalle de fluctuation évalué à 8% (bras B) [13]. Le principe de calcul de la taille de l'échantillon repose sur l'estimation d'un taux de morbi-mortalité dans le groupe de la chimiothérapie néoadjuvante proche de celui du groupe de la chirurgie d'emblée, voire équivalent en demeurant dans la zone de fluctuation. Il pourrait de ce fait se situer entre 20% et 36% (bras A).

Les risques statistiques d'erreurs standards consentis étaient un risque α standard dit de première espèce de 5%, un risque β standard dit de deuxième espèce de 20% et une puissance de 80% à $p < 0,05$.

Pour les paramètres ainsi saisis sur le module «calculate sample size» du logiciel R version 3.4.0, [réf.: R core team (2017-04-21). R: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>], le nombre de

patients à retenir dans chaque groupe était de 31 (62 au total). Il fallait rajouter un taux de 10% pour les éventuels perdus de vue ou non évaluables, d'où 34 patients par bras. Ainsi, deux groupes de 34 patients ont été constitués.

À partir du profil des deux groupes soumis aux deux techniques de traitements, la comparaison de deux moyennes était réalisée par le test t de Student, et celle de deux pourcentages par le test de khi deux ou celui de Fischer pour les petits effectifs inférieurs à trois. L'analyse de survie était effectuée selon la méthode de Kaplan-Meier, et la comparaison des survies selon le test du Log Rank. Le traitement et l'exploitation de la base de données étaient effectués sur le logiciel EPI-DATA version 2-03 et SPSS version 19.

Résultats

De novembre 2016 à novembre 2019, 71 patients avec adénocarcinomes coliques ont été inclus dans notre étude. Trente-cinq (35) patients ont été randomisés dans le bras chimiothérapie néoadjuvante et 36 patients dans le bras chirurgie première. Deux patients ont été exclus secondairement dans le bras chirurgie première pour:

- un adénocarcinome caecal opéré, classé initialement en cT4aN+M0, pour lequel l'exploration peropératoire objectivait une carcinose péritonéale non décrite à la TDM TAP initiale. Le patient avait bénéficié d'une dérivation externe type iléostomie (tumeur sténosante) et fut confié à l'oncologie médicale.

| Grade | Définition |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 | Aucune complication |
| I | Minime, ne nécessitant aucun traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les médicaments autorisés sont: antiémétiques, antalgiques, antipyrétiques, diurétiques, électrolytes. Les abcès de paroi traités au lit du patient sont inclus dans ce groupe de complication. |
| II | Nécessitant un traitement médical avec d'autres médicaments que ceux cités précédemment. Les transfusions et la nutrition parentérale sont incluses dans ce groupe. |
| III | Nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique |
| IIIa | Sans anesthésie générale |
| IIIb | Avec anesthésie générale |
| IV | Mise en jeu du pronostic vital |
| IVa | Défaillance d'un organe (incluant la dialyse) |
| IVb | Défaillance multi-viscérale |
| V | Décès |

Tableau 1. Classification de Clavien et Dindo

| Paramètres | Chimiothérapie néoadjuvante | Chirurgie première | P |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------|
| Age (moyenne) | 59,08 ans | 59,14 ans | 0,98 |
| ≤50 ans | 7 | 9 | 0,875 |
| 51-60 ans | 11 | 9 | |
| 61-70 ans | 11 | 13 | |
| >70 ans | 6 | 5 | |
| Sexe F/H | 17/18 | 16/20 | 0,727 |
| BMI moyen (kg / m2) | 24,45 | 24,94 | 0,552 |
| ASA I/II/III | 24/11/0 | 26/10/0 | 0,736 |
| OMS 0/1 | 28/7 | 30/6 | 0,717 |
| Délai moyen de consultation | 5,75 mois | 5,57 mois | 0,866 |
| Anémie : Hb<10g/dl | 8 | 9 | 0,832 |
| Albumine<32g/l | 7 | 5 | 0,492 |
| ACE élevé | 15 | 12 | 0,409 |
| Localisation : | | | |
| Caecum | 8 | 9 | 0,832 |
| Côlon ascendant et angle droit | 13 | 10 | 0,399 |
| Côlon transverse | 1 | 3 | 0,614 |
| Côlon descendant et angle gauche | 5 | 7 | 0,562 |
| Sigmoïde | 8 | 7 | 0,725 |
| Bien différencié | 23 | 24 | 0,932 |
| Moyennement différencié | 9 | 7 | 0,527 |
| Peu différencié | 3 | 5 | 0,710 |
| cT3 | 11 | 13 | 0,677 |
| cT4a | 21 | 20 | 0,705 |
| cT4b | 3 | 3 | 0,99 |
| cN0 | 7 | 6 | 0,717 |
| cN+ | 28 | 30 | 0,717 |

Tableau 2. Caractéristiques générales, cliniques, biologiques, topographiques et morphologiques des patients

- un adénocarcinome sigmoïdien opéré, classé à la TDM TAP préopératoire en cT4bN+M0 et pour lequel l'exploration peropératoire objectivait une grosse tumeur non résécable avec adhérences postérieures et pelviennes. Ce patient avait bénéficié d'une colostomie de proche-amont.

Caractéristiques générales des patients: L'âge moyen des patients était de 59,11 ans (extrêmes de 33 à 76 ans). Nous avons inclus dans l'étude 38 hommes et 33 femmes, soit un sex-ratio H/F = 1,15. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients était de 24,69 kg/m² (extrêmes de 18,4 à 33,13 kg/m²). Selon la classification de l'American Society

of Anesthesiologists (ASA), tous les patients étaient ASA I et II, et d'une façon équilibrée dans les deux bras; les patients classés ASA III étaient non inclus dans la randomisation.

Caractéristiques cliniques, topographiques et morphologiques: Les manifestations cliniques étaient dominées par les douleurs abdominales à type de coliques, rapportées par 74% des patients, et l'amaigrissement observé chez 50% des patients. Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et le début de la prise en charge était de 5,66 mois (extrêmes de 2 semaines à 24 mois).

L'examen clinique était pauvre en dehors d'une pâleur cutanéomuqueuse constatée chez 13 patients (18%), une sensibilité abdominale chez 16 patients (22%) et la perception d'une masse palpable chez 10 patients (14%), notamment pour les tumeurs du côlon droit. L'antigène carcinoembryonnaire (ACE) était élevé chez 27 patients (38%).

Les tumeurs étaient de siège colique droit dans 56% des cas, colique transverse dans 6% des cas et colique gauche dans 38% des cas. Concernant le type histologique des tumeurs, il s'agissait d'adénocarcinomes bien différenciés dans 66,9% des cas. Les tumeurs étaient classées cT4a dans 58% des cas et cT3 dans 34% des cas. Les stades cN+ représentaient 82% des cas, et tous nos patients étaient classés cM0.

Les caractéristiques générales, cliniques, biologiques, topographiques et morphologiques des patients sont résumées dans le **Tableau 2**.

Paramètres opératoires des patients: Tous les patients ont été opérés durant la période d'inclusion de l'étude (novembre 2016 – novembre 2019) par laparotomie médiane. Les patients du bras chirurgie première avaient subi leur intervention dans un délai ne dépassant pas les 3 semaines après la date de randomisation. La chirurgie prévue est pratiquée chez 100% des patients du bras chimiothérapie néoadjuvante (versus 94% dans le bras chirurgie première) et ce, dans les délais préalablement fixés (3 à 5 semaines) dans 91,42% des cas.

Une hémicolectomie droite avait été réalisée chez 63% des patients du bras chimiothérapie néoadjuvante et chez 59% des patients du bras chirurgie première ($p=0,731$). Une hémicolectomie gauche était effectuée chez 17% des patients du bras chimiothérapie néoadjuvante et chez 20% des patients du bras chirurgie première ($p=0,714$). Une colectomie segmentaire gauche haute ou basse était réalisée chez 20% des patients du bras chimiothérapie néoadjuvante et chez 21% des patients du bras chirurgie première ($p=0,951$). Dans le bras chimiothérapie néoadjuvante, la résection avait été étendue par nécessité carcinologique en monobloc à la paroi abdominale antérieure dans deux cas (un opéré en urgence pour perforation localisée dans la paroi) et à des anses gréliques dans un cas. Dans le bras de chirurgie première, la résection a été élargie à la paroi abdominale dans un cas et à des anses gréliques dans un

autre cas.

Les pertes sanguines moyennes étaient de 140,58 cc (extrêmes de 50 à 350 cc). Six patients du bras A (17%) et huit patients du bras B (23%) avaient bénéficié d'une transfusion peropératoire avec une moyenne de deux concentrés globulaires par transfusion et des extrêmes d'un à trois concentrés globulaires iso groupe iso rhésus. La décision de transfusion avait été prise en concertation entre le médecin réanimateur et le chirurgien opérateur en prenant en considération plusieurs paramètres liés à l'état physiologique du patient (âge, score ASA), aux difficultés opératoires et à des paramètres hémodynamiques et biologiques. Les paramètres opératoires des patients sont résumés dans le **Tableau 3**.

Paramètres postopératoires des patients: Durant la période des 90 jours postopératoires, un patient décéda à J21 dans le bras chirurgie première (2,94%). En revanche, aucun décès ne fut enregistré dans le bras chimiothérapie néoadjuvante, avec $p=0,493$. La mortalité postopératoire globale de la série était de 1,45%. Dans la série globale, nous avons observé des complications postopératoires chez 15 patients (21,74%). Il s'agissait de complications mineures de grade I et II de Clavien et Dindo chez 11 patients (15,94%) et des complications majeures de grade III et IV chez 4 patients (5,8%). Dans le bras chimiothérapie néoadjuvante, nous avons relevé des complications postopératoires chez 7 patients (20%). Cinq (14,28%) avaient des complications mineures de grade I et II, et deux (5,71%) avaient des complications majeures de grade III et IV de Clavien et Dindo. Dans le bras de chirurgie première, huit patients (23,53%) avaient présenté des complications postopératoires. Six (17,65%) avaient des complications mineures de grade I et II, tandis que deux patients (5,88%) avaient des complications majeures de grade III et IV de Clavien et Dindo. La durée de séjour postopératoire était en moyenne de 7,59 jours (extrêmes allant de 5 à 16 jours). Les paramètres postopératoires des patients sont résumés dans le **Tableau 4**.

Paramètres anatomopathologiques: Le diamètre tumoral moyen était de 48,28 mm dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante versus 59,41 mm dans le groupe chirurgie première ($p=0,001$). La moyenne des ganglions envahis était de 1,84 ganglion par curage (extrêmes 0 à 9 ganglions).

| Paramètres | Chimiothérapie néoadjuvante | Chirurgie première | P |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------|
| Hémi-colectomie droite | 21 | 18 | 0,309 |
| Hémi-colectomie droite étendue à gauche | 1 | 2 | 0,614 |
| Colectomie segmentaire haute gauche | 2 | 2 | 1 |
| Colectomie segmentaire haute gauche étendue à droite | 0 | 1 | 0,988 |
| Hémi-colectomie gauche | 6 | 7 | 0,714 |
| Colectomie segmentaire basse gauche | 5 | 4 | 0,98 |
| Anastomose : | | | |
| Manuelle | 12 | 11 | 0,865 |
| Mécanique | 22 | 23 | 0,676 |
| Saignement peropératoire | 141,43 cc | 139,70 cc | 0,924 |
| Transfusion peropératoire | 6 | 8 | 0,510 |

Tableau 3. Paramètres opératoires des patients

| Paramètres | Chimiothérapie néoadjuvante | Chirurgie première | P |
|--------------------------|-----------------------------|--------------------|-------|
| Séjour hospitalier | 7,31 jours | 7,88 jours | 0,274 |
| Mortalité post op à 90 j | 0 | 1 | 0,493 |
| Morbidité post op à 90 j | 7 | 8 | 0,483 |

Tableau 4. Paramètres postopératoires des patients

Il y avait plus de ganglions métastatiques dans le bras chirurgie première que dans le bras chimiothérapie néoadjuvante: 2,29 versus 1,40 et $p=0,038$. Le ratio ganglionnaire (N+/N) moyen dans notre série était de 0,084. Il était de 0,066 dans le bras chimiothérapie néoadjuvante versus 0,103 dans le bras chirurgie première, avec $p=0,05$. Dans le bras chimiothérapie néoadjuvante, il y avait 14,28% de tumeur pT2 et aucune dans le bras chirurgie première ($p=0,022$). La résection chirurgicale était classée R0 chez tous nos patients (100%). Toutes les colectomies élargies (5) pour un impératif carcinologique ont été classées R0. Les proportions des patients classés selon les stades de l'UICC dans le bras chimiothérapie néoadjuvante par rapport au bras chirurgie première étaient de 14,28% vs 0% pour les stades I ($p=0,022$), de 28,57% vs 23,53% pour les stades II ($p=0,633$) et de 57,14% vs 76,47% pour les stades III ($p=0,088$). Les paramètres anatomopathologiques sont résumés dans le **Tableau 5**.

Paramètres évolutifs: Le délai médian de suivi dans notre

série était de 28 mois; 27,5 mois dans le bras chirurgie première versus 29 mois dans le bras chimiothérapie néoadjuvante, avec des extrêmes de 1 à 43 mois. Nous avons observé 6 récurrences, 4 dans le bras chirurgie première et 2 dans le bras chimiothérapie néoadjuvante, avec $p=0,373$. La récurrence concernait le foie dans 4 cas, elle était ovarienne dans un cas et locorégionale dans un autre cas. L'estimation du risque de récurrence par rapport au traitement ou non par chimiothérapie néoadjuvante était non significative (Odds Ratio=0,455, intervalle de confiance à 95%; 0,78-2,66). Le délai moyen de survenue d'une récurrence était de 13 mois (extrêmes de 9 à 25 mois). Cinq des six récurrences (83%) étaient survenues durant les deux premières années de suivi. A la date de point, 4 patients étaient en survie en récurrence (deux dans chaque bras de l'étude).

Quatre décès (5,8%) avaient été enregistrés, la cause étant la maladie tumorale dans 2 cas (2,9%). Il y avait un décès dans le bras chimiothérapie néoadjuvante et trois décès dans le bras chirurgie première (2,86% vs 8,82%, $p=0,289$). Dans le bras chimiothérapie néoadjuvante, nous avons enregistré 3 récurrences ou décès (8,57%) versus 5 récurrences ou décès (14,70%) dans le bras chirurgie première, $p=0,426$. La survie globale de toute la série était de 95,16% à 3 ans, et la moyenne du délai de survie globale était de 41,25 mois. La survie globale du groupe chimiothérapie néoadjuvante était de 42,5 mois contre 39,9 mois pour le groupe chirurgie première. Le test de Log Rank ne retrouvait pas de différence significative dans la survie globale entre les deux groupes ($p=0,288$) (**Figure 3a**).

La survie sans récurrence de toute la série était de 89,13% à 3 ans. La moyenne du délai de survie sans récurrence était de 39,39 mois. La survie sans récurrence à 3 ans était estimée à 94,11% dans le bras chimiothérapie néoadjuvante versus 83,59% dans le bras chirurgie première. La survie sans

récurrence des patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante était de 40,76 mois en moyenne contre 37,89 mois pour les patients du bras chirurgie première. Le test de Log Rank ne retrouvait aucune différence significative dans la survie sans récurrence entre les deux groupes (p=0,379) (**Figure 3b**).

| Paramètres | Chimiothérapie néoadjuvante | Chirurgie première | P |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------|
| Taille tumorale | 48,28 mm | 59,41 mm | 0,001 |
| pT2 | 5 | 0 | 0,022 |
| pT3 | 8 | 11 | 0,377 |
| pT4a | 19 | 21 | 0,529 |
| pT4b | 3 | 2 | 0,99 |
| pN0 | 15 | 8 | 0,089 |
| pN1a | 3 | 3 | 0,088 |
| pN1b | 15 | 16 | |
| pN2a | 2 | 6 | |
| pN2b | 0 | 1 | |
| pM0 | 35 | 34 | -- |
| pM1 | 0 | 0 | -- |
| Nombre moyen de ganglions par curage (N) | 20,63 | 22,23 | 0,167 |
| Nombre moyen de ganglions envahis (N+) | 1,40 | 2,29 | 0,038 |
| Ratio ganglionnaire moyen (N+/N) | 0,066 | 0,103 | 0,05 |
| R0 | 35 | 34 | -- |
| R1 | 0 | 0 | -- |
| Engainements périnerveux (EPN)Emboles vasculaires (EV) | 5 | 7 | 0,490 |
| Stades I/II/III | 5/10/20 | 0/8/26 | 0,05 |

Tableau 5. Paramètres anatomopathologiques des patients

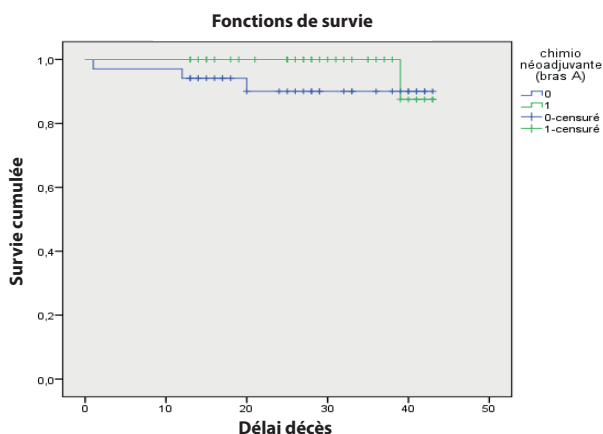


Figure 3a. Courbe de survie globale par bras de l'étude.

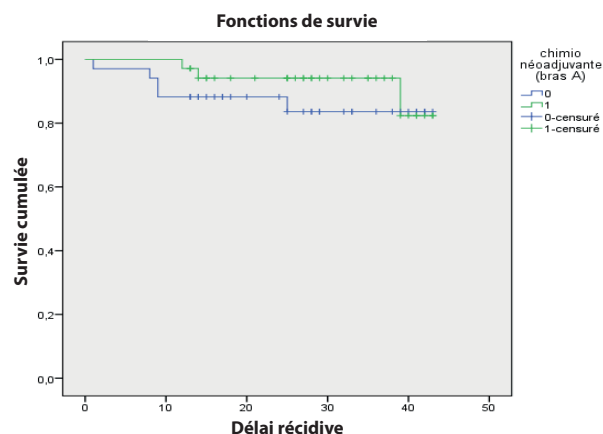


Figure 3b. Courbe de survie sans récurrence par bras de l'étude.

Discussion

Dans notre étude randomisée portant sur les cancers coliques localement avancés non métastatiques, et comparant d'un côté la résection curative première suivie d'une chimiothérapie adjuvante et de l'autre, la résection curative encadrée par une chimiothérapie périopératoire, la CNA n'a pas entraîné une augmentation de la morbi-mortalité postopératoire par rapport au groupe témoin. Un patient est décédé à J21 durant la période des 90 jours postopératoires dans le bras chirurgie première (2,94%). Aucun décès n'a été enregistré dans le bras chimiothérapie néoadjuvante ($p=0,493$). Dans le bras chimiothérapie néoadjuvante, nous avons relevé des complications postopératoires chez sept malades (20%). Cela demeure dans la zone de fluctuation émise comme hypothèse (20% et 36%) au début de l'étude et sur la base de laquelle nous avons calculé la taille de notre échantillon.

Dans le bras de chirurgie première, huit patients (23,53%) avaient présenté des complications postopératoires ($p=0,483$). Bien qu'il y ait eu une plus grande proportion d'infections des plaies dans le bras chimiothérapie néoadjuvante (4 versus 1), les proportions de patients présentant des complications majeures de grade III et IV de Clavien et Dindo, étaient sensiblement les mêmes dans les deux groupes ($p=0,99$). Plusieurs études scientifiques ont montré l'absence d'impact de la chimiothérapie néoadjuvante sur les taux de complications postopératoires [14-16]. Récemment, les résultats complets de l'essai FOxTROT sur 1052 patients provenant de 85 centres du Royaume-Uni, Danemark et Suède ont été présentés lors de la réunion annuelle de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et publiés en mai 2019.

Les auteurs avaient comparé 354 patients du groupe chimiothérapie néoadjuvante avec 698 patients du groupe contrôle, et les résultats étaient en faveur de la chimiothérapie néoadjuvante qui s'est révélée sûre, bien tolérée et n'ayant provoqué aucune augmentation des complications chirurgicales. Il y avait plus de patients ayant subi une autre opération dans le groupe traitement néoadjuvant que dans le groupe témoin (7,1% contre 4,3%; $p=0,05$) [17].

Nous avons constaté que la chimiothérapie néoadjuvante ne retardait ni n'entravait la chirurgie prévue, pratiquée chez 100% des patients de l'étude (versus 94% dans le bras chirurgie première) et ce, dans les délais préalablement fixés dans 91,42% des cas. Dans l'étude britannique FOxTROT et l'étude espagnole de Arredondo et al., 100% des patients du bras chimiothérapie néoadjuvante ont été réséqués, alors

que dans l'essai français Prodigé 22 et l'étude danoise de Jakobsen et al., seuls 92% des patients du bras chimiothérapie néoadjuvante ont bénéficié d'une chirurgie curative. Les causes invoquées dans la littérature quant au non aboutissement à une chirurgie curative étaient la progression de la maladie, le refus du patient et la découverte peropératoire d'une tumeur non résécable [18-21].

Le diamètre tumoral moyen était de 48,28 mm dans le groupe chimiothérapie néoadjuvante versus 59,41 mm dans le groupe chirurgie première. Il existe une différence significative en matière de taille tumorale entre les deux bras, avec $p=0,001$. Le même constat a été rapporté dans l'essai FOxTROT avec une taille tumorale moyenne de 49,6 mm dans le bras chimiothérapie néoadjuvante versus 62,2 mm dans le bras chirurgie première ($p=0,05$) [18]. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature pour confirmer que la chimiothérapie néoadjuvante entraîne un downsizing tumoral. La moyenne des ganglions envahis était de 1,84 ganglions par curage, avec des extrêmes de 0 à 9 ganglions.

Il y avait plus de ganglions métastatiques dans le bras chirurgie première que dans le bras chimiothérapie néoadjuvante: 2,29 versus 1,40 avec $p=0,038$. Le ratio ganglionnaire (N+/N) moyen dans notre série était de 0,084. Il était de 0,066 dans le bras chimiothérapie néoadjuvante versus 0,103 dans le bras chirurgie première, $p=0,05$. Plusieurs études ont démontré, en présence de normes chirurgicales, oncologiques et pathologiques élevées, que le ratio ganglionnaire était un facteur prédictif indépendant d'une diminution de la survie globale et sans maladie chez les patients subissant une résection curative du cancer du côlon. Le ratio ganglionnaire était supérieur au stade pN pour prédire la survie globale et sans maladie [22-26].

La résection chirurgicale était classée R0 chez tous nos patients (100%). Toutes les colectomies élargies (5) pour un impératif carcinologique ont été classées R0. Dans l'étude FOxTROT, la résection R0 était respectivement de 96% dans le groupe de traitement néoadjuvant et de 80% dans le bras chirurgie première ($p=0,002$).

Tandis qu'en préthérapeutique, nos patients étaient classés selon les stades cT et cN d'une façon identique et homogène dans les deux bras de l'étude, il y avait, dans le bras chimiothérapie néoadjuvante; plus de patients classés pT2 (14,28% vs 0%, $p=0,022$) et moins de patients classés pT3 (22,86% vs 32,35%, $p=0,377$), que dans le bras chirurgie première. Nous avons relevé aussi plus de cas stade pN0 (42,86% vs 23,53%, $p=0,089$) et moins de cas stades pN2 (5,71% vs 20,59%, $p=0,066$) dans le groupe du traitement néoadjuvant

par rapport au groupe contrôle. A travers l'analyse de ces chiffres, nous pouvons dire qu'il existe «un glissement» des stades ypT et ypN, dû à l'effet downstaging tumoral provoqué par la chimiothérapie néoadjuvante, alors que dans le bras chirurgie seule, il n'y avait pas de différence entre les stades cT et cN et les stades pT et pN. Plusieurs études, notamment les travaux de Habr-Gama, ont démontré que le stade ypTNM était corrélé à la survie sans récidive et au taux de récidive tumorale dans le cancer rectal localement avancé après radiochimiothérapie préopératoire. En outre, la réponse pathologique complète au traitement néoadjuvant avait son bénéfice oncologique à la fois sur la survie globale et la survie sans récidive [27-29].

La survie globale pour le groupe chimiothérapie néoadjuvante était de 42,5 mois contre 39,9 mois pour le groupe chirurgie première. Le test de Log Rank ne retrouvait pas de différence significative dans la survie globale entre les 02 groupes ($p=0,288$). La survie sans récidive à 3 ans était de 94,11% dans le bras chimiothérapie néoadjuvante versus 83,59% dans le bras chirurgie première. La survie sans récidive pour les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante était de 40,76 mois en moyenne, contre 37,89 mois pour les patients du bras chirurgie première. Le test de Log Rank ne retrouvait pas de différence significative dans la survie sans récidive entre les deux groupes ($p=0,379$). Dans la littérature, la plupart des essais testant la survie sans récidive et la survie globale sont en cours. Les résultats complets de l'essai FOxTROT, publiés en mai 2019, avaient conclu à des taux de récidive à 2 ans de 14% dans le bras chimiothérapie néoadjuvante versus 18% dans le bras chirurgie première, $p=0,11$ [17]. L'étude espagnole de Arredondo et al. a rapporté une survie sans récidive à 3 et 5 ans de 88,9% et 85,6%, respectivement, ainsi qu'une survie globale à 5 ans de 95,3% dans le bras de chimiothérapie néoadjuvante

[19]. Dans notre série, nous n'avions relevé aucune différence significative en matière de survie sans récidive ou de survie globale entre les deux bras de l'étude.

Notre travail était un essai de phase II et, par conséquent, ne permet aucune conclusion quant à l'importance de la CNA dans la population générale de patients. Une étude de phase III, par contre, permettrait de tester son impact sur la survie globale et la survie sans récidive dans ces types de cancers.

Notre étude était monocentrique, et il serait intéressant que plusieurs centres soient impliqués afin d'agrandir la taille de notre échantillon, car avec un effectif plus important et avec plus de recul, l'on pourrait obtenir plus d'informations et de précisions dans l'interprétation des résultats, notamment dans l'analyse des sous-groupes.

Conclusion

A la lumière de nos résultats, l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du côlon localement avancés non métastatiques est faisable, sans que cela ne provoque une augmentation de la mortalité ou de la morbidité postopératoires. En outre, cette CNA entraîne un downsizing et un downstaging tumoral significatif, avec moins de ganglions métastatiques, d'embolies vasculaires, d'engainements périnerveux et, surtout, avec une amélioration nette du ratio ganglionnaire qui est un puissant facteur pronostic indépendant.

Récemment, l'essai britannique FOxTROT de phase III a rapporté de nombreux avantages en faveur de la CNA en matière de downstaging, de réduction du risque de résection incomplète ainsi qu'une tendance à l'amélioration du taux de rechute à 2 ans. Cet essai la recommande comme option thérapeutique pour les cancers du côlon opérables localement avancés.

Références

1. Tougeron D, Bibeau F, Cohen R, Jacques J, Lagasse JP, Laurent-Puig P, Lepage C, Lucidarme O, Martin-Babau J, Panis Y, Portales F, Taïeb J, Vaillant E, Lecomte T, Aparicio T, Bouché O. Cancer du côlon non métastatique. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Novembre 2022, [En ligne] [https://www.snfge.org/tncd et http://www.tncd.org]
2. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2343-51. doi: 10.1056/NEJMoa032709. PMID: 15175436.
3. André T, Sargent D, Tabernero J, O'Connell M, Buyse M, Sobrero A, Missel JL, Boni C, de Gramont A. Current issues in adjuvant treatment of stage II colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(6):887-98. doi: 10.1245/ASO.2006.07.003. Epub 2006 Apr 14. PMID: 16614880.
4. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109-16. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771. Epub 2009 May 18. PMID: 19451431.
5. Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem JL et al; PETACC-8 Study Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):862-73. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70227-X. Epub 2014 Jun 11. PMID: 24928083.

06. Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:18_suppl, LBA1-LBA. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.LBA1.
07. Scheer MG, Stollman TH, Vogel WV, Boerman OC, Oyen WJ, Ruers TJ. Increased metabolic activity of indolent liver metastases after resection of a primary colorectal tumor. *J Nucl Med.* 2008;49(6):887-91. doi: 10.2967/jnumed.107.048371. Epub 2008 May 15. PMID: 18483084.
08. Zeamari S, Roos E, Stewart FA. Tumour seeding in peritoneal wound sites in relation to growth-factor expression in early granulation tissue. *Eur J Cancer.* 2004;40(9):1431-40. doi:10.1016/j.ejca.2004.01.035. PMID: 15177504.
09. Van der Bij GJ, Oosterling SJ, Beelen RH, Meijer S, Coffey JC, van Egmond M. The perioperative period is an underutilized window of therapeutic opportunity in patients with colorectal cancer. *Ann Surg.* 2009;249(5):727-34. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a3ddb. PMID: 19387333.
10. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531. PMID: 16822992.
11. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1114-23. doi: 10.1056/NEJMoa060829. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Aug 16;357(7):728. PMID: 16971718.
12. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1007-16. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9. PMID: 18358928; PMCID: PMC2277487.
13. Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF, Frampton CM, Frizelle FA, Rieger NA, Smith JS, Solomon MJ, Stephens JH, Stevenson AR. Short-term outcomes of the Australasian randomized clinical study comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the ALCCaS trial. *Ann Surg.* 2008;248(5):728-38. doi:10.1097/SLA.0b013e31818b7595. PMID: 18948799.
14. Martel G, Al-Suhaibani Y, Moloo H, Haggar F, Friedlich M, Mamazza J, Poulin EC, Stern H, Boushey RP. Neoadjuvant therapy and anastomotic leak after tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(8):1195-201. doi: 10.1007/s10350-008-9368-3. Epub 2008 Jun 4. PMID: 18523823.
15. Arredondo J, Martínez P, Baixauli J, Pastor C, Rodríguez J, Pardo F, Rotellar F, Chopitea A, Hernández-Lizoain JL. Analysis of surgical complications of primary tumor resection after neoadjuvant treatment in stage IV colon cancer. *J Gastro-Intest Oncol.* 2014;5(2):148-53. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.015. PMID: 24772343; PMCID: PMC3999633.
16. Navarro GV, Mompeán JA, Agüera QH, Flores DP, Bernal DF, Martínez JG, Paricio PP. Influence of the neo-adjuvant radio-chemotherapy as a factor in the surgical treatment of rectal cancer by expert surgeon. A comparative study. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(10):1233-8. doi: 10.1007/s00384-007-0301-3. Epub 2007 Apr 5. PMID: 17410369.
17. Seymour M, Morton D, on behalf of the International FOxTROT Trial Investigators. FOxTROT: an international randomized controlled trial in 1052 patients evaluating neoadjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 2019, 37(15 Suppl): 3504–3504.
18. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1152-60. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23017669; PMCID: PMC3488188.
19. Arredondo J, Baixauli J, Pastor C, Chopitea A, Sola JJ, González I, A-Cienfuegos J, Martínez P, Rodríguez J, Hernández-Lizoain JL. Mid-term oncologic outcome of a novel approach for locally advanced colon cancer with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(3):379-385. doi: 10.1007/s12094-016-1539-4. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27496023.
20. Karoui M, Rullier A, Piessen G, Legoux JL, Barbier E, De Chaisemartin C, Lecaille C, Bouche O, Ammarguella H, Brunetti F, Prudhomme M, Regimbeau JM, Glehen O, Lievre A, Portier G, Hartwig J, Goujon G, Romain B, Lepage C, Taieb J; for PRODIGE 22 investigators/collaborators. Perioperative FOLFOX 4 Versus FOLFOX 4 Plus Cetuximab Versus Immediate Surgery for High-Risk Stage II and III Colon Cancers: A Phase II Multicenter Randomized Controlled Trial (PRODIGE 22). *Ann Surg.* 2020;271(4):637-645. doi: 10.1097/SLA.00000000003454. PMID: 31356278.
21. Jakobsen A, Andersen F, Fischer A, Jensen LH, Jørgensen JC, Larsen O, Lindebjerg J, Pløen J, Rafaelsen SR, Vilandt J. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon cancer. A phase II trial. *Acta Oncol.* 2015;54(10):1747-53. doi: 10.3109/0284186X.2015.1037007. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25920359.
22. Parnaby CN, Scott NW, Ramsay G, MacKay C, Samuel L, Murray GI, Loudon MA. Prognostic value of lymph node ratio and extramural vascular invasion on survival for patients undergoing curative colon cancer resection. *Br J Cancer.* 2015; 113(2):212-9. doi: 10.1038/bjc.2015.211. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26079302; PMCID: PMC4506392.
23. Wong KP, Poon JT, Fan JK, Law WL. Prognostic value of lymph node ratio in stage III colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2011; 13(10):1116-22. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02435.x. PMID: 20874800.
24. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(11):2847-55. doi: 10.1245/s10434-010-1158-1. Epub 2010 Jun 18. PMID: 20559741.

25. Shinto E, Ike H, Hida JI, Kobayashi H, Hashiguchi Y, Kajiwara Y, Hase K, Ueno H, Sugihara K. Marked impact of tumor location on the appropriate cutoff values and the prognostic significance of the lymph node ratio in stage III colon cancer: a multi-institutional retrospective analysis. *J Gastroenterol.* 2019;54(7):597-607. doi: 10.1007/s00535-018-01539-5. Epub 2019 Jan 1. PMID: 30607613.
26. Galizia G, Orditura M, Ferraraccio F, Castellano P, Pinto M, Zamboli A, Cecere S, De Vita F, Pignatelli C, Lieto E. The lymph node ratio is a powerful prognostic factor of node-positive colon cancers undergoing potentially curative surgery. *World J Surg.* 2009;33(12):2704-13. doi: 10.1007/s00268-009-0207-z. PMID: 19760316.
27. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC, Ribeiro U Jr, Silva E Sousa AH Jr, Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg.* 2005;9(1):90-9; discussion 99-101. doi: 10.1016/j.gassur.2004.10.010. PMID: 15623449.
28. Kim NK, Baik SH, Seong JS, Kim H, Roh JK, Lee KY, Sohn SK, Cho CH. Oncologic outcomes after neoadjuvant chemoradiation followed by curative resection with tumor-specific mesorectal excision for fixed locally advanced rectal cancer: Impact of postirradiated pathologic downstaging on local recurrence and survival. *Ann Surg.* 2006;244(6):1024-30. doi: 10.1097/01.sla.0000225360.99257.73. PMID:17122629.
29. Kuo LJ, Liu MC, Jian JJ, Horng CF, Cheng TI, Chen CM, Fang WT, Chung YL. Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Ann Surg Oncol.* 2007;14(10):2766-72. doi: 10.1245/s10434-007-9471-z. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17551794.

Explorations et nouvelle classification des troubles moteurs de l'œsophage

Explorations and new classification of esophagus motor disorders

S. Guelmami

Unité des explorations fonctionnelles digestives et de proctologie,
Service d'Hépatogastro-Entérologie, Hôpital Central de l'Armée, Alger

Email: samiaguelmamii@hotmail.com

Mots-clés

Classification de Chicago;
Manométrie haute
résolution; Achalasie;
Jonction œsogastrique;
Motilité œsophagienne;
Topographie FLIP; Transit
baryte de l'œsophage.

Keywords:

Chicago classification;
High-resolution manometry;
Achalasia; Esogastric
junction; Esophageal
motility; FLIP topography;
Timed barium esophago-
gram.

Résumé

Les explorations fonctionnelles de l'œsophage ont pour but de rechercher les troubles moteurs de l'œsophage. La manométrie haute résolution permet de mettre en évidence les troubles moteurs associés au reflux, elle permet également et surtout d'exclure une achalasie, des spasmes œsophagiens ou une maladie générale telle une sclérodermie. Elle constitue le gold standard avant le traitement.

Avec le développement de la manométrie à haute résolution et des mesures spécifiques pour caractériser la motilité œsophagienne, la classification de Chicago est devenue la référence pour le diagnostic des troubles moteurs de l'œsophage.

La classification de Chicago version 3.0, de 2015 a classé les principaux troubles moteurs œsophagiens en troubles dits «majeurs», jamais observés chez des sujets sains, et troubles «mineurs» dont la signification est incertaine, en particulier pour expliquer une dysphagie. Cette classification, récemment mise à jour vers la version 4.0, comprend quatre modifications-clés.

Abstract

The functional esophageal explorations aims to check for motor disorders of the esophagus. High-resolution manometry is a reliable and accurate tool for detecting motor disorders associated with reflux, it also help to exclude achalasia, esophageal spasms or a general disease such as scleroderma. High-resolution manometry is the gold standard before treatment.

With the development of high-resolution manometry and specific measurements to characterize esophageal motility, the Chicago classification has become the reference for the diagnosis of motor disorders of the esophagus.

The Chicago classification version 3.0 of 2015 classified the main esophageal motor disorders in two categories, the so-called "major" disorders, never observed in healthy subjects, and "minor" disorders that may lack relevance, particularly to explain dysphagia. The updated Chicago classification version 4.0 included four important modifications.

Introduction

L'exploration diagnostique et la prise en charge des troubles moteurs œsophagiens (TMO) ont connu des avancées significatives au cours des dernières années. L'avènement de la MHR a permis une meilleure précision et une plus grande spécificité dans le diagnostic

et la reconnaissance de nouveaux phénotypes de TMO.

Les progrès de la technologie diagnostique et de la compréhension de la physiologie œsophagienne ont permis de caractériser plus précisément la motilité œsophagienne et guider la prise en charge du phénotype.

Explorations fonctionnelles des troubles moteurs œsophagiens

Les nouvelles modalités diagnostiques incluant la manométrie à haute résolution, l'impédance-planimétrie et le transit baryte minuté de l'œsophage, ont permis de fournir des informations plus claires sur la physiopathologie des TMO et une meilleure définition des états pathologiques ainsi que leurs traitements.

Cet article a pour but de faire le point sur l'apport des explorations fonctionnelles dans le diagnostic et la PEC des TMO, et de les classer.

1. Manométrie haute résolution (MHR)

La manométrie œsophagienne haute résolution (MHR) est actuellement l'examen de référence pour le diagnostic des troubles moteurs œsophagiens ^[1,2]. Par rapport à la manométrie conventionnelle, la MHR est plus rapide et mieux tolérée ^[3]. En effet, son positionnement est aisé: les deux zones de haute pression correspondant respectivement au sphincter supérieur et à la jonction œso-gastrique sont facilement repérables, et permettent de vérifier l'emplacement correct de la sonde. Pour effectuer ces mesures, une sonde munie de 36 capteurs est insérée par le nez dans le pharynx et l'œsophage jusqu'à l'estomac et compte tenu du nombre de ces capteurs, le retrait progressif de la sonde, une fois placée, n'est pas nécessaire. Les valeurs de pression sont digitalisées

avant, pendant ou après la déglutition, et sont converties en imagerie de couleur, représentant ainsi l'augmentation ou la réduction de pression, ce qui raccourcit considérablement la durée de l'examen et facilite l'apprentissage de l'analyse et améliore la reproductibilité inter-observateur, y compris chez des «non experts». D'un point de vue diagnostique, les pathologies identifiées par la manométrie conventionnelle le sont évidemment aussi par la MHR, avec une sensibilité qui pourrait être meilleure. Le gain diagnostique serait de 10 à 20% pour l'exploration des dysphagies inexplicables.

Principaux paramètres utilisés (Figure 1)

a- La pression de relaxation intégrée (PRI-4s) est le paramètre essentiel évaluant la relaxation de la jonction œso-gastrique (JOG) enregistrée durant 4 secondes non forcément consécutives, en réponse à une déglutition. Les seuils sont de 15 mmHg avec le système Medtronic, et de 28 mmHg avec les systèmes MMS et Sand Hill.

b- La vigueur d'une onde de contraction est appréciée dans le segment œsophagien distal par le calcul de l'**intégrale de contraction distale (ICD)**. L'ICD est le produit de la longueur du segment œsophagien distal (mesuré en cm depuis la zone de transition jusqu'au bord supérieur de la JOG) par la durée de la contraction en secondes et par la pression moyenne dans cette fenêtre en mmHg. Elle est normale lorsqu'elle est inférieure à 5 000 mmHg.s.cm.

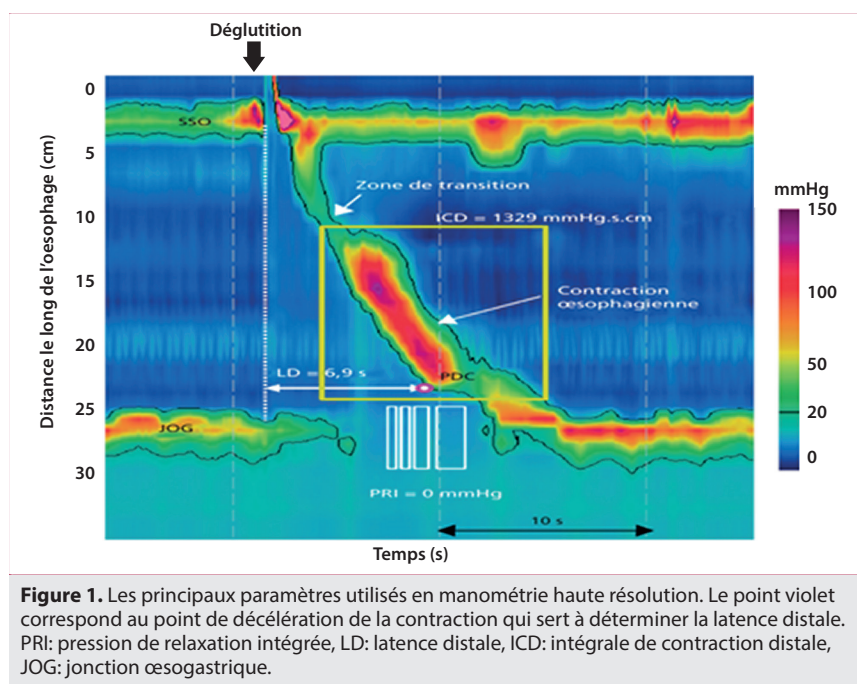


Figure 1. Les principaux paramètres utilisés en manométrie haute résolution. Le point violet correspond au point de décélération de la contraction qui sert à déterminer la latence distale. PRI: pression de relaxation intégrée, LD: latence distale, ICD: intégrale de contraction distale, JOG: jonction œso-gastrique.

Une onde de contraction est dite «absente» lorsqu'elle a une ICD 100 mm Hg.s.cm mais < 450 mmHg.s.cm, et «hypercontractile» pour une ICD > 8,000 mmHg.s.cm.

c- La latence distale (LD) d'une onde de contraction est mesurée à l'aide du «point de décélération de la contraction» (PDC). Elle évalue l'intégrité de l'innervation à l'origine de l'onde inhibitrice qui précède une contraction œsophagienne. Une onde de contraction est dite «prématurée» lorsque la latence distale est inférieure à 4,5 sec.

d- Un défaut de plus de 5 cm de l'onde de contraction à l'isocontour 20 mmHg définit une onde dite «fragmentée».

e- La présence d'une pressurisation œsophagienne est également évaluée. Une pressurisation dite «pan-œsophagienne» est présente dans tout le corps de l'œsophage.

2. Manométrie conventionnelle (Figure 2)

La manométrie conventionnelle ou «classique» est aussi un examen disponible qui permet de mesurer directement la morphologie contractile du corps et sphincters (supérieur et inférieur) œsophagiens, mais d'une façon peu précise et moins rapide que la MHR. C'est une sonde munie seulement de 04 capteurs.

La manométrie classique a les mêmes indications et le même déroulement que la MHR, elle est pratiquée chez un patient à jeun non sédaté, après avoir été correctement informé sur l'examen et les objectifs attendus.

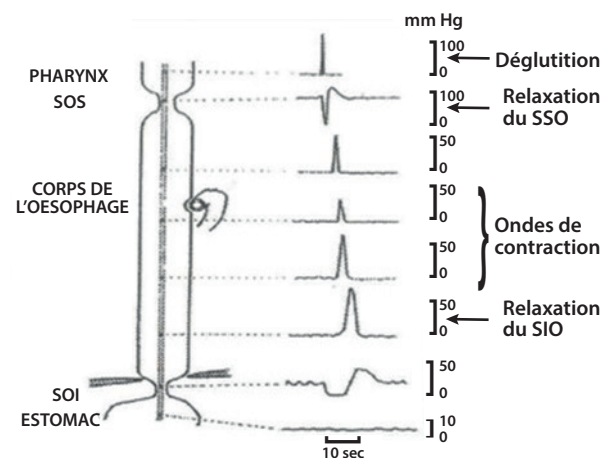


Figure 2. Tracé normal d'une manométrie conventionnelle

3. Impédance-Planimétrie: Endoluminal functional lumen imaging probe technology (FLIP)™ (Figure 3)

C'est une sonde qui utilise la planimétrie par impédance haute résolution pour évaluer la géométrie luminale et la pression lors de la distension commandée par le volume [4].

Elle permet d'évaluer les propriétés mécaniques de la paroi œsophagienne et la dynamique d'ouverture de la jonction gastro-œsophagienne. La distensibilité est évaluée par une métrique appelée indice de distensibilité (ID) JOG, qui s'est avérée anormalement faible dans l'achalasia naïve de traitement. L'évaluation de la motilité œsophagienne pendant l'endoscopie avec topographie FLIP dans la pratique clinique pourrait réduire le besoin de manométrie œsophagienne, et peut également être un outil précieux pour aider à diriger et à cibler la prise en charge clinique des maladies de l'œsophage.

De plus, bien que la MHR soit souvent considérée comme l'étalon-or pour les diagnostics de motilité œsophagienne, elle peut être non diagnostique dans la dysphagie non obstructive et, parfois, les diagnostics de motilité œsophagienne peuvent encore être manqués [5].

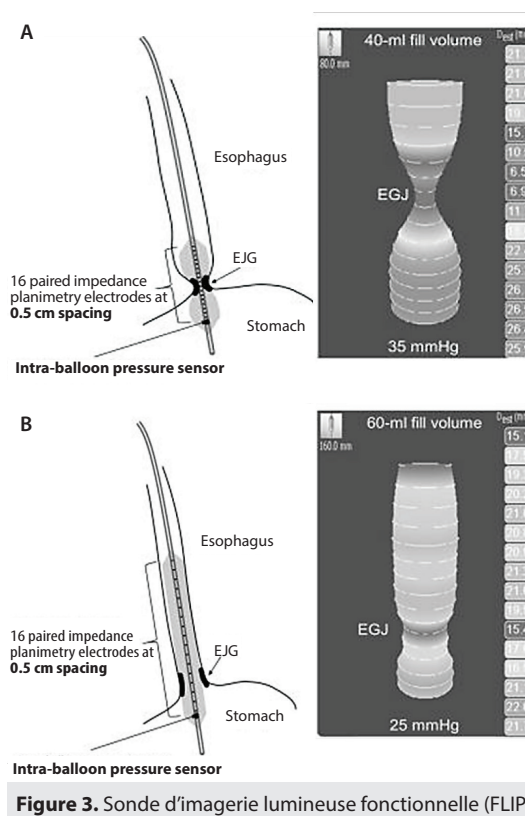


Figure 3. Sonde d'imagerie lumineuse fonctionnelle (FLIP)

4- Timed Barium Œsophagram (TBE) ou TOGD minuté

Le transit baryté de l'œsophage est une méthode simple et objective pour évaluer la vidange de l'œsophage [6] chez des patients présentant des troubles de la jonction œsogastrique et pour prédire la réponse au traitement soit par la dilatation pneumatique, ou la myotomie (Figure 4).

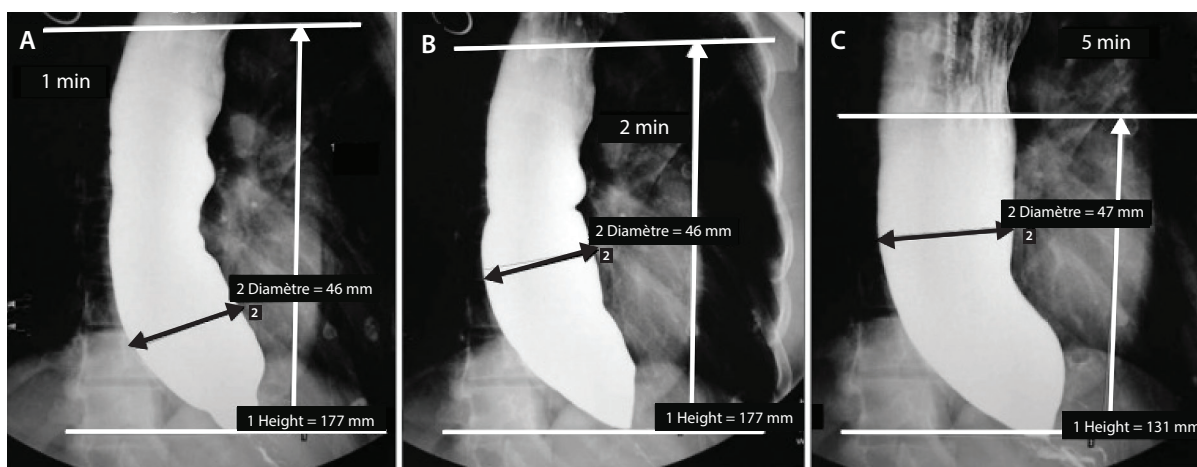


Figure 4. Interprétation du TOGD minuté. Radiographies prises 1, 2 et 5 minutes après l'ingestion de 150 mL de suspension de sulfate de baryum par un patient achalasiq. Deux lignes parallèles horizontales sont tracées pour mesurer la hauteur de la colonne de baryum comme indiqué. La largeur de la colonne de baryum est indiquée par la ligne noire transversale.

Classification de Chicago v3.0

La 1ère version de la classification de Chicago (CC) a été publiée en 2009 avec deux mises à jour, dont la plus récente publiée en 2015 qui est la troisième version (CC v.3).

La classification de Chicago des troubles de la motilité œsophagienne, utilisant un schéma algorithmique pour analyser les études cliniques de manométrie à haute résolution (MHR), a été adoptée dans le monde entier [7].

La classification de Chicago v3.0 utilise une approche hiérarchique, selon les séquences suivantes:

- A- Les troubles de la jonction œsogastrique (sous-types d'achalasia I-III et l'obstruction de la JOG);
- B- Les troubles majeurs du péristaltisme (contractilité absente, spasme œsophagien distal, œsophage hypercontractile);
- C- Les troubles mineurs du péristaltisme caractérisés par une altération du transit du bolus.

Classification de Chicago v 4.0, «nouvelle version de la v3.0» (Figure 5)

Depuis la publication de la version 3.0 de la classification de Chicago en 2015, les applications cliniques et de recherche de la MHR se sont développées. Afin de mettre à jour cette classification, un groupe de travail international, composé de 52 experts, a travaillé pendant deux ans et a utilisé des méthodologies officiellement validées.

Par rapport à l'itération précédente, il y a quatre modifica-

tions clés dans la version 4.0 de la classification de Chicago (CCv4.0) [8].

Tout d'abord, une évaluation manométrique et non manométrique supplémentaire est nécessaire pour parvenir à un diagnostic concluant et exploitable de l'obstruction de l'écoulement de la jonction œsogastrique.

Deuxièmement, l'obstruction de la JOG, le spasme œsophagien distal et l'œsophage hypercontractile sont trois modèles manométriques qui doivent être accompagnés de symptômes œsophagiens obstructifs de dysphagie et/ou de douleur thoracique non cardiaque pour être considérés comme cliniquement pertinents.

Troisièmement, le protocole manométrique normalisé devrait idéalement inclure les positions couchées et assises ainsi que des manœuvres manométriques supplémentaires telles que les multiples déglutitions rapides [9, 10, 11] et le défi de la boisson rapide [12, 13]. Les déglutitions d'essai solides [14], les tests postprandiaux et la provocation pharmacologique peuvent également être envisagés pour des conditions particulières [15-19].

Enfin, la définition de la motilité œsophagienne inefficace est plus stricte, et englobe désormais le péristaltisme fragmenté.

Par conséquent, la CCv4.0 ne fait plus la distinction entre les troubles de motilité majeurs et mineurs, mais sépare simplement les troubles de la JOG et les troubles du péristaltisme (Figure 6).

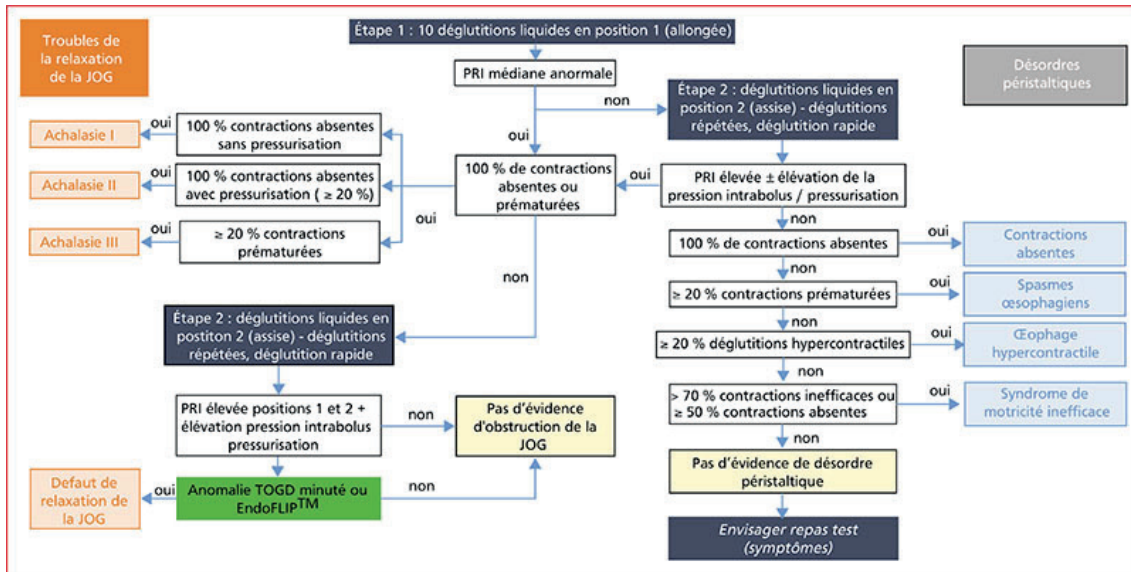


Figure 5. Classification de Chicago 4.0

CC v. 3.0

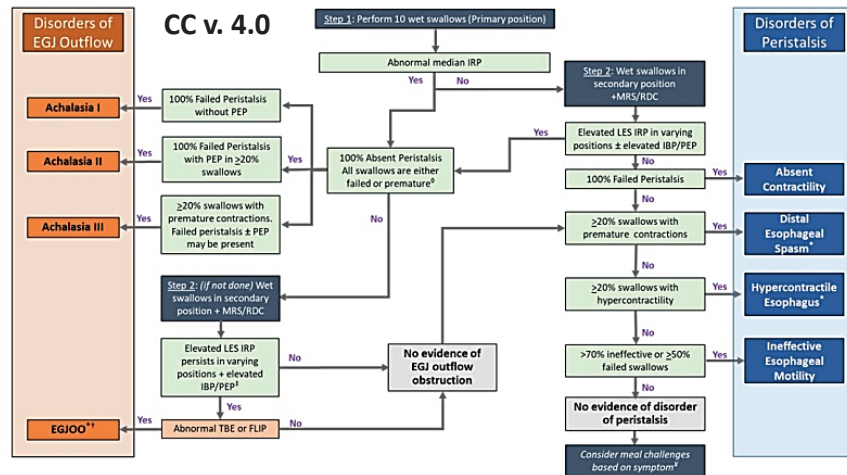
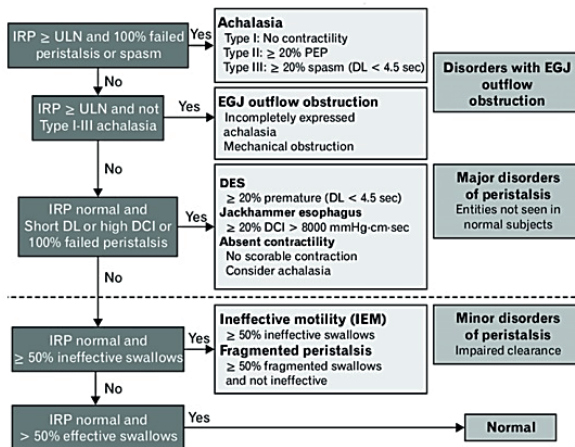


Figure 6. Classification de Chicago V.3.0 vs V.4.0

Conclusion

La MHR représente un progrès incontestable dans l'exploration de la motricité de l'œsophage, principalement pour l'exploration des dysphagies (y compris les dysphagies pharyngo-laryngées) et la caractérisation des troubles moteurs œsophagiens.

Elle permet d'identifier différents types d'achalasia selon la classification de Chicago.

La facilité de réalisation et d'apprentissage qu'elle offre permet un transfert des compétences et une relecture aisée, mais le coût de l'examen (au moins le double par rapport à une manométrie conventionnelle) limite actuellement sa diffusion.

La nouvelle version de la classification de Chicago v4.0 est une mise à jour sur les troubles moteurs œsophagiens, permettant ainsi de les classer en troubles de la jonction œsogastrique et du péristaltisme du corps œsophagien.

