



Article scientifique

Article

2022

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Gastroentérologie et hépatologie

Bastid, Caroline; Bronstein, Nathan; Ghassem Zadeh, Sahar; Flattet, Yves; Gressot, Pablo;
Mathys, Philippe; Spahr, Laurent François Joséph; Frossard, Jean-Louis

How to cite

BASTID, Caroline et al. Gastroentérologie et hépatologie. In: Revue médicale suisse, 2022, vol. 18, n° 764-765, p. 31–34. doi: 10.53738/REVMED.2022.18.764-65.31

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:180638>

Publication DOI: [10.53738/REVMED.2022.18.764-65.31](https://doi.org/10.53738/REVMED.2022.18.764-65.31)

Gastroentérologie et hépatologie

Dre CAROLINE BASTID^a, Dr NATHAN BRONSTEIN^a, Dre SAHAR GHASSEM-ZADEH^a, Dr YVES FLATTET^a,
Dr PABLO GRESSOT^a, Dr PHILIPPE MATHYS^a, Pr LAURENT SPAHR^a et Pr JEAN-LOUIS FROSSARD^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 31-4 | DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.764-5.31

Parmi les récentes avancées en gastroentérologie, la coloscopie couplée à une intelligence artificielle est associée à un dépistage de meilleure qualité. Lors de rectocolite hémorragique réfractaire, l'ozanimod semble être un traitement de sauvetage intéressant, qui doit encore être validé par Swissmedic. Parmi les anticoagulants à action directe, le rivaroxaban est plus fréquemment associé aux hémorragies digestives. La classification des troubles moteurs de l'œsophage a fait l'objet d'une révision récente, la classification de Chicago v4.0 doit être appliquée dans la prise en charge diagnostique. L'utilisation du sémaglutide semble montrer des résultats très prometteurs dans la prise en charge de la stéatose métabolique. L'infection par le virus à SARS-CoV-2 peut se compliquer d'une atteinte des voies biliaires, pouvant évoluer jusqu'à l'insuffisance hépatocellulaire.

Advances in gastroenterology and hepatology 2021

Among the recent advances in gastroenterology, colonoscopy with artificial intelligence is associated with a better quality of screening. In refractory UC, Ozanimod seems to be an interesting salvage treatment, which still needs to be validated by Swissmedic. Among the direct-acting anticoagulants, Rivaroxaban is more frequently associated with GI bleeding. The classification of oesophageal motor disorders has been recently revised, the Chicago v4.0 classification should be applied in diagnostic management. The use of Semaglutide seems to show very promising results in the management of metabolic steatosis. SARS-CoV-2 infection can be complicated by biliary tract disease, which can progress to hepatocellular failure

INTRODUCTION

L'objet de cet article est de mettre en lumière les découvertes ou innovations majeures survenues en gastroentérologie et hépatologie en 2021. Nous avons choisi 6 thématiques qui nous ont paru les plus significatives.

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET DÉPISTAGE

Lors de coloscopies de dépistage, il est estimé qu'environ 25% des lésions sont manquées. Les lésions manquées représentent un risque de voir l'évolution vers ce qu'il est commun d'appeler un cancer d'intervalle, soit une néoplasie survenant entre 2 bilans endoscopiques de dépistage. L'incidence du cancer d'intervalle est estimée à 0,5-1 pour 1000 patients/année, représentant un impact significatif en termes de santé publique.¹

Le risque de manquer une lésion lors de coloscopie de dépistage est essentiellement lié à leurs morphologie et localisation. Ainsi les lésions planes, les adénomes dentelés sessiles, les lésions de petite taille et de localisation proximale (côlon droit) représentent des facteurs de risque d'omission. La qualité de la préparation colique (mesurable par divers scores, dont le score de Boston est le plus répandu), le temps de retrait de l'endoscope ainsi que l'expérience du médecin opérateur sont d'autres facteurs à prendre en compte.²

Les systèmes de détection des polypes assistés par ordinateur en temps réel ont démontré des résultats très prometteurs dans des modèles de simulation. Depuis, nous avons à disposition quelques études randomisées et contrôlées qui tendent à montrer une supériorité des coloscopies couplées à une aide informatique.

