



Pr. Fedoua ROUIBAA

Professeur de l'Enseignement Supérieur en Hépatogastro-entérologie
Faculté de Médecine Mohamed V, Rabat. Maroc
Ex-Directeur de spécialité/UM6SS, Casablanca. Maroc

Quels sont selon vous les avantages de l'utilisation de la PCR multiplex dans le diagnostic des infections gastro-intestinales ?

Les tests PCR multiplex dans le diagnostic des infections gastro-intestinales ont pour avantage de donner un diagnostic rapide et plutôt spécifique, et dont les résultats doivent être reliés aux signes cliniques pour ne pas traiter un germe détecté au panel et qui n'est pas symptomatique. En effet, selon les bactéries recherchées, une analyse de coproculture bactérienne demande en général 24 à 72 h avant finalisation du résultat (positif ou négatif), alors qu'une approche de test rapide moléculaire peut être validée en 1 à 3 h pour les systèmes les plus rapides. Le gastro-entérologue peut être demandeur de ces tests rapides afin d'être conforté dans son choix thérapeutique, à la fois efficace et respectueux, du microbiote du patient et de l'écologie microbienne de son service. Ces tests constituent un outil particulièrement intéressant pour la promotion du bon usage des antibiotiques et la prévention de la transmission croisée.

L'introduction de ces méthodes moléculaires dans le diagnostic des diarrhées constitue une révolution technologique qui pourraient théoriquement remplacer, en partie ou totalement, la culture bactérienne ainsi que la microscopie et les tests antigéniques pour la recherche des parasites. Par rapport à ces approches conventionnelles du diagnostic des diarrhées, ces méthodes moléculaires confèrent en général une sensibilité et une spécificité microbiologiques plus grandes, tout en permettant de rendre un résultat plus rapidement. La sensibilité accrue et l'excellente valeur prédictive négative (VPN) conférées par ces plateformes, pour la plupart des micro-organismes inclus dans les panels, permettent de réduire le nombre de tests nécessaires pour atteindre une VPN proche de 100 %. En effet, la meilleure sensibilité, la

diminution du temps de rendu des résultats, ainsi que le spectre élargi pour certains protozoaires qui ne sont pas détectés par les examens parasitologiques de routine, sont des avantages pratiques indéniables lors de la prise en charge de diarrhées au retour de voyage.

Comment évolue le diagnostic et le suivi thérapeutique des hépatites virales B et C ?

Le diagnostic et le suivi thérapeutique des hépatites virales B et C sont actuellement basés essentiellement sur leurs sérologies respectives, les tests virologiques, auxquels s'ajoutent pour l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique sous-jacente, les biomarqueurs non invasifs de la fibrose et le fibroScan. En effet, ces examens complémentaires sont indispensables pour le diagnostic et également pour la prise en charge thérapeutique, particulièrement s'il s'agit d'un sujet porteur du virus de l'hépatite B (VHB). Il faudrait différencier désormais l'infection VHB (ALAT normales) de l'hépatite VHB (ALAT élevées). Par conséquent, l'infection VHB AgHBe négatif, portage inactif auparavant, ne nécessite pas de démarrer un traitement anti-viral, uniquement une surveillance renforcée doit alors être mise en place pendant les trois premières années avec un dosage de l'ALAT et de l'ADN VHB tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois et un fibroScan tous les ans pendant 3 ans.

L'avènement des antiviraux directs dirigés contre le virus de l'hépatite C ont permis une avancée majeure dans la prise en charge de cette pathologie. Les traitements sont efficaces, sûrs et on observe peu de résistance. Cependant, le risque d'évolution vers un carcinome hépatocellulaire (CHC) persiste, et la surveillance des patients après une réponse virale soutenue reste nécessaire pour un bon nombre de patients. L'utilisation des antiviraux directs (*Direct-Acting Antivirals* ou DDAs) dirigés contre le VHC permet une guérison de l'hépatite C dans la majorité des cas.

Une minorité des patients doit cependant bénéficier d'un suivi afin de dépister les complications liées à l'infection chronique par le VHC. Contrairement à l'infection par le VHB, la localisation nucléaire du VHB dans l'hépatocyte (sous forme d'ADN circulaire clos de façon covalente ou ADNccc super enroulé) associé à un épuisement du système immunitaire rend son élimination difficile. Les traitements actuellement à disposition ont des indications limitées et agissent en interférant avec la réplication virale et nécessitent généralement de poursuivre le traitement à vie.

Quelles nouveautés dans le diagnostic et le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* ?