Références

- Zerbib F, Roman S. Current Therapeutic Options for Esophageal Motor Disorders as Defined by the Chicago Classification. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:451-60.
- Roman S, Bruley Des Varannes S, Cargill G, et al. Manometrie œsophagienne de haute resolution avec analyse topographique des pressions œsophagiennes: conseils pour la pratique et adaptation française de la classification de Chicago. *Hepato-Gastro et Oncologie Digestive* 2012;19:316-2.
- Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:796-806.
- Carlson DA. Functional lumen imaging probe: The FLIP side of esophageal disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;32(4): 310-8.
- Yadlapati R, Furuta GT, Menard-Katcher P. New Developments in Esophageal Motility Testing. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2019;17(1):76-88.
- Allen BC, Baker ME, Falk GW. Role of barium esophagography in evaluating dysphagia. *Cleve Clin J Med* 2009;76(2): 105-11.
- Kahrilas PJ, et al. The Chicago Classification of the esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterology and motility* 2015;27:160-174.
- Yadlapati R, et al. The Chicago Classification of the esophageal motility disorders, v4.0. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33(1):e14058.
- Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, et al. Multiple rapid swallow responses during esophageal high resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1706-12.
- Mauro A, Savarino E, De Bortoli N, et al. Optimal number of multiple rapid swallows needed during high-resolution esophageal manometry for accurate prediction of contraction reserve. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13253.
- Elvevi A, Mauro A, Pugliese D, et al. Usefulness of low- and high-volume multiple rapid swallowing during high-resolution manometry. *Dig Liver Dis* 2015;47:103-7.
- Ang D, Hollenstein M, Misselwitz B, et al. Rapid Drink Challenge in high-resolution manometry: an adjunctive test for detection of esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29.
- Marin I, Serra J. Patterns of esophageal pressure responses to a rapid drink challenge test in patients with esophageal motility disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2019;28(4):543-53.
- Ang D, Misselwitz B, Hollenstein M, et al. Diagnostic yield of high-resolution manometry with a solid test meal for clinically relevant, symptomatic oesophageal motility disorders: serial diagnostic study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2: 654-661.
- Babaei A, Shad S, Massey BT. Motility Patterns Following Esophageal Pharmacologic Provocation With Amyl Nitrite or Cholecystokinin During High-Resolution Manometry Distinguished Idiopathic vs Opioid-Induced Type 3 Achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:813-821 e1.
- Babaei A, Shad S, Massey BT. Diagnostic differences in the pharmacologic response to cholecystokinin and amyl nitrite in patients with absent contractility vs type I Achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2020;32:e13857.
- Misselwitz B, Hollenstein M, Butikofer S, et al. Prospective serial diagnostic study: the effects of position and provocative tests on the diagnosis of oesophageal motility disorders by high-resolution manometry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51: 706-718.
- Jain A, Baker JR, Chen JW. In ineffective esophageal motility, failed swallows are more functionally relevant than weak swallows. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13297.
- Donnan EN, Pandolfino JE. Applying the Functional Luminal Imaging Probe to Esophageal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2020;22(3):10.

Achalasie de l'œsophage

Esophageal achalasia

K. Belhocine

Gastro-Entérologie, CHU Mustapha, Alger

Email: bkafia@hotmail.com

Mots-clés

Achalasia; Troubles Moteurs
Œsophagiens; Dysphagie.

Résumé

L'achalasia de l'œsophage est un trouble rare et essentiellement primitif de l'œsophage dont la cause demeure obscure. Ses mécanismes étiopathogéniques mal élucidés reposent sur l'implication d'hypothèses génétique, auto-immune, infectieuse et dégénérative, complétées récemment par la notion d'un infiltrat musculaire œsophagien éosinophilique délétère, le tout se conjugant pour aboutir à une destruction progressive du contingent neuronal inhibiteur myentérique de la paroi de l'œsophage.

La spécificité de la symptomatologie œsophagienne nécessite le recours à des explorations spécifiques et spécialisées reposant sur la manométrie œsophagienne à haute résolution avec manœuvres de provocation et l'apport du transit baryté fonctionnel pour asseoir le diagnostic. Dilatations pneumatiques, myotomie de Heller et dernièrement myotomie endoscopique per-orale permettent de proposer aux patients une approche thérapeutique efficace restituant une qualité de vie appréciable.

Keywords:

Achalasia, Œsophageal
Motor Disorders, Dysphagia.

Abstract

Achalasia is a primary esophageal motor disorder of unknown etiology characterized by degeneration of the myenteric plexus, which results in impaired oesophageal peristalsis and lower sphincter relaxation. The poorly understood etiopathogenic mechanisms is a combination of genetic, autoimmune, infectious, and degenerative theories, including observation of eosinophilic infiltration in the esophageal muscle layer of patients with achalasia. The lack of symptoms specificity requires the use of specific explorations based on high resolution esophageal manometry with provocative maneuvers and "timed barium esophagram". Pneumatic dilatation, Heller's myotomy, and more recently per-oral endoscopic myotomy offer patients an effective therapeutic approach restoring an appreciate quality of life.

Abréviations

MHR: manométrie œsophagienne à haute résolution

SIO: sphincter inférieur de l'œsophage

JOG: jonction œso-gastrique

POEM: Per Oral Endoscopic Myotomy (myotomie per-oral endoscopique)

I. Introduction - Définition

L'achalasia de l'œsophage, ou plus précisément l'achalasia du cardia (anciennement dénommé méga-œsophage), est un trouble moteur essentiellement primitif de l'œsophage dont l'étiologie demeure obscure et hypothétique.

Cette entité pathologique fut décrite pour la première fois en 1672 par Sir Thomas Willis, qui la nomma alors «cardiospasm», le terme «achalasia» (provenant du grec «Khalasis», «failure to relax») ne lui fut donné qu'en 1929 par Sir Arthur Hurst [1].

L'achalasia de l'œsophage est un désordre moteur lié à une dégénérescence neuronale intrinsèque conduisant à des perturbations de la progression et de la relaxation de l'œsophage. Dans l'achalasia idiopathique, le système nerveux entérique, contrôlant le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) et la contraction musculaire du corps de l'œsophage, est perturbé par un mécanisme non connu de nature très certainement inflammatoire, intriqué à d'autres paramètres. Les anomalies neuro-myogènes caractérisant l'achalasia de l'œsophage se déclinent en 3 aspects principaux se résumant à une absence de péristaltisme, une hypertonie sphinctérienne inférieure basale et un défaut de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage à la déglutition.

Il s'agit d'un trouble moteur rare de l'œsophage, mais le plus fréquemment retrouvé et dont le cadre nosologique est le mieux appréhendé. De nombreuses avancées récentes ont permis une meilleure compréhension de certains de ses mécanismes étiopathogéniques, mais aussi enrichi l'approche diagnostique et thérapeutique [2].

II. Physiopathologie - Etiopathogénie

1. Physiopathologie

L'anomalie centrale observée au cours de l'achalasia de l'œsophage correspond à la disparition progressive des neurones du plexus nerveux myentérique à l'origine d'une contraction pérenne du SIO et de la régression jusqu'à disparition du péristaltisme œsophagien [3,4].

On distingue deux populations de neurones moteurs au niveau du plexus myentérique: les neurones excitateurs cholinergiques, et les neurones inhibiteurs médiés par les neurotransmetteurs oxide nitrique (NO) et le polypeptide intestinal vaso-actif (VIP) [5]. Les données actuelles suggèrent que le NO est le neuromédiateur moteur post-ganglionnaire principal responsable de la relaxation du SIO [6].

L'achalasia œsophagienne est probablement la résultante

d'un déséquilibre entre l'axe neuronal inhibiteur et excitateur, médiés par les différents neurotransmetteurs impliqués; l'absence des cellules ganglionnaires non-adrenergiques, non-cholinergiques inhibitrices ne contrebalançant pas l'activité excitatrice cholinergique, entraînant ainsi un défaut de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage [1,7].

2. Etiopathogénie

Il est établi que l'achalasia de l'œsophage ne relèverait pas d'une seule voie pathogénique mais serait la combinaison de plusieurs mécanismes intriqués: infectieux, autoimmun, génétique, dégénératif. Récemment, une nouvelle hypothèse impliquant une infiltration éosinophilique musculaire œsophagienne est proposée comme intervenant dans le processus physiopathologique chez certains patients [8].

- Théorie de la dégénérescence

L'hypothèse qui prédominait avant les années 1990 suggérait que l'achalasia de l'œsophage résultait de la dégénérescence du plexus myentérique [9].

- Théorie de l'auto-immunité

L'hypothèse auto-immune est évoquée sur la base d'études montrant la présence d'auto-anticorps spécifiques des neurones myentériques chez des patients achalasiques [10,11] et surtout en référence à de nombreuses études montrant un taux majoré de pathologies auto-immunes chez des patients avec achalasia de l'œsophage par rapport à la population générale [12].

Cependant, d'autres données viennent réfuter cette théorie, en rapportant la présence d'anticorps anti-myentériques chez des patients sans achalasia mais avec RGO [13].

Par ailleurs, les données biopsiques et autopsiques de patients avec achalasia de l'œsophage montrant la présence d'une réaction inflammatoire par expression majorée des lymphocytes T cytotoxiques CD3/CD8-positifs avec infiltrat riche en mastocytes et éosinophiles, suggèrent l'implication d'une réactivité très probablement auto-immune [1,14,15,16].

- Théorie génétique

Les cas familiaux ou à caractère héréditaire rapportés suggèrent fortement une implication génétique dans l'achalasia de l'œsophage. Cette théorie est documentée par l'observation de syndromes particuliers intégrant une association de pathologies à caractère génétique connu avec une achalasia de l'œsophage tel que le Syndrome «AAA» (ou Sd d'Allgrove: maladie autosomale récessive liée au defect au niveau du gène AAAS (chromosome 12q13) associant

Achalasie, Alacrymie, ACTH insensibilité) [7,18,19], le Syndrome de Trisomie 21 et le Syndrome d'hypoventilation congénitale [20].

- Théorie infectieuse

Cette théorie est basée sur l'observation de cas d'achalasia de l'œsophage survenant suite à une infection de type varicelle ou poliomyélite [21,22,23].

Certaines données préliminaires mais aussi contradictoires impliquent aussi des infections mycosiques ou virales (herpes, papilloma virus humain) [24,25,26].

Par ailleurs, il semblerait que l'agent infectieux intervient comme facteur inducteur de la réaction inflammatoire, comme suggéré au cours de la maladie de Chagas, due à un parasite, le *Trypanosoma cruzi* présent essentiellement en Amérique du Sud, qui déclencherait ainsi la cascade réactionnelle à l'origine de la destruction des plexus nerveux [27].

- Rôle de l'infiltrat éosinophilique

Une piste pathogénique récemment proposée repose sur la notion de forme musculaire d'œsophagite à éosinophiles. Alors que l'infiltration est largement muqueuse au cours de l'œsophagite à éosinophiles, une infiltration éosinophilique localisée au niveau musculaire de l'œsophage du patient avec achalasia a été rapportée sur de nombreuses observations [28].

De plus, des biopsies œsophagiennes prélevées durant une procédure de myotomie endoscopique chez des patients avec œsophage hypercontractile montraient un infiltrat dense d'éosinophiles au niveau de la muscularis mucosae [29,30]. Il est aussi observé qu'un infiltrat éosinophilique de la musculature mucosae est souvent associé à des symptômes de dysmotilité [31,32].

III. Epidémiologie

Bien que rare, l'achalasia est le principal trouble moteur œsophagien avec une incidence annuelle estimée entre 1,07 et 2,2 cas pour 100 000 individus, et une prévalence de 10 à 15,7 cas pour 100 000 individus [33]. Les études récentes reprenant les bases de données des laboratoires de manométrie à haute résolution suggèrent des incidences plus élevées de 2,92 pour 100 000 individus à Chicago et de 2,3 à 2,8 pour 100 000 individus dans le sud de l'Australie [34,35] (**figure 1**).

La prévalence de l'achalasia de l'œsophage varie à travers le monde; elle peut atteindre des taux élevés allant jusqu'à 840/100 000 individus dans des pays où sévit de façon endémique la maladie de Chagas, tel que le Brésil [36].

L'incidence de l'achalasia de l'œsophage est indépendante de la race et du sexe de l'individu avec, cependant, une légère majoration chez l'homme. La prévalence augmente avec l'âge avec une distribution bimodale et un pic autour de 30 et 60 ans [38].

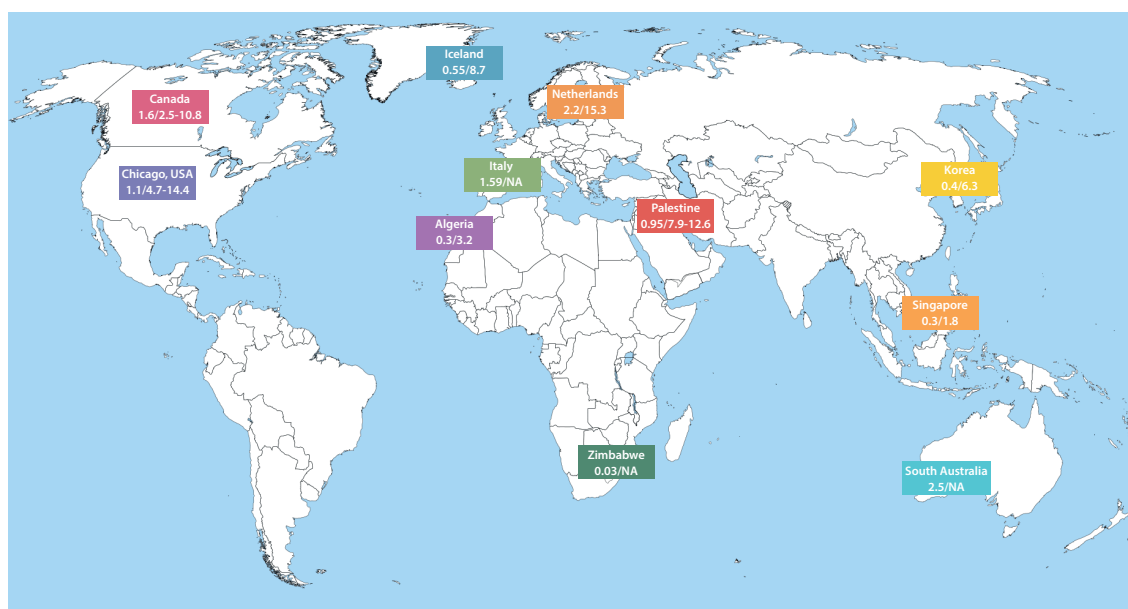


Figure 1. Incidences et prévalences rapportées d'achalasia de l'œsophage à travers le monde (/100000 personnes/an) [37]

IV. Anato-pathologie

Au cours de l'achalasia de l'œsophage, on observe macroscopiquement une dilatation et un allongement progressif de l'œsophage avec un épaississement diffus de sa paroi.

L'étude histologique du plexus myentérique montre que 91% des cellules ganglionnaires sont absentes au niveau de l'œsophage distal, avec une répartition normale au niveau de l'estomac, du jejunum, et du côlon [39]. Le processus inflammatoire s'associe à une réduction progressive du plexus nerveux myentérique, graduellement détruit et éliminé. Sont aussi présentes, à ce niveau, des lésions dégénératives de l'innervation extrinsèque avec un épaississement de la couche musculaire lisse œsophagienne (surtout couche musculaire interne) et un infiltrat éosinophilique [40].

V. Données cliniques - Explorations - Classifications

1. Modes de présentation

- Formes débutantes

A un stade précoce de la maladie, on note des signes discrets que l'on doit s'attacher et s'attarder à rechercher; ils sont représentés par des troubles mineurs de la déglutition avec des symptômes intermittents, une gêne juxta-xyphoïdienne à la déglutition, et parfois, des douleurs retro-sternales sont notées.

- Formes avancées

A un stade avancé, le tableau symptomatique est patent, orientant aisément vers une pathologie œsophagienne.

Le symptôme dominant le plus fréquent et le plus précoce est la dysphagie (70-97%).

Celle-ci est polymorphe. Elle est d'abord intermittente, capricieuse, spasmodique, puis quasi permanente, portant sur les liquides puis les solides et enfin sur les deux; elle est dite paradoxale, bien qu'en pratique, toutes les formes de dysphagies sont observées.

D'autres signes y sont parfois associés: régurgitations (75%), douleurs thoraciques (40%), amaigrissement (60%) [41].

D'autres symptômes évoquant des complications affectant notamment la sphère pleuropulmonaire, ou reflétant la répercussion sur l'état général à un stade avancé peuvent s'observer (Tableau 1).

L'examen physique est souvent pauvre, n'apportant que peu d'éléments pour le diagnostic. Seront recherchés pour orienter le diagnostic, évaluer le retentissement et proposer une stratégie thérapeutique, des signes de carences nutrition-

nelles, une altération de l'état général, des signes orientant vers une pathologie sous-jacente et une éventuelle tare associée.

Il est à noter que la durée moyenne d'évolution des symptômes avant le diagnostic varie entre 4 et 7 ans.

Esophageal Symptoms

Dysphagia (90% of patients)
Heartburn (75% of patients)
Regurgitation or vomiting (45% of patients)
Noncardiac chest pain (20% of patients)
Epigastric pain (15% of patients)
Odynophagia (<5% of patients)

Other Associated Signs and Symptoms

Cough or asthma (20%-40% of patients)
Chronic aspiration (20%-30% of patients)
Hoarseness or sore throat (33% of patients)
Unintentional weight loss (10% of patients)

Tableau 1. Principaux symptômes observés au cours de l'achalasia de l'œsophage [42,43,44].

2. Explorations

- Initiales

Des examens initiaux systématiques peuvent être réalisés dans un premier temps, afin d'appréhender le retentissement nutritionnel par un bilan biologique, et les conséquences pleuropulmonaires d'une éventuelle achalasia par un téléthorax. Celui-ci pourra, par ailleurs, mettre en évidence une dilatation de l'œsophage, un niveau hydro-aérique médiostomacal, voire l'absence de poche à air gastrique.

Le transit œsophagien baryté retrouve une place non négligeable dans le bilan d'une achalasia de l'œsophage en permettant l'évaluation morphologique et fonctionnelle de l'œsophage. Il montrera notamment une dilatation de l'œsophage de dimension variable, reflet de la durée d'évolution des symptômes, pouvant aller jusqu'à des formes tortueuses pseudo-sigmoïdiennes avec un rétrécissement effilé (en bec d'oiseau), voire une sténose régulière, terminale de l'œsophage distal. Une classification est proposée pour grader l'importance de la dilatation (Tableau 2).

| Maximum esophageal diameter (cm) | Grade |
|----------------------------------|-------|
| <4 | I |
| 4-7 | II |
| 7-10 | III |
| >10 | IV |

Tableau 2. Classification de la dilatation œsophagienne radiologique selon Rezende [45]

Récemment, une technique additionnelle représentée par le «timed barium esophagram (TBE)», complétant le transit baryté classique au cours duquel est évaluée la colonne barytée résiduelle à des intervalles de temps réguliers (1, 2, 5 minutes), a permis d'informer ainsi sur les capacités de vidange de l'œsophage [46]. Elle représente par ailleurs un facteur prédictif de réponse au traitement et de pronostic [47,48]. Cet examen permet aussi d'orienter vers différents diagnostics différentiels des troubles moteurs de l'œsophage [49].

Sa bonne corrélation avec la manométrie pourrait représenter une alternative à cet examen souvent peu toléré en pratique, notamment s'il est non disponible; une étude ayant comparé TBE et manométrie œsophagienne montrait une sensibilité de 85% et spécificité de 86% de l'examen radiologique [46].

La fibroscopie œso-gastro-duodénale est indispensable pour écarter les diagnostics différentiels envisageables, apprécier l'état de la muqueuse, de la dilatation de l'œsophage et réaliser des biopsies (éosinophiles, dysplasie). Elle permet d'évoquer le diagnostic dans 30 à 50% des cas avec une médiocre sensibilité et spécificité (stase, dilatation, atonie, rétrécissement avec ressaut du cardia). Il faut cependant noter que cette endoscopie digestive haute peut être sans anomalie dans 40% des cas d'achalasia [50].

- Spécialisées

Manométrie œsophagienne

La manométrie œsophagienne représente le gold standard pour asseoir le diagnostic d'achalasia de l'œsophage. Actuellement, la manométrie à haute résolution est l'examen le plus performant, permettant de mettre en évidence le trépied sémiologique caractéristique et définir le type de l'achalasia selon trois grades en fonction du profil manométrique proposé par la classification de Chicago [51]. La manométrie à haute résolution, comparativement à la manométrie conventionnelle perfusée, présenterait une sensibilité diagnostique supérieure pour le diagnostic d'achalasia du cardia (93 vs 78%) [52]. Elle trouve par ailleurs une indication dans l'évaluation de la réponse thérapeutique et l'investigation de symptômes récidivants. En peropératoire, la manométrie permet de guider le geste opératoire (longueur et profondeur de l'incision) [53].

Les trois anomalies fondamentales ainsi décrites au cours de l'achalasia de l'œsophage en manométrie sont représentées par:

- **Absence de péristaltisme œsophagien primaire (Apérist-**

taltisme)

- **Élévation de la pression basale du SIO**

- **Relaxation incomplète du SIO, voire absente, en réponse à une déglutition**

Néanmoins, une absence de l'hypertonie basale du SIO peut être observée chez certains patients, ainsi que l'absence de sa relaxation qui peut-être complète mais de durée brève chez 20% des patients [54].

- Manœuvres de provocation

Ces manœuvres ont montré récemment leur intérêt dans l'amélioration de la rentabilité diagnostique de la manométrie œsophagienne en matière d'achalasia débutante ou borderline [55]. Mais aussi, ces tests permettraient d'évaluer les résultats post-thérapeutiques, notamment l'identification des patients pouvant bénéficier d'une ré-intervention thérapeutique.

- *Multiple rapid swallow (MRS)

- *Rapid drinking challenge (RDC)

Mano-impédancemétrie

Ce système d'étude couplée de la manométrie et de l'impédancemétrie permet une quantification simultanée du péristaltisme œsophagien et du transit du bolus. Il est noté que la quasi-majorité des patients avec achalasia présentent un transit anormal du bolus [56].

Impédance-Planimétrie

Cet examen permet plus d'évaluer la distensibilité de l'œsophage terminal que d'informer sur sa motricité. Il peut constituer un outil supplémentaire d'aide au diagnostic dans les formes frustrées ou atypiques; la distensibilité de la jonction œso-gastrique étant diminuée chez les patients avec achalasia du cardia non traitée comparés à des contrôles [57].

Échoendoscopie et scanner thoraco-abdominal

Ces examens ne sont pas spécifiques de l'achalasia, mais ils permettront d'éliminer une pathologie tumorale ou responsable d'achalasia secondaire ou pseudo-achalasia, et de rechercher un stigmate tissulaire de l'achalasia qui se manifeste par une hypertrophie musculaire, observée plus fréquemment au cours de la maladie des spasmes diffus [58].

3. Classifications

- Classification d'Eckardt

Le score d'Eckardt de 0 à 12 permet d'évaluer et de grader la sévérité des symptômes.

Il permet d'indiquer une sanction thérapeutique, d'évaluer la réponse thérapeutique et de guider le suivi et la stratégie thérapeutique ultérieure [59] (Tableau 3).

| Score | Perte de poids | Dysphagie | Douleur | Régurgitation |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 0 | Aucune | Aucune | Aucune | Aucune |
| 1 | < 5 kg | < 1/jour | < 1/jour | < 1/jour |
| 2 | 5 à 10 kg | Quotidienne | Quotidienne | Quotidienne |
| 3 | > 10 kg | A chaque repas | A chaque repas | A chaque repas |

Tableau 3. Classification d'Eckardt

- Classification de Chicago

Selon les données manométriques identifiées en manométrie œsophagienne à haute résolution, il est possible de classer l'achalasia en 3 types de profils (Figure 2), dont l'impact se pose essentiellement en termes de réponse thérapeutique [60]:

- Type I: Achalasia classique

Apéristaltisme complet sans pressurisation œsophagienne
Median IRP > Cut off + 100% échec peristaltisme

- Type II: Achalasia avec compression œsophagienne

Apéristaltisme avec pressurisation pan-œsophagienne
Median IRP > Cut off + 100% échec peristaltisme+ 20% pressurisation

- Type III: Achalasia spastique

Forme spastique avec contractions prématurées
Median IRP > Cut off + peristaltisme perturbé+20% contractions prématurées (DCI>450)

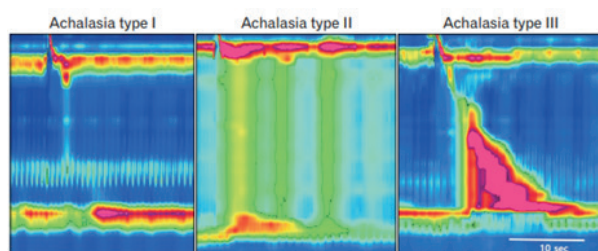


Figure 2. Classification de Chicago

VI. Diagnostic différentiel

Devant une symptomatologie de dysphagie ou de trouble de la déglutition ou d'anomalie de la progression œsophagienne, il convient d'éliminer d'autres troubles moteurs de l'œsophage, primitifs ou secondaires, mais aussi certaines pathologies motrices du tube digestif impliquant

l'œsophage telles que la pseudo-obstruction intestinale [61].

Il ne faut pas omettre de discuter des formes intermédiaires ou de passage devant des symptômes identiques et des aspects manométriques compatibles incomplets; certaines données ont montré que des formes de spasmes diffus de l'œsophage pourraient progresser vers une achalasia [62].

Une pseudo-achalasia représente un diagnostic différentiel à écarter devant des données cliniques et manométriques superposables, essentiellement due à une infiltration néoplasique maligne sous-jacente ou due à une chirurgie loco-régionale. Adénocarcinome du cardia, cancer du pancréas localement avancé, métastases sous-muqueuses, carcinomes «anti-Hu» représentent les néoplasies malignes les plus fréquentes [63]. Une achalasia secondaire à une chirurgie de fundoplicature ou à une chirurgie bariatrique doit aussi être écartée.

Devant l'aspect de sténose œsophagienne terminale, il est nécessaire d'évoquer et d'écarter toute pathologie compressive intrinsèque, extrinsèque ou toute sténose de diverses étiologies.

VII. Approche thérapeutique

1. Buts

L'objectif du traitement de l'achalasia de l'œsophage est de réduire l'obstruction fonctionnelle de la JOG pour permettre une vidange œsophagienne aisée, atténuer les symptômes, et obtenir ainsi l'amélioration de l'état nutritionnel du patient et de sa qualité de vie [64].

2. Armes thérapeutiques

- Règles hygiéno-diététiques
- Traitement médical: dérivés nitrés / Inhibiteurs calciques - Inhibiteurs 5'phosphodiesterase
- Traitement endoscopique: dilatation pneumatique - injection toxine botulique - POEM (Per Oral Endoscopic Myotomy, myotomie per-oral endoscopique)
- Traitement chirurgical: cardio-myotomie extra-muqueuse de HELLER - Œsophagectomie
- Alternatives ?

a. Règles hygiéno-diététiques

Les patients présentant une achalasia de l'œsophage ont souvent une perte de poids non seulement du fait des troubles de la déglutition inhérents à la pathologie, mais aussi à cause de la réduction volontaire de leur alimentation entraînant des déficits multiples et divers. Une renutrition appropriée, guidée par les données biologiques, s'impose

donc, par voie orale en adaptant les texture et les volumes, mais aussi par voie entérale si besoin et si possible; une nutrition parentérale peut s'envisager dans l'attente d'un traitement efficace agissant sur l'obstacle fonctionnel de l'œsophage distal.

b. Traitement médical

Les inhibiteurs calciques ou les dérivés nitrés sont pris avant les repas pour réduire la pression du SIO. Les premières données ont rapporté une réduction rapide de la pression du SIO de 47 à 64%, mais avec un bénéfice médiocre sur la dysphagie [65]. Les études contrôlées évaluant leur efficacité sont rares, incluant peu de patients sans démontrer de supériorité par rapport au placebo, d'autant qu'ils sont souvent mal tolérés (céphalées, hypotension) [66].

c. Sildenafil

Ce traitement agissant par inhibition de la 5^e phosphodiésterase, impliquée dans les phénomènes de contraction-relaxation du SIO, est utilisé le plus souvent en intermitte en situation de contre-indication à un autre traitement plus invasif [67].

d. Injection botulique

La toxine botulique est un traitement efficace et sûr à court terme, mais actuellement peu retenu du fait de sa faible efficacité au long cours et du taux élevé des récurrences [68].

Les injections de toxine botulique se réalisent au niveau de la JOG (80 à 100 UI réparties en 4 quadrants). Les taux de réponse à 1 mois sont de l'ordre de 90%, mais ils chutent à 30-50% à un an et à moins de 5% à 2 ans. Des injections répétées sont donc nécessaires pour obtenir un résultat qui se maintienne raisonnablement dans le temps [69].

Les effets indésirables sont rares, comprenant essentiellement des douleurs spastiques thoraciques et, exceptionnellement, des médiastinites. Il est montré, par ailleurs, que ce traitement pouvait engendrer une réaction inflammatoire locale suivie d'une fibrose sous-muqueuse, compromettant éventuellement les traitements ultérieurs [70].

