

DYSPHAGIES

J. FOURNET

La dysphagie est un signe fonctionnel qui a une **forte valeur discriminative** et oriente vers une **pathologie organique**. La dysphagie est un symptôme **grave** :

- elle peut entraîner rapidement **dénutrition**, voire **déshydratation**
- elle **peut être grave** par l'affection sous-jacente qui la provoque (ex : sténose peptique, voire cancer)
- elle peut occasionner par **régurgitation** du contenu œsophagien : toux nocturne, **infection broncho-pulmonaire** (enfants et personnes âgées notamment).

1. SEMEIOLOGIE DE LA DYSPHAGIE :

C'est une **gêne à la progression** de la bouchée alimentaire avec **sensation d'arrêt** dans l'œsophage ou au creux épigastrique. Il est indispensable de faire préciser le siège exact de l'arrêt (cervical, rétrosternal ou épigastrique).

1.1. LA DYSPHAGIE PEUT ETRE :

- incomplète (sujet pouvant s'alimenter) ou totale (sujet incapable de s'alimenter)
- elle est habituellement d'installation progressive apparaissant d'abord pour les aliments solides, puis pâteux, puis liquides. Elle peut être brutale (corps étranger)
- elle peut être sélective habituellement pour les solides, plus rarement pour les liquides (troubles moteurs à évoquer)
- elle peut être intermittente ou permanente
- elle peut être associée à des douleurs thoraciques à la déglutition (odynophagie) et à des régurgitations du contenu œsophagien.

La dysphagie constitue un symptôme grave responsable en lui-même de lourdes conséquences ; **dénutrition+++**, **déshydratation+++**

1.2. LA DYSPHAGIE OESOPHAGIENNE DOIT ETRE DISTINGUEE :

- des dysphagies oropharyngées secondaires à des lésions inflammatoires ou tumorales oropharyngées ou à une atteinte neurologique ou musculaire (trouble de la déglutition).
- de l'anorexie : le sujet inappétent peut traduire son trouble par la formule "ça ne passe pas"
- sensation de "boule dans la gorge" des sujets anxieux : cette sensation de gêne est indépendante de toute déglutition.

1.3.L'EXAMEN CLINIQUE EST SOUVENT NEGATIF :

On recherchera une tumeur cervicale, une tumeur épigastrique, des ganglions métastatiques sus-claviculaires (ganglions de Troisier à gauche).

1.4.DE TOUTE FAÇON AU MOINDRE DOUTE, DEVANT UNE SUSPICION DE DYSPHAGIE MEME FUGACE MAIS RECIDIVANTE, il faut imposer la **pratique d'examens complémentaires** : la dysphagie est un signe corrélé de façon quasi constante avec une **lésion organique +++** : examen ORL – endoscopie - vidéoradiographie de la déglutition - manométrie œsophagienne selon les orientations cliniques.

2. FAITS PATHOLOGIQUES :

On englobe sous le terme de dysphagie des **FAITS PATHOLOGIQUES** très divers où l'on peut distinguer deux types de situation :1) Les dysphagies oropharyngées, 2) : Les dysphagies œsophagiennes.

2.1.DYSPHAGIES OROPHARYNGEES :

2.1.1. Les lésions inflammatoires ou tumorales oropharyngées peuvent provoquer ces signes, de même des séquelles de **radiothérapie** ou **compressions extrinsèques**. Le traitement se confond avec celui de la lésion causale (examen **ORL**).

2.1.2. Dans les autres cas la dysphagie est en relation avec une maladie neurologique ou musculaire. L'atteinte neurologique intéressant la partie basse du tronc cérébral ou les dernières paires crâniennes. Les dysphagies hautes, d'origine neurologique, sont généralement faciles à reconnaître : électives pour les liquides, elles s'accompagnent de **régurgitations** dans les fosses nasales et de **toux de déglutition (par fausse route)**. Souvent la dysphagie vient s'ajouter à un tableau neurologique évident (ramollissements cérébraux, sclérose latérale amyotrophique, poliomyélite antérieure aiguë, polyradiculonévrite). Les troubles de la déglutition aggravent le pronostic immédiat par le risque de fausse route. Dans les formes graves, le seul moyen d'éviter les **bronchopneumopathies d'inhalation** est le recours à l'alimentation entérale par sonde de gastrostomie (mise en place par méthode endoscopique actuellement).

Parfois la dysphagie oropharyngée est apparemment isolée, éventuellement révélatrice d'une affection neurologique débutante ++.

Le déficit de la motricité d'origine neurologique a pu être nettement déterminé dans certaines situations. Il possède par lui-même une certaine spécificité étiologique par la clinique :

- Apraxie bucco-lingo-faciale
- Amyotrophie - fasciculations, dyskinésie

- Déficit moteur, sensitif ou sensoriel
- Déficit au niveau des paires crâniennes (V, VII, IX, X, XI, XII)
- Ophtalmoplégie – ptosis
- Etude de la phonation = dysarthrie, dysphonie
- Examen neurologique général

Tableau I :

EXEMPLES DE TROUBLES MOTEURS RESPONSABLES DE DYSPHAGIES ORO-PAHRYNGEES	
Causes	Anomalies motrices de la jonction pharyngo-œsophagienne
Ramollissement du tronc cérébral (AVC) (thrombose de l'artère cérébelleuse postérieure et inférieure) Tumeurs cérébrales	Absence de relaxation du sphincter cricopharyngé
Poliomyélite Sclérose latérale amyotrophique S.E.P Polyradiculoneurites Atteinte des nerfs crâniens (V, VI, IX, X, XI, XII)	Absence de contraction pharyngée Absence de contraction propagée sur l'œsophage cervical
Myasthénie Myosites – Polymyosites Myopahties	Hypotonie du sphincter cricopharyngé : mouvements faibles à la base de la faiblesse des contractions (anomalies partiellement corrigées par la Prostigmine)

2.1.3. Chez le sujet normal :

Chez le sujet normal, la déglutition entraîne une contraction intense et rapide du pharynx en même temps qu'une **relaxation complète du sphincter cricopharyngé**, la **contraction propagée de l'œsophage cervical lui fait suite**.

L'analyse précise de ces mécanismes par la prise de pressions à la jonction pharyngo-œsophagienne au cours de la MANOMETRIE OESOPHAGIENNE, possède dans quelques cas un intérêt physiopathologique parfois à visée thérapeutique.

2.1.3.1. Ainsi certaines dysphagies cervicales hautes, isolées, sont en relation avec un **spasme isolé du sphincter supérieur de l'œsophage**. La prise de pression dans le sphincter cricopharyngien (ou sphincter supérieur de l'œsophage) permet de l'affirmer.

2.1.3.2. Ces investigations ont aussi permis de montrer que le **diverticule de Zenker** (poche pharyngée développée à partir de la paroi postérieure du pharynx) est probablement la conséquence d'une maladie motrice de la jonction pharyngo-œsophagienne. Le sphincter cricopharyngé se relaxe de façon légèrement anticipée sur la contraction œsophagienne de sorte que la contraction du pharynx persiste après la fermeture du sphincter. L'hyperpression renouvelée après chaque déglutition provoque le développement progressif du diverticule postérieur. Outre la **dissection et la résection** du diverticule, le traitement chirurgical doit logiquement comporter la **sphinctérotomie cricopharyngée**. Le diverticule de Zenker est diagnostiqué par le **transit œsophagien baryté ou l'endoscopie**. L'endoscopie peut être dangereuse car la paroi du diverticule est extrêmement mince (risque de perforation).

2.1.4. Diagnostic étiologique :

- L'orientation doit être basée sur un examen clinique rigoureux
- Il permet d'orienter d'emblée :
 - sur une affection **neurologique**
 - sur une affection **musculaire**
 } Avec explorations adaptées
- un trouble iatrogène (neuroleptique par exemple)
- un examen ORL
- En l'absence d'orientation évidente :
 - vidéoradiographie de la déglutition +++
 - examen ORL
 - endoscopie digestive
 - manométrie œsophagienne

2.2. DYSPHAGIE OESOPHAGIENNE :

C'est une gêne à la progression de la bouchée dans l'œsophage ou au creux épigastrique. Il est utile de faire préciser le siège de l'arrêt, la nature des aliments déclenchants, ne serait-ce que pour préciser avec netteté le symptôme et permettre dans certains cas de distinguer la dysphagie d'une anorexie.

2.2.1. L'interrogatoire : Il est nécessaire pour établir l'allure évolutive de la dysphagie et pour la replacer éventuellement dans un contexte pathologique. On s'informerá des habitudes (**tabac ou boissons alcoolisées**) ; on recherchera des **symptômes de reflux gastro-œsophagien** ; on envisagera la possibilité d'une **maladie générale** (sclérodermie). Des **particularités sémiologiques** sont parfois observées dans les maladies de la motricité œsophagienne : déclenchement paradoxal de la dysphagie par certains aliments liquides, majoration ou sédation nette de la dysphagie par les boissons froides. Ces précisions sémiologiques ne peuvent pas être considérées comme des arguments fidèles du diagnostic étiologique cependant.

2.2.2. Les investigations complémentaires : Elles sont toujours nécessaires.

2.2.2.1. Examen ORL si dysphagie haute

2.2.2.2. Radiographie :

L'**examen du thorax sans préparation** permet d'étudier le médiastin postérieur et de rechercher une compression extrinsèque.

Le **transit baryté œsophagien** ou surtout la **vidéoradiographie** peuvent permettre une étude dynamique

2.2.3. Endoscopie :

Examen essentiel du diagnostic, il est effectué en première intention habituellement.

L'usage du fibroscope a fait de l'endoscopie œsophagienne une méthode de routine remarquablement efficace. Parfois l'existence d'une sténose infranchissable par l'appareil standard rend nécessaire l'usage d'un appareil de faible calibre de type pédiatrique (diamètre = 7 mm). On peut ainsi étudier les parois de la zone sténosée et examiner l'estomac. En cas de lésions œsophagiennes tumorales, l'endoscopie œsophagienne doit être complétée par une endoscopie bronchique afin de rechercher une extension à l'arbre respiratoire. Les indications thérapeutiques en dépendant pour une large part. Dans d'autres cas, c'est la suspicion d'une fistule broncho-oesophagienne qui justifie l'endoscopie trachéo-bronchique.

En cas de sténose œsophagienne infranchissable, la pratique des **biopsies sous endoscopie** n'est pas toujours satisfaisante alors qu'elles sont faites, bien entendu, systématiquement dans tous les cas. Les prises intéressent la paroi située au-dessus de la lésion, à moins qu'elles ne soient faites à l'aveugle dans la sténose. Le **cytodiagnostic** par brossage, à travers la sténose est alors d'un grand intérêt. Il est également aussi possible d'effectuer des biopsies secondairement après **dilatation œsophagienne** conduite sous contrôle radio-endoscopique.

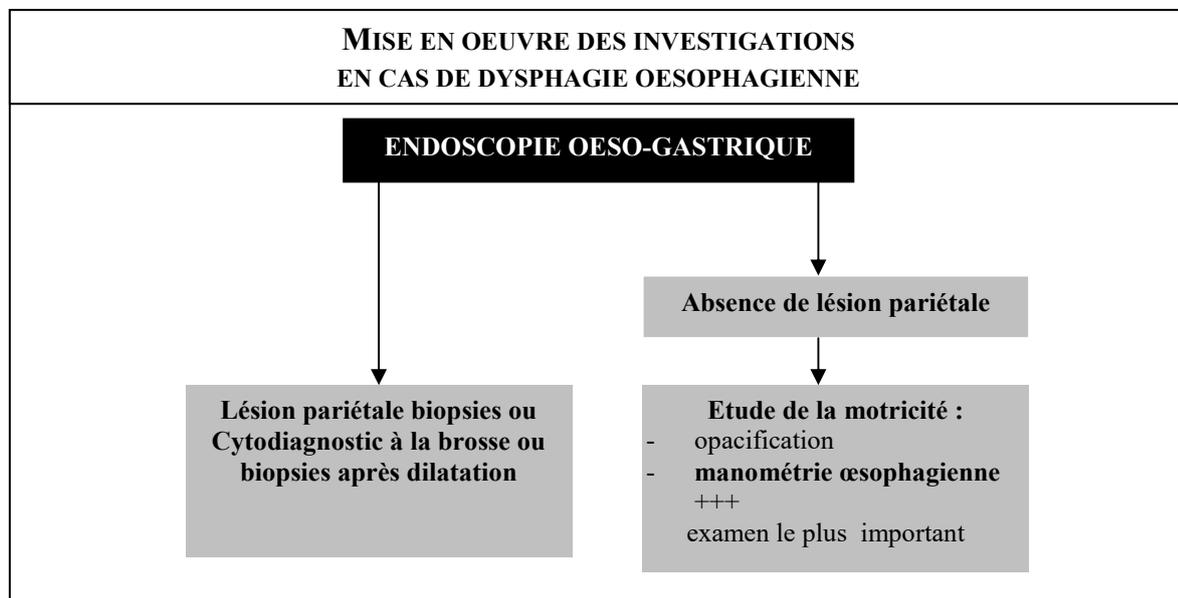
2.2.4. Manométrie œsophagienne :

L'enregistrement des variations de pression intra-œsophagienne peut être utilisé pour déceler les anomalies du temps œsophagien de la déglutition (étude de la motricité).

La sonde de mesure de pression permet l'enregistrement continu simultanément en plusieurs points de l'œsophage. a) On enregistre à la partie supérieure la **pression du sphincter supérieur** de l'œsophage et sa **relaxation** lors de la déglutition. b) En l'absence d'anomalie de la motricité œsophagienne, on enregistre dans le corps de l'œsophage une **pression de repos** légèrement inférieure à la pression atmosphérique. La déglutition est suivie d'une **onde positive (contraction)** qui se **propage régulièrement** le long du corps de l'œsophage (péristaltisme primaire). c) Le **sphincter inférieur de l'œsophage** est situé à la jonction oesogastrique. Il se caractérise par une zone d'élévation permanente de la **pression de repos** (tonus de base).

Chaque déglutition est suivie d'une **relaxation du sphincter** ; celle-ci intervient au moment où la contraction œsophagienne atteint la partie inférieure du corps de l'œsophage. Elle est nécessaire pour que le bol alimentaire pénètre librement dans l'estomac.

Tableau II : examen le plus important :



2.2.5. Tomodensitométrie thoracique : elle permet par les coupes axiales transverses :

- l'étude des **compressions extrinsèques**
 - l'extension pariétale médiastinale et ganglionnaire des lésions néoplasiques de l'œsophage.
- (NB : l'**écho-endoscopie** concerne surtout les petites tumeurs).

2.3. LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

La mise en œuvre des investigations est commandée par la recherche d'une lésion pariétale oesocardiale sténosante ou obstruant la lumière.

Les deux grandes causes sont le **cancer de l'œsophage** et la **sténose peptique** (cf. tableau III).

Tableau III :

PRINCIPALES CAUSES DE DYSPHAGIE OESOPHAGIENNE	
LESIONS PARIETALES LOCALISEES	MALADIES MOTRICES
1) Lésion chroniques : <ul style="list-style-type: none">- cancer de l'œsophage ou du cardia ou de la grosse tubérosité +++- Sténose peptique +++ (cf. R.G.O.)- Anneau de Schatzki (anneau fibreux)- Sténose caustique (soude caustique)- Compression extrinsèque (médiastinite néoplasique) ou tumeur du médiastin- Tumeurs bénignes de l'œsophage (musculaire)- Hernies para-œsophagiennes par roulement	<ul style="list-style-type: none">- Méga-œsophage idiopathique (achalasia)- Maladie des spasmes diffus ou étagés de l'œsophage- Sclérodermie ou parfois autres connectivites- Syndrome de l'œsophage « casse noisette » avec augmentation d'amplitude du péristaltisme normale.
2) Aiguës : <ul style="list-style-type: none">- Oesophagite médicamenteuse (absorption au moment du coucher de gélule, sans boisson liquide)- Oesophagites mycosiques (candida)- Oesophagites Herpétiques ou à CMV	

Dans tous les cas la dysphagie justifie l'examen endoscopique de l'œsophage: il est nécessaire pour préciser la nature d'une lésion ; c'est souvent le seul examen capable de déceler une lésion minime. Si une lésion extrinsèque est suspectée après l'endoscopie, les investigations sont complétées par une **radio pulmonaire**, une **tomodensitométrie thoracique** et une **écho-endoscopie œsophagienne** cette dernière appréciant mieux la paroi de l'œsophage et sa proximité mais peu les lésions à distance au-delà de quelques centimètres. Lorsque l'examen endoscopique a permis d'éliminer une lésion pariétale sténosante, l'hypothèse **d'une anomalie motrice** peut être envisagée (tableau 3). Dans certains cas l'aspect radiologique **par transit baryté** apporte déjà des arguments (distension de l'œsophage en cas de méga-oesophage idiopathique, aspect de spasmes en cas de maladie des spasmes diffus). Ces anomalies ne sont pas caractéristiques de la maladie ; elles sont inconstantes surtout au début de l'évolution.

Les examens de la motricité digestive sont nécessaires pour démontrer l'anomalie motrice.

- **Manométrie œsophagienne** : examen le plus important. Les principales anomalies enregistrées sont résumées au **tableau IV** :

PRINCIPALES ANOMALIES CARACTERISTIQUES DES MALADIES MOTRICES DE L'ŒSOPHAGE			
	Méga-œsophage idiopathie ou achalasia (anomalie neurogène)	Maladie des spasmes étagés	Œsophage sclérodermique (atteinte du muscle lisse)
Corps de l'œsophage	Disparition du Péristaltisme lors de la déglutition, signe essentiel au diagnostic	Augmentation de l'amplitude et de la durée des contractions avec anomalies fréquentes du péristaltisme sans abolition totale	Diminution ou disparition des contractions péristaltiques
Sphincter du bas œsophage (SIO)	Augmentation de la pression du SIO (accessoire) Absence de la relaxation à la déglutition	Normal	Diminution de la pression du SIO

Les résultats de la manométrie doivent être confrontés aux données cliniques, radiologiques et endoscopiques.

Malgré l'affinement des méthodes d'investigation, certaines dysphagies ne peuvent être expliquées, ni par une lésion pariétale, ni par un trouble patent de la motricité. C'est le cas des dysphagies accompagnant les états d'anxiété (œsophage "hyper sensible"). Le malade se plaint d'une sensation de blocage œsophagien dont l'importance varie avec celle des troubles psychiques.

2.3.1. Le traitement de la dysphagie œsophagienne :

Tableau V :

TRAITEMENTS ETIOLOGIQUES DES DYSPHAGIES ŒSOPHAGIENNES			
MALADIES DYSPHAGIANTES	TRAITEMENTS		
	Médicamenteux	Chirurgicaux	Autres
Cancer	Chimiothérapie	Résection et plastie	Radiothérapie
Oesophagite peptique sténosante (IPP)	Antisécrétoires (Inhibiteurs de la pompe à protons à forte dose)	Traitement de la hernie hiatale et intervention anti- reflux (Nissen ou Toupet) Dilatation de la sténose Ou très rarement résection de la sténose	Endoscopie Dilatation par voie endoscopique (méthode usuelle) associée au traitement médical
Tumeurs bénignes	0	Tumorectomie ou résection limitée de l'œsophage	0
Méga-œsophage idiopathique (Achalasia)	0	Myotomie de Heller	Endoscopie Dilatation pneumatiques endoscopiques (méthode usuelle)
Maladies des spasmes diffus	Dérivés nitrés Inhibiteurs calciques	Myotomie étendue sur le corps de l'œsophage (exceptionnel)	Endoscopie Injection intra- œsophagienne de toxine botulique

CANCER DE L'OESOPHAGE

J. FOURNET

Ce cancer est actuellement en légère augmentation de fréquence. La mortalité est actuellement d'environ 5000 décès par an en France. L'épidémiologie est fortement dominée par la relation causale aux **facteurs alimentaires et d'environnement** ; le diagnostic de ce cancer est souvent tardif, au stade du diagnostic clinique et le pronostic est dans **l'ensemble péjoratif**.

1. EPIDEMIOLOGIE :

1.1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE :

- âge de survenue : 50-60 ans
- sex ratio : 13
- variations géographiques : dans le monde les principaux pays à risque élevé de cancer sont la France, l'Inde, l'Iran, l'Afrique du Sud. En France toutes les régions sont concernées mais en particulier l'ouest et la Normandie (corrélation avec l'alcoolisme).

1.2. EPIDEMIOLOGIE CAUSALE

1.2.1. Facteurs alimentaires et d'environnement :

- Ces facteurs concernent le **cancer épidermoïde** à partir du revêtement malpighien histologique de l'œsophage.
- **L'association alcool-tabac** est retrouvée dans 90% des cancers en France ; dans d'autres pays, d'autres facteurs alimentaires ou carenciels ont été évoqués sans preuve irréfutable.

1.2.2. Lésions précancéreuses

- **l'œsophagite peptique** : **l'endobrachyoesophage** est la seule complication de l'œsophagite peptique qui favorise le développement d'un adénocarcinome (cancer de type glandulaire). **Son incidence augmente ++**
- **mégaoesophage idiopathique ou achalasie**
- **états cicatriciels** (sténose chronique après ingestion de produit caustique)

1.2.3. Association :

- fréquence des associations des **cancers ORL surtout** et également trachéobronchique (épithélium malpighien également).

2 - DEPISTAGE - DIAGNOSTIC PRECOCE :

2.1 LE DEPISTAGE : s'adresse à des sujets asymptomatiques. Dans certains pays des campagnes de dépistage ont été réalisées par des cytologies par brossage systématique. Ces techniques ne sont pas pratiquées en Occident.

2.2. SUJETS A HAUT RISQUE :

Il s'agit des sujets porteurs de **lésions précancéreuses** (endobrachyoesophage, méga œsophage, œsophagite caustique) ou porteurs de **cancers ORL** et éventuellement de **sujets alcooliques** chroniques ; dans cette dernière population la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme est préférée (vu les nombreuses incidences pathologiques), au dépistage.

Chez les sujets à haut risque la seule technique de dépistage est l'**endoscopie** pratiquée tous les 2 ans.

2.3. SUJETS ASYMPTOMATIQUES :

Le cancer au début :

Au stade précoce on peut noter simplement :

- un aspect de discoloration localisé de la muqueuse.
- un petit accident du relief muqueux, petite surélévation, petite dépression, ulcération ou simple rigidité locale. La mise en évidence par certains colorants au cours de l'endoscopie peut favoriser ce dépistage.
- friabilité localisée.

L'**endoscopie** permet d'effectuer sur une zone suspecte des biopsies pour une étude histopathologique localisée permettant de mettre en évidence une **dysplasie sévère**, soit un cancer au début de type épidermoïde (malpighien) le plus souvent ou glandulaire (adénocarcinome).

3. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

LA DYSPHAGIE est le symptôme qui révèle le cancer de l'œsophage. Malheureusement ce signe est tardif car la dysphagie apparaît lorsque environ 50% de la lumière œsophagienne est obstruée. Il est à noter que toute dysphagie même intermittente nécessite une endoscopie vu le poids sémiologique de ce symptôme en faveur de l'organicité. Classiquement la dysphagie apparaît tout d'abord pour les **solides**, puis pour les aliments mixés, puis pour les **liquides**. Au stade de révélation par un premier accident dysphagique la tumeur est malheureusement déjà souvent évoluée.

- **Les signes accessoires** sont les signes ayant une évolution encore plus marquée : hypersialorrhée ou éventuellement régurgitation du contenu œsophagien en cas de sténose marquée.

- **L'amaigrissement** est quasi constant et en quelques semaines souvent \geq à 10% du poids corporel. En dehors de toute évolution du cancer à distance, la dysphagie en est la responsable par la restriction alimentaire qu'elle entraîne.

La révélation peut se faire par **des métastases à distances**

4. LE DIAGNOSTIC DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- **L'endoscopie** permet de mettre en évidence trois types de cancer. Les cancers bourgeonnants, les cancers ulcérés et les cancers infiltrants ; les cancers ulcéro-bourgeonnants sont les plus fréquents.

La localisation peut être au niveau :

- du 1/3 supérieur (10% des cas)
- du 1/3 moyen (40% des cas)
- du 1/3 inférieur (50% des cas)

Les biopsies révèlent un **carcinome malpighien** dans la majorité des cas ; **les carcinomes glandulaires ou adénocarcinomes** de l'œsophage représentent 15 à 20 % des cas au moins, actuellement. Ils représentent essentiellement les dégénérescences **d'endobrachyoesophage** principalement constituées de **métaplasie intestinale**, mode de cicatrisation possible de l'œsophagite de reflux (cf. RGO). Il faut différencier le cancer glandulaire de l'œsophage du cancer du cardia étendu au bas œsophage. Les cancers de type adénocarcinomes sont en augmentation.

5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

- La dysphagie : **toute dysphagie nécessite une exploration endoscopique pour éliminer un élément organique.** Les causes organiques les plus fréquentes sont la sténose peptique et le cancer de l'œsophage, plus rarement on peut découvrir une sténose par compression extrinsèque de l'œsophage ou une très rare tumeur bénigne (cf. dysphagie)

5. EXTENSION ET BILAN D'EXTENSION :

6.1. LES CANCERS DE L'ŒSOPHAGE sont dans près de 10% des cas des cancers **multifocaux**. On peut ainsi avoir une tumeur principale et d'autres localisations néoplasiques de petite taille localisées en un point quelconque de l'œsophage.

6.2. EXTENSION LOCO-REGIONALE :

6.2.1. L'extension est longitudinale et se fait dans la **sous-muqueuse**. En conséquence l'endoscopie permet de voir que la muqueuse œsophagienne ne permet pas de bilancer complètement l'extension du cancer de part et d'autre de la lésion visible.

6.2.2. Il n'existe pas de séreuse autour de l'oesophage et l'extension de la paroi se fait rapidement vers le tissu péri-œsophagien. L'extension de contiguïté est fonction de la localisation vers l'**arbre trachéo-bronchique** et les **gros vaisseaux notamment**.

6.2.3. L'extension ganglionnaire : il existe des réseaux lymphatiques sous-muqueux et là encore on assiste à une migration longitudinale. Ce cancer est très "lymphophile" +++ et il existe des atteintes des **collecteurs à distance de la lésion**. On peut retrouver ainsi des extensions **quelle que soit la localisation** vers les **ganglions péri-œsophagiens**, vers les **ganglions des chaînes médiastinales** et les **ganglions du cardia**, du **plexus cœliaque** ainsi que les **ganglions de la chaîne coronaire stomachique**.

6.2.4. Les métastases se font essentiellement vers le foie ; on note également des extensions par ordre décroissant vers os, poumon, cerveau.

6.3. BILAN D'EXTENSION :

6.3.1 L'extension peut être notée par des signes cliniques :

- dysphonie qui traduit un envahissement d'un **nerf récurrent**.
- douleurs dorsales traduisant une **extension postérieure** de très mauvais pronostic.
- toux à la déglutition suggérant une **fistule oeso-trachéale** ou oeso-bronchique.
- à l'examen clinique présence d'un **ganglion sus-claviculaire de Troisier** à gauche qui est considéré comme un équivalent de métastases à distance.
- palpation du foie à la recherche de **métastases hépatiques**.

6.3.2 Bilan paraclinique carcinologique :

- **L'extension endoluminale en hauteur** a une certaine valeur pronostique. La plupart des tumeurs ont une extension endoluminale d'une longueur de 5 à 10 cm. Au delà de 10 cm d'extension en hauteur le pronostic est catastrophique. L'endoscopie peut permettre ce bilan ; parfois la radiologie par **transit baryté** permet mieux d'évaluer cette extension surtout si la sténose œsophagienne est infranchissable par l'endoscope.
- **Radio pulmonaire** : recherche de métastases pulmonaires.

- **Endoscopie trachéo-bronchique** notamment pour les cancers des 2/3 supérieurs de l'œsophage ; cette endoscopie systématique en ce cas, permet de détecter une extension à l'arbre trachéo-bronchique. Si la paroi trachéo-bronchique est envahie il existe de fait une contre-indication chirurgicale.
- **L'échoendoscopie œsophagienne** : permet d'apprécier :
 - le degré d'envahissement dans la paroi œsophagienne (différentes tuniques)
 - l'extension ganglionnaire de proximité
- **Tomodensitométrie sus-diaphragmatique** : elle permet de noter l'extension à l'aorte, à la trachée, aux bronches, aux ganglions médiastinaux; **sous-diaphragmatique** aux ganglions du cardia et ceux de la **région coeliaque**. Elle permet de rechercher les métastases hépatiques et pulmonaires. L'extension au ganglion coeliaque est considérée déjà comme métastatique (M) et non envahissement simple régional (N) cf. classification TNM.
- **L'échographie hépatique** est systématiquement réalisée à la recherche d'extension par métastases hépatiques. La recherche de métastases osseuses ou cérébrales plus rares n'est faite qu'en cas de signes cliniques évocateurs.
- **un examen ORL** est toujours demandé à la recherche d'une paralysie récurrentielle et également systématiquement de la recherche d'un **cancer ORL associé**.

6.3.3 L'extension au terme du bilan clinique et paraclinique on peut apprécier :

L'**opérabilité** qui est fonction de l'âge et de l'état général du patient, des **pathologies associées** (pulmonaire, cardiaque, rénale), notamment de l'existence d'une **cirrhose** du foie sur ce terrain alcoolique ou d'autres pathologies induites par l'alcool. Les métastases à distance font recuser un geste chirurgical. La **dénutrition** est recherchée, évaluée et **corrigée**.

La **réséquabilité** : elle est fonction des facteurs loco-régionaux et appréciée essentiellement par l'endoscopie trachéo-bronchique, la tomodensitométrie et l'échoendoscopie. L'invasion de l'axe trachéo-bronchique, de l'axe aortique des veines pulmonaires et du péricarde sont des contre-indications à l'exérèse. Il en est de même de l'envahissement des ganglions de la région coeliaque et du creux sus-claviculaire considérés comme des métastases à distance.

7. TRAITEMENT :

7.1. LES MOYENS :

7.1.1. Chirurgie :

7.1.1.1 Après sélection des malades à opérer selon les critères d'évaluation précédents, la **préparation pré-opératoire** est indispensable : elle complète le **bilan pré-thérapeutique carcinologique** précédent.

- la recherche de tous **foyers infectieux** y compris ORL, dentaires et urinaires doit être faite systématiquement et le traitement de ces foyers infectieux doit être effectué avant intervention.
- la restauration de l'**état nutritionnel** est indispensable. Ces précautions obligatoires limitent la mortalité et la morbidité post-opératoire (infection, lâchage de sutures). On utilise soit l'alimentation entérale de préférence, soit l'alimentation parentérale, en tant que **technique d'assistance nutritionnelle**.

7.1.1.2 L'intervention chirurgicale

Compte tenu des remarques qui ont été faites au niveau du bilan de l'extension (notion de cancer multi-focaux, extension sous-muqueuse et ganglionnaire), une **résection large** est obligatoire.

- **les deux interventions principales** sont : a) L'oesogastrectomie par voie abdominale et thoracique (intervention de Lewis-Santý), qui peut s'adresser aux tumeurs du 1/3 inférieur de l'oesophage. b) On préfère actuellement pour **toutes les tumeurs œsophagiennes**, quel que soit leur niveau, **l'oesophagectomie subtotale** systématique associée à un **curage médiastinal**, gastrectomie polaire supérieure et curage coronaire stomachique par double voie abdominale puis thoracique.
- **Le rétablissement de la continuité** : en cas de résection oesogastrique partielle, l'anastomose se fait entre l'oesophage restant (environ 1 cm) et l'estomac restant : anastomose oesogastrique intrathoracique. Dans l'immense majorité des cas, puisque l'oesophagectomie subtotale est réalisée, on effectue **une plastie**. Cette plastie est réalisée par un **segment colique** préalablement réséqué dans un premier temps, **soit le plus souvent l'estomac utilisé par une technique chirurgicale adaptée** permettant sa **tubulisation**. Ceci justifie, avant l'intervention chirurgicale, la réalisation non seulement d'une endoscopie gastrique, mais éventuellement d'une endoscopie colique pour s'assurer de l'absence de lésion notamment tumorale à ce niveau avant de réaliser la plastie.

7.1.1.2 L'étude de la pièce opératoire permet de juger définitivement de l'extension et d'établir la **classification TNM post-opératoire (TNMp)**.

7.1.2. Radiothérapie :

- radiothérapie à haute énergie : il faut noter la **sensibilité** de l'épithélium malpighien.
- la radiothérapie ne constitue ici qu'un traitement **palliatif** et **jamais curatif**, elle est effectuée à des doses de 45 à 55 grays.
- elle est rarement un traitement exclusif, elle est le plus souvent un **complément d'intervention chirurgicale**. Elle peut être effectuée en **post-opératoire** (radiothérapie adjuvante) lorsqu'il existe une extension de la tumeur au-delà de la paroi ou lorsqu'il existe une extension ganglionnaire ce qui représente la majorité des cas au moment de l'intervention chirurgicale.
- plus récemment la radiothérapie a été préconisée en **pré-opératoire** (néoadjuvante) **associée à une chimiothérapie** (5 FU, cisplatine) devant des tumeurs à extension loco-régionale importante (stade II et stade III).

L'association radio-chimiothérapie permet alors une diminution du volume tumorale permettant une intervention secondaire : elle augmente le taux de résection possible (résécabilité) et peut stériliser le foyer tumoral. Les résultats ne montrent cependant pas pour l'instant d'augmentation de la survie. Des essais thérapeutiques sont en cours. Il en est de même pour la chimiothérapie néoadjuvante seule de plus en plus utilisée.

7.1.3. Les cancers in situ ou intra muqueux stricts commencent à bénéficier aujourd'hui de **résection endoscopique** (mucosectomie, laser à colorant).

- dans l'état actuel, ni la radiothérapie adjuvante ou néoadjuvante associée à la chimiothérapie ne paraissent modifier le traitement obtenu avec la seule chirurgie qui est le traitement standard.

7.1.4. Chimiothérapie :

Les drogues les plus utilisées sont le **Cis-platine**, la Mitomycine et le **5 FU en néoadjuvant au préalable**.

7.1.5. Autres traitements palliatifs :

- **chirurgie** : on peut effectuer une plastie colique (bypass de la tumeur). Dans ce cas la tumeur est laissée en place et il s'agit simplement d'un traitement de la dysphagie. Le trajet de la plastie est alors rétrosternal.

- **photo-destruction laser** ou par **plasma d'argon** de la tumeur dans sa portion endoluminale (endoscopie).
- **mise en place de prothèse par voie endoscopique**, traitement palliatif de la dysphagie, souvent très efficace assurant une survie palliative de bonne qualité+++ . Il **s'agit de la meilleure méthode palliative pour assurer l'alimentation**.
- **simple dilatation** par technique endoscopique forcément itérative.
- **gastrostomie** d'alimentation, utilisée le moins souvent possible.

7.2. LES INDICATIONS :

7.2.1. Les patients opérables :

- **la tumeur est réséquable** : le traitement chirurgical est le **traitement de choix** précédé de plus en plus par un traitement néoadjuvant, il est suivi ou non de radiothérapie en fonction de l'extension dans la paroi et au niveau des ganglions.
- **la tumeur est non réséquable** : on passe au traitement palliatif chimio-radiothérapie et autres traitements palliatifs.
- **les résections endoscopiques** des petits cancers sont en évaluation dans les centres très spécialisés.

7.2.2. Les patients non opérables : traitements palliatifs

Les traitements palliatifs sont constitués par la **radiothérapie** (environ 45 grays) et la **chimiothérapie**.

7.2.2.1. Chimiothérapie + radiothérapie : on utilise habituellement une poly-chimiothérapie = 5 FU Cis-platine. Le traitement **chimio-radiothérapique** est actuellement considéré comme le meilleur traitement et on peut associer sur le plan local pour lutter contre la dysphagie les traitements locaux :

- photodestruction **laser**
- **dilatation** ou **prothèse** par technique endoscopique

7.2.2.2. La chimiothérapie peut être utilisée seule associée aux traitements locaux en cas de métastases à distance. Dans de très rares cas de tumeurs avec envahissement loco-régional important, sans métastase à distance, elle peut faire régresser les lésions et permettre une exérèse à visée curative secondaire. Certains utilisent en ce cas la **radio-chimiothérapie**.

7.2.2.3. Prothèse par voie endoscopique :

7.3. RESULTATS :

- **25 % des patients** seulement peuvent bénéficier d'un **traitement curatif**, en ce cas la médiane de survie est de 12-15 mois et on obtient 15 % de survie à 5 ans en moyenne.
- pour l'**ensemble des patients** plus de 80 % de décès à 1 an, la survie à 5 ans est de 2 à 5 % selon les séries.

CONCLUSION

Le pronostic est donc **particulièrement sombre**, sauf au stade I et IIa de la classification TNM qui sont malheureusement rarement rencontrés car non symptomatiquesauf dépistage sur lésion précancéreuse connue.

CLASSIFICATION ANATOMIQUE (pTNM) DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE

DESCRIPTION

Classification analytique

TUMEUR PRIMITIVE (T)

- Tis : carcinome in situ
- TO : aucune tumeur n'est retrouvée sur la pièce opératoire
- T1 : envahissement limité à la sous-muqueuse au maximum
- T2 : envahissement de la musculature sans la dépasser
- T3 : envahissement de l'adventice
- T4 : envahissement des structures adjacente

GANGLIONS LYMPHATIQUES REGIONAUX (N)

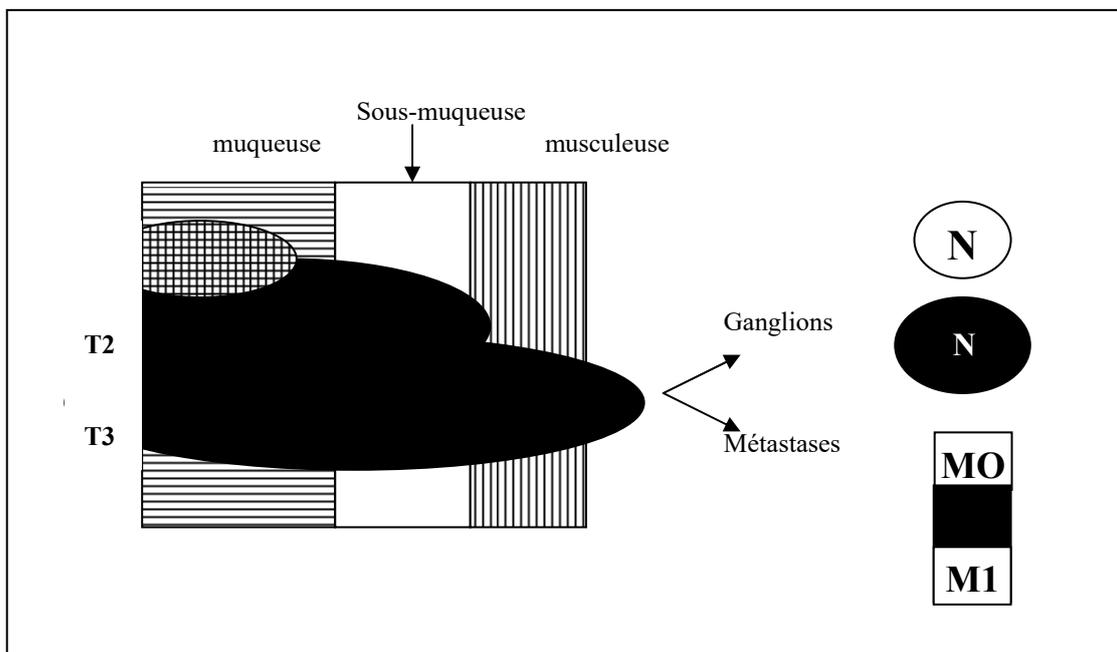
- NO : pas d'invasion des ganglion régionaux
- N1 : invasion des ganglions régionaux médiastinaux et péri-gastriques (à l'exclusion des ganglions cœliaques).

METASTASES A DISTANCE (M)

- MO : pas de métastases
 - M1 : métastases comprenant les adénopathies cœliaques
- (NB : les informations insuffisantes sont classées Tx, Nx, Mx)

Classification synthétique

- Stade I : T1 NO MO
- Stade IIa : T2 ou T3 NO MO
- Stade Iib : T1 ou T2 N1 MO
- Stade III : T3 N1 ou tous T ou tous N MO
- Stade IV : tous T ou tous N M1



LA HERNIE HIATALE

J. FOURNET

Ce titre est volontairement restrictif : il est en effet habituellement convenu de considérer les "hernies hiatales", puisqu'il est classique de distinguer les hernies par glissement, dites encore cardio-œsophagiennes, les hernies par roulement ou para-œsophagiennes et les hernies mixtes qui associent les deux précédentes. **La hernie hiatale par glissement** est de loin la plus fréquente et résume à elle seule la quasi-totalité des statistiques médicales. La hernie para-œsophagienne est rare et ses complications à type d'engouement sont exceptionnelles et parfois d'emblée chirurgicales. Les hernies mixtes posent les mêmes problèmes thérapeutiques que les hernies par glissement. Le praticien est bien confronté en pratique à la hernie hiatale par glissement, caractérisée par **l'ascension intra-thoracique de l'œsophage abdominal** qui entraîne avec lui la **région cardiaque et une partie plus ou moins importante de l'estomac**. Ce glissement se fait dans le **médiastin postérieur**.

La hernie hiatale est encore mise en cause, par de nombreux malades et certains médecins, comme support organique de nombreux troubles fonctionnels digestifs hauts et est très souvent assimilée à la pathologie du reflux gastro-œsophagien (RGO).

1. GENERALITES :

1.1. HISTORIQUE :

La hernie hiatale et le reflux gastro-œsophagien partagent une longue histoire affective de séparations et de retrouvailles. Le pourcentage élevé d'association hernie hiatale-reflux-gastro-œsophagien a conduit longtemps à la conception du rôle physiopathologique majeur des facteurs anatomiques dans la genèse du reflux. Le maintien du cardia en position abdominale était considéré comme l'élément fondamental de la continence du cardia jusque dans les années 1970. Les statistiques chirurgicales et les quelques études épidémiologiques concernant l'œsophagite de reflux trouvaient une association hernie hiatale-œsophagite dans plus de 80%, voire 100% des cas. Néanmoins, dans les années 1960 des modèles expérimentaux chez l'animal avaient permis de montrer que la création d'une hernie hiatale n'entraînait pas une augmentation du reflux. Chez l'homme, alors que la première description du sphincter inférieur de l'œsophage avait été faite en 1956, les travaux de Cohen et Harris ont bien démontré que la pression du repos du sphincter inférieur de l'œsophage n'était pas influencée de façon significative par la position abdominale ou thoracique du sphincter. Le sphincter inférieur de l'œsophage devenait ainsi la **principale barrière anti-reflux** ce qui conduisait à rejeter la responsabilité de l'anomalie morphologique.

Plusieurs travaux ont confirmé dans les années 1970 et 1980 le rôle primordial du sphincter inférieur de l'œsophage.

Par ailleurs, des observations déjà anciennes avaient montré qu'en radiologie, une hernie hiatale était mise en évidence chez 30 à 50% des patients examinés en dehors de tous signes cliniques de reflux gastro-œsophagien. Il devenait également de plus en plus admis que le nombre de hernie hiatale mis en évidence dépendait de la technique utilisée et de l'opérateur. La fréquence d'apparition de la hernie hiatale augmentait avec l'âge et cette notion est restée classique ; néanmoins la prévalence de cette anomalie reste toujours inconnue dans la population générale. Quelques travaux récents ont cependant remis à l'honneur le rôle physiopathologique, au moins partiel, de la hernie hiatale.

1.2. ANATOMIE :

L'œsophage terminal s'engage dans le canal diaphragmatique où il se rétrécit au niveau de l'anneau fibromusculaire : l'œsophage abdominal, long de 3 cm, rejoint alors la jonction oesogastrique. Les trois derniers centimètres sont fixés en position intra-abdominale par la crosse de la coronaire stomacique, par la membrane phréno-œsophagienne au niveau de l'hiatus mais surtout par le méso-œsophage postérieur qui l'amarre au plan pré-aortique et aux piliers du diaphragme. Néanmoins le terme de "cardia" n'a pas la même signification pour l'anatomiste, le physiologiste, l'endoscopiste, le radiologiste ou le chirurgien : en effet certaines structures observables par les uns ne le sont pas par les autres et les repères diffèrent. Le terme de cardia reste donc sans signification universelle.

1.3. LA NOTION DE CARDIA :

Le "cardia anatomique" limité par l'encoche des fibres frondiformes de la grosse tubérosité gastrique, se repère extérieurement par l'angle de His oesophago-tubérositaire ; à l'état normal cet angle s'ouvre de façon très variable de 70° à 110°. Le "cardia physiologique" est représenté par une zone de haute pression de 3 à 4 cm de long qui sépare les cavités gastriques et œsophagiennes ; cette zone en majeure partie intra-abdominale est située de part et d'autre du diaphragme ; elle est soumise à un double régime de pressions ; abdominale (positive) et thoracique (négative).

Le "cardia des endoscopistes" en l'absence de glissement hiatal est repéré essentiellement par la jonction des muqueuses oesogastriques presque toujours facile à visualiser en raison de la coloration rouge orangée de la muqueuse gastrique de surface presque veloutée par rapport à l'aspect lisse et pâle de la muqueuse œsophagienne. La jonction des muqueuses ou ligne en zig-zag (ligne Z), ainsi dénommée en raison de son aspect dentelé, se situe entre 10 et 20 mm au-dessus du cardia anatomique.

L'aspect endoscopique en rosette de la ligne de changement des plis marque la fin de l'organe tubulaire et coïnciderait mieux avec la jonction anatomique (fig.1).

2. LE DIAGNOSTIC DE HERNIE HIATALE PAR GLISSEMENT EST ENDOSCOPIQUE :

2.1. DIAGNOSTIC :

La difficulté de mettre en évidence des petites hernies hiatales persiste. Les repères nécessaires aux définitions de cardia anatomique, cardia histologique, cardia physiologique et hiatus diaphragmatique ne peuvent être mis en évidence simultanément par aucune technique de diagnostic.

En pratique aujourd'hui le **diagnostic est endoscopique** : le décalage que réalise le glissement gastro-hiatal permet sous insufflation de séparer la ligne de transition épithéliale oesogastrique ascensionnée au-dessus des bords de l'orifice diaphragmatique avec notamment la visualisation du pincement pour l'hiatus lors de la contraction diaphragmatique inspiratoire. Les bords de l'orifice diaphragmatique sont également bien visibles en voie rétrograde par réflexion endoscopique et cette visualisation peut confirmer l'engagement hiatal dans les cas difficiles où le repérage de la ligne Z par rapport à l'hiatus diaphragmatique s'avère aléatoire. Les signes endoscopiques de béance cardiaque permanente et d'ouverture de l'œsophage à plein canal dans l'estomac sont peut-être plus proches des anciennes malpositions cardio-tubérositaires. Il n'en reste pas moins qu'il existe certainement une inflation de diagnostics de petites hernies hiatales et malpositions cardio-tubérositaires dont les critères varient d'un endoscopiste à l'autre comme elle variait autrefois d'un radiologiste à l'autre.

2.2. HERNIE HIATALE ET REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN :

2.2.1. Le sphincter inférieur de l'œsophage constitue dans la conception actuelle la principale barrière anti-reflux. L'existence d'une zone de haute pression du bas œsophage intercalée entre la pression intragastrique positive et la pression œsophagienne négative caractérise le sphincter inférieur de l'œsophage. Sa compétence, indépendamment de la notion de glissement hiatal, a été définie par sa capacité de générer des pressions intraluminales suffisantes dans des conditions basales et une variété de conditions physiologiques (période postprandiale, élévation de la pression abdominale) pour prévenir le reflux gastro-œsophagien. Le sphincter inférieur de l'œsophage possède deux propriétés essentielles : il est le siège d'un **tonus permanent** considéré comme un facteur déterminant de la prévention du reflux ; la pression du sphincter inférieur de l'œsophage se relâche lors de la déglutition et de la distension œsophagienne : cette propriété de relaxation est essentiellement d'origine neurogène par l'intermédiaire d'un ou de neurotransmetteur(s) inhibiteur(s) dont la nature est encore inconnue. Des relaxations **courtes et transitoires** indépendantes de la déglutition existent également physiologiquement et pourraient être secondaires à la distension gastrique. Ces relaxations transitoires sont à l'origine de la majorité des épisodes de **reflux physiologique** à l'état basal.