Les nouveautés diagnostiques de l'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tournent essentiellement autour des tests non invasifs et les précautions à prendre pour les réaliser. Le test respiratoire à l'urée constitue le test le plus fiable, non invasif, simple et rapide, détectant le CO₂ marqué, après ingestion d'urée marquée au C¹³ (en effet, si le patient est infecté, la bactérie métabolise l'urée en CO₂). Ce test est très sensible et très spécifique. Il doit être fait à jeun et en ayant interrompu la prise d'antibiotiques et d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) respectivement 4 et 2 semaines respectivement, auparavant. Une identification par immunochromatographie est possible dans les selles. Un dosage d'anticorps spécifiques permet de révéler l'infection, mais ne peut ni la dater ni en surveiller la guérison, les anticorps persistant plusieurs mois après l'éradication de la bactérie. Ces deux derniers tests sont de moins en moins utilisés. En cas de diagnostic invasif par la réalisation d'une gastroscopie, un test à l'uréase fait directement sur le prélèvement biopsique permet de dépister la bactérie. La culture et la PCR permettent le diagnostic d'infection à *H. pylori* et l'évaluation de sa résistance à certains antibiotiques. Il faudrait privilégier une méthode non invasive pour rechercher l'infection principalement chez un sujet dyspeptique jeune sans signes d'alarme. Cependant, chez les patients dyspeptiques de plus de 50 ans, ou en présence de signes d'alarme, l'endoscopie digestive haute est recommandée.

Les lignes thérapeutiques sont toujours les mêmes. Etant donné la hausse vertigineuse de l'antibiorésistance d'*H. pylori* au cours des dernières décennies, les tests de sensibilité aux antibiotiques deviennent de plus en plus importants afin de pouvoir instaurer une antibiothérapie adaptée à la souche, en limitant donc le recours à des

stratégies probabilistes dans la mesure du possible. Un test de sensibilité à la clarithromycine, notamment, est ainsi recommandé avant l'instauration d'un traitement. Si jusqu'à présent la détermination de la sensibilité de la souche d'*H. pylori* aux antibiotiques reposait surtout sur la culture des biopsies gastriques avec antibiogramme. Imitant sa généralisation, des techniques de biologie moléculaire plus aisées à réaliser ont aujourd'hui une meilleure disponibilité (tests d'amplification génique comme la PCR qui permettent de détecter les mutations responsables de la résistance à la clarithromycine, la lévofloxacine, la tétracycline et la rifampicine). Toutefois, ces tests ne sont pas encore de réalisation systématique. Si la souche ne peut être testée, ce qui est souvent le cas, la stratégie thérapeutique est orientée selon le niveau de résistance aux macrolides dans la région considérée. Ainsi, dans les zones où elle est supérieure à 15 %, le traitement en première ligne est une quadrithérapie avec bismuth ou quadrithérapie concomitante. Cette option correspond à la ligne de traitement préconisée dans notre pratique quotidienne. A l'issue d'un traitement, il faut contrôler l'éradication, le plus souvent par test respiratoire, et assurer une surveillance endoscopique et histologique en cas de lésion pré-néoplasique

Où nous en sommes avec le dépistage précoce non invasif des maladies chroniques du foie notamment les stéatopathies hépatiques ?

Les maladies chroniques du foie sont souvent diagnostiquées tardivement au stade des complications avec une faible survie à court terme. Les tests non-invasifs (tests sanguins, appareils d'élastométries) permettent le diagnostic précoce de la fibrose hépatique avancée chez des patients asymptomatiques. Le dépistage de la fibrose avancée devrait être ciblé dans les populations à risque : consommation excessive de boissons alcoolisées, facteurs de risque métabolique avec le diabète en particulier. Le dépistage de la fibrose hépatique avancée devrait débuter avec un test sanguin simple suivi, si positif, d'un test sanguin spécialisé ou d'une mesure de l'élasticité hépatique. Le succès du dépistage de la fibrose hépatique nécessitera la participation des autres médecins spécialistes impliqués dans la prise en charge des patients avec facteurs de risque hépatique. Les études de dépistage ayant utilisé le FibroScan ont montré que ce dispositif était utile pour identifier les patients à risque de fibrose hépatique avancée. En utilisant le seuil de 8,0 kPa dans les études de dépistage,

environ la moitié des patients ayant eu ensuite une biopsie hépatique avaient une fibrose significative. Actuellement, le FibroScan n'est disponible que dans des centres spécialisés, ce qui constitue une limite pour le dépistage de la fibrose hépatique avancée dans de larges populations. De nombreux appareils d'échographie avec module d'élastographie intégrée, ont une performance similaire à celle du FibroScan pour le diagnostic de la fibrose hépatique avancée. Ces appareils étant largement disponibles, représentent une option intéressante dans le cadre d'un dépistage.