Le traitement par injection de toxine botulique est souvent réservé aux patients non candidats à une thérapeutique plus invasive, ou administré en attente d'un autre traitement.

e. Dilatation pneumatique

Les dilatations pneumatiques au niveau de l'œsophage permettent de réduire la pression du SIO en dilacérant les fibres musculaires cardiales. Il existe différents protocoles de réalisation se basant sur des dilatations progressives

(ballonnets 30, 35, 40 mm) avec renouvellement sur 2 à 3 séances successives. La dilatation pneumatique reste une technique efficace permettant d'obtenir des taux de rémission clinique de 75 à 90%, mais environ un tiers des patients rechutent dans les 2 à 3 ans, nécessitant ainsi de nouvelles séances de dilatations (à la demande) permettant des rémissions prolongées chez 70 à 80% des patients [71].

Les facteurs de réponse les plus souvent retrouvés dans la littérature sont le sexe féminin, l'âge supérieur à 40 ans et une pression du SIO après dilatation inférieure à 10 mmHg [72].

Il est maintenant bien établi que les achalasia de type III répondent nettement moins bien aux dilatations que les types I et II [73].

Les nombreuses études ayant comparé dilatation pneumatique, injection botulique, myotomie de Heller et POEM, montrent des résultats assez comparables en incluant les dilatations répétées [74,75]. La complication à craindre lors d'une dilatation est la perforation, qui est de l'ordre de 2% dans les centres experts [76,77].

f. Myotomie chirurgicale par voie laparoscopique

La myotomie chirurgicale laparoscopique (intervention de Heller) consiste à réaliser une myotomie de la couche circulaire de la musculature de la JOG remontant sur 4-5 cm dans l'œsophage et descendant sur 2-3 cm vers l'estomac. Elle doit être associée à la création d'une valve anti-reflux partielle antérieure ou postérieure, ce qui permet de réduire la fréquence du RGO postopératoire. Les taux de succès de cette intervention sont de l'ordre de 90%, mais chutent à 50-60% à long terme. Les résultats de la myotomie sont également influencés par le type d'achalasia avec des taux de succès de 67-85%, 95-100% et 70-85% pour les types I, II et III, respectivement [78,79].

g. Myotomie endoscopique per-orale (POEM)

Décrite pour la première fois par Inoue, et al. en 2010 et considérée comme alternative à la myotomie chirurgicale [80], la myotomie endoscopique per-orale (POEM) a connu un essor considérable au cours de ces dernières années. Cette technique endoscopique consiste à créer un tunnel sous-muqueux permettant d'accéder directement à la couche circulaire interne de la musculature œsophagienne et de la JOG, afin de réaliser une myotomie 6 cm au-dessus de la JOG et 2 cm en dessous vers l'estomac.

Il s'agit d'une technique sûre quand elle est effectuée dans des centres experts avec des taux de succès de l'ordre de 90% [81], et un faible taux de complications, ces dernières

étant essentiellement des pneumothorax, épanchements pleuraux, perforations ou saignements.

Ce traitement est aisément proposé en première intention à l'heure actuelle, notamment pour les types III d'achalasia [82,37], mais également après échec des autres techniques utilisées [83], ou en cas de récurrence d'une première procédure POEM («Redo» POEM) [84].

Le RGO est la principale complication attendue après POEM, la technique ne permettant pas d'associer, comme au cours de la procédure chirurgicale, une valve anti-reflux [85,86].

h. Œsophagectomie

L'œsophagectomie pour achalasia doit demeurer une indication de dernier recours. Il s'agit d'une intervention non dénuée de complications (19-50%) ni de risques (0-3.8%) [87]. Indiquée chez moins de 1% des patients en échec d'autres options thérapeutiques, près de 17% des patients pourront requérir une résection chirurgicale lors de l'échec de multiples thérapeutiques invasives inefficaces ou à un stade «terminal» de la maladie (dilatation monstrueuse atone de l'œsophage) [88]. Une greffe néoplasique ou une dysplasie de haut grade peuvent aussi faire discuter l'œsophagectomie.

i. Alternatives ?

La mise en place d'un stent ou l'injection intra-sphinctérienne de produits sclérosants (éthanolamine oleate) n'ont pas montré d'efficacité symptomatique au cours de l'achalasia de l'œsophage [89,90].

3. Indications

Avant de proposer une stratégie thérapeutique, il est important de s'assurer qu'il s'agit bien d'une achalasia primitive, et

d'éliminer une pseudo-achalasia liée à un processus néoplasique infiltrant la jonction œso-gastrique.

Les études ont suggéré que l'âge (tares/comorbidités) et le type manométrique sont les deux principaux paramètres à prendre en considération pour proposer une option thérapeutique en tenant compte de l'efficacité, du profil de sécurité des différentes procédures ainsi que du choix du patient et de l'expertise du centre médical.

Les études comparant la myotomie de Heller et la dilatation (session annuelle) semblent montrer une équivalence en termes de rémission clinique à 2 et 5 ans [91]. Le POEM semble équivalent aux deux autres techniques thérapeutiques [74,92,93], mais pour l'achalasia de type III, il s'agit de la technique de référence à prioriser [82,94].

Les options et choix thérapeutiques sont résumés dans le Tableau 4 et Figure 3 [95,96].

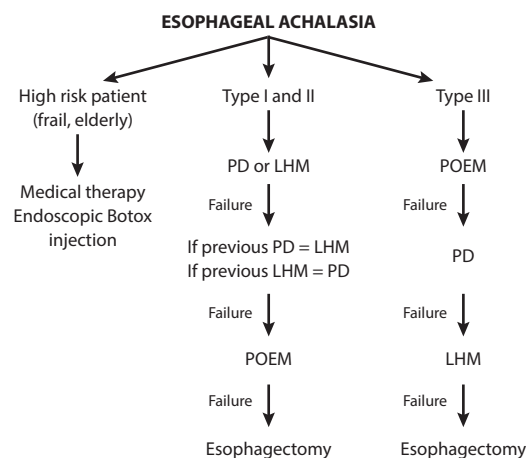


Figure 3. Arbre décisionnel de prise en charge d'une achalasia de l'œsophage [95]

| Recommandation | Force | Evidence |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------|
| Dans le traitement de l'achalasia, l'amélioration des symptômes (score d'Eckardt) doit être l'objectif principal | Avis d'experts | |
| La toxine botulinique doit être considérée comme un traitement sûr et relativement efficace, mais uniquement à court terme et réservée aux patients très fragiles | Grade C | Modérée |
| La dilatation pneumatique progressive est un traitement sûr et efficace de l'achalasia | Grade A | Forte |
| Le POEM est un traitement sûr et efficace de l'achalasia | Grade B/C | Modérée |
| La myotomie de Heller avec valve anti-reflux est un traitement sûr et efficace de l'achalasia | Grade B/C | Modérée |
| Le type manométrique doit être pris en considération pour la stratégie thérapeutique (type III) | Grade B/C | Modérée |
| La décision thérapeutique doit être basée sur les caractéristiques et préférences du patient, les possibles effets indésirables et l'expertise locale | Grade A | Forte |
| Une endoscopie de suivi est recommandée après myotomie à la recherche de reflux Le traitement par IPP est le traitement de référence dans ces cas | Avis d'experts | |

Tableau 4. Options thérapeutiques au cours de l'achalasia de l'œsophage [95]

VIII. Evolution - Pronostic

1. Evolution

La maladie peut entraîner certaines complications pouvant impacter le pronostic fonctionnel et vital, ainsi que le choix de l'option thérapeutique. Ces complications sont liées aux phénomènes de stase œsophagienne (œsophagites, perforations) et d'aspiration broncho-pulmonaire (toux, dyspnée, surinfection, insuffisance respiratoire). Un état de dénutrition avancée, voire de cachexie limitera un geste thérapeutique invasif immédiat.

Le traitement de l'achalasia de l'œsophage n'est pas un traitement curateur; 20% des patients nécessiteront un traitement supplémentaire dans les 5 ans, et 5 à 20% peuvent développer une dilatation progressive de l'œsophage malgré un traitement adéquat.

La prise en charge de ces patients est alors plus difficile, complexe, nécessitant d'inclure plusieurs modalités thérapeutiques en centres experts, d'en réitérer certaines et de réserver l'œsophagectomie au stade ultime intractable de la maladie, après concertation d'experts [97].

Le suivi des patients avec achalasia repose sur une évaluation périodique de la résolution symptomatique, du statut nutritionnel et de la vidange œsophagienne par un transit œsophagien baryté «timed».

La manométrie peut, dans certaines situations, aider dans le suivi du patient; il est rapporté, dans une série rétrospective, un retour d'une activité contractile minimale après myotomie chez 4 patients sur 7 avec achalasia type I (57%), 6 patients sur 17 avec achalasia type II (35%) et 1 patient sur 5 avec achalasia type III (20%) [98].

Références

01. Gyawali CP. Achalasia: new perspectives on an old disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:4-110
02. Oude Nijhuis RAB, Zaninotto G, Roman S, Boeckxstaens GE, Fockens P, Langendam MW, Plumb AA, Smout A, Targarona EM, Trukhmanov AS, Weusten B, Bredenoord AJ. European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8:13-33
03. Poole DP, Furness JB. 2012. Physiology of the gastrointestinal tract. In *Enteric Nervous System Structure and Neurochemistry Related to Function and Neuropathology*. Vol. 1. 5th ed. L.R. Johnson, F.K. Ghishan, J.D. Kaunitz, et al. Eds.: 557-581. Amsterdam: Elsevier Academic.
04. Sanders KM, Hwang SJ, Ward SM. Neuroeffector apparatus in gastrointestinal smooth muscle organs. *J Physiol.* 2010;588:4621-39

2. Pronostic

De multiples études suggèrent l'intérêt pronostic de la classification de Chicago; le type II présenterait le meilleur pronostic après dilatation pneumatique ou myotomie (96% de succès), le type I répondrait à 81% (avec possibilité de dilatation de l'œsophage), et le type III présenterait le moins bon taux de réussite thérapeutique (66%) [73].

L'achalasia de l'œsophage étant un état pré-cancéreux, une surveillance chromoendoscopique de l'œsophage est souvent proposée, bien que le bénéfice coût-efficacité n'ait pas été démontré [99]. Le risque-ratio de l'adénocarcinome et du carcinome épidermoïde de l'œsophage étant respectivement de 6,63 et 72,65 non influencé par le type de traitement de l'achalasia. Le cancer de l'œsophage survient 10 à 15 ans après le diagnostic, ou 20 à 25 ans après les premiers symptômes, et il est 10 à 50 fois plus fréquent que dans la population générale [100].

IX. Conclusion

L'achalasia de l'œsophage est le trouble moteur de l'œsophage le mieux caractérisé, s'exprimant par une symptomatologie non spécifique et progressive retardant souvent le diagnostic. Plusieurs mécanismes (ou processus) étiopathogéniques interviennent dans la destruction de la composante neuronale inhibitrice myentérique. La manométrie à haute résolution représente le gold standard diagnostique, associée au transit œsophagien baryté fonctionnel à valeur pronostic. La myotomie (laparoscopique ou endoscopique) ou la dilatation pneumatique offrent un choix thérapeutique appréciable et efficace selon le type de l'achalasia et les caractéristiques du patient.

05. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G. The spectrum of achalasia: lessons from studies of pathophysiology and high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2013;145:954-65.
06. Park W, Vaezi MF. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1404-14
07. Shteyer E, Edvardson S, Wynia-Smith SL et al. Truncating mutation in the nitric oxide synthase 1 gene is associated with infantile achalasia. *Gastroenterology* 2015;148:533-534
08. Pressman A, Behar J. Etiology and Pathogenesis of Idiopathic Achalasia. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:195-202
09. Cassella RR, Brown AL Jr, Sayre GP et al. Achalasia of the esophagus: pathologic and etiologic considerations. *Ann. Surg.* 1964;160:474-487
10. Verne GN, Sallustio JE, Eaker EY. Antimyenteric neuronal antibodies in patients with achalasia. A prospective study. *Dig. Dis. Sci.* 1997;42:307-313

11. Ruiz-de-León A, Mendoza J, Sevilla-Mantilla C, Fernández AM, Pérez-de-la-Serna J, González VA, Rey E, Figueredo A, Díaz-Rubio M, De-la-Concha EG. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig. Dis. Sci.* 2002;47:15-19
12. Booy JD, Takata J, Tomlinson G, et al. The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. *Dis. Esophagus* 2012;25:209-213.
13. Moses PL, Ellis LM, Anees MR, et al. Antineuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2003;52:629-636
14. Goldblum JR, Whyte RI, Orringer MB, Appelman HD. Achalasia. A morphologic study of 42 resected specimens. *Am J Surg Pathol.* 1994;18:327-337
15. Raymond L, Lach B, Shamji FM. Inflammatory aetiology of primary oesophageal achalasia: an immunohistochemical and ultrastructural study of Auerbach's plexus. *Histopathology* 1999;35:445-453
16. Clark SB, Rice TW, Tubbs RR, et al. The nature of the myenteric infiltrate in achalasia: an immunohistochemical analysis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000;24:1153-1158
17. Sarathi V, Shah NS. Triple-A syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010;685:1-8
18. Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet.* 2014;383:83-93
19. Gockel I, Becker J, Wouters MM, et al. Common variants in the HLA-DQ region confer susceptibility to idiopathic achalasia. *Nat Genet.* 2014;46:901-4
20. Franklin AL, Petrosyan M, Kane TD. Childhood achalasia: a comprehensive review of disease, diagnosis and therapeutic management. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6:105-111
21. Castex F, Guillemot F, Talbodec N, et al. Association of an attack of varicella and an achalasia. *Am. J. Gastroenterol.* 1995;90:1188-1189
22. Robertson CS, Martin BA, Atkinson M. Varicella-zoster virus DNA in the oesophageal myenteric plexus in achalasia. *Gut* 1993;34:299-302
23. Dantas RO, Meneghelli UG. Achalasia occurring years after acute poliomyelitis. *Arq. Gastroenterol.* 1993;30:58-61
24. Jones DB, Mayberry JF, Rhodes J, et al. Preliminary report of an association between measles virus and Achalasia. *J. Clin. Pathol.* 1983;36:655-657
25. Niwamoto H, Okamoto E, Fujimoto J, et al. Are human herpes viruses or measles virus associated with esophageal achalasia? *Dig. Dis. Sci.* 1995;40:859-864.
26. Birgisson S, Alinski MS, Goldblum JR, et al. Achalasia is not associated with measles or known herpes and human papilloma viruses. *Dig. Dis. Sci.* 1997;42:300-306
27. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet* 2018; 391:82-94.
28. Sodikoff JB, Lo AA, Shetuni BB, et al. Histopathologic patterns among achalasia subtypes. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016;28:139-145
29. Nakajima N, Sato H, Takahashi K, et al. Muscle layer histopathology and manometry pattern of primary esophageal motility disorders including achalasia. *Neurogastroenterol. Motil.* 2017;29:3
30. Sato H, Nakajima N, Takahashi K, et al. Proposed criteria to differentiate heterogeneous eosinophilic gastrointestinal disorders of the esophagus, including eosinophilic esophageal myositis. *World J. Gastroenterol.* 2017;23:2414-2423
31. Martín Martín L, Santander C, Lopez Martín MC, et al. Esophageal motor abnormalities in eosinophilic esophagitis identified by high-resolution manometry. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011;26:1447-1450
32. Spechler SJ, Konda V, Souza R. Can eosinophilic esophagitis cause achalasia and other esophageal motility disorders? *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113:1594-1599
33. Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, Svenson LW. Achalasia: Incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:9e256-61.
34. Samo S, Carlson DA, Gregory DL et al. Incidence and prevalence of achalasia in Central Chicago, 2004-2014, since the widespread use of high-resolution manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:366-73
35. Duffield JA, Hamer PW, Heddle R, et al. Incidence of achalasia in South Australia based on esophageal manometry findings. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:360-5
36. Martins-Melo FR, Ramos AN Jr, Alencar CH, et al. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* 2014;130:167-174
37. Jung HK, Hong SJ, Lee OY, Pandolfino J, Park H, Miwa H, Ghoshal UC, Mahadeva S, Oshima T, Chen M, Chua ASB, Cho YK, Lee TH, Min YW, Park CH, Kwon JG, Park MI, Jung K, Park JK, Jung KW, Lim HC, Jung DH, Kim DH, Lim CH, Moon HS, Park JH, Choi SC, Suzuki H, Patcharatrakul T, Wu JCY, Lee KJ, Tanaka S, Siah KTH, Park KS, Kim SE. Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. 2019 Seoul. Consensus on Esophageal Achalasia Guidelines. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26:180-203
38. O'Neill OM, Johnston BT, Coleman HG. Achalasia: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2013;19:5806-5812
39. Csendes A, Smok G, Braghetto I, et al. Histological studies of Auerbach's plexuses of the oesophagus, stomach, jejunum, and colon in patients with achalasia of the oesophagus: correlation with gastric acid secretion, presence of parietal cells and gastric emptying of solids. *Gut* 1992;33:150-154
40. Tottrup A, Fredens K, Funch-Jensen P, et al. Eosinophil infiltration in primary esophageal achalasia. A possible pathogenic role. *Dig. Dis. Sci.* 1998;34:1894-1899
41. Vaezi MF, Richter JE. Diagnosis and management of achalasia. American College of Gastroenterology Practice Parameter Committee. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3406-12
42. Tsuboi K, Hoshino M, Srinivasan A, et al. Insights gained from symptom evaluation of esophageal motility disorders: a review of 4,215 patients. *Digestion.* 2012;85:236-242
43. Sinan H, Tatum RP, Soares RV, Martin AV, Pellegrini CA, Oelschlager BK. Prevalence of respiratory symptoms in patients with achalasia. *Dis Esophagus.* 2011;24:224-228
44. Ng KY, Li KF, Lok KH et al. Ten-year review of epidemiology, clinical features, and treatment outcome of achalasia in a regional hospital in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2010; 16:362-366.

45. Rezende JM. Classificação radiológica do megaesôfago. *Rev Goiana Med.* 1982;28:187-91
46. Blonski W, Kumar A, Feldman J, Richter JE. Timed barium swallow: diagnostic role and predictive value in untreated achalasia, esophagogastric junction outflow obstruction, and non-achalasia dysphagia. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113:196-203
47. Andersson M, Kostic S, Ruth M, et al. Characteristics of timed barium esophagram in newly diagnosed idiopathic achalasia: clinical and manometric correlates. *Acta Radiol.* 2007;48:2-9.
48. Andersson L, Lundell L, Kostic S, et al. Evaluation of the response to treatment in patients with idiopathic achalasia by the timed barium esophagram: results from a randomized clinical trial. *Dis. Esophagus* 2009;22:264-27
49. Goshal UC, Gupta M, Verma A, et al. High resolution manometry is comparable to timed barium esophagram for assessing response to pneumatic dilation in patients with achalasia. *Indian J. Gastroenterol.* 2015;34:144-151
50. Triadafilopoulos G, Boeckxstaens GE, Gullo R, et al. The Kagoshima consensus on esophageal achalasia. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 2012;25:337-34
51. Laurino-Neto RM, Herbella F, Schlottmann F, Patti M. EVALUATION OF ESOPHAGEAL ACHALASIA: FROM SYMPTOMS TO THE CHICAGO CLASSIFICATION. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31:e1376
52. Roman S, Huot L, Zerbib F, et al. High-Resolution Manometry Improves the Diagnosis of Esophageal Motility Disorders in Patients With Dysphagia: A Randomized Multicenter Study. *The American journal of gastroenterology* 2016;111:372-380
53. Zaninotto G, Bennett C, Boeckxstaens G, Costantini M, Ferguson MK, Pandolfino JE, Patti MG, Ribeiro U Jr, Richter J, Swanstrom L, Tack J, Triadafilopoulos G, Markar SR, Salvador R, Faccio L, Andreollo NA, Ceconello I, Costamagna G, da Rocha JRM, Hungness ES, Fisichella PM, Fuchs KH, Gockel I, Gurski R, Gyawali CP, Herbella FAM, Holloway RH, Hongo M, Jobe BA, Kahrilas PJ, Katzka DA, Dua KS, Liu D, Moonen A, Nasi A, Pasricha PJ, Penagini R, Perretta S, Sallum RAA, Sarnelli G, Savarino E, Schlottmann F, Sifrim D, Soper N, Tatum RP, Vaezi MF, van Herwaarden-Lindeboom M, Vanuytsel T, Vela MF, Watson DI, Zerbib F, Gittens S, Pontillo C, Vermigli S, Inama D, Low DE. The 2018 ISDE achalasia guidelines. *Dis Esophagus.* 2018 1;31(1-29)
54. Hirano I, Tatum RP, Shi G, Sang Q, Joehl RJ, Kahrilas PJ. Manometric heterogeneity in patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology.* 2001;120:789-98
55. Carlson DA, Roman S. Esophageal provocation tests: are they useful to improve diagnostic yield of high-resolution manometry. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018;30: e13321
56. Gyawali CP, Bredenoord AJ, Conklin JL, Fox M, Pandolfino JE, Peters JH, Roman S, Staiano A, Vaezi MF. Evaluation of esophageal motor function in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:99-133
57. Carlson DA, Lin Z, Kahrilas PJ, et al. The Functional Lumen Imaging Probe Detects Esophageal Contractility Not Observed With Manometry in Patients With Achalasia. *Gastroenterology* 2015;149:1742-1751
58. Rozman RW Jr and Achkar E. Features distinguishing secondary achalasia from primary achalasia. *The American journal of gastroenterology* 1990;85:1327-1330. 1990/10/01
59. Eckardt VF. Clinical presentations and complications of achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2001;11:281-292
60. Müller M. Impact of high-resolution manometry on achalasia diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol.* 2015;28:3-9.
61. Van Hoeij FB, Bredenoord AJ. Clinical application of esophageal high-resolution manometry in the diagnosis of esophageal motility disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22:6-13.
62. Roman S, Kahrilas PJ. Distal esophageal spasm. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015;31:328-333
63. Barret M, Rouquette A, Massault PP, et al. Pseudoachalasia. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology* 2018; 42:99-100
64. Khashab MA, Vela MF, Thosani N, Agrawal D, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Fishman DS, Gurudu SR, Jamil LH, Jue TL, Kannadath BS, Law JK, Lee JK, Naveed M, Qumseya BJ, Sawhney MS, Yang J, Wani S. ASGE guideline on the management of achalasia. *Gastrointest Endosc.* 2020;91:213-227.e6
65. Gelfond M, Rozen P, Gilat T. Isosorbide dinitrate and nifedipine treatment of achalasia: a clinical, manometric and radionuclide evaluation. *Gastroenterology.* 1982;83:963-969
66. Bassotti G, Annese V. Review article: pharmacological options in achalasia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1391-6
67. Bortolotti M, Mari C, Lopilato C, et al. Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology* 2000;118:253-25
68. Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia: Long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology.* 1996;110:1410-1415
69. Annese V, Bassotti G, Coccia G, et al. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. *GISMAD Achalasia Study Group. Gut.* 2000;46:597-600
70. Horgan S, Hudda K, Eubanks T, McAllister J, Pellegrini CA. Does botulinum toxin injection make esophagomyotomy a more difficult operation? *Surg Endosc.* 1999;13:576-579
71. Zerbib F, Thetiot V, Richey F, et al. Repeated pneumatic dilations as long-term maintenance therapy for esophageal achalasia. *Am J Gastroenterol* 2006;101:692-7
72. Tanaka Y, Iwakiri K, Kawami N, et al. Predictors of a better outcome of pneumatic dilatation in patients with primary achalasia. *J Gastroenterol.* 2010;45:153-158
73. Rohof WO, Salvador R, Annese V, et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology* 2013;144:718-725; quiz e713-14
74. Ponds FA, Fockens P, Lei A, et al. Effect of Peroral Endoscopic Myotomy vs Pneumatic Dilatation on Symptom Severity and Treatment Outcomes Among Treatment-Naive Patients With Achalasia: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;322:134-144
75. Borges AA, Lemme EM, Abrahao LJ Jr, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy for the treatment of achalasia: variables related to a good response. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 2014;27:18-23.

76. Van Hoeij FB, Prins LI, Smout A, et al. Efficacy and safety of pneumatic dilation in achalasia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2019;31: e13548
77. Mikaeli J, Bishehsari F, Montazeri G, Yaghoobi M, Malekzadeh R. Pneumatic balloon dilatation in achalasia: A prospective comparison of safety and efficacy with different balloon diameters. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:431-436
78. Rebecchi F, Allaix ME, Schlottmann F, et al. Laparoscopic Heller Myotomy and Fundoplication: What Is the Evidence? *The American surgeon* 2018;84:481-488
79. Moonen A, Annese V, Belmans A, et al. Long-term results of the European Achalasia trial: A multicentre randomised Controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut.* 2016;65:732-739
80. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2010; 42:265-271
81. Familiari P, Gigante G, Marchese M, et al. Peroral Endoscopic Myotomy for Esophageal Achalasia: Outcomes of the First 100 Patients With Short-term Follow-up. *Ann Surg.* 2016; 263:82-87
82. Andolfi C, Fisichell PM. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes. *Br. J. Surg.* 2019;106:332-341.
83. Onimaru M, Inoue H, Ikeda H, et al. Peroral endoscopic myotomy is a viable option for failed surgical esophagocardiomyotomy instead of redo surgical Heller myotomy: a single center prospective study. *J Am Coll Surg.* 2013;217:598-60
84. Tyberg A, Seewald S, Sharaiha RZ, et al. A multicenter international registry of redo per-oral endoscopic myotomy (POEM) after failed POEM. *Gastrointestinal endoscopy* 2017;85: 1208-1211
85. Wang XH, Tan YY, Zhu HY, Li CJ, Liu DL. Full-thickness myotomy is associated with higher rate of postoperative gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22:9419-9426
86. Repici A, Fuccio L, Maselli R, et al. GERD after per-oral endoscopic myotomy as compared with Heller's myotomy with fundoplication: a systematic review with meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2018;87:934-943.e18
87. Aiolfi A, Asti E, Bonitta G, et al. Esophagectomy for End-Stage Achalasia: Systematic Review and Meta-analysis. *World journal of surgery* 2018;42:1469-1476
88. Molena D, Mungo B, Stem M, et al. Outcomes of esophagectomy for esophageal achalasia in the United States. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2014;18:310-317
89. Coppola F, Gaia S, Rolle E, et al. Temporary endoscopic metallic stent for idiopathic esophageal achalasia. *Surgical innovation* 2014;21:11-14
90. Moreto M, Ojembarrena E, Barturen, A et al. Treatment of achalasia by injection of sclerosant substances: a long-term report. *Digestive diseases and sciences* 2013;58:788-796.
91. Schoenberg MB, Marx S, Kersten JF, et al. 2013. Laparoscopic Heller myotomy versus endoscopic balloon dilatation for the treatment of achalasia: a network meta-analysis. *Ann. Surg.* 258:943-952
92. Schlottmann F, Lockett DJ, Fine J, Shaheen NJ, Patti MG. Laparoscopic Heller Myotomy Versus Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) for Achalasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* 2018;267:451-460
93. Werner YB, Hakanson B, Martinek J, et al. Endoscopic or surgical myotomy in patients with idiopathic Achalasia. *N Engl J Med.* 2019;381:2219-2229
94. Ou YH, Nie XM, Li LF, et al. High-resolution manometric subtypes as a predictive factor for the treatment of achalasia: a meta-analysis and systematic review. *J. Dig. Dis.*2016;17: 222-235
95. Gonzalez JM. Synthèse des nouvelles recommandations: prise en charge endoscopique des troubles de la motricité gastro-intestinales: recommandations de l'ESGE. POST'U (2021)
96. Schlottmann F, Patti MG. Esophageal achalasia: current diagnosis and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12: 711-721.
97. Eckardt VF, Hoischen T, Bernhard G. Life expectancy, complications, and causes of death in patients with achalasia: results of a 33-year follow-up investigation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:956-960
98. Roman S, Kahrilas PJ, Mion F, et al. Partial recovery of peristalsis after myotomy for achalasia: more the rule than the exception. *JAMA Surg.* 2013;148:157-164
99. Ravi K, Geno DM and Katzka DA. Esophageal cancer screening in achalasia: is there a consensus? *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 2015;28:299-304
100. Torres-Aguilera M, Remes Troche JM. Achalasia and esophageal cancer: risks and links. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11: 309-316

Troubles moteurs de l'œsophage non achalasiques

Non achalasic esophageal motility disorders

S. Kordjani, S. Guelmami

Unité des Explorations fonctionnelles digestives et de Proctologie,
Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Central de l'Armée, Alger

Email: slimanekordjani@yahoo.fr

Mots-clés

Spasme œsophagien distal;
Œsophage hyper contractile;
Motricité œsophagienne
inefficace; Manométrie de
haute résolution; Classifica-
tion de Chicago.