2.2.2. L'incompétence cardiaque est surtout une incompétence sphinctérienne :

Elle relève de plusieurs mécanismes (fig. 2) :

- Le concept d'incompétence cardiaale a reposé pendant des années sur l'abaissement ou l'effondrement total du **tonus de base du sphincter inférieur de l'œsophage**. On sait aujourd'hui que cette barrière anti-reflux peut rester efficace même lors de valeurs de repos aussi faibles que 4 à 5 mm de mercure face au gradient de pression abdomino-thoracique. L'effondrement total de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage est cependant corrélé avec les formes les plus sévères de l'œsophagite de reflux. Néanmoins, ce concept ne rend pas compte de l'importante proportion de patients présentant un reflux gastro-œsophagien avec une pression inférieure de l'œsophage.
- L'incompétence cardiaale peut être le fait de **relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage**. Ces relaxations transitoires, indépendantes des contractions péristaltiques de l'œsophage dues à la déglutition ou à la distension œsophagienne, sont à l'origine non seulement de reflux physiologique mais aussi de la majorité des reflux chez les patients ayant un reflux gastro-œsophagien pathologique.
- L'incompétence cardiaale peut résulter d'une augmentation de la pression intra-gastrique dépassant la capacité d'adaptation des mécanismes anti-reflux et notamment celle de la pression basale du sphincter inférieur de l'œsophage.

En cas d'association c'est le reflux gastro-oesophagien et non la hernie hiatale qu'il faut diagnostiquer et traiter.

2.2.3. Le rôle des facteurs anatomiques :

L'association fréquente hernie hiatale-reflux gastro-oesophagien n'implique certes pas une relation de cause à effet, mais ce rapport n'est pas simple.

D'une part la rétraction œsophagienne, secondaire à une œsophagite sévère (brachyoesophage), peut favoriser la survenue d'une hernie hiatale, ce qui expliquerait la plus grande fréquence de l'association retrouvée dans les séries d'œsophagites sévères ou en particulier dans les séries chirurgicales.

D'autre part, en dehors de la participation discutée de l'angle de His dans la continence, des données physiologiques, dont certaines, laissent envisager pour le glissement hiatal une action de facteur favorisant le reflux gastro-œsophagien.

- La longueur du segment abdominal de l'œsophage conférerait au sphincter inférieur de l'œsophage, une efficacité d'autant plus grande que celui-ci se trouve en position intra-abdominale et bénéficie de cette pression positive.
- La contraction diaphragmatique semble augmenter la continence cardiaale pendant l'inspiration et notamment l'inspiration forcée, de même lors de l'augmentation de la pression abdominale, par l'effet de pince de l'hiatus diaphragmatique sur le segment intrahiatal de l'œsophage.
- Enfin l'existence d'une hernie hiatale diminue la clairance d'acide de l'œsophage chez des patients qui présentent un reflux. On a pu montrer par études pHmétrique et scintigraphique couplées que de petites quantités d'acide pouvaient être trappées dans le sac herniaire et refluer librement lors de relaxations transitoires du sphincter.

Ainsi l'affection est bien le reflux gastro-œsophagien et non véritablement la hernie hiatale en soi. La présence de la hernie hiatale n'est pas déterminante et l'essentiel de la physiopathologie du reflux gastro-œsophagien repose sur l'incompétence sphinctérienne, quel qu'en soit le mécanisme. La hernie hiatale peut apparaître comme un **facteur favorisant du reflux et peut-être de l'œsophagite de reflux**. Le reflux gastro-œsophagien est diagnostiqué à partir des signes cliniques typiques, par des constatations endoscopiques (œsophagites), plus rarement par pHmétrie œsophagienne, particulièrement en cas de symptomatologie atypique inexplicée (symptomatologie ORL pharyngée ou laryngée, toux d'irritation, brûlures épigastriques sans pyrosis, douleurs thoraciques pseudo-angineuses).

La mise en évidence d'une anomalie morphologique parfois aléatoire, importe peu au diagnostic. La seule correction chirurgicale des facteurs anatomiques s'est révélée insuffisante dans le passé pour traiter le reflux gastro-œsophagien : il a fallu attendre l'association aux valves anti-reflux constituée à partir de la grosse tubérosité gastrique pour donner au traitement chirurgical toute son efficacité, conformément aux données physiopathologiques. Ainsi la thérapeutique se résume-t-elle au traitement du reflux gastro-œsophagien avec ses indications classiques, médicales dans l'immense majorité des cas, chirurgicales plus rarement, en cas d'œsophagite sévère ou de symptomatologie de reflux invalidante et non contrôlée par le traitement médical.

2.3. HERNIE HIATALE, ANEMIE PAR CARENCE MARTIALE ET HEMORRAGIE :

Peu d'études documentées permettent d'affirmer qu'il existe une relation de cause à effet entre hernie hiatale et carence martiale.

Il est exceptionnel qu'une hernie hiatale soit à l'origine d'une anémie.

L'expérience doit rendre prudent sur cette relation. La hernie hiatale est fréquente dans la population, notamment après 50 ans. L'association à une anémie par carence martiale est le plus souvent purement fortuite. L'ensemble du tractus digestif doit bénéficier d'une exploration morphologique complète en cas de carence martiale. Si une laparotomie est décidée devant les récurrences non expliquées par les explorations habituelles, l'intervention doit comporter : une exploration chirurgicale complète de la cavité abdominale, une exploration des anses grêles par transillumination et une exploration endoscopique per-opératoire. Ce n'est qu'après la réalisation de ce protocole strictement respecté que la réduction d'une éventuelle hernie hiatale doit être envisagée. Il est en effet exceptionnel qu'une hernie hiatale soit à l'origine d'une anémie, si l'on exclut l'œsophagite de reflux. Le mécanisme de l'anémie par fuite sanguine digestive est souvent dû à des **ulcérations du collet herniaire** probablement d'origine ischémique. Ces ulcérations sont parfois visibles en endoscopie mais apparaissent souvent transitoires, pouvant échapper à cette exploration. L'expérience semble montrer qu'il s'agit en général de volumineuse hernie hiatale survenant le plus souvent chez des femmes âgées. Les hémorragies digestives aiguës, sous forme d'hématémèse et/ou de méléna, se rencontrent de façon exceptionnelle par ulcère vrai du collet herniaire.

2.4. HERNIE HIATALE ET ANGOR :

L'association de ces deux affections d'inégale gravité est fréquente : elle est habituellement fortuite. Il n'existe aucune preuve en faveur d'une affection "intriquée", au cours de laquelle une hernie hiatale favoriserait la fréquence de survenue des crises d'angor sur une coronaropathie connue. Par contre, il est bien démontré que la présence d'ions H⁺ dans l'œsophage peut entraîner par voie réflexe, une ischémie chez des patients présentant une coronaropathie chronique. Le reflux gastro-œsophagien est rarement à l'origine du déclenchement d'authentiques crises d'angor chez le coronarien ; ce processus diffère de celui des crises de "pseudo-angor" qu'il peut déclencher par stimulation de récepteurs sensibles de la paroi œsophagienne. De ce fait la découverte d'un reflux gastro-œsophagien chez un patient présentant des douleurs thoraciques, n'élimine pas une coronaropathie sous-jacente.

2.5. HERNIE HIATALE ET TROUBLES DYSPEPTIQUES :

Aucune relation de cause à effet ne peut être établie entre nos connaissances actuelles sur la physiopathologie multifactorielle de la dyspepsie et l'existence d'une hernie hiatale. La constatation d'une anomalie morphologique est utilisée essentiellement par le malade, comme support organique aux manifestations fonctionnelles plus ou moins somatisées. La responsabilité de la hernie hiatale dans des manifestations de sensation de gêne, de palpitations ou de douleurs précordiales, n'a jamais été clairement démontrée. La responsabilité de hernies hiatales volumineuses est parfois incriminée. La survenue de ces troubles en période post-prandiale ou en position de décubitus est évocatrice. Si un tel diagnostic est suspecté, l'injection d'air intra-gastrique reproduit parfois les accès paroxystiques. Un tel diagnostic ne peut jamais être posé de façon formelle. Dans ce cas, le traitement doit rester médical, visant à diminuer les phénomènes aérophagiques et à favoriser l'évacuation gastrique. Aucun traitement chirurgical ne doit être envisagé sur ces simples données.

Au total, dans l'état actuel des connaissances, le praticien doit accepter de considérer dans l'immense majorité des cas, la hernie hiatale comme une simple anomalie morphologique banale. La hernie hiatale est rarement à l'origine des symptômes qu'on lui attribue.

La responsabilité de la hernie hiatale dans les troubles dyspeptiques n'a jamais été démontrée

REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

J. FOURNET

1. DEFINITION :

Passage intermittent du contenu intra-gastrique liquidien sans effort de vomissement au niveau de l'œsophage. Cette affection le **plus souvent bénigne** à une **prévalence** très élevée dans la population. 30 à 40 % de la population peut un jour ou l'autre en éprouver les symptômes.

2. FACTEURS ANTIREFLUX :

Il existe à l'état normal des facteurs anti-reflux qui assurent **la compétence de l'appareil sphinctérien**.

2.1. LES FACTEURS INTRINSEQUES :

Sphincter inférieur de l'œsophage : Il est doté de propriétés myogéniques responsables d'un tonus basal mesuré en manométrie œsophagienne. La variation de ce tonus est assez grande, elle varie entre 10 et 30 mm de mercure environ à l'état normal. Le sphincter inférieur de l'œsophage obéit à une régulation neuro-humorale qui contrôle :

- son tonus basal.

- et la relaxation du sphincter au moment de la déglutition par l'intermédiaire du système nerveux autonome à médiation non cholinergique non adrénérgique. Le ou les neuro-médiateurs de cette relaxation ne sont pas encore clairement identifiés dans leur rôle respectif.

2.2. LES FACTEURS EXTRINSEQUES :

2.2.1. Existence d'un œsophage intra-abdominal sur 3 cm environ qui bénéficie de la pression intra-abdominale positive par rapport à la pression intra-thoracique négative.

2.2.2. Solidarité avec l'orifice hiatal du diaphragme : crosse de la coronaire stomachique, membrane phrénœsophagienne, surtout **mésœsophage** postérieur qui arrime l'œsophage au plan postérieur de façon solide.

2.2.3. Le pilier droit du diaphragme qui vient cravater la face antérieure de l'œsophage au moment du temps inspiratoire notamment.

2.2.4. Existence d'un angle de His : dont la disposition anatomique évite le reflux.

L'appareil sphinctérien est d'autant plus efficace qu'il siège en position sous diaphragmatique.

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

3.1. REFLUX PHYSIOLOGIQUE :

Il existe un **reflux physiologique post-prandial** qui en général est en fonction de l'importance et de la composition du repas : il n'est pas symptomatique et n'entraîne pas d'œsophagite.

Il existe également des reflux nocturnes notamment pendant la phase de sommeil paradoxal.

Le reflux gastro-œsophagien n'est donc pas une loi du "tout ou rien" ; on définit un reflux gastro-œsophagien par rapport à des normes établies dans une population asymptomatique.

3.2. REFLUX PATHOLOGIQUE :

3.2.1. Facteurs anatomiques : la **hernie hiatale** par glissement est un **facteur favorisant**. Il existe néanmoins de nombreux reflux gastro-œsophagien sans hernie hiatale associée.

3.2.2. Sphincter inférieur de l'œsophage : le sphincter peut devenir non continent soit :

- par **diminution de la pression basale** du sphincter qui devient notamment inférieure à 10 mm de mercure.
- par **relaxation transitoire indépendante de la déglutition** favorisant un reflux intermittent; la distension gastrique est capable de favoriser ce relâchement transitoire et inapproprié. C'est le mécanisme le plus fréquent.

3.2.3. Les facteurs œsophagiens : il existe un péristaltisme œsophagien suivant la déglutition, ce péristaltisme permet de chasser le contenu œsophagien et la sécrétion bicarbonatée salivaire permet de normaliser le pH en cas de reflux : l'absence ou la diminution du péristaltisme favorise la survenue d'œsophagite peptique sévère.

3.2.4. Les facteurs gastriques :

- **l'hypersécrétion gastrique** favorise le reflux.
- l'augmentation du **volume intra-gastrique**.
- le **retard à l'évacuation gastrique** quel qu'en soit la cause favorise le reflux.
- la **tension de la paroi** augmente la pression intra-gastrique ; elle peut dépasser la pression intra-sphinctérienne et autoriser en ce cas un reflux ou favoriser les relaxations transitoires.

Le **syndrome de reflux gastro-œsophagien est donc multifactoriel dans son étiopathogénie.**

4. ETIOLOGIE :

4.1. LA PLUPART DES REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIENS SONT IDIOPATHIQUES++++, ils surviennent avec ou sans hernie hiatale associée. La hernie hiatale non toujours présente est un **facteur favorisant** du reflux et probablement de l'œsophagite de reflux.

4.2. AUTRES ETIOLOGIES :

4.2.1. Interventions chirurgicales : La résection de la partie supérieure de l'estomac et du bas œsophage entraînant une exérèse de l'appareil sphinctérien ; les myotomies effectuées en cas d'achalasia de l'œsophage (méga-œsophage idiopathique) peuvent diminuer fortement le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et favoriser le reflux.

4.2.2. Les sondes gastriques mises en place plusieurs jours en période post-opératoire ou dans les services de réanimation peuvent favoriser le reflux et l'œsophagite.

4.2.3. La femme enceinte du fait de l'imprégnation hormonale oestroprogestative en fin de grossesse (dans les 3 derniers mois) favorise également le reflux : **pyrosis de la femme enceinte**.

4.2.4. Les maladies neuromusculaires peuvent favoriser le reflux : **la sclérodermie** qui entre dans le cas des cholagénoses atteint volontiers l'œsophage et notamment son muscle lisse ; dans ces conditions la pression du sphincter inférieur de l'œsophage est effondrée et il y a souvent absence de péristaltisme œsophagien, facteur déterminant dans la persistance du reflux au niveau de l'œsophage et donc d'œsophagite grave.

5. FREQUENCE :

LA PREVALENCE : cette maladie (symptômes) atteint environ 3.000.000 de français à des degrés extrêmement variables ; un tiers de ces malades présentant des reflux consultent un jour ou l'autre un médecin. L'œsophagite de reflux est moins fréquente mais concerne 2 % de la population générale (prévalence).

6. CONSEQUENCES DU REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

6.1. CARACTERES DU MATERIEL DE REFLUX :

6.1.1. La quantité de matériel de reflux est variable soit par la fréquence ou l'abondance.

6.1.2. La composition est variable :

- la majorité des reflux sont des **reflux acides** et les agents toxiques pour la muqueuse sont les ions H⁺ et ici surtout la pepsine davantage encore que dans l'ulcère.
- **les reflux alcalins** semblent en fait rare, les agents toxiques sont les sels biliaries et les enzymes pancréatiques ; on les rencontre lors de circonstances particulières (exérèse gastrique partielle ou totale). Ces reflux alcalins semblent peu importants chez l'homme non opéré.

6.2. DUREE DU REFLUX :

La durée du reflux gastro-œsophagien au niveau de l'œsophage est fonction:

- de la position (gravité)
- du péristaltisme primaire œsophagien en réponse à la déglutition
- de la sécrétion salivaire qui après nettoyage de l'œsophage par le péristaltisme vient tamponner la petite quantité de reflux restant dans l'œsophage ; elle permet la normalisation du pH. Il s'établit ainsi une notion de clairance œsophagienne qui est la quantité de reflux acide évacué par unité de temps en fonction des facteurs précédents.

6.3. FACTEURS TISSULAIRES :

Les réactions de la muqueuse :

- hyperplasie (augmentation de la prolifération)
- inflammation
- érosions
- métaplasie gastrique ou intestinale (endobrachyoesophage)
- sténose cicatricielle en cas de reflux chronique

7. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

7.1. MANIFESTATIONS TYPIQUES :

- **pyrosis (post-prandial surtout)**
- **pyrosis postural**
- régurgitations

7.2. MANIFESTATIONS ATYPIQUES :

Elles sont devenues classiques aujourd'hui mais n'évoquent pas forcément d'entrée le reflux gastro-œsophagien :

7.2.1. Brûlures épigastriques : la plupart des brûlures épigastriques ne correspondent pas à des gastrites mais à d'authentiques reflux gastro-œsophagiens. Les **autres troubles dyspeptiques** sont bien moins spécifiques.

7.2.2. Manifestations O.R.L.: ce sont des brûlures au fond de la gorge, parfois douleurs pharyngées plus franches

7.2.3. Respiratoires :

- trachéite
- toux
- aggravation d'un asthme par augmentation de la réactivité bronchique

7.2.4. Douleurs pseudo-angineuses : douleurs thoraciques évoquant un angor cardiaque. Il est impossible de retenir d'entrée la relation de cause à effet entre les symptômes atypiques et le reflux gastro-œsophagien, il importe toujours d'avoir un avis spécialisé éliminant tout diagnostic différentiel formellement.

7.3. REVELATION PAR UNE COMPLICATION :

- **sténose** : les sténoses sont inflammatoires et fibreuses.
- **ulcère de l'œsophage** : le fond de l'ulcère atteint la musculature.
- **endobrachyoesophage** (épithélium métaplasique dit de Barrett) : remplacement de la muqueuse malpighienne du bas œsophage par un épithélium en "métaplasie" glandulaire de type gastrique, cardiaque ou le plus souvent **intestinal**.

8. EVOLUTION :

8.1. LE REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN peut être occasionnel, c'est le cas le plus fréquent, et la plupart du temps **il n'entraîne pas le patient à consulter** ; l'automédication est fréquente.

8.2. EVOLUTION PERIODIQUE ET INTERMITTENTE AVEC DES DEGRES TRES VARIABLES, 1/3 des patients qui présentent des symptômes **consultent**.

8.3. LES FORMES INVALIDANTES SONT PLUS RARES, les manifestations notamment typiques sont gênantes dans la vie courante du patient par leur fréquence et leur intensité.

8.4. LES FORMES COMPLIQUEES : apparition d'œsophagite au niveau du 1/3 inférieur de l'œsophage.

- **les œsophagites de grade I ou II** correspondent environ 10 à 15 % maximum des patients **présentant un reflux pour lequel ils consultent**.
- **les œsophagites graves** ne dépassent pas 1 à 2 % des patients atteints d'œsophagite (grade III et IV) : elles sont donc **rares** et associées à des **facteurs favorisants**.

Au total pour 3.000.000 de personnes qui ont des symptômes, 1.000.000 de patients consultent, 100.000 peuvent avoir une œsophagite mais seulement 1.000 à 2.000 ont une œsophagite sévère.

9. MOYENS DIAGNOSTIQUES :

9.1. ENDOSCOPIE :

L'endoscopie est l'examen majeur. Il permet de déterminer si il y a absence de lésion ou s'il y a une œsophagite (environ 30 % des cas). L'endoscopie ne permet pas le diagnostic de reflux gastro-œsophagien mais quantifie le **retentissement** sur la muqueuse.

9.1.1. L'œsophagite peptique (classification de SAVARY-MILLER) :

- GRADE I :** érosions de petite taille isolées
GRADE II : érosions à tendance confluentes } de loin les plus fréquentes
GRADE III : érosions circulaires confluentes sur l'ensemble de la circonférence du bas œsophage.
GRADE IV : complications chroniques :
- sténose œsophagienne partielle
- ulcère vrai de l'œsophage creusant et atteignant la musculature
GRADE V : endobrachyoesophage (métaplasie intestinale de la muqueuse).

9.1.2. On considère comme oesophagite grave uniquement l'oesophagite de stade 3 et 4

9.2. PH-METRIE OESOPHAGIENNE :

9.2.1. Cet examen permet le diagnostic de reflux gastro-œsophagien en introduisant une **électrode** par voie naso-œsophagienne d'environ 3 mm de diamètre à 5 cm au-dessus du sphincter inférieur de l'œsophage et en mesurant le **pH de façon continue**, habituellement sur 24 heures. Les enregistrements par appareil portatif type "Holter" sont actuellement répandus.

9.2.2. Indications : cet examen n'est pas indispensable dans tous les reflux gastro-œsophagiens puisque dans la majorité des cas la clinique et/ou l'endoscopie permettent ce diagnostic. La clinique typique est très évocatrice et suffit souvent au diagnostic.

La pH-métrie est utile dans :

- les **formes atypiques**, elle à une valeur diagnostique.
- dans les syndromes de **reflux sévères sans œsophagite** ou éventuellement une décision opératoire peut être à prendre : il faut avoir une preuve objective en ce cas.
- dans les œsophagites résistantes au traitement médical.
(éventuellement dans les contrôles d'efficacité mais uniquement en cas de protocole à visée thérapeutique donc de recherche clinique).

10. COMPLICATIONS :

10.1. LES OESOPHAGITES PEPTIQUES de grade 1 et 2 et particulièrement les œsophagites de grade 1 ont une évolution particulièrement bénigne, elles n'évoluent pratiquement jamais vers les stades ultérieurs. Les œsophagites de grade 3 ont une probabilité forte d'évoluer vers des complications de grade 4.

10.2. LES OESOPHAGITES GRAVES : grade 3 et 4 ont des circonstances favorisant leur survenue : **alcoolisme, cirrhose, dénutrition, insuffisance respiratoire chronique, troubles moteurs de l'œsophage** (ex : sclérodermie), **âge avancé. Certains médicaments** (AINS, neuroleptiques) peuvent la favoriser. Elles sont **rares. Les facteurs associés sont importants à connaître.**

La **diminution de la résistance tissulaire** liée à des troubles métaboliques induits par les facteurs précédents semblent être l'élément déterminant de cette évolution.

10.3. STENOSE PEPTIQUE : le symptôme majeur est la dysphagie pour les solides d'abord et ensuite éventuellement pour les liquides.

- si les clichés radiographiques barytés sont obtenus ils montrent une sténose régulière, bien centrée par rapport à l'axe de l'œsophage. C'est la classique sténose en sablier.

- **c'est surtout l'endoscopie** qui permet le diagnostic en montrant une sténose régulière avec souvent

une œsophagite sus-jacente souvent ulcérée. En cas de sténose notamment, il faut effectuer des biopsies et des frottis pour étude cytologique afin d'éliminer un **cancer sténosant** .

10.4. L'ULCERE DE L'OESOPHAGE apparaît essentiellement quand il y a un endobrachyoesophage capable de s'ulcérer ; là encore il faut pratiquer biopsies et cytologie pour éliminer un cancer à forme ulcérée.

10.5. L'ENDOBRYCHYAESOPHAGE ou épithélium de Barret : le diagnostic est endoscopique : la coloration de la muqueuse apparaît rosée comme au niveau de l'estomac et non blanchâtre comme au niveau de l'œsophage ; les biopsies effectuées systématiquement en cas d'aspect suspect montrent une métaplasie de type gastrique ou intestinal du bas œsophage. Les endobrachyoesophages surviennent en cas de reflux chroniques souvent sévères. Il y a un **risque de cancérisation des endobrachyoesophages** justifiant une surveillance endoscopique. Seule la **métaplasie intestinale** semble prédisposer au cancer. Plus la surface de la métaplasie est étendue en hauteur, plus le risque de cancer est augmenté (séquence : dysplasie de bas grade, de haut grade et de cancer invasif).

10.6. COMPLICATIONS RARES : bronchopneumopathie de déglutition. Ceci se voit particulièrement chez l'enfant . Le reflux gastro-œsophagien chez le nouveau-né peut être responsable de **mort subite**.

11. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

11.1. EN PRESENCE D'UNE OESOPHAGITE ELIMINER :

- une **œsophagite virale** (herpès, plus rarement CMV), une œsophagite parasitaire (mycose)
 - une **œsophagite caustique** après absorption de soude caustique dans un but suicidaire ou éventuellement en cas d'accident (chez l'enfant).
 - une **œsophagite médicamenteuse** liée à la prise de cachets notamment le soir au coucher sans déglutition d'eau ; la stagnation de certains comprimés dans l'œsophage peut entraîner des érosions notamment au tiers moyen de l'œsophage.
 - **une œsophagite par sonde naso-gastrique** laissée en place de façon prolongée.
 - **alcool et dénutrition** provoquent des œsophagites du bas œsophage qui peuvent ressembler endoscopiquement à l'œsophagite peptique.
- Les prélèvements biopsiques effectués au cours d'endoscopie permettent le diagnostic différentiel.

11.2. EN PRESENCE D'UNE STENOSE :

- éliminer un **cancer**.
- une **sténose** par œsophagite caustique résiduelle à une absorption de soude.
- une **tumeur bénigne œsophagienne** (rare) ; une **compression extrinsèque** par une expansion notamment tumorale au niveau du médiastin.

12. TRAITEMENTS :

12.1. - TRAITEMENT MEDICAL ++++ :

Il constitue **actuellement l'essentiel du traitement** compte tenu des moyens pharmacologiques modernes.

12.1.1. Les moyens :

• **Les règles hygiéno-diététiques :**

a) il faut lutter contre le reflux positionnel : il s'agit du traitement postural ; il consiste à ne pas s'allonger après les repas. Pour la nuit il convient de placer des cales d'environ 15 cm de hauteur au niveau des pieds de la tête du lit de façon à avoir une position légèrement inclinée évitant le reflux.

b) l'alcool est un irritant et il est à prohiber dans les œsophagites notamment, mais également dans les syndromes de reflux sans œsophagite.

c) le tabac est également un irritant à éviter.

d) il faut en théorie diminuer le volume des repas et diminuer la quantité de graisses alimentaires qui favorisent la stase gastrique et favoriser les régimes amaigrissants car il est prouvé que les surcharges pondérales majeures conduisent à un ralentissement de l'évacuation gastrique.

• **Les moyens médicamenteux :**

a) médicaments **actifs sur la motricité œsophagienne et gastrique (prokinétiques)**

- le métoclopramide (Primpéran[®])
- la dompéridone (Motilium[®])

- le cisapride (Prépulsid[®]) agent le plus efficace actuellement dans cette classe de médicaments et dans cette indication.

b) **Les antiacides** : Ils agissent par **pouvoir neutralisant** donc pendant une période courte d'environ 1 heure. Il s'agit de composés à base d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium :

- les antiacides peuvent être associés à un protecteur de **type alginate** favorisant la protection de la muqueuse (Gaviscon[®]).

c) **Les antisécrétoires** :

- les **antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine** notamment la ranitidine ou la famotidine sont des médicaments actifs sur la sécrétion acide.

- les **inhibiteurs de la pompe à protons** sont les agents les plus puissants aujourd'hui en terme d'inhibition de la sécrétion gastrique (Oméprazole - Lanzoprazole – Pantoprazole etc...) et ont une efficacité supérieure à celle de toutes les autres classes thérapeutiques à la fois sur la symptomatologie et les lésions d'oesophagite en traitement d'attaque comme en traitement d'entretien.

12.1.2. Indications :

12.1.2.1. Syndrome clinique de reflux modéré :

- **règles hygiéno-diététiques** à maintenir : elles bénéficient de plus à l'hygiène générale

- **anti-acides** ou **anti-acides+ protecteur** : ces médicaments conviennent bien aux patients ayant des reflux gastro-œsophagiens intermittents peu gênants. Le traitement est purement symptomatique, le patient prend un anti-acide au moment des sensations de reflux. En cas de récurrence, le traitement est identique ; si la symptomatologie persiste une endoscopie est recommandée pour étudier le retentissement sur l'œsophage.

- si le reflux est plus sévère, même s'il n'y a pas d'œsophagite, les **antagonistes des récepteurs H₂ d'histamine** peuvent être présents, le traitement peut être prolongé vu l'absence de toxicité au long cours de ces médicaments (cf. pharmacologie). Ce traitement peut être prescrit surtout à **la demande** en fonction des symptômes, si ceux-ci sont intermittents.

-

12.1.2.2. Syndromes cliniques de reflux fréquents ou sévères avec ou sans

oesophagite :

a) règles hygiéno-diététiques.

b) agents modifiant la motricité. Ces agents peuvent être utilisés, notamment le **cisapride**, de façon isolée avec des résultats satisfaisants.

c) **antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine** : ils sont utilisés à des doses variables selon l'intensité des symptômes (ex Ranitidine 150 ou 300 mg/24 h). Les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine peuvent être associés ou non aux modificateurs de la motricité (Prépulsid[®]).

d) les **inhibiteurs de la pompe à protons** (IPP) sont particulièrement à recommander dans l'oesophagite sévère de grade 3 ou 4. En pratique, vu leur efficacité, **si les symptômes sont**

intenses quel que soit le grade de l'oesophagite ou en l'absence d'oesophagite, ils peuvent être prescrits : ex Oméprazole 20 mg/24 h ou à demi-dose 10 mg.

e) découverte d'un **endobrachyoesophage** : surveillance une fois tous les deux ans par endoscopie vu le risque de cancer (dans la mesure où une thérapeutique curatrice est envisageable si le cancer apparaît).

f) **sténose** : le traitement médical est institué, en particulier par les inhibiteurs de la pompe à protons. La dose thérapeutique nécessaire est double, ex Oméprazole 40 mg/24 h. On y associe des dilatations; il faut ramener le diamètre de l'oesophage progressivement à un diamètre de 15 à 16 mm. En cas d'échec le traitement chirurgical peut être proposé, il consiste à une intervention anti-reflux avec dilatation ; il est habituel de voir disparaître progressivement ensuite la sténose ; dans les formes sévères avec une paroi oesophagienne très remaniée, il est parfois nécessaire de pratiquer une résection oesophagienne partielle avec anastomose oesogastrique, cette indication est aujourd'hui **exceptionnelle**.

Au total, la prescription médicamenteuse est souvent guidée par la fréquence et l'intensité des symptômes. Seule **l'oesophagite grave** nécessite un traitement continu et la prescription d'IPP à **double dose** le plus souvent et une surveillance endoscopique (grade 3 et 4).

12.2. TRAITEMENT CHIRURGICAL :

12.2.1. Technique :

- reposition du cardia en position intra-abdominale.
- fundoplicature (cf. schéma - intervention de Toupet ou intervention de Nissen)
- fixation du montage pour qu'il soit maintenu en place au niveau de l'abdomen.
-

12.2.2. Indications :

Le **syndrome de reflux invalidant** non contrôlé par le traitement médical, y compris par les inhibiteurs de la pompe à protons, est devenu rarissime.

Les **oesophagites sévères** résistant au traitement médical sont devenues exceptionnelles avec les inhibiteurs de la pompe à protons.

Au total, les indications de la **chirurgie conventionnelle se sont considérablement réduites** ces quelques dernières années avec les nouveaux agents pharmacologiques : antagonistes des récepteurs H₂ et **inhibiteurs de la pompe à protons surtout**. Les méthodes de **chirurgie sous coelioscopie** dites "ambulatoires", efficaces à court et moyen terme sont en cours d'évaluation pour tester leur efficacité particulièrement à long terme dans le cadre du traitement du RGO. La **coelioscopie est considérée aujourd'hui comme une alternative aux traitements médicaux prolongés**. Cette intervention de chirurgie fonctionnelle n'est toutefois pas dénuée d'une faible morbidité (dysphagie post-opératoire souvent transitoire, difficultés d'éructation) et d'une très faible mortalité. Avant de porter cette indication, il faut :

- avoir la certitude du R.G.O. (endoscopique et si nécessaire pH-métrie)

- être sûr que le patient ne présente pas de troubles dyspeptiques sévères (qui s'aggravent après le traitement chirurgical)
- éliminer un trouble moteur de l'œsophage en cas de dysphagie (manométrie)
- discuter de l'alternative par rapport au traitement médical (IPP) dans le cadre de **reflux chronique** sur plusieurs années. L'avis du patient est important à considérer.

Figure 2 :

Représentation schématique des trois mécanismes provoquant le reflux gastro-oesophagien.

Le reflux gastro-oesophagien (représenté par les lignes verticales) peut :

- accompagner une relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage (**A**)
- survenir soudainement lors d'une augmentation transitoire de la pression abdominale qui dépasse la capacité de résistance du sphincter inférieur de l'œsophage (**B**)
- ou apparaître spontanément à travers un sphincter atonique (**C**)

LES VOMISSEMENTS

J. FOURNET

Nausées et vomissements peuvent survenir indépendamment l'un de l'autre mais sont en fait étroitement liés le plus souvent.

Les vomissements se rencontrent au cours d'un grand nombre de pathologies aiguës, subaiguës ou chroniques. La **multiplicité des étiologies** s'explique bien lorsque l'on considère le mécanisme physiopathologique qui sous-tend ce symptôme.

1. MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE :

1.1. CENTRES - VOIES AFFERENTES :

1.1.1. Des travaux ont permis d'identifier dans le **bulbe rachidien** deux zones impliquées dans le réflexe de vomissement : le **centre de vomissement** situé dans la formation réticulée latérale et la **zone chémoréceptrice** (chémoreceptor trigger zone ou CTZ) dans l'arée postrema au niveau du plancher du 4ème ventricule. La stimulation électrique du centre de vomissement déclenche immédiatement l'acte de vomissement. Par contre, la CTZ paraît être uniquement sensible aux stimuli chimiques de certaines substances quand elles sont détectées dans le sang et/ou dans le liquide céphalorachidien comme l'apomorphine et autres opiacés, la levodopa (après décarboxylation en dopamine), les digitaliques, les toxines bactériennes ou des anomalies métaboliques sévères.

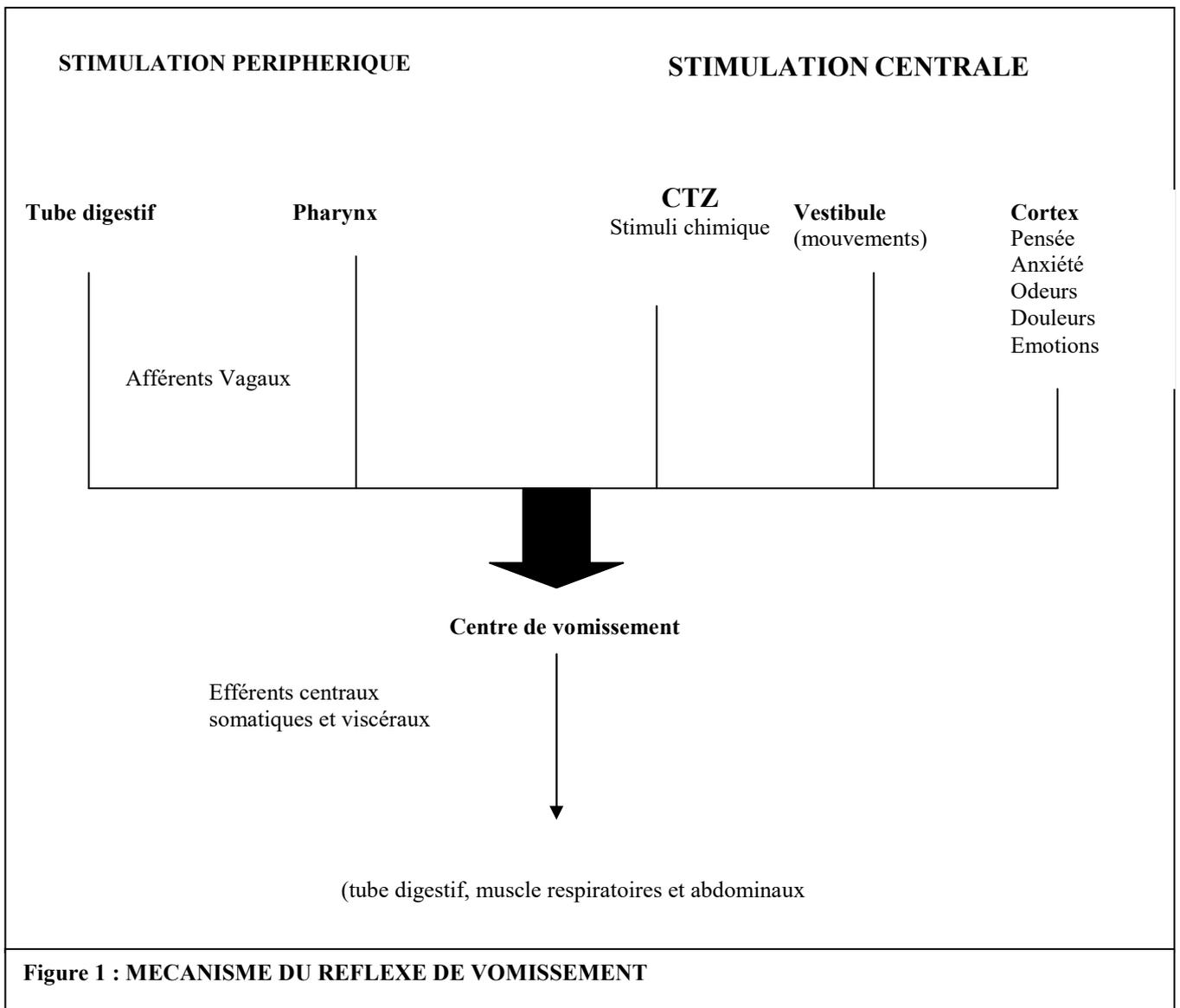
Le centre de vomissement reçoit deux types de stimulation (figure 1) :

- des stimulations centrales du CTZ (stimuli chimiques),
- du cortex cérébral (pensée, anxiété, odeur, douleurs, émotions...)
- de l'appareil vestibulaire (par exemple maladie de transports)
- des stimulations périphériques émanant des nerfs afférents, essentiellement, vagues mais parfois sympathiques, du tube digestif et du pharynx.

Peu d'informations sont disponibles sur le site de stimulation ou la cible d'action des agents cytotoxiques. La moutarde à l'azote s'est avérée capable de stimuler la CTZ et le tube digestif, et il a été suggéré que le cisplatine agit principalement au niveau périphérique.

1.1.2. La stimulation périphérique ou centrale se fait par l'intermédiaire des **neurotransmetteurs**. En effet, pas moins de 17 neurotransmetteurs ont été identifiés au niveau du tube

digestif, de la CTZ et du centre de vomissement comme la **dopamine**, l'**acétylcholine**, l'**histamine**, les **opioïdes**, les **prostaglandines** et la **sérotonine**. On ne connaît pas le rôle exact de chaque neurotransmetteur. Il a été suggéré que les cellules entéro-chromaffines de la muqueuse intestinale sont lésées par la chimiothérapie anticancéreuse. La sérotonine libérée de ces cellules va stimuler les récepteurs de la sérotonine de type M (aussi appelés **récepteurs 5-HT3**) au niveau des nerfs afférents du tube digestif, déclenchant ainsi une stimulation périphérique.



1.2 . LES PHENOMENES MECANIQUES AU COURS DU VOMISSEMENT ; VOIES EFFERENTES

1.2.1. Les phénomènes d'éjection forcée dépendent surtout de la musculature abdominale : il existe une brusque augmentation de la pression abdominale par une contraction forcée du diaphragme et de la paroi abdominale (transmission nerveuse **efférente** par le nerf phrénique et les nerfs rachidiens de la paroi abdominale).

1.2.2. Au niveau du fundus gastrique : il existe une relaxation ainsi qu'au niveau du cardia ; au niveau de la motricité intestinale, il existe particulièrement au niveau du duodénum une hypertonicité et une hyperactivité motrice avec inversion du péristaltisme (voies **efférentes** sympathiques et parasympathiques).

1.2.3. Un réflexe d'élévation du voile du palais empêche l'entrée du matériel expulsé dans le nasopharynx tandis qu'un réflexe de fermeture de la glotte et d'inhibition de la respiration empêche que l'expulsion se fasse vers les poumons.

2. CONSEQUENCES ET COMPLICATIONS :

Des vomissements répétés peuvent avoir des effets nocifs :

2.1. RUPTURE TRAUMATIQUE DE L'OESOPHAGE (syndrome de Boerhaave) à la suite d'effort de vomissements importants (très rare).

2.2. DECHIRURE MUQUEUSE de la jonction cardio-œsophagienne aboutissant à une hématomèse dans le **syndrome de Mallory-Weiss**.

2.3. EN CAS DE TROUBLES DE CONSCIENCE (coma) :
risque de **pneumopathie d'inhalation** +++.

2.4. DENUTRITION (vomissements chroniques).

2.5. DESHYDRATATION ET TROUBLES IONIQUES (vomissements subaigus ou chroniques) : alcalose métabolique, hypochlorémique et hypokaliémique.

Les jeunes enfants et les vieillards sont particulièrement sensibles à ces troubles.

CONDUITE DIAGNOSTIQUE

1. VOMISSEMENTS AIGUS :

1.1. LE DIAGNOSTIC POSITIF (il s'agit bien de vomissements) et différentiel (hématomèses - régurgitations) est en général facile.

1.2. IL FAUT PRÉCISER :

1.2.1. Le type de vomissements (cf séméiologie DCEMI)

- alimentaire
- bilieux
- fécaloïde

1.2.2. Les circonstances de survenue (séméiologie)

- après le repas
- vomissements en fusée sans effort
- vomissements provoqués par le patient

1.2.3. Les signes d'accompagnement

- signes fonctionnels : douleurs, troubles du transit, céphalées, vertiges, etc...
- l'examen physique : complet avec orientation sur l'examen de l'abdomen, l'examen neurologique, labyrinthique, cardiaque, existence d'une fièvre, état d'hydratation.
- les antécédents - les prises médicamenteuses +++

1.3. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES sont orientés par la clinique :

- NFS
 - ionogramme
 - amylasémie, lipasémie
 - fond d'œil éventuellement P.L. - imagerie cérébrale
 - examen ORL
 - radio de l'abdomen sans préparation
 - ECG
 - transaminases
 - CPK
 - glycémie
- etc... **selon l'étiologie suspectée.**

1.4. ON DISTINGUE :

1.4.1. Les affections digestives :

1.4.1.1. Les urgences abdominales :

- occlusion intestinale (grêle +++ ou colon +)
 - signes d'occlusion
 - examen des orifices herniaires
 - ASP
- infection aiguë intra-abdominale
 - appendicite - cholécystite aiguë - foyer infectieux péritonéal
 - péritonite
- pancréatite aiguë

1.4.1.2. Les affections digestives aiguës :

- gastrite aiguë éthylique
- gastro-entérite aiguë virale, bactérienne ou parasitaire associant souvent fièvre, diarrhée sévère, rarement syndrome dysentérique (gastro-entérite du jeune enfant particulièrement)

1.4.2. Les affections extra-digestives :

1.4.2.1. Les affections neurologiques :

Classiquement les vomissements sont "en fusée" sans effort.

- Hypertension intra-crânienne : encéphalite, tumeurs, hydrocéphalie.

- Méningite aiguë.
- Les vertiges avec lésion de l'appareil labyrinthique particulièrement maladie de Ménière.
- Malaise vagal banal.
- Migraines (avec vomissements volontiers en fin de périodes migraineuses).

1.4.2.2. Infarctus myocardique (notamment postérieur) :

- Les vomissements peuvent accompagner une scène clinique typique
- Les vomissements peuvent accompagner une scène digestive trompeuse

1.4.2.3. Les maladies endocriniennes et métaboliques aiguës :

- Acidocétose diabétique
- Insuffisance cortico-surrénalienne aiguë
- Hypercalcémie
- Insuffisance rénale
- Les hypo et hyperparathyroïdies
- Crise d'hyperthyroïdie aiguë
- Les états d'hyperhydratation cellulaire

1.4.2.4. Les prises médicamenteuses :

Notamment :

- Les digitaliques (dosage de la digoxinémie) +++ cause fréquente
- L'apomorphine et les autres opiacés
- L'aminophylline
- La levodopa
- Les antibiotiques
- La chimiothérapie anticancéreuse : les agents cytotoxiques ont un potentiel émétisant :
 - potentiel élevé > à 90 % - Ex. Cisplatine
Moutarde à l'azote
Dacarbazine
 - potentiel élevé > à 60 % - Ex. Cyclophosphamide
Cytosine arabinoside
 - potentiel modéré 30-60 % - Ex. Mitomycine C
L asparaginase
 - potentiel faible < à 30 % - Ex. Vincristine
Vinblastine
Bléomycine
5 FU
Thiotepa

1.4.2.5. La radiothérapie

1.4.2.6. La grossesse

Notamment au début

2. LES VOMISSEMENTS SUBAIGUS OU CHRONIQUES :

2.1. LES STENOSES PARTIELLES DIGESTIVES :

Sténose du pylore +++, du duodénum, du grêle haut

- Au cours de l'ulcère pylorique ou duodénal
 - par œdème au début de la poussée (vomissements régressifs rapidement sous traitement)
 - par sténose cicatricielle souvent irréversible et nécessitant le recours soit à des dilatations endoscopiques, soit le plus souvent la chirurgie
- Au cours des cancers notamment antropyloriques ou duodénaux ou éventuellement des cancers du pancréas étendus au duodénum
 - tumeurs du grêle haut

2.2. LES TROUBLES DE LA MOTRICITE DIGESTIVE:

- Dans les gastrectomies partielles avec anastomose gastro-jéjunale (syndrome de l'anse afférente)
- Post-vagotomie notamment dans les vagotomies tronculaires et sélectives malgré la pyloroplastie normalement associée
- La gastroparésie diabétique (neuropathie) ; gastroparésie "essentielle" avec dysrythmies gastriques en électromyographie responsables de troubles de la vidange gastrique (scintigraphie)
- Pseudo-obstruction intestinale par atteinte myogène ou neurogène

2.3. LES VOMISSEMENTS PSYCHOGENES :

2.3.1. Etat névrotique : les vomissements sont post-prandiaux et l'état nutritionnel est souvent bien conservé car les vomissements sont partiels.

2.3.2. Parfois troubles sévères du comportement alimentaires (anorexie mentale - boulimie)

3. TRAITEMENT :

3.1. REEQUILIBRATION HYDROELECTROLYTIQUE SI NECESSAIRE

3.2. TRAITEMENT DE L'ETIOLOGIE

3.3. LES AGENTS ANTIEMETIQUES

3.3.1. Les "anti-dopamines"

- Phénothiazines
 - Chlorpromazine (Largactil)

Métopimazine (Vogalene)
Thiethylperazine (Torecan)

- Benzamides substitués
Metoclopramide (Primperan) +++
Alizapride (Plitican)
- Domperidone (Motilium)
Haloperidol (Haldol) +++

3.3.2. Les corticoïdes :

- Dexamethasone (Soludecadron)
(Decadron)
 - Methylpredsinolone (Solumedrol)
- essentiellement dans les vomissements induits par la chimiothérapie

3.3.3. Les antagonistes 5 HT3 de la sérotonine :

- Ondansetron (Zophren)
 - Oranisetron (Kytril)
- réservés aux vomissements induits par la chimiothérapie

3.3.4. Benzodiazepines

3.3.5. Neuroleptiques (Dogmatil)

ULCERE DUODENAL

J. FOURNET

Maladie chronique caractérisée par une évolution **récidivante, périodique, évoluant par poussée**. L'ulcère duodénal (UD) siège au niveau du **bulbe duodénal** dans plus de 90 % des cas. Les ulcères au niveau du reste du cadre duodénal sont exceptionnels. La mise en évidence du rôle d'une bactérie, **Hélicobacter pylori** (HP), a bouleversé ces dernières années, les schémas physiopathologiques et thérapeutiques les plus établis.

1. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Il s'agit d'une perte de substance localisée de la paroi et pénétrant dans la **muscleuse**.

- la forme est généralement arrondie, du moins dans la configuration de l'ulcère jeune.
- le fond est blanchâtre, fibrinoleucocytaire.
- le diamètre moyen est de 8 mm. Les ulcères les plus petits sont de 5 mm de diamètre, les plus volumineux dépassent 2 cm de diamètre (ulcère géant du bulbe).

NB : L'**érosion** ou l'**ulcération** n'atteignent pas la muscleuse à la différence de l'ulcère

2. PHYSIOPATHOLOGIE :

2.1. ULCEROGENESE MECANISME CLASSIQUE :

L'ulcérogénèse résulte d'un déséquilibre entre les **facteurs agressifs (acido-peptique)** et la **défense muqueuse**.

2.1.1. Une hypersécrétion acide est retrouvée dans environ 30 % à 40 % des cas, que ce soit une hypersécrétion basale, soit une hypersécrétion stimulée par la pentagastrine, soit les deux associées. En d'autres termes l'ulcère duodénal peut survenir sans hypersécrétion. Néanmoins la sécrétion acide est indispensable à sa genèse ("**pas d'acide**", "**pas d'ulcère**"). Les ions H⁺ sont capables de rétrodiffuser dans la paroi et de créer l'ulcère dans certaines circonstances.