L'étude la plus grande et la plus récente à disposition est une méta-analyse de 5 essais randomisés incluant plus de 4000 patients. Il ressort que le taux de détection des adénomes (ADR: Adenoma Detection Rate) était significativement plus élevé lors de coloscopie de dépistage avec assistance informatique (37 vs 25%; risque relatif (RR): 1,44; intervalle de confiance (IC) 95%: 1,27-1,62; $p < 0,01$), et ce d'autant plus lors de petites lésions (< 5 mm). En revanche, il n'y a pas de différence significative pour la détection d'adénomes avancés (> 10 mm ou lésion avec dysplasie de haut grade).¹

À l'heure actuelle, il n'y a pas de recommandation officielle en Suisse sur l'emploi de l'intelligence artificielle dans le cadre du dépistage du cancer colorectal. Cependant, au vu des premières données scientifiques, des progrès technologiques à venir et de leur démocratisation probable ainsi que de l'impact en termes de santé publique, il y a fort à parier que son utilisation deviendra un prérequis naturel à nos programmes de dépistage.

OZANIMOD: UNE NOUVELLE THÉRAPIE DANS LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE MODÉRÉE À SÉVÈRE?

La rectocolite hémorragique (RCH) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, caractérisée par des périodes de poussées et de rémissions. L'objectif thérapeutique est une rémission à long terme sans corticostéroïdes, évaluée par des critères cliniques, endoscopiques et histologiques. L'arsenal thérapeutique est composé à ce jour de dérivés de 5-ASA (acide 5-aminosalicylique), d'immunomodulateurs (azathioprine, 6-mercaptopurine), de traitements biologiques (infiximab, adalimumab, golimumab, védolizumab, ustékinumab) et de petites molécules telles que les inhibiteurs sélectifs de la famille des Janus kinases (tofacitinib). En raison du mode

^aService de gastroentérologie et hépatologie, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14
caroline.bastid@hcuge.ch | françois.nathan.bronstein@hcuge.ch
sahar.ghassemzadeh@hcuge.ch | yves.flattet@hcuge.ch | pablo.gressot@hcuge.ch
philippe.mathys@hcuge.ch | laurent.spaehr@hcuge.ch | jean-louis.frossard@hcuge.ch

d'administration des traitements biologiques exclusivement par voie parentérale et de la survenue d'effets indésirables thromboemboliques et cardiovasculaires du tofacitinib per os, beaucoup d'autres molécules sont en cours d'étude et de validation, dont fait partie l'ozanimod.

L'ozanimod est un agoniste oral des sous-types 1 et 5 de la sphingosine-1-phosphate provoquant, par un mécanisme inconnu, la séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques. Il en résulte une baisse du nombre des lymphocytes activés circulants. L'étude de phase 2 TOUCHSTONE, publiée en 2016, a démontré l'efficacité du traitement d'ozanimod à la dose de 1 mg 1 fois par jour chez les patients atteints d'une rectocolite modérée à sévère avec une phase d'induction de 8 semaines et une phase de maintien de 32 semaines pour une issue primaire de rémission clinique.³ Une extension de l'étude en mode ouvert avec un suivi allant jusqu'à 200 semaines a confirmé l'efficacité clinique sur la durée et la sécurité d'emploi de l'ozanimod. Ainsi, 39,4 et 18,8% des patients respectivement étaient considérés comme étant en rémission clinique à la semaine 56; ils étaient 35,3 et 21,2% à la semaine 200.⁴ La rémission histologique, l'amélioration endoscopique, la rémission endoscopique et la guérison muqueuse ont été obtenues chez respectivement 18,2; 22,9; 5,9 et 2,4% des patients à la semaine 56. Ces résultats ont été confirmés par l'étude multicentrique de phase 3 TRUE NORTH, publiée en 2021 avec 645 patients inclus en phase d'induction et 457 patients inclus en phase de maintien. L'incidence de la rémission clinique était bien meilleure dans le groupe ozanimod que dans le groupe placebo, avec 18,4 versus 6,0% ($p < 0,001$) dans la phase d'induction et 37,0 versus 18,5% dans la phase de maintien parmi les patients avec une réponse à la semaine 10 ($p < 0,001$).⁵

Ainsi, l'ozanimod est une alternative thérapeutique intéressante en cas de rectocolite modérée à sévère, réfractaire à tous les traitements entrepris avant de recourir à une coloproctectomie totale, conduisant à son approbation en 2020 par les agences européennes et américaines des médicaments pour cette indication, et peut-être bientôt par Swissmedic.