Keywords

Distal esophageal spasm;
Hypercontractile esophagus;
Ineffective esophageal
motor; High-resolution
manometry; Chicago
classification.

Résumé

Les troubles moteurs œsophagiens se manifestent le plus souvent par une dysphagie et/ou des douleurs thoraciques pseudo-angineuses. En première intention, une endoscopie œsogastroduodénale permet d'éliminer une sténose œsophagienne ou œsogastrique. L'examen de référence est la manométrie œsophagienne à haute résolution, qui permet d'affirmer et de caractériser le trouble moteur. Le transit œsogastroduodénal peut être également une aide au diagnostic, notamment en cas de manométrie non ou peu contributive, en précisant le calibre et la clairance œsophagienne. Les troubles moteurs œsophagiens sont classés selon la classification de Chicago Version 4.0 en deux grands types: les obstructions de la jonction œsogastrique (principalement l'achalasia) et les anomalies du péristaltisme du corps œsophagien.

L'achalasia est le trouble moteur œsophagien le mieux caractérisé (il ne sera pas abordé dans cet article). Les anomalies du péristaltisme comportent le péristaltisme absent, le spasme œsophagien distal et l'œsophage hypercontractile. Ces deux derniers peuvent être isolés ou associés à un reflux gastro-œsophagien. Le traitement pharmacologique (dérivés nitrés, inhibiteurs calciques ou injection de toxine botulique dans l'œsophage) ou mécanique (myotomie œsophagienne) visent à réduire l'intensité des contractions œsophagiennes. Le syndrome de motricité œsophagienne inefficace et le péristaltisme fragmenté sont fréquemment associés au reflux gastro-œsophagien, mais peuvent également être observés chez des sujets sains. Leur traitement est basé sur celui du reflux gastro-œsophagien.

Abstract

Esophageal motor disorders commonly present with dysphagia and/or pseudoanginous chest pain. An esophageal gastroduodenal endoscopy should be first performed to eliminate esophageal or esophageal stenosis. Esophageal high-resolution manometry is the gold standard for identifying and evaluating the motor disorder. Beside, esophageal gastro-duodenal transit can help to set the diagnosis by providing the caliber and esophageal clearance, in case of non-contributing or little contribution manometry information. Esophageal motor disorders are classified with the Chicago Classification Version 4.0 based on two main types: obstruction of the esogastric junction (mainly achalasia), and peristalsis abnormalities of the esophageal body.

Achalasia is the best characterized esophageal motor disorder (not discussed in this article). Peristalsis abnormalities include absent peristalsis, distal esophageal spasm and hypercontractile esophagus, and the last two ones can be isolated or associated with gastroesophageal reflux. Pharmacological treatment (nitrate derivatives, calcium channel blockers or injection of botulinum toxin into the esophagus) or esophageal myotomy aim to reduce esophageal contractions. Ineffective esophageal motility and fragmented peristalsis are usually associated with gastroesophageal reflux disease, but may also be seen in healthy individuals. The medication of ineffective esophageal motility and fragmented peristalsis is based on the treatment of gastroesophageal reflux.

Introduction

Les troubles moteurs de l'œsophage (TMO) sont essentiellement responsables de dysphagie et de douleurs thoraciques, plus rarement de régurgitations ou de pyrosis. En première intention, afin d'éliminer une pathologie obstructive, la dysphagie doit être explorée par endoscopie haute au cours de laquelle des biopsies œsophagiennes seront pratiquées pour éliminer une éventuelle œsophagite à éosinophiles. En l'absence d'anomalie muqueuse ou histologique, c'est la manométrie œsophagienne qui permettra d'identifier un éventuel TMO [1].

Le trouble moteur le mieux caractérisé tant sur le plan diagnostique que thérapeutique est l'achalasia. Le diagnostic des autres troubles moteurs nécessite souvent des examens complémentaires, en plus de la manométrie, afin de confirmer le diagnostic et de proposer un traitement. Cet article portera sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des troubles moteurs œsophagiens non achalasiens selon la nouvelle version de la classification de Chicago v4.0.

1. Obstruction de la jonction œsogastrique (JOG)

Les anomalies de relaxation de la JOG orientent vers l'achalasia ou un défaut isolé de la relaxation de la JOG. L'absence de péristaltisme normal fait porter le diagnostic d'achalasia, alors que la présence de contractions œsophagiennes normales ou hypotoniques signe le défaut isolé de relaxation de la JOG. Le transit œsogastroduodénal (TOGD) permet de confirmer le défaut de clairance œsophagienne. L'échoendoscopie œsophagienne permet de rechercher un processus infiltrant, une masse médiastinale mais également un épaississement homogène de la couche musculaire œsophagienne qui est en faveur d'un variant d'achalasia [2].

Après l'introduction de l'obstruction de la JOG en tant que trouble de la motilité, près de 10% des patients ont été identifiés comme ayant un modèle de motilité de JOG [3,4]. Bien qu'une proportion de cette entité puisse évoluer vers l'achalasia ou représenter une variante de l'achalasia (type I), plus d'un tiers des cas peuvent être cliniquement non pertinents et liés à des étiologies bénignes. Pour éviter les traitements inutiles et optimiser les résultats, il est essentiel d'identifier quels patients atteints des troubles de l'obstruction de la JOG présentent une physiologie obstructive provoquant des symptômes (dysphagie et/ou douleurs thoraciques non cardiaques) et nécessitant une intervention [5,3,6,7,8,9,10]. Pour cela, la classification de Chicago v.4.0 a défini l'obstruction de la JOG en se basant sur le schéma de péristaltisme:

- Obstruction de la JOG avec des caractéristiques spastiques (caractéristiques de l'achalasia de type III).
- Obstruction de la JOG avec des caractéristiques hypercontractiles, (PRI élevée et une déglutition hypercontractile).
- Obstruction de la JOG avec une motilité inefficace, ou obstruction de la JOG sans signe de péristaltisme désordonné (PRI élevée avec une vigueur contractile normale).
- Obstruction de la JOG manométrique liée à l'augmentation artificielle de la PRI (PRI élevée en l'absence de pressurisation intrabolique et probablement associée à un artefact).

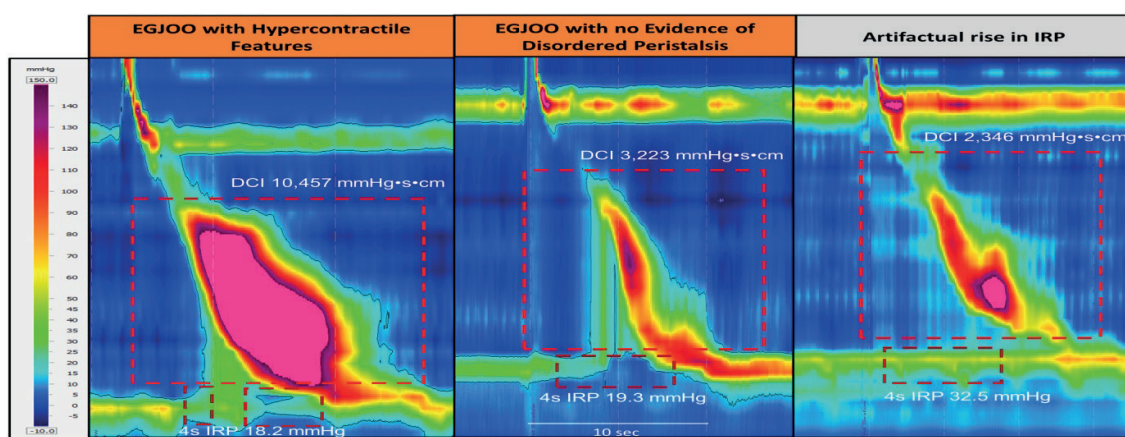
Toutes ces entités doivent converger vers un point commun qui est une pression de relaxation intégrée (PRI) élevée en position couchée, pendant le repas solide, associée à une dysphagie et/ou une douleur thoracique non cardiaque [7,8,11-14], alors qu'elle a été définie dans la classification de Chicago V.3.0 par une PRI médiane élevée avec un péristaltisme faible (**Figure 1**).

Étant donné que les étiologies de l'obstruction de la JOG sont diverses (**Tableau 1**), la stratégie thérapeutique repose sur un diagnostic et un traitement précis de l'étiologie sous-jacente. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont utilisés dans le traitement de l'œsophagite par reflux et de l'œsophagite à éosinophile en premier lieu, avant que d'autres traitements soient appliqués tels que les stéroïdes topiques et la thérapie diététique [24]. Les sténoses et les anneaux œsophagiens doivent être traités par dilatation œsophagienne. Les patients atteints de dysphagie post-fundoplication répondent généralement aux opérations de rétablissement par conversion en fundoplication partielle ou en inversion complète.

L'obstruction de la JOG fonctionnelle semble avoir une évolution bénigne [25,26], surtout s'il s'agit d'un diagnostic accidentel. Dans une étude, parmi les treize patients présentant une obstruction de la JOG et n'ayant reçu aucun traitement spécifique, une résolution spontanée des symptômes a été observée chez douze (92%) patients sur une période de suivi de 6 mois [25]. La myotomie endoscopique per oral (POEM) s'était révélée prometteuse dans la prise en charge de l'obstruction de la JOG fonctionnelle lorsque les symptômes persistaient [26]. Une médication pharmacologique par des inhibiteurs des canaux calciques ou d'autres médicaments ayant un effet sur la relaxation des muscles lisses est généralement inefficace. Par conséquent, le traitement de l'obstruction de la JOG doit être personnalisé et basé sur la gravité des symptômes du patient.

| Causes | Mécanismes |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Achalasie précoce ou incomplètement exprimée | Obstruction de la JOG fonctionnelle semblable à l'achalasia |
| Procédé mécanique | EOE, œsophagite, hernie hiatale, sténoses, anneaux, tumeurs de la JOG, VO. |
| Rigidité de la paroi œsophagienne | Processus œsophagiens infiltrants, fibrose |
| Compression vasculaire extrinsèque | Dilatation anévrysmale de l'aorte |
| Obésité centrale | En raison de l'augmentation de la pression intra-abdominale |
| Effet opiacé | Les consommateurs chroniques d'opiacés |
| Changements anatomiques | Fundoplicature, chirurgie bariatrique, hernie para-œsophagienne |
| Fausse constatation positive | Erreur de mesure |

Tableau 1. Étiologies de l'obstruction de la jonction œsogastrique (JOG). EoE: œsophagite à éosinophile; VO: varices œsophagiennes.



Courtesy of National Jewish Health, Esophageal Function Laboratory

Figure 1. Sous-types de l'obstruction de la JOG.

Jonction œsogastrique (EGJ), Obstruction de la jonction œsogastrique (EGJOO), pression de relaxation intégrée (IRP), intégrale de la contraction distale (ICD).

2. Trouble du péristaltisme

2.1 Contractions absentes

Dans cette entité de troubles moteurs œsophagiens, il était important de proposer une modification de la terminologie de «péristaltisme absent» vers «contractilité absente» pour pouvoir distinguer clairement le péristaltisme absent qui pourrait se produire dans l'achalasia type-I ou le spasme distal de l'œsophage qui a une traduction manométrique similaire à celle des contractions absentes.

Les critères d'un diagnostic de contractions absentes n'ont pas été révisés dans la classification de Chicago v4.0, et la définition est demeurée inchangée depuis la classification de Chicago V3.0 (PRI médiane normale en position

couchée, debout et un péristaltisme absent à 100% (ICD < 100 mmHg.s.cm)) (Figure 2).

Les options thérapeutiques pour ces troubles sont limitées, car aucun traitement pharmacologique n'est capable de restaurer une contractilité musculaire lisse, ni la fonction œsophagienne. Les patients doivent prendre l'habitude de privilégier les aliments semi-solides et liquides, de bien mastiquer, et de boire en mangeant afin de faciliter la clairance œsophagienne. Ces troubles étant fréquemment associés à un RGO, un traitement du reflux doit être proposé, le plus souvent par IPP. La fundoplicature chirurgicale doit être envisagée avec beaucoup de prudence, compte tenu des troubles du péristaltisme œsophagien et du risque de dysphagie postopératoire.

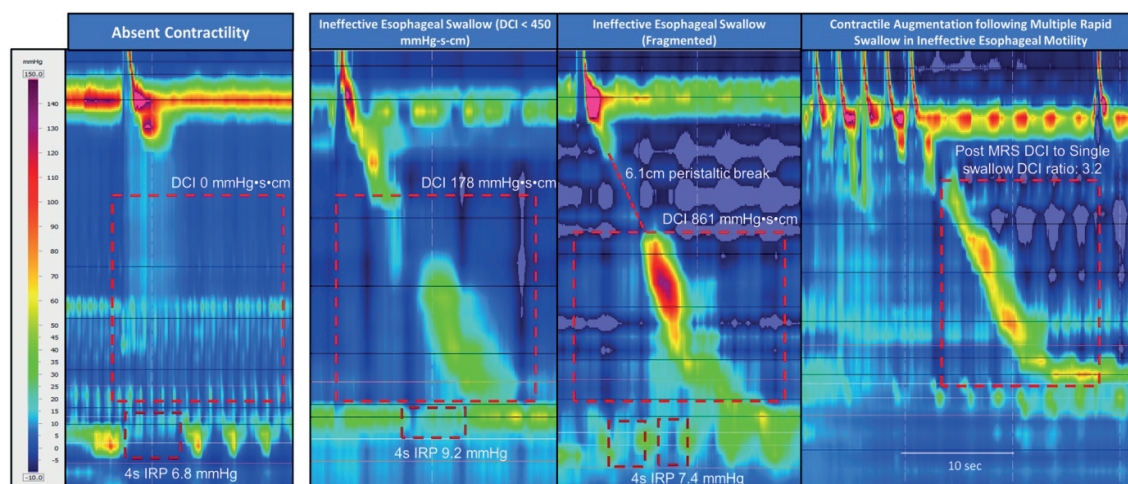
Aucun prokinétique susceptible d'améliorer les contractions œsophagiennes n'est actuellement disponible. Les antidépresseurs (Imipramine, Amitriptyline, Citalopram, Trazodone) peuvent réduire les symptômes tels que douleurs, pyrosis ou globus, mais n'ont aucune efficacité sur la dysphagie [28].

2.2 Motilité œsophagienne inefficace (MOI)

Les versions précédentes de la CC v3.0 ont classé la motricité œsophagienne inefficace et le péristaltisme fragmenté comme des troubles mineurs de la motilité. Dans la CC v4.0, le péristaltisme fragmenté (défini par $\geq 50\%$ de contractions fragmentées avec $ICD > 450$ mmHg.s.cm avec un défaut de

plus de 5 cm) est maintenant inclus dans la motilité œsophagienne inefficace.

Un diagnostic de trouble de la motilité œsophagienne inefficace nécessite plus de 70% de déglutitions inefficaces (la déglutition inefficace comprend une faible contraction ($ICD \geq 100$ mmHg.s.cm et < 450 mmHg.s.cm), un péristaltisme défaillant ($ICD < 100$ mmHg.s.cm) ou une déglutition fragmentée) ou au moins 50% de contractilités absentes [20,21,22] (Figure 2). Aucun traitement endoscopique ou pharmacologique spécifique n'est disponible, et les inhibiteurs de la pompe à protons sont conseillés lorsqu'un reflux gastro-œsophagien est associé.



Courtesy of University of California San Diego Center for Esophageal Diseases

Figure 2. Les différents types de motilité œsophagienne inefficace.

2.3 Spasme distal de l'œsophage (SDO)

Les symptômes cliniquement essentiels au cours du SDO comprennent la dysphagie et la douleur thoracique non cardiaque. Cette variante est définie en MHR par une PRI normale, la présence de 20% au moins de contractions prématurées [16], avec une latence distale réduite ($LD < 4,5$ secondes), mais avec une $ICD < 450$ mmHg.s.cm qui n'est pas concluante (Figure 3).

Les inhibiteurs calciques et les dérivés nitrés ont été proposés pour le traitement, mais présentent une efficacité limitée et des effets secondaires significatifs. Les antidépresseurs, en tant que modulateurs de la douleur, pourraient améliorer les symptômes douloureux mais pas le trouble moteur ni donc la dysphagie. Les injections de toxine

botulique peuvent être effectuées soit au niveau de la JOG, soit le long du corps de l'œsophage, technique paraissant plus adaptée à ce trouble sans anomalie de la JOG. Les études ouvertes font état de 50 à 100% de répondeurs. Une étude randomisée en crossover a rapporté un taux de répondeurs de 50% avec la toxine versus 10% avec les injections de placebo [27]. La myotomie chirurgicale étendue au corps de l'œsophage jusqu'à la crosse aortique peut être proposée en cas de symptômes sévères, mais il n'y a que très peu de données rétrospectives et non contrôlées dans la littérature. Si la myotomie est suffisamment étendue, de bons résultats peuvent être obtenus chez 80% des patients [20]. Cette technique pourrait permettre de réaliser des myotomies dont la longueur serait déterminée par les données obtenues en manométrie.

2.4 Œsophage hyper contractile(OH)

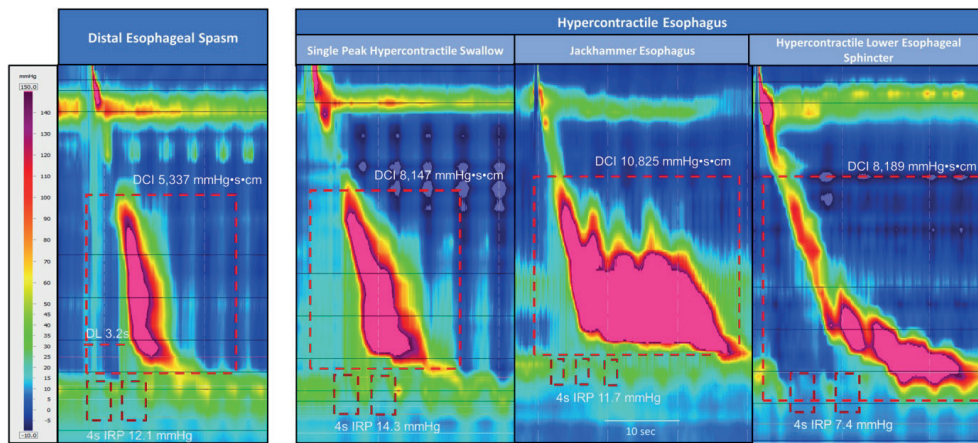
Autrefois appelé l'œsophage « marteau-piqueur », l'œsophage hyper contractile est défini en MHR par la présence d'au moins 20% de déglutitions hypercontractiles en position couchée, associées à une ICD > 8 000 mmHg.s.cm au moins sur deux déglutitions, pouvant présenter un aspect répétitif. Les tests provocateurs pendant la MHR peuvent augmenter la détection de l'OH, reproduire les symptômes et prédire une vidange retardée de l'œsophage.

La symptomatologie clinique est aussi la dysphagie et la douleur thoracique non cardiaque [13,16,18,19].

L'œsophage marteau-piqueur a de multiples causes: secondaire à un obstacle de la JOG, à une œsophagite à éosino-

philes, à un RGO ou être idiopathique [16]. Récemment, il a également été noté une élévation de l'ICD chez des patients sous opiacés [17] (Figure 3).

Le traitement reste empirique à base d'inhibiteur de la pompe à protons, compte tenu du chevauchement avec le reflux gastro-œsophagien. Les inhibiteurs des canaux calciques, les nitrates et les inhibiteurs de la phosphodiesterase ont été utilisés pour réduire la vigueur de la contraction, mais avec une réponse symptomatique sous-optimale. Le traitement endoscopique par injection de toxine botulique ou dilatation pneumatique est associé à une réponse variable. La myotomie endoscopique par voie orale peut être supérieure à la myotomie laparoscopique de Heller pour soulager la dysphagie.



Courtesy of University of California San Diego Center for Esophageal Diseases; Northwestern Esophageal Center; and Mayo Clinic Arizona Motility Lab

Figure 3. Les différents types de l'œsophage hyper contractile.

Pression de relaxation intégrée (IRP), intégrale contractile distale (ICD), sphincter œsophagien inférieur (LES).

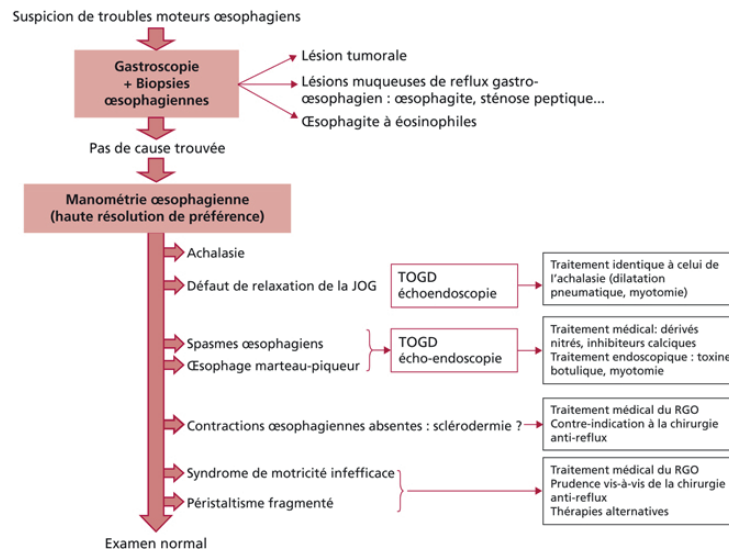


Figure 4. Algorithme de prise en charge des troubles moteurs œsophagiens.

Conclusion

Les troubles moteurs œsophagiens sont évoqués devant un cas de dysphagie dont la cause n'a pu être déterminée par une endoscopie avec des biopsies œsophagiennes sans anomalies.

La manométrie œsophagienne de haute résolution est l'examen de référence en cas de suspicion de troubles moteurs œsophagiens.

La découverte de spasmes œsophagiens ou d'œsophage

hyper contractile doit conduire à la réalisation d'un bilan complémentaire pour en déterminer la cause (prise médicamenteuse, obstacle de la jonction œsogastrique, œsophagite à éosinophiles).

Les troubles de la motricité œsophagienne peuvent être associés au RGO.

La manométrie œsophagienne de haute résolution (au mieux en association avec l'impédance) permet d'évaluer la motricité œsophagienne chez les patients dysphagiques après une chirurgie œsogastrique (Figure 4).

Références

- Zerbib F, Omari T. Oesophageal dysphagia: manifestations and diagnosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:322-31.
- Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:160-74.
- Triggs JR, Carlson DA, Beveridge C, et coll. Upright Integrated Relaxation Pressure Facilitates Characterization of Esophago-gastric Junction Outflow Obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:2218-2226 e2
- DeLay K, Austin GL, Menard-Katcher P. Les anomalies anatomiques sont des explications potentielles courantes de l'obstruction manométrique de l'écoulement de la jonction œsophago-gastrique. *Neurogastroentérol Motil* 2016;28:1166-71.
- Clayton SB, Patel R, Richter JE. Obstruction fonctionnelle et anatomique de l'écoulement de la jonction œsophagique: manométrie, résultats chronométrés de l'œsophage baryté et résultats du traitement. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:907-911.
- Biasutto D, Mion F, Garros A, et coll. Test de provocation rapide de la boisson au cours de la manométrie œsophagienne à haute résolution chez les patients présentant une obstruction de l'écoulement de la jonction œsophago-gastrique. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13293.
- Song BG, Min YW, Lee H, et coll. Clinicomanometric factors associated with clinically relevant esophago-gastric junction outflow obstruction from the Sandhill high-resolution manometry system. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30.
- Okeke FC, Raja S, Lynch KL, et coll. Quelle est la signification clinique de l'obstruction de l'écoulement de la jonction œsogastrique? évaluation de 60 patients dans un centre de référence tertiaire. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29.
- Misselwitz B, Hollenstein M, Butikofer S, et coll. Prospective serial diagnostic study: the effects of position and provocative tests on the diagnosis of oesophageal motility disorders by high-resolution manometry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:706-718.
- Wang YT, Tai LF, Yazaki E, et coll. Investigation of Dysphagia After Antireflux Surgery by High-resolution Manometry: Impact of Multiple Water Swallows and a Solid Test Meal on Diagnosis, Management, and Clinical Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1575-83.
- Liu A, Woo M, Nasser Y, et coll. Esophago-gastric junction outflow obstruction on manometry: Outcomes and lack of benefit from CT and EUS. *Neurogastroentérol Motil* 2019;31:e13712.
- Van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Caractérisation de l'obstruction de l'écoulement de la jonction œsophago-gastrique idiopathique. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:1310-6.
- Schupack D, Katzka DA, Geno DM, et coll. The clinical significance of esophago-gastric junction outflow obstruction and hypercontractile esophagus in high resolution esophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29:1-9.
- Song BG, Min YW, Lee H, et coll. Combined Multichannel Intraluminal Impedance and High-resolution Manometry Improves Detection of Clinically Relevant Esophago-gastric Junction Outflow Obstruction. *J Neurogastroenterol Motil* 2019;25:75-81.
- Pandolfino JE, Roman S, Carlson D, et coll. Distal esophageal spasm in high-resolution esophageal pressure topography: defining clinical phenotypes. *Gastroentérologie* 2011;141:469-75.
- Roman S, Pandolfino JE, Chen J, Boris L, Luger D, Kahrilas PJ. Phenotypes and clinical context of hypercontractility in high resolution pressure topography (EPT). *Am J Gastroenterol* 2012;107:37-45.
- Ravi K, Murray JA, Geno DM, Katzka DA. Achalasia and chronic opiate use: innocent bystanders or associated conditions? *Dis Esophagus* 2015. Epub 2015/ 01/22.
- Herregods TV, Smout AJ, Ooi JL, et coll. Jackhammer esophagus: Observations on a European cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29.
- Al-Qaisi MT, Siddiki HA, Crowell MD, et coll. The clinical significance of hypercontractile peristalsis: comparison of high-resolution manometric features, demographics, symptom presentation, and response to therapy in patients with Jackhammer esophagus versus Nutcracker esophagus. *Dis Esophagus* 2017;30:1-7.

20. Zerbib F, Marin I, Cisternas D, et coll. Motilité œsophagienne inefficace et clairance du bolus. Une étude avec manométrie et impédance combinées à haute résolution chez des témoins asymptomatiques et des patients. *Neurogastroentérol Motil* 2020;32:e13876
21. Bulsiewicz WJ, Kahrilas PJ, Kwiatek MA, et coll. Esophageal pressure topography criteria indicative of incomplete bolus clearance: a study using high-resolution impedance manometry. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2721-8.
22. Roman S, Lin Z, Kwiatek MA, et coll. Peristalsis faible dans la topographie de la pression œsophagienne: classification et association avec la dysphagie. *Am J Gastroenterol* 2011;106:349-56.
23. Schupack D, Katzka DA, Geno DM, Ravi K. La signification clinique de l'obstruction de l'écoulement de la jonction œsophagogastrique et de l'œsophage hypercontractile dans la manométrie œsophagienne à haute résolution. *Neurogastroentérol Motil* 2017;29:1-9.
24. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Thérapie par inhibiteur de la pompe à protons pour l'œsophagite à éosinophiles: un changement de paradigme. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1770-1773
25. Pérez-Fernández MT, Santander C, Marinero A, Burgos-Santamaría D, Chavarria-Herbozo C. Caractérisation et suivi de l'obstruction de l'écoulement de la jonction œsophagogastrique détectée par manométrie à haute résolution. *Neurogastroentérol Motil* 2016;28:116-126
26. Khashab MA, Familiari P, Draganov PV, Aridi HD, Cho JY, Ujiki M, Rio Tinto R, Louis H, Desai PN, Velanovich V, Albéniz E, Haji A, Marks J, Costamagna G, Devière J, Perbtani Y, Hedberg M, Estremera F, Martin Del Campo LA, Yang D, Bukhari M, Brewer O, Sanaei O, Fayad L, Agarwal A, Kumbhari V, Chen YI. La myotomie endoscopique per orale est efficace et sûre dans les troubles de la motilité œsophagienne non achalasiques: une étude multicentrique internationale. *Endosc Int Ouvert* 2018;6:E1031 à E1036.
27. Vanuytsel T, Bisschops R, Farre R, et al. Botulinum toxin reduces Dysphagia in patients with nonachalasia primary esophageal motility disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1115-1121 e1112.
28. Bashashati M, Andrews C, Ghosh S, et al. Botulinum toxin in the treatment of diffuse esophageal spasm. *Dis Esophagus* 2010;23:554-60.
29. Weijenborg PW, de Schepper HS, Smout AJ, et al. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:251-259 e251.

Traitements endoscopiques des troubles moteurs de l'œsophage

Endoscopic treatment for esophageal motility disorders

M. Cristofoli ^[1], D. Moussata ^[1] MD PhD

[1] Service d'Hépatogastro-Entérologie, CHU de Tours

Email: mathieucristofoli@hotmail.fr

Mots-clés

Toxine botulique; Dilatation pneumatique; Myotomie œsophagienne per-endoscopique.