Le **syndrome de Zollinger Ellison** constitue un **véritable modèle d'ulcère par hypersécrétion** : il est provoqué par une **tumeur** habituellement localisée au niveau du **pancréas**, le plus souvent maligne, développée aux dépens de cellules endocrines, sécrétant de la gastrine à partir du système endocrinien diffus du système APUD qui regroupe sur des bases histochimiques des éléments du système endocrinien diffus et de certaines glandes endocrines classiques. **L'hypersécrétion de gastrine** par la tumeur n'est pas régulée par la sécrétion acide et de ce fait la

sécrétion **échappe à tout rétrocontrôle**. Le taux de **gastrinémie** étant pratiquement en permanence très élevé, la **sécrétion acide basale** devient à peu près égale à la sécrétion qui serait stimulée par la pentagastrine.

L'état d'hypersécrétion permanente est générateur d'ulcère au niveau du bulbe duodénal, mais très souvent dans cette maladie l'ulcère résiste au traitement médical et il existe plusieurs localisations ulcéreuses au niveau de l'estomac mais également au niveau du reste du duodénum, notamment en D1 D2 D3 car la sécrétion bicarbonatée bilio-pancréatique n'est pas suffisante pour tamponner l'hypersécrétion acide. Le syndrome de Zollinger Ellison s'accompagne fréquemment d'une diarrhée chronique volumogénique et avec maldigestion lipidique (stéatorrhée).

2.1.2. La faiblesse de la défense de la paroi par rapport à **un environnement dangereux** (ions H⁺, pepsine, acides biliaires) est probablement à la base de l'ulcérogénèse dans la plupart des cas.

Schématiquement à l'état normal la paroi se défend contre son environnement dangereux de la façon suivante :

- **couche de mucus adhérente** : la couche de mucus adhérente à la muqueuse associée à la **sécrétion de bicarbonate** permet d'obtenir un gradient de pH, de ce fait la couche de mucus la plus proche des cellules de revêtement est à un état proche de pH 6 ou 7. La sécrétion de mucus et de bicarbonates est stimulée par les **prostaglandines**.
- **la réparation est rapide** en cas de lésion ; le renouvellement cellulaire s'effectue en moyenne en 4 jours.
- **le flux sanguin muqueux** est abondant, il permet d'amener l'oxygène de l'énergie et favorise la sécrétion de bicarbonate.

L'affaiblissement de ces différents facteurs peut être en cause dans l'ulcérogénèse sans qu'il soit possible de démontrer aujourd'hui la part respective de chacun d'eux.

2.2. L'ULCERE AIGU OU ULCERE DE "STRESS" EST UN CAS PARTICULIER :

L'ulcère aigu correspond à une **agression aiguë**. Le cycle évolutif est rapide : l'apparition peut se faire en quelques heures et la cicatrisation en quelques jours.

2.2.1. Agression exogène :

- alcool : absorption importante, massive
- aspirine même à faible dose (dose dite "anti-agrégante")
- **anti-inflammatoires non stéroïdiens**
- les corticoïdes sont peu ulcérogènes, par contre ils peuvent aggraver un ulcère chez un patient déjà ulcéreux et favorisent une complication

2.2.2. Cause endogène :

- **choc, hypoxie, diminution des apports énergétiques, troubles métaboliques** (troubles de l'équilibre acide base - insuffisance rénale). L'ensemble de ces derniers facteurs peut modifier considérablement les **facteurs de défense** en les affaiblissant et peuvent être responsables de l'ulcérogénèse aiguë (période post-opératoire, réanimation).

2.3. ULCERE CHRONIQUE : base de la **maladie ulcéreuse duodénale (MUD)** habituelle, qui consiste en une **véritable affection chronique récidivante**. L'étiopathogénie se précise aujourd'hui. L'approche psychosomatique : le rôle du "stress ressenti" sur une personnalité prédisposée était évoqué sur des bases de l'expérience clinique : cette conception a été fortement mise à mal par la découverte du rôle d'HP.

2.3.1. Facteurs génétiques : on note des ulcères duodénaux dans la famille des patients atteints d'ulcère dans 20 % des cas. On ne possède cependant aucune base de génétique moléculaire pour confirmer cette hypothèse.

2.3.2. Rôle d'*Helicobacter pylori* (HP) :

Ce rôle s'est précisé ces dix dernières années dans la pathologie de l'ulcère duodénal et gastrique ; cette conception a révolutionné les idées sur l'ulcérogénèse et la thérapeutique de l'affection.

La connaissance des mécanismes d'attaque et de défense classique développés en 2.1. reste nécessaire car elle trouve sa place même si l'agent causal initialisant les processus a changé. Il reste actuellement peu de place à l'ancienne conception de maladie psychosomatique qui a longtemps prévalu.

2.3.2.1. Microbiologie :

***Helicobacter pylori* (HP)** est une bactérie GRAM négatif, spiralée, munie de flagelles ; elle est **microaérophile** donc vivant sous faible tension d'oxygène. (A l'air naturel il y a mort rapide de la bactérie). Cette bactérie, d'évolution phylogénique ancienne, a de nombreux variants génomiques bénéficié d'une adaptation à cette niche écologique tout à fait particulière en **milieu acide**. Elle a un métabolisme aérobie et anaérobie. Elle possède **un cycle de l'urée** avec une **uréase** en quantité importante. L'hydrolyse de l'urée conduit à la formation d'ammoniaque $\text{NH}_3 + \text{CO}_2$. Elle a une **spécificité d'hôte** : l'homme et quelques primates ; elle peut se déplacer dans le **mucus gastrique** (flagelles) sa niche écologique. Elle peut **adhérer (adhésines) aux cellules de l'épithélium muqueux** (sécrétant le mucus) qui recouvre la paroi gastrique entre les glandes. Son adhésion entraîne la **réaction inflammatoire** dans la muqueuse. La localisation préférentielle est l'**ANTRE** mais il peut y avoir colonisation du fundus et du **duodénum proximal** (lorsqu'il existe une métaplasie gastrique à ce niveau). Au niveau du mucus il y a un gradient de pH grâce à l'interaction mucus-bicarbonate. L'ammoniaque produit grâce à l'uréase tamponne également le milieu ; à la surface de l'épithélium la **survie bactérienne est donc possible**. Il existe de

.nombreuses **souches** dont le pouvoir pathogène est variable (l'interaction hôte/agent pathogène intervient aussi dans la pathogénicité).

2.3.2.2. Réaction inflammatoire et immunitaire :

Au niveau de l'antré, l'infestation conduit à une **gastrite antrale de type B** (parfois visible endoscopiquement avec inflammation et érosion de l'antré).

En poussée **l'inflammation est dite active** lorsqu'elle s'accompagne d'une infiltration par des **polynucléaires neutrophiles** en quantité variable ; l'évolution chronique conduit à une **gastrite chronique** ; au fil des années la gastrite chronique s'accompagne d'une diminution du nombre des glandes (**atrophie**) et souvent d'une **métaplasie de type intestinal** à partir de laquelle peut se développer le **cancer gastrique**.

Dans **l'ulcère duodénal** HP et la gastrite prédominent dans l'antré avec extension au fundus au fil des années d'évolution. Dans **l'ulcère gastrique** la bactérie est localisée dans l'antré mais aussi dans le **fundus**, siège lui aussi d'une gastrite chronique atrophiante très progressive dans le temps (plusieurs années).

La **réaction immunitaire** cellulaire est inefficace pour faire disparaître l'infestation ; la réaction humorale existe avec apparition d'anticorps de type IgA et IgG inefficace également (**diagnostic sérologique possible**). La recherche actuelle est très centrée sur la mise au point d'un **vaccin**.

2.3.2.3. Ulcérogénèse et HP

Très schématiquement HP possède une **action inhibitrice sur les cellules D** de la muqueuse qui sécrètent la **somatostatine** puissant inhibiteur (endocrine, paracrine et neurocrine) des cellules G qui sécrètent la **gastrine** des cellules pariétales sécrétant l'acide. La levée de ces freins aboutit à un certain degré de libération de la **gastrine** (hypergastrinémie modérée, post-prandiale notamment) et un état inconstant de l'hyper acidité, éléments retrouvés classiquement chez les **ulcéreux duodénaux** alors qu'une hypo-acidité (gastrite fundique atrophique) prévaut dans **l'ulcère gastrique**. Dans l'ulcère duodénal l'inflammation et l'hyper acidité provoquent une métaplasie gastrique du duodénum proximal (bulbe duodénal) ; la **réaction inflammatoire gagne le duodénum** : l'ulcère peut apparaître dans le bulbe. De nombreux médiateurs de l'inflammation interviennent mais dans l'immédiat aucune connaissance suffisante ne permet une conclusion susceptible de modifier la conduite clinique par une action sur ces médiateurs.

2.3.2.4. Epidémiologie :

Plus de 90 % des ulcères duodénaux et 70 % des ulcères gastriques sont porteurs d'HP. Les **autres facteurs étiologiques** sont la toxicité des **AINS**, la **maladie de Zollinger Ellison** (rare) ou l'existence d'une **inflammation d'autre origine (maladie de Crohn rare à ce niveau)**. Dans la population générale HP est prescrit avec une prévalence nettement supérieure à celle de l'ulcère ; près de 30 à 40 % de la population est contaminée après 50 ans ; cette contamination tente

à décroître dans les pays occidentaux ; la contamination se fait surtout dans **l'enfance** ; elle est faible ensuite ; elle dépend des **conditions d'hygiène** et des facteurs **socio-économiques**. Dans les pays à bas niveau d'hygiène la contamination de la population est de 90 %. Dans les pays occidentaux, la fréquence d'HP diminue avec la diminution d'incidence dans les nouvelles générations.

Des **cofacteurs** interviennent sans doute dans l'ulcérogénèse : ils sont en cours d'identification : insuffisance de la réaction de l'hôte, défense insuffisante de la paroi ou facteur lié à la virulence de l'agent pathogène qui comporte une grande variabilité génotypique (nombreuses études en cours).

2.3.2.5. L'éradication d'HP par un traitement adapté (nombreuses études cliniques) **prévient très largement la fréquence des récurrences ulcéreuses de la MUD**. Le taux de guérison considéré comme définitif dépasse 90 % des cas. La MUD devient aujourd'hui, au moins en partie, une maladie infectieuse susceptible d'être traitée par antibiotiques. Elle pourrait être prévenue dans l'avenir par une vaccination. En France du fait de la résistance accrue aux antibiotiques (prescription trop importante) le taux d'éradication n'attend pas 90 % mais seulement 70 à 80 %.

2.3.3. Les AINS peuvent créer des ulcères aigus mais aussi des **ulcères chroniques**.

3. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DE LA MALADIE ULCEREUSE :

L'épidémiologie de l'ulcère duodéal s'est profondément modifiée en dix ans. La prévalence était élevée en Occident puisque près de **5 à 6 % de la population** était atteinte un jour d'un ulcère duodéal (10 % de statistique d'autopsie). Dans les années 90, l'incidence annuelle se réduite de plus en plus (40.000 nouveaux cas en France/an). L'ulcère duodéal était au moins 4 fois plus fréquent que l'ulcère gastrique ; le **sex ratio** était de 4/1 pour l'ulcère duodéal avec une prédominance masculine très nette : **ces chiffres se sont maintenant égalisés pour la fréquence et le sex ratio**.

4. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Sur le plan clinique, l'affection est chronique et récidivante.

4.1. PRESENTATION CLINIQUE :

4.1.1. Syndrome ulcéreux : 30 % des cas. Il se traduit par des épigastralgies à type de **crampes**. Ces crampes sont rythmées par les repas et surviennent **3 à 4 heures** après le repas ; ces crampes sont **calmées** par l'alimentation. Les douleurs durent de plusieurs jours à plusieurs semaines et l'évolution est classiquement **périodique** avec deux poussées par an.

4.1.2. Les variantes symptomatiques : elles varient essentiellement selon la douleur, selon la localisation : les douleurs sont plus rarement au niveau de l'hypochondre droit ou péri-ombilicale, parfois à projection dorsale (rare) :

- à type de brûlures ou de gêne en dehors des repas.
- à type de dyspepsie.
- il peut exister des formes hyperalgiques

4.1.3. Les ulcères asymptomatiques :

- peuvent se rencontrer à tout âge.
- on les rencontre volontiers chez les **personnes âgées** après l'âge de 60 ans (plus de 35 % des cas)
- chez les **diabétiques**
- chez les malades prenant des **anti-inflammatoires non stéroïdiens**.

4.1.4. L'interrogatoire a une valeur d'orientation. L'examen clinique est normal.

4.2. LES COMPLICATIONS peuvent être **révélatrices** :

4.2.1. hémorragie responsable d'anémie aiguë brutale avec habituellement extériorisation sous forme d'hématémèse ou de méléna cf. hémorragie digestive).

4.2.2. perforation, syndrome douloureux aigu brutal avec signes chirurgicaux au niveau de la partie supérieure de l'abdomen. La radio de l'abdomen sans préparation montre en général un croissant gazeux sous les coupes diaphragmatiques.

4.2.3. sténose : les douleurs sont en général modifiées, moins typiques. Il y a apparition de **vomissements**, ces vomissements sont tardifs après le repas et peuvent être responsables de déshydratation et de **troubles ioniques** : alcalose, hypochlorémique et hypokaliémique par perte d'ions H⁺, de chlore et de potassium.

5. DIAGNOSTIC :

5.1. Il se fait par la fibroscopie sauf en cas de suspicion de perforation ou cet examen est contre-indiqué. Le transit oesogastroduodénal baryté n'a pratiquement plus d'indication.

L'ulcère est retrouvé dans plus de 90 % des cas dans le bulbe duodénal, rarement en D₁, D₂, D₃.

CYCLE EVOLUTIF

- **L'ulcère rond** ou ovalaire dans 65 % des cas caractérise bien la **forme jeune de la maladie**.
- **L'ulcère stellaire ou irrégulier** est visible dans 10 % des cas, en général il correspond à une maladie ulcéreuse ancienne.
- **L'ulcère salami** est constitué par une petite dépression localisée de la paroi avec des érosions en son sein. Il représente 8 % des cas.
- **L'ulcère linéaire** est un ulcère de forme fissuraire accompagné d'un bourrelet autour de la fissure; il est observé dans environ 17 % des cas. Cette forme est relativement résistante au traitement médical et met du temps à se cicatrifier (souvent plusieurs mois).

Les biopsies pour étude histopathologique classique sont inutiles sauf dans les ulcères survenant au niveau du deuxième, troisième et quatrième duodénum, toujours à considérer comme suspects car correspondant souvent à une tumeur ulcérée. **L'ulcère du bulbe duodénal ne dégénère jamais en cancer.**

Limites de détection de la fibroscopie :

La lésion peut être cachée dans des plis inflammatoires ; elle est difficile à voir en cas de sténose du pylore. Par ailleurs les ulcères de la base du bulbe sont parfois difficiles à mettre en évidence. La sensibilité de la fibroscopie est **très élevée+++** mais non de 100 %.

Lésions associées :

- antrite fréquemment associée, parfois érosive.
- œsophagite de reflux observée chez 10 % des ulcéreux duodénaux.

5.2. RECHERCHE D'HELICOBACTER PYLORI (HP) : aujourd'hui indispensable.

Plusieurs méthodes existent :

5.2.1. Méthodes invasives : elles nécessitent des biopsies faites au cours de l'endoscopie diagnostique dans l'antra gastrique.

- **Uréase test** : grâce à l'**uréase** contenue dans HP, des prélèvements biopsiques sur milieu approprié à base d'urée provoquent un virage colorimétrique rapide en quelques heures (1 à 3 heures) par l'ammoniaque libéré, Ex : CLOTEST[®] ; PYLOROTEK[®]
- **Histopathologique** : reconnaissance de la bactérie dans le mucus sur étude biopsique **avec coloration adaptée+++** (ou étude immunohistochimique). L'histopathologie renseigne également sur l'infiltration en polynucléaires de la muqueuse (gastrite chronique active), l'état d'atrophie ou de dysplasie de la muqueuse.
- **Culture** de biopsies : inutile au diagnostic mais nécessaire en cas de résistance du germe au traitement usuel (antibiogramme).
- Caractérisation par biologie moléculaire (PCR) : réservée aux travaux de recherche clinique. Pas d'utilité pratique.

5.2.2. Méthodes non invasives :

- **Sérologie** : les tests actuels nécessitent un délai de réponse supérieur aux autres tests. Des tests rapides sont en cours d'étude. Ils doivent améliorer leur sensibilité et leur spécificité
- **Test respiratoire par urée marqué au C¹³** : le C¹³ est un isotope stable donc non radioactif : le marquage de l'urée (urée C¹³) permet l'ingestion et la réalisation d'un test simple respiratoire : recherche de CO₂ marqué au C¹³ dans l'air expiré (grâce à la dégradation par l'uréase d'HP). Le CO₂ marqué au C¹³ est dosé par spectrométrie de masse en laboratoire spécialisé.

En pratique médicale courante, l'**étude histopathologique pour recherche d'HP**, et l'**uréase test** sont les méthodes les plus utilisées car liées à l'acte endoscopique nécessaire au diagnostic d'ulcère. Le contrôle d'éradication peut être effectué par un test non invasif tel le test

respiratoire au C¹³. La sérologie ne sert pour l'instant qu'aux études épidémiologiques : ses **indications en diagnostic sont très rares** (hémorragie digestive par exemple).

5.3. L'ETUDE DE LA SECRETION ACIDE (tubage gastrique) avec étude de la sécrétion basale et étude de la sécrétion stimulée par pentagastrine n'a pas d'indication au point de vue diagnostique ; le **tubage gastrique** peut être effectué en cas d'ulcère récidivant, **non contrôlé par traitement médical**, faisant suspecter notamment un **syndrome de Zollinger Ellison** et dans le cadre d'un bilan pré-opératoire. La pH-métrie de 24 heures intragastrique est plus rarement pratiquée. Elle est parfois utile pour ajuster une thérapeutique médicamenteuse chez les personnes résistantes aux agents anti-sécrétoires aux doses habituelles et notamment dans le syndrome de Zollinger Ellison.

Diagnostic du syndrome de Zollinger Ellison (affection très rare)

Il repose sur des données biologiques évocatrices :

- débit acide basal ≥ 15 mmol/h non stimuable par la PENTAGASTRINE
- (c) acide basal ≥ 100 mmol/l dans 2 échantillons consécutifs
- /de la gastrinémie sérique basale parfois à des taux très élevés.
- test de provocation par la **sécrétine IV avec réponse paradoxale** : Stimulation de la gastrinémie et de la sécrétion acide basale qui s'élève au lieu de s'abaisser (étude simultanée de la sécrétion acide et de la gastrinémie).

6. EVOLUTION NATURELLE (NON TRAITEE) :

6.1. L'EVOLUTION EST PERIODIQUE, l'ulcère cicatrise spontanément en quelques semaines et **récidive**. Il existe des variantes évolutives. Classiquement il existe deux poussées par an, au printemps et à l'automne, mais certains patients font une seule poussée ; il arrive que les poussées soient espacées de plusieurs années ; la poussée est très rarement unique dans la vie d'un patient. A l'inverse, certains patients font plusieurs poussées annuelles.

6.2. COMPLICATIONS :

Elles peuvent atteindre 10 % de prévalence dans la vie d'un ulcéreux. La complication la plus fréquente est l'**hémorragie aiguë**.

6.3. ULCERE DUODENAL VIEILLI :

L'ulcère vieilli voit sa forme se modifier. Au sein du bulbe duodénal l'ulcère est parfois difficile à voir car le bulbe est scléreux, déformé avec une taille diminuée. L'ulcère est difficile à cicatrifier. Cet état favorise la **sténose pylorique**.

7. TRAITEMENT MEDICAL :

7.1. LES OBJECTIFS :

- soulager rapidement les douleurs.
- accélérer la cicatrisation.

- prévenir les **rechutes** caractéristiques de la maladie ulcéreuse.
- prévenir les complications.

7.2. TRAITEMENT CLASSIQUE DE LA POUSSEE ULCEREUSE :

Il repose sur les antisécrétoires. Le traitement médical ne cause plus guère de problèmes

7.2.1. Les médicaments classiques :

• **Les antisécrétoires** sont constitués par la classe des inhibiteurs, la classe des **antagonistes** des récepteurs H2 de l'histamine.

- cimétidine (TAGAMET[®])
- ranitidine (AZANTAC[®], RANIPLEX[®])
- famotidine
- nizatidine

• **Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons** : agents antisécrétoires les plus puissants

- omeprazole (MOPRAL[®])
- pantoprazole (INIPOMP[®])
- lansoprazole (LANZOR[®])
- rabeprazole (PARIET[®])
- esomeprazole (INEXIUM[®])

• **Les agents protecteurs de la muqueuse :**

- le **sucralfate** (ULCAR[®]) : forme en milieu acide un polyanion, très adhésif et tapissant l'ulcère. Il protège l'ulcère de l'agression acidopeptique.

- les **prostaglandines - PGE1 Misoprostol[®]**, sont peu utilisés car provoquant des effets secondaires (diarrhée notamment) sauf dans la prévention des ulcères créés par la prise des AINS (cf. complication des AINS).

7.2.2. Traitement d'attaque :

7.2.2.1. Règles hygiéno-diététiques (toujours en vigueur)

- le **tabac** favorise la survenue de l'ulcère, favorise les récurrences et allonge le délai de cicatrisation. **La suppression du tabac est donc la règle essentielle.**

- le vin à consommation inférieure à 0,5 litre de vin à 10° par 24 heures n'est pas contre-indiqué.

- l'alimentation peut être normale.

- l'aspirine et les AINS sont contre-indiqués sauf si leur indication prime sur la contradiction. Si leur emploi est décidé, un traitement d'attaque anti-ulcéreux doit être prescrit même en l'absence de douleur ou d'ulcère évolutif en endoscopie.

7.2.2.2. Le traitement d'attaque ancien - Posologie – Durée :

- Ranitidine : **1 comprimé à 300 mg** en 1 prise après le repas du soir (meilleure efficacité pharmacoclinique) pendant **6 semaines**.

- Oméprazole : **1 comprimé à 20 mg** le matin pendant **4 semaines**.

NB : Les **anti-acides** type Maalox® ont simplement une **action neutralisante** et non antisécrétoire. Leur durée d'action est d'environ 1 heure. Ils soulagent la douleur. Ils sont prescrits les premiers jours au moment de la douleur en attendant l'effet des antisécrétoires habituellement actifs en quelques jours.

7.2.3. La prévention des rechutes et des complications :

Les **rechutes** sont caractéristiques de la MUD : 70 % des patients rendent dans l'année sur le mode symptomatique ou asymptomatique. Pratiquement 100 % des patients on récidivé dans les 4 ans.

• **Stratégie par traitement d'entretien** (traitement de "fond)

Ce traitement d'entretien, au minimum maintenu 5 ans, comporte **la moitié de la dose du traitement d'attaque**. Ex : ranitidine 150 mg/jour. En ce cas la récurrence (symptomatique ou non) est inférieure à 20 % par an et le taux de prévalence des complications passe de 10 à 1 % si le traitement est poursuivi. Ce traitement dit d'entretien reste seul valable si il y a échec des traitements actuels pour l'éradication d'HP.

7.3. STRATEGIE D'ERADICATION D'HP = TRAITEMENT reconnu efficace en 1995 (Conférence de Consensus avec révision 1999).

Elle remplace la stratégie précédente aujourd'hui dont les indications sont limitées aux rares cas où HP n'est pas retrouvé ou résistant aux traitements antibiotiques .

7.3.1 Définition de l'éradication : disparition d'HP de l'estomac **au moins quatre semaines** après l'arrêt de tout traitement antibiotique et/ou antisécrétoire (auparavant on peut n'avoir qu'un effet temporaire dit de CLAIRANCE).

- De très nombreux travaux montrent la très faible prévalence des rechutes ulcéreuses après éradication d'HP.
- Une preuve de l'infection est exigée avant de débiter le traitement (histologie et/ou test à l'uréase).

7.3.2 Le traitement :

Une triple thérapie pendant **7 jours** est nécessaire pour obtenir une éradication dans plus de 90% des cas : **IPP à double dose associé à deux antibiotiques actifs si l'acidité** est contrôlée par l'IPP ; l'association amoxicilline et macrolides est l'antibiothérapie la plus efficace.

L'association optimum conseillée est aujourd'hui (7jours de traitement complet):

Ex : . OMEPRAZOLE : 40 mg en une prise Ex : (MOPRAL® comprimé à 20 mg)
 . AMOXICILINE : 1 g x 2 Ex : (CLAMOXYL® gellule à 500 mg)
 . CLARYTRHOMYCINE : 500 mg x 2 Ex : (ZECLAR® comprimé à 250 mg)

* d'autres protocoles de **triple thérapie** existent avec un IPP et d'autres antibiotiques surtout utilisés en cas de résistance aux précédents (METRONIDAZOLE ou TETRACYCLINE...). Des biopsies pour **mise en culture** sont alors très souhaitables.

• En pratique : l'éradication est évidemment choisie aujourd'hui en **première intention en trithérapie**. Le traitement de **7 jours complets** suivi scrupuleusement est **suffisant** : mais l'observance du malade doit être parfaite.

• Il faut noter avec la trithérapie des **effets secondaires** : nausées, goût métallique dans la bouche, diarrhée. Ces effets secondaires (non rares) associés à la prise de nombreux comprimés peuvent poser des problèmes **d'observance** de traitement qui oblige soit à changer la trithérapie, soit à revenir au traitement classique si le traitement n'est pas correctement suivi. **En cas de mauvaise observance : la réinfection par HP** est fréquente et la **prévention de la rechute n'est plus assurée**.

7.3.3. Contrôle de l'éradication :

• Si l'**observance** est une cause d'échec, la **résistance primaire** de certaines souches aux antibiotiques même les plus actifs est la seconde cause d'échec. Le tabagisme est également une cause.

En théorie, le contrôlé de l'éradication est souhaitable par un test respiratoire C¹³ non invasif. Si l'éradication n'est pas obtenue des biopsies sous endoscopie pour mise en culture sont très préférables à un traitement probabiliste (antibiotique guidé par un antibiogramme). L'Amoxiciline est rarement la source de résistance.

En pratique, le contrôle de l'éradication est recommandée surtout dans les circonstances suivantes :

- **persistance de symptômes** 1 mois après le traitement,
- **complications** (hémorragie ...)
- **maladie grave associée**

- malade nécessitant des **anticoagulants** ou des **AINS** y compris aspirine même à faible dose
- enfin, s'il y a eu antérieurement une **tentative d'éradication** dans le passé et réapparition de douleurs.

Les antibiotiques souvent efficaces en **deuxième ligne** : IMIDAZOLES (Ex : FLAGYL) – TETRACYCLINES – RIFABUTINE.

En cas de résistance, on préfère une **TRITHERAPIE sur 10 à 14 jours**.

En cas d'éradication, la réinfection est rare.

Le traitement anti-sécrétoire (IPP) sur 4 semaines au total (3 semaines IPP simple doseEx. OMEPRAZOLE 20 mg) n'est pas nécessaire aujourd'hui, sauf chez les **malades plus à risque cités précédemment** et dans le cas d'ulcère gastrique comme nous le verrons.

8. TRAITEMENT CHIRURGICAL

8.1. LES MOYENS :

La vagotomie peut être **tronculaire, sélective** ou **hypersélective**. En cas de vagotomie tronculaire ou sélective il faut une intervention favorisant la vidange gastrique et il est effectué le plus souvent une **pyloroplastie** ; la **vagotomie avec antrectomie** est une intervention plus efficace sur la fréquence des récurrences mais donne plus d'effets secondaires digestifs du fait de la résection gastrique partielle. La vagotomie hypersélective ne donne pratiquement pas d'effet secondaire mais le taux de récurrences de l'ulcère est de 15 à 20 % après plusieurs années.

8.2. LES INDICATIONS :

• Formes non compliquées :

Les indications sont réservées **aux rechutes fréquentes, invalidantes malgré le traitement médical** : cette circonstance est devenue exceptionnelle.

• Formes compliquées :

Echec du traitement médical d'urgence : intervention en urgence en cas d'absence de contrôle d'une hémorragie digestive ; intervention en urgence après échec de la méthode d'aspiration gastrique (Taylor) après perforation : simple traitement de la complication sans exérèse ni vagotomie (traitement médical ensuite en post-opératoire).

Au total, les indications du traitement chirurgical **se raréfient** considérablement avec les possibilités offertes par le traitement médical actuel.

ULCERE GASTRIQUE

J. FOURNET

Les ulcères gastriques (UG) primaires sont nettement plus rares que les ulcères duodénaux, mais le nombre des **ulcères gastriques secondaires** aux prises médicamenteuses (aspirine, AINS) est fréquent : le ratio de l'ulcère duodéal à l'ulcère gastrique est voisin de 1 actuellement.

1. LOCALISATION - PHYSIOPATHOLOGIE – ETIOPATHOLOGIE :

1.1. LES ULCERES GASTRIQUES DE TYPE I (70%) :

Ils sont les plus nombreux et concernent une population âgée souvent ≥ 70 ans. Ils sont relativement proximaux et atteignent avec prédilection la **petite courbure gastrique** (notamment dans la région angulaire) +++ , très rarement les faces ou la grande courbure.

On retrouve les mêmes facteurs étiopathogéniques que dans les ulcères duodénaux avec la particularité de l'association à une gastrite chronique (type A.B. le plus souvent) ; cette gastrite chronique favorise l'**hypochlorhydrie** fréquemment retrouvée chez ces patients (la sécrétion acide et pepsique persistante est cependant nécessaire à l'apparition de l'ulcère : l'achlorhydrie est théoriquement incompatible avec l'ulcère). Les AINS et l'aspirine jouent un rôle important dans leur survenue. **Helicobacter pylori** est associé à l'ulcère gastrique de type I dans 70% : son rôle est reconnu mais moins d'études ont été réalisées que dans l'ulcère duodéal..

1.2. LES ULCERES GASTRIQUES DE TYPE II (15%) :

Ils sont souvent multiples et liés à la stase gastrique en cas de sténose pyloro-biliaire.

1.3. LES ULCERES GASTRIQUES DE TYPE III (15%) :

Ils sont situés par définition à moins de 2cm du pylore. Leur pathogénie est identique à celle des ulcères duodénaux. Ils s'accompagnent assez souvent d'une hypersécrétion acide. HP est l'agent étiologique.

2. CLINIQUE : ETUDE / ULCERE DUODENAL : (COMPARAISON)

LES ELEMENTS DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES SONT IDENTIQUES. ON NE CONSIDERE ICI QUE LES DIFFERENCES +++ (La question U.D. est le modèle de structuration de la question pour U.G.).

2.1. POUSSEES ULCEREUSES : Les symptômes sont sensiblement identiques. La douleur est classiquement plus précoce après les repas.

La cicatrisation de l'ulcère gastrique, un peu plus lente que celle de l'ulcère duodéal, est obtenue en 2 mois dans la majorité des cas. Elle est d'autant plus longue à obtenir que **l'ulcère est volumineux** ; un âge supérieur à 65 ans et une consommation excessive d'alcool ou de tabac sont aussi des **facteurs** de retard. Lorsque l'ulcère persiste à la 12ème semaine, la poursuite du traitement médical permet encore d'espérer la cicatrisation mais le taux de récurrence est alors très élevé. Dans le cas où la cicatrisation ne peut être obtenue, diverses explications doivent être recherchées avant de conclure à un ulcère rebelle ou résistant, telles que "mauvaise compliance" au traitement, une non-correction du **facteur étiologique** de l'ulcère (HP ou AINS) ou une **lésion de nature néoplasique**. On ne parle de résistance qu'en cas de non cicatrisation de l'ulcère au terme de 4 mois de traitement ; on parle de non éradication si HP persiste.

2.2. RECIDIVE :

L'ulcère gastrique a un taux de récurrence clinique **inférieur** à celui de l'ulcère duodéal (**50% dans les 2 premières années**) mais son taux de récurrence asymptomatique est identique. La lésion anatomique réapparaît au siège de l'ulcère initial, généralement de plus petite taille. Le risque de récurrence serait légèrement supérieur chez les patients ayant un ulcère duodéal associé.

2.3. EVOLUTION A LONG TERME :

Le devenir de l'ulcère gastrique est moins bien connu que celui de l'ulcère duodéal. Au delà de 10 ans d'évolution, un ulcéreux sur 2 en moyenne ne souffre plus.

2.4. AUTRES DIFFERENCES ESSENTIELLES AVEC L'ULCERE DUODENAL :

2.4.1. un cancer ulcéré peut avoir une présentation endoscopique voisine, voire identique : **les biopsies endoscopiques multiples** sont indispensables pour ne pas méconnaître un **cancer ulcéroforme**, parfois identique dans sa présentation macroscopique. Il s'agit du point clé de cette question d'autant plus que le cancer ulcéroforme peut être un **cancer encore limité** de très bon pronostic (il se révèle plus tôt du fait de la douleur ulcéreuse). Le taux de guérison dépasse 95 % en ce cas.

2.4.2. pour les mêmes raisons que 2.4.1. la cicatrisation de l'ulcère gastrique doit être contrôlée en fin de traitement par une endoscopie avec biopsies (+ recherche HP).

2.4.3. le traitement médical est le même (Trithérapie : IPP + les 2 antibiotiques 7 jours) mais la cicatrisation étant plus lente **il faut traiter pendant 4 à 6 semaines** selon la taille de l'ulcère **avec IPP simple dose** (Ex. OMEPRAZOLE 20 mg).

2.4.4. l'ulcère gastrique peut exceptionnellement se canceriser (≤ 3%), ce qui n'est **pas le cas de l'ulcère duodéal**. La récurrence symptomatique est donc contrôlée par l'endoscopie à chaque poussée.

2.4.5. en cas d'ulcère résistant les mêmes règles de traitement d'éradication que pour l'ulcère duodénal sont à maintenir, mais le traitement est plus rapidement chirurgical que dans l'ulcère duodénal.

Type d'intervention : gastrectomie des 2/3 ou vagotomie avec ulcérectomie plus rarement. (la nécessité de l'excision de l'ulcère est admise que dans le cas de l'ulcère gastrique en raison du risque de cancer).

2.5. PRONOSTIC :

Les complications hémorragiques, perforatives et sténosantes de l'ulcère gastrique sont en proportion aussi fréquentes que celles de l'ulcère duodénal. Toutefois, la mortalité est supérieure dans la localisation gastrique en raison de l'âge plus élevé des malades.

2.6. SURVEILLANCE :

La surveillance de l'ulcère gastrique est **endoscopique** : initialement et après 6 à 8 semaines de traitement, une endoscopie s'impose ; elle permet des biopsies sur les berges de l'ulcère ou sa cicatrice et à distance, où des lésions de gastrite et de dysplasie peuvent être observées. Par la suite, cette surveillance endoscopique doit être appliquée lors de chaque poussée et annuellement.

LES COMPLICATIONS DIGESTIVES DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (AINS)

J. FOURNET

La relation entre la prise d'AINS et la survenue de **lésions** gastro-duodénales est définitivement établie.

1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1.1. LA PREVALENCE DES SYMPTOMES DIGESTIFS (associés ou non à des lésions pariétales gastroduodénales) est de 20 à 30 % chez les patients sous AINS.

1.2. SOUS AINS, LE RISQUE RELATIF d'ulcère gastrique est de 4 à 5, il est de 2,5 à 3 pour l'ulcère duodéal, de 6 pour la perforation, il avoisine 3 pour l'hémorragie digestive ; le risque relatif de décès lié à une complication digestive est de 7 à 8. Par rapport à l'importance de la consommation d'AINS ces complications sont assez rares. Néanmoins, leur nombre absolu constitue un problème important d'effet iatrogène.

1.3. L'INCIDENCE DES LESIONS AUGMENTE AVEC L'AGE, surtout après 60 ans, indépendamment du sexe. La plus grande fréquence de cas féminins observée dans la plupart des séries de lésions sous AINS est liée au plus grand nombre de femmes exposées au risque (affections rhumatologiques).

1.4. LE RISQUE EST MAJORE PAR L'EXISTENCE D'ANTECEDENTS ULCEREUX. L'utilisation des AINS est normalement contre-indiquée chez l'ulcéreux sauf indication impérative et en ce cas sous couvert d'un traitement préventif (cf. traitement préventif).

1.5. LE RISQUE DE LESIONS ne semble pas différent selon le type ni la voie d'administration des AINS. Le risque est maximal pendant le premier mois puis diminue progressivement ; **il est dose-dépendant et augmenté par l'association de deux AINS ou l'association à l'aspirine ou à un corticoïde.**

Facteurs de risque de lésions gastro-duodénales
<ul style="list-style-type: none">- Age > 60 ans- Antécédents ulcéreux- Association<ul style="list-style-type: none">• de plusieurs AINS• AINS-aspirine• AINS-corticoïdes

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Prescription récente (< 1 mois)- Forte posologie |
|--|

2. PHYSIOPATHOLOGIE :

2.1. LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES intervenant dans la genèse des lésions gastro-duodénales des AINS restent encore incertains en dépit de très nombreux travaux.

Le rôle toxique essentiel s'exerce par **voie systémique**. Il fait intervenir d'une part une inhibition de la **cyclo-oxygénase** avec blocage de la synthèse des prostaglandines endogènes, d'autre part une déviation métabolique vers la voie de formation des leucotriènes C4 et D4 douées de propriétés vasoconstrictives potentiellement génératrices de radicaux libres. Le déficit de synthèse des prostaglandines endogènes a pour conséquence une **réduction des différents mécanismes de défense de la muqueuse gastro-duodénale**, représentés par la sécrétion de mucus, des ions bicarbonate et du surfactant ; la protection de la muqueuse est également assurée par le flux sanguin muqueux et la rapidité du turn-over cellulaire. Contrairement à **l'aspirine**, les AINS exerceraient un rôle **toxique local relativement accessoire** par contact direct. Le fait que la nocivité des AINS s'exerce essentiellement par **voie systémique** explique leur toxicité pour la muqueuse digestive, **quelle que soit leur voie d'administration**.

2.2. L'HISTOIRE NATURELLE des lésions muqueuses induites par les AINS reste mal élucidée.

Les lésions induites par les AINS siègent plus **souvent dans l'estomac** et la **région pylorique** qu'au niveau du duodénum. Les lésions superficielles à type de **pétéchies** ou **d'érosions** multiples gastriques ou duodénales sont très fréquentes et intéressent **plus de 50 %** des sujets dans certaines études. Les ulcérations uniques ou multiples sont plus rares mais elles sont à l'origine de la plupart des complications graves. Les lésions muqueuses peuvent guérir spontanément même en cas de poursuite du traitement, ce qui suggère l'acquisition d'une **tolérance** acquise, illustrant le concept de **cytoprotection adaptative de la muqueuse**.

3. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

3.1. LES SYMPTOMES D'INTOLERANCE DIGESTIVE HAUTE sont le plus souvent des épigastralgies à type de crampes ou de brûlures et des troubles dyspeptiques à type de nausées ou de ballonnements. Ces signes n'ont pas de valeur prédictive d'existence de lésions anatomiques ou de l'imminence d'une complication hémorragique ou à type de perforation. Ces symptômes peuvent s'amender spontanément ou sous l'influence d'un traitement, mais, dans 10 % des cas environ, ils imposent l'arrêt du traitement vu l'importance; ces symptômes ne sont **pas toujours corrélés aux lésions gastro-duodénales**.

3.2. HEMORRAGIES DIGESTIVES ET PERFORATIONS :

On admet que l'incidence des hémorragies macroscopiques est de 1 pour 6 000 à 10 000 prescriptions d'AINS et qu'**un tiers de l'ensemble des hémorragies digestives hautes en dehors de l'hypertension portale serait directement imputable aux AINS**. Ces chiffres sont en réalité plus importants si l'on s'intéresse plus particulièrement aux hémorragies attribuées aux ulcérations

gastro-duodénales dans une population de sujets âgés de plus de **60 ans**. Les hémorragies sont en rapport avec des érosions et surtout avec des ulcérations gastriques ou duodénales, uniques ou multiples, survenant dans environ 50 % des cas sans symptôme clinique **prémonitoire**.

De ce fait, la prescription d'AINS chez patients prenant des **anticoagulants** est dangereuse. Bien que les hémorragies soient le plus souvent abondantes, parfois liées à une décapitation artérielle, le pronostic dans les études françaises (à la différence de certaines séries anglosaxonnes) n'est pas différent de celui des hémorragies digestives ulcéreuses non liées aux AINS. Ce pronostic favorable tient probablement pour une part au fait que ces hémorragies artérielles actives ou à fort risque de récurrences (caillot adhérent, vaisseau visible) peuvent être traitées avec succès dans la majorité des cas par un **traitement endoscopique hémostatique** associé au traitement anti-médicamenteux ulcéreux.

La responsabilité des AINS dans la survenue de perforations ulcéreuses explique l'augmentation de fréquence de celles-ci dans la population âgée de plus de 65 ans, contrastant avec leur réduction de fréquence chez le sujet jeune. La perforation complique un ulcère gastrique ou duodéal préexistant et jusque-là asymptomatique dans près de 50 % des cas. Contrairement aux perforations sous corticoïdes dont le pronostic est péjoratif, celles-ci auraient un pronostic identique à celui des perforations spontanées.

4. TRAITEMENT PREVENTIF ET CURATIF DES COMPLICATIONS GASTRO-DUODÉNALES :

4.1. PREVENTION :

La connaissance des risques inhérents à la prise d'AINS impose des mesures préventives générales basées sur une **restriction des prescriptions d'AINS** aux seules indications indispensables. La plupart des études révèlent que, dans près de 50 % des cas, l'indication du traitement par AINS est la maladie arthrosique, qui peut dans la majorité des cas bénéficier d'autres choix thérapeutiques. Les associations de plusieurs anti-inflammatoires (AINS + aspirine ou AINS + corticoïdes) doivent dans la mesure du possible être évitées.

Les essais thérapeutiques préventifs soit chez des volontaires, soit chez des patients soumis aux AINS, ont démontré que :

4.1.1. Les antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine réduisent la fréquence des ulcères duodénaux mais protègent mal **vis-à-vis** des ulcères gastriques. Les **IPP** protègent l'apparition d'ulcère duodéal et gastrique.

4.1.2. Le sucralfate diminue la fréquence des symptômes, mais son effet protecteur vis-à-vis des lésions gastriques ou duodénales n'est pas démontré .

4.1.3. Le misoprostol (analogue synthétique de la **prostaglandine E1**) (400 µg ou surtout 800 µg/jour) abaisse significativement la fréquence des **ulcérations gastriques et probablement aussi des ulcérations duodénales** ; il prévient significativement la **survenue de complications**. Il s'agit des meilleures indications des analogues synthétiques des PGE1 en gastroentérologie. La diarrhée est un effet secondaire possible de cette prescription.

Compte tenu des données actuelles et, en l'absence d'études probantes coût/efficacité, il paraît légitime de réserver ces **traitements aux populations à risque** : patients âgés de plus de 60 ans, voire de **65 à 70 ans, antécédents ulcéreux** et cas où l'affection impose une **association** de plusieurs anti-inflammatoires.

Si une indication impérative impose un traitement AINS chez un ancien ulcéreux il faut éradiquer HP si cela n'a pas été fait et donner un antisécrétoire à dose thérapeutique (traitement d'attaque type IPP) pendant toute la durée du traitement.

4.1.4. Récemment les IPP ont été montrés aussi, voire plus efficaces, ex : OMEPRAZOLE 20 mg, pour prévenir les accidents avec moins d'effets secondaires.

4.2. LE TRAITEMENT CURATIF des UGD non compliqués ou compliqués ne diffère pas de celui de la maladie ulcéreuse classique. Les antisécréteurs puissants (anti-H2 et surtout inhibiteurs de la pompe à protons) constituent le traitement de choix. En cas de poursuite indispensable du traitement AINS, la cicatrisation sous ranitidine semble retardée, notamment dans les ulcères dont le diamètre est supérieur ou égal à 1 cm. Des travaux récents ont démontré que, comparé à la ranitidine, les IPP réduisent le délai de cicatrisation chez les patients poursuivant le traitement par AINS. **Paradoxalement HP ne paraît pas être un facteur favorisant** de l'apparition des complications des AINS. Il n'y a donc pas d'indication actuelle de traitement préventif par éradication d'HP chez les sujets à risque consommant des AINS. Si la complication ulcéreuse apparaît et que la recherche d'HP soit positive, il faut faire un traitement d'éradication. Ce traitement est à effectuer également si le sujet a des antécédents ulcéreux sans éradication.

5. L'APPARITION DES NOUVEAUX AINS :

LES COXIBS, INHIBITEURS SELECTIFS DE LA CYCLOOXYGENASE 2 SE REVELE TRES NETTEMENT MOINS TOXIQUES POUR LA MUQUEUSE DIGESTIVE (CELECOXIB, ROFECOXIB) : une confirmation en pratique courante est nécessaire après les études cliniques initiales (dissociation avec le 1^{er} résultat)

LES COMPLICATIONS OESOPHAGIENNES

La responsabilité des AINS a été suspectée dans la genèse de **sténoses œsophagiennes** à la suite de plusieurs études cas témoins soulignant la fréquence de la prise d'AINS contemporaine de la survenue de la sténose. Les complications s'observeraient chez des patients souffrant de reflux gastro-œsophagien et les AINS joueraient **un rôle aggravant sur l'œsophagite** qui favorise l'évolution sténosante par double mécanisme local et général. Cette complication sévère éventuelle doit inciter à la prudence dans la prescription des AINS chez les patients ayant une

symptomatologie de reflux gastro-œsophagien, surtout s'il existe déjà des **signes d'œsophagite** et si les malades **sont âgés** (passage au stade d'œsophagite de grade III ou IV).

LES COMPLICATIONS INTESTINALES

Les atteintes intestinales des AINS n'ont été reconnues que récemment. La fréquence réelle de cette corrélation reste pour l'instant relativement mal connue.

1. MANIFESTATIONS DIARRHEIQUES :

La diarrhée isolée ou accompagnée de douleurs abdominales est observée chez 5 à 20 % des patients traités par AINS.

2. COMPLICATIONS SUR L'INTESTIN GRELE :

La survenue d'ulcérations souvent multiples est possible, elle est responsable de :

- diarrhée,
- anémie,
- entéropathies exsudatives.

3. COMPLICATIONS COLORECTALES :

Deux études récentes cas témoins ont établi la responsabilité des AINS dans la survenue de perforations et d'hémorragies intestinales et dans la gravité du pronostic des complications de la maladie diverticulaire colique. L'incidence des complications intestinales de la **diverticulose** serait multipliée par deux en cas de traitement par AINS par rapport à une population témoin appariée pour le sexe et l'âge. Plusieurs études ont rapporté des observations de **recto-colite érosive et hémorragique** apparue sous AINS et régressant complètement à l'arrêt du traitement, ce qui suggère que la responsabilité des AINS dans la genèse des lésions était entière ou au moins prédominante.

Dans un même ordre d'idée, des poussées évolutives de **recto-colite hémorragique** ou de **maladie de Crohn** contemporaines du début d'un traitement par AINS ont été publiées.

Plusieurs observations de proctites compliquées ou non d'ulcérations, de sténose ou de fistules ont été rapportées après des **traitements locaux par suppositoires d'indométacine**.

LES AUTRES ANTI-INFLAMMATOIRES

• **L'acide acétyl salicylique (Aspirine)** est également ulcérogène à des **doses minimales** données à titre de traitement anti-agrégant peuvent provoquer plus rarement des lésions gastro-duodénales.

• **Les corticoïdes ne sont pas ulcérogènes** ou peut être très faiblement ? Néanmoins, la prescription d'un glucocorticoïde chez un ulcéreux peut entraîner une **perforation** de l'ulcère par diminution de la réaction inflammatoire de la paroi. En ce cas, appliquer les mêmes prescriptions que les AINS non salicylés si l'indication de corticothérapie est impérative

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H₂ DE L'HISTAMINE

J. FOURNET

INTRODUCTION

Le rôle stimulant de l'histamine sur la sécrétion acide gastrique est connu depuis 1920. Les antihistaminiques classiques n'antagonisent pas cette stimulation.

En 1966, Schild émet l'hypothèse de la dualité des récepteurs :

- récepteurs H₁ bloqués par les antihistaminiques classiques,
- récepteurs H₂ au niveau de l'estomac.

En 1972, Black découvre les antagonistes des récepteurs H₂.

En 1979, la **Cimétidine** est commercialisée. Ultérieurement apparaissent la **Ranitidine**, la **Famotidine** et la **Nizatidine**.

La survenue de ces antisécrétoires a profondément modifié la thérapeutique et les comportements médicaux et chirurgicaux dans le traitement des affections pour lesquelles **le contrôle de la sécrétion acide est nécessaire** (nombreux travaux cliniques).

• **Ulcère gastro-duodéal** où le contrôle de la **sécrétion acide nocturne** en particulier est nécessaire à la cicatrisation .