CHOLANGIOPATHIE, POSSIBLE COMPLICATION TARDIVE DE L'INFECTION À COVID-19

Depuis 2019, les très nombreuses données de la littérature relatives à la pandémie qui nous occupe ont permis de mieux caractériser la nature des atteintes liées à l'infection par le virus SARS-CoV-2. Pour la plupart des patients, l'atteinte se caractérise par un tropisme essentiellement pulmonaire, mais parfois plus atypique en frappant d'autres organes notamment digestifs. Sur le plan hépatologique par exemple, on a observé assez fréquemment (jusqu'à 50% des cas), en particulier chez les patients hospitalisés, une élévation modérée des transaminases. La répercussion clinique hépatologique a été généralement sans conséquence, avec une évolution spontanément favorable, mais a contribué à mettre en garde le praticien afin de limiter certaines thérapeutiques (par exemple: paracétamol) potentiellement hépatotoxiques.

En juillet 2021, Faruqi et coll.⁶ ont mis en évidence une forme de cholangiopathie à la suite d'une atteinte sévère par

le Covid-19. Cette étude, portant sur 2000 patients hospitalisés dans un contexte d'infection à Covid-19, a permis de rapporter 12 cas de cholangiopathie à distance d'une infection pulmonaire grave. En moyenne, le diagnostic a été posé 118 jours après la positivité d'infection à Covid-19. Sur le plan biologique, le pic sérique médian d'alanine aminotransférase était de 661 U/l et celui de phosphatase alcaline était de 1855 U/l. La cholangio-IRM montrait alors des signes d'inflammation, de possibles sténoses ou une dilatation des voies biliaires. Cinq patients ont été évalués pour une transplantation hépatique en raison d'un ictère persistant, d'une cholangite récidivante ou encore d'une insuffisance hépatocellulaire. Seul un patient a finalement bénéficié d'une greffe avec succès.

En conclusion, la cholangiopathie semble être une complication tardive et rare du Covid-19 sévère avec un potentiel de lésion biliaire progressive allant jusqu'à l'insuffisance hépatique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre la pathogenèse et identifier des mesures préventives et thérapeutiques pour la cholangiopathie liée au Covid-19.

RIVAROXABAN: UN TAUX PLUS ÉLEVÉ DE SAIGNEMENTS GASTRO-INTESTINAUX

Les patients qui reçoivent une anticoagulation orale peuvent présenter des saignements gastro-intestinaux (SGI) potentiellement mortels. Une méta-analyse d'essais randomisés de phase 3 a montré des taux de SGI plus élevés avec les anticoagulants oraux directs (AOD) qu'avec la warfarine.⁷ Björnsson et coll. ont récemment publié dans les *Annals of Internal Medicine*⁸ une étude de cohorte basée sur 5868 patients traités dans des hôpitaux régionaux d'Islande évaluant le risque de SGI chez les patients ayant reçu le rivaroxaban ($n = 3217$), l'apixaban ($n = 2157$) ou le dabigatran ($n = 494$) entre 2014 et 2019.

Le **tableau 1** résume le nombre de patients traités, les indications principales à l'anticoagulation ainsi que le nombre de SGI recensés pour 100 personnes/année pour chaque groupe de patients.

	Taux de saignements gastro-intestinaux selon l'anticoagulation orale		
TABLEAU 1			
Nombre de patients traités (%)	54,8	36,7	10,9
Indication de traitement (%)			
• FA	76,6	82,8	85,5
• MTEV	18,8	10,9	8,3
• AVC ischémique	1,2	3,5	2,6
Suivi moyen (an)	1,6	1,2	1,8
Taux de SGI*	3,2	2,5	1,9
Taux de SGI majeur	1,9	1,4	1,4
Taux de SGI haut	1,0	0,8	0,3
Taux de SGI bas	1,7	1,2	1,7

*Nombre d'événements par 100 personnes/année.