Keywords

Botulinumtoxin; Pneumatic dilatation; Per-endoscopic esophageal myotomy.

Résumé

Les troubles moteurs de l'œsophage regroupent un ensemble de pathologies caractérisées par une symptomatologie dominée par de la dysphagie et des douleurs thoraciques pseudo-angineuses. Ces symptômes peuvent être secondaires à une sténose ou une œsophagite d'où l'intérêt de biopsies œsophagiennes étagées systématiques à la recherche d'une hyperéosinophilie.

La manométrie œsophagienne constitue le principal outil qui permet de différencier les trois sous-types d'achalasia (classification de Chicago (version 3.0)) des autres troubles moteurs primaires tels que la maladie des spasmes diffus de l'œsophage ou l'œsophage hypercontractile ou « casse-noisette ».

Les injections de toxine botulinique, la dilatation pneumatique (DP) ou encore la myotomie œsophagienne per-endoscopique (POEM, Per Oral Endoscopic Myotomy) représentent les principaux traitements endoscopiques proposés pour ces pathologies.

Abstract

Esophageal motor disorders include a group of pathologies characterized by symptoms dominated by dysphagia and pseudo-anginal chest pain. As these symptoms may be secondary to stenosis or esophagitis, it is important to perform systematic staged esophageal biopsies to look for hypereosinophilia. Esophageal manometry is the main exploration tool for distinguishing the three subtypes of achalasia (Chicago classification version 3) from other primary motor disorders such as diffuse esophageal spasm disease, or hypercontractile esophagus or "Nutcracker".

Botulinum toxin injections, pneumatic dilatation or even per-endoscopic esophageal myotomy (POEM, Per Oral Endoscopic Myotomy) are the main endoscopic treatments to be considered for these pathologies.

Introduction

Les troubles moteurs de l'œsophage regroupent un ensemble de pathologies caractérisées par une symptomatologie dominée par de la dysphagie et des douleurs thoraciques pseudo-angineuses. Ces symptômes peuvent être secondaires à une sténose ou une œsophagite d'où l'intérêt de biopsies œsophagiennes étagées systématiques à la recherche d'une hyperéosinophilie. En dehors de toute cause retrouvée, il faut évoquer un trouble moteur primaire. Il s'agit de pathologies rares touchant environ 1,6 personne pour 100 000 habitants avec un pic d'incidence entre 30 et 60 ans. Ces troubles évoluent souvent sur de nombreuses années provoquant une altération de la qualité de vie et

parfois un amaigrissement.

Le principal trouble moteur primaire est l'achalasia, caractérisée par une relaxation incomplète du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) associée à une diminution, voire une absence de péristaltisme œsophagien. Le diagnostic repose sur la manométrie œsophagienne permettant de différencier trois sous-types d'achalasia, d'après la classification de Chicago (version 3.0), des autres troubles moteurs primaires tels que la maladie des spasmes diffus de l'œsophage ou l'œsophage hypercontractile ou « casse-noisette » ^[1].

Le traitement repose sur un relâchement musculaire et donc une baisse de la pression du SIO; le traitement est soit

(dérivés nitrés, inhibiteurs calciques) mais sans grande efficacité et mal toléré, soit endoscopique, soit chirurgical (myotomie de Heller). Parmi les traitements endoscopiques, il est proposé une injection de toxine botulique, une dilatation pneumatique (DP) ou encore une myotomie œsophagienne per-endoscopique (POEM, Per Oral Endoscopic Myotomy) [2].

Injection de toxine botulique

La toxine botulique (BoTox) inhibe la sécrétion d'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses des fibres musculaires lisses provoquant un relâchement de celles-ci. Classiquement, on injecte 100 unités de toxine botulique dans chacun des quatre quadrants du SIO à l'aide d'une aiguille à sclérose. Notons qu'une étude randomisée n'a pas montré d'effet-dose évident; néanmoins deux injections de 100 U de toxine botulique à 30 jours d'intervalle semblent plus efficaces [3,4].

Utilisée pour différents troubles moteurs, les résultats de la toxine botulique sont contradictoires dans des études non randomisées. Par contre, dans les cas d'achalasia, plusieurs études contrôlées randomisées ayant comparé la dilatation pneumatique à la toxine botulique ont rapporté des taux de rémission plus longs pour la dilatation pneumatique [5-10]. Une méta-analyse comportant 7 études contrôlées randomisées a mis en évidence une rémission après dilatation pneumatique plus importante que celle après injection de BoTox à 6 mois (81% vs 52%, $p = 0,0015$) et 12 mois (73% vs 37,5%, $p = 0,0002$) [11]. Une autre étude randomisée a comparé la toxine botulique à la myotomie de Heller avec de meilleurs résultats pour la chirurgie en termes de régression des symptômes et de rémission à 2 ans [12]. En d'autres termes, la toxine botulique peut être efficace dans plus de la moitié des cas (77% entre 1-6 mois) [13], surtout en cas d'achalasia de type II [4], mais nécessite des injections itératives après une durée moyenne de 6 mois. Certains auteurs rapportent que la répétition des injections peut entraîner une fibrose pouvant compliquer les autres traitements, ce qui n'est pas admis par tout le monde [4,14]. Dans une étude contrôlée randomisée, la combinaison BoTox-DP était significativement plus efficace en termes de rémission que chacune des techniques utilisées seule [10]. Des facteurs prédictifs de bonnes réponses cliniques ont été décrits, tels un âge jeune, le score d'Eckardt, une achalasia de type II, une amplitude de contraction > 180 mmHg [4,14,15].

Les complications graves (médiastinite, réactions allergiques à la protéine d'œuf, pneumothorax, abcès sous-diaphragmatique, arythmie cardiaque) sont rares, et la prin-

cipale complication est la douleur thoracique, rapportée dans 16 à 25% des cas [16].

Dans les autres troubles moteurs comme l'œsophage hypercontractile, les injections sont possibles au niveau du SIO et/ou le long de l'œsophage, la toxine botulique a été comparée au placebo et malgré une amélioration des symptômes, aucune différence significative n'a été notée [17]. Une autre étude française retrouvait une récurrence des symptômes à 12 mois chez 31,2% des 27 patients traités, en sachant que 1/3 des patients non traités étaient en rémission spontanée, suggérant là encore l'importance de l'effet placebo [5,18].

D'un point de vue économique, bien que la technique elle-même soit de coût réduit, la répétition des injections suite à la récurrence des symptômes augmente les coûts. Ainsi à 2 ans du traitement initial, le coût des injections de BoTox surpasse le coût de la DP, du POEM ou de la myotomie de Heller [14].

Au total, l'injection de BoTox a des effets comparables à la myotomie de Heller ou à la DP à court terme, mais est nettement inférieure dans le temps avec la nécessité de réitérer les injections [2]. Il semble donc préférable de réserver cette technique aux patients fragiles avec comorbidités, car c'est une technique sûre avec de rares effets secondaires [2,3,4,14,16]. De plus, le geste peut être réalisé sans anesthésie avec un naso-fibroscope, ce qui s'adapte bien aux patients avec de nombreuses comorbidités impliquant un risque anesthésique.

Dilatation pneumatique

La dilatation pneumatique (DP) est l'un des traitements de première intention en cas d'achalasia, mais également en seconde intention après échec de la myotomie endoscopique ou chirurgicale avec cependant une efficacité moindre et un taux de succès entre 50-75% [19]. Elle utilise un ballon en polyéthylène est utilisé de façon croissante (diamètre de 30, 35 ou 40 mm) pour dilater le SIO [13] jusqu'à obtenir une déchirure de la couche musculaire circulaire (**Figure 1**). Il est souvent nécessaire de réitérer les dilatations pour obtenir un effet optimal et durable. Il n'y a cependant pas de consensus quant au délai entre 2 dilatations, et il semble adéquat de s'adapter à la symptomatologie et au résultat de la manométrie œsophagienne réalisée à plus d'un mois de la DP [2,4].

La DP est une technique efficace, largement employée avec un taux de succès entre 70 et 83% attesté par un score d'Eckardt inférieur ou égal à 3, et une diminution significative de la pression au niveau du SIO (34,4 vs 20,8 mmHg, $p < 0,01$) [13-20].

Introduction

Harvey et al. rapportent une efficacité de la DP supérieure à la myotomie de Heller (86,2% vs 81,9%, $p < 0,001$) avec cependant un taux de perforation (1,6% vs 0%) et de mortalité à 30 jours (1,9% vs 0%) plus important dans le groupe DP [21]. De plus, une méta-analyse de Cheng et al., étudiant le taux de rémission à 3 mois, 1 an, 2 et 5 ans, retrouve une supériorité de la DP face à la myotomie de Heller à 3 mois (RR 1,16, $p=0,04$) et 1 an (RR 1,14, $p=0,02$), mais perd de sa significativité à 2 et 5 ans [22].

Une étude randomisée a comparé la DP au POEM avec de meilleurs résultats dans le groupe POEM (92% vs 70%) avec moins d'effets secondaires [23]. Le taux de succès est variable en fonction des sous-types d'achalasia, soit 90% de réussite pour le type II, 63,3% pour le type I et 33,3% pour le type III. Cependant, après 46- ans, un tiers des patients nécessite une nouvelle prise en charge [3,24]. Parmi les facteurs pronostiques d'échec, on trouve le type III d'achalasia, un âge inférieur à 40 ans, une pression du SIO supérieure à 15 mmHg, une largeur du cardia inférieure à 5 mm et une hauteur de la colonne barytée supérieure à 1 cm [19].

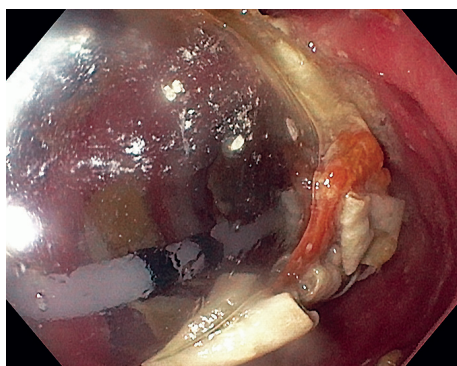


Figure 1a. Dilatation pneumatique

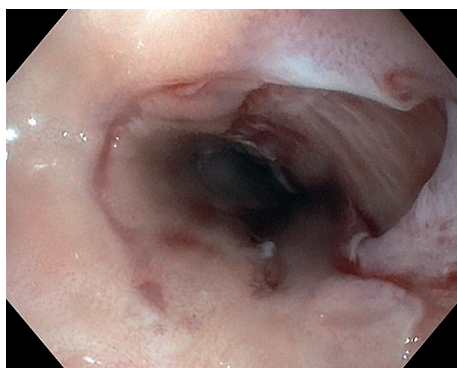


Figure 1b. Visualisation de la couche musculaire après dilatation.

La complication la plus grave est la perforation œsophagienne, qui reste rare survenant chez 1 à 5,4% des patients; taux similaire ou supérieur selon les études aux résultats post-myotomie chirurgicale [20,22,25].

Enfin, on observe un risque de RGO post-dilatation dans environ 9% des cas à 1 mois [13]. Sur le plan économique, la dilatation pneumatique a un meilleur rapport coût-efficacité par rapport à la myotomie chirurgicale; elle est la technique endoscopique la moins coûteuse, même comparativement aux injections de BoTox qui doivent être répétées [4,26].

Myotomie endoscopique (POEM, Per Oral Endoscopic Myotomy)

Depuis 2008, date de la première myotomie endoscopique par Haruhiro Inoue au Japon, la technique s'est largement répandue avec, en 2018, plus de 6000 POEMs réalisées dans le monde.

La POEM est une procédure endoscopique permettant un accès à la couche musculaire œsophagienne et au SIO via la création d'un tunnel dans la sous-muqueuse. Cette technique endoscopique est traditionnellement décrite en 4 étapes:

1. Incision de la muqueuse (Figure 2a)
2. Création d'un tunnel sous-muqueux (Figure 2b)
3. Myotomie des fibres musculaires de la partie basse de l'œsophage (Figures 2c et 2d)
4. Fermeture de la muqueuse à l'aide de clips endoscopiques standard (Figure 2e).

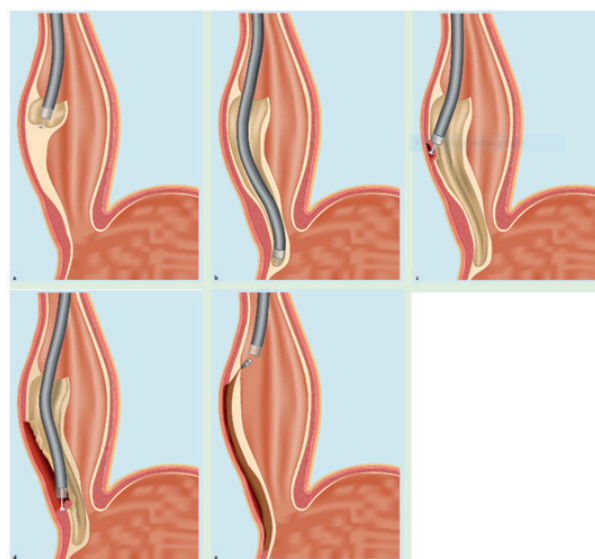


Figure 2. Schéma simplifié du POEM

L'incision de la muqueuse s'effectue à environ 10-12 cm au-dessus de la jonction œso-gastrique en se positionnant à 2 heures sur la face antérieure, ou à 5-6 heures sur la face postérieure. Il n'a pas été noté de différence d'efficacité ou de complication entre ces deux voies d'abord antérieure ou postérieure. Les principales différences sont une durée de procédure plus courte et à priori plus de reflux gastro-œsophagien en cas d'abord postérieur. Quoiqu'il en soit, l'incision est réalisée sur 2 cm après avoir surélevé la sous-muqueuse par l'injection d'une solution saline contenant de l'indigo carmin (0,3%), permettant ainsi de pénétrer l'espace sous-muqueux et d'accéder à la musculuse via un tunnel sous-muqueux. Le gastroscopie utilisé est muni d'un capuchon, ce qui permet d'établir une distance entre la lentille de l'endoscope et la paroi, et de manipuler le couteau avec précision. L'examen est réalisé chez un patient intubé sous insufflation de CO2 qui peut diffuser dans le médiastin ou le péritoine entraînant un pneumo-médiastin ou pneumo-péritoine, respectivement. Il arrive parfois qu'il soit nécessaire d'évacuer le pneumopéritoine avec un trocard transcutané au niveau de la ligne blanche en sus-ombilical.

Le tunnel est poursuivi 2-3 cm en dessous de la jonction œso-gastrique afin de débiter la myotomie du SIO. Selon les opérateurs, la section concerne toutes les couches musculaires ou uniquement la couche circulaire. La longueur de la myotomie dépend de l'indication, elle est plus longue pour les achalasia de type III et les troubles spastiques de l'œsophage, par rapport aux achalasia de type I et II. A la fin du geste, le tunnel est fermé par des clips.

Ces dernières années, la POEM est devenue progressivement une technique de référence dans le traitement des troubles moteurs de l'œsophage comme l'achalasia, avec d'excellents résultats (98% de résolution des symptômes à 6 mois et 83% à 5 ans) [13,28], mais également dans les spasmes de l'œsophage, avec cependant des résultats plus mitigés.

En effet, il est rapporté une régression des symptômes (dysphagie, RGO, douleurs thoraciques) dans 87,5% et une réponse complète dans 52% des cas [29]. Ces résultats cliniques sont associés à une normalisation des signes manométriques [30]. Par ailleurs, la POEM peut être utile en cas d'échec de la myotomie de Heller, avec un taux de succès entre 92-98% [31,32], mais pas sans difficulté, c'est pourquoi le geste doit être réservé aux opérateurs expérimentés. De même, après échec des DP, la POEM montre de bons résultats sans risque supplémentaire, par rapport aux patients naïfs de tout traitement [33-35].

Ainsi, on retrouve une supériorité du POEM comparative-ment à la myotomie de Heller, particulièrement en cas d'achalasia de type III (98% vs 80%) et ce, avec une durée d'intervention plus courte [36]. Parmi les facteurs prédictifs de mauvaise réponse, il a été noté un score d'Eckardt avant traitement élevé, l'échec d'un premier traitement et un œsophage tortueux et distendu [4,37]. En cas d'échec du POEM, le geste peut être réitéré dans un autre quadrant avec une résolution clinique chez 85-100% des patients et un succès technique dans 100% des cas [38-40]. A 2 ans, ces deux techniques gardent la même efficacité avec cependant plus de RGO en cas de POEM [41].

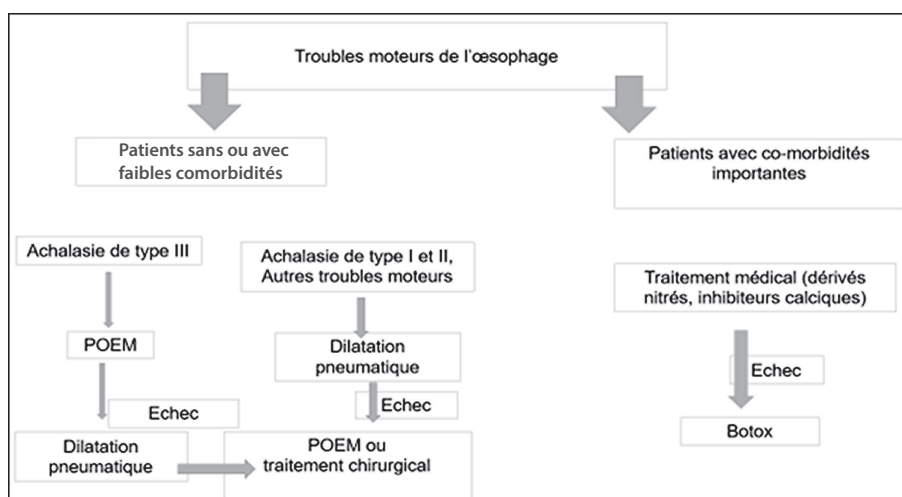


Figure 3. Organigramme décisionnel de la prise en charge des troubles moteurs de l'œsophage

Afin de limiter ce RGO, des adaptations techniques du POEM ont été élaborées, telles qu'une myotomie plus courte ou une préservation des fibres musculaires obliques selon la technique dite « TPV landmark » (Two Penetrating Vessels)^[42], correspondant à la zone sous-cardiale à traiter et délimitée par deux branches perforantes de l'artère gastrique gauche située à 2 cm l'une de l'autre.

Quoiqu'il en soit, ce RGO impose une surveillance endoscopique systématique à 1 an, qu'il convient ensuite d'adapter en fonction des constatations endoscopiques et cliniques.

La prise en charge des troubles moteurs de l'œsophage a progressé ces dernières années avec la technique du POEM permettant une myotomie plus adaptée au trouble moteur et, notamment, en cas de troubles moteurs hors achalasia. Nous proposons un algorithme décisionnel sur la prise en charge de ces patients en fonction de leurs comorbidités, du choix des patients et du type de troubles moteurs (**Figure 3**). Ceci étant, il reste de nombreuses questions en suspens sur la technique elle-même (étendue, profondeur de la myotomie), sur les indications et sa place dans les différents types de troubles moteurs.

Références

- Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE; International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160-74. doi: 10.1111/nmo.12477. Epub 2014 Dec 3. PMID: 25469569; PMCID: PMC4308501.
- Oude Nijhuis RAB, Zaninotto G, Roman S, Boeckxstaens GE, Fockens P, Langendam MW, Plumb AA, Smout A, Targarona EM, Trukhmanov AS, Weusten B, Bredenoord AJ. European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(1):13-33. doi: 10.1177/2050640620903213. PMID: 32213062; PMCID: PMC7005998.
- Jung HK, Hong SJ, Lee OY, Pandolfino J, Park H, Miwa H, Ghoshal UC, Mahadeva S, Oshima T, Chen M, Chua ASB, Cho YK, Lee TH, Min YW, Park CH, Kwon JG, Park MI, Jung K, Park JK, Jung KW, Lim HC, Jung DH, Kim DH, Lim CH, Moon HS, Park JH, Choi SC, Suzuki H, Patcharatrakul T, Wu JCY, Lee KJ, Tanaka S, Siah KTH, Park KS, Kim SE; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. 2019 Seoul Consensus on Esophageal Achalasia Guidelines. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(2):180-203. doi: 10.5056/jnm20014. Erratum in: *J Neurogastroenterol Motil.* 2021 Jul 30;27(3):441-442. PMID: 32235027; PMCID: PMC7176504.
- Brindise E, Khashab MA, El Abiad R. Insights into the endoscopic management of esophageal achalasia. *Ther Adv Gastrointest Endosc.* 2021;14:26317745211014706. doi: 10.1177/26317745211014706. PMID: 34017943; PMCID: PMC8114742.
- Savarino E, Smout AJPM. The hypercontractile esophagus: Still a tough nut to crack. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(11):e14010. doi: 10.1111/nmo.14010. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33043556; PMCID: PMC7685127.
- Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN. Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology.* 1996;110(5):1410-5. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8613045. PMID: 8613045.
- Mikaeli J, Fazel A, Montazeri G, Yaghoobi M, Malekzadeh R. Randomized controlled trial comparing botulinum toxin injection to pneumatic dilatation for the treatment of achalasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(9):1389-96. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.01065.x. PMID: 11552910.
- Bansal R, Nostrant TT, Scheiman JM, Koshy S, Barnett JL, Elta GH, Chey WD. Intraspincteric botulinum toxin versus pneumatic balloon dilation for treatment of primary achalasia. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(3):209-14. doi: 10.1097/00004836-200303000-00005. PMID: 12590230.
- Vaezi MF, Richter JE, Wilcox CM, Schroeder PL, Birgisson S, Slaughter RL, Koehler RE, Baker ME. Botulinum toxin versus pneumatic dilatation in the treatment of achalasia: a randomized trial. *Gut.* 1999;44(2):231-9. doi: 10.1136/gut.44.2.231. PMID: 9895383; PMCID: PMC1727388.
- Zhu Q, Liu J, Yang C. Clinical study on combined therapy of botulinum toxin injection and small balloon dilation in patients with esophageal achalasia. *Dig Surg.* 2009;26(6):493-8. doi: 10.1159/000229784. Epub 2010 Jan 14. PMID: 20090338.
- Leyden JE, Moss AC, MacMathuna P. Endoscopic pneumatic dilation versus botulinum toxin injection in the management of primary achalasia. *Cochrane Datab System Rev* 2014: CD005046.
- Zaninotto G, Annese V, Costantini M, Del Genio A, Costantino M, Epifani M, Gatto G, D'onofrio V, Benini L, Contini S, Molena D, Battaglia G, Tardio B, Andriulli A, Ancona E. Randomized controlled trial of botulinum toxin versus laparoscopic heller myotomy for esophageal achalasia. *Ann Surg.* 2004;239(3):364-70. doi: 10.1097/01.sla.0000114217.52941.c5. PMID: 15075653; PMCID: PMC1356234.
- Khashab MA, Vela MF, Thosani N, Agrawal D, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Fishman DS, Gurudu SR, Jamil LH, Jue TL, Kannadath BS, Law JK, Lee JK, Naveed M, Qumsey BJ, Sawhney MS, Yang J, Wani S. ASGE guideline on the management of achalasia. *GastrointestEndosc.* 2020;91(2):213-227. e6. doi: 10.1016/j.gie.2019.04.231. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31839408.
- Sterling JL, Schey R, Malik Z. The Role of Botulinum Toxin Injections for Esophageal Motility Disorders. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(4):528-540. doi: 10.1007/s11938-018-0212-0. PMID: 30406479.
- Porter RF, Gyawali CP. Botulinum toxin injection in dysphagia syndromes with preserved esophageal peristalsis and incomplete lower esophageal sphincter relaxation. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(2):139-44, e27-. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01604.x.

16. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(8):1238-49; quiz 1250. doi: 10.1038/ajg.2013.196. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23877351.
17. Mion F, Marjoux S, Subtil F, et al. Botulinum toxin for the treatment of hypercontractile esophagus: results of a double-blind randomized sham-controlled study. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31:e13587.
18. Philonenko S, Roman S, Zerbib F, Gourcerol G, Gault N, Ropert A, Bruley des Varannes S, Barret M, Vitton V, Bouchoucha M, Billard N, Gorbatchev C, Duboc H, Coffin B. Jackhammer esophagus: Clinical presentation, manometric diagnosis, and therapeutic results-Results from a multicenter French cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11):e13918. doi: 10.1111/nmo.13918. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32510747.
19. Müller M, Keck C, Eckardt AJ, et al. Outcomes of pneumatic dilation in achalasia: extended follow-up of more than 25 years with a focus on manometric subtypes. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:1067-1074.
20. Felix VN, Murayama KM, Bonavina L, Park MI. Achalasia: what to do in the face of failures of Heller myotomy. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1481(1):236-246. doi: 10.1111/nyas.14440. Epub 2020 Jul 26. PMID: 32713020.
21. Harvey PR, Coupland B, Mytton J, Evison F, Patel P, Trudgill NJ. Outcomes of pneumatic dilatation and Heller's myotomy for achalasia in England between 2005 and 2016. *Gut*. 2019;68(7):1146-1151. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316544. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30606814.
22. Cheng, Ji-Wei MD; Li, Yin MD, PhD; Xing, Wen-Qun MD; Lv, Hong-Wei MD; Wang, Hao-Ran MD Laparoscopic Heller myotomy is not superior to pneumatic dilation in the management of primary achalasia. *Medicine* 2017;96(7):e5525 doi: 10.1097/MD.0000000000005525
23. Ponds FA, Fockens P, Neuhaus H, Beyna T, Frieling T, Chiu P, et al. Peroral Endoscopic Myotomy (POEM) Versus Pneumatic Dilatation in Therapy-Naive Patients with Achalasia: Results of a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S139.
24. Rohof WO, Lei A, Boeckxstaens GE. Esophageal stasis on a timed barium esophagogram predicts recurrent symptoms in patients with longstanding achalasia. *Am J Gastroenterol* 2013;108:49-55.
25. Zaninotto G, Leusink A, Markar SR. Management of achalasia in 2019. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(4):356-362. doi: 10.1097/MOG.0000000000000544. PMID: 31033769.
26. Zaninotto G, Vergadoro V, Annese V, Costantini M, Costantino M, Molena D, Rizzetto C, Epifani M, Ruol A, Nicoletti L, Ancona E. Botulinum toxin injection versus laparoscopic myotomy for the treatment of esophageal achalasia: economic analysis of a randomized trial. *Surg Endosc*. 2004;18(4):691-5. doi: 10.1007/s00464-003-8910-6. Epub 2004 Mar 19. PMID: 15026896.
27. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, Sato Y, Kaga M, Suzuki M, Kudo S. Per oral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy*, 2010;42(04), 265-271. doi:10.1055/s-0029-1244080
28. Teitelbaum EN, Dunst CM, Reavis KM, et al. Clinical outcomes five years after POEM for treatment of primary esophageal motility disorders. *Surg Endosc* 2018;32:421-7.
29. Khashab MA, Familiari P, Draganov PV, Aridi HD, Cho JY, Ujiki M, Rio Tinto R, Louis H, Desai PN, Velanovich V, Albéniz E, Haji A, Marks J, Costamagna G, Devière J, Perbtani Y, Hedberg M, Estremera F, Martin Del Campo LA, Yang D, Bukhari M, Brewer O, Sanaei O, Fayad L, Agarwal A, Kumbhari V, Chen YI. Peroral endoscopic myotomy is effective and safe in non-achalasia esophageal motility disorders: an international multicenter study. *Endosc Int Open*. 2018;6(8):E1031-E1036. doi: 10.1055/a-0625-6288. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30105290; PMCID: PMC6086680.
30. Sharata AM, Dunst CM, Pescarus R, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal primary motility disorders: analysis of 100 consecutive patients. *J Gastrointest Surg* 2015; 19:161-70.
31. Tyberg A, Sharaiha RZ, Familiari P, et al. Peroral endoscopic myotomy as salvation technique post-heller: international experience. *Dig Endosc* 2018;30:52-56.
32. Ngamruengphong S, Inoue H, Ujiki MB, et al. Efficacy and safety of peroral endoscopic myotomy for treatment of achalasia after failed heller myotomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1531-1537, e3
33. Liu ZQ, Li QL, Chen WF, et al. The effect of prior treatment on clinical outcomes in patients with achalasia undergoing peroral endoscopic myotomy. *Endoscopy* 2019;51:307-316
34. Ling T, Guo H, Zou X. Effect of peroral endoscopic myotomy in achalasia patients with failure of prior pneumatic dilation: a prospective case control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29:1609-1613.
35. Nabi Z, Ramchandani M, Chavan R, et al. Peroral endoscopic myotomy in treatment-naïve achalasia patients versus prior treatment failure cases. *Endoscopy* 2018;50:358-370.
36. Kumbhari V, Tieu AH, Onimaru M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs laparoscopic heller myotomy (LHM) for the treatment of type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study. *Endosc Int Open* 2015;3:E195-E201
37. Urakami S, Abe H, Tanaka S, et al. Development of a preoperative risk-scoring system for predicting poor responders to peroral endoscopic myotomy. *Gastrointest Endosc* 2021;93: 398-405
38. Li QL, Yao LQ, Xu XY, et al. Repeat peroral endoscopic myotomy: a salvage option for persistent/recurrent symptoms. *Endoscopy* 2016;48:134-140.
39. Tyberg A, Seewald S, Sharaiha RZ, et al. A multicenter international registry of redo per-oral endoscopic myotomy (POEM) after failed POEM. *Gastrointest Endosc* 2017;85:1208-1211.
40. Zhou PH, Li QL, Yao LQ, et al. Peroral endoscopic myotomy for failed heller myotomy: a prospective single-center study. *Endoscopy* 2013;45:161-166
41. Evensen H, Kristensen V, Larssen L, Sandstad O, Hauge T, Medhus AW. Outcome of peroral endoscopic myotomy (POEM) in treatment-naive patients. A systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(1):1-7. doi: 10.1080/00365521.2018.1549271. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30650313.
42. Tanaka S, Kawara F, Toyonaga T, Inoue H, Bechara R, Hoshi N, Abe H, Ohara Y, Ishida T, Morita Y, Umegaki E. Two penetrating vessels as a novel indicator of the appropriate distal end of peroral endoscopic myotomy. *Dig Endosc*. 2018;30(2):206-211. doi: 10.1111/den.12957. Epub 2017 Oct 12. PMID: 28846807.