Posologie **ciméditine** (TAGAMET^R) : 800 mg le soir au repas, en traitement d'attaque ; 400 mg en traitement d'en-tretien.

Posologie **ranitidine** (AZANTAC^R – RAMIPLEX^R) : 300 mg le soir au repas, en traitement d'attaque ; 150 mg en traitement d'entretien.

Posologie **famotidine** : 40 mg le soir au repas, en traitement d'attaque ; 20 mg en traitement d'entretien.

La cicatrisation de l'ulcère gastro-duodéal est obtenue dans environ 80 % des cas en 6 semaines.

Le traitement d'entretien, **particulièrement étudié avec la ranitidine**, abaisse le taux de récurrence annuel de l'ulcère duodéal de 70 à 20 % des cas.

• **Le reflux gastro-œsophagien** (traitement des symptômes et/ou de l'œsophagite peptique).

Malgré les effets secondaires décrits (en fait très rares si les précautions de prescription sont respectées), la tolérance des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine est remarquable.

1. CIMETIDINE :

1.1. PHARMACOCINETIQUE CHEZ LE SUJET NORMAL :

Résorption : La cimétidine est rapidement résorbée après administration orale (temps de désagrégation d'un comprimé : 60 minutes maximum). Le pic de concentration sérique est proportionnel à la dose jusqu'à **800 mg** ; il est légèrement diminué et retardé quand la cimétidine est administrée pendant ou après le repas, mais la bio-disponibilité n'est pas modifiée. L'influence des anti-acides sur la bio-disponibilité de la cimétidine est variable. La réduction de l'aire sous la courbe peut atteindre 33 % avec le Maalox ; le Phosphalugel n'a pas d'influence. Le Métopropramide réduit l'aire sous la courbe des concentrations d'environ 30 p. cent.

Distribution : L'important volume de distribution chez l'homme laisse supposer que la cimétidine se répartit dans tous les tissus. La cimétidine passe dans le liquide céphalorachidien.

Chez la femme enceinte, il existe un passage placentaire. La cimétidine passe dans le lait maternel.

Métabolisme et élimination : 70 % de la cimétidine, éliminés **par voie urinaire** après injection intraveineuse, le sont sous forme inchangée.

Le principal métabolite est le sulfoxyde.

L'élimination de la cimétidine se fait à plus de 70 % après administration orale **par voie urinaire**. La clairance rénale de la cimétidine étant trois fois supérieure à celle de la créatinine, il est probable qu'une grande partie de l'excrétion rénale se fasse par sécrétion tubulaire où elle entrerait en compétition avec la créatinine, d'où l'élévation de la créatinine parfois observée sous traitement.

La demi-vie plasmatique, après administration intra-veineuse est d'environ **deux heures**. Elle est **dépendante de la fonction rénale**.

1.2. PHARMACOCINETIQUE EN FONCTION DU TERRAIN :

1.2.1. Chez l'insuffisant rénal : la demi-vie plasmatique est augmentée. La posologie doit être adaptée en fonction de la **clairance à la créatinine ou la créatininémie** ++++.

Le sang est totalement épuré de la cimétidine après une séance d'hémodialyse. La cimétidine doit être administrée en fin de séance.

1.2.2. Chez l'insuffisant hépatique : la bio-disponibilité, la demi-vie plasmatique, le volume de distribution, la clairance sont comparables chez les sujets ayant une cirrhose sans ascite et sans insuffisance rénale et chez le sujet sain.

Chez le cirrhotique ascitique, la clairance totale de la cimétidine diminue d'environ 30 % . La demi-vie d'élimination reste inchangée sauf en cas d'insuffisance rénale. **Une réduction de la posologie est alors conseillée.**

Il est également démontré que chez les insuffisants hépatiques qui ont présenté une confusion mentale, le rapport concentration liquide céphalorachidien/plasma est augmenté.

1.2.3. Chez l'enfant : la posologie quotidienne orale recommandée est de 20 mg/kg.

1.2.4. Chez le sujet âgé : aucune réduction de la posologie n'est à prévoir en l'absence d'insuffisance rénale.

2. RANITIDINE :

Structure et propriétés physicochimiques

La ranitidine possède un noyau furanne à la différence de l'histamine et de la cimétidine.

Tableau I : Distribution et élimination des anti-H2 chez l'homme sain, principales données pharmacocinétiques

	FAMOTIDINE	Cimétidine	Ranitidine
T_{1/2} (min) (voie orale)	120	187 ± 37	228
Accumulation dans l'insuffisance hépatique	-	-	-
Accumulation dans l'insuffisance rénale	+	+	+
Passage placentaire	+	?	?
Excrétion lactée	+	+	?

2.1. PHARMACOCINETIQUE CHEZ LE SUJET NORMAL :

Résorption. Comparée à la cimétidine, la biodisponibilité de la ranitidine est légèrement inférieure. La résorption intestinale n'est pas modifiée de façon significative par la prise alimentaire. L'administration simultanée d'anti-acide ne modifie pas la bio-disponibilité.

Distribution. Le volume de distribution est plus élevé que celui de la cimétidine.

Le passage dans le liquide céphalorachidien est faible et le rapport des concentrations liquide céphalorachidien/plasma est compris entre 1/12 et 1/552.

Le passage dans le lait maternel existe ; les concentrations sont même plus élevées que dans le plasma.

Métabolisme et élimination. Selon le mode d'administration orale ou intra-veineuse, la proportion de ranitidine retrouvée sous la forme inchangée dans les urines varie de 35 à 72 %

Les principaux métabolites retrouvés dans les urines sont la N-oxyde ranitidine, la S-oxyde ranitidine, la déméthyl ranitidine.

Une fraction des métabolites s'élimine par la bile dans les fèces avec possibilité de cycle entéro-hépatique

2.2. PHARMACOCINETIQUE EN FONCTION DU TERRAIN :

2.2.1. Chez l'insuffisant rénal, la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance à la créatinine ou la créatininémie : de 20 à 70 mg/l, 150 mg toutes les 18 heures, au dessus de 70 mg/l, 150 mg toutes les 30 heures. Le pourcentage de réduction des concentrations plasmatiques de ranitidine après 6 heures d'hémodialyse est compris entre 30 et 80 %.

2.2.2. Chez l'insuffisant hépatique, il n'y a pas lieu de modifier la posologie sauf en cas d'ascite associée et/ou d'insuffisance rénale.

2.2.3. Chez le sujet âgé de plus de 65 ans, la posologie de 300 mg par jour peut être maintenue pourvu que la fonction rénale soit normale.

3. FAMOTIDINE :

Structure et propriétés physicochimiques

La famotidine est un dérivé guanylthiazolique possédant comme la ranitidine un noyau furanne.

4. LES PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

4.1. EFFETS SUR LA SECRETION GASTRIQUE ACIDE :

L'étude de l'effet des anti-H₂ sur la sécrétion gastrique a déjà fait l'objet de très nombreux travaux.

4.1.1. Sécrétion acide basale : Chez l'ulcéreux duodénal, la cimétidine (400 mg) entraîne une réduction de 88 % du débit acide basal dans les 4 heures suivant l'ingestion. L'inhibition des concentrations est supérieure à celle des volumes ; l'effet sur la concentration dure environ 5 heures. Après une dose orale de 150 mg de ranitidine, l'inhibition du débit acide est en moyenne de 98,9 % et maintenue 4 à 8 heures.

4.1.2. Sécrétion acide basale nocturne : Chez l'ulcéreux duodénal, la cimétidine réduit la sécrétion acide nocturne. Sur 6 heures, l'inhibition s'élève à $93 \pm 2\%$ après ingestion de 400 mg et à $94 \pm 2\%$ après ingestion de 800 mg. L'inhibition est plus élevée sur les **concentrations** que sur les volumes. La cimétidine (400 mg) inhibe de 66 % la sécrétion acide nocturne mesurée sur les 12 heures ; l'inhibition obtenue par la ranitidine (150 mg) dans les mêmes conditions est de 90 %. Des résultats comparables sont rapportés par Walt et coll. Une dose orale unique de 40 mg de famotidine inhibe la sécrétion acide nocturne moyenne de 95 % pendant 12 heures.

4.1.3. Sécrétion acide stimulée par la pentagastrine : Chez l'homme sain, la sécrétion acide stimulée par la pentagastrine est inhibée de façon dose dépendante par les anti-H₂. L'effet obtenu par la cimétidine $0,82 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (rapport d'efficacité 1/3).

4.1.4. Sécrétion gastrique stimulée par un repas fictif : Les anti-H₂ réduisent la sécrétion gastrique stimulée par le repas fictif (sham feeding).

4.1.5. Effets sur le pH intragastrique sur 24 heures : L'effet des anti-H₂ sur l'activité H⁺ nocturne est variable d'un malade à l'autre. Chez les ulcéreux duodénaux résistant au traitement par les anti-H₂, la réduction de l'**acidité nocturne** est inférieure à celle observée chez les **ulcéreux duodénaux qui cicatrisent dans des délais normaux**.

4.2. EFFETS SUR LA SECRETION PEPTIQUE :

Les anti-H₂ réduisent la sécrétion peptique basale et stimulée par l'histamine. Contrairement à ce qui est observé pour la sécrétion acide, la réduction du débit est principalement liée à la diminution des volumes. L'inhibition sécrétoire est moindre pour la pepsine que pour l'acide.

5 - INCIDENTS ET ACCIDENTS :

- ceux qui sont liés à un effet anti-H₂ extragastrique ; ces effets seront théoriquement retrouvés avec tous les anti-H₂, les variations existant entre les différentes molécules étant fonction de l'affinité du produit pour les récepteurs H₂ et sa capacité de diffusion dans les tissus ;
- ceux qui sont liés à une élévation du pH gastrique ; ces effets sont communs à tous les anti-sécrétoires ;
- ceux qui sont indépendants d'un effet anti-H₂ et spécifiques de chaque molécule.

L'exemple le plus typique est l'**effet anti-androgénique** de la cimétidine.

Les effets rapportés peuvent se regrouper selon l'appareil concerné.

5.1. MANIFESTATIONS NEUROPSYCHIQUES :

5.1.1. Des vertiges, des étourdissements ont été signalés sous cimétidine avec une prévalence légèrement supérieure à celle observée chez les malades sous placebo. Ces manifestations ont été signalées aussi sous ranitidine.

5.1.2. Des troubles neuropsychiques à type de syndrome confusionnel, d'agitation, d'hallucination, de coma, de syndrome dépressif majeur, d'anomalies neurologiques focalisées ont été rapportés chez des **malades sous cimétidine à doses normales**. Ces effets sont plus fréquents chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et hépatiques. Le délai d'apparition est variable de quelques heures à quelques jours. La résolution des symptômes est rapide en moins de 24 h après l'arrêt du traitement. Ces troubles paraissent moins fréquents avec la ranitidine par voie orale.

L'administration IV de cimétidine et même de ranitidine (exemple : traitement des hémorragies digestives) augmente la fréquence de ces troubles neuropsychiques.

5.2. MANIFESTATIONS DIGESTIVES :

5.2.1. La diarrhée est signalée avec une fréquence d'environ 2 % sans pour cela entraîner l'interruption du traitement. Ces troubles sont observés avec la cimétidine, la ranitidine et la famotidine. Le mécanisme de la diarrhée n'est pas clair. L'origine bactérienne semble devoir être écartée.

5.2.2. L'apparition d'érosions gastroduodénales pourrait dans certaines observations être favorisée par les anti-H₂. L'origine invoquée est celle d'une infection mycosique.

5.2.3. Certains auteurs ont observé l'apparition d'un **cancer gastrique** chez des malades soumis à un traitement par la cimétidine. L'analyse des cas rapportés permet de penser qu'il s'agissait **d'emblée de cancer à forme ulcéreuse**. La cicatrisation de cancer à forme ulcéreuse sous cimétidine a été rapportée.

5.2.4. Une élévation transitoire des transaminases (> 2N) est possible en début de traitement par la cimétidine ou la ranitidine. Des cas **d'hépatite médicamenteuse** ont été observés chez des malades traités par **cimétidine ou ranitidine**. Ces cas sont exceptionnels.

5.2.5. La survenue de pancréatite aiguë favorisée par la prise d'anti-H₂ est controversée.

5.3. MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES :

5.3.1. La gynécomastie, et plus rarement la galactorrhée, est observée chez des patients soumis à un traitement par la cimétidine. La prévalence est comprise entre 0,3 et 20 % selon les études. Ces anomalies sont régressives à l'arrêt du traitement. Elles sont probablement liées à l'effet anti-androgénique de la cimétidine. Elles ne sont pas observées avec la ranitidine ou la famotidine qui n'ont pas d'effet anti-androgénique.

5.3.2. Des cas de diminution de la libido ont été décrits avec la cimétidine.

5.3.3. L'élévation du taux plasmatique de prolactine est signalée après injection IV de cimétidine ou de ranitidine à fortes doses. Ces troubles ne sont pas observés sous traitement par voie orale.

5.4. MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES :

Des thrombopénies, des leucopénies, voire des agranulocytoses, des anémies isolées ou associées ont été rapportées chez des patients sous traitement par la cimétidine. Le délai d'apparition des troubles est variable. Toutes ces anomalies régressent après arrêt du traitement. Des cas de leucopénies et de thrombopénies ont été aussi rapportés sous ranitidine. Les conclusions que l'on peut tirer de ces cas doivent l'être **avec réserve** compte tenu de la complexité des situations médicales et de la polymédication des patients concernés.

5.5. MANIFESTATIONS CARDIOVASCULAIRES :

Des troubles de la fréquence cardiaque à type de **bradycardie** ont été signalés après injection de cimétidine ou de ranitidine. La prudence est conseillée chez les malades porteurs de troubles du rythme.

5.6. MANIFESTATIONS IMMUNO-ALLERGIQUES :

Des rashes, des œdèmes de Quincke ont été rapportés sous cimétidine et ranitidine. Il n'est pas exclu, au moins théoriquement, que le blocage des récepteurs H2 favorise l'expression clinique des réactions histaminiques de type H1.

5.7. MANIFESTATIONS RENALES :

L'élévation modérée de la **créatininémie** a été observée sous traitement par la cimétidine. Cet effet serait lié à un mécanisme de compétition au niveau de l'excrétion tubulaire.

5.8. MANIFESTATIONS DIVERSES :

La fièvre, des céphalées, des cervicalgies ont été rapportée par les centres de pharmacovigilance.

6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Les interactions médicamenteuses peuvent être liées à un effet sur le pH gastrique ou un effet sur l'élimination de médicaments.

6.1. INTERACTIONS LIEES A L'ELEVATION DU PH GASTRIQUE :

Ce type d'interactions est commun à tous les anti-H2 et les antisécrétoires puissants. Les études faites avec la cimétidine démontrent que la résorption du Kétoconazole et de la pénicilline V peut être diminuée par l'ingestion concomitante de cimétidine. Les données concernant la résorption de l'aspirine et des tétracyclines sont discordantes. Aucune interférence n'a été démontrée entre cimétidine et digoxine, ampicilline, et prednisolone.

6.2. INTERACTIONS LIEES A UNE PERTURBATION DU METABOLISME HEPATIQUE :

L'interaction de la cimétidine avec les enzymes microsomiales de la cellule hépatique en particulier **les cytochromes P 450** peut entraîner un ralentissement de la bio-transformation des médicaments épurés par métabolisme oxydatif. **Cette interaction est négligeable avec la ranitidine** aux doses utilisées en thérapeutique courante. La famotidine n'interagit pas avec les cytochromes P 450 et aucune interaction médicamenteuse n'a été décrite à ce jour.

6.3. LES PRINCIPAUX MEDICAMENTS CONCERNES par l'interaction médicamenteuse notamment avec la cimétidine sont :

- Anticoagulants : Warfarine
- Antiépileptiques : Phénytoïne
- Tranquillisants : Diazepam
- Béta-bloquants : Propranolol
- Bronchodilatateurs : Theophylline

LES INHIBITEURS DE "LA POMPE A PROTONS" GASTRIQUE

J. FOURNET

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) constituent une **nouvelle classe de molécules** dont l'action **antisécrétoire**, remarquablement efficace et prolongée, repose sur un mécanisme spécifique : **le blocage du transport gastrique du proton H^+ par l'ATP ase ($H^+ K^+$)**.

Mécanisme de la sécrétion de l'acide gastrique. Rappel.

La **cellule pariétale** située au niveau des **glandes du fundus** de l'estomac est une des cellules les plus actives de l'organisme. Elle est le siège de la sécrétion de l'acide chlorhydrique dont le débit basal est de 3 à 5 mmol/heure à l'état physiologique.

La **partie apicale** de cette cellule présente une importante surface membranaire qui s'invagine dans le cytoplasme cellulaire formant un réseau de **microcanaux**. Le cytoplasme particulièrement riche en mitochondries, se distingue par la présence de tubulo-vésicules. Lors de la stimulation, les tubulo-vésicules confluent avec la membrane cellulaire apicale et augmentent la surface sécrétoire

cellule pariétale au repos (a)

La membrane cellulaire joue un rôle très important dans la sécrétion. En effet, l'effecteur terminal de la sécrétion acide est l'enzyme $H^+ - K^+$ ATP ase ou "pompe à protons". Il est localisé à l'intérieur de la **membrane cellulaire apicale** ainsi que dans les **tubulo-vésicules**. Cet enzyme "pompe" les protons H^+ de la cellule en échange d'ions K^+ . Les protons H^+ s'unissent alors avec les ions Cl^- pour former l' HCl gastrique.

cellule stimulée (b)

Ci : canalicule intracellulaire

TV : tubulo-vésicules

L : lumière gastrique

M : mitochondries

N : noyau

La régulation physiologique de la sécrétion acide gastrique fait intervenir différents médiateurs: **l'histamine, l'acétylcholine, la gastrine, les prostaglandines**, dont les récepteurs sont situés sur la **membrane basale** de la cellule pariétale. Le couplage de la membrane basale contenant les récepteurs à la membrane apicale, siège du mécanisme sécrétoire, fait intervenir des messagers intracellulaires, tel l'AMP cyclique pour le récepteur histaminique H₂. L'histamine, l'acétylcholine, la gastrine, sont des stimulants de la sécrétion acide alors que les prostaglandines ont un rôle inhibiteur.

Médicaments actifs sur les récepteurs

Les antihistaminiques H₂ (cimétidine, ranitidine, famotidine) bloquent les récepteurs histaminiques H₂. Les anticholinergiques (atropine, pirenzépine) bloquent les récepteurs cholinergiques.

Outre leur action cytoprotectrice, les analogues des prostaglandines E₁ et E₂ (misoprostol, enprostil) stimulent les récepteurs des prostaglandines et exercent une action inhibitrice sur la sécrétion acide gastrique.

1. MEDICAMENTS ACTIFS SUR L'EFFECTEUR TERMINAL OU "POMPE A PROTONS"

La première molécule développée a été l'**oméprazole** (MOPRAL^R, ZOLTUM^R). D'autres molécules voisines, tel le **lansoprazole** (LANZOR[®], OGAST[®]) sont également commercialisées ; plus récemment encore le **pantoprazole** (EUPANTOL[®], INIPOMPE[®]) .

Ces inhibiteurs sont des composés dont la structure est dérivée de celle du **benzimidazole**. Le mécanisme d'action des IPP est l'**inhibition totale** de l'activité de transport de l'ATP ase ($H^+ K^+$) due à une liaison covalente avec la sous unité α qui "paralyse" l'enzyme. La sécrétion acide est aussi inhibée à son stade terminal **indépendamment de la nature des stimulis** qui s'exercent sur la cellule pariétale. La spécificité des **IPP pour la cellule pariétale** a été confirmée par études autoradiographiques effectuées par injection intra-veineuse d'oméprazole marqué : la fixation de la molécule ne se fait qu'au niveau de la muqueuse gastrique.

2. PHARMACOLOGIE HUMAINE :

Principales données concernant les IPP (cas de oméprazole étudié ici)

- **L'action antisécrétoire est dose dépendante**

La dose thérapeutique usuelle (20 mg/jour) inhibe la sécrétion acide totale de 40 %. Une inhibition croissante est obtenue avec des doses de 40, 60, 80 mg.

- **L'action antisécrétoire est prolongée**

L'effet antisécrétoire utile au plan clinique dure 24 heures (la dose quotidienne est donc d'une prise par jour de 20 mg). Il persiste un léger effet antisécrétoire 2 à 3 jours après la prise.

- **L'action antisécrétoire est maximale après 3 à 4 jours de traitement.**

L'inhibition de la sécrétion acide atteint 60 à 80 % après plusieurs jours de traitement avec oméprazole à 20 mg/jour.

- L'oméprazole **ne modifie pas** la sécrétion du **facteur intrinsèque** par la cellule pariétale.

- La **pepsine** sécrétée par les **cellules principales** n'est pas ou peu modifiée.

- L'oméprazole entraîne une augmentation modérée de la **gastrinémie** (conséquence de l'effet antisécrétoire) réversible à l'arrêt du traitement à dose thérapeutique. A forte dose 40, 60, 80 mg, le taux de gastrinémie peut être multiplié par 5 à 10, favorisant une augmentation de la densité des cellules entérochromaffines gastriques susceptibles de créer chez l'animal des tumeurs carcinoïdes. Chez l'homme, à des taux de 40 mg sur plusieurs années, l'apparition de tumeurs carcinoïdes gastriques n'a pas été constatée.

Pharmacocinétique :

• **L'oméprazole** (MOPRAL^R) se présente sous forme de gélules à 20 mg contenant des microgranules gastro-résistants. L'absorption est totale en 3 à 6 heures avec un pic sérique obtenu entre 1 et 3 heures. La bio-disponibilité est de 60 %.

Le métabolisme de l'oméprazole a lieu dans le foie (cytochromes P450). Les métabolites inactifs sont éliminés dans les urines.

A dose thérapeutique usuelle aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique. **La tolérance du médicament est excellente.**

En pratique, les interactions médicamenteuses sont faibles en cas de coprescription avec des médicaments métabolisés par les cytochromes P450.

• **Autres IPP : lansoprazole - Pantoprazole - Rabéprazole - Esomeprazole**

3. EFFICACITE CLINIQUE :

3.1. ULCERE DUODENAL (cf ce chapitre) :

3.2. ULCERE GASTRIQUE (cf ce chapitre) :

3.3. ULCERE GASTRO-DUODENAL ET AINS :

Les AINS sont normalement contre-indiqués en cas d'antécédents d'ulcère gastro-duodénal. Si une indication d'AINS est **indispensable** (affections inflammatoires rhumatologiques +++), la prescription concomitante d'un traitement par oméprazole protège de la rechute. Si l'ulcère est évolutif la cicatrisation est possible sous oméprazole.

De même la prescription associée est indiquée chez les patients à risque de faire un ulcère sous AINS avec des conséquences graves parfois, principalement :

- sujet > 65 ans
- maladie grave associée
- prise d'aspirine ou d'anticoagulant (+++)

3.4. REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN = OESOPHAGITE DE REFLUX :

• Une dose de **20 mg/jour** d'oméprazole se révèle au travers de l'ensemble des essais cliniques, plus efficace que les anti-H2 tant sur la **cicatrisation** à 4 et 8 semaines de l'œsophagite peptique que sur le **soulagement de la douleur**. Sensibilité pratiquement équivalente des autres IPP à dose habituelle.

• L'indication d'un traitement par oméprazole à 20 mg, voire 40 mg est impérative dans le cadre des œsophagites de stade III et IV (formes sévères évolutives). Idem pour les autres IPP (double dose).

3.5. SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON (très rare) :

A forte dose, le traitement par oméprazole permet aujourd'hui, dans la majorité des cas, d'éviter la gastrectomie chez les patients dont la tumeur endocrine sécrétant la gastrine ne peut être enlevée chirurgicalement.

MODIFICATEURS DE LA MOTRICITE DIGESTIVE

J. FOURNET

De toutes les fonctions digestives, l'activité motrice est restée longtemps la moins bien connue. Des progrès importants succédant à une activité de recherche intense, ont été réalisés ces dernières années. Les connaissances actuelles permettent de traiter de façon moins empirique et donc plus adaptée les désordres fonctionnels de la motricité digestive (dyspepsie et syndrome de l'intestin irritable) ou organiques. Les objectifs thérapeutiques permettent de regrouper quelques grandes classes médicamenteuses.

1. AGENTS INHIBITEURS DE LA MOTRICITE DIGESTIVE :

1.1. ANTISPASMODIQUES :

La classification de ces médicaments repose sur une distinction entre :

1.1.1. Antispasmodiques antagonistes cholinergiques :

L'**atropine** par voie parentérale et les dérivés de synthèse des alcaloïdes de la belladone, **propanthéline (Probanthine®)** par voie orale ont, aux doses thérapeutiques, une activité essentiellement antimuscarinique et ils diminuent l'activité tonique et phasique du muscle lisse. Une faible action antagoniste nicotinique existe également avec les dérivés de synthèse. Ces médicaments entraînent un ralentissement de la vidange gastrique, une constipation et favorisent le reflux gastro-œsophagien. Les anticholinergiques oraux sont donc essentiellement proposés dans le traitement symptomatique du **syndrome de l'intestin irritable**, mais la dose efficace optimale varie considérablement d'un sujet à l'autre, ce qui contribue à rendre aléatoire la réponse thérapeutique. La prescription se trouve limitée par les effets secondaires aux doses efficaces et les contre-indications classiques : **glaucome** et **adénome prostatique**. Ils peuvent être associés à un anxiolytique (**LIBRAX®**).

1.1.2. Antispasmodiques à action musculotrope :

Classiquement opposés aux antispasmodiques anticholinergiques, ces médicaments sont constitués de famille hétérogènes : ils sont définis par une action inhibitrice sur le spasme du muscle lisse déclenché expérimentalement.

La plupart sont des dérivés de synthèse de la papavérine, **mébérévine (Duspatalin®)**, **alvérine (Spasmavérine®)** : leur action supposée directe sur le muscle lisse est mal élucidée. D'autres molécules originales tel le **phloroglucinol (Spasfon®)** ont le même type d'action non atropinique.

Ces médicaments sont largement prescrits dans le **syndrome de l'intestin irritable**, mais la démonstration de leur efficacité n'a jamais été faite. Le **Spasfon® par voie intraveineuse** est utilisé dans les syndromes **douloureux abdominaux aigus** (crise de colique hépatique notamment).

Ces antispasmodiques sont fréquemment **associés** à d'autres molécules : **un antalgique**, la **noramidopyrine (Baralgine®)**, **Viscéralgine forte®**, **Avafortan®**) ; une action atropinique faible existe (Baralgine, Viscéralgine simple ou forte) ; l'utilisation parentérale de ces médicaments est recommandée lorsque le spasme est accompagné d'un syndrome algique résistant aux antispasmodiques simples ; la forme orale de la Viscéralgine contient de l'amobarbital mais pas de noramidopyrine. Il est indispensable de vérifier l'absence d'antécédent allergique à la **noramidopyrine** avant prescription.

1.2. INHIBITEURS DES CANAUX CALCIQUES :

Les antagonistes calciques ralentissent, en bloquant les canaux calciques, l'influx du Ca⁺⁺ dans la fibre musculaire lisse : ils diminuent de ce fait, en partie, sa contraction.

La **nifédipine (Adalate®)**, le **diltiazem (Tildiem®)** ont fait l'objet de quelques études dans certains troubles moteurs de l'oesophage (achalasia, maladie des spasmes diffus). L'efficacité thérapeutique n'est cependant pas convaincante jusqu'à ce jour et, à dose pharmacologiquement efficace, leurs effets secondaires (malaise, hypotension) limitent leur prescription. Ils entraînent de façon incontestable une diminution de l'activité tonique et phasique de la motricité et diffèrent de ce fait des anti-spasmodiques.

Le **bromure de pinavérium) (Dicetel®)** agit **localement au niveau du tube digestif** avec de faibles passages systémiques, donc sans effet secondaire. Cette action pharmacodynamique originale doit inciter à la réalisation d'essais thérapeutiques contrôlés dans le syndrome de l'intestin irritable. En outre le Dicetel® a la propriété particulière de **diminuer la genèse des signaux sensitifs périphériques**, et **augmente le seuil de stimulation**. Compte tenu du rôle important de **l'hypersensibilité digestive** dans les troubles fonctionnels digestifs, cette molécule présente un intérêt particulier.

2. AGENTS PROKINETIQUES :

Les prokinétiques sont des agents stimulant la motricité digestive gastro-intestinale : cette dénomination regroupe donc des classes pharmacologiques très différentes.

2.1. AGONISTES CHOLINERGIQUES

Ils sont peu utilisés. Les dérivés de synthèse de l'acétylcholine ne sont pas commercialisés en France du fait d'effets secondaires parasymphicomimétiques. Les anticholinestérasiques, **néostigmine (Prostigmine®)** inhibent la destruction de l'acétylcholine mais ces agents ont une durée d'action très courte. Leur utilisation dans le traitement de l'iléus post-opératoire est empirique.

La prostigmine R peut être utilisée par voie IV lente sous contrôle de l'effet cardiaque (scope) en cas de pseudo-obstruction intestinale aiguë.

2.2. ANTAGONISTES DOPAMINERGIQUES :

Ils constituent la classe de référence dans ce domaine. Le blocage spécifique des récepteurs D2 de la dopamine permet de lutter contre l'hypomotilité digestive induite par ce neurotransmetteur, essentiellement au niveau du tube digestif haut puisque ce sont surtout des gastrokinétiques.

Le **métoclopramide (Primpéran®)** a une double action antidopaminergique et anti-sérotoninergique : cette dernière propriété facilite la transmission cholinergique ; cet effet cholinergique indirect s'exerce essentiellement au niveau des plexus mésentériques. L'action antiémétique résulte d'une action antidopaminergique au niveau de la **trigger zone** dans le tronc cérébral (centre d'induction du vomissement). Le passage de la barrière hémato-encéphalique entraîne une activité centrale expliquant les effets secondaires de type neurologique possible, notamment les troubles extrapyramidaux.

La **dompéridone (Motilium®)** est le premier antidopaminergique D2 périphérique pur, agissant à l'extérieur de la barrière hémato-encéphalique. Il est donc dépourvu d'effets secondaires centraux mais garde un effet antiémétique, la **trigger zone** étant située en dehors de cette barrière. Il ne semble par contre pas posséder d'effet cholinergique indirect.

Ces médicaments trouvent des indications dans le traitement adjuvant du reflux gastro-œsophagien et surtout dans le traitement des états dyspeptiques à caractère flatulent, dans les gastroparésies diabétiques, et certaines séquelles de vagotomie. Leur efficacité sur l'évacuation gastrique n'est cependant pas toujours parallèle à l'amélioration clinique.

2.3. CISAPRIDE :

Le **cisapride (Prépulsid®)**, nouvelle molécule à action prokinétique, commercialisé en France, a déjà fait l'objet de nombreux travaux pharmacologiques et cliniques. Son action prokinétique s'étend de l'œsophage au côlon. Il favorise la **libération d'acétylcholine localement** au niveau des plexus mésentériques et de ce fait ne présente pas d'effets secondaires cholinergiques systémiques. Les résultats obtenus à ce jour montrent un effet favorable dans le **traitement du reflux gastro-œsophagien**, dans le traitement des **gastroparésies organiques ou fonctionnelles** s'accompagnant d'un retard de la vidange gastrique. Cette molécule ne doit pas être prescrite chez les sujets cardiaques (risque de **Torsade de Pointe**).

2.4. ERYTHROMYCINE :

A côté de son action antibiotique l'érythromycine active la motricité de l'estomac et de l'intestin grêle (déclenche des phases 3 du complexe moteur migrant).

La molécule se fixe sur les récepteurs d'une hormone active sur la motricité : **la motiline**. La gastroparésie diabétique peut bénéficier de cet effet particulier. Le mode d'administration est la perfusion veineuse.

3. LES ANTI-DIARRHEIQUES :

3.1. LES OPIACES ET LEURS DERIVES :

Leur **effet complexe** sur la motricité digestive en fonction de la molécule utilisée et des récepteurs concernés ne permet pas de classer les opioïdes de façon simple parmi les agents soit prokinétiques ou soit inhibiteurs de la motricité. De nombreux peptides opiacés endogènes existent non seulement dans le **système nerveux** central mais aussi au niveau du **système nerveux intrinsèque de la paroi digestive**. D'autre part **plusieurs types de récepteurs** spécifiques de ces peptides fixent les opiacés exogènes.

+++++ L'**effet anti-diarrhéique classique** largement utilisé dans les **diarrhées motrices** repose sur une double action: une **action antisécrétoire** au niveau du transport de l'eau et des électrolytes ; une **action motrice** complexe de caractère contractile mais non propagé qui freine le transit et s'accompagne d'une distension colique. L'effet net freine le transit.

Les opiacés naturels, telle la **codéine**, possèdent cette action; les opiacés synthétiques tels le **diphénoxylate (Diarsed®)**, médicament contenant également un atropinique à faible dose) et le **lopéramide (Imodium®)** ont une action uniquement périphérique dépourvue d'effets indésirables centraux. Leur **prescription doit être adaptée** individuellement en fonction du nombre de selles présentées jusqu'à la dose maximale au-delà de laquelle le risque de pseudo-obstruction intestinale apparaît. Le lopéramide est utilisé dans les **diarrhées chroniques** sans substratum organique décelé, les **diarrhées aiguës sans syndrome dysentérique** (l'existence d'un syndrome dysentérique laisse préjuger de l'existence d'une colite inflammatoire ou d'une colite infectieuse à germe entéro-évasif, classiques contre-indications à l'emploi de ces médicaments). L'**oxyde de lopéramide (Arestal®)** associe une double action anti-sécrétoire modérée et frénatrice du transit.

3.2. INHIBITEURS DE L'ENKEPHALINASE :

L'**acétorphan (Tiorfan®)** inhibe l'**enképhalinase**, enzyme responsable de la dégradation des enképhalines. Rappelons que les enképhalines sont des substances endogènes possédant des activités opiacées comme d'autres peptides opioïdes de l'organisme dont elles font partie à côté notamment des endorphines.

L'**acétorphan** est un **anti-diarrhéique anti-sécrétoire** intestinal : il diminue l'hyper-sécrétion intestinale d'eau et d'électrolytes. Il **ne modifie pas la motricité digestive et le temps de transit intestinal**. Son activité est exclusivement périphérique. L'inhibition de l'enképhalinase renforce l'activité anti-sécrétoire des enképhalines qui s'opposent à la production d'AMP cyclique, médiateur intracellulaire.

L'acétorphan est aussi indiqué, comme traitement de toutes les **diarrhées auprès de l'adulte** quelles que soit leurs étiologies virale, bactérienne, toxi-infectieuse, post-antibiotique ; en l'absence

d'action sur le temps de transit il permet l'élimination normale des germes contrairement aux molécules opiacées définies en paragraphe 3-1.

3.3. SOMATOSTATINE ET ANALOGUES DE SYNTHÈSE :

La somatostatine hormone naturelle, la **somatostatine de synthèse (Modustatine®)** et l'analogue de synthèse de la somatostatine, l'**octréotide (Sandostatine®)** ont un effet **anti-diarrhéique** ; ils réduisent la sécrétion intestinale d'eau et de sodium, stimulent l'absorption de Na⁺ et Cl⁻ et réduisent le débit des flux intra-luminaux. Ces molécules sont particulièrement indiquées dans le traitement des diarrhées des **tumeurs endocrines** (tumeurs carcinoïdes, VIPomes, cancer médullaire de la thyroïde), les diarrhées des **iléostomies** et des **grêles courts** après résection intestinale importante, les **fistules digestives**, les diarrhées sévères du **SIDA**.

4. LES MODULATEURS DE LA MOTRICITE : les enképhalinerigiques :

De nouvelles substances de synthèse capables d'agir sur le récepteur opioïde se sont développées : la **trimébutine (Débridat®)**, par voie parentérale ou orale, agit sur les récepteurs enképhalinerigiques périphériques et inter-agit avec différents **sous-types de récepteurs opioïdes excitateurs** ou **inhibiteurs**. Elle pourrait de ce fait avoir un rôle modulateur et permettrait une **restauration du profil moteur normal**. Ces actions pharmacologiques complexes convergent vers les indications proposées : états dyspeptiques et syndrome de l'intestin irritable surtout.

5. LES ANTIEMETIQUES : (cf. question n° 5 : les vomissements)

• ANTAGONISTES DE LA DOPAMINE :

- BENZAMIDES : Anausin®, Plitican®, Primpéran®
- DOMPERIDONE : Motilium®, Peridys®

• NEUROLEPTIQUES : Haldol®, Largactil®, Vogalène®, mais aussi Plitican® et Primpéran®

• ANTI-HISTAMINIQUE H₁ : Nautamine®, Dramamine®, Mercalm®

• ATROPINIQUES : Scopoderm®

• ANTAGONISTES DES RECEPTEURS 5 HT 3 DE LA SEROTONINE : Zophren®, Kitril®

6. LES LAXATIFS : (cf. question n° 2 : les constipations)

Classification

6.1. LAXATIFS DE LEST (FIBRES ALIMENTAIRES ET MUCILAGES) :

Ils augmentent le volume et le poids des selles par une hydratation accrue :

- Fibres alimentaires :		SON DE BLE
- Ispaghul	(Spagulax [®])	MUCILAGES
- Psyllium	(Transilane [®])	
- Sterculia	(Normacol [®])	
	(Entéromucilage [®]) (Polykaraya [®])	

6.2. LAXATIFS LUBREFIANTS :

Ils ramollissent le contenu colique :

- Paraffine (Lansoyl[®], Laxamalt[®], Lubentyl[®], Colarine[®]).

6.3. LAXATIFS OSMOTIQUES :

Ils hydratent également les selles.

- Il s'agit en général de **sucre non absorbable hyperosmotique** qui entraîne un afflux d'eau dans la lumière et favorise l'**hydratation des selles**. Après dégradation bactérienne, ils produisent des acides gras organiques. Effets indésirables : ballonnement et flatulence.

Lactulose (Duphalac[®]), Lactitol (Importal[®]), Mannitol (Manicol[®]), Sorbitol (Sorbitol[®], Modulite[®], Mégabyl[®]).

- Un polymère linéaire, le **polyéthylène glycol** ou **PEG (Transipeg[®], Forlax[®])** retient également les molécules d'eau ; la présence d'électrolytes Na⁺, K⁺, permet de maintenir un flux de liquide iso-osmotique au plasma. Ce médicament n'entraîne ni déshydratation, ni fermentation colique comme les sucres. La tolérance est donc excellente.

6.4. LES LAXATIFS STIMULANTS (dits irritants) :

A proscrire sauf sur une durée très courte ou chez les sujets très âgés où ils peuvent trouver une bonne indication.

Ils créent une irritation de la muqueuse et des plexus nerveux. Ils conduisent à long terme à la maladie des laxatifs.

- **Anthracéniques** : Modane[®], Peristaltine[®], Senokot[®]
- **Phénolphitaleine** : Boldolaxine[®]
- **Docusate sodique** : Jamylène[®]
- **Bisacodyl** : Contalax[®], Dulcolax[®]

6.5. LAXATIFS PAR VOIE RECTALE :

Utilisés dans les constipations de type terminal. Leurs mode d'action diffèrent :

- **Action lubrifiante :** suppositoire de **glycérine**
- **Lavement évacuateur :** **mucilages (Normacol®)**
sorbitol et PEG (Microlax®)
- **Stimulation par dégagement gazeux :** **(Eductyl®)**
- **Stimulant local (irritant) :** docusate sodique (**Jamylène®**)

LES DYSPEPSIES

J. FOURNET

1 - LES DYSPEPSIES FONCTIONNELLES :

Il s'agit d'une pathologie particulièrement fréquente, correspondant à une dys-régulation, c'est-à-dire une pathologie du fonctionnement. Elle s'oppose ainsi aux dyspepsies secondaires ou organiques où il existe un élément pathologique identifiable.

Dans le cadre des dyspepsies fonctionnelles, il n'existe pas de corrélation stricte entre les facteurs physiopathologiques connus et la symptomatologie clinique. Dans ces conditions les classifications restent sémiologiques pour l'instant.

La symptomatologie se définit par la survenue épisodique ou persistante en **période post-prandiale** de symptômes localisés à l'épigastre ou à la partie haute de l'abdomen en l'absence d'organicité.

1.1. CLASSIFICATION ACTUELLE : elle est **clinique** et purement **descriptive**

1.1.1. Les dyspepsies pseudo-ulcéreuses : les symptômes se traduisent par des **crampes** épigastriques ou parfois des **brûlures** épigastriques. La symptomatologie ressemble à celle de l'ulcère, parfois elle est même caractérisée par un vrai syndrome ulcéreux clinique mais sans qu'il y ait de lésions endoscopiques identifiables de type ulcéreux.

1.1.2. Les dyspepsies de type motrice : ce sont des douleurs ou **plus souvent une gêne épigastrique** associée à deux ou plus des symptômes suivants en **période post-prandiale** :

- nausées ou vomissements
- anorexie ou satiété précoce
- ballonnement post-prandial avec impression de plénitude gastrique et de digestion lente
- éructations excessives

1.1.3. Les dyspepsies à type de reflux : ce sont souvent des brûlures épigastriques avec survenue de temps à autre, de phénomène de pyrosis sans qu'un reflux gastro-œsophagien puisse être identifié y compris par la pH-métrie œsophagienne.

Les dyspepsies idiopathiques ou inclassées : elles représentent des symptômes atypiques, exemple : éructation excessive, isolée, nausées ou vomissements isolés, ballonnement post-prandial isolé, etc...

1.2. LES MECANISMES :

1.2.1. Le retard à l'évacuation gastrique est notamment étudié par scintigraphie avec marquage de la phase liquide et de la phase solide du repas par des isotopes qui permettent de mettre en évidence dans les dyspepsies motrices un retard à l'évacuation dans seulement 50% des cas. La sémiologie clinique n'est donc pas toujours corrélée avec le trouble attendu, à savoir le retard vrai à l'évacuation du repas.

1.1.2. L'hypersensibilité de récepteurs muqueux ou de récepteurs de la paroi du muscle lisse sont actuellement mis en cause :

- hypersensibilité à l'acide qui a probablement une corrélation avec les brûlures épigastriques
- hypersensibilité à l'alimentation hyperosmolaire se traduisant également par des brûlures épigastriques, exemple : jus de fruit, tomate.
- hypersensibilité à la distension qui peut être responsable des troubles correspondants à la dyspepsie motrice.

1.3. DYSPEPSIE FONCTIONNELLE ET PERSONNALITE :

La grande majorité des états dyspeptiques fonctionnels sont reliés au plan clinique à des manifestations touchant à des perturbations plus ou moins importantes de la vie affective et de la relation :

1.3.1. le stress : il s'agit bien entendu d'une notion relativement subjective. En effet le stress désigne à la fois, de façon ambiguë, **la cause** (événement stressant quel qu'il soit) et **la réaction** du sujet. On sait que toute personnalité a une réceptivité très variable en fonction du même niveau de stress.

1.3.2. l'anxiété chronique est fréquemment retrouvée chez ces sujets et le stress est d'autant plus important chez ce type de personnalité.

1.3.3. il peut exister des états anxio-dépressifs beaucoup plus sévères pouvant nécessiter par ailleurs un avis spécialisé.

1.4. ASSOCIATIONS :

Les dyspepsies fonctionnelles notamment sont fréquemment associées :

- au **syndrome du côlon irritable**
- à la **constipation**
- à des **états diarrhéiques**
- à des **troubles urinaires** sans affection ni lésion organique mais correspondant également à des phénomènes d'hypersensibilité au niveau du muscle lisse : pollakiurie, dysurie.
- on retrouve fréquemment une **asthénie** notamment asthénie matinale avec difficulté à la mise en route parfois tardive dans la journée (caractère de la psychasthénie).

2. LES DYSPEPSIES SECONDAIRES OU ORGANIQUES :

Les symptômes sont identiques ainsi que la classification.

2.1. MALADIES DE L'APPAREIL DIGESTIF :

2.1.1. Le reflux gastro-oesophagien peut se traduire par des brûlures épigastriques isolées sans pyrosis associé, il semble bien que la majorité des brûlures épigastriques isolées soit en réalité de vrais reflux gastro-œsophagiens avec une projection de la douleur uniquement épigastrique. L'endoscopie peut mettre en évidence le retentissement du reflux en révélant une œsophagite, souvent de grade modéré ou faible ; parfois il faut recourir au diagnostic par la pH-métrie œsophagienne.

2.1.2. Les maladies de l'estomac et du duodénum :

- **l'ulcère** peut se traduire par un syndrome dyspeptique quel que soit le type de symptôme.
- il en est de même pour le **cancer de l'estomac**.
- les **gastrites chroniques** à Helicobacter pylori sont actuellement discutées comme pouvant être à l'origine de ces troubles dyspeptiques..
- les **gastrites érosives** antrales (riches en polynucléaires en histologie) et les **bulbites érosives** sont à considérer comme des équivalents de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale et peuvent se traduire par une **dyspepsie notamment de caractère pseudo-ulcéreux**. La recherche d'HP doit être effectuée. En cas de persistance il est conseillé de traiter en vue d'une **éradication** : il s'agit **actuellement de la seule indication d'éradication d'HP dans les dyspepsies**.
- les **sténoses du pylore ou du duodénum** par un processus ulcéreux ou néoplasique peuvent être également en cause.

2.1.3. Le pancréas est rarement en cause car habituellement le patient se présente avec une symptomatologie typique avec des douleurs pancréatiques évocatrices. Dans quelques cas, notamment le cancer du pancréas, peut se traduire par une dyspepsie d'apparition récente surtout après l'âge de 50 ans.

2.1.4. Au niveau du grêle les malabsorptions, par exemple la maladie cœliaque qui est rare, peut se traduire de fait de l'excès de fermentation par un état dyspeptique au début. Néanmoins il s'agit d'une révélation par ce type de maladie exceptionnel.

2.2. MALADIES GENERALES ET SYSTEMIQUES

2.2.1. Le diabète, notamment le diabète insulino-dépendant, peut contribuer à provoquer une **neuropathie viscérale** responsable de troubles de l'évacuation gastrique authentifiés par une scintigraphie si le diagnostic reste incertain. Les neuropathies viscérales sont associées à d'autres neuropathies et se voient essentiellement dans les diabètes insulino-dépendants mal équilibrés et anciens.

2.2.2. L'insuffisance rénale chronique

2.2.3. Les collagénoses seulement par **atteinte du muscle lisse**

2.2.4. Les affections neuromusculaires

2.2.5. Divers : amylose par l'intermédiaire de la neuropathie amyloïde.

2.3. LES FACTEURS ALIMENTAIRES :

- tabac, alcool, café peuvent modifier vraisemblablement la sensibilité de récepteur muqueux notamment et entraîner, chez les sujets prédisposés, une dyspepsie.
- il existe également des aliments dyspeptogènes, notamment certaines crudités dont on sait que l'évacuation gastrique est lente, peuvent également chez les sujets sensibles au plan de la distension gastrique, entraîner des troubles de caractère de dyspeptie motrice.

2.4. MEDICAMENTS :

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens**, indépendamment des lésions ulcérées ou des ulcères qu'ils peuvent provoquer, peuvent entraîner un état dyspeptique sans substratum organique évident. D'autres médicaments peuvent également parfois être incriminés de façon imprévisible.

3. EXPLORATIONS ET CONDUITE A TENIR :

L'interrogatoire et l'examen clinique représentent les éléments fondamentaux qui doivent permettre de juger de l'état dyspeptique dans le contexte du patient en fonction de l'ancienneté des troubles ou de leur apparition récente et de l'âge de survenue.

3.1. ELEMENTS EN FAVEUR DE L'ORGANICITE :

- vomissements associés
- existence d'une dysphagie
- caractère nocturne des symptômes
- baisse de l'état général associé
- **âge supérieur à 50 ans et survenue récente des symptômes**
- sévérité et persistance des symptômes malgré le traitement

CE SONT DES SYMPTOMES D'ALARME qui doivent conduire à la pratique d'une fibroscopie.

3.2. TRAITEMENT : LES MOYENS

3.2.1. Antiacides et inhibiteurs des récepteurs H₂ type cimétidine, ranitidine ou famotidine peuvent être prescrits en cas de brûlure épigastrique avec une bonne chance de succès en l'absence de tout examen complémentaire préalable, mais pour une durée limitée par exemple 4 à 6 semaines avec ensuite arrêt du traitement et nécessité de revoir le patient pour voir si les troubles persistent.

3.2.2. Les agents prokinétiques favorisent l'évacuation gastriques et sont plus volontiers conseillés dans les dyspepsie motrices : (cf. chapitre : modificateurs de la motricité digestive).