FA: fibrillation auriculaire; MTEV: maladie thromboembolique veineuse; SGI: saignements gastro-intestinaux.

Les résultats montrent que les patients ayant reçu le rivaroxaban ou l'apixaban avaient un risque de 40 à 42 % plus élevé de saignements, toutes sévérités confondues, et de 49 à 50 % plus élevé de saignement majeur avec le rivaroxaban. De même, les patients ayant reçu le rivaroxaban ou le dabigatran avaient un risque plus élevé de 63 à 104 % de SGI et de 39 à 95 % plus élevé de saignement majeur avec le rivaroxaban. À noter toutefois que ces deux derniers résultats doivent être considérés dans le contexte d'IC relativement larges et de la possibilité d'un effet nul.

En conclusion, les données suggèrent que le rivaroxaban est associé à un taux plus élevé de SGI que les autres anticoagulants oraux directs. Cela devrait guider le choix de l'anticoagulation chez les patients, surtout ceux à haut risque d'hémorragie digestive.

CLASSIFICATION DE CHICAGO V4.0

Un trouble moteur œsophagien doit être suspecté lorsqu'un patient présente une dysphagie ou des douleurs thoraciques non cardiaques, et que l'endoscopie digestive haute avec biopsies œsophagiennes ne montre pas de cause évidente. Une manométrie œsophagienne de haute résolution est alors indiquée (**figure 1**). Initialement développée afin d'offrir une approche standardisée pour les troubles moteurs primaires de l'œsophage, la classification de Chicago constitue aujourd'hui dans la pratique clinique l'outil de référence pour leur interprétation.

Cinquante-deux experts issus de 20 pays différents et assignés à 7 sous-groupes ont revu la littérature sur 2 ans suivant une méthodologie validée pour mettre à jour la classification de Chicago v3.0, publiée en début d'année dans la revue *Neurogastroenterology & Motility*.⁹ Le nouvel algorithme sépare désormais les troubles moteurs de l'œsophage en troubles de l'obstruction de la jonction œsogastrique, qui comprennent notamment l'achalasie et l'obstruction de la jonction œsogas-

trique, et les troubles du péristaltisme, tels que l'œsophage hypercontractile par exemple. Un changement important consiste en l'application d'un nouveau protocole de manométrie plus rigoureux et extensif et qui inclut l'examen dans 2 positions différentes (couchée et assise). L'accent est également mis sur les symptômes obstructifs, nécessaires pour un diagnostic cliniquement significatif de trouble de la jonction œsogastrique, œsophage hypercontractile ou spasmes œsophagiens, et sur l'utilité des manœuvres de provocation (déglutitions répétées multiples, déglutition rapide en bolus de 200 ml) et l'apport de tests de support non manométrique (transit œsogastrique, endoFLIP (Endoluminal Functional Lumen Imaging Probe)) pour augmenter la certitude diagnostique dans les patterns manométriques non concluants.¹⁰ Ces critères permettent ainsi d'améliorer la précision diagnostique pour guider la prise en charge et d'écartier les découvertes fortuites n'ayant pas de pertinence clinique.

La classification de Chicago est un processus dynamique en constante évolution qui nécessite de nouvelles mises à jour au fur et à mesure des avancées scientifiques. Des études sont nécessaires pour préciser le rôle que peuvent par exemple jouer l'impédancemétrie ou les déglutitions aux solides dans le diagnostic et/ou la prise en charge des troubles moteurs de l'œsophage. La manométrie pour le diagnostic et le rôle pronostique avant ou après une chirurgie digestive supérieure est un domaine qui reste également à explorer.