Démarche diagnostique anatomopathologique devant un nodule hépatique de découverte fortuite : A propos d'un cas.

Pathologic approach in diagnosing incidentally discovered liver nodule

W. Touisi, F. Terkmani, ZC. Amir

Service Anatomie et Cytologie, CHU Mustapha, Alger

Email: drtouisi-w.1@hotmail.fr

Mots-clés

Carcinome, métastase, immunohistochimie.

Résumé

La prise en charge anatomopathologique d'un nodule hépatique de découverte fortuite tient d'abord compte des éléments cliniques et para cliniques, et le choix du panel immunohistochimique se base sur l'aspect morphologique de la lésion en histologie.

Nous rapportons une observation clinique d'un nodule hépatique découvert fortuitement chez une patiente sans antécédents particuliers. L'étude histologique des prélèvements biopsiques a mis en évidence un carcinome peu différencié. La stratégie diagnostique s'est basée sur l'étude immuno-histochimique avec la CK7 et CK20 dont les résultats ont permis d'orienter le choix du reste du panel immunohistochimique, à savoir la GATA3 et les récepteurs hormonaux qui se sont avérés positifs.

Le diagnostic retenu a été celui d'une localisation hépatique secondaire d'un carcinome d'origine mammaire. L'exploration clinique ultérieure a confirmé ce diagnostic.

A travers cette observation, nous rappellerons et discuterons les algorithmes immunohistochimiques décisionnels devant la découverte d'une métastase d'un carcinome dont le cancer primitif est inconnu.

Keywords

Carcinoma, metastasis, immunochemistry.

Abstract

The pathological management of fortuitously discovered hepatic nodule should consider clinical and paraclinical data. The immunohistochemical panels are chosen based on the morphological aspect of the lesion in histology.

We report a clinical observation of a hepatic nodule discovered incidentally in a female patient with no particular history. Histological study of the biopsy samples revealed a poorly differentiated carcinoma. The diagnostic strategy was based on the immunohistochemical study with CK7 and CK20, and the obtained results helped in setting the rest of the immunohistochemical panel, GATA3 and hormone receptors, which were reported as positive. The diagnosis of secondary liver location of a mammary carcinoma was set, confirmed by further clinical explorations.

Through this observation, we will highlight and discuss the decision-making immunohistochemical algorithms in case of the discovery of an unknown primary cancer metastasis.

Introduction

Les nodules hépatiques de découverte fortuite sont de plus en plus fréquents en raison des progrès de l'imagerie [1].

Si le caractère malin ou bénin est en règle aisé à l'imagerie, le caractère primitif ou secondaire est quant à lui difficile à préciser surtout sur foie non lésionnel [1], d'où l'intérêt de l'examen histo-pathologique des prélèvements biopsiques

radio guidés.

Dans un tiers des cas environ, les métastases hépatiques sont révélatrices de la maladie tumorale ou de découverte synchrone, ces dernières représentent les tumeurs malignes du foie les plus fréquentes; les cancers primitifs les plus souvent en cause sont : les adénocarcinomes digestifs (côlon, estomac, pancréas), les cancers du sein, du poumon et le mélanome [2].

Nous rapportons à travers cette observation le cas d'un nodule hépatique révélateur d'un cancer du sein, et nous discuterons la démarche diagnostique anatomo-pathologique.

Observation clinique

C'est une patiente âgée de 64 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, qui présente un nodule hépatique hypoéchogène du segment VI, révélé par des douleurs de l'hypochondre droit (**Figure 1**). Ce nodule ne prend pas le contraste au temps artériel, sur foie non cirrhotique (image scannographique non disponible). Le bilan biologique a mis en évidence un syndrome inflammatoire modéré CRP= 25 mg/l (pour une normale < 5).

Des microbiopsies échoguidées ont été réalisées pour étude histopathologique. Nous avons reçu 04 cylindres biopsiques mesurant de 5 à 15 mm, inclus en totalité.

L'examen microscopique des lames colorées à l'HE (Hémateine-Eosine) retrouve un parenchyme hépatique siège d'un processus néoplasique dont l'architecture est faite de cordons, de massifs pleins et cribriformes (**Figures 2a et 2b**).

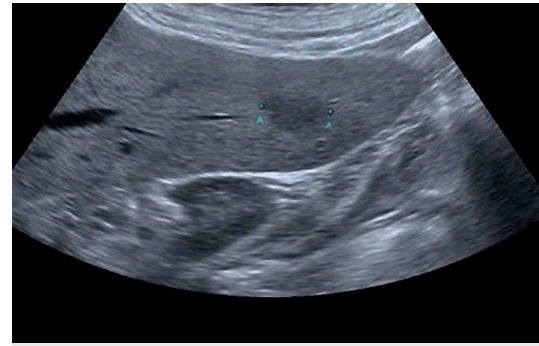


Figure 1. Nodule de 3,5 cm de diamètre hypo échogène hétérogène du segment VI.

Les cellules tumorales possèdent un cytoplasme éosinophile et un noyau très atypique avec de nombreuses images mitotiques anormales (**Figure 2c**).

Une étude immunohistochimique a été réalisée, ayant objectivé une positivité cytoplasmique intense et diffuse à la CK7 (**Figure 3a**), une positivité nucléaire intense et diffuse à la GATA3 (**Figure 3b**), et une absence de marquage à la CK20 (**Figure 3c**).

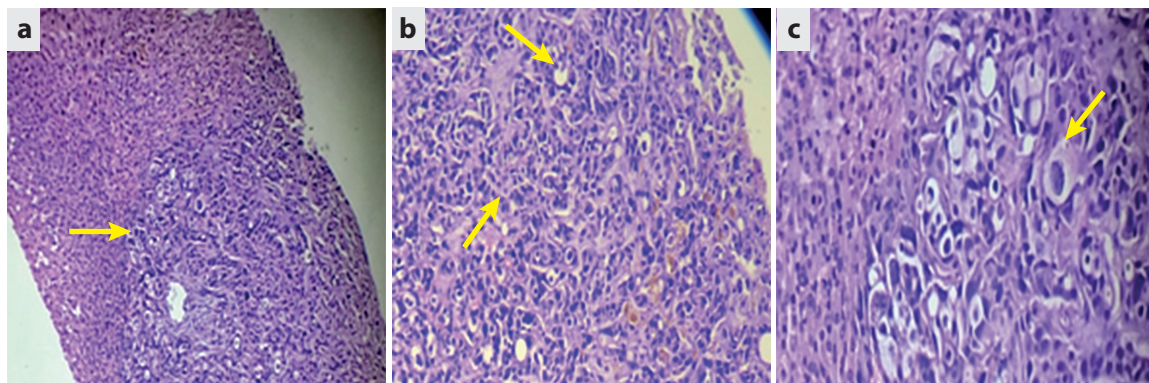


Figure 2. a. Parenchyme hépatique siège d'un processus néoplasique (HEx10); **b.** Prolifération cellulaire faite de cordons, de massifs pleins et cribriformes (HEx20); **c.** Les cellules tumorales ont un cytoplasme éosinophile parfois clarifié, et un noyau irrégulier (HEx40).

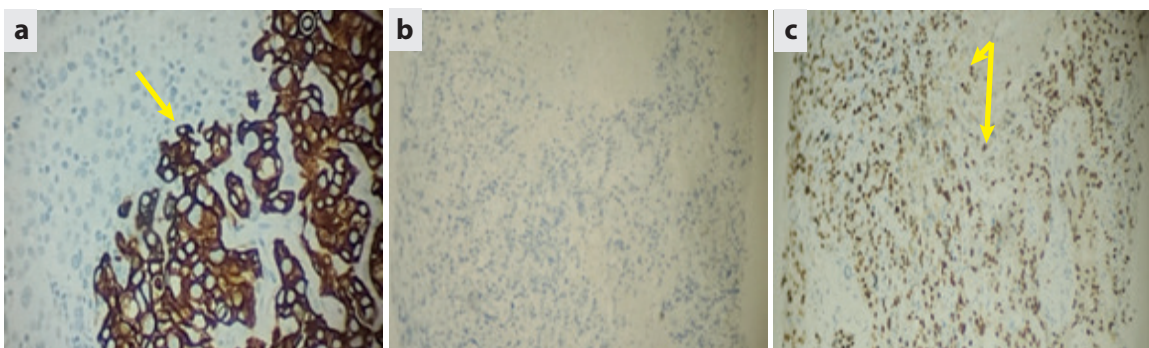


Figure 3. a. Positivité cytoplasmique intense et diffuse des cellules tumorales à la CK7 (IHC); **b.** Absence d'expression des cellules tumorales à la CK20 (IHC); **c.** Positivité nucléaire intense et diffuse des cellules tumorales à la GATA3 (IHC).

Ce profil immunohistochimique plaide en faveur d'une localisation hépatique secondaire d'un carcinome d'origine mammaire, il a été alors complété dans un but thérapeutique, par les récepteurs hormonaux aux oestrogènes (RO) et aux progestatifs (RP), HER2 et Ki67 avec les résultats suivants :

-RO : marquage nucléaire modéré de 10% des cellules tumorales, correspondant à un score 4 positif (**Figure 4a**).

-RP : absence de marquage, correspondant à un score 0 négatif (**Figure 4b**).

-HER2 : marquage membranaire complet et fort de toutes les cellules tumorales, correspondant à un score 3 positif (**Figure 4c**).

-Ki67 : estimé à 65 %.

La patiente a été explorée; un nodule mammaire a été découvert, dont l'étude histopathologique a mis en évidence un carcinome infiltrant de type non spécifique.

Discussion

La découverte fortuite d'un nodule hépatique étant de plus en plus fréquente, une collaboration multidisciplinaire est nécessaire pour orienter le diagnostic et définir la prise en charge.

La première étape repose sur l'étude de la vascularisation tumorale à l'échographie [2-3].

Une lésion ne prenant pas le contraste au temps vasculaire correspond le plus souvent à une métastase hépatique, les tumeurs hépatiques primitives étant le plus souvent hyper vasculaires [2].

Dans notre observation, le nodule hépatique ne prenait pas le contraste au temps artériel, ce qui oriente a priori vers une origine secondaire de ce nodule.

L'étude histopathologique des microbiopsies échoguidées réalisées a mis en évidence une tumeur faite de cordons, massifs pleins et cribriformes de cellules carcinomateuses.

Ces aspects correspondent plus à une métastase hépatique d'un carcinome dont l'origine devra être recherchée, cependant un cholangiocarcinome ne peut être formellement éliminé, d'où l'intérêt d'une étude immunohistochimique utilisant la CK7 et la CK20.

Les cytokératines 7 et 20 (CK7 et 20) marquent les filaments intermédiaires du cytosquelette des cellules épithéliales.

Dans notre observation, les cellules tumorales exprimaient fortement la CK7 et n'exprimaient pas la CK20, ce profil CK7+/CK20- peut correspondre (**Figure 5**) soit à un cholangiocarcinome soit à une métastase d'origine pulmonaire, mammaire, thyroïdienne, gynécologique, salivaire ou pancréatique [2-4].

Nous avons complété par une GATA3, qui s'est avérée fortement positive. La GATA3 est positive dans les tumeurs d'origine mammaire ou urothéliale et d'origine urothéliale, cependant ce dernier est par ailleurs CK20 positif. Elle est négative dans le cholangiocarcinome ainsi que dans les tumeurs d'origine gynécologique, salivaire, thyroïdienne et pulmonaire [5-6].

Ce profil immunohistochimique CK7+/CK20- et GATA3+ nous a donc orienté vers une origine mammaire.

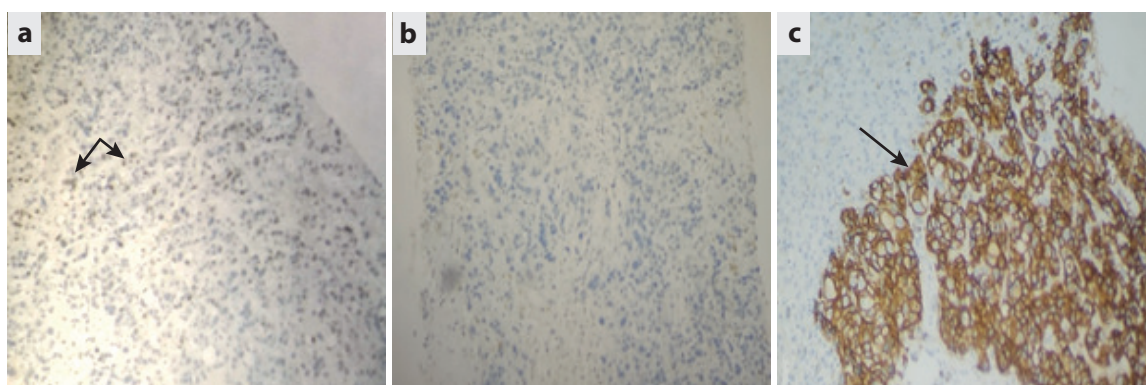


Figure 4. a. RO score 4 positif; b. RP score 0 négatif; c. HER2 score 3 positif.

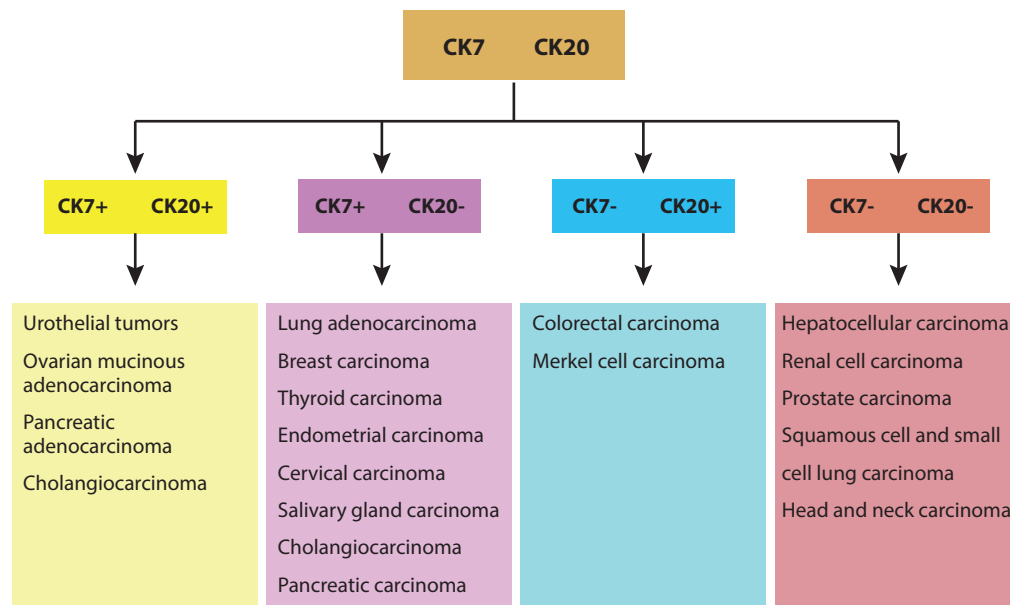


Figure 5. Algorithme immunohistochimique CK7/CK20 des cancers de site primitif inconnu [6].

Nous avons complété alors avec les récepteurs hormonaux, HER2 et Ki67, les cellules tumorales étaient RO positives et HER2 positives, ce qui a conforté notre diagnostic de métastase hépatique d'un carcinome d'origine mammaire. Ce diagnostic a été confirmé par l'exploration de la malade, mettant ainsi en évidence un carcinome mammaire infiltrant de type non spécifique.

Conclusion

La démarche diagnostique devant un nodule hépatique de découverte fortuite nécessite une collaboration multidisciplinaire. Sur le plan anatomopathologique, elle repose d'abord sur une bonne analyse morphologique complétée par une étude histologique. L'utilisation combinée de CK7 et CK20 est une bonne méthode de tri, qui sera complétée par d'autres marqueurs en fonction des résultats obtenus.

Références

01. Scoazec JY, Labadie M, Dumortier J, Valette PJ. Diagnostic des nodules hépatiques : techniques, démarche et principaux problèmes pratiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24(11): 1095-103
02. D.Guyader, M .Latournerie : découverte fortuite d'un nodule hépatique chez une femme de 45 ans sous traitement substitutif hormonal après hystérectomie pour cancer du col ; *Gastroentérologie Clinique et Biologique*(2009) 33S
03. MacReady N. NICE : issues guidance on cancer of unknown primary. *Lancet Oncol* 2010;11:824.
04. Pavlidis N, Pentheroudakis G. : Cancer of unknown primary site. *Lancet* 2012;379:1428-1435.
05. Tothill RW, Li J, Mileskin L, Doig K, Sigankis T, Cowin P, Fellowes A, Semple T, Fox S, Byron K, Kowalczyk A, Thomas D, Schofield P, Bowtell D : Massively-parallel sequencing assists the diagnosis and guided treatment of cancers of unknown primary. *J Pathol* 2013;231:413-423.
06. Tomuleasa C, Zaharie F, Muresan M S, Pop L, Fekete Z, Dima D, Frinc L, Trifa A, Berce C, Jurj A, Berindan-Neagoel L, Zdrenghea M : How to Diagnose and Treat a Cancer of Unknown Primary Site. *J Gastrointestin Liver Dis*, March 2017; 26(1): 69-79.

Petite Histoire sur le Gras: Obésité, NASH, Chirurgie bariatrique. Part 1.

Short history of fat: Obesity, NASH and bariatric surgery. Part 1.

O. Louahadj

Hépatogastroentérologue libéral, Alger

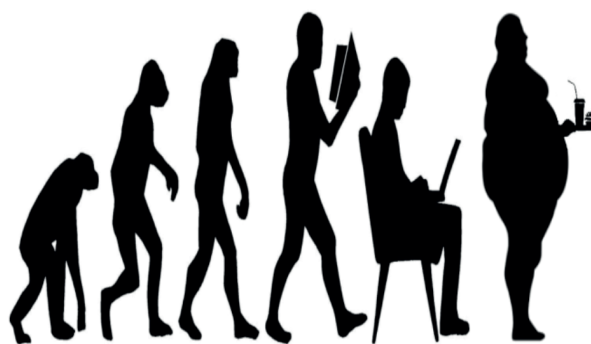
Email : olouahadj@gmail.com

«Je ne suis pas gros, je suis trop petit pour mon poids». [Michel Galabru]

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) célèbre chaque année, le 04 mars, la journée mondiale de sensibilisation sur l'obésité et ce, depuis 1997. Selon ses estimations de 2014, 462 millions d'adultes souffraient d'insuffisance pondérale et 1,9 milliard avaient un surpoids ou étaient obèses. En 2016, un total de 115 millions d'enfants âgés de moins de 5 ans présentaient un retard de croissance, avec 45% de décès dus à la dénutrition. Paradoxalement, durant cette période et dans ces mêmes pays, le taux d'enfants en surpoids ou obèses était en hausse d'environ 41 millions ^[1]. L'assemblée générale des Nations-Unies proclama le 1er avril 2016 que la décennie 2016-2025 serait celle des Nations-Unies pour une meilleure nutrition. La journée de la malnutrition est célébrée chaque année le 16 octobre par l'OMS pour sensibiliser le public aux problèmes de la malnutrition sous toutes ses formes ^[1].

La prévalence de l'obésité a presque doublé dans le monde depuis 1980. En 2014, plus de 39% des adultes de plus de 18 ans étaient en surpoids et 13% étaient obèses. On estime que 60% de la population mondiale sera en surpoids ou obèse d'ici 2030 ^[1]. L'association entre l'obésité, le diabète de type 2 et la stéatose a été incriminée dans la forte prévalence des cirrhoses dans ce type de diabète, dès les années 70 ^[2]. Et en 1980, l'anatomo-pathologiste américain, **Jurgen Ludwig**, de la Mayo Clinic Rochester dans le Minnesota (USA), donna le nom de «*Stéatohépatite non alcoolique (NASH)*» pour décrire cette pathologie ^[2].

Cependant, le terme plus englobant de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) ^[3] a été introduit dans le lexique de l'hépatologie, en 1986, par les soins de **Fenton Schaffner (1920-2000)**, pathologiste américain spécialiste du foie, du «*Mount Sinai school of medicine of New York (USA)*» ^[2], et ce n'est qu'à partir de 1998 que les premières conférences thématiques sur la NAFLD/NASH furent tenues par le «*National Institute of Health (NIH)*» aux USA et en Europe en 2004 par l'European Association Society of Liver (EASL). Le premier ouvrage entièrement consacré au NAFLD/NASH a été publié en 2005 ^[3].



La Marche du Progrès selon le dessinateur Rudolph Zallinger (Wikipédia).

Si la prise en charge médicale de l'obésité date seulement de deux décennies, son histoire remonte à plus loin. Même si l'humanité a toujours connu la famine, la découverte de l'agriculture et la domestication des animaux, il y a environ 10.000 ans, a progressivement réduit la précarité alimentaire, imposée jusqu'alors par la chasse et la cueillette, mais sans que cela ait pu contribuer à lutter contre la malnutrition chronique des populations. Selon **Robert William Fogel (1926-2013)**, économiste américain et prix Nobel en 1993, ce sont les progrès technologiques du XVIIIe siècle qui ont conduit à une deuxième révolution agricole et une meilleure disponibilité des denrées alimentaires. Même si la malnutrition a persisté durant les deux premières décennies du XXe siècle, la hausse progressive de la quantité, de la qualité et de la variété des aliments ainsi que leur disponibilité a permis à l'homme d'augmenter sa longévité et sa corpulence.

La meilleure santé des populations a contribué à la croissance économique, permettant par la suite de réduire les charges de travail et d'augmenter le temps de loisir, et d'avoir ainsi une meilleure qualité de vie. Selon William Fogel, l'activité physique réduite qui en a résulté, associée à une nourriture abondante et facilement accessible, expliquerait l'augmentation du nombre de personnes en surpoids et

d'obèses depuis la seconde guerre mondiale [4]. L'accélération de l'incidence de l'obésité aurait pour cause le déséquilibre entre l'apport et la production d'énergie, autrement dit, la disponibilité facile d'aliments riches en calories et une activité physique réduite.

L'ancêtre du terme obésité est la polysarcie, du latin polysarcia, emprunté au grec ancien «*polusarkia*» constitué de «*polus*» (nombreux) et «*sarê*» (chair), désignant une personne *d'embonpoint excessif et morbifique*. Le terme obésité ne fut définitivement usité qu'à partir de 1861.

Les conséquences de l'obésité ont commencé à être notées dans la littérature médicale à partir du XIIIe siècle. Cependant, **Hippocrate (460-370 av. JC)** écrivait déjà dans son «*Corpus hippocratique*» que l'excès de poids pouvait être une cause de «*fatigabilité*», et dans son «*Livre sur la stérilité*», il soutenait que la stérilité de la femme obèse serait due à l'obstruction par la graisse de l'épiploon, et de l'utérus qui ne pouvait plus recevoir le sperme [3].

William Cullen (1710-1790), professeur de Chimie et de Médecine à l'Université d'Édimbourg (Ecosse), dans son traité «*Cours de matière médicale*» publié en 1787, distingue l'obésité de la corpulence, la définissant comme un «*symptôme de relâchement des fibres*» [3].

Si durant la période de la Renaissance (XIVe-XVIe siècle), le vêtement porté constituait le meilleur révélateur d'une prise de poids, il fut remplacé, durant le XVIIIe siècle, par la mesure du tour de taille.

C'est à cette époque d'ailleurs que les premières références au poids firent leur apparition. **Georges-Louis Leclerc (1707-1788)**, naturaliste et philosophe français, plus connu sous le nom de **Comte de Buffon**, fait l'un des tous premiers rapprochements entre taille et poids dans son ouvrage «*Histoire naturelle*» paru en 1777. Il y propose d'étudier l'idée d'un poids normal et d'un poids excessif en fonction d'une taille identique.

Lambert Adolf Quételet (1796-1874), astronome belge converti dans les études statistiques, s'est également intéressé au poids de l'homme, et présenta à l'Académie royale de Belgique un mémoire intitulé «*Le poids de l'homme aux différents âges*». C'est à partir de ses travaux de statisticien définissant les caractéristiques de l'homme normal qu'émergèrent les critères mathématiques de l'indice de masse corporelle (IMC): «à chaque taille correspondrait un poids normal». C'est sa formule, (poids (en kg) divisée par la taille (en mètre) au carré, initialement appelée l'indice de Quételet, qui fut choisie par l'OMS en 1995, comme outil de mesure de l'obésité et qui deviendra l'indice de masse corporelle (IMC).

En 1996, **Peter Graham Kopelman (1951-2021)**, de

l'Université St-Georges à Londres, dans une de ces publications dans la revue *Nature*, définit l'obésité par un *IMC supérieur ou égal à 30* [3]. Son intérêt pour le diabète puis pour l'obésité lui valut le poste de président de l'Association européenne pour l'étude de l'obésité et de l'Association internationale pour l'étude de l'obésité.

Peu à peu, l'obésité commençait à devenir un problème de santé publique et ce, dès le XVIe siècle, après avoir été, dans certaines sociétés, le signe de l'aisance pour la gente masculine et un des canons de beauté de la gente féminine. Il fut évident qu'elle était la cause de nombreuses pathologies chez ces personnes.

Dans les années 20, aux USA, des études statistiques menées par une compagnie d'assurance dont le vice-président était le statisticien **Louis I Dublin**, montrèrent un rapport de causalité entre la mortalité et l'obésité [4]. En utilisant l'indice de Quételet, la relation étroite entre le risque accru de mortalité, les pathologies fréquemment retrouvées telles que le diabète, les maladies coronariennes, certaines formes de cancer et les troubles respiratoires du sommeil chez les personnes en surpoids fut clairement établie.

En 1997, l'OMS réunit un groupe d'experts pour faire le point sur la question. Celui-ci remet un rapport au titre choc: «*Obésité: prévention et gestion de l'épidémie globale*». C'est «la première épidémie non infectieuse de l'histoire de l'humanité». Durant le XIXe siècle, les progrès de la médecine passent par une localisation des pathologies et conduisent à rechercher le siège de l'obésité. Le véritable statut «*pathologique*» de l'obésité commence. Le caractère multifactoriel et complexe de l'obésité va permettre le développement de différents paradigmes de traitement. C'est ainsi que la chirurgie, la pharmacie, la psychiatrie et la psychologie, depuis les méthodes issues de la psychologie comportementale jusqu'à la psychanalyse, vont constituer autant de ressources employées au traitement de l'obésité.

Sur le plan pharmacologique, différentes molécules ont été testées; les hyper métaboliques, qui accroissent la dépense énergétique du patient, et les satiétogènes, qui contrôlent l'appétit (certaines diminuent la sensation de faim ou l'appétence des aliments), réduisant ainsi l'absorption d'énergie. Après avoir suscité l'espoir, ces essais ont révélé une efficacité très relative et surtout des effets secondaires indésirables parfois très graves. Des chercheurs, à l'exemple de **Olivier Ziegler et Bernard Guy-Grand**, proposent alors une approche médicamenteuse de l'obésité en agissant sur cinq niveaux de l'activité métabolique [6]:

- Réduire la prise alimentaire.
- Augmenter les dépenses énergétiques.

-Entraîner une malabsorption partielle des nutriments énergétiques.

- Modifier les substrats en agissant sur leur oxydation et/ou leur stockage.

- Modifier la physiologie de l'adipocyte.