- cholinomimétiques directs : *action sur les récepteurs muscariniques*
- cholinomimétiques indirects : *métoclopramide - cisapride*
- antagonistes des récepteurs dopaminergiques : *métoclopramide - dompéridone*
- agonistes - antagonistes des récepteurs de la sérotonine (5 HT) : *cisapride - métoclopramide*

3.3. LA CONDUITE A TENIR – INDICATIONS :

3.3.1. Très schématiquement devant des brûlures épigastriques on peut conseiller la série des agents anti-acides ou inhibiteurs des récepteurs H₂ ; en cas de dyspepsie motrice on conseille plus volontiers les prokinétiques (métoclopramide, dompéridone, cisapride) ; si les troubles persistent ou sont d'apparition récente après 50 ans, on pratique :

- **examen biologique** +++ : hémogramme, glycémie, ionogramme
- **fibroscopie** +++ : en cas de symptôme d'alarme notamment (cf. 3.1)
- **échographie** +++ :
- scanner éventuellement si une origine pancréatique et suspectée surtout
- biopsies du grêle au niveau duodénal (au cours de la fibroscopie) : plus rarement
- très exceptionnellement étude de la motricité : uniquement en cas de résistance aux traitements usuels et de caractère invalidant des symptômes : troubles de la motricité (manométrie œsophagienne, étude de l'évaluation gastrique par scintigraphie, étude de la motricité du grêle par manométrie, éventuellement électromyographie colique en milieu spécialisé dans ce domaine).

3.3.2. Dans l'immense majorité des cas, en cas de doute, l'examen clinique, les examens biologiques simples et la fibroscopie suffisent ; en cas de **gravité** des symptômes ou de **persistance** anormale ou d'apparition récente, on est amené à éliminer les affections organiques précitées en explorant par un examen complémentaire les patients en fonction de l'orientation clinique et également et surtout de la fréquence des pathologies possibles responsables de ce type de symptômes. Ceci permet d'établir une **hiérarchie dans les examens complémentaires** en rappelant que la majorité des dyspepsies entre bien dans le cadre de la **pathologie du fonctionnement dans l'immense majorité des cas.**

LES GASTRITES AIGUES

J. FOURNET

1. HISTOPATHOLOGIE :

Ces lésions inflammatoires en général diffuses de la muqueuse gastrique sont caractérisées par les aspects suivants :

1.1. GASTRITES AVEC PHENOMENE VASOMOTEURS ET SECRETOIRES DOMINANTS

(présence d'érythème - pétéchies - aspect œdémateux et catarrhale).

1.2. GASTRITES EROSIVES

1.3. VOIRE DES ASPECTS DE GASTRITES ULCEREES

2. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES :

2.1. LA TRADUCTION DE L'EXISTENCE D'UN SYNDROME DOULOUREUX EPIGASTRIQUE, de caractère en général assez atypique, avec brûlures ou crampes, il peut s'associer à un état dyspeptique, parfois des vomissements.

2.2. HEMORRAGIES DIGESTIVES :hématémèse ou méléna, en général d'abondance modérée. Il s'agit d'hémorragie aiguë.

3. ETIOLOGIE :

3.1. INGESTION DE PRODUIT CAUSTIQUE : l'intoxication la plus fréquente est par la soude caustique.

3.2. CAUSES HABITUELLES :

3.2.1. exogènes :

- alcool
- tabac
- médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens) incluant l'aspirine, même à faible dose)
- aspirine
- radiothérapie (effets secondaires de type iatrogène de la radiothérapie)
- une étiologie plus récente a été mise en évidence, d'origine bactérienne avec *Helicobacter pylori*. Cet agent est étudié avec les gastrites chroniques et les ulcères gastro-duodénaux : il provoque des **gastrites érosives antrales**. L'infiltration inflammatoire est en ce cas riche en polynucléaires neutrophiles (**gastrite "active"**).

3.2.2. endogènes :

- gastrite aiguë dite de "**stress**" survenant souvent dans des contextes d'accident grave ou d'intervention sévère ; l'étiopathogénie est la même que celle des ulcères aigus. Les gastrites de stress de caractère psychosomatique semblent rares.
- la **gastrite allergique** (moules, crustacés) est rare.
- la **gastrite de l'insuffisance rénale chronique** (à un stade très évolué).

3.3. LES GASTRITES D'ORIGINE IMMUNO-ALLERGIQUE ou gastrites varioliformes ou encore gastrite lymphocytaires. On rassemble sous ces vocables des anomalies macroscopiques ou histopathologiques particulières de la muqueuse.

- la symptomatologie correspond à des douleurs épigastriques ou un état dyspeptique.
- ces signes fonctionnels sont souvent associés à une baisse de l'état général, parfois de caractère pseudo-néoplasique.
- l'endoscopie révèle un aspect particulier, localisé au niveau de l'antrum ou au contraire diffus, atteignant par exemple tout le fundus et l'antrum; il s'agit de surélévation de la muqueuse d'environ 4 à 5 mm de largeur sur 2 à 3 mm de hauteur ; ces surélévations nodulaires ont un aspect de cratère en leur centre où l'on trouve une petite ulcération. Les biopsies sur ces aspects varioliformes, souvent multiples au niveau de la muqueuse gastrique, correspondent à une **infiltration lymphocytaire**. Le mécanisme paraît bien immuno-allergique mais les antigènes provoquant la réaction ne sont pas encore connus : il pourrait s'agir d'antigènes d'origine alimentaire ou d'origine bactérienne (**Helicobacter pylori** pourrait également provoquer ce type de réactions, ici par un mécanisme immuno-allergique). Aucune certitude n'existe actuellement. Ces gastrites réagissent assez bien au chromoglycate de sodium, agent anti-allergique ; le recours à la corticothérapie peut être parfois nécessaire de façon exceptionnelle. L'évolution est subaiguë. La recherche d'HP est indispensable : si HP est positif l'éradication est souhaitable.

4. EVOLUTION DES GASTRITES AIGUËS :

Les lésions des gastrites aiguës rétrocedent soit spontanément, soit au retrait de l'agent causale. Seules les gastrites varioliformes peuvent persister plusieurs semaines ; elles ont une évolution subaiguë.

5. TRAITEMENT :

5.1. RETRAIT DE L'AGENT CAUSAL après l'avoir reconnu.

5.2. EN ATTENDANT LA GUERISON :

- un traitement symptomatique par les anti-spasmodiques ou par les antiacides ou par les antisécrétoires, et parfois nécessaire quelques jours pour soulager les douleurs.

L'ERADICATION D'HP est conseillée uniquement si la gastrite aiguë est symptomatique (douleurs pseudo-ulcéreuses) avec des signes d'érosions antrales et une gastrite active (cf. 3.2.1)

LES GASTRITES CHRONIQUES

J. FOURNET

Les gastrites chroniques ne représentent pas une entité clinique car elles ne sont pas responsables de symptômes. Elles ont une définition strictement **histopathologique**.

1. HISTOPATHOLOGIE :

1.1. LESIONS ELEMENTAIRES, l'épithélium est aplati ou cubique et il existe des altérations morphologiques des cellules épithéliales avec en particulier perte des caractères sécrétoires. Il peut ainsi exister des aspects de dysplasie épithéliale, classés par ordre d'atypie croissante des différentes classifications (dysphagie légère, modérée, sévère selon la classification de Potet). Il peut également apparaître des caractères de métaplasie intestinale.

1.2. LES GLANDES : leur diminution progressive de hauteur permet d'apprécier le degré d'atrophie ; au niveau du fundus il existe une réduction du nombre de cellules pariétales et principales remplacées par des cellules indifférenciées et au niveau de l'antra il existe une raréfaction des cellules muqueuses des glandes pyloriques.

1.3. CHORION ou LAMINA PROPRIA : on observe une infiltration cellulaire, plus ou moins intense, **lymphoplasmocytaire** et parfois à **polynucléaires** dans les poussées aiguës. L'œdème est plus ou moins marqué. Une infiltration cellulaire isolée, sans altération épithéliale, ne suffit pas à définir une gastrite chronique.

1.4. LA GASTRITE CHRONIQUE est authentifiée par la diminution de hauteur des glandes. La topographie est soit localisée à l'antra, soit localisée au fundus ; parfois il existe des formes évolutives, passant de l'antra au fundus et vice versa.

1.5. LE STADE EVOLUTIF : l'évolution progressive vers l'atrophie permet une classification descriptive en plusieurs stades :

Stade 1 : *gastrite chronique superficielle*. Il existe un infiltrat inflammatoire dans le chorion et des altérations discrètes de l'épithélium superficiel. Les glandes sont normales. Ce stade peut être résolutif ou être le prélude au stade suivant.

Stade 2 : *gastrite interstitielle*. L'infiltrat inflammatoire s'étend entre les glandes et les cryptes s'allongent et la masse glandulaire à tendance à diminuer.

Stade 3 : gastrite pré-atrophique. L'infiltrat inflammatoire est abondant. La masse glandulaire est franchement diminuée. On observe des lésions de dysplasie et de métaplasie importantes (muqueuse).

Stade 4 : atrophie gastrique. Les cellules épithéliales et les glandes sont remplacées par des cellules indifférenciées ou intestinales. L'atrophie des glandes est totale.

NB : La métaplasie intestinale est considérée comme une lésion précancéreuse. La dégénérescence du fait de mutations génétiques successives est cependant inconstante.

2. CLASSIFICATION ETIOPATHOGENIQUE

2.1. LES GASTRITES CHRONIQUES DE TYPE A (20 %) :

- la topographie des lésions est localisée au fundus.
- il existe une hypochlorhydrie qui a tendance à évoluer avec la raréfaction des glandes vers la chlorhydrie.
- une augmentation de la gastrinémie, conséquence de l'hypo puis de l'achlorhydrie
- il existe des anti-corps anti-cellules pariétales
- l'évolution se fait pour plusieurs années. Chez tous ces sujets, il y a une tendance au vieillissement de la muqueuse gastrique qui se traduit par ces phénomènes plus ou moins accélérés par des facteurs d'environnement

L'étiologie :

- le rôle de la consommation tabagique a été avancé.
- les drogues et notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens pourraient jouer également un rôle.
- il en est de même de l'alcool.
- on évoque surtout des **facteurs immunitaires** : la démonstration de désordre immunitaire chez certains malades porteurs de gastrite chronique et de maladie de Biermer conduit à l'hypothèse que des mécanismes immuns peuvent avoir une place dans la pathogénie de ces gastrites.

Certaines gastrites chroniques et en particulier la maladie de Biermer sont souvent associées à des affections de caractère auto-immun : thyroïdite de Hashimoto, certaines formes de myxœdème, de maladie d'Addison ou de diabète, il existe une incidence élevée d'anticorps anti-antigènes tissulaires dans ces affections.

Deux types d'anticorps sont rencontrés dans le sérum de ces patients :

- les anticorps anti-cellules pariétales
- les anticorps anti-facteurs intrinsèques (maladie de Biermer).

2. LES GASTRITES DE TYPE B (80%) :

La topographie des lésions est antrale :

- il existe une normochlorhydrie, parfois une discrète hypchlorhydrie.
- la gastrinémie est normale
- il n'existe pas d'anticorps dirigé contre les cellules pariétales et le facteur intrinsèque.
- l'association à l'ulcère gastro-duodénal
- le reflux biliaire duodéno-gastrique ?
- alcool et tabac
- enfin le dernier facteur étiologique reconnu est d'origine bactérienne : **Helicobacter pylori**, il est reconnu aujourd'hui comme la cause la plus fréquente des gastrites chroniques +++.

NB : Il n'existe pas de corrélation avec les habitudes alimentaires des patients quel que soit l'étiologie.

2.3. ENFIN IL EXISTE DES GASTRITES DE TYPE AB qui sont les extensions des gastrites de type A ou de type B.

CLASSIFICATION ETIOPATHOGENIQUE	
GASTRITES DE TYPE A (20 %)	<ul style="list-style-type: none">• Localisation fundique• Achlorhydrie ou hypochlorhydrie• Ac anti-cellules pariétales +• Gastrinémie augmentée• Association possible<ul style="list-style-type: none">- à une anémie pernicieuse- à une affection auto-immune• Caractère primitif
GASTRITES DE TYPE B (80 %)	<ul style="list-style-type: none">• Localisation antrale• Sécrétion acide non ou peu modifiée• Ac anti-cellule pariétale• Gastrinémie normale• Rôle favorisant<ul style="list-style-type: none">- Alcool- Tabac- Reflux biliaire- Aspirine- Helicobacter pylori +++
GASTRITES A – B	<ul style="list-style-type: none">• Mode d'extension de A ou B

3. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE ET DIAGNOSTIC :

3.1. CLINIQUE :

Il existe une mauvaise corrélation clinique entre les symptômes cliniques et histopathologiques. La gastrite chronique est le plus souvent révélée :

- à l'occasion d'une dyspepsie (cf. ce chapitre). Cependant la dyspepsie elle-même n'est pas corrélée strictement avec la gastrite chronique. Il s'agit donc d'une découverte de hasard devant une symptomatologie fréquente.
- la gastrite chronique peut être découverte à l'occasion de symptômes de lésions associées à la gastrite chronique.

3.2. L'ENDOSCOPIE ne permet pas le plus souvent de porter ce diagnostic sur le simple aspect de la muqueuse, sauf dans les formes très évoluées, complètement atrophiques (aspect classique de la muqueuse en fond d'œil ou à travers une muqueuse très amincie il est possible de percevoir les micro-vaisseaux sous-muqueux). L'endoscopie a le mérite de faire pratiquer les biopsies antrales et fundiques multiples.

3.3. L'EXPLORATION FONCTIONNELLE GASTRIQUE est rarement utilisée pour faire ce diagnostic puisque l'aspect histopathologique est suffisant.

- dans les gastrites de type A, l'exploration fonctionnelle gastrique montrait une hypo ou une achlorhydrie.
- il est également possible de **dosier le facteur intrinsèque dans le liquide gastrique** si l'on suspecte une maladie de Biermer.

4. ASPECTS EVOLUTIFS - LESIONS ASSOCIEES :

4.1. L'ULCERE GASTRIQUE :

L'ulcère gastrique est toujours associé à une gastrite antrale avec extension au fundus au cours de l'évolution. Il s'accompagne d'une diminution de la sécrétion acide (sommation d'une rétro-diffusion ionique H⁺ et de la gastrite fundique atrophique). La gastrite préexiste probablement à l'ulcère et une des hypothèses pathogéniques les plus classiques contestées aujourd'hui font du reflux duodéno-gastrique l'anomalie primitive créant les conditions de l'ulcéro-génèse ; d'ailleurs la gastrite chronique ne guérit pas entre les poussées ulcéreuses. Les lésions dysplasiques possibles, **à distance de l'ulcère**, font entrer les sujets qui en sont porteurs dans le lot des sujets à risque de cancérisation. On ne peut d'ailleurs parler de gastrite chronique qu'en dehors des zones de prélèvements obligatoires effectués sur les berges d'une ulcération dont les lésions inflammatoires ont une toute autre signification.

AFFECTIONS DIGESTIVES ASSOCIEES AUX GASTRITES CHRONIQUES
<ul style="list-style-type: none">• Ulcère gastrique• Polypes gastriques• Cancer gastrique• Maladie de Biermer• Pullulations microbiennes du grêle

4.2. L'ULCERE DUODENAL s'accompagne souvent de gastrite antrale.

4.3. LES POLYPES GASTRIQUES sont relativement rares ; il faut en distinguer deux grands types:

- **Les polypes hyperplasiques** habituellement antraux issus de la prolifération épithéliale à partir de l'épithélium de surface, ou des cryptes fovéolaires. Les cellules restent bien différenciées. Ces polypes ne dégénèrent pas mais il est fréquent de rencontrer des foyers dysplasiques épithéliaux à distance pouvant être le siège du développement ultérieur d'un cancer.
- **Les polypes adénomateux** sont plus rares. Ils se distinguent des précédents par le degré de dédifférenciation avec un potentiel malin propre in situ et tous les degrés de dysplasie intermédiaire possible. Leur exérèse endoscopique actuellement indispensable ne dispense pas de la surveillance endoscopique ultérieure, particulièrement en cas de gastrite chronique associée. Une surveillance tous les deux ans paraît devoir être conseillée.

4.4. LE CANCER GASTRIQUE : la gastrite chronique achlorhydrique ou hypochlorydrique prédispose au cancer et multiplie le risque par 5 par rapport à une population normale. Le risque est multiplié par 20 dans la maladie de Biermer. Les lésions néoplasiques peuvent se développer à partir de plusieurs entités pathologiques :

- foyer dysplasique limité au sein de la gastrite chronique, donc de détection difficile
- polypes adénomateux
- ulcères gastrique chronique

Le cancer se développe à partir des foyers dysplasiques de la zone de renouvellement cellulaire. La **métaplasie intestinale** est fréquemment associée. Pour certains auteurs, elle pourrait être le point de départ de cancer différencié de type intestinal.

La prévention du cancer gastrique ne peut se faire, en France qu'à partir de symptômes qui permettent la découverte de la gastrite chronique associée ou non à un ulcère ou un polype ou une métaplasie intestinale. Une surveillance endoscopique tous les ans ou tous les deux ans reste tolérable et suffisante. La **découverte d'images dysplasiques très sévères** peut obliger à resserrer cette surveillance bien que le passage au stade de cancer ne soit pas obligatoire. Les indications chirurgicales sont discutées en fonction de l'âge souvent avancé des patients ainsi que des pathologies associées.

4.5. LA MALADIE DE BIERMER : il existe des formes de passage entre gastrite idiopathique et maladie de Biermer. Les réactions immunologiques et le respect de l'antra individualisent tout de même nettement la maladie de Biermer de la simple atrophie.

4.6. LES PULLULATIONS MICROBIENNES INTESTINALES peuvent apparaître comme conséquence de l'insuffisance sécrétoire H⁺. Elles se traduisent habituellement par une diarrhée chronique et un syndrome de malabsorption.

4.7. L'ESTOMAC OPERÉ : La gastrectomie des 2/3 se complique presque toujours d'une évolution vers la gastrite atrophique. Plusieurs mécanismes interviennent : les lésions antérieures, ayant motivé l'intervention, l'hypogastrinémie due à la résection, eu égard au rôle trophique connu de la gastrine, le reflux biliopancréatique dans les divers montages chirurgicaux anastomotiques. Certains auteurs ont voulu individualiser des états pathologiques post-gastrectomie, les gastrites par reflux alcalin post-opératoire. Une symptomatologie plus spécifique les caractériserait : vomissements bilieux nocturnes ou matinaux, douleurs continues, pyrosis... En réalité le reflux bilieux est quasi constant dans les gastrectomies et est difficilement quantifiable endoscopiquement. Des travaux récents ont montré grâce à des marqueurs isotopiques que le reflux était plus fréquent chez les sujets symptomatiques qu'asymptomatiques. En fait, cette corrélation non retrouvée par tous les auteurs n'implique pas forcément une relation de cause à effet, et cette entité est toujours discutée. Le gastrectomisé des 2/3 est un sujet à haut risque de cancer du moignon gastrique après 15-20 ans d'évolution et doit être surveillé endoscopiquement au-delà de cette limite théorique.

5. CONDUITE A TENIR

L'intérêt pratique du diagnostic de gastrite chronique peut se résumer de la façon suivante :

5.1. LE DIAGNOSTIC DE GASTRITE CHRONIQUE DE TYPE A JUSTIFIE :

- la recherche précoce de déficit en facteur intrinsèque ou au minimum la surveillance hématologique d'une évolution biermérienne,
- la recherche d'une forme fruste de thyroïdite ou de diabète (inversement, le diagnostic de diabète insulino-dépendant, de thyroïdite ou de myxœdème fait souhaiter la recherche d'une gastrite chronique)
- la surveillance de la parenté du premier degré soumise au risque accru de voir apparaître une anémie pernicieuse.

Aucune thérapeutique de fond n'a été capable de stopper l'atrophie progressive. Il n'y a pas actuellement d'indication hors existence d'ulcère ou de gastrite érosive active à traiter HP dans le but de prévenir l'athrophie, la métaplasie et un éventuel cancer gastrique.

5.2. LE DIAGNOSTIC DE GASTRITE CHRONIQUE DE TYPE A OU B avec atrophie sévère (stade 3 ou 4) avec ou sans polype ou ulcère associé pose le problème des états dysplasiques et justifie le dépistage individuel du cancer gastrique par endoscopie tous les deux ans. Ce diagnostic justifie en outre le sevrage en alcool et en tabac.

5.3. LE DIAGNOSTIC DES GASTRITES CHRONIQUES DE TYPE B offre des possibilités thérapeutiques plus précises en fonction de l'étiologie.

LES TUMEURS DE L'ESTOMAC

J. FOURNET

1. TUMEURS BENIGNES DE L'ESTOMAC

1.1. POLYPES GASTRIQUES :

Les polypes gastriques sont les tumeurs gastriques bénignes les plus fréquentes et, malgré tout, **ils sont rares**. On les rencontre surtout chez des patients âgés de 50 ans et plus. De 65 à 90 % des polypes gastriques sont hyperplasiques et leur dégénérescence néoplasique est exceptionnelle.

Les polypes adénomateux, par contre, sont de véritables précurseurs du cancer gastrique, **mais ils sont très rares** à la différence des polypes adénomateux du côlon. Ils sont en moyenne de 1 à 4 cm de diamètre ; 80 % ont plus de 2 cm et sont accompagnés d'achlorhydrie (cf gastrites chroniques). Sessiles pour la plupart, ils peuvent être attachés par un pédicule large et épais. Le risque de cancérisation augmente avec la grosseur du polype. Tout polype doit être **biopsié ou excisé de préférence** (surtout si la taille est > à 1 cm).

1.2. LEIOMYOMES :

La plupart des léiomyomes sont petits, sous-muqueux et asymptomatiques. Ce n'est que lorsqu'ils atteignent un diamètre de plus de 4 cm qu'ils peuvent provoquer des douleurs épigastriques ou qu'ils peuvent saigner. Le diagnostic endoscopique révèle une formation, aux limites bien définies, arrondie et sessile, présentant parfois une ulcération au centre. Les biopsies endoscopiques fournissent donc très rarement le diagnostic ; car n'atteignant que la muqueuse, l'échoendoscopie par contre, permet le diagnostic et l'extension de la tumeur dans la paroi. La biopsie per-échoendoscopique dans la paroi permet une étude cytologique. Les léiomyomes de plus de 4 cm doivent être réséqués.

1.3. AUTRES TUMEURS BENIGNES :

• On peut retrouver d'autres lésions tumorales et pseudo-tumorales bénignes dans l'estomac : lipomes, adénomyomes, hémangiomes, lymphangiomes, pancréas ectopiques, etc. Elles sont pour la plupart des curiosités. Asymptomatiques, elles sont le plus souvent découvertes fortuitement. Plusieurs ne nécessitent pas d'excision lorsque le diagnostic **clinique, radiologique ou endoscopique** ou **échoendoscopique** est certain, par exemple les **lipomes** et les **pancréas ectopiques**. Par contre, s'il y a un doute sur la nature de la tumeur, l'excision chirurgicale s'impose.

• **Les tumeurs carcinoïdes gastriques** sont exceptionnelles. L'hypergastrinémie chronique est capable de stimuler la prolifération des cellules entérochromaffines (ECL) :

- au cours du syndrome de Zollinger Ellison
- au cours de la maladie de Biermer
- les états d'hypergastrinémie modérée induits par les traitements par IPP au long cours provoquent une hyperplasie des cellules ECL mais ne semble jamais provoquer de véritables tumeurs chez l'homme.

- Au-delà d'une taille de 2 cm, ces tumeurs carcinoïdes ont un potentiel de malignité.

2. CANCERS GASTRIQUES :

2.1. ADENOCARCINOME GASTRIQUE : le plus fréquent

2.1.1. Incidence :

A travers le monde, on assiste à **une diminution de l'incidence** du cancer gastrique. Cette baisse a d'abord été notée aux **Etats-Unis, puis en Europe**, et ce n'est que récemment que l'on a décrit le même phénomène au Japon. **En 20 ans ce cancer a diminué de moitié.** L'incidence varie grandement d'un pays à l'autre, mais le cancer gastrique demeure l'une des principales causes des décès dus au cancer : au Japon, au Chili, en Finlande, en Russie, où il en est la première cause, alors qu'aux Etats-Unis il se classe au 7ème rang, en France au 5ème rang après le cancer colorectal, du sein, du poumon et de la prostate. Le nombre estimé de nouveau cas est de 8.700 par an en France. L'âge moyen de survenue est de plus de 70 ans . Il s'agit donc en règle générale de cancers chez des sujets âgés ou très âgés.

2.1.2. Etiologie :

Devant des variations aussi importantes de l'incidence du cancer gastrique notées en moins de soixante ans, différents facteurs étiologiques ont été incriminés ; les principaux sont : l'environnement, la diététique, la race, le sexe et l'hérédité. Il n'existe pas encore de preuves définitives. Par contre, Helicobacter pylori par la gastrite chronique qu'il induit au long cours sur plusieurs années est potentiellement cancérogène : **atrophie muqueuse → métaplasie → dysplasie → cancer**

2.1.2.1. Environnement :

La présence excessive de **nitrate**s dans le sol et dans l'eau (nitrates naturels ou nitrates additionnés par l'utilisation de fertilisants organiques), a été tenue responsable de l'incidence élevée de cancer dans certaines régions. Ce sont les **nitrosamines** qui représenteraient le facteur carcinogène.

2.1.2.2 . Diète :

Les aliments les plus fréquemment incriminés par les épidémiologistes sont : les **poissons et les viandes fumées** (à cause de leur contenu riche en hydrocarbures carcinogéniques), les diètes riches en protéines (à cause de leur contenu important en nitrates et en nitrites), enfin les aliments **très salés**.

2.1.2.3. Race, sexe, hérédité :

L'incidence du cancer gastrique est cinq à six fois plus élevée en Asie septentrionale qu'en Occident, ce qui milite en faveur d'un facteur génétique. Dans les pays à grande ou faible incidence de cancer gastrique, le taux de mortalité est deux fois plus élevé chez l'homme que chez la femme.

L'histoire familiale augmente le **risque individuel de développer un cancer**. L'incidence de cancer gastrique est, en moyenne, quatre fois plus élevée si un parent est atteint d'un cancer gastrique (**forme familiale**). Les jumeaux homozygotes ont un risque plus élevé.

2.1.3. Facteurs prédisposants :

2.1.3.1. Polypes adénomateux, gastrique atrophique, anémie pernicieuse

(cf. les gastrites chroniques).

Les polypes adénomateux doivent être considérés comme des lésions préneoplasiques et leur excision est indiquée si leur diamètre dépasse 1 cm. Ces polypes sont rares. Il n'y a donc pas de lésion prédisposante traitable comme dans le cancer du rectum et du côlon. La **gastrite atrophique** augmente le risque de cancer gastrique : on retrouve cette association surtout dans les pays à grande incidence. Plus des 3/4 des personnes atteintes d'une néoplasie gastrique présentent l'association de gastrite atrophique et d'achlorhydrie : **Helicobacter pylori est le responsable de la séquence : inflammation, gastrite atrophique, métaplasie intestinale, dysplasie, cancer.**

La coexistence d'**anémie pernicieuse** de Biermer et de cancer gastrique est connue depuis longtemps. Le risque, si l'on tient compte de l'incidence en fonction de l'âge, vingt fois plus grand que chez le sujet normal.

2.1.3.2. Cancer du "moignon" gastrique : post-gastrectomie partielle :

Il semble que la chirurgie gastrique (antérieure) pour ulcère bénin soit un facteur prédisposant à l'apparition d'un cancer du moignon gastrique (après gastrectomie des 2/3 notamment). Toutes les séries d'autopsies et les études rétrospectives où l'on a étudié l'incidence du cancer gastrique, 15 ou 20 ans après gastrectomie, démontrent que le risque est au moins six fois plus élevé chez les sujets opérés comparés aux non opérés.

2.1.3.3. L'ulcère gastrite chronique a un faible potentiel de dégénérescence (surveillance des ulcères gastriques) : 3% ?

2.1.3.4. La gastrite chronique avec métaplasie intestinale secondaire à *Helicobacter pylori* paraît le **facteur déterminant dans le cancer de type intestinal**. La maladie de Biermer augmente encore ce risque.

2.1.3.5. La maladie de Ménétrier (hyperplasie des cellules glandulaires muqueuses de l'estomac), affection très rare.

2.1.4. Circonstances de découverte

2.1.4.1. Symptômes et signes cliniques :

Il existe très peu de symptômes précoces qui peuvent mener au diagnostic de cancer gastrique.

- les premiers symptômes sont la **dyspepsie** et la **perte de poids**. Tout patient âgé de 50 ans, dyspeptique et à fortiori s'il a perdu du poids (5 kg), doit bénéficier d'une endoscopie pour éliminer le cancer gastrique. L'anorexie est un symptôme fréquent.
- une **anémie** hypochrome ferriprive (hémorragie chronique)
- tous les autres symptômes ne sont que les manifestations d'un cancer gastrique avancé, le plus souvent incurable. Les symptômes les plus fréquents et retrouvés dans plus de la moitié des cas sont **la douleur épigastrique** et/ou **abdominale** et la **perte de poids**.
- chez environ 25% des patients, on relève des nausées et des vomissements, de l'anorexie, de l'inappétence aux viandes, des hémorragies digestives ou une **dysphagie** (cancer du cardia).
- plus rarement une fièvre au long cours ou un syndrome paranéoplasique ou des métastases.

Dans la plupart des cas l'examen clinique est normal. Les **signes cliniques** lorsqu'ils existent correspondent à des manifestations d'un cancer avancé : une masse palpable à l'épigastre ou une hépatomégalie lors de **métastases hépatiques** les plus fréquentes. L'ascite, lorsque présente, est la démonstration d'une **carcinose péritonéale**, donc d'un cancer non curable. Il en est ainsi d'une augmentation de volume d'un ovaire (Krukenberg), d'une masse dans le cul-de-sac de Douglas au toucher rectal, d'un ganglion de Troisier dans l'espace supra-claviculaire gauche. Dans la plupart des cas l'examen clinique est normal.

2.1.5. Le diagnostic est endoscopique :

L'examen endoscopique, couplé aux biopsies gastriques multiples est sensible et spécifique à plus de 98 %. L'endoscopie permet d'augmenter le pourcentage de diagnostic de **cancer superficiel** curable par l'étude visuelle de la muqueuse. La Société Japonaise d'Endoscopie a proposé, en 1962, une classification endoscopique macroscopique des **cancers gastriques superficiels** curables, c'est-à-dire les cancers limités à la **muqueuse** ou à la **muqueuse et sous-muqueuse**.

Il existe trois types de lésions : Type I : tumeur polyploïde ; Type II : tumeur superficielle (dans ce groupe, il y a trois sous-groupes : tumeur superficielle élevée, superficielle plate et superficielle déprimée) ; Type III : tumeur superficielle excavée. Dans ce dernier type l'ulcération peut dépasser la musculature, mais les lésions néoplasiques sont confinées à la muqueuse et sous-muqueuse.

Dans les autres cas, malheureusement les **plus nombreux**, le cancer prend une forme végétante, ulcérée, ulcérovégétante ou infiltrante.

Diagnostic histopathologique (biopsies endoscopiques)

L'adénocarcinome représente 90 % des cancers gastriques. Les autres tumeurs sont représentées par les sarcomes et surtout les lymphomes.

- **L'adénocarcinome différencié** dont les cellules néoplasiques se réunissent en forme de cordons et de tubules.

- **L'adénocarcinome indifférencié**

NB : La classification de Lauren distingue les **formes intestinales différenciées** les plus fréquentes et les **formes diffuses indifférenciées**. Dans les formes de type intestinal, la **séquence** de développement serait gastrite chronique atrophiante Ø **métaplasie** intestinale Ø **dysplasie** de bas grade puis de haut grade Ø **cancer superficiel** Ø **cancer invasif**. Les cancers diffus pourraient se développer à partir de glandes gastriques hors métaplasie.

- **La limite plastique de l'estomac** est une entité à part : elle est constituée de cellules carcinomateuses indépendantes, anaplasiques ou en "bague à chaton", isolées dans un abondant stroma fibreux et infiltrant toutes les couches de la paroi. Macroscopiquement elle réalise à un stade évolué une **forme infiltrative** (non facile à repérer dans sa forme localisée) ; l'estomac prend un aspect rigide, indilatable, figé. Le pronostic est extrêmement sombre car l'extension à distance dans la paroi est très importante (infiltration).

2.1.6. Bilan d'extension :

- Les marqueurs tumoraux (**antigène carcino-embryonnaire**) sont **inutiles** au diagnostic ;
- **Radio pulmonaire** : recherche de métastases pulmonaires.
- **Echographie abdominale** : recherche de métastases hépatiques. Cet examen n'est pas fiable pour la recherche d'adénopathie néoplasique.
- **Le scanner abdominal** n'est pas indispensable ni utile au bilan d'extension. Il permettrait d'apprécier les rapports de la tumeur avec les organes de voisinage. Il se fait souvent demander dans un cadre pré-opératoire à ce titre par le chirurgien.
- L'échoendoscopie permet l'étude de la paroi gastrique et leurs diverses couches ainsi que les adénopathies de proximité. C'est l'examen le plus fiable, il n'est utile que pour le bilan d'extension des petits cancers et des lymphomes de MALT. Les limites. Elle est inutile dans les cancers évolués.

2.1.6.1. Classification T.N.M. :

Les études épidémiologiques nécessitent une classification simple qui pourra être utilisée par tous les cliniciens et tous les chercheurs afin de déterminer la valeur des thérapies et du pronostic du cancer. La classification TNM a l'avantage d'être simple et d'être connue et utilisée universellement. La tumeur est classée selon l'envahissement en profondeur. T₁ : envahissement limité à la muqueuse ou à la sous-muqueuse ; T₂ : envahissement de la musculature ; T₃ : séreuse envahie, sans envahissement des structures adjacentes; T₄ : envahissement des organes de voisinage ou envahissement de toute la paroi gastrique des formes diffuses. **L'envahissement lymphatique régional** ; N₀ si les ganglions régionaux ne sont pas envahis ; N₁ : 1 à 6 ganglions adjacents à la

tumeur envahis ; N₂ : 7 à 15 ganglions régionaux envahis ; N₃ : plus de 15 adénopathies régionales envahies (envahissement des ganglions para-aortiques, hépato-duodénaux, rétro-pancréatiques et mésentériques). L'absence de métastase est codée M₀, et la présence de métastases à distance M₁.

(On peut reclasser les paramètres du TNM en 4 stades. **Stade 1** : T₁ T₂ T₃ avec N₀ M₀. **Stade 2** : T₄ N₀ M₀ ou T₁-T₄ avec N₁ M₀. **Stade 3** : T₁-T₄ avec N₂ M₀. **Stade 4** : Tout T et N avec M₁).
B (Tx, Nx, Mx : la terminologie X signifie non évalué).

CLASSIFICATION TNM DES CANCERS DE L'ESTOMAC	
DESCRIPTION	
CLASSIFICATION ANALYTIQUE	
<u>TUMEUR PRIMITIVE (T)</u>	
Tis :	carcinome in situ : intra-épithéliale, sans envahissement du chorion de la muqueuse.
T0 :	aucune tumeur n'est retrouvée sur la pièce opératoire.
T1 :	envahissement limité à la muqueuse ou à la sous muqueuse.
T2 :	envahissement de la musculuse ou de la sous-séreuse dans les mésosogastro-coliques ou gastro-hépatiques.
T3 :	envahissement de la séreuse de l'estomac.
T4 :	envahissement d'un organe voisin à travers son péritoine.
<u>GLANGLIONS LYMPHATIQUES REGIONAUX (N)</u>	
N0 :	pas d'invasion des ganglions régionaux.
N1 :	envahissement de 1 à 6 des ganglions régionaux périgastriques
N2 :	envahissement de 7 à 15 ganglions
N3 :	plus de 15 adénopathies régionales métastatiques.
<u>METASTASES A DISTANCE (M)</u>	
M0 :	pas de métastases.
M1 :	métastases à distance
<i>(NB : les informations insuffisantes sont classées Tx, Nx, Mx)</i>	
Classification synthétique	
• Stade 0	: Tis N0 M0
• Stade I A	: T1 N0 M0
• Stade I B	: T1 N1 M0 ou T2 N0 M0
• Stade II	: T1 N2 M0 ou T2 N1 M0 ou T3 N0 M0
• Stade III A	: T2 N2 M0 ou T3 N1 M0 ou T4 N0 M0
• Stade III B	: T3 N2 M0 ou T4 N1 M0
• Stade IV	: T4 N2 M0 ou tous T, tous N, M1

2.1.6.2. Localisation de la tumeur gastrique

On note de plus en plus un changement de localisation des tumeurs dans l'estomac. Les cancers du corps et de l'antra gastrique sont en diminution, mais on assiste à une augmentation du nombre des cancers du cardia.

Ces cancers de l'estomac proximal sont souvent de type diffus et ont un plus mauvais pronostic.

- cancer antropylorique = 40 % des cas
- cancer du fundus et du corps = 38 % des cas
- cancer du cardia = 20 % des cas (Augmentation de fréquence)

2.1.6.3. Dissémination :

- *L'adénocarcinome naît de la muqueuse* et peut **s'étendre superficiellement longtemps** avant d'envahir les couches plus profondes de la paroi gastrique. Quand il est limité à la **muqueuse** et à la **sous-muqueuse** sans envahissement ganglionnaire : il s'agit du cancer superficiel curable (early gastric cancer). **Les cancers superficiels de l'estomac représentent un potentiel évolutif particulièrement lent +++** et un **pronostic tout à fait différent des cancers invasifs**. Cette **lenteur d'évolution est à souligner** car interfèrent fortement sur le pronostic ceci de façon indépendante par rapport aux autres facteurs pronostics d'extension.
- Le cancer qui envahit la **muscleuse** devient un cancer avancé. Le cancer avancé qui a traversé la séreuse peut envahir localement, de façon agressive, les organes avoisinants. Les métastases à distance se font par voie lymphatique, par voie sanguine et par desquamation dans la cavité péritonéale (carcinose péritonéale). Dans les cancers de type intestinal, les plus fréquents la propagation se fait de préférence par voie sanguine via la veine porte, d'où les **métastases hépatiques** expansives.

2.1.6.4. Pronostic :

- Le pronostic du cancer gastrique est fonction de cinq facteurs : **le degré de différenciation**, la **profondeur de l'envahissement** de la paroi gastrique, **l'envahissement des ganglions**, les **métastases à distance**. Le cancer de type intestinal avec son importante stromaréaction a un meilleur pronostic que le cancer de type diffus. La profondeur de l'envahissement de la paroi gastrique distingue les **cancers superficiels** curables des **cancers avancés** : dès que la muscleuse est envahie, le pronostic s'assombrit. Cependant c'est **l'envahissement ganglionnaire** qui constitue l'essentiel du pronostic : en l'absence d'envahissement ganglionnaire le taux de survie à 5 ans après résection est de 75 %. En cas d'envahissement proximal N1 il chute à 35 % et à 10 % en N2. Au total le pronostic est très péjoratif, 15 % de l'ensemble des cancers gastriques diagnostiqués survivent seulement à 5 ans. Seul le cancer superficiel à un taux de survie à 5 ans après résection chirurgicale qui dépasse 90 %.

2.1.7. Traitement et résultats :

2.1.7.1. Chirurgie d'exérèse :

La **résection chirurgicale** de la tumeur avec **curage ganglionnaire** offre la seule chance de guérison. En Occident, le diagnostic de cancer est posé tardivement, alors que la néoplasie est avancée et assez souvent métastatique. Seulement **15 % de tous les cancers gastriques diagnostiqués survivront à 5 ans**. Environ 10% des patients sont inopérables à cause de la détérioration de l'état général et de la présence d'une carcinomatose péritonéale et d'ascite.

Chez 40% des patients opérés, la chirurgie est à visée curative et dans 60% elle n'est que palliative. Par ailleurs l'âge des patients est souvent élevé obligeant à un geste chirurgical plus limité.

La chirurgie à visée curatrice consiste en une gastrectomie totale ou subtotale en fonction de l'extension vers le haut sur la petite courbure.

• **Etendue de l'exérèse et curage ganglionnaire à visée curative**

- Pour **les cancers du corps et du fundus**, la **gastrectomie totale** est souhaitable. Le rétablissement de la continuité digestive est habituellement fait selon le procédé de Roux utilisant une anse grêle en Y. La deuxième anse grêle isolée est ascensionnée jusqu'à l'œsophage (anastomose). Le duodénum et la première anse jéjunale sont anastomisés en Y sur l'anse grêle ascensionné environ 60 cm plus bas : **anastomose oesojéjunale**.

- Pour **les cancers de l'antra** une **gastrectomie subtotale** est suffisante. La résection gastrique doit comporter toutefois 4 à 8 cm d'estomac en amont de la tumeur (4 cm dans les formes différenciées, 8 cm dans les formes diffuses). Le rétablissement de la continuité après gastrectomie distale se fait par **anastomose gastro-jéjunale** utilisant la première anse jéjunale (Polya ou Billroth II) surtout.

- Pour **les cancers du cardia** (en augmentation de fréquence) : **gastrectomie totale** avec résection large de **l'œsophage** (plus de 6 cm au-delà de l'atteinte MACROSCOPIQUE supérieure) avec interposition jéjunale de type Roux en Y : **oeso-gastrectomie totale curative** avec **anastomose oeso-jéjunale**

- **gastrectomie proximale** (polaire supérieure) moins efficace sur la plan carcinologique et considéré comme **palliative**, indiqué chez les sujets âgés ou à haut risque.

• **Curage ganglionnaire**

Il est associé en cas de chirurgie à visée curative. Il comporte une association à l'exérèse, un curage D1 qui emporte les ganglions du groupe I (paragastriques) et curage D2 qui emporte les ganglions du groupe II (tronc cœliaque, artère hépatique, splénique et gastrique gauche).

• **Intervention palliative :**

- gastro-entéro-anastomose sans exérèse
- jéjunostomie d'alimentation

2.1.7.2. Chimiothérapie :

- L'efficacité d'une **chimiothérapie adjuvante** post-opératoire **n'est pas démontrée** dans les traitements chirurgicaux à visée curative. Il en est de même en néo-adjuvant. La chimio-radiothérapie adjuvante (5 FU + Radiothérapie) est à discuter car elle pourrait améliorer le pronostic.
- La chimiothérapie palliative, dans les études prospectives et randomisées en Amérique du Nord et en Europe, **améliore la survie** de façon significative mais faiblement dans le cancer gastrique, dans le **traitement à visée palliative**.

Les drogues les plus utilisées sont le 5 FU associé à l'acide folinique ; le cisplatine (CCDP), la mitomycine C, le méthotrexate, l'épirubicine. La polychimiothérapie (Ex : 5 FU, acide folinique, CCDP) est modérément efficace et assez bien tolérée. Les cancers du cardia sont plus radio-chimiosensibles.

Aucun protocole n'a fait définitivement la preuve d'une augmentation très nette de la survie. (La chimiothérapie pré-opératoire dans les envahissements loco-régionaux importants lors du bilan pré-opératoire en vue de faciliter secondairement une intervention d'exérèse curative, un traitement néoadjuvant n'a pas encore montré d'efficacité).

2.1.7.3. Radiothérapie et autres mesures palliatives :

La **radiothérapie palliative** associée à la chimiothérapie est modérément active dans les cancers du cardia sans métastase à distance. **Le laser et l'électrocoagulation par plasma d'argon** dans le cancer du cardia et dans celui de l'antra peuvent contrôler les symptômes. **Les prothèses endoluminales per endoscopiques** au niveau œsophagien sont parfois utiles dans les cancers du cardia envahissant l'œsophage ou même dans les cancers de l'estomac plus bas situés.

2.2. LYMPHOME GASTRIQUE PRIMAIRE (LOCALISE A L'ESTOMAC)

2.2.1. Le lymphome gastrique primaire compte pour moins de 5% de toutes les néoplasies gastriques. Il est aussi fréquent chez l'homme que chez la femme, à un âge moyen de 55 ans. La symptomatologie ne diffère pas de celle de l'adénocarcinome et même de l'ulcère gastrique : douleur, perte de poids, anorexie, anémie par carence martiale, nausées, vomissements. Une **masse épigastrique** est palpable chez plus du tiers des patients. L'**hémorragie** massive et la perforation sont les principales complications. Le diagnostic se fait par la gastroscopie. La lésion endoscopique est difficile à distinguer de celle de l'adénocarcinome : de gros plis rigides, des ulcérations multiples et surtout l'envahissement du pylore peuvent être évocatrices.

Parfois il ne s'agit que d'une ulcération banale. Les biopsies endoscopiques sont efficaces : elles permettent une étude histopathologique avec typage du lymphome et une étude cytologique. Le diagnostic n'est parfois posé qu'à la suite d'une laparotomie avec biopsies transmuraux.

La classification histopathologique peut être confuse. La classification de l'Institut National du Cancer (USA) pour les lymphomes non hodgkiniens semble la plus pratique et a même une valeur pronostique ("Working Formulation").

2.2.2. Une forme particulière de lymphome à **faible grade de malignité** est constitué par les **lymphomes de MALT** (lymphome associé aux muqueuses). Cette forme très particulière au lymphome digestif se traduit souvent par des lésions endoscopiques minimales : ulcération isolée ou multiple sur un territoire localisé. Le **typage immuno-histochimique du lymphome** est indispensable. **L'échoendoscopie** permet de faire le bilan d'extension. Dans les formes très localisées: **l'éradication par antibiothérapie d'Helicobacter pylori** peut entraîner la régression du tissu lymphomateux. Cette thérapeutique est actuellement encore évaluée car on ne peut pas pour l'instant affirmer la disparition complète du clone tumoral. En cas de récurrence ces patients bénéficient d'une **gastrectomie** (surveillance par fibroscopie et échoendoscopie régulière).

La survie globale moyenne à 5 ans est de 50%. La survie est fonction du stade clinique et démontre bien l'importance du degré d'envahissement de la paroi et des ganglions péri-gastriques. Dans le stade I (donc lésion localisée à la paroi gastrique), la survie à 5 ans est de 85% ; dans le stade II (avec envahissement des ganglions péri-gastriques), elle est de 45% ; par contre, dans les stades III et IV, elle est pratiquement nulle. La radiothérapie est une alternative possible à la chirurgie.

2.2.3. Lymphome de MALT de haut grade de malignité :

- **Lymphome localisé et extirpable : chirurgie** + chimiothérapie adjuvante
- **Lymphomes disséminés** ou d'exérèse incomplète : chimiothérapie en milieu hématologique.

2.3. TUMEURS CONJONCTIVES :

Ce sont des tumeurs **sous-muqueuses** de 2 types :

<u>2.3.1. Différencié :</u>	vasculaire :	angiosarcome
	adipeuse :	liposarcome
	musculaire lisse :	léiomyosarcome
	nerveuses :	schwanome
	conjonctif :	fibrosarcome

2.3.2. Différencié ou stromales

Tumeurs à cellules fusiformes +++ épithéliales ou mixtes peuvent être caractérisées en immunohistochimie, la majorité sont malignes.

Leurs localisations préférentielles : sont l'estomac, 60 -70 % mais aussi, l'intestin grêle, le colon ou l'œsophage.

Traitement des tumeurs conjonctives malignes et chirurgicales : Elles sont chimiorésistantes, néanmoins, dans les tumeurs stromales un inhibiteur de la tyrosine kinase donne des résultats prometteurs en chimiothérapie.

LES PANCREATITES CHRONIQUES

J. FOURNET

1. PRINCIPALES ANOMALIES DE LA PANCREATITE CHRONIQUE :

Définie par des **lésions inflammatoires chroniques** la pancréatite chronique est une affection caractérisée par : 1) une **sclérose** irrégulièrement répartie, entraînant une **destruction progressive du parenchyme** pancréatique exocrine puis endocrine ; 2) par des **anomalies des canaux pancréatiques** avec des zones de sténose et de dilatation ; 3) les canaux sont remplis de **bouchons protéiques** secondairement **calcifiés**. Toutes ces lésions tendent à s'aggraver avec le temps, en particulier si leur cause (alcoolisme chronique essentiellement) est toujours présente.

2. ETIOLOGIE DE LA PANCREATITE CHRONIQUE :

2.1. DANS LES PAYS OCCIDENTAUX, l'étiologie largement prédominante de la pancréatite chronique est l'**alcoolisme chronique** : en France, l'alcoolisme est la cause de **85 à 90 % des cas** de pancréatite chronique. Il existe une relation linéaire entre le niveau de consommation d'alcool et le risque de survenue d'une pancréatite chronique. La durée moyenne de prise d'alcool avant que la maladie ne se manifeste cliniquement est de 17 ans chez l'homme et 13 ans chez la femme. Ce délai peut être diminué quand la quantité d'alcool absorbée est importante.