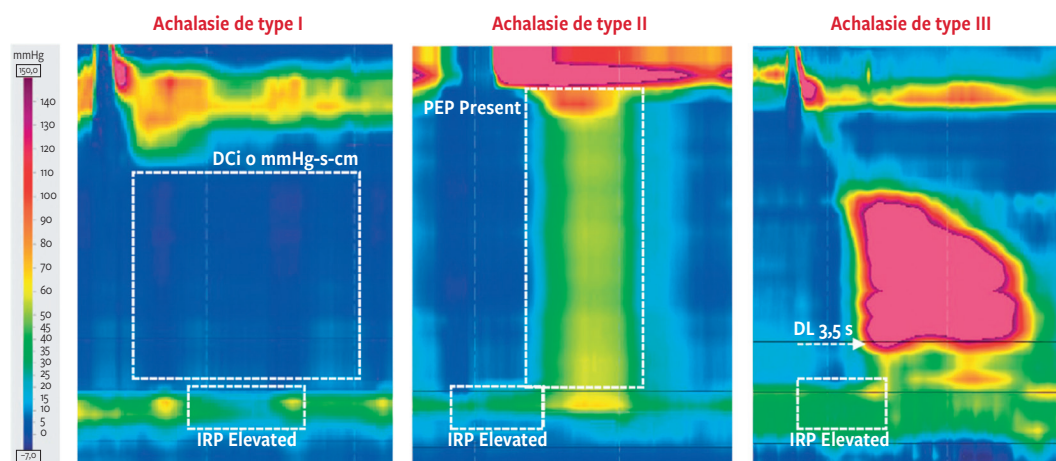
SÉMAGLUTIDE ET STÉATOSE

La stéatose hépatique métabolique (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) regroupe un continuum d'anomalies hépatiques allant de la stéatose simple à la stéatohépatite non alcoolique (Non-Alcoholic Steatohepatitis, NASH) et ses complications qui incluent fibrose hépatique, cirrhose et carcinome hépatocellulaire (CHC). Elle est l'expression hépatique de l'état métabolique systémique perturbé que l'on observe au cours de l'insulinorésistance, une caractéristique

FIG 1 Manométrie de haute résolution pour le diagnostic de l'achalasie

Les 3 types d'achalasie: type I (absence de contraction et de pressurisation), type II (pressurisation panœsophagienne), type III (plus de 20% de contractions prématurées).¹²

DCI: Distal Contractile Integral; DL: Distal Latency Pressure; PEP: Pan-esophageal Pressurization; PRI: Integrated Relaxation.



commune au diabète de type 2 et à l'obésité. La NASH est définie par l'association d'une stéatose et d'une activité inflammatoire qui comprend une infiltration de cellules inflammatoires et des signes de souffrance hépatocytaire à type de ballonisation. Il n'y a, à l'heure actuelle, pas de thérapie recommandée dans le traitement de la NASH; cependant plusieurs études ont démontré l'efficacité du liraglutide (analogue du GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1)) sur les perturbations enzymatiques et histologiques liées à la NASH. Dans ce contexte, Philip et coll.¹¹ se sont penchés sur l'efficacité du sémaglutide (autre analogue du GLP-1), un autre anti-diabétique oral actuellement étudié dans le cadre du contrôle de la surcharge pondérale avec des effets plus prononcés que ceux du liraglutide.

Il s'agit d'un essai thérapeutique multicentrique, randomisé et en double aveugle, versus placebo, de phase 2, incluant 320 patients souffrant d'une NASH associée à une fibrose F1, F2 ou F3 prouvée par une ponction-biopsie de foie. Les patients étaient assignés à l'un des groupes suivants: placebo, sémaglutide 0,1 mg, sémaglutide 0,2 mg ou sémaglutide 0,4 mg en injection sous-cutanée pendant 72 semaines suivis d'un contrôle clinique, biologique et histologique. Les résultats montrent une amélioration significative des lésions histologiques et biologiques de NASH avec un traitement par sémaglutide 0,4 mg/jour vs placebo (59 vs 17%; Odds Ratio (OR) 6,87; IC 95%: 2,60-17,63). Des doses moins élevées de sémaglutide semblent avoir des effets similaires mais pas de manière significative. Cependant, cet essai n'a pas pu mettre en lumière d'amélioration du stade de fibrose avec ce traitement. Les effets secondaires liés au sémaglutide les plus fréquents étaient gastro-intestinaux (nausées, vomissements...), mais ne faisaient pas l'objet d'études statistiques. Ainsi le sémaglutide semble être une piste prometteuse dans le traitement de la NASH. Il manque cependant des données complémentaires (suivi à long terme...) afin de pouvoir passer dans la pratique courante.