L'histoire du contrôle du poids est intimement liée à celle de l'une de ses complications, qui est le diabète. **John Rollo (1778-1809)**, chirurgien militaire écossais, en se référant aux travaux de **Matthew Dobson (1731-1784)**, médecin anglais et un des pionniers de la recherche sur le diabète, élaborera un régime alimentaire pour les diabétiques de type 2. Ce régime sera également prescrit pour la perte de poids. L'Anglais **William Banting (1796-1878)** a été le premier à populariser, en 1863, un régime amaigrissant basé sur la limitation de l'apport en hydrates de carbone. Etant obèse lui-même, il suivit ce régime avec succès, sur prescription d'un médecin anglais, le **Dr William Harvey**. Ce protocole était enseigné, à cette époque, à la faculté de médecine de Paris par **Claude Bernard, (1813-1878)**, médecin et physiologiste qui le préconisait aux diabétiques [5].

La prise en charge psychiatrique de l'obésité débutera avec

les Français **Levens** en 1905 et **Heckel** en 1911 [6]. Mais, ce n'est qu'au cours de la seconde moitié du XXe siècle, aux Etats-Unis, qu'elle se développera considérablement.

Sur le plan chirurgical, plusieurs techniques seront développées, de la liposuction aux anneaux gastriques. Au début des années 50, la technique du bypass intestinal qui permet de diminuer l'absorption du bol alimentaire fut mise au point. Très utilisée aux États-Unis durant les années 70, elle fut abandonnée à partir de 1983, suite à une publication décrivant des complications sévères inhérentes à cette technique [5,6].

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)

Rapportée dans la littérature dès 1800, avec description des caractères clinico-pathologiques, ce n'est qu'au XIXe siècle qu'on l'associera à l'alcool, à la malnutrition puis à l'adiposité. En 1836, **Thomas Addison (1793-1860)**, pathologiste anglais, exerçant au *Guy's Hospital* de Londres, décrit des cas de dégénérescence graisseuse du foie liée à une consommation excessive d'alcool. Le traitement de la stéatose hépatique dans les années 1800 consistait à réduire les aliments gras, le sucre et l'alcool, avec une bonne activité physique [3].

Références

01. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Series (n° 894); 2000
02. Farrell GC and Larter CZ. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Steatosis to Cirrhosis. HEPATOLOGY, Vol. 43, No.2:S99-S112. <https://doi.org/10.1002/hep.20973>
03. Ayonrinde OT. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD – Reconciling the present with the past. publication: JHEP Reports Publ 3.
04. Eknoyan G. A History of Obesity, or How What Was Good Became Ugly and Then Bad. Adv Chronic Kidney Dis 2006;13(4):421-427.
05. Kopelman P. Obesity as a medical problem. Nature 2000; 404:635-643.
06. Poulain J-P. Médicalisation de l'obésité dans sciences sociales et sociétés 2009/1, Pages 153-172 PUF de France ISSN 1281-6256 ISBN 9782130553137.

Gastronews

N. Afredj

Hépatologie, CHU Mustapha, Alger

E.mail: nawel.afredj@gmail.com

1. Approches pharmacologiques actuelles de la maladie cœliaque: Le régime sans gluten n'est peut-être pas une fatalité...

Le régime sans gluten (RSG) est le seul traitement disponible pour la maladie cœliaque (MC), mais son observance est le plus souvent incomplète. Il est admis actuellement que l'exposition même à de faibles doses de gluten peut entraîner une inflammation permanente et augmenter le risque de complications dont le lymphome, l'adénocarcinome du grêle, l'ostéoporose et la malnutrition.

La latiglutenase ou IMGX003 (anciennement ALV003) est un nouveau médicament expérimental à double enzyme, qui dégrade le gluten *in vivo* lorsqu'il est consommé pendant un repas. La dégradation du gluten a lieu dans l'estomac, empêchant ainsi le déclenchement de la réponse immunogène auto-immune. Ce traitement de supplémentation s'est avéré efficace pour atténuer les lésions muqueuses induites par le gluten chez les patients atteints d'une MC, en particulier ceux avec sérologie cœliaque positive (Lähdeaho M-L. *Gastroenterology* 2014;146:1649–1658).

Cet essai de phase 2 de « challenge » au gluten (réintroduction du gluten) mené à la Mayo Clinic en double aveugle versus placebo, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une dose de 1200 mg d'IMGX003 chez des patients atteints de MC, exposés au gluten pendant 6 semaines. Cette molécule a été administrée *per os* durant le dîner, le repas devant contenir 2 g de gluten.

Les critères d'inclusion étaient : patients adultes, avec une MC confirmée par biopsie duodénale, un RSG suivi depuis au moins 1 an, une sérologie IgA anti TG (transglutaminase) négative et un rapport hauteur villositaire sur profondeur des cryptes (HV/PC) ≥ 2 .

La modification du rapport HV/PC à 6 semaines de traitement était le critère d'évaluation principal. Les

critères secondaires comprenaient la densité des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE), la gravité des symptômes, la sérologie cœliaque et les peptides immunogènes du gluten (PIG) dans les urines.

Cinquante patients ont été randomisés et 43 patients ont terminé l'étude (IMGX003, n=21 ; placebo, n=22). La modification moyenne du rapport HV/PV pour l'IMGX003 par rapport au placebo était de -0,04 vs -0,35 (p=0.057). La modification moyenne de la densité des LIE pour l'IMGX003 Vs placebo était de +9,8 vs +24,8 cellules/mm d'épithélium (p=0,018). L'aggravation des symptômes en unités relatives n'était pas significativement différente dans les 2 groupes ; elle était de +0,22 vs +1,63 pour les douleurs abdominales (P=0,231), +0,96 vs +3,29 pour les ballonnements (P=0,204), et +0,02 vs +3,20 pour la fatigue (P=0,113) pour IMGX003 par rapport au placebo.

La sérologie cœliaque avait tendance à l'amélioration dans le groupe IMGX003 vs placebo, mais la différence n'était pas cliniquement significative. Le changement moyen du PIG dans l'urine à 6 semaines par rapport à la baseline était de 0,59 (relative stabilité) pour IMGX003 vs 11,53 (nette augmentation) pour le placebo (p =0.001). Concernant la tolérance, les effets indésirables étaient équivalents dans les 2 groupes de patients, à type de troubles digestifs et de céphalées. Aucun événement grave n'a été noté durant l'étude.

En conclusion, l'IMGX003 a réduit de façon significative les lésions de la muqueuse intestinale induites par le gluten. D'autres études à plus large échelle sont nécessaires.

Murray JA, Syage JA, Wu TH, Dickason MA, Ramos GA, Dyke CV, Horwath G, Lavin PT, Mäki M, Hujoel I, and Co. Latiglutenase Protects the Mucosa and Attenuates Symptom Severity in Patients With Celiac Disease Exposed to a Gluten Challenge. Gastroenterology . 2022 Dec;163(6):1510-1521.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2022.07.071.

2. Quel est le délai optimal de reprise des antiagrégants plaquettaires après une hémorragie digestive ?

Les antiagrégants plaquettaires (AAP) constituent la pierre angulaire de la prévention et du traitement des

maladies cardiovasculaires (MCV) et des accidents vasculaires cérébraux, mais ils augmentent de façon indéniable le risque d'hémorragie digestive (HD). En cas d'HD chez un patient sous AAP, la reprise précoce du traitement pourrait augmenter le risque de récurrence hémorragique, alors que le fait de retarder trop longtemps

leur prise augmente de manière significative l'incidence des événements thrombotiques et la mortalité (délai d'une semaine pour la survenue d'un syndrome coronarien aigu ou événement cardiovasculaire (ECV) et deux semaines pour l'apparition d'événements vasculaires cérébraux (EVC)).

La question que l'on se pose en pratique est de savoir s'il faut interrompre les AAP en cas d'HD et surtout quand les reprendre. Les experts internationaux recommandent dans leurs guidelines de reprendre précocement les AAP, mais il n'y a pas de consensus sur le moment optimal de leur reprise, selon le type d'AAP. Le délai de 3 à 5 jours est proposé sur la base de recommandations d'experts, vu l'absence d'études à haut niveau de preuve à ce sujet.

Cette étude avait pour but de déterminer le moment optimal pour réintroduire les AAP après une HD haute, chez des patients en prévention secondaire des MCV et des EVC. Ont été colligés tous les patients hospitalisés entre mars 2020 et mars 2021 pour HD haute sous AAP : aspirine (100 mg/j) ± clopidogrel (75 mg/j), présentant à l'endoscopie un ulcère peptique avec déglobulisation (perte d'au moins 2 g d'hémoglobine).

Tous les patients ont bénéficié de la prise en charge habituelle avec traitement IPP et hémostase endoscopique pour les stades I et IIa de Forrest. Après l'arrêt de l'HD, les patients ont été répartis en fonction des AAP qu'ils recevaient : aspirine ou aspirine + clopidogrel. Ceux du groupe aspirine ont été répartis au hasard (randomisés) selon le jour de la reprise des AAP, en 2 groupes : aspirine J3 et aspirine J7. Les patients ayant pris de l'aspirine et du clopidogrel ont été répartis au hasard en 3 groupes : aspirine J0 + clopidogrel J3 (Groupe J0-J3) ; aspirine J0 + clopidogrel J7 (Groupe J0-J7) ; aspirine J3 + clopidogrel J7 (Groupe J3-J7).

Le temps de récupération, le taux de re-saignement, l'incidence des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires, et les décès ont été évalués jusqu'à J28.

148 patients ont été colligés : aspirine (n=90) et aspirine + clopidogrel (n=58). Dans le 1er groupe : aspirine J3 (n=45) et J7 (n=45). Dans le 2è groupe : J0-J3 (n=20), J0-J7 (n=19) et J3-J7 (n=19).

Le groupe aspirine J3 a présenté plus de saignements (1 patient J3 Vs 0 patient J7), un risque réduit d'ECV / EVC et un taux de mortalité et de durée d'hospitalisation similaires par rapport au groupe J7. Dans le groupe aspirine + clopidogrel, le groupe J0-J3 a présenté le taux de saignement le plus élevé et le risque le plus faible d'ECV / EVC. Le groupe J3-J7 présentait le risque le plus élevé d'ECV / EVC et une durée d'hospitalisation plus longue (p=0.011).

Le risque de récurrence hémorragique et d'ECV / EVC était plus faible dans le groupe J0-J7 et le taux de mortalité global était le plus faible dans ce groupe.

En conclusion, chez les patients recevant uniquement de l'aspirine, ce médicament doit être réintroduit dès que possible après une hémorragie due à un ulcère gastroduodénal. Chez les patients sous bithérapie, la meilleure stratégie est de ne pas arrêter l'aspirine, tandis que le clopidogrel doit être repris après 7 jours. Les faiblesses de cette étude selon les auteurs étaient la taille échantillonnale réduite, la durée de suivi courte de 28 jours et son caractère monocentrique. Un travail multicentrique avec un suivi à plus long terme est requis pour valider ces résultats.

Ma H, et al. Time of Resumption of Antiplatelet Drugs After Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *Med Sci Monit* 2022 Jul 23;28:e936953. doi: 10.12659/MSM.936953.

3. La ligature élastique pour les varices gastriques n'a pas encore dit son dernier mot !

Le traitement endoscopique des VG représente un défi à plus d'un titre ; en raison de leur localisation profonde, les rendant difficiles d'accès, mais aussi du fait de leur association fréquente à des shunts gastro-rénaux à gros débit, ce qui implique un risque élevé d'hémorragie et de thrombose. Il est actuellement recommandé de recourir aux bêtabloqueurs pour la prophylaxie primaire et à l'obturation par colle biologique (OCB) dans le cadre de la prophylaxie secondaire.

Le guidage échoendoscopique pour l'injection de la colle est actuellement préférable, ce qui rend cette procédure encore plus complexe et coûteuse. Il est donc nécessaire de développer une stratégie plus simple pour le traite-

ment des VG. La ligature des VG (LVG) reste controversée ; le dispositif habituellement utilisé pour les varices œsophagiennes ne permet pas une bonne préhension des VG, de même que les anses détachables (endoloops), et il n'y a pas de travaux ayant comparé la LVG à l'OCB. Les auteurs de cet article ont donc comparé la LVG en utilisant un ligateur de plus grande taille et des élastiques plus larges, à l'OCB chez des patients atteints de cirrhose.

C'est une étude prospective, contrôlée, randomisée, ayant inclus les patients hospitalisés entre mars 2018 et novembre 2020, ayant une cirrhose avec VG ± VO avec ou sans antécédent de saignement. Les patients présentant une hémorragie active, ceux ayant déjà eu un traitement endoscopique préalable des VG et ceux présentant un CHC n'ont pas été retenus.

Les patients ont été répartis au hasard en deux groupes : le groupe LVG avec des ligateurs de grand volume et le groupe OCB avec de l'Histoacryl (0.5 ml), précédé et suivi de 2 ml d'Aetoxiscérol, en sandwich. L'obturation a intéressé à chaque séance toutes les VG jusqu'à durcissement à la palpation par le cathéter. Les séances ont été répétées toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à éradication.

Des IPP ont été administrés pour prévenir les ulcérations muqueuses après chaque séance dans les 2 groupes. Les patients ont été suivis pendant ≥ 6 mois après éradication. Les taux d'éradication, de complications et de récurrence ont été évalués et comparés entre les groupes.

Un total de 158 patients (44 H / 114 F) ont été inclus, traités en prophylaxie primaire (n=25) et en prophylaxie secondaire (n=133). Ils ont été randomisés (1:1) en groupe LVG (n=80) et groupe OCB (n=78). Le type et la taille des VG étaient similaires dans les deux groupes. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les 2 groupes concernant le nombre moyen de séances ($1,43 \pm 0,52$ Vs $1,35 \pm 0,53$; $p=0,355$), le taux d'éradication (93,75% Vs 92,31% ; $p=0,482$) et de récurrence (3,75% Vs 2,56% ; $p=0,512$) des VG à 6 mois.

Un saignement d'une ulcération post-LVG s'est produit

chez 2 patients (2,50 %), tandis que 8 patients (10,25 %) du 2ème groupe ont présenté un saignement dû à une protrusion de colle, avec une différence statistiquement significative entre les groupes ($p=0,045$). Dans le groupe OCB, 1 patient a développé une embolie rénale après injection et 2 patients ont développé une septicémie; la différence n'était pas statistiquement significative en comparaison avec le groupe LVG: $p=0,494$ et $p=0,242$ respectivement. La prévalence de la fièvre postopératoire était significativement plus élevée dans le groupe OCB que dans le groupe LVG ($p=0,02$).

En conclusion de cette étude qui reste monocentrique, avec une durée de suivi restreinte à 6 mois, la ligature élastique, en utilisant le matériel adéquat et avec l'expertise adéquate, a une efficacité similaire à celle de la colle biologique pour éradiquer les VG ; elle semble même plus « safe » que l'OCB. A confirmer par d'autres travaux, à plus large effectif.

Shi D, Liu J. Comparing large-volume band ligators and cyanoacrylate injection for gastric variceal eradication: A prospective study. Medicine (Baltimore). 2022 Nov 18;101(46):e31939. doi: 10.1097/MD.00000000000031939.

4. Cholangite biliaire primitive : Nouveau critère d'évaluation précoce de la réponse à l'AUDC

Les recommandations thérapeutiques actuelles préconisent l'acide ursodésoxycholique (AUDC) comme traitement de première intention des patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) nouvellement diagnostiquée. Cependant, jusqu'à 40 % des patients ne répondent pas à l'AUDC et nécessitent l'adjonction d'acide obécholique ou du budésonide.

Actuellement, l'évaluation de la réponse à l'AUDC ne se fait qu'à 12 mois selon les critères de Paris I, Paris II, Rotterdam, etc., ce qui implique une longue période de traitement inefficace et un risque élevé de progression de la maladie. Les auteurs de ce travail ont cherché à développer un nouveau critère permettant d'identifier de manière fiable et beaucoup plus précoce, les patients ne répondant pas au traitement, afin d'envisager d'autres options thérapeutiques.

Les patients traités par AUDC (13-15 mg/Kg/j) pour CBP entre 2004 et 2021 ont été inclus. Les critères de non inclusion et d'exclusion étaient : une hépatopathie non dysimmune associée, un overlap syndrome, une durée de traitement AUDC < 1 an et la survenue d'événements hépatiques avant 6 mois de suivi (décès, décompensation de cirrhose ou transplantation hépatique (TH)).

La réponse biochimique au traitement par AUDC a été évaluée selon six définitions précédemment publiées : (1) critères de Barcelone, une diminution des PAL (phosphatases alcalines) de 40 % par rapport aux valeurs initiales ou une normalisation à 1 an de traitement par AUDC; (2) critères de Paris-I : PAL < 3 N, ASAT < 2 N et bilirubine ≤ 1 mg/dl à 1 an d'AUDC; (3) critères de Paris-II, ASAT et PAL $\leq 1,5$ N, avec un taux de bilirubine normal à 1 an; (4) critères de Rochester-II, PAL < 2N à un an; (5) critères de Rotterdam: taux normal d'albumine et/ou de bilirubine après 1 an de traitement; (6) critères d'Ehime: une diminution de 70% par rapport au niveau de base ou taux normal des GGT après 6 mois d'AUDC. Afin de prédire la réponse à l'AUDC, différentes combinaisons de valeurs seuils de bilirubine totale (TBIL), de PAL et d'ASAT ont été évaluées à 1, 3 ou 6 mois de traitement.

Le principal critère d'évaluation était la survie sans événement indésirable, évaluée à l'aide des divers critères de réponse sus-cités et du nouveau critère proposé.

Cinq cent soixante-neuf patients ont été inclus (84% de sexe féminin) et répartis au hasard dans la cohorte de dérivation (70 %, n=393) ou de validation (30 %, n=176). Les caractéristiques des patients à baseline étaient comparables dans les 2 cohortes, 387 patients avaient une CBP stade I/II à l'histologie. La durée moyenne de suivi était de 53 mois (médiane : 53 ; IQR : 32-79).

Des événements indésirables sont survenus chez 71 patients (12.5%), incluant le décès de cause hépatique (n=18) et la TH (n=3). La survie sans événement indésirable dans la cohorte globale, à 3, 5 et 10 ans était de 93%, 87%, et 75%, respectivement. Le nouveau critère d'évaluation de la réponse à l'AUDC à 1 mois était défini comme suit : $PAL \leq 2,5N$ et $AST \leq 2N$, et $TBIL \leq N$ (critère de Xi'an). Le taux de survie sans issue défavorable à 5 ans des répondeurs à l'AUDC, définis par le critère de Xi'an, était de 97 %, ce qui était significativement plus élevé que celui des non-répondeurs (64 %).

Les critères de Xi'an étaient plus performants que les autres critères publiés, pour identifier les patients à haut risque de non réponse, tant au stade précoce qu'au stade avancé de la CBP : Xi'an HR 6,84 [(3,33–14.05) $p < 0,001$], Barcelona HR 1,66 ((1.00-2,76), $p = 0,053$), Paris-I HR 4,33 [(2,55-7,35) $p < 0,001$], Paris-II HR 3,26 [(1,77-6,02) $p < 0,001$], Rotterdam HR 4,09 [(2,39-7,01) $p < 0,001$].

Dans l'ensemble de la cohorte, les valeurs AUROC du critère de Xi'an étaient supérieures aux autres critères, à 2 et 5 ans. Le caractère monocentrique, rétrospectif, et le fait qu'elle ait intéressé une population strictement chinoise, représentent les principales insuffisances de cette étude.

En conclusion, les critères de Xi'an ont une capacité similaire ou même supérieure à celle des autres critères publiés pour distinguer les patients atteints de CBP à haut risque. Il pourrait faciliter l'identification précoce des patients nécessitant de nouvelles approches thérapeutiques.

Yang C, et al. Prediction and evaluation of high-risk patients with primary biliary cholangitis receiving ursodeoxycholic acid therapy: an early criterion. Hepatol Int. 2023 Feb;17(1):237-248. doi: 10.1007/s12072-022-10431-7. Epub 2022 Oct 30.

Hépatico-gastrostomie par voie écho-endoscopique.

Endoscopic ultrasound hepaticogastrostomy.

K. Amalou, KN. Benmelouka, M. Ghobrini, A. Lounici, S. Aitmohamed, K. Saidani, F. Belghanem.

Service Hépatogastroentérologie, Hôpital central de l'Armée, Kouba, Alger.

Email: amalou_kh@yahoo.fr

La cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique (CPRE) est la technique de référence pour le traitement des maladies obstructives biliaires. Son taux d'échec est de 3 à 10% [1].

C'est une patiente âgée de 51 ans, suivie pour un calculo-cancer envahissant la voie biliaire principale et le duodénum, révélé par un ictère cholestatique. Elle a bénéficié d'une CPRE avec mise en place d'un stent biliaire plastique droit. Devant la persistance de l'ictère, une deuxième CPRE a été tentée en vain, en raison d'un envahissement tumoral duodénal. On réalise une hépatico-gastrostomie (HGS) par voie écho-endoscopique (EE) avec mise en place d'un stent duodénal métallique non couvert, en utilisant un EE thérapeutique linéaire (canal opérateur 3.8 mm).

Après ponction de la voie biliaire par une aiguille de 19 G, un fil guide de 0.035 inch a été poussé. Après retrait de l'aiguille, un cystotome de 6 fr a été coulé sous contrôle scopique et EE, un courant diathermique de section pure a été utilisé. Un stent biliaire métallique semi-couvert de 80/10mm a été placé, afin de pérenniser l'anastomose créée. La partie luminale s'est larguée en traction sous contrôle

visuel en laissant 2 cm en intra-gastrique avec issue de bile noirâtre (Figure 1).

Secondairement, on a procédé à la mise en place d'un stent métallique duodénal non couvert de 80/20mm type TTS (through the scope), coulé sur le fil guide biliaire initialement placé à travers la sténose sous contrôle visuel et scopique (Figure 2).

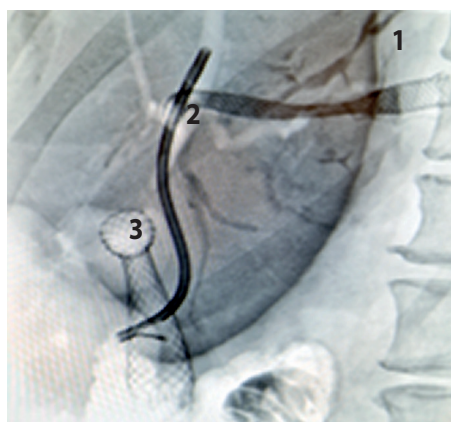
L'évolution était marquée par la diminution de l'ictère (bilan à J7: BT=173 umol/L, BD=92 umol/L).

Les techniques de drainage biliaire sous EE se sont considérablement développées. Elles sont devenues l'alternative de choix en cas d'échec de la CPRE [2]. Le drainage transluminal, technique la plus utilisée, est réalisé par ponction des VBIH par voie transgastrique (HGS) ou transduodénale (cholédoco-duodénostomie).

L'EE thérapeutique permet actuellement de réaliser un traitement endoscopique efficace et exclusif des sténoses biliaires, sans avoir recours à des alternatives plus morbides.



Figures 1. Stent en place avec issue de bile noirâtre dans l'estomac.



Figures 2. 1. Hépatico-gastrostomie.
2. Prothèse métallique duodénale.
3. Stent biliaire plastique antérieurement mis en place, non fonctionnel.

Références

01. DeBenedet A, Elmunzer J, McCarthy S, et al. Intraprocedural quality in endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1696-704.

02. Bories E, Pesenti C, Caillol F, Lopes C, Giovannini M. Transgastric endoscopic ultrasonography-guided biliary drainage: results of a pilot study. *Endoscopy* 2007;39(4): 287-91.

Instructions aux Auteurs

Le Journal Algérien de Gastroentérologie (JAG) est l'organe officiel de la société Algérienne d'Hépatogastroentérologie et d'endoscopie digestive (SAHGEED).

C'est un journal gratuit dans sa version papier et électronique qui est hébergé sur le site de la SAHGEED.

Le JAG assure la publication d'articles originaux, de dossiers FMC, de cas cliniques et d'images commentées. Les auteurs devront s'engager à soumettre des articles non publiés ni soumis simultanément à d'autres revues. Avant la publication, les articles seront revus, de façon anonyme, par deux membres du comité de lecture « reviewers », qui s'engagent à remettre leurs observations sans modification du texte original dans un délai de 15-30 jours. Les commentaires seront évalués par la rédaction, complétés et transmis aux auteurs. Les membres de la rédaction peuvent solliciter un reviewer international pour la révision du manuscrit.

Format du manuscrit

- Titre : en Français et en Anglais
- Coordonnées de l'auteur : doivent figurer les :

Initiales des Prénoms, noms, adresses (service d'origine, ville, pays) de l'auteur et des co-auteurs.

L'email de l'auteur est indispensable. Exemple :

F. Boutra^[1], *Z. Kassama*^[1], *T. Hammada*^[1], *L. Badar*^[2], *L. Ketit*^[2],
C. Lamdaoui^[3], *F. Bouali*^[3], *S. Berkane*^[4], *N. Debzi*^[5]

[1] Service d'Hépatogastro-entérologie, CHU de Constantine

[2] Service d'Anatomopathologie, CHU de Constantine

[3] Service d'Epidémiologie, CHU de Constantine

[4] Service de Gastro-entérologie, CHU Mustapha, Alger

[5] Service d'hépatologie, CHU Mustapha, Alger

Email : boutrafouaad@yahoo.fr

- Un résumé en Français et en Anglais (Abstract) doit être rédigé pour l'article original, le cas clinique et la FMC.

Il ne doit pas dépasser les 350 mots, et sera rédigé selon le plan suivant pour les articles originaux :

- Introductions et buts de l'étude
- Patients et méthodes / matériel et méthodes
- Résultats
- Conclusion

- 3 à 5 mots-clés doivent figurer à la fin du résumé. Ils seront sélectionnés par l'auteur à partir de l'index MEDICUS.

- L'article peut être rédigé en Français ou en Anglais

(Format Word, Arial, police 10). Les abréviations seront mises entre parenthèses à la première apparition dans le texte. Elles seront ensuite reprises sous la même forme dans l'ensemble de l'article. Le nom des médicaments doivent figurer selon la Dénomination Commune internationale. Si le nom commercial est cité il doit être suivi de la mention : ®

- Les tableaux et figures doivent obligatoirement comporter une légende et être référencés. Ils seront envoyés dans un fichier à part (JPEG pour les photos). Les légendes doivent figurer en dessous des tableaux. Des numéros seront attribués à chaque tableau et figure et reportés dans le texte entre parenthèses (Figure 1, Tableau 1). Le nombre de tableau dépend du type de publication, de même que pour les figures.

Les tableaux doivent être uniformes (style, taille, format de la police et légendes), en noir et blanc, au mieux créés par l'auteur et non copiés à partir d'une autre référence.

- Les références bibliographiques doivent être indiquées par un chiffre entre crochets, en exposant, correspondant à leur ordre

d'apparition dans le texte, selon les recommandations de «l'International Committee of Medical Journal Editors».

L'abstract, les résultats et la conclusion ne comportent pas de références.

Les références doivent être rédigées selon le format disponible sur pubmed : Auteurs, titre de la publication, nom de la revue, année, volume et numéros de pages. Tous les auteurs doivent y figurer. Les titres des revues scientifiques y seront abrégés selon les normes de l'index MEDICUS. Le DOI ou le PMID peuvent aussi être précisés. Exemple :

◦ EASL, Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. European Association For The Study Of The Liver. *J Hepatol*. 2009;50(2):227-42. doi:10.1016/j.jhep/2008/10/001.

◦ El Younsi S, Nassif T, Kuoch F. Association d Syndrome de Budd-Chiari et maladie coeliaque. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:236-7 [PMID : 12658136].

Particularités selon le type de la publication

- L'article original doit comporter les chapitres suivants :

Introduction : où seront précisés les buts du travail, méthodes, résultats, discussion et conclusions. Le texte ne doit pas dépasser les 8 pages (Word Arial 10), indépendamment des références, figures et tableaux. L'iconographie est limitée à 05 tableaux et 03 figures. Le nombre de références ne doit pas dépasser les 40. Il serait souhaitable que l'auteur mentionne ses conflits d'intérêts et précise que son étude a bien été réalisée après accord du comité d'éthique de son établissement.

- Les articles de la rubrique FMC ne doivent pas dépasser les 6 pages, avec un maximum de 6 iconographies et 60 références.

• Dans le cas clinique, l'auteur doit rédiger une discussion avec revue de la littérature qui fera suite à la présentation de l'observation clinique. Elle sera succincte, en rapport avec le cas publié. Le nombre de références doit être limité à 15.

- L'image commentée (endoscopique, radiologique ou pathologique) sera commentée par l'auteur avec une brève histoire du patient et quelques commentaires selon les données de la littérature, l'ensemble ne devant pas dépasser 300 mots, en utilisant la police word Arial 10. Le nombre d'images sera limité à 2 et le nombre de références à 4.

Envoi des manuscrits

À l'adresse suivante : journal.gastro@gmail.com

L'article, les références, les figures et tableaux doivent être envoyés dans des fichiers séparés, au mieux dans un dossier compressé. Les figures doivent être envoyées dans des fichiers séparés.