La pancréatite chronique d'origine alcoolique entre dans le cadre des **pancréatites chroniques calcifiantes**. Elles concernent surtout l'homme jeune. La maladie peut être diagnostiquée à un stade **précalcifié** ou à un **stade calcifié** (après 15 ans d'évolution plus de 90% des formes sont calcifiées).

2.2. LA PANCREATITE CHRONIQUE OBSTRUCTIVE :

La pancréatite chronique habituelle doit être distinguée de la pancréatite chronique obstructive où il existe, **en amont d'un obstacle** sur le canal de Wirsung (qui peut être une sténose cicatricielle ou une tumeur), une dilatation des canaux pancréatiques avec une atrophie parenchymateuse diffuse et régulière. Le parenchyme pancréatique en aval de l'obstacle est normal. Les lésions d'amont **peuvent régresser après la levée de l'obstacle**. Il n'y a pas de calcification.

2.3. LA FORME TROPICALE JUVENILE ne se voit que dans les pays où sévit la malnutrition.

2.4. CAUSES TRES RARES :

- Hyperparathyroïdie (hyper calcémie)
- Post-radiothérapie
- Autoimmunes associées ou non à des colites inflammatoires et autres maladies auto-immunes

- A eosinophile terrain atopique
- Hériditaire (sujet jeune)
- Mucoviscidose (de plus en plus suivie après l'âge de 16 ans)

2.5. LA MUCOVISCIDOSE : de plus en plus vue à l'âge adulte du fait des survies prolongées actuelles.

3. CARACTERISTIQUES D'UNE POPULATION MEDICO-CHIRURGICALE DE PANCREATITE CHRONIQUE :

On remarque la très grande prédominance masculine qui s'explique par une prévalence de **l'étiologie alcoolique proche** de 90% des cas. L'âge moyen des malades est d'environ **40 ans** au moment des premiers signes de la maladie.

4. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PANCREATITE CHRONIQUE :

L'**absorption chronique d'alcool** entraîne 1) des modifications de la sécrétion pancréatique et en particulier, une augmentation de la concentration en protéines, ce qui favorise la précipitation de bouchons protéiques intra-canalaire. 2) Il est également très probable que l'alcool, qui est partiellement métabolisé au niveau du pancréas, a un effet toxique sur les cellules acineuses, ce qui secondairement explique la sclérose du parenchyme.

5. RELATIONS PANCREATITE AIGUË - PANCREATITE CHRONIQUE :

La **lithiase biliaire** et l'**alcoolisme chronique** représentent les deux grandes causes de **pancréatite aiguë**. Si les tableaux cliniques réalisés sont très proches, le devenir des lésions pancréatiques est très différent entre ces deux étiologies : lorsque la pancréatite aiguë est secondaire à la lithiase biliaire, l'accident survient sur un pancréas sain et le devenir habituel des lésions pancréatiques est de **guérir sans séquelle**. La pancréatite aiguë induite par l'alcool **s'intègre dans le cadre de la pancréatite chronique**. En effet, la poussée de pancréatite aiguë survient après plusieurs années d'intoxication alcoolique chronique, alors que des lésions pancréatiques chroniques sont déjà présentes. Les poussées aiguës restent cependant des accidents précoces dans l'évolution de la pancréatite chronique. Après une ou plusieurs poussées aiguës, l'évolution habituelle est donc de voir s'aggraver les lésions de pancréatite chronique chez l'alcoolique.

6. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

+++ Les pancréatites chroniques, quelles soient leurs causes, évoluent généralement en **deux phases** : une **phase floride initiale**, durant plusieurs années, marquée par des épisodes douloureux récidivants et la survenue de complications, une **phase tardive** au cours de laquelle les crises douloureuses s'espacent puis disparaissent mais où **l'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine apparaît**.

6.1. LES SIGNES PRECOCES

6.1.1. La douleur - signes majeurs :

Il s'agit de crises douloureuses **prolongées**, habituellement **intenses**. La douleur est une crampe, sans inhibition respiratoire ni fièvre. Elle siège habituellement dans la moitié supérieure de l'abdomen, le plus souvent dans l'épigastre. **L'irradiation** transfixiante médiane est la plus caractéristique. **L'horaire post-prandial** est fréquent. La survenue d'une crise douloureuse après consommation d'alcool chez des malades sévères est fréquemment signalée. Le repas aggrave généralement une crise commencée, ce qui explique que les malades évitent de manger au cours des crises. Pendant la crise, la douleur peut être calmée par **la position** (sémiologie). L'accalmie par l'aspirine est fréquente mais inconstante. Assez souvent la douleur nécessite cependant l'injection d'antalgiques majeurs, parfois source de toxicomanie (cf. la douleur pancréatique en sémiologie) en cas de poussées fréquentes.

Entre les crises douloureuses, l'intervalle pouvant varier de quelques semaines à plusieurs mois, voire plusieurs années, le calme est complet.

Plus rarement la douleur n'est pas intense et prend la forme d'une simple **pesanteur épigastrique** ayant des circonstances de survenue similaires.

6.1.2. L'amaigrissement :

Il est contemporain des douleurs et son importance varie en fonction de l'intensité et de la répétition des crises. Entre les crises douloureuses, le poids retourne à la normale (sauf au stade tardif de la maladie, l'amaigrissement est secondaire à la maldigestion et peut parfois aller jusqu'à la cachexie).

6.2. L'ICTERE :

Il est très inconstant. Il se présente sous la forme d'un **subictère** ou un **ictère** modéré. Il succède en général à une crise douloureuse, survient sans fièvre, et est fugace (moins de 10 jours). La persistance d'un ictère après une crise douloureuse doit faire rechercher la survenue d'un **kyste céphalique**. Il n'est pas rare d'observer une cholestase biologique persistante, en relation avec une **sténose fibreuse** du cholédoque intrapancréatique. L'ictère persistant est tardif dans l'évolution.

6.3. SIGNES TARDIFS :

Ils sont plus rarement révélateurs de l'affection, car survenant après plus de 10 ans d'évolution et assez rarement asymptomatique.

6.2.1. La malabsorption :

Elle se traduit par une **diarrhée graisseuse**. Elle porte en effet essentiellement sur les protides et les lipides à chaînes longues. Les vitamines **liposolubles**, les **oligo-éléments** (sauf le fer) sont malabsorbés. Dans les formes majeures (outre l'amaigrissement et les signes classiques de dénutrition) on peut observer un tableau d'œdème de carence avec dépigmentation cutanée. Une ostéopathie carencielle est aussi possible, souvent aggravée par d'autres facteurs (cirrhose, gastrectomie).

6.2.2. Le diabète :

Schématiquement, 1/3 des malades ont une simple diminution de la tolérance glucidique, démontrée par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, 1/3 des malades ont un diabète patent. Toutes les complications dégénératives du diabète peuvent se rencontrer : rétinopathie, néphropathie, neuropathie.

L'EXAMEN CLINIQUE

Il est en général **décevant** car réduit à la constatation d'une sensibilité épigastrique ou d'un des hypocondres. La perception d'une **masse épigastrique** peut être la conséquence d'une hypertrophie du pancréas au décours d'une poussée douloureuse ou d'un kyste. En cas **d'ictère**, la vésicule biliaire n'est habituellement pas palpable. **Une ascite** est possible et traduit dans l'immense majorité des cas la **rupture** d'un pseudokyste dans la séreuse péritonéale, ou une **fistule pancréatique**.

6.3. COMPLICATIONS :

Les 3 principales complications sont les poussées de pancréatites aiguës, les kystes et pseudo-kystes et les compressions du cholédoque. Elles surviennent précocement ou tardivement et peuvent être révélatrices.

6.3.1 Poussées de pancréatite aiguës :

Elles sont banales au cours de la période initiale. Elles sont souvent modérées. Elles **révèlent** assez souvent la pancréatite chronique.

6.3.2. Kystes et pseudokystes pancréatiques :

Des pseudokystes nécrotiques peuvent s'observer après une poussée aiguë intense. (Au cours de la pancréatite chronique, il existe deux types de pseudo-kystes : les uns sont de type nécrotique et succèdent en général à une poussée aiguë, les autres sont à liquide clair et se développent à partir d'un kyste canalaire). Les pseudo-kystes nécrotiques sont le plus souvent localisés au niveau de la queue du pancréas, ils sont souvent à développement extra-pancréatique et peuvent se compliquer d'hémorragie, de surinfection ou de rupture. Ils peuvent régresser complètement en 4 à 8 semaines. Ils sont moins fréquents que les seconds.

Les kystes et pseudokystes par rétention, dus à l'oblitération d'un canal dont le territoire reste fonctionnel et continue à sécréter. Ce sont des pseudo-kystes à liquide clair qui sont l'évolution ultime d'une dilatation canalaire due à l'hyperpression au dessus d'un obstacle (**pseudo-kystes par rétention**). Ces pseudo-kystes sont surtout localisés dans la tête du pancréas, leur développement reste en général intrapancréatique et leur principale conséquence est la compression possible du cholédoque. Ils ont peu tendance à une régression spontanée. Toutes les transitions existent entre les petits kystes microscopiques et les volumineuses collections intra- ou intra- et extrapancréatiques.

Les complications possibles des **kystes pancréatiques** et **pseudo-kystes** sont l'infection, aboutissant à la formation d'un **abcès**, la **compression** de la **voie biliaire principale** ou de **l'axe splénoportale** responsable d'une hypertension portale segmentaire et de la splénomégalie, **l'hémorragie intra-kystique** par érosion vasculaire, la rupture soit dans un organe creux voisin, représentant alors souvent un mode de guérison spontanée, soit dans les tissus extrapancréatiques ou une séreuse : les **épanchements** péritonéaux sont les plus fréquents, suivis par des pleurésies et plus exceptionnellement par des péricardites ou des épanchements médiastinaux. Ces épanchements sont caractérisés par leur habituelle récurrence après paracentèse (fistule pancréatique) leur caractère parfois hémorragique, et leur richesse en enzymes pancréatiques (dosables dans le liquide).

6.3.3. Les compressions du cholédoque :

La modification la plus fréquente des voies biliaires est la sténose longue du cholédoque intra-pancréatique, secondaire à la **fibrose pancréatique** et péri-pancréatique, type 1. Elle est habituellement insuffisante pour provoquer un ictère clinique. Un autre type caractéristique est le type 3, qui est une sténose en sablier au bord supérieur du pancréas. Enfin le type 4 ou compression latérale arciforme de la voie biliaire principale est dû au refoulement harmonieux de la voie biliaire principale par un **kyste céphalique**.

6.3.4. Lésions gastroduodénales :

Indépendamment des varices gastriques secondaires à **l'hypertension portale segmentaire**, **l'ulcère gastroduodénal** est observé dans 2% à 15%. La pathogénie de cette association est mystérieuse, car la sécrétion acide gastrique des malades atteints de pancréatite chronique est habituellement plus faible que celle de sujets normaux. Les sténoses antro-pyloro-duodénales sont rares.

6.3.5. Les hémorragies digestives :

Hématémèses ou méléna peuvent émailler l'évolution d'une pancréatite chronique dans 10% des cas environ. Trois causes sont possibles :

6.3.5.1. L'HYPERTENSION PORTALE SEGMENTAIRE SECONDAIRE A LA COMPRESSION, ou plus rarement à la thrombose spléno-portale par fibrose péri-pancréatique ou par un kyste corporéo-caudal

6.3.5.2. La wirsungorragie :

Elle est d'une complication rare mais grave. Habituellement le saignement est la conséquence d'une érosion vasculaire par un kyste ou de la rupture d'un vaisseau de la paroi d'un kyste communiquant avec le canal de Wirsung.

6.3.6. Nécrose graisseuse sous-cutanée et ostéo-articulaire :

Des nodules dermo-hypodermiques peuvent réaliser une véritable paniculite nodulaire récidivante (syndrome de Weber-Christian). Ils siègent habituellement sur les membres inférieurs. L'évolution peut se faire vers la disparition ou au contraire la fistulisation, donnant issue à un liquide huileux.

L'association à des lésions ostéo-articulaires peut s'observer. Toutes les articulations des membres peuvent être touchées. Cliniquement, il s'agit de polyarthrite fluxionnaire très inflammatoire.

6.3.7. Cancérisation :

La fréquence de la survenue d'un cancer (très difficile à diagnostiquer sur les données de l'imagerie), est rare : 2 à 3 % des cas. La relation de cause à effet est discutée.

7. DIAGNOSTIC :

7.1. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

7.1.1. Au cours d'une crise douloureuse abdominale évocatrice, la constatation de la survenue paroxystique et simultanée d'une **hyperamylasémie**, **hyperlipasémie** et d'une **hyperglycémie**, oriente vers une atteinte pancréatique +++ . L'hyperlipasémie est l'examen le plus spécifique +++.

7.1.2. L'exploration fonctionnelle pancréatique est très **rarement** utilisée en pratique. Le tubage duodénal après stimulation par sécrétine et CCK ou céruléine montre une insuffisance enzymatique, un déficit en bicarbonate et une augmentation du taux de calcium, dans 90 % des cas. Le test est donc sensible ; par contre sa spécificité est médiocre car une insuffisance pancréatique exocrine peut s'observer en cas de cirrhose ou de diabète.

Les tests explorant la fonction pancréatique sans tubage (PABA-test, test au pancréolauryl) sont moins sensibles

7.1.3. L'exploration de la fonction endocrine par hyperglycémie provoquée par voie orale chez des malades non diabétiques montre une diminution de la tolérance glucidique chez 1/3 des patients : il s'agit d'un diabète **insulinoprive**.

7.1.4. L'exploration de la maldigestion :

Une **stéatorrhée** est présente chez 33% des malades atteints de pancréatite chronique ; elle n'apparaît qu'en cas d'insuffisance pancréatique majeure donc **tardivement**.

7.2 LE DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE EST ESSENTIEL +++

7.2.1. La radiographie dans préparation de l'abdomen :

Les clichés doivent être pris centrés sur l'aire pancréatique, en incidence de face, de profil et de 3/4 droit et gauche pour rechercher les calculs pancréatiques. Lorsque les **calcifications** dans l'aire pancréatique existent, cet examen **suffit au diagnostic**. Survenant à un stade assez tardif de l'affection la sensibilité de ce signe radiologique simple est médiocre au cours des premières années d'évolution.

7.2.2. L'échographie abdominale :

C'est un examen peu coûteux et sans danger, permettant une exploration correcte du pancréas dans plus de 90% des cas. Les signes échographiques de pancréatite chronique sont l'hypertrophie hyper-échogène ou hétérogène du pancréas, la dilatation du canal de Wirsung et la mise en évidence de calculs intracanalaires. L'échographie est la méthode de choix pour le diagnostic des kystes et pseudo-kystes pancréatiques. Compte tenu des perfectionnements technologiques des appareils actuellement utilisés, des kystes d'un diamètre de 10 mm peuvent être décelés. Enfin l'échographie peut montrer une dilatation des voies biliaires, des lésions de l'axe splénoportal, une ascite.

7.2.3. La tomодensitométrie ne sera pratiqué que si les renseignements fournis par le cliché de l'abdomen sans préparation et l'échographie sont insuffisants ou en cas d'échec technique. Des calculs pancréatiques invisibles sur les clichés sans préparation peuvent être mis en évidence. En cas de poussée aiguë, la tomодensitométrie est probablement préférable à l'échographie, mais les signes aigus masquent parfois ceux de la pancréatite chronique sous-jacente. Enfin, les rapports des kystes avec les organes de voisinage ou les vaisseaux peuvent être précisés.

7.2.4. La wirsungographie IRM est aujourd'hui possible et performante.

7.3. DIAGNOSTIC ENDOSCOPIQUE :

7.3.1. Les méthodes indirectes :

Elles fournissent des renseignements sur les complications ou les conséquences des pancréatites chroniques.

L'endoscopie oesogastroduodénale : cet examen pratiqué avec un endoscope à vision axiale et parfois aussi latérale peut montrer : **des varices œsophagiennes** ou **cardio-tubérositaires**, traduisant l'existence d'une hypertension portale segmentaire, une compression gastrique ou duodénale. Association possible avec l'ulcère duodéal.

7.3.2. L'échoendoscopie :

Cette méthode nouvelle, a été mise au point pour pallier certaines insuffisances de l'échographie externe. Une sonde échographique miniaturisée est fixée à l'extrémité distale d'un endoscope. En balayant la face postérieure de l'estomac ou la face interne du deuxième duodénum, on obtient des images d'excellente qualité du pancréas ou des rapports entre kystes et paroi digestive.

La difficulté de cet examen réside essentiellement dans le repérage des différentes structures anatomiques. Grâce à des opérateurs très spécialisés elle permet l'étude de l'échostructure fine du pancréas, autorisant ainsi le diagnostic à un stade très précoce des pancréatites chroniques, (mais aussi des cancers du pancréas). Elle a **surtout un intérêt diagnostique au stade précoce**.

7.3.3. Méthode directe. la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique :

Cette méthode, consiste à opacifier les voies pancréatiques et biliaires après cathétérisme sous contrôle de la vue de la papille principale. Il s'agit cependant d'une technique invasive dont les indications ont été considérablement réduites dans le diagnostic des pancréatites chroniques peu évoluées par **l'échoendoscopie**.

Les lésions élémentaires :

Schématiquement les lésions canalaire sont constituées de **dilatation, d'irrégularités de calibre** et de **sténoses**.

7.4. PRINCIPAUX ELEMENTS DU DIAGNOSTIC POSITIF : RESUME

Le diagnostic de pancréatite chronique se porte :

- 1) sur l'étude de la **séméiologie** de la douleur souvent **caractéristique** ;
- 2) sur la présence de calcifications pancréatiques lorsqu'elles existent ;
- 3) les données de l'imagerie (**échographie** ou **tomodensitométrie**) peuvent être utiles pour le diagnostic, en dehors même de la constatation de calcifications pancréatiques : en effet, des anomalies de taille et de structure du pancréas, une dilatation irrégulière du canal de Wirsung ou la mise en évidence de complications comme un pseudo-kyste plaident en faveur d'une pancréatite chronique surtout chez un alcoolique ;

4) sur les anomalies canalaire en **échoendoscopie** (ou éventuellement en wirsungographie rétrograde endoscopique) surtout si l'affection est recherchée à un stade précoce où les signes anatomiques sont frustrés.

5) On remarque que la place accordée aux explorations fonctionnelles dans le diagnostic de pancréatite chronique est actuellement faible. La biologie à sa place dans les poussées aiguës douloureuses : amylasémie, lipasémie, glycémie.

Certaines formes cliniques sans symptomatologie douloureuse ne se révèlent donc que par des complications après une longue évolution (> 10 ans) latente.

8. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

8.1. PANCREATITE AIGUË RECIDIVANTE :

C'est le diagnostic le plus difficile car la symptomatologie clinique est identique dans les deux cas.

Dans la mesure où la cause la plus fréquente de la pancréatite aiguë récidivante est la lithiase biliaire, le diagnostic sera basé sur l'âge, l'échographie abdominale et la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique.

Les autres causes de pancréatites aiguës récidivantes (hyper-lipidémie, hypercalcémie, pancréas divisum, médicaments) seront éliminées d'après les données de l'interrogatoire, les examens biologiques et la pancréatographie rétrograde endoscopique.

8.2. CANCER DU PANCREAS

Les caractères de la douleur ou de l'ictère sont différents. Une masse épigastrique peut s'observer dans les deux affections. Le diagnostic sera fondé essentiellement sur les données de l'imagerie fournie par l'échographie, la tomodensitométrie et la cholangio-pancréatographie endosco-pique. Dans les cas où une masse pancréatique est décelée par échographie ou tomodensitométrie, une ponction cytologique percutanée guidée sera toujours pratiquée, sauf si l'indication d'une laparotomie exploratrice avec possibilité de résection a été portée : en effet, de rares cas d'essaiage sur le trajet de ponction ont été rapportés.

8.3. ULCERE GASTRODUODENAL :

Les caractères sémiologiques de la douleur sont différents. Le diagnostic est facilement porté par l'endoscopie oesogastroduodénale.

8.4. L'ANGOR ABDOMINAL PAR ARTERITE MESENTERIQUE :

L'âge de survenue est plus avancé que celui de la pancréatite chronique (50 ans). Les caractères de la douleur sont parfois les mêmes dans les deux affections. Aussi, en cas de doute une TDM avec étude soigneuse du temps artériel après l'injection vasculaire peut préciser ce diagnostic.

8.5. IL FAUDRA ENFIN ELIMINER plus rarement, une sténose chronique du grêle, une porphyrie, la maladie périodique cause de douleurs abdominales récidivantes.

9. PRONOSTIC :

Quand l'alcoolisme débute tôt, vers l'âge de 20 ans, il existe un délai de l'ordre de 15 ans avant que la maladie ne se manifeste cliniquement. Les deux manifestations les plus précoces sont les poussées aiguës et les pseudo-kystes. C'est dans les 5 premières années d'évolution que la maladie est la plus symptomatique. Au-delà, les complications se font plus rares et après 10 ans d'évolution, le risque le plus important est celui de la survenue d'un diabète et d'une stéatorrhée en même temps que le pancréas se calcifie et que les douleurs régressent.

Mortalité

La courbe de survie actuarielle des malades atteints de pancréatite chronique montre que la survie est de l'ordre de 75% à 10 ans et de 50% à 20 ans. Par rapport à une population française de référence (appariée pour le sexe et l'âge) fournie par l'INSEE, il existe à l'évidence une surmortalité qui est de l'ordre de 30% après 20 ans d'évolution. **Les trois principales** causes connues de décès sont dans l'ordre, les **hépatopathies** alcooliques, les **cancers en particulier ORL** et les décès **post-opératoires**. Cette dernière cause est actuellement rare du fait des progrès dans les indications de la chirurgie et dans la qualité de la réanimation post-opératoire. On remarque donc que les décès de cause connue sont rarement en rapport avec la pancréatite chronique elle-même, mais que les conséquences **extra-pancréatiques de l'alcoolisme** (et du tabagisme pour les cancers) sont les plus importants.

10. TRAITEMENTS :

10.1. TRAITEMENT MEDICAL :

10.1.1. Prescriptions hygiéno-diététiques :

Elles sont nécessaires dans tous les cas, quelle que soit l'étiologie de la pancréatite chronique.

Elles comportent :

- la **suppression totale et définitive** des boissons alcooliques
- un régime **modérément hypo-lipidique** (25 à 30% de la ration calorique totale, c'est-à-dire 60 à 80 g de lipides par jour) et normale et assez riche en protéines (80 à 100 g par jour). La prescription de lipides sous forme de triglycérides à chaîne moyenne est rarement nécessaire.

10.1.2. Les extraits pancréatiques :

La principale indication des extraits pancréatiques est évidemment le **traitement de la stéatorrhée**, ce qui implique une prescription prolongée, voire indéfinie. Plusieurs critères doivent guider le choix d'un extrait pancréatique : il convient de préférer les produits qui ont fait la **preuve de leur efficacité** et ceux qui sont présentés en **capsules à délitement pH dépendant** (le délitement ne se fait qu'à pH alcalin, ce qui protège les enzymes pancréatiques et notamment la

lipase, qui serait détruite au pH de l'estomac. Cette présentation galénique a en outre l'avantage d'une bonne acceptabilité).

- **En cas de diarrhée (stéatorrhée)**, les doses efficaces sont celles apportant 30.000 unités internationales de lipase par jour. Six à douze comprimés ou capsules par jour des différentes préparations actuellement disponibles seront prescrites, réparties au début des repas: Eurobiol[®], Créon[®], Alipase[®]. Dans un cas sur 3 la stéatorrhée est résistante : il faut alors rechercher par un tubage gastrique l'existence d'une hyper-acidité gastrique et combattre celle-ci en ajoutant aux extraits pancréatiques un anti-sécrétoire.
- Enfin, les **extraits pancréatiques** semblent avoir une action préventive sur la douleur, même en l'absence de stéatorrhée, probablement due à la rétro-inhibition de la sécrétion pancréatique lorsque les extraits pancréatiques sont dans le duodénum.

10.1.3. Le traitement de la douleur :

En dehors des poussées de pancréatite aiguë, les douleurs subaiguës ou chroniques survenant au cours de la pancréatite chronique ont une pathologie complexe.

La **persistance de l'intoxication** alcoolique en est la première cause. Certaines peuvent être liées à des **poussées subaiguës** mais le plus souvent, elles sont dues à une **hyperpression intra-canalair**e en amont d'un **obstacle** comme **une sténose** ou des **calculs du Wirsung**. Chez un malade ayant des douleurs, il faut en outre toujours chercher systématiquement un **pseudo-kyste** par les techniques d'imagerie (échographie, TDM ou IRM).

Indépendamment des **extraits pancréatiques** qui peuvent avoir une certaine efficacité, les crises douloureuses nécessitent le recours à des antalgiques allant de l'aspirine aux dérivés morphiniques. En cas de forme hyperalgique, l'alimentation parentérale exclusive a parfois donné de bons résultats. Cependant dans ces formes, l'infiltration splanchnique à la xylocaïne à 1% réalisée sous contrôle échographique ou tomodensitométrique ou échoendoscopique a souvent un effet spectaculaire mais transitoire.

10.1.4. Le diabète :

Chez des malades habituellement dénutris, le diabète ne doit pas être traité par restriction alimentaire. Au début de la maladie, les hypoglycémiant oraux sont parfois efficaces.

En fait le plus souvent le recours à **l'insulinothérapie est nécessaire** : des doses modérées, de l'ordre de 30 unités par jour, sont habituellement suffisantes. Ces malades alcooliques parfois indisciplinés, à l'appétit irrégulier, seront éduqués avec un soin particulier et convoqués à intervalles rapprochés par leur médecin traitant.

10.2 TRAITEMENT INSTRUMENTAUX NON CHIRURGICAUX (endoscopique – radiologique) :

Ces traitements ont pour but d'assurer un **drainage externe ou interne** des sécrétions pancréatiques ou des **collections pancréatiques** (kystes et pseudokystes) ou des voies biliaires.

Ils consistent en cas de **douleurs récidivantes, ictère, ou kyste persistant**, en :

• **La radiologie interventionnelle :**

- la **ponction-aspiration** ou le **drainage externe** des kystes et pseudokystes par ponction percutanée guidée par échographie ou tomodensitométrie

-

• **L'endoscopie interventionnelle :**

- la **dérivation endoscopique** dans l'estomac ou le duodénum des kystes rétrogastriques ou paraduodénaux (kystogastrostomie, kystoduodénostomie)
- la **sphinctérotomie pancréatique** en cas de sténose proximale
- la **dilatation de la sténose** avec possibilité également d'extraction de calculs du canal de Wirsung avec intubation par **prothèse**
- la **lithotritie extracorporelle** avant ou après sphinctérotomie pancréatique;
- l'**intubation biliaire par endoprothèse** en cas d'ictère dû à une sténose du cholédoque intrapancréatique. Il est possible de mettre en place aujourd'hui des **endoprothèses** dans le canal de Wirsung en cas de sténose proximale. Néanmoins les prothèses dans ce cas ne sont mises en places que de façon temporaire

10.3 TRAITEMENT CHIRURGICAL :

10.3.1. La Wirsungo-jéjunostomie latéro-latérale sur une anse en Y à la Roux :

Cette intervention n'est possible que si le canal de Wirsung est dilaté (plus de 8mm).

10.3.2. Si le canal de Wirsung n'est pas dilaté :

On a le choix, en fonction du **siège prédominant des lésions**, entre la duodéno-pancréatectomie céphalique et la spléno-pancréatectomie gauche avec anastomose pancréatico-jéjunale sur la tranche de section. La duodéno-pancréatectomie céphalique donne plus de dénutrition, la deuxième intervention plus de diabète. Globalement, la chirurgie donne 2/3 à 3/4 de bons résultats sur la douleur. Cependant l'état nutritionnel tardif est plus médiocre après résection pancréatique qu'après wirsungo-jéjunostomie, alors que la nécessité d'interventions itératives est plus grande après wirsungo-jéjunostomie. Les résections étendues (spléno-pancréatectomie étendue vers la droite ou duodéno-pancréatectomie étendue vers la gauche ou presque totale) sont contre indiquées. Certains chirurgiens associent une splanchicectomie dans un but antalgique.

10.3.3. La dérivation biliaire :

Elle est indiquée en cas de sténose serrée de la voie biliaire principale avec cholestase prolongée :

- anastomose cholodoco-jéjunale termino-latérale sur une anse en Y ;

- duodéno pancréatectomie céphalique.

Les prothèses biliaires par voie endoscopique n'ont qu'un intérêt temporaire dans cette indication.

10.4. LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

10.4.1. Le traitement de la crise douloureuse :

La persistance de l'intoxication alcoolique est la cause principale des récives douloureuses. Une fois l'origine de la crise pancréatique reconnue, l'administration d'antalgiques de classe I ou II ou d'anti-cholinergiques Les morphiniques (classe III) peuvent être nécessaires. La persistance prolongée d'une douleur doit faire rechercher la survenue d'un kyste pancréatique céphalique ou d'une sténose de Wirsung (traitement endoscopique ou chirurgical).

10.4.2 Le traitement de fond :

Il est représenté par les **conseils hygiéno-diététiques** (suppression totale de la prise d'alcool même en **faible quantité**) ; la prise régulière d'extraits pancréatiques n'est indispensable qu'en cas d'insuffisance pancréatique clinique (diarrhée avec stéatorhée).

10.4.3. Les kystes et pseudokystes pancréatiques et les sténoses du Wirsung et des voies biliaires ainsi que les fistules : ont bénéficié des progrès de **l'endoscopie interventionnelle**. Une observation de 4 à 6 semaines est conseillée après P.A. pour attendre la maturation de la paroi des collections kystiques et éventuellement assister à leur régression. Les petits kystes asymptomatiques ne nécessitent qu'une simple surveillance échographique. Les kystes volumineux (d'un diamètre supérieur à 3 à 4 cm) ou responsables de douleurs persistantes ou d'ictère doivent être traités.

Si le kyste est proche de la paroi digestive et s'il entraîne une compression de la face postérieure de l'estomac ou du duodénum, un traitement endoscopique par kystogastrostomie ou kystoduodénostomie sera tenté. En cas d'impossibilité technique ou d'échec, une ponction percutanée ou un drainage guidé par échographie ou tomodensitométrie sera réalisé (**radiologie interventionnelle**). **La chirurgie** (kystogastrostomie, kystoduodénostomie ou kystojéjunostomie en fonction du siège du kyste) n'est indiquée qu'en cas d'échec des méthodes précédentes ou de récidence du kyste. La discussion doit comporter la présence d'un endoscopiste spécialisé d'un radiologiste et d'un chirurgien.

10.4.4. Les indications du traitement chirurgical sont très rares :

Elles sont représentées par certaines **formes hyperalgiques** résistantes au traitement médical correct et aux complications, notamment aux kystes et pseudokystes ou sténoses non traitables par les méthodes radiologiques ou endoscopiques.

Après un bilan préopératoire, comportant une tomodensitométrie ou IRM et une pancréatographie endoscopique par échoendoscopie pour avoir une cartographie des lésions canalaire, une ponction biopsie hépatique pour éliminer une **hépatite alcoolique aiguë**, après amélioration éventuelle de **l'état nutritionnel** par alimentation entérale, le malade sera confié au chirurgien qui réalisera de préférence une **wirsungo-jéjunostomie** si le canal de Wirsung est dilaté ou une intervention de **résection pancréatique** partielle portant sur la tête ou la queue en fonction de l'intensité des lésions. La mortalité opératoire est non négligeable même dans les centres spécialisés. Quel que soit le type de traitement chirurgical, ces malades doivent être soumis au traitement médical de base et suivis régulièrement. Les indications opératoires sont devenues aujourd'hui rares. En cas d'ictère persistant, anastomose cholédocojéjunale terminolatérale sur anse en Y.

CANCER DU PANCREAS

J. FOURNET

La pathologie tumorale du pancréas est dominée par le cancer du **pancréas exocrine** développé à partir des cellules canalaire (adénocarcinome pancréatique). **La gravité** de cette tumeur est **extrême**. Sa fréquence se situe au troisième rang des tumeurs digestives après le cancer du côlon et celui de l'estomac. Sa fréquence est en constante augmentation et l'on estime actuellement l'incidence du cancer du pancréas comprise entre 5 et 10 pour 100.000 habitants avec un **sex ratio** de 2 hommes pour une femme. **L'âge moyen de survenue est de 55 ans.**

Le mauvais pronostic du cancer du pancréas s'explique :

- d'une part par la **difficulté du diagnostic précoce** d'un cancer qui évolue insidieusement pendant plusieurs mois, se manifestant par une symptomatologie non spécifique ou absence totale de symptomatologie.
- d'autre part par la **rapidité de l'extension loco-régionale** avec un envahissement vasculaire, ganglionnaire et des mésos ainsi que par la fréquence des métastases hépatiques présente dans près de 50% des cas environ au moment du diagnostic.

1. FACTEURS DE RISQUE :

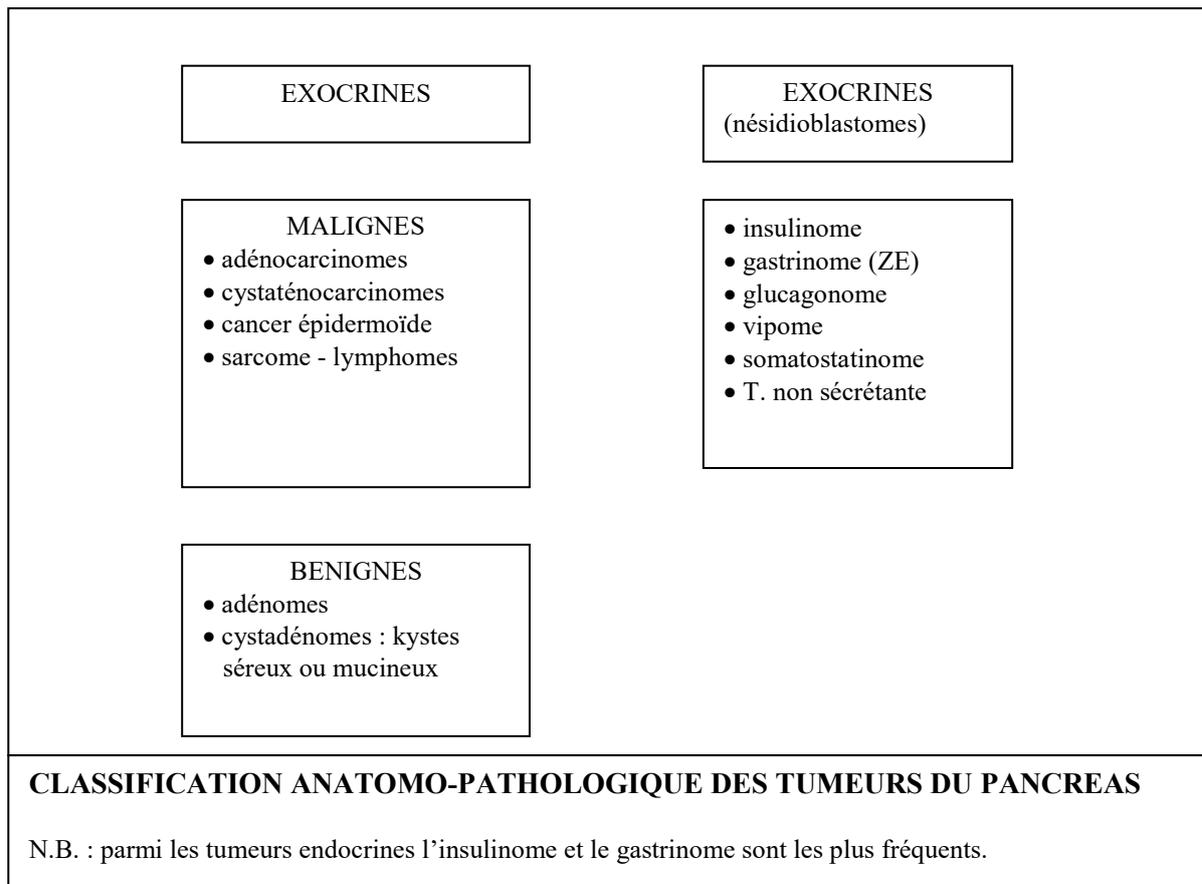
- Tabagisme chronique
- Pancréatite chronique (discutée)
- Pancréatite tropicale
- Pancréatite héréditaire
- Dégénérescence de tumeurs bénignes (Ex. kyste mucineux ; ectasie canalaire mucineuse)

2. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES :

Le cancer du pancréas siège dans 75% des cas dans la **tête du pancréas**.

Sur le plan macroscopique il s'agit d'une tumeur indurée, avec augmentation progressive du volume de la glande pancréatique, responsable de l'apparition progressive des différentes manifestations cliniques de l'affection.

Au plan histologique, il s'agit d'un **adénocarcinome plus ou moins différencié**. Seules les tumeurs du pancréas exocrines sont étudiées dans ce chapitre.



EVOLUTION ANATOMIQUE :

C'est un cancer profond, développé dans la région rétropéritonéale. Son extension est donc locale aux organes de voisinage (estomac, duodénum, voies biliaires et en particulier cholédoque intrapancréatique, péritoine et mésocôlon et envahissement vasculaire mésentérique ou portal).

L'extension ganglionnaire est loco-régionale : ganglions cœliaques, mésentérique supérieurs, ganglions du pédicule hépatique.

Enfin les métastases sont fréquentes : hépatiques dans 50% des cas comme nous l'avons vu, mais également métastases péritonéales, pleuro-pulmonaires...

3. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES :

3.1. Le plus souvent le début de l'affection est **latent**, le patient étant **totale-ment asymptomatique** ou présentant des manifestations tout à fait non spécifiques à **type de dyspepsie**, de **douleurs abdominales vagues** qui n'entraînent pas forcément la consultation ou induisent un traitement symptomatique.

Le diagnostic est rarement fait à ce stade et très rapidement en quelques mois l'affection est au stade avancé :

Le diagnostic clinique de la maladie se révèle sous deux formes principales :

3.2. Un ictère "nu" : cet ictère est de type rétionnel (**cholestases extra-hépatique**), d'installation progressive et **d'évolution continue, sans rémission**. Il n'y a ni douleur ni température. Comme il s'agit d'un ictère de type cholestatique, il s'accompagne rapidement de selles décolorées (de couleur mastic) et d'urines foncées (couleur bière brune). Un **amaigrissement** rapidement important est noté par le patient, s'accompagnant **d'anorexie** et parfois de diarrhées avec stéatorrhée. A l'examen clinique il existe une hépatomégalie d'allure rétionnelle, c'est-à-dire à bord inférieur mousse, sensible mais non douloureuse. Cette **hépatomégalie** est liée à la cholestase. Elle peut s'accompagner d'une **grosse vésicule de rétention** perçue sous la forme d'une "tumeur" de consistance ferme, classiquement "balle de tennis".

3.3 Syndrome douloureux abdominal : il s'agit de la forme clinique de révélation la plus fréquente, observée chez 3/4 des malades environ. Elle est surtout présente lorsque la tumeur siège dans le corps ou la queue du pancréas. L'ictère n'est nullement obligatoire dans cette forme clinique. Dans sa forme typique habituelle la **douleur** pancréatique siège dans la **région sus-ombilicale**, avec des **irradiations dorsales, transfixiantes**. Ces douleurs sont peu intenses et espacées, puis elles vont se rapprocher et devenir permanentes, calmées par l'antéflexion ou la position en "chien de fusil". Classiquement ces douleurs sont aggravées par l'alimentation. Elles s'accompagnent d'un amaigrissement par anorexie. Elles sont liées à l'envahissement du plexus nerveux coeliaque et de mauvais pronostic.

L'examen clinique est pauvre dans cette forme clinique. Parfois la découverte d'une **masse épigastrique** permet d'évoquer un diagnostic de cancer du corps ou de la queue du pancréas déjà évolué.

NB : **l'irradiation dorsale** peut être seule présente au début et peut être confondue avec un problème vertébral.

3.4. Plus rarement les signes révélateurs sont :

- **Un tableau de pancréatite aiguë** peut être révélateur. Toute pancréatite aiguë qui ne fait pas sa preuve, notamment après 50 ans, doit bénéficier à froid d'une exploration fine soit par échocendoscopie surtout ou wirsungographie rétrograde. On peut découvrir ainsi parfois un petit cancer obstructif du Wirsung potentiellement curable.

- **Amaigrissement, baisse de l'état général et autres manifestations :**

- En général un **amaigrissement et une anorexie** coexistent soit avec un ictère, soit avec des douleurs abdominales mais peuvent précéder ces derniers symptômes et résumer la scène clinique.
- La découverte d'un **ganglion** pathologique (TROISIÈME), d'une **hépatomégalie d'allure tumorale** métastatique, d'une **hyperthermie inexpliquée** ou d'une **thrombose veineuse**, en particulier du système spléno-mésaraïque ou **phlébite des membres inférieurs**, une **ascite** par carcinose péritonéale, peuvent être les éléments révélateurs d'une tumeur pancréatique jusque là asymptomatique. La **décompensation d'un diabète** peut être révélatrice. Un syndrome paranéoplasique plus rarement.

3.5. La diarrhée et la stéatorée sont tardives.

4. LE DIAGNOSTIC :

4.1. Des modifications biologiques non spécifiques peuvent être observées : syndrome inflammatoire, modifications biologiques hépatiques en rapport avec la cholestase (augmentation des phosphatases alcalines et des GammaGT).

Des marqueurs tumoraux peuvent être augmentés, notamment le **CA 19-9**, considéré comme un marqueur assez sensible et relativement spécifique. En réalité de nombreuses autres affections peuvent s'accompagner d'une augmentation du CA 19-9, notamment la pathologie des voies biliaires, des tumeurs du poumon surtout le taux du CA 19-9 n'a aucune valeur diagnostique en cas de **cholestase** qui provoque son augmentation par elle-même. Les autres marqueurs tumoraux n'ont aucune spécificité pour le cancer du pancréas et leur dosage n'est pas utile en pratique.

La normalité du CA 19-9 n'élimine pas le diagnostic ce qui relativise son intérêt.

Les explorations d'imagerie représentent l'essentiel des éléments du diagnostic du cancer du pancréas.

4.2. Echographie abdominale : Elle constitue l'examen de première intention. Elle met en évidence une **tumeur solide hypoéchogène** déformant plus ou moins en fonction de son volume les contours du pancréas. Elle précise le siège céphalique ou corporeo-caudal. Elle met en évidence le retentissement sur la **voie biliaire principale** (dilatation sus sténotique) et des voies biliaires intra-hépatiques. Parfois une dilatation du Wirsung en amont de la tumeur.

Sa sensibilité est médiocre pour la recherche de ganglions. Elle est satisfaisante pour la recherche de **métastases hépatiques** (90 %).

Les limites :

- faible sensibilité pour les tumeurs **inférieures à 2 cm** de diamètre
- mauvaise visualisation du pancréas, organe profond masqué par les gaz digestifs et l'exploration difficile chez les obèses.

4.3. Tomodensitométrie abdominale : Elle constitue l'examen de référence pour les **diagnostics positifs** et le **bilan d'extension** +++.

- Elle révèle la **masse tumorale**, la déformation pancréatique qu'elle entraîne et l'infiltration tumorale **péri-pancréatique**.

- **L'opacification vasculaire est indispensable :**

- la tumeur est plutôt **hypovascularisée**

- **l'analyse des vaisseaux** permet de juger l'envahissement vasculaire **artériel** et **veineux**.

Cet examen a détrôné l'artériographie digestive en ce cas :

- . occlusion d'un vaisseau

- . engainement d'un vaisseau par la tumeur

- . irrégularité de la paroi artérielle

- . voie de dérivation veineuse par hypertension portale segmentaire (thrombose mésentérique ou splénique).

L'envahissement vasculaire **contre-indique** une intervention à visée curatrice+++

- Recherche d'ascite de l'atteinte ganglionnaire (sensibilité médiocre) et de métastases hépatiques.

4.4. L'échoendoscopie avec possibilité de ponction biopsie pour étude cytologique est surtout utile pour le diagnostic des petites lésions et pour l'étude des vaisseaux et des ganglions de proximité seulement . C'est l'examen le plus fiable en cas. Il est inutile dans les tumeurs évoluées.

4.5. Diagnostic histopathologique: il est accessible par **ponction dirigée** sous **échographie** ou **scanner**. on distingue deux situations :

- Cancer "**estimé**" **extirpable** (pas de métastase, pas d'adénopathie à distance du pancréas, pas d'envahissement vasculaire). Chez un patient opérable (âge - pathologie associée). On se dispense en **général de la ponction** (risque possible d'ensemencement tumoral sur le trajet de ponction) : le prélèvement sera fait en per-opératoire pour la certitude histopathologique. La **laparotomie exploratrice (étude histopathologie extemporanée)** est donc nécessaire en ce cas. Par contre aujourd'hui, **l'échoendoscopie** peut permettre une ponction interne sans risque en centre spécialisé avec étude histopathologique.

- La tumeur **est jugée inextirpable : la ponction est effectuée** pour la certitude histologique :

- . mise en place d'un traitement palliatif notamment chimiothérapique ou radiothérapique

- . **recherche d'une tumeur rare éventuellement accessible à un traitement bien ciblé et plus efficace** (tumeur endocrine et lymphome).

5. LE BILAN D'EXTENSION (déjà décrit avec les examens diagnostiques) :

- **Radio pulmonaire - échographie abdominale (métastases)**

- T.D.M. (extension ganglionnaire, organes de voisinage, envahissement vasculaire).

- **Echoendoscopie.**

- pour certains : exploration péritonéale et partiellement rétro péritonéale par **coelioscopie pré-opératoire**.

6. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

6.1. Compte tenu du caractère non spécifique de certaines manifestations digestives, au moins au début de l'affection, plusieurs affections peuvent être évoquées : colopathie fonctionnelle, cancer de l'estomac, dyspepsie fonctionnelle.

6.2. Mais en pratique le diagnostic différentiel se pose à un stade plus avancé de la maladie essentiellement avec la **pancréatite chronique** (forme hypertrophique rare) dont le contexte est différent : sujet jeune (35-45 ans, éthyliste chronique, passé de douleurs pancréatiques d'évolution favorable). La dégénérescence de la pancréatite chronique est rare mais possible.

6.3. Le diagnostic histologique permet de différencier les adénocarcinomes des **tumeurs endocrines malignes** ou de **rares lymphomes**, tumeurs dont le pronostic et le traitement sont plus favorables.

7. TRAITEMENT :

7.1. Traitement médical :

7.1.1. • Pour l'instant il n'existe aucun traitement médical néo-adjuvant ou adjuvant par rapport à la chirurgie efficace, y compris après chimiothérapie, radiothérapie ou association des deux techniques.

• Cependant des études prospectives, en cours de réalisation, révèlent une efficacité de nouvelles drogues (gincitabine en chimiothérapie) et surtout la polychimiothérapie (5 FU – ACIDE FOLINIQUE – OXALIPTATINE – GIMCITABINE) en **traitement palliatif** qui augmente la durée de survie.

7.1.2. La radiothérapie est utilisée essentiellement dans un but **antalgique**. La radiochimiothérapie avec les nouveaux antimétabolites pourrait peut-être améliorer la survie.

7.1.3. Les soins palliatifs et notamment le **traitement de la douleur** sont une part essentielle essentielle : recours rapide aux morphiniques en ambulatoire. Enfin dans les **formes hyperalgiques** de la maladie résistante aux morphiniques, une splanchiectomie chimique (par injection locale d'alcool à 50%) peut donner des résultats symptomatiques favorables pendant quelques mois et peut aussi éviter le recours à des doses trop importantes de morphiniques..