Les tests sanguins représentent une autre méthode intéressante pour le diagnostic non-invasif de la fibrose hépatique avancée, notamment parce qu'ils peuvent être prescrits par tous les médecins. Les tests sanguins de fibrose incluent les tests sanguins dits "simples" (NAFLD (*non alcoholic fatty liver disease*) *fibrosis score*, FIB4, eLIFT, Forns Index), et les tests sanguins dits "spécialisés" (Fibrotest, FibroMeter, ELF). Les tests sanguins simples ont l'avantage d'inclure des marqueurs sanguins usuels et peu coûteux, avec un calcul gratuit sur des sites internet ou des applications smartphones. Par conséquent, une stratégie utilisant en première ligne un test sanguin simple, facile à obtenir et peu coûteux, suivi en cas de résultat positif d'un test de confirmation de deuxième ligne (élastographie ou test sanguin spécialisé) semble la plus appropriée. Une telle stratégie d'utilisation séquentielle des tests non invasifs définira le parcours patient depuis les centres de soins primaires et les cabinets de diabétologie jusqu'aux spécialistes hépato gastro-entérologues. De tels parcours permettront de favoriser l'identification et la prise en charge précoce des patients qui ignorent avoir une maladie avancée du foie, de rationaliser les demandes d'évaluations spécialisées, et ainsi d'optimiser l'utilisation des ressources de notre système de santé. Un tel dépistage permettra d'identifier précocement les patients à risque de complication hépatique, et ainsi de débiter une prise en charge précoce pour réduire le risque et *in fine* de diminuer le fardeau lié aux maladies chroniques du foie. La NAFLD étant devenue la première cause des maladies chroniques du foie, le dépistage de la fibrose hépatique avancée deviendra d'autant plus pertinent que dans les années à venir, les nouveaux traitements de la NASH (*Non Alcoholic Steatohepatitis*) seront disponibles. Il est désormais nécessaire de mettre en place et d'évaluer les stratégies de dépistage de la fibrose hépatique avancée dans les populations à risque, afin de démontrer qu'elles sont pertinentes notamment en termes de nombre de patients diagnostiqués mais également de coût-efficacité.

Quel est votre avis sur l'importance du fécalogramme en tant que bilan biologique dans le diagnostic des troubles digestifs ?

Le fécalogramme représente le bilan le plus complet des examens de coprologie fonctionnelle. Il sera prescrit en cas de diarrhée chronique pour confirmer le symptôme, en évaluer le caractère organique ou fonctionnel et en rechercher un mécanisme voire une étiologie. Cet examen permet également d'identifier des fausses diarrhées iatrogéniques chez les personnes âgées ne pouvant plus isoler les exonérations urinaires et digestives ou dans le cadre d'alternance diarrhée /constipation. Enfin, cet examen trouve une place centrale dans le cadre des bilans nutritionnels pour mettre en évidence des apports alimentaires insuffisants voire une dénutrition, en particulier chez les jeunes enfants et les personnes âgées. En situation chirurgicale, cet examen participe à l'évaluation des capacités d'absorption et d'adaptation de la fonction digestive.

Comme pour tous les examens de coprologie fonctionnelle, les résultats sont interprétés en fonction du contexte propre à chaque patient : son âge, voire son sexe, l'existence d'une pathologie diagnostiquée ou traitée (avec évaluation de l'efficacité thérapeutique, voire de l'observance du traitement) et selon l'existence d'actes chirurgicaux réalisés sur la sphère digestive. La principale anomalie retrouvée est : une clairance de l' α 1-antitrypsine supérieure à 20 ml/jour, laquelle permet de poser le diagnostic de gastro-entéropathie exsudative. Une stéatorrhée > 7 g/24h doit faire envisager une anomalie de la fonction intestinale (malabsorption ou maldigestion par insuffisance pancréatique ou biliaire) et un pH fécal inférieur à 5,3 témoigne d'une malabsorption sélective d'un glucide. La mesure de la concentration fécale du Na^+ et du K^+ permet de calculer le trou osmotique. Un trou osmotique supérieur à 125 mOsm/kg oriente vers une diarrhée osmotique, tandis qu'un trou osmotique inférieur à 50 mOsm/kg oriente vers une diarrhée sécrétoire. ■