CONCLUSION

La coloscopie de dépistage couplée à un système d'intelligence artificielle est associée à un examen de meilleure qualité pour la détection de lésions préneoplasiques. Il n'y a cependant pas encore de recommandation officielle en Suisse pour son utilisation.

La prise en charge de la RCH réfractaire nécessite malheureusement souvent une sanction chirurgicale avec coloproctec-

tomie totale. L'ozanimod semble dès lors un traitement de sauvetage à envisager, sa mise sur le marché n'a pas encore été validée par Swissmedic.

Les anticoagulants à action directe font partie des traitements les plus fréquemment prescrits. Parmi eux, le rivaroxaban semble associé à un risque accru d'hémorragie digestive. Son introduction devrait être évaluée en fonction du risque ou antécédent d'hémorragie digestive des patients.

Les troubles moteurs de l'œsophage nécessitent un bilan par manométrie œsophagienne. La nouvelle classification de Chicago v4.0 permet de classer ces troubles selon qu'il s'agisse d'une atteinte de la jonction œsogastrique ou du péristaltisme.

La stéatose métabolique voit son incidence en augmentation, il n'existe jusqu'à présent pas de traitement spécifique. Le sémaglutide (analogue du GLP-1) semble présenter des premiers résultats très prometteurs. Son efficacité sur le long terme n'étant pas connue, son utilisation ne peut pas encore être recommandée dans la pratique de tous les jours.

Les années 2020 et 2021 auront été marquées par l'épidémie à SARS-CoV-2. Sur le plan hépatique, l'atteinte des voies biliaires est rare mais à ne pas méconnaître, les formes les plus sévères pouvant évoluer vers une insuffisance hépatocellulaire.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La coloscopie avec intelligence artificielle permet un dépistage de meilleure qualité
- L'ozanimod est un traitement de sauvetage prometteur lors de rectocolite hémorragique réfractaire
- Parmi les anticoagulants à action directe, le rivaroxaban est associé à un risque plus élevé d'hémorragie digestive
- Le diagnostic des troubles moteurs de l'œsophage doit être basé sur la nouvelle classification de Chicago v4.0
- Le sémaglutide (analogue du Glucagon-Like Peptide-1) est un potentiel traitement futur de la NASH
- La cholangiopathie associée au Covid-19 est une complication rare, mais potentiellement grave avec un risque d'insuffisance hépatocellulaire

1 *Hassan C, et al. Performance of Artificial Intelligence in Colonoscopy for Adenoma and Polyp Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastrointest Endosc* 2021;93:77-85.e6.

2 Zhao S, et al. Magnitude, Risk Factors, and Factors Associated with Adenoma Miss Rate of Tandem Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2019;156:1661-1674.e11.

3 *Sandborn WJ, et al. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2016;374:1754-62.

4 Sandborn WJ, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Ozanimod in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results from the Open-Label Extension of the Randomized, Phase 2 TOUCHSTONE Study. *J Crohns Colitis* 2021;15:1120-9.

5 Sandborn WJ, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2021;385:1280-91.

6 Faruqi S, et al. Cholangiopathy after Severe COVID-19: Clinical Features and Prognostic Implications. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1414-25.

7 *Ruff CT, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomised Trials. *Lancet* 2014;383:955-62.

8 *Ingason AB, et al. Rivaroxaban Is Associated with Higher Rates of Gastrointestinal Bleeding than Other Direct Oral Anticoagulants: A Nationwide Propensity Score-Weighted Study. *Ann Intern Med* 2021; epub ahead of print.

9 Yadlapati R, et al. Esophageal Motility Disorders on High-Resolution Manometry: Chicago Classification Version 4.0.

Neurogastroenterol Motil 2021;33:e14058.

10 Yadlapati R, et al. What Is New in Chicago Classification Version 4.0?

Neurogastroenterol Motil 2021;33:e14053.

11 **Newsome PN, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113-24.

12 Khan A, et al. Chicago Classification Update (Version 4.0): Technical Review on Diagnostic Criteria for Achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14182.

* à lire

** à lire absolument