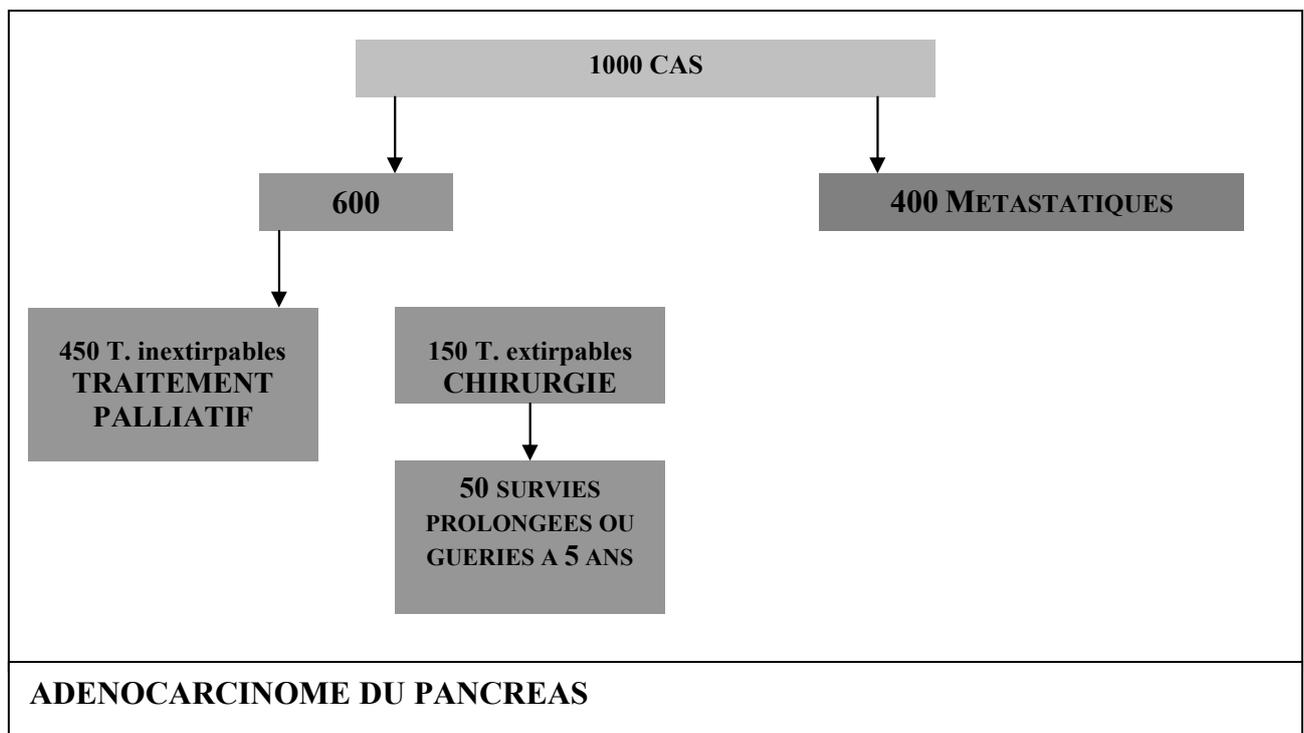
7.2. Traitement chirurgical :

Il reste le seul traitement qui peut améliorer le pronostic, voire assurer la guérison, par la **résection chirurgicale à visée curatrice** avec curage ganglionnaire (duodéno pancréatectomie céphalique ou spléno pancréatectomie gauche). Mais l'exérèse n'est possible que dans **moins de 10%** des cas environ avec une mortalité post-opératoire assez faible aujourd'hui.

Lorsque la tumeur est **inextirpable**, malgré un bilan pré-opératoire d'extension favorable, ce qui est finalement une situation très fréquente, le geste chirurgical sera palliatif, avec souvent **double dérivation biliaire et digestive**. Malgré la qualité du bilan d'extension (TDM échocendoscopique) la tumeur jugée extirpable à l'état pré-opératoire ne l'est pas toujours à l'intervention ou inutile en cas d'adénopathie à distance non décelée en pré-opératoire.

Fréquemment la dérivation est remplacée par la mise en place **d'une prothèse biliaire définitive par voie endoscopique**, en particulier chez les sujets chez lequel la résection chirurgicale est impossible. En cas d'échec, un abord **transcutané transhépatique** sous contrôle échographique peut être utile (prothèse biliaire). Ces techniques endoscopiques ou radiologiques interventionnelles permettent la mise en place rapide d'un traitement médical par chimiothérapie et/ou radiothérapie. **Au total**, lorsque l'exérèse complète est possible (15 % des cas), une survie à 5 ans peut être observée chez quelques malades. Globalement on estime que **5% au maximum des patients pourront être guéris après exérèse chirurgicale de la tumeur**. La plupart des malades décèdent en définitive dans l'année qui suit le diagnostic. La durée de survie est de l'ordre de 3 à 6 mois en cas de métastases hépatiques ou de tumeurs inextirpables. Elle augmente en moyenne progressivement au-delà de 1 an, parfois davantage avec un confort de survie acceptable grâce aux techniques de soins palliatifs. Le pronostic reste sombre.

8. SCHEMA RECAPITULATIF :



LES DIARRHEES CHRONIQUES

J. FOURNET

DEFINITION :
- nombre
- type
- **poids selle > 300 g/24 h. +++**
- chronicité = durée ≥ 1 mois
Les fausses diarrhées - | Polyexonérations | +++ 90 %

A. CLASSIFICATION :

• **Mécanisme physiopathologique varié**

1. DIARRHEE HYDROELECTROLYTIQUE (DHE) :

Mécanismes

1.1. DHE avec accélération du transit : **(DIARRHEES MOTRICES)**

1.1.1. Le syndrome clinique +++ :

• nombre - diurne – débris alimentaires - post-prandiale - impériosité - cédation au repos-
état général conservé

1.1.2. Diagnostic :

- test au rouge carmin (TACS* < 6 H)
- autres

* TACS : Temps Apparition du Rouge Carmin dans les Selles

1.1.3. Etiologie :

endocrinopathie Ex : hyperthyroïdie

neuropathie du système nerveux autonome Ex : diabète

affection digestive - résection - MICI - fistule

colopathie fonctionnelle : diagnostic le + fréquent

1.2. DHE sans accélération du transit :

1.2.1. Origine. Rôle de la coloscopie : 90 % pathologie iléocolique +++

1.2.2. Etiologie :

- **pathologie tumorale** : cancer colorectal
- **pathologie inflammatoire** : CROHN +++ - RCH
- **pathologie infectieuse** : aeromonas
(rares dans les diarrhées
chroniques +++)
yersinioses
SIDA et syndrome d'immunodéficience
amibiase – lambliaze
- **origine médicamenteuse** :

. digitalique, β bloquants, colchicine, antidiabétiques oraux, AINS, antibiotiques, veinotoniques

- **colopathie fonctionnelle +++** : cause la plus fréquente

• **Etiopathogénie plus rare**

- **diarrhée osmotique** : dg : mesure de l'**osmolarité** des selles diarrhéiques
Ex : déficit en lactase → intolérance au lactose
Ex : prises de laxatifs osmotiques
- **diarrhée sécrétoire** : dg : persistance à l'**épreuve du jeune de 48 h.**
 - . tumeur villositaire volumineuse du rectocolon
 - . syndrome de Verner Morrison (sécrétions de VIP)
 - . syndrome de Zollinger Ellison (sécrétions de gastrine)
 - . colites microscopiques origine auto immune, médicamenteuse (Ex. veinotonique)

2. DIARRHÉE DES MALABSORPTIONS :

2.1. Malabsorption des nutriments. Syndrome clinique :

2.1.1. Malabsorption du grêle : LE TROUBLE EST GLOBAL

- amaigrissement - dénutrition – œdèmes

2.1.2. Malabsorption plus localisée sur le grêle : le trouble est plus SELECTIF

- **anémie par carence en fer** surtout, par carence en acide folique ou en B₁₂ + rarement
- œdème par entéropathie exsudative (fuite protéique)
- troubles osseux par carence en Ca⁺⁺ et vit. D
- troubles de la coagulation : malabsorption de vit. K

2.2. Etiologie :

2.2.1. Insuffisance de digestion :

- **Déficit en sels biliaires**

- cholestase
- fistule ou drainage biliaire
- chélateurs des selles biliaires (Ex. cholestéramine)
- iléopathie ou résection longue (80-100 cm)

Perte de cycle entérohépatique des selles biliaires.

Le foie est incapable par sa seule sécrétion de compenser la perte de réabsorption iléale des sels biliaires.

- **diminution de la sécrétion pancréatique**

- pancréatique chronique +++
- cancer
- insuffisance fonctionnelle (gastrectomie partielle avec anastomose
- gastrojéjunale) : absence de mise en jeu de la sécrétion pancréatique par shunte du duodénum.

2.2.2. Atteintes pariétales du grêle :

- . proximales
- . iléales
- . diffuses

Explorations : - Test D-xylose - Test de Shilling

- Transit du grêle - Entéroscopie
- Biopsie +++

Etiologie :

- maladie coeliaque +++ de loin la plus fréquente.
- autres atrophies villositaires
- maladie de Whipple
- maladie de Crohn
- lymphome étendu
- grêle radique
- amylose

2.2.3. Affections extra-pariétales - Obstruction lymphatique :

- entéropathie exsudative (clairance fécale de $\alpha 1$ antitrypsine)
- TDM
- ulcération gastriques ou grêliques dues à une atteinte pariétale précédentes
- compressions lymphatiques
- stase cardiaque droite
- lymphangiectasie primitive de l'intestin (enfant – adulte jeune)

2.2.4. Affections intraluminales : colonisation bactérienne du grêle :

Causes favorisantes : la stase (\emptyset bactéries coliques)

- sténoses - fistules
- troubles moteurs : perte des complexes moteurs migrants (manométrie du grêle)
- anse borgne chirurgicale (anse exclue)

Diagnostic

Test respiratoire à l'hydrogène +++ substrat : le glucose

Tubage jéjunal protégé pour recherche de bactéries (réalisation très difficile)

Signes associés à la diarrhée

- dénutrition
- carence en vit. B12 (par consommation bactérienne)
- hypo-albuminémie (par entéropathie exsudative)

B. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE DIARRHEE CHRONIQUE (D.C.) :

Généralités

- Dépendante du contexte clinique+++
- Nécessité d'une démarche physio-pathologique précise
- Rôle fondamental de l'interrogatoire +++
- Nécessité d'une hospitalisation dans les cas difficiles

Définition de la D.C.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Durée supérieure à 3-4 semaines +++ • Augmentation de la fréquence des selles (> 3/24 heures) • Consistance molle ou liquide des selles • Augmentation du volume des selles (> 300g/24 heures) +++ |
|---|
- Bonne corrélation entre fréquence et volume des selles

- **Fausse diarrhée** (diagnostic différentiel) : poids des selles normal : **polyexonérations** : fréquence d'exonération (> 3/24 h.)

- **Lésion colique** +++ ou proctologique coloscopie ± exploration ano-rectale
- Colopathie fonctionnelle : 90 % des cas +++ soit intestin irritable, soit diarrhée fonctionnelle isolée

1. LE DIAGNOSTIC REPOSE SUR :

2.1. Orientation clinique ++++ :

- Séméiologie de la diarrhée
- Début - circonstances de survenue
- Antécédents chirurgicaux
- Radiothérapie antérieure
- Médicaments consommés
- Etat général
- Signes d'accompagnement : arthrite, anémie, affection cutanée, œdèmes, examen thyroïdien, maladie auto-immune, tumeur

2.2. Examens biologiques :

- NFS, VS ou CRP
- Ionogramme
- TP, calcémie, cholestérol, fer sérique, albuminémie, glycémie, électrophorèse
- TSH (recherche d'hyperthyroïdie)
- HIV au moindre doute après information du patient

1.3. Examens des selles :

1.3.1. Recueil des selles :

- intégral
- sur 3 jours
- alimentation "équilibrée" parfois enrichie en graisse (stéatorrhée)
- conservation des selles au froid (réfrigération)
 - service spécialisé (+++)
 -

1.3.2. Examens :

- parasites : amibes - lambliaose
- coproculture : **peu contributive chez l'immuno-compétent**
quelques exceptions : aeromonas – yersiniose ++
- poids des selles
- rouge carmin : diarrhée motrice si délai d'apparition du colorant dans les selles < 6 heures
- **stéatorrhée** : 3 jours de recueil - régime : 80 g/grasses 24 h, 3 jours avant et pendant les 3 jours d'examen par une diététicienne. A faire de façon très rigoureuse.

1.4. Echographie :

- Pancréas : exploration morphologique
- Métastases hépatiques

1.5. Coloscopie-iléoscopie avec biopsies étagées +++ examen essentiel : 90 % de la pathologie est iléocolique en cas de diarrhée chronique.

- Tumeurs
- Entérocolites MICI

- Colites parasitaires
- Entérocolite infectieuse (Yersiniose)
 - ischémique : segmentaire
 - radique
 - médicaments (AINS)
- Colite microscopique (biopsies systématiques du colon).

1.6. Fibroscopie gastroduodénale avec biopsies, niveau D3 et D4 :

Elle permet le diagnostic de la **maladie cœliaque de l'adulte**, **lymphome intestinal proximal**, syndrome de **Zollinger-Ellison**, parasitose type **lamblia** et **anguillulose**.
 Eventuellement **entéroscopie** complète de l'intestin grêle.

2. LES EXPLORATIONS MORPHOLOGIQUES SONT NEGATIVES (Imagerie radiologique et endoscopique) :

2.1. 1er Cas : Il existe une stéatorrhée (> 6 g/24 h) :

2.1.1. Eliminer une insuffisance biliaire :

- Cholestase prolongée
- Fistule biliaire
- Affection ou résection iléale étendue (≥ 1 cm)

2.1.2. Affection pancréatique :

- Pancréatite chronique +++
- Cancer
- Insuffisance pancréatique fonctionnelle
- Mucoviscidose chez l'enfant
- Diagnostic morphologique +++ T.D.M. - Echoendoscopie
- Exploration fonctionnelle : PABA test ou repas de LUNDH (très peu utilisé)

2.1.3. Pathologie de l'intestin grêle :

Exploration : transit du grêle - entéroscopie - **biopsies** +++

Atteintes de la paroi :

- **atrophie villositaire : maladie coeliaque** (atrophie villositaire la plus fréquente)
- maladie de Crohn étendue
- lymphome
- grêle radique
- résection iléale (≥ 1 m) : malabsorption des sels biliaires. La rupture de la réabsorption des sels biliaires diminue le pool global des sels biliaires disponibles pour l'absorption (rupture du cycle entéro-hépatique). Le dernier mètre du grêle absorbe sélectivement vit B12 et sels biliaires.

2.2. 2ème Cas : Il n'existe pas de stéatorrhée :

Epreuve du jeûne



Arrêt de la diarrhée sous jeûne
 (la diarrhée est soit motrice, soit osmotique)

2.2.1. Les diarrhées motrices :

- **Aspects cliniques**
- **Test au rouge carmin**
 - diarrhée motrice fonctionnelle : 80 % des cas
 - pathologie thyroïdienne : hyperthyroïdie +++, cancer médullaire de la thyroïde
 - syndrome carcinoïde
 - neuropathies viscérales (diabète, amylose)
 - endocrinopathies rares : glucagonomes, vipomes, somatostatines
 - vagotomie - sympathectomie
 - résection intestinale - grêle court - fistules

II.2.2. Les diarrhées osmotiques

- malabsorption des sucres : lactose
 - ingestion de composés non absorbables, ex : mannitol - lactulose
- test : osmolarité des selles ou simple dosage : $290-2$ ($\text{Na}^+ + \text{K}^+$)
dosages fécaux : laxatifs
urinaires

Epreuve du jeûne



La diarrhée persiste en cas de diarrhée sécrétoire seulement

2.2.3. Les diarrhées sécrétoires :

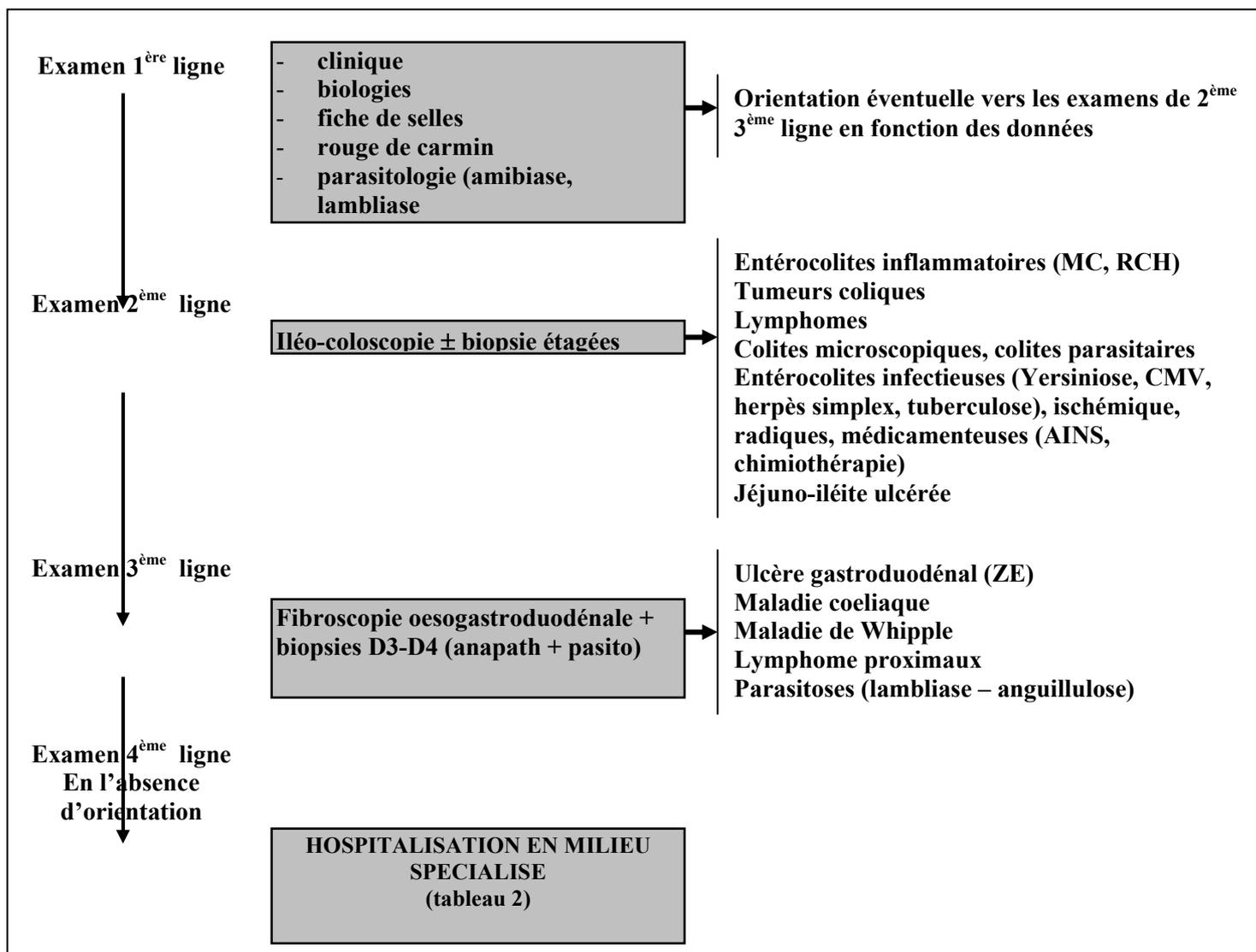
- **Persiste sous jeûne**
- **Volume > 1/24 h souvent, au minimum $\geq 500\text{g}/24 \text{ h}$.**
 - laxatifs
 - médicaments : biguanide
 - syndrome de Verner-Morrison (Vipome)
 - tumeurs villosités volumineuses
 - colites microscopiques
 - parasitose - lamblia

DIARRHEES CHRONIQUES

- **90% des diarrhées chroniques organiques** sont liées à une **affection colique** ou **iléale**.
- **2/3 des diarrhées chroniques** correspondent à une **colopathie fonctionnelle** sous-jacente.
- Devant une diarrhée de type hydro-électrolytique, et en l'absence d'étiologie évidente, les examens complémentaires doivent éliminer en premier lieu une affection colique : **COLOSCOPIE avec iléoscopie**.
- Il n'y a jamais de malabsorption glucido-lipo-protidique au cours d'une **atteinte isolée du côlon**.
- Une **stéatorrhée** s'associe toujours à une étiologie organique sous-jacente : **pancréas** ou **grêle**.
- Le traitement d'une diarrhée chronique est **celui de l'affection causale**.
- Une diarrhée chronique répond **souvent à plusieurs mécanismes physio-pathologiques** intriqués : leur classification est donc un peu artificielle et leur traitement peut être de ce fait difficile.

DIARRHEES CHRONIQUES

SCHEMA STRATEGIQUE



PRINCIPAUX MEDICAMENTS RESPONSABLES DES DIARRHEES	
Allergologie	Cromoglycate de sodium
Angéologie	Veinotoniques
Cancérologie	Antimitotiques, facteurs de croissance hématopoïétiques
Cardiologie	Digitaline, bêta-bloqueurs, quinidine, inhibiteurs calciques, Ticlopine, certains diurétiques
Endocrinologie	Hormones thyroïdiennes, hypolipémians, biguanides, inhibiteurs des α-glucosidases
Gastroentérologie	Anti-acides, anti-histaminiques, H₂, inhibiteurs de la pompe à protons, prostaglandines, laxatifs, acides biliaires, laxatifs irritants, osmotiques (SO₄Na, SO₄Mg, PO₄Ma₂, Lactulose, Manitol, Sorbitol), cholestyramine)
Infectiologie	Antibiotiques, antifongiques systématiques, anti-helminthiques
Neuro-psychiatrie	Normothymiques, anxiolytiques, antidépresseur, hypnotiques
Rhumatologie	Anti-inflammatoires non stéroïdiens, diphosphonates, colchicine, diacérhéine, hypo-uricémians
Uro-néphrologie	Alpha-bloquants
Divers	Médicaments contenant de l'acétylcystéine, de la carbocystéine, du magnésium, de la vitamine C, sels de fer (tardyféron).

LA MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE OU ENTEROPATHIE SENSIBLE AU GLUTEN

La maladie cœliaque de l'adulte (MCA) est une **entéropathie auto-immune** induite par l'ingestion de **gluten** chez les sujets **génétiqnement** prédisposés.

Elle se traduit classiquement par une **atrophie villositaire** du grêle commençant au niveau du grêle **proximal**, et pouvant s'étendre à sa totalité, **régressive** après **exclusion du gluten**, des principales céréales (blé, seigle, orge et de façon incertaine, l'avoine).

1. EPIDEMIOLOGIE :

Prévalence environ 150.000 cas en France (300 à 500 pour 100.000 habitants). Sex ration : 2 à 3 prédominance féminine.

2. ETIOPATHOGENIE ET PHYSIOPATHOLOGIE :

- La MCA est liée au complexe majeur d'histocompatibilité (**gène HLA de classe II : HLA DQ 2 ou DQ 8** essentiellement)

- La fraction protéique en cause du gluten est la **gliadine** (protéines monomériques, et protéines antigéniques). Une transglutaminase tissulaire produit la gliadine déamidée. La gliadine transformée peut se fixer aux molécule HLA (DQ2 ou DQ8). La gliadine devient ainsi immunogène chez le sujet prédisposé, de même que la transglutaminase tissulaire, il y a activation des lymphocytes CD4 et CD8 (cytotoxiques).

3. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

3.1. Carence en micronutriment :

- Anémie par carence martiale (fer)
- Troubles osseux (déficit vitamine D et calcium)
- Asthénie, amaigrissement et dyspepsie
- Retard de croissance
- Aphotose buccale récidivante
- Fausses couches récidivantes

3.2. Tardivement diarrhée chronique avec stéatorrhée :

3.3. Maladies associées fréquentes :

Maladies autoimmunes (thyroïdites ++ - diabète type I etc...)

Dermatite herpétiforme

Possible carence en IgA (surtout chez l'enfant)

3.4. Il existe des formes latentes (qui pourraient augmenter les affections autoimmunes ?)

4. DIAGNOSTIC :

4.1. Diagnostic d'orientation : recherche d'anticorps AC (IgA et IgG)

- **Anticorps antigliadine** sensibilité et spécificité satisfaisante
- **Anticorps anti-endomysium**
- En cas de doute **anticorps antitransglutaminase** (+ spécifique).

4.2. Diagnostic de certitude (obligatoire) :

Biopsies du duodénum (multiple). Les signes principaux sont :

- une atrophie ou une subatrophie villositaire
- une infiltration intraépithéliale par des lymphocytes CD8 en nombre > à la normale.

5. L'EXTENSION :

Un transit radiologique du grêle peut permettre l'évaluation de l'étendue de l'atrophie villositaire (examen non indispensable).

6. COMPLICATIONS (rares) :

6.1. Lésions malignes : augmentation de la fréquence des carcinomes digestifs (grêle ++)

6.2. Lymphomes malins non hodgkiniens (lymphome T) du grêle

6.3. Ulcérations duodéno-jéjunales surtout en cas de forme réfractaire au régime sans gluten.

Ces formes favorisent ou sont les formes de début d'un lymphome.

6.4. Augmentation probable des maladies auto-immunes associées en l'absence de traitement.

6.5. Sprue collagène (infiltration collagène de la paroi).

7. TRAITEMENT :

- Le traitement est le régime **sans gluten strict**

- Ce régime est **très strict** : il ne peut être établi que par une **diététicienne spécialisée** ainsi que son suivi régulier.

- Ce régime est difficile à suivre car le gluten est présent en quantité parfois infime dans certains aliments ou plats préparés additifs et enrobement de médicaments.

- Il en résulte souvent un état de frustration des malades vécu au plan social.

- Les associations de malades sont très utiles aux conseils et au soutien.

- L'observance du régime est stricte. Il est suivi à vie car il prévient les complications.

- Résistance au régime sans gluten : traitement par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs.

Surveillance de l'apparition d'un lymphome (risque élevé).

DIARRHEES AIGUES INFECTIEUSES

(Hors Diarrhées des immunodéprimés)

PLUS DE 90 % DES DIARRHEES AIGUËS (DA) SONT D'ORIGINE INFECTIEUSE

CONDUITE A TENIR

chez un patient **nécessitant une hospitalisation** :

● Interrogatoire et examen clinique

. Type de DA et gravité :

- déshydratation +++ (peau, muqueuses, globe oculaire, conscience, ↓ TA)
- hypokaliémie acidose
- syndrome septicémique
- recherche de tare susceptible d'être décompensée (insuffisance cardiaque ou rénale)
- sujets âgés

● Enquête étiologique

- signes extra-digestifs
- voyage à l'étranger (préciser)
- prise médicamenteuse
- cas isolé ou ≥ 2 cas d'une même collectivité
- contexte épidémique ou séjour en Institution
- antécédents personnels et familiaux (MICI)
- immunosuppresseurs ou dépression

● NFS iono sanguins, créatinémie, VS –CRP

● Hémocultures si $T^{\circ} \geq 38^{\circ}5c$ ou hypothermie

DIARRHEES AIGUES INFECTIEUSES

(hors diarrhée désimmuno-déprimés)

1. LES EXAMENS :

1.1. L'analyse bactériologique des selles :

Elle comporte la recherche de leucocytes altérés (diarrhée invasive) :

> 5 leuco/champ, n'a de valeur que positive.

- Indication de la coproculture :

syndrome dysentérique

syndrome septicémique ou diarrhée aiguë sévère

diarrhée aiguë sur terrain fragile ou immuno-déprimé

forme traînante ou récidivante (> 3 jours)

DA post-antibiotique

- Deux coprocultures au maximum : informations au laboratoire :

indiquer au laboratoire les hypothèses diagnostiques pour que les cultures en milieu spécialisé soient effectuées (cf. situation clinique).

Délai d'envoi : 2 à 3 heures sur prélèvements frais +++

Délai > 3 h : conserver au frigo (au maximum 12 h à 4 °C).

1.2. Analyse parasitologique des selles :

- Selles fraîches (si possible émises au laboratoire)

- Un seul prélèvement suffit, mais répéter en cas de négativité.

1.3. Sérodiagnostic *Campylobacter jejuni* et *Yersinia enterocolitica* :

Devant un syndrome dysentérique ou DA fébrile persistant

1.4. Recherches virales :

Les recherches virales ne sont pas faites en pratique courante (hors immunodépression - et MICI).

1.5. La recostigmoïdoscopie souple ou coloscopie courte :

Sans préparation, mérite d'être facilement proposée avec écouvillonnage rectal et biopsie à visées histologique, bactériologique et parasitologique : indications :

- DA post-antibiotique
- Forme traînante (> 3 jours) ou récidivante
- Syndrome dysentérique
- Forme septicémique ou bactériémique

1.6. Coloscopie + iléoscopie : examen de 2^{ème} intention si nécessaire :

2. SITUATIONS CLINIQUES (orientation clinique pour le laboratoire) :

2.1. Syndrôme dysentérique fébrile - ou DA fébrile (< 3 jours) :

- Bactéries invasives :
 - Salmonelles – Shigelles
 - *E.coli* entéroinvasif, entéropathogène, entérohémorragique
 - Yersinose (*Y. enterocolitica*)
 - *Campylobacter jejuni*
 - *Clamydiae trachomatis*
 - *Clostridium difficile*
 - *Aeromonas hydrophila*

- Parasites :
 - *Entamoeba histolytica*
 - Bilharziose (*Schistosoma mansoni* – *S. intercalum*)
 - *Balantidium coli*
 - Anguillulose
 - *P. falciparum* (satellite de l'accès pallustre)

2.1. Diarrhée hydrique non fébrile – persistante (> 3 jours) :

- Virus :
 - Rotavirus, virus norwalk, Adénovirus entériques.

- Bactéries entérotoxinogènes :
 - *E.coli* entérotoxinogène (> 50 % des cas diarrhées voyageurs)
 - *Aeromonas hydrophila*

- Parasites :
 - *Giardia lamblia*
 - Trichinose

2.2. Syndrome cholériforme après voyage :

- *Vibrio cholerae*
- *Vibrio parahemolyticus*
- *Vibrio el tor*

2.3. DA post antibiotique :

- *Clostridium difficile*
- *Klebsiella oxytoca*
- Shigelles
- Salmonelles

2.5. Toxi-infection alimentaire :

- Staphylocoque doré ++
- Clostridium perfringens type A et C. botulinum
- Bacillus cereus
- Salmonelles +++

3. TRAITEMENT :

3.1. Le traitement est d'abord symptomatique :

3.1.1. La réhydratation des formes très sévères :

3.1.2. Les anti-diarrhéiques :

- L'usage des anti-diarrhéiques, tel que le loperamide (Imodium®) est à proscrire en cas de diarrhée à germes invasifs (ex : syndrome dysentérique) en raison des risques de mégacôlon toxique ; l'oxyde de loperamide (Arestal®) est préférable.
- L'acétofan (Tiorfan®), antisécrétoire pur, dans les diarrhées hydriques importantes.
- Les smectites.

3.2. L'antibiothérapie est loin d'être systématique : risque de sélection de souches :

3.2.1. Ses indications :

- Terrain très fragile
- Sévérité des symptômes
- Mécanisme invasif supposé
- Age très jeune ou très avancé
- Présence d'une infection systématique
- Epidémie de cause connue.

3.2.2. En ces cas, l'antibiothérapie est probabiliste :

- FLUOROQUINOLONES (Ciprofloxacine) adaptation éventuelle en ensuite)

3.3. En cas de toxi-infection alimentaire collective :

- Déclaration obligatoire
- Isolement
- Enquête épidémiologique :
 - avertir la DDASS (réglementaire)
 - rechercher un aliment contaminant
 - coproculture

CONSTIPATION CHRONIQUE

J. FOURNET

INTRODUCTION

Plus souvent qu'une maladie organique, il s'agit d'un **trouble fonctionnel** d'une très grande fréquence. Un consensus existe quant à sa définition, caractérisée par la **diminution significative du nombre d'exonérations par semaine, inférieur ou égal à 3**, le caractère **chronique** étant défini par l'ancienneté du trouble, supérieur ou égale à 1 mois. Assez fréquemment, il coexiste une **dyschésie recto-anale** sur le plan séméiologique.

1. BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES :

Deux mécanismes dominant, mais peuvent être associés :

1.1. D'une part un trouble de la motricité colique, se traduisant par un **trouble de la progression** du bol fécal, soit secondaire à une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des **contractions segmentaires** au niveau de la couche musculaire circulaire du colon, soit secondaire à des anomalies des **contractions propulsives** de la couche musculaire longitudinale, en rapport avec une augmentation de l'activité rétropéristaltique ou à une diminution de l'activité péristaltique dans le cadre du syndrome de l'inertie colique. Ces mécanismes sont étudiés par le **temps de transit aux pellets radio-opaques**. L'activité colique est jugée sur l'**électro-myographie colique**.

Une **hypersensibilité colique** peut également entraîner des troubles de la motricité ou s'y associer .

1.2. Le deuxième mécanisme est un **trouble de la motricité anorectale (dyschésie recto-anale)**: diminution de la **perception du besoin** d'exonération, ou augmentation du tonus du sphincter anal interne, plus rarement diminution ou absence de réflexe recto-anal inhibiteur, soit encore contraction paradoxale au moment de la poussée de défécation de la musculaire striée (**sphincter anal strié + muscle du releveur puborectal**). Ces anomalies sont mises en évidence par la **manométrie** anorectale. La **défécographie** permet l'étude dynamique de la défécation et l'étude du périnée.

2. CLASSIFICATION ETIO-PATHOGENIQUE DES CONSTIPATIONS :

Celle-ci repose sur un interrogatoire minutieux et un examen clinique complet, non seulement du tractus digestif mais également des autres appareils.

2.1. Causes systémiques :

Elles comprennent :

2.1.1. Les constipations secondaires à la prise de médicaments, extrêmement fréquentes, et dont la liste ne peut être exhaustive. Parmi les médicaments le plus souvent incriminés, on retrouve : les anti-cholinergiques, les neuroleptiques, les anti-dépresseurs, les opiacés et les anti-acides.

2.1.2. Les désordres métaboliques type hypokaliémie et hypercalcémie sont classiques mais rares.

2.1.3. Les endocrinopathies sont dominées par l'**hypothyroïdie** : la constipation peut révéler, même de façon isolée, une **hypothyroïdie**. L'autre endocrinopathie fréquemment associée à une constipation est un **diabète avec neuropathie**, plus rarement le phéochromocytome..

2.1.4. Parmi les affections neurologiques, la maladie de Parkinson et les tumeurs cérébrales (tumeur du tronc cérébral) sont classiquement associées à une constipation chronique.

2.2. Causes digestives :

Ce sont les plus fréquentes :

2.2.1. Les causes anales : fissures ou hémorroïdes compliquées notamment, souvent responsables de constipation transitoire.

2.2.2. Les causes peuvent être coliques organiques : **cancer du côlon** en particulier du côlon gauche, mais aussi diverticulose sigmoïdienne majeure ou sténose d'origine inflammatoire...

2.2.3. Elles peuvent être **fonctionnelles** le plus souvent. Elles sont dominées par l'erreur diététique c'est-à-dire un **régime pauvre en résidus**, qui en pratique représente la cause la plus fréquente de constipation. On trouve également très fréquemment la colopathie fonctionnelle (alternance diarrhée-constipation, plus ou moins associée à des douleurs abdominales. (Cf cours sur les TFI)). En ce cas le trouble responsable initial et la constipation.

2.2.4. Autres causes de constipation :

2.2.4.1. la dyschésie anorectale qui est reconnue par l'**examen manométrique de l'appareil anorectal** et la **défécographie**.

2.2.4.2. la maladie de Hirschprung est rare chez l'adulte : la constipation commence le plus souvent dans l'enfance ; le rectum est de petite taille et le côlon distendu (**mégacôlon**) sur le lavement baryté. La manométrie anorectale révèle une absence de **réflexe recto-anal inhibiteur** au niveau du sphincter interne (muscle lisse). La **biopsie rectale musculaire** effectuée chirurgicalement confirme une aganglionose des plexus nerveux pariétaux.

2.2.4.3. L'inertie colique est exceptionnelle. Elle nécessite pour être reconnue la mesure du temps de transit par les marqueurs radio-opaques : au cours de l'inertie colique, on assiste à une absence d'élimination des marqueurs au delà de 8 jours après leur prise orale. De plus, ces marqueurs sont régulièrement répartis sur le cadre colique (absence de progression). L'examen de confirmation de ce syndrome d'inertie colique est **l'électromyographie**, dont le principe est l'enregistrement par l'intermédiaire d'une sonde d'électromyographie de l'activité électrique des cellules musculaires de la paroi colique. La mise en place de la sonde se fait par coloscopie. C'est un examen difficile à mettre en oeuvre et qui n'est réalisé que dans quelques centres en France. Il s'agit d'une indication d'exception.

3. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Celles-ci reposent sur un interrogatoire extrêmement minutieux et systématique, pour préciser :

3.1. l'ancienneté des troubles : une constipation évoluant depuis la **naissance** évoque une maladie de Hirschprung ; une constipation évoluant depuis **l'adolescence ou l'âge adulte** est plus souvent idiopathique ; enfin une **constipation récente** est très souvent **symptomatique** d'une **affection organique** sous-jacente (cancer notamment ou autre sténose).

3.2. le mode de vie et en particulier les habitudes alimentaires des patients (consommation insuffisante en céréales, fruits, légumes...), **la sédentarité, les impératifs professionnels rendant difficiles les périodes d'exonérations** ; il convient en pratique d'évaluer le degré de constipation sous régime enrichi en fibres.

3.3. la prise de laxatifs et en particulier de **laxatifs irritants**, à base de phénolphthaléine ou d'antraquinone (ces laxatifs sont classiquement responsables de **colites aux laxatifs** mais en réalité la fréquence de cette affection est beaucoup moins répandue qu'on a bien voulu le dire) : elle ne correspond qu'à des prises importantes et prolongées de ces médicaments sur de nombreuses années.

3.4. la consommation d'autres médicaments, la liste des médicaments favorisant la constipation est importante.

3.5. bien entendu le type de constipation en distinguant **l'absence de besoin**, qui traduit assez souvent un trouble de la progression colique et une **dyschésie qui traduit une difficulté d'évacuation terminale au niveau de l'ampoule rectale ou du canal anal** : il faut rechercher par un interrogatoire soigneux des signes non **spontanément énoncés** par le patient : notion de poussées **abdominales et périnéales** infructueuses, **sensation de plénitude rectale** persistante, sensation **d'évacuation** incomplète, nécessité de recours à des **suppositoires** ou a des **lavements**, à des **manœuvres** digitales d'évacuation par voie rectale ou vaginale.

Le risque de ces dyskésies est chez la femme le **syndrome du périnée descendant** avec **prolapsus** génitaux urinaire et même rectal secondaire à des poussées abdominales et pelviennes importantes ; cet état peut être responsable à terme **d'incontinence fécale** par neuropathie ischémique d'étirement.

3.6. L'interrogatoire clinique précis nécessite une mise en confiance du patient il doit s'enquérir également de la fonction urinaire et de la sexualité.

4. LE DIAGNOSTIC :

Il convient en pratique d'évaluer le degré de constipation sous régime riche en fibres, légumes et fruits.

4.1. l'examen de l'appareil digestif. L'examen clinique sera complet, comprenant une palpation abdominale soigneuse à la recherche d'une masse tumorale abdominale, un examen systématique de l'anus à la recherche de **fissures** ou **d'hémorroïdes**, un toucher rectal à la recherche d'un prolapsus rectal, d'une pathologie hémorroïdaire ou simplement la **présence de selles importantes dans le rectum** (le rectum est normalement vide). Ce dernier signe étant fréquent dans les dyskinésies. L'examen du périnée dans son ensemble est nécessaire.

4.2. l'examen clinique des autres appareils est important notamment pour éliminer une constipation symptomatique d'une maladie d'origine non digestive, par exemple endocrinologique: **hypothyroïdie**.

4.3. l'indication de **coloscopie totale** est justifiée elle se pose particulièrement chez un sujet de plus de 40 ans, surtout si la **constipation est apparue** récemment. La coloscopie permettra d'éliminer formellement une affection organique du cadre colique, en particulier un cancer du colon révélé par une constipation.

4.4. en cas de négativité des examens, et l'échec du traitement symptomatique, une **manométrie anorectale** et une **défécographie** doivent être effectuées si l'on suspecte une dyskinésie. Si l'on suspecte une **constipation de progression**, on effectue un test de **temps de transit**. L'indication d'**électromyographie** colique est exceptionnelle. Il est en fait envisagé que lorsque toutes les étiologies ont été éliminées qu'il y ait une résistance complète au traitement de la constipation .

5. TRAITEMENT :

5.1. ERREUR DIETETIQUE ET CORRECTION :

C'est encore une fois **la cause la plus fréquente** de constipations. Il faut expliquer au malade l'origine de sa constipation, lui imposer des règles hygiéno-diététiques et l'utilisation de fibres alimentaires (au moins 10 g/j) (cf cours sur les fibres alimentaires).

Il faut également conseiller au patient de boire suffisamment de liquide (1 à 2 l d'eau par jour), mais l'efficacité est souvent insuffisante. En effet, chez un grand nombre de malades, la constipation est due ou s'accompagne d'une déshydratation des selles, avec émission difficile de selles dures.

Comme « starter » thérapeutique on peut donc utiliser, au moins au départ, un laxatif, par exemple le **polyéthylène glycol** qui agit en retenant l'eau par l'intermédiaire de liaisons hydrogènes et va entraîner une hydratation des selles (**laxatifs osmotiques**). On peut également prescrire des **laxatifs de lest** (cf. cours les laxatifs sur les **modificateurs de la motricité**) : son de blé ou **mucilages** etc....

D'autres médicaments peuvent être utiles, pris de façon régulière, **type lactulose** (laxatif osmotique) à des posologies extrêmement variables d'un sujet à l'autre (en moyenne 3 cuillères à soupe/j). Chez les patients qui présentent une dyschésie anorectale, en l'absence d'indication de **rééducation**, on peut utiliser des suppositoires non agressif à la **Glycérine** ou l'**Eductyl** pour initier la défécation voir de petits lavements (suppo ou lavement environ 3 fois/semaine).

5.2. DYSCHESIE :

Au cours de la dyschésie vraie, avec dyschésie rectoanale sur le tracé manométrique, **l'indication de biofeedback ou rééducation de l'appareil sphinctérien** donne de bons résultats après quelques séances. Le problème est la rechute dans le temps. Il ne faut pas hésiter à envisager de nouvelles séances de rééducation chez ces malades qui présentent comme trouble manométrique essentiel une absence de relaxation du sphincter externe lors de la poussée (= **anisme**). Cette anomalie est observée essentiellement chez l'enfant et chez la femme jeune. Il en est de même de la **diminution de la sensibilité** au remplissage du rectum.

5.3. CONSTIPATION DU SUJET AGE OU ALITE :

Les laxatifs osmotiques ou de lest sont utilisés ; en cas d'échec, les laxatifs irritants (ex. Jamylène^R - Dulcolax^R - Contalax^R) sont autorisés à dose modérée et quotidienne pour éviter les FECALOMES).

5.4. INERTIE COLIQUE : très rare

Le traitement de l'inertie colique est difficile. Il comprend une prise en charge psychologique du patient, l'utilisation de laxatifs doux type lactulose, et en l'absence de résultats cliniques significatifs, une discussion de résection colique totale. Cette indication de colectomie ne peut être posée qu'après un essai de traitement médical suffisamment prolongé.

Elle doit être **exceptionnelle. Aucune indication de colectomie ne doit être portée sans un bilan exhaustif incluant une électromyographie.**

N.B. Rappel de la physiologie de la défécation (fig. au verso).

Anatomie : - sigmoïde

- angle sigmoïdo-rectal (le redressement du rectum à la poussée diminue l'angulation)
- rectum
- sphincter interne (muscle lisse)
- sphincter externe (muscle strié donc contrôle volontaire)
- plancher pelvien constitué principalement par le muscle pubo-rectal strié (contrôle volontaire)
- le plancher pelvien est plus fragile chez la femme que chez l'homme (amarrage prostatique). La descente périnéale et les prolapsus d'organes sont plus fréquents chez la femme.

Physiologie : 1^{er} temps : lors des mouvements de masse du colon (activité propulsive 1 à 2 fois/jour) → remplissage du rectum

Distension rectale → sensation de besoins → ouverture du sphincter interne (réflexe à la distension rectale); fermeture volontaire du sphincter striée et contraction volontaire du muscle puborectal qui ferme l'angle anorectal.

2^{ème} temps : La contraction volontaire n'est possible qu'un temps bref, une minute environ . La continence n'est gardée que grâce à la relaxation du muscle rectal (adaptation) avec diminution de la sensation de besoins.

3^{ème} temps : Défécation volontaire : la poussée abdominale et périnéale doit être modéré + + + relâchement volontaire du muscle puborectal et du sphincter externe.

TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX

J. FOURNET

Le terme de **troubles fonctionnels intestinaux** (TFI) désigne l'existence, l'association ou l'alternance de trois symptômes : douleurs, ballonnements et anomalies du transit qu'il s'agisse de diarrhée, de constipation ou d'alternance des deux.

Cette affection se retrouve sous différents noms, les plus connus étant ceux de colopathies fonctionnelle, colopathie spasmodique, fonctionnelle ou hyperspasmodique, colon hyper-réactionnel, névrose colique, **syndrome de l'intestin irritable (IBS)**, colon instable, colon spastique etc... Elle **doit être différenciée des COLITES** terme qui sous-entend une inflammation et/ou une infection. Sur le plan nosologique (**classification de Rome 1990 et 1994**) on distingue parmi les troubles fonctionnels intestinaux :

- 1) **Le syndrome de l'intestin irritable** qui comporte des manifestations douloureuses plus ou moins associées aux troubles du transit,
- 2) **La constipation fonctionnelle,**
- 3) **La diarrhée fonctionnelle.**

1. PHYSIOPATHOLOGIE – ETIOPATHOLOGIE :

1.1. LES TROUBLES MOTEURS COLIQUES :

La pathogénie des TFI est classiquement rapportée à l'existence de troubles coliques. Cependant il est difficile de retrouver des anomalies spécifiques de la motricité colique

Toutefois, les études électromyographiques sur 24 heures au moyen d'une sonde annulaire portant 8 électrodes de contact ont permis d'objectiver plusieurs types d'anomalies selon les formes cliniques étudiées. La réponse colique à l'alimentation est dans les 2/3 des cas diminuée ou retardée dans les formes avec douleur, ballonnement et constipation et au contraire très augmentée en cas de diarrhée indolore. L'activité motrice nocturne, normalement faible ou quasi absente chez les témoins (la nuit le colon « dort »), se traduit chez les sujets diarrhéiques par la présence d'une activité myoélectrique propagée parcourant la totalité du colon alors que l'activité segmentaire non propulsive est diminuée par rapport à une série témoin surtout au niveau du sigmoïde. A l'opposé, dans les constipations douloureuses cette activité contractile segmentaire est plus importante que normalement.

Cependant, on constate que 25 à 30 % des « colopathes » ne présentent apparemment aucune perturbation majeure de la motricité colique. S'agit-il d'une normalité « temporaire » avec troubles moteurs intermittents ou le dysfonctionnement moteur se situe-t-il à d'autres niveaux du tube digestif sus-jacent est très probable puisque la distension non douloureuse du rectum entraîne un ralentissement de la vidange gastrique et une augmentation du temps de transit oro-caecal. Il existe donc d'importantes relations entre la sphère rectocolique et les segments sus-jacents du tube digestif.

1.2. LES TROUBLES MOTEURS AU NIVEAU DE L'INTESTIN GRELE :

La responsabilité de troubles intestinaux est suggérée par plusieurs études récentes. Des variations du temps de transit oro-caecal ont été mises en évidence chez les colopathies : ralentissement chez le constipé, accélération chez le diarrhéique. Une première approche de la motricité jéjunale au cours des TFI sur des enregistrements manométriques durant 30 heures, a permis de constater chez les colopathes soumis à des stress, une disparition des complexes migrants et l'apparition d'une activité contractile anormale et irrégulière coïncidant parfois avec la survenue d'une crise douloureuse. Des contractions répétées survenant en salves environ toutes les minutes à un rythme de 10-12 par minute « minute rythm » et des contractions iléales propulsives, survenant en période post-prandiale et en période de jeûne, ont été constatées et paraissaient alors simultanées à des crises douloureuses abdominales.

1.3. LES TROUBLES DE LA « SENSIBILITE » INTESTINALE :

La distension abdominale provoquée par des gaz intestinaux est souvent signalée par le colopathe comme fréquemment responsable du syndrome douloureux mais une augmentation significative du volume gazeux digestif n'est pas toujours retrouvée chez ces malades alors qu'une répartition anormale des gaz, au niveau des angles coliques par exemple, et des perturbations de leur transit seraient plus vraisemblables. Le rôle principal joué par la sensibilité colique ne doit pas être ignoré. Depuis plus de 30 ans on sait que les douleurs provoquées chez le colopathe par distension rectale ou colique sont, à volume égal d'air insufflé, beaucoup plus importantes que celles déclenchées chez le sujet normal. Cette hypersensibilité peut expliquer les fréquents ballonnements douloureux alors qu'à l'évidence il n'existe pas d'augmentation excessive de la quantité des gaz.

1.4. LA PARTICIPATION DU TUBE DIGESTIF EN ENTIER :

1.4.1. **Parmi les arguments** en faveur d'une participation du tube digestif se placent au premier rang les travaux démontrant au cours TFI des anomalies motrices portant sur l'œsophage et la vidange gastrique. D'autre part le colon n'est pas le seul organe responsable dans la genèse des douleurs abdominales. Le gonflement d'un ballonnet dans le troisième duodénum ou l'iléon peut provoquer chez des colopathes des douleurs sous-ombilicales ou dans les fosses iliaques. Toutes les douleurs sous-ombilicales n'ont donc pas systématiquement une origine colique (notion de tube digestif irritable ou intestin irritable plus que colon irritable).

1.4.2. Sur le plan clinique : association fréquente :

1.4.2.1. Des troubles digestifs : dyspepsie, état nauséux

1.4.2.2. Des troubles urinaires : pollakiurie, dysurie sans infection

1.4.2.3. Des troubles gynécologiques : dysménorrhée

1.4.2.4. Des troubles généraux : asthénie de type fonctionnel, matinale notamment - anxiété, voire état dépressif.

1.5. TROUBLES MINEURS DE LA PERSONNALITE OU MALADIE PSYCHIATRIQUE ?

1.5.1. Le plus souvent les patients présentent des troubles mineurs = anxiété modérée.

1.5.2. Depuis longtemps l'importance des **perturbations de la personnalité** au cours des TFI est comme facteur prédisposant aux perturbations des fonctions intestinales. Il est bien certain que le médecin rencontre souvent les symptômes des TFI chez des sujets dont un profil de personnalité pathologique apparaît rapidement, pendant la consultation. Ainsi un certain nombre de tableaux caricaturaux ont été répertoriés :

- Le méticuleux obsessionnel qui narre avec une précision extraordinaire ses symptômes les effets des thérapeutiques et mémorise sur son carnet une foule de détails.
- L'obsédé fécal qui décrit avec précision le rythme, la qualité, la couleur, la consistance, l'odeur de ses défécations et utilise souvent avec rite, laxatifs, lavements et suppositoires.
- L'hystérophobique polyalgique dont les symptômes sont présentés avec aisance et facilité et séduction mais dont le discours est plein de contradictions, d'imprécisions, ou de fabrications.
- Le déprimé cénestopathe qui incorpore les symptômes digestifs à un ensemble de plaintes relevant apparemment d'autres spécialités.

- Le délirant hypochondriaque souvent cancérophobe qui ne peut être dissuadé de l'absence d'organicité malgré de nombreuses investigations ; la douleur est souvent décrite comme permanente et localisée en ce cas.

Le pourcentage des troubles psychiatriques dans une population des sujets IBS est élevé.

L'importance pratique de la détection d'une maladie psychiatrique parmi les sujets IBS est capitale. En effet l'absence de traitement d'un état anxieux sévère ou dépressif, peut altérer la réponse à la thérapeutique conventionnelle, expliquant alors une demande persistante d'hospitalisation ou de consultation.

Comme beaucoup de maladies psychiatriques et en particulier la dépression, les TFI sont de nature « dimensionnelle » et non « catégorielle ». La nature « dimensionnelle » d'une affection se définit par la présence de possibilité de celle-ci chez tous les sujets d'une même population, mais avec différents degrés de sévérité croissante. Ainsi en est-il de la tension artérielle, la distinction entre hypertendus et normaux étant uniquement une question de chiffres. A l'opposé, le cancer représente le type d'affection « catégorielle », rencontré dans une population de façon discontinue.

Cette nature « dimensionnelle » explique bien, en ce qui concerne les TFI, les difficultés rencontrées dans leur classification, leur physiopathologie, leur diagnostic et leur traitement.

2. DIAGNOSTIC DES TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX :

2.1 SYMPTOMATOLOGIE ET FORMES CLINIQUE :

2.1.1. La douleur est le signe le plus fréquemment retrouvé. C'est le symptôme qui détermine le plus souvent le malade à consulter. Classiquement à type de **contraction, de spasme**, parfois de **tension intolérable**, elle siège habituellement au niveau des fosses iliaques droites ou gauches ou dans la région hypogastrique. Elle peut également se localiser aux hypochondres, dessiner le trajet du cadre colique, irradier en arrière ou vers les cuisses, ou encore en barre dans le région ombilicale.

Elle survient habituellement en période **post-prandiale** mais peut aussi être **matinale** (douleur réveille-matin), rarement nocturne. Elle évolue pendant un temps variable, de quelques heures à quelques jours, soulagée classiquement par l'émission de gaz ou de selles, **augmentée** par les repas copieux, le stress, l'anxiété, la fatigue physique, améliorée enfin par la détente, le repos, les vacances.

2.1.2. Les ballonnements abdominaux très fréquents au cours de la colopathie, peuvent être généralisés à tout l'abdomen, ou localisés à un angle colique, allant de la simple gêne post-prandiale (et de la nécessité de desserrer la ceinture) à une distension douloureuse très violente souvent renforcée par une sensation d'angoisse insupportable. Dans bien des cas la distinction entre les 2 symptômes (douleur – ballonnement) n'est pas facile à faire. Contrairement aux hypothèses pathogéniques classiques ils ne sont pas toujours synonymes de fermentations excessives et d'augmentation du volume gazeux intestinal.

2.1.3. Les troubles du transit sont variables selon les différentes formes cliniques :

- **constipation** plus ou moins douloureuse, pouvant être entrecoupée de fausses diarrhées spontanées (hypersécrétion réactionnelle à la stase fécale) ou de débâcle après la prise de laxatifs,
- **alternance véritable de périodes de diarrhée et de constipation,**
- **diarrhée indolore** à prédominance matinale ou post-prandiale, avec parfois incontinence,
- plus rarement émission de ruban de mucus, autrefois désignée sous le terme de colite mucomembraneuse (augmentation de mucus secondaire à une simple hypersécrétion intestinale).

2.1.4. A côté de ces trois plaintes fondamentales existe très souvent un cortège de **MANIFESTATION DIGESTIVES AUTRE** telles que : nausées et vomissements, reflux gastro-oesophagien, dyspepsie, mauvaise haleine, éructations, flatulence, borborygmes, nausées, prurit anal, proctalgies fugaces.

2.1.5. DES MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES : **asthénie ++, migraines, palpitations, cystalgies, dysurie, pollakiurie, troubles gynécologiques (dysménorrhée).** Bien qu'il soit difficile de retrouver un lien logique entre toutes ces plaintes, ces associations doivent faire évoquer la participation de l'ensemble du tube digestif et l'existence d'un terrain très particulier chez lequel les manifestations **anxieuses et l'abaissement du seuil de sensibilité** à la douleur entrent manifestement en ligne de compte.

2.1.6. LE CARACTERE PROTEIFORME DES FORMES CLINIQUES s'explique par la diversité des symptômes précédents dont les différentes combinaisons associatives peuvent être regroupées en 7 formes cliniques principales : douleur sans trouble du transit, douleur et diarrhée, douleur et constipation, douleur et alternance de diarrhée et de constipation, diarrhée indolore,

constipation indolore, alternance de diarrhée et de constipation indolore. Plus simplement on peut, en pratique, distinguer le colon irritable spastique (constipation douloureuse avec débâcles diarrhéiques) et le colon irritable diarrhéique (diarrhée indolore souvent à type de diarrhée motrice).

2.2 LES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC :

2.2.1. AUCUN DES SIGNES PRECEDENTS NE PEUT ETRE CONSIDERE COMME SPECIFIQUE et aucune relation entre les symptômes décrits et les mesures objectives des paramètres de la motricité colique n'ont pu être mis en évidence. Pourtant le diagnostic de TFI reste basé sur des données apportées surtout par l'interrogatoire ! L'examen clinique est le plus souvent pauvre, la palpation de l'abdomen pouvant déclencher une douleur à un niveau quelconque du cadre colique, retrouver un caecum gargouillant et sensible ou une corde sigmoïdienne douloureuse, signe peu sensible et peu spécifique.

2.2.2. LE DIAGNOSTIC NE PEUT ETRE EVOQUE que sur un **faisceau** d'arguments au premier rang desquels figurent la **chronicité des troubles** évoluant au minimum depuis plus de six mois et **l'absence évidente d'altération de l'état général** en particulier de tout amaigrissement, **l'âge du patient, enfin le caractère protéiforme des symptômes.**

2.2.3. EN PRATIQUE LE RECOURS AUX EXAMENS COMPLEMENTAIRES est souvent nécessaire pour éliminer toute organicité au niveau du cadre colique.

La coloscopie est la méthode la plus sûre pour dépister une lésions organique, elle devrait être envisagée chez tous les patients adultes de plus de 40 ans. Lorsqu'elle n'est pas réalisable ou acceptée, elle peut être remplacée par un lavement baryté en double contraste et une sigmoïdoscopie. Les formes diarrhéiques avec diarrhée chronique nécessitent une coloscopie quelque soit l'âge chez l'adulte.

Deux impératifs doivent être soulignés :

- ne pas commettre d'erreur de diagnostic par défaut car la colopathie fonctionnelle peut être évidemment associée à un cancer colique, à des polypes*, à une colite inflammatoire.
- Ne pas faire une erreur de diagnostic par excès en découvrant des pathologies asymptomatiques par des examens non justifiés (échographie, cholécystographie, etc...) et en attribuant les symptômes dus à la colopathie, à une lithiase biliaire latente, à une hernie hiatale non compliquée, à des kystes biliaires intra-hépatiques silencieux ou à une appendicite soit disant chronique.

*N.B. : rappel, les **polypes coliques** ne sont pas responsables de symptômes en dehors des rectorragies possibles.

3. LE TRAITEMENT :

3.1. HISTOIRE NATURELLE :

A court terme sur 2 à 3 mois l'évolution est le plus souvent favorable. Ceci s'explique en grande partie par l'effet placebo dont l'efficacité peut atteindre 50 % ou même 70 % d'amélioration.

Contrairement à ce que l'on pense souvent cette variation de l'effet placebo ne dépend pas essentiellement du patient. Le médecin prescripteur en est aussi une grande variable en induisant cet effet par ses propos rassurants, enthousiastes ou persuasifs !

Dans la majorité des cas, les symptômes évoluant ensuite sur un mode intermittent avec des périodes de crise, déclenchées parfois par des facteurs apparents d'ordre psychologique (tensions affectives) professionnel ou social. Les arrêts de travail sont parfois fréquents et responsables d'un fort absentéisme professionnel. La consommation de médicaments paraît bien souvent excessive, 80% des patients prenant en permanence des laxatifs, antispasmodiques ou anxiolytiques durant l'année de leur suivi.

3.2. LA THERAPEUTIQUE :

La thérapeutique de cette pathologie fonctionnelle très répandue, dont la prévalence a été estimée à 14-30 % d'une population apparemment saine lors de différentes enquêtes est à la fois simple et difficile. Fort heureusement une **faible minorité de ces sujets (environ 20 %) consulte**.

L'effet placebo est donc particulièrement important dans l'évolution à court terme de l'affection. Il est probable qu'il intervient également, en tant que témoin de qualité de la relation médecin-malade, dans les résultats à moyen et à long terme. Le premier acte thérapeutique doit donc apporter des explications sur le caractère bénin de la maladie, son évolution chronique mais aussi son amélioration très possible et la certitude d'absence de lésion organique.

3.2.1. La question du régime est une des premières que pose le patient. Le rôle des intolérances alimentaires est extrêmement difficile à évaluer, deux études récentes ayant apportées des conclusions contradictoires. Seule **l'intolérance au lactose** peut être considérée comme une cause possible de diarrhée. **Le régime sans résidu** peut être utile temporairement pour atténuer les

symptômes d'une poussée aiguë chez un sujet non constipé. En fait bien souvent, il peut aboutir faute de crudités, à un déséquilibre en vitamines hydrosolubles, lorsqu'il est appliqué rigoureusement par des patients trop scrupuleux et trop anxieux.

Généralement, mis à part l'exclusion de nutriments trop fermentescibles (**légumes secs , crucifères**), aucun régime, ne doit être recommandé à ces patients qui ont spontanément tendance à se restreindre en aliments « ballast ». Aussi paraît t-il raisonnable d'utiliser **les fibres alimentaires (son) ou les mucilages** dans les formes avec constipation sans ballonnements excessif.

3.2.2. Fibres alimentaires : (son en particulier)

L'effet laxatif est ici obtenu grâce au pouvoir **hygroscopique** de ces substances qui augmentent ainsi **l'hydratation**, le volume et le poids des selles. Le côlon se contracte plus efficacement sur une masse volumineuse et molle que sur des matières desséchées et de volume réduit. La digestion de certaines fractions de fibres alimentaires par la flore bactérienne colique provoque la formation d'acides gras volatils ayant eux-mêmes un effet laxatif.

La dose à utiliser est extrêmement variable car elle est fonction de plusieurs paramètres : le régime alimentaire, variable selon des individus et les saisons, l'intensité des symptômes ou de la constipation, la sensibilité individuelle aux suppléments de fibre apportée. Pour plusieurs auteurs, la dose efficace se situe entre **15 et 20 g** de son par jour. Il est important quel que soit le produit utilisé, de connaître exactement la quantité de fibres alimentaires que l'on apporte quotidiennement, le supplément souhaitable étant de **6 à 8 g/jour**, ce qui correspond, **approximativement à 15 à 20 g de son brut**. Il est bien certain que toutes les « spécialités commercialisées » ont une teneur en fibres plus faible que le son et un apport calorique nettement plus élevé.

Schématiquement, l'enrichissement d'un régime en fibres alimentaires peut se faire de façon **progressive sur la base de 5g** de son par jour pendant les 5 premiers jour, en augmentant ensuite de 5 g tous les 5 jours jusqu'à la dose suffisante, ceci afin d'éviter les phénomènes dyspeptiques, flatulence et ballonnements, induits par une surcharge brutale en fibres. Il est possible de diviser la quantité globale en 2 ou 3 reprises qui seront absorbées avant, pendant ou après les repas. Selon les sujets, la période d'adaptation varie de une à quatre semaines. Il est important de recommander au malade de persévérer, pendant cette période, même s'il n'éprouve aucun soulagement ou s'il présente ballonnements, gaz ou diarrhée. L'utilisation simultanée d'antispasmodiques est alors très utile.

3.2.3. Mucilages : Il sont parfois mieux tolérés que le son et d'utilisation plus pratique.

MUCILAGES	QUELQUES SPECIALITES COMMERCIALISEES
Isphagule	Spagulax Isphagul
Karaya-Sterculia	Normacol spécial Polykaraya
Psyllium	Osmolax Transilax Transilane
Gomme guar (+ attapulgite)	Mucipulgite
Carragaheen	Coréine

Quelques spécialités à base de mucilages...

3.2.4. Les antispasmodiques, neurotropes (en période aiguë) ou musculotropes (en administration chronique), utiles pour soulager les ballonnements ou les douleurs (**cf question = modifications de la motricité digestive**).

3.2.5. L'utilisation temporaire des **anxiolytiques** et/ou d'antidépresseurs n'est recommandé qu'en fonction du profil de personnalité des patients. **La psychothérapie** associée aux antispasmodiques s'est avérée être plus efficace que les antispasmodiques utilisés isolément. **L'hypnose** a été employée avec succès dans des colopathies rebelles aux thérapeutiques classiques. La crénothérapie (chatel-Guyon, plombières), l'acupuncture et les méthodes de relaxation sont utilisées par certains auteurs mais leur efficacité mérite d'être démontrée par des études randomisées compte tenu de l'importance de l'effet placebo.

LA DIVERTICULOSE COLIQUE

J. FOURNET

1. DEFINITION :

Petites hernies de la muqueuse de plusieurs millimètres à travers la musculature et repoussant la séreuse saillant hors de la paroi colique et communiquant avec la lumière digestive colique.

Fréquence : augmentation avec l'âge (≥ 30 % à 60 ans et 50 % après 70 ans)).

Nombre et topographie : nombre variable (1 diverticule à plusieurs centaines)
localisation **sigmoïdienne** : 80 % des cas

2. EPIDEMIOLOGIE :

Le mode de vie occidentale (carence en fibres alimentaires dans l'alimentation) et en particulier le manque de fibres de céréales peuvent être mis en cause. La diminution de la résistance du muscle colique à l'étirement probablement lié au vieillissement permet à la hernie de se produire au point de faiblesse des couches musculaires correspondant au point de pénétration des vaisseaux droits à travers la paroi colique.

3. HISTOIRE NATURELLE :

La majorité des diverticuloses coliques sont et resteront **asymptomatiques**.

- Les malades qui souffrent sont ceux qui sont porteurs également d'une pathologie organique ou le plus souvent d'un syndrome de l'intestin irritable.
- Il n'existe jamais de dégénérescence cancéreuse.
- Par contre la possibilité de **complication infectieuse** existe **mais est rare** (la probabilité augmente cependant un peu avec le temps).

4. SYMPTOMES, COMPLICATIONS ET TRAITEMENT :

4.1. LA DIVERTICULOSE - MALADIE BENIGNE :

4.1.1. Diverticulose asymptomatique :

ex: découverte au cours d'un dépistage par coloscopie ou d'examen radiologique.

Aucune thérapeutique spécifique n'est à proposer. On peut conseiller l'enrichissement en **fibres alimentaires** du repas et de lutter contre la constipation. La plupart des diverticuloses existantes ne sont jamais diagnostiquées.

4.1.2. Diverticulose associée à des symptômes mais sans complications :

ex : douleurs abdominales et/ou troubles du transit

Les symptômes sont liés soit à une **autre affection organique** (cancer) ou le plus souvent à un **syndrome de l'intestin irritable** qu'il convient de traiter en fonction de leurs étiologies.

4.2. LA DIVERTICULOSE : MALADIE COMPLIQUEE : MANIFESTATIONS REVELATRICES :

Les complications sont rares ; elles sont surtout infectieuses. La probabilité de survenue d'une complication augmente avec le temps ; elle est donc d'autant plus élevée que la diverticulose apparaît tôt dans la vie. Les anti-inflammatoires, stéroïdiens ou non peuvent favoriser la survenue de complications.

4.2.1. La diverticulite aiguë (sigmoïdite diverticulaire le plus souvent). Elle est due à la perforation d'un diverticule, perforation rapidement bouchée le plus souvent par l'épiploon ou par le contact des anses grêles. L'infection se développe dans la paroi sigmoïdienne.

4.2.1.1. Clinique : le tableau est celui d'une appendicite à gauche

- le début est le plus souvent **brutal** avec douleurs abdominales souvent localisées à gauche dans la fosse iliaque gauche ou l'hypogastre.
- la fièvre à 38°5 - 39°5.
- à l'examen il existe une **défense localisée**. Le reste de l'abdomen est souple.
- un état subocclusif est fréquent (**pseudo-obstruction parétique**).
- il existe parfois des **signes urinaires** : pollakiurie, dysurie, brûlures urinaires, sans infection urinaire (proximité sigmoïde - vessie).
- **l'hyperleucocytose avec polynucléose** est quasi constante.

Le diagnostic est ainsi bien évoqué par la clinique. La coloscopie est contre-indiquée ainsi que le lavement baryté en urgence en raison des risques de perforation. En cas de doute, l'opacification par un produit de contraste hydrosoluble (gastrograffine) peut révéler les signes de diverticulite (aspect spiculaire des bords sigmoïdiens). On préfère aujourd'hui la confirmation du diagnostic par la **tomodensitométrie abdomino-pelvienne +++** qui trouve ici une excellente indication en révélant **l'épaississement de la paroi du sigmoïde** et les **diverticules** et est supérieur à l'échographie.

4.2.1.2. Le diagnostic différentiel est à faire principalement :

- avec une **infection urinaire**.
- avec un cancer sigmoïdien infecté. La coloscopie diagnostique ne peut être faite que secondairement.
- avec une **affection gynécologique infectieuse**.

Dès qu'elle est suspectée, l'infection diverticulaire doit justifier une hospitalisation dans un environnement médico-chirurgical du fait des risques de sepsis évolutifs et de la gravité des infections à germes coliques (anaérobies +++); certaines formes très légères sans signes chirurgicaux peuvent être traitées à domicile avec prudence et une surveillance médicale rapprochée.

4.2.1.3. Le traitement nécessite :

- **la mise au repos du tube digestif** avec alimentation parentérale et **diète stricte** ; **l'aspiration digestive** est fonction de l'importance de la subocclusion réflexe associée.
- glace sur la fosse iliaque gauche.
- antibiotiques : Amoxicilline + acide clavulinique (Ex. Augmentin® 3g/24h IV) ; l'antibiothérapie a pour cible les anaérobies , certains aérobies Gram négatif (don E. Coli) et les entérocoques.
- les antalgiques éventuellement. Les antispasmodiques en perfusion (Spasfon^R)
- **la surveillance est obligatoirement médicale et chirurgicale**+++ dans tous les cas
- l'amélioration est en général rapide en 48 heures. Le maintien du traitement antibiotique est nécessaire pendant 15 jours après la normalisation des signes infectieux.
- **à distance de l'épisode aigu une coloscopie est nécessaire pour éliminer un cancer associé.**

Le traitement médical permet d'obtenir une **rémission complète** dans plus de 80% des cas lors de la première poussée. La rémission obtenue, 25 à 30 % de ces patients récidivent ultérieurement (le plus souvent dans les cinq ans après la première poussée). A la deuxième poussée le taux de rémission est seulement de 50 % et seulement 10 % des patients ayant fait 2 poussées de diverticulites restent asymptomatiques.

La chirurgie dite préventive est liée aux **risques de récives** et une à deux poussées a donc ici toute sa place. Elle consiste à opérer à froid à distance de la poussée résolutive et à réaliser une résection colique partielle : sigmoïdectomie avec anastomose colorectale. Le taux de mortalité est alors minime et les résultats fonctionnels très bons. On conseille l'intervention **soit après la première poussée** (sujet jeune de moins de 60 ans en particulier) soit **plutôt après la deuxième poussée**, attitude la plus souvent adoptée.

En cas de **poussée non régressive** sous traitement médical, après changement d'antibiotiques, l'indication opératoire s'impose souvent sans tarder.

4.2.2. Les formes subaiguës sont de diagnostic difficiles. Le tableau clinique est moins évident en l'absence de signe clinique infectieux. Il existe des douleurs chroniques depuis quelques semaines associées à des troubles du transit. Il peut exister une sensibilité nette de la fosse iliaque gauche ou parfois une masse palpable, des signes urinaires et une vitesse de sédimentation accélérée. C'est ici en cas de doute que les examens radiologiques (lavement baryté) ou la coloscopie conduite avec prudence, surtout **la tomодensitométrie**, peuvent conduire au diagnostic **d'infection colique épitéricolique**.

4.2.3. Les fistules constituent une complication très rare. Elles résultent de l'évolution à bas bruit d'un foyer inflammatoire péricolique ou de l'évolution de plusieurs poussées franches.

- fistules colovésicales (fécalurie - pneumaturie - infections urinaires)
- fistules colovaginales (pertes vaginales fécaloïdes).

L'indication opératoire est indiscutable.

4.2.4. Péritonites aiguës généralisées :

Elles peuvent être **révélatrices** ou survenir à distance d'une poussée. Le sepsis avec germes intestinaux est grave. La mortalité, tout âge confondu, est de l'ordre de 25%. Les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge, les tares viscérales associées, le retard au diagnostic.

Le retard au diagnostic s'explique par la fréquence **des péritonites asthéniques**, apanage des sujets âgés ou très fragilisés.

- occlusion subaiguë fébrile surtout avec insuffisance rénale progressive
- choc toxi-infectieux isolé

La forme typique : douleur brutale, fièvre, arrêt du transit, vomissements, contractures, n'est présente que dans la moitié des cas.

La radio de l'abdomen sans préparation ne révèle un pneumopéritoine que dans 1/3 des cas . La chirurgie d'urgence s'impose ; plus rapide est le diagnostic meilleur est le pronostic.

4.2.5. Les abcès périsigmoïdiens :

Il s'agit de collection périsigmoïdiennes purulentes ou pyostercorales. Ils constituent un accident grave mais dont la mortalité est inférieure à celle de la péritonite généralisée.

Clinique : poussée de sigmoïdite aiguë répondant incomplètement au traitement médical, souvent associée à la palpation sensible d'une masse pseudotumorale de la FIG. Persistance ou aggravation de la polynucléose.

C'est **l'échographie** ou mieux le **scanner abdomino-pelvien** qui visualise la collection péricolique et son extension et peuvent **permettre ponction et drainage externe** par voie percutanée dans certains cas

Ils constituent **une indication opératoire** soit rapide, soit différée après drainage percutané.

4.2.6. Occlusions aiguës mécaniques :

Elles sont très rares. Elles sont secondaires à une pseudo tumeur inflammatoire, un abcès ou à une sténose inflammatoire rétractile sur poussées itératives habituellement.

4.2.7. Hémorragie (favorisée par la prise d'aspirine, d'AINS ou d'anticoagulants)

Il s'agit d'une hémorragie intestinale de sang rouge. Le diagnostic se fait par coloscopie d'urgence. Dans 75% des cas l'hémorragie cède spontanément. L'intervention chirurgicale ne sera effectuée que par nécessité (persistance de l'hémorragie). L'artériographie d'urgence peut aider au diagnostic en cas d'échec de la coloscopie (indication très rare).

4.2.8. le traitement chirurgical en urgence

La **chirurgie en période aiguë** est difficile. La mortalité et la morbidité ne sont pas négligeables. En cas de chirurgie d'urgence les interventions radicales réalisent une **exérèse du foyer colique** septique classiquement **sans rétablissement immédiat de la continuité** digestive dans la majorité des cas. Les interventions de choix sont alors rétablies que dans les mois à venir (3 à 6 mois) en fonction de la gravité de l'état local constaté à l'intervention de Hartmann qui réalise une colostomie terminale d'amont et une suture du haut rectum lequel est abandonné dans le pelvis. On y associe un drainage pelvien par sac de Mikulicz. La continuité digestive n'est rétablie que dans les mois à venir en fonction de la gravité de l'état local constaté à l'intervention. L'intervention est encadrée par une réanimation hydroélectrolytique, une antibiothérapie par voie intraveineuse. Si l'exérèse du foyer abcédé peut être faite largement, la résection et l'anastomose peuvent être faites aujourd'hui en un temps ceci dépend des conditions locales et du choix des chirurgiens. Les indications dépendent du terrain : sujet âgé ; défaillances viscérales associées, immunodépression.

MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (M.I.C.I.)

RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE – MALADIE DE CROHN

J. FOURNET

1. DEFINITION :

Affections inflammatoires chroniques, d'étiologie inconnue mais de caractère auto-immun avec prédisposition génétique, pouvant atteindre un ou plusieurs segments du tractus digestif. Les lésions intestinales des deux affections sont la conséquence d'une **activation non régulée du système immunitaire intestinal muqueux** dont on a mis en avant des facteurs environnementaux, et géniques, vasculaires (fig.). En pratique, on distingue la **recto-colite ulcéro-hémorragique (RCH)** et la **maladie de Crohn**.

2. EPIDEMIOLOGIE :

2.1. Descriptive :

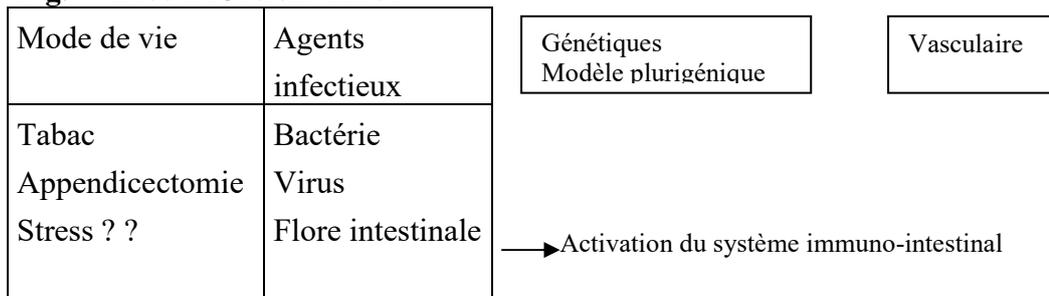
	RCH	CROHN
- incidence croissante :	5-7/10 ⁵ habitants	-
- prévalence :	50-80/10 ⁵ habitants	20-100/10 ⁵
- terrain :	race blanche ++ sujet jeune (30-60 ans) prédisposition génétique gradient Nord/Sud de fréquence	

2.2. Causale (fig. Environnement):

L'origine des entérocolites inflammatoires est probablement multifactorielle. Parmi les facteurs en cause, interviennent le plus souvent les **facteurs bactériens** ou alimentaire soit par action directe soit par action indirecte, par l'intermédiaire d'une **réaction inflammatoire** locale. D'autre part des désordres immunologiques sont également évoqués comme en témoigne la présence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire, d'un **granulome tuberculoïde** au cours de la maladie de Crohn, de manifestations cliniques évocatrices d'un conflit antigène-anticorps (arthrite - érythème noueux), enfin l'effet bénéfique des traitements immuno-suppresseurs. Enfin un trouble de la perméabilité de la paroi est probablement l'un des co-facteurs intervenant dans l'étiopathogénie de ce groupe de maladies.

Au total néanmoins, il est actuellement impossible de définir plus précisément la ou les origines des entérocolites inflammatoires.

Fig. ENVIRONNEMENT



3. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

3.1. Lésions histologiques :

3.1.1. Rectocolite hémorragique (RCH) :

Il s'agit d'**ulcérations** superficielles, étendues de la muqueuse parfois plus profondes, associées à un infiltrat lymphoplasmocytaire et polynucléaire. Les lésions prédominent **dans la muqueuse +++**.

3.1.2. Maladie de Crohn :

Au cours de la maladie de Crohn, **les ulcérations** sont larges, profondes, longitudinales, avec des fissures. Les lésions débutent dans la séreuse et évoluent vers la muqueuse. Au total, il existe un épaissement pariétal très net au cours de cette affection. **Les lésions sont transmuraux**. Au plan histologique, l'infiltrat est à cellules mononucléées, associées à des amas lymphoïdes et de façon beaucoup plus spécifique à des **granulomes tuberculoïdes**. Ceux-ci ne sont toutefois observés que dans moins de 20 à 30% des cas compte tenu de leur répartition discontinue le long du tractus digestif.

3.2. Lésions macroscopiques :

3.2.1. Dans la RCH, topographiquement le **rectum** est le premier organe atteint, avec une **évolution ascendante** depuis le rectum jusqu'au côlon droit. Cette **évolution ascendante** peut être absente, lente sur plusieurs années, parfois rapide se traduisant d'emblée par une **pancolite**. La répartition est de **type continu, sans intervalle de muqueuse saine, ne dépassant jamais la valvule iléo-coecale**.

3.2.2. Dans la maladie de Crohn, la répartition est au contraire ubiquitaire, de la bouche à l'anus. La répartition des lésions est **discontinue, segmentaire**, touchant de préférence **l'iléon terminal**, mais également le **côlon**. Contrairement à ce qui est observé au cours de la RCH, l'évolution des lésions anatomiques n'est pas systématisée au cours de la maladie de Crohn, touchant un segment du tube digestif puis un autre "au hasard". **L'anus** peut être atteint ; plus rarement les autres segments digestifs (autre partie du grêle, plus rarement estomac voire œsophage).

3.2.3. Les complications : Au cours de la **RCH** sont **essentiellement l'hémorragie digestive grave, la perforation colique et le mégacôlon toxique** (distension aiguë du colon).

Au cours de la **maladie de Crohn**, ces deux complications sont plus rares. Ce qui domine c'est l'**occlusion** et ce sont surtout les **fistules** intestinales, qui peuvent être internes, faisant communiquer deux segments d'intestin entre eux, ou borgnes, ou externes c'est-à-dire entéro-cutanées. Une autre complication est représentée par les **abcès profonds**, habituellement secondaires à une perforation bouchée d'un organe digestif. Ces deux complications sont le fait de l'**atteinte transmurale**.

4. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

4.1 L'atteinte digestive

	RCH	CROHN
RECTORRAGIES	+++ constantes intensité variable	±
DIARRHEE CHRONIQUE <u>DOULEURS ABDOMINALES</u>	± Non spécifiques	+++ signe principal +++ : - non spécifiques - subocclusives parfois
ETAT GENERAL	±	++ syndrome inflammatoire + pullulation microbienne du grêle
EXAMEN CLINIQUE	< 0	Souvent < 0 + masse abdominale (agglutination anses ou abcès ?) + Fistule Atteinte anale

4.2 Manifestations extra-digestives (RCH et Crohn : idem) : inconstantes

- ARTICULAIRES (10-25 % DES CAS)

- PERIPHERIQUES : . ARTHRALGIES - ARTHRITES
. // SIGNES DIGESTIFS DANS LEUR EVOLUTION
. SEQUELLES : 0
- AXIALES: . SACRO-ILEITES
. SPONDYLARTHRISES ANKYLOSANTES
. NON // SIGNES DIGESTIFS DANS LEUR EVOLUTION
. SEQUELLES ++ RAIDEUR

- CUTANÉES

- ERYTHEME NOUEUX
- PYODERMA GANGRENOSUM
- APHTOSE BUCCALE (5%)

- OCULAIRES

- IRITIS (5 %)

- HEPATO-BILIAIRES

- STEATOSE - HEPATITE GRANULOMATEUSE - CHOLANGITE

SCLEROSANTE

- **VASCULAIRES** + + +

- MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE : **PARTICULIEREMENT**

FREQUENTE

(prévention dans les poussées évolutives sévères)

5. EXPLORATIONS MORPHOLOGIQUES :

	RCH	CROHN
ASP	- NORMAL - DILATATION COLIQUE + (0 > 12 cm) si mégacôlon toxique	- NORMAL - DILATATION COLIQUE (rare)
COLOSCOPIE	- SI ASP NORMAL	- SI ASP NORMAL
+ ILEOSCOPIE	- MUQUEUSE HEMORRAGIQUE "PLEURE LE SANG" (DISTRIBUTION CONTINUE) - ULCERATIONS EN "COUP D'ONGLE" - PSEUDOPOLYPES TARDIFS - MICRORECTIE AU STADE TARDIF - ILEON NORMAL - PAS D'AUTRES ATTEINTES DIGESTIVES	- ULCERATIONS APHTOIDES OU EN "CARTE DE GEOGRAPHIE" (DISTRIBUTION DISCONTINUE) - STENOSE(S) - PSEUDOPOLYPES TARDIFS - LESIONS ANALES (FISSURE-FISTULE) - ILEITE ULCEREE - AUTRES ATTEINTES DIGESTIVES
BIOPSIES	Cf. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES	
FIBROSCOPIE OESOGASTRODUODENALE	- NORMALE	- NORMALE OU ULCERATIONS MULTIPLES (biopsies +++)
COLOSCOPIE (formes graves)	- ULCERATIONS PROFONDES → DECOLLEMENTS MUQUEUX - MICRO-ULCERATIONS (aspect en "timbres-poste") - ABCES MULTIPLES(aspect en "boutons de chemise") - PLUS RARE MEGACOLON TOXIQUE - PSEUDOPOLYPES (CHRONICITE) - PERTE DES HAUSTRATIONS : RCH EVOLUEE - MICROCOLIE (tardif) - MICRORECTIE (tardif)	→DECOLLEMENTS MUQUEUX - ULCERATIONS IRREGULIERES - STENOSES - TRAJET FISTULEUX - PSEUDO-POLYPES (chronicité)
RADIOGRAPHIE INTESTIN GRELE OU ENTEROSCOPIE	- NORMALE	- SURTOUT ILEON TERMINAL - ULCERATIONS - STENOSES - FISTULES

Echographie abdominale : intérêt examen non invasif pouvant être répété

Elle peut être utile pour rechercher **un épaississement de la paroi** (CROHN), une **collection profonde, type abcès collecté** ou pour **évaluer l'épaississement pariétal**. L'échographie est éventuellement complétée par une **tomodensitométrie abdominale** dont les indications sont les mêmes.

(Une **scintigraphie aux polynucléaires marqués** peut être également réalisée, dans le but là encore de mettre en évidence une collection surinfectée profonde. Cependant cet examen n'est pas de pratique courante et réservé à quelques centres spécialisés : elle ne se révèle pas en effet supérieure à la TDM).

6. FORMES CLINIQUES (RCH idem CROHN)

- **STADE 0** : MALADIE "INAPPARENTE"
---> POST-OPERATOIRE
- **STADE 1** : MALADIE "INACTIVE"
---> SIGNES CLINIQUES = 0
LESIONS ENDOSCOPIQUES = +
- **STADE 2** : MALADIE "ACTIVE"
---> MANIFESTATIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES,
ENDOSCOPIQUES,
RADIOLOGIQUES
---> GRAVITE VARIABLE (légère, modérée, sévère)

- **STADE 3** : COMPLICATION (S)

RCUH

- HEMORRAGIE MASSIVE
- COLECTASIE
- MICRORECTIE (+ COLIE)
- > SYNDROME RECTAL
- GREFFE NEOPLASIQUE (CANCER

NEOPLASIQUE (CANCER
COLORECTAL)

d'évolution

CROHN

- OCCLUSION
- PERFORATION
- FISTULE INTERNE
- ABCES
- COLECTASIE
- HEMORRAGIE MASSIVE
- GREFFE

COLORECTAL)
(tardive après 15 ans

du risque)

SEVERITE ET INDICE D'ACTIVITE : cf. addendum (RCH et CROHN)

- DIARRHEES
 - MOTRICE → RALENTISSEURS DU TRANSIT ±
 - PULLULATION MICROBIENNE (grêle) → ANTIBIOTHERAPIE
 - ACIDES BILIAIRES → QUESTRAN^R
 - TEMPERATURE → ANTIBIOTHERAPIE ADAPTEE
- PER OS

10.3. Médicaments à visée étiopathogénique

- SALAZOSULFAPYRIDINE (SALAZOPYRINE^R)

- POSOLOGIE : 2-4 g/j 2 à 4 mois
- EFFETS SECONDAIRES +++ 30 % DES CAS
 - MECANISME TOXIQUE IMMUNOALLERGIQUE
 - NAUSEES - CEPHALEES - VOMISSEMENTS +++
 - EFFETS SECONDAIRES + RARES
 - CUTANES : RASH - PRURIT
 - FIEVRE
 - ANEMIE - LEUCOPENIE - THROMBOPENIE
 - RHUMATOLOGIQUES
 - NEUROLOGIQUES
 - STERILITE O (OLIGOSPERMIE : 70 % DES CAS !!)
- INTERET +++ SALAZOPYRINE ENROBEE[®] à libération intestinale

• 5 AMINOSALICYLATE (5 ASA): **plus souvent utilisé actuellement** que la salazosulfapyridine compte tenu de sa meilleure tolérance clinique et biologique (PENTASA[®], ROWASA[®]).

- LAVEMENTS - SUPPOSITOIRES (formes basses "distales" rectales ou rectosigmoïdiennes)
- FORME ORALE
- EFFETS SECONDAIRES RARES +++ (diarrhée...)
- CONTRE-INDICATIONS : allergie salicylés

- CORTICOTHERAPIE

- VOIE GENERALE : 1 mg/kg (dose d'attaque) de Prednisolone
 - PER OS OU IV SELON L'INDICATION pendant 1 mois
 - RAPIDE DES DOSES < 2 MOIS ensuite

SI CORTICOTHERAPIE PROLONGEE, RELANCE SURRENALIENNE (après test au synacthène) après diminution progressive des doses particulièrement en dessous de 20 mg de Prednisolone.

- VOIE LOCALE : LAVEMENTS CORTICOIDES (BETNESOL®) ou mousse à instillation rectale.

1/SOIR ---> 1-2 MOIS

UTILISABLE DANS LES FORMES **DISTALES** surtout dans la **RCH**

. Immunosuppresseurs : L'AZATHIOPRINE (IMUREL^R) est efficace dans la prévention des rechutes.

10.4. Chirurgie :

RCH : (PROCTO) COLECTOMIE TOTALE
+ ANASTOMOSE ILEO-RECTALE
Surtout ILEO-ANALE (NEORECTUM avec réservoir iléal)

CROHN: EXERESE LIMITEE SEGMENTAIRE

11. INDICATIONS :

11.1. RCH :

• POUSSEE AIGUE

a) GRAVE - HOSPITALISATION EN URGENCE - **Surveillance médico-chirurgicale**
- MISE AU REPOS DU TUBE DIGESTIF (perfusion veineuse)
- CORTICOTHERAPIE VOIE GENERALE
- PREVENTION DES THROMBOSES VEINEUSES (héparine)
- ANTIBIOTHERAPIE LARGE SPECTRE
SURVEILLANCE CLINIQUE +++ ASP
J+6 ---> SI AMELIORATION : POURSUITE TRAITEMENT MEDICAL
(selon un protocole rigoureux)
SINON = CHIRURGIE D'URGENCE (COLECTOMIE)
On utilise aujourd'hui des possibilités offertes par la **Ciclosporine IV** puis orale avant de recourir à la chirurgie dans des Centres spécialisés.

b) MODEREE REPOS PHASE AIGUE SANS ALITEMENT :

ALIMENTATION ORALE OU PARENTERALE SI DENUTRITION > 10

% DU

POIDS

5 ASA AU DEBUT ET CORTICOTHERAPIE ORALE SI ECHEC DU 5

ASA

± LAVEMENTS CORTICOIDES OU 5 ASA EN CAS DE LESION BASSE

c) LEGERE : TRAITEMENT AMBULATOIRE

FORMES BASSES +++ (rectosigmoidienne)

REGIME SANS RESIDU
LAVEMENTS OU SUPPOSITOIRE DE 5 ASA OU DE
CORTICOIDES 1 à 2 MOIS

• TRAITEMENT D'ENTRETIEN

- LE 5 ASA (PENTASA®) PRÉVIENT LES RECHUTES
- DUREE ? (en pratique ≥ 3-4 ans)
- L'AZATHIOPRINE (IMUREL®) EST ACTIF EN CAS D'ECHEC +++

• - INDICATIONS OPERATOIRES

- FORME GRAVE OU COMPLIQUEE (SAUF DEGENERESCENCE)
 < COLECTOMIE TOTALE + DOUBLE STOMIE

- FORME CORTICO-DEPENDANTE OU CORTICO-RESISTANTE
 < COLECTOMIE + ANASTOMOSE ILEO RECTALE
 ou ILEO ANALE avec réservoir en J

11.2. MALADIE DE CROHN :

• FONCTION TOPOGRAPHIE

- . COLON ± RECTUM : 5 ASA (3 à 4 g/jour) par voie orale plus ou moins lavements ou suppositoires.
 En traitement préventif : 5 ASA par voie orale : 3 à 4 g/jour

- . GRELE ± COLON : Corticothérapie (selon schéma décrit ci-dessus)

• FONCTION GRAVITE

- . FORME GRAVE (cf. RCUH)
- . FORME MODEREE ET CHRONIQUE : la corticothérapie (selon le schéma décrit ci-dessus) est la meilleure indication. En cas de corticodépendance on peut avoir recours, contrairement à la RCUH, aux techniques **d'assistance nutritionnelle** : alimentation entérale ou parentérale ; l'**azathioprine (IMUREL®)** est un immunosupresseur et est efficace dans les corticodépendances permettant l'arrêt de la corticothérapie et constitue un **excellent traitement d'entretien si les poussées sont fréquentes.**

Le **méthothrexate** à dose anti-inflammatoire a une efficacité transitoire sur les poussées évolutives cortico-résistantes. L'utilisation des **anticorps TNF** a dans les formes graves ou avec fistule est en cours d'évaluation.

• INDICATIONS OPERATOIRES

- | | | |
|--------------|--|--------------------------------------|
| . ECHEC | | D'UN TRAITEMENT MEDICAL BIEN CONDUIT |
| . RESISTANCE | | |

- . COMPLICATION AIGUE (OCCLUSION - HEMORRAGIE - PERFORATION)
- . ABCES INTRA-ABDOMINAL
- . FISTULE

12. RESULTATS :

12.1. RCH :

- A TOUT MOMENT : 50 % MALADES ASYMPTOMATIQUES
 30 % MALADES : QUELQUES SYMPTOMES
 20 % MALADES : EVOLUTION SEVERE
- PRONOSTIC IDENTIQUE / POPULATION REFERENCE SAUF POUR LES 2
PREMIERES ANNEES

- A L'ECHELON INDIVIDUEL : TAUX DE REMISSION SOUS TRAITEMENT
MEDICAL

- POUSSEE LEGERE : 90 %
- POUSSEE MODEREE : 70 - 90 %
- POUSSEE GRAVE : 40 - 50 %

- Le traitement chirurgical dans les formes chroniques ou sévères peut guérir la RCUH au
prix d'une anastomose iléo-anale

12.2. CROHN :

- EFFICACITE DEMONTREE DU TRAITEMENT MEDICAL DES POUSSEES
- RECHUTE +++ TRÈS FRÉQUENTE
- APRES 1 AN D'EVOLUTION DE LA MALADIE DE CROHN :
 CHIRURGIE : 1 FOIS / 4
- APRES 5 ANS D'EVOLUTION DE LA MALADIE DE CROHN :
 CHIRURGIE : 1 FOIS / 2
- DECES : x 2 PAR RAPPORT A LA POPULATION DE REFERENCE
 x 5 PAR RAPPORT A LA POPULATION DE REFERENCE DANS LES
 5 PREMIERES ANNEES

- LA CHIRURGIE TRAITE LES COMPLICATIONS **MAIS NE GUERIT PAS CETTE
AFFECTION**

DANS LES 2 CAS APRES 15 ANS D'EVOLUTION LES MICI CONSTITUENT UN
TERRAIN À RISQUE POUR LE **CANCER COLORECTAL** SURTOUT EN CAS
D'ATTEINTE PANCOLITE. UNE COLOSCOPIE TOUS LES DEUX ANS EST CONSEILLEE
APRES 15 ANS D'EVOLUTION.

<p style="text-align: center;">CRITERES DE GRAVITE D'UNE RECTOCOLITE HEMORRAGIQUE (TRUELOVE ET WITTS)</p>
--

- selles avec sang ≥ 6/j

- t° ≥ 37,5°
ou ≥ 37,8° ≥ 2 jours/4

- pouls ≥ 90/min

- hémoglobine < 100 g/l

- VS ≥ 30 mm/h

- leucocytes > 10⁴/mm³

Ø **sévérité si 5 des 6 critères présents**

LES TUMEURS BENIGNES DU COLON ET DU RECTUM

J. FOURNET

1. CLASSIFICATION :

(cf. tableau classification des tumeurs bénignes du côlon et du rectum, annexe 1)

2. NOTION DE "POLYPES"

2.1. IL S'AGIT D'UNE DENOMINATION MACROSCOPIQUE EXCLUSIVEMENT. Les polypes reçoivent des :

- **néoplasmes bénins** vrais qui sont, dans **la grande majorité des cas**, des tumeurs épithéliales ou **adénomes**, très rarement des tumeurs d'origine conjonctive. **Ils peuvent dégénérer** en cancer.

- **des lésions non néoplasiques hyperplasiques** ("polypes hyperplasiques") non susceptibles de dégénérescence mais pouvant représenter des **marqueurs d'activité** de la muqueuse).

2.2. CES "POLYPES" SONT PRESENTS CHEZ 10 % DES SUJETS AGES DE 30 A 60 ANS ET CHEZ PLUS DE 30 % APRES 60 ANS.

2.3. CHEZ UN MEME PATIENT ILS PEUVENT ETRE UNIQUES OU MULTIPLES ; LE TERME DE POLYPOSE EST UTILISE AU DELA DE 10 ADENOMES.

3. LES ADENOMES :

Sont les tumeurs bénignes les plus importantes en raison de leur **fréquence**, de leur **potentiel de dégénérescence** et de leur **exérèse** possible par voie endoscopique, base de la **prévention des cancers colorectaux**.

On distingue 3 types histologiques (cf. annexe 2).

3.1. LES ADENOMES TUBULEUX (75 % DES CAS) :

Prolifération des cellules des cryptes de Lieberkühn ; la prolifération est tubuloglandulaire, le stroma conjonctif n'est pas abondant. La différenciation se fait en 3 degrés de **dysplasie** : sévère, modérée, légère ou plus simplement en bas grade et haut grade.

3.2. LES ADENOMES VILLEUX (OU TUMEUR VILLEUSE) 5 A 10 % :

Ils sont caractérisés par la multiplicité de fins axes conjonctivo-vasculaires bordés par une seule couche de cellules cylindriques. La dégénérescence maligne y est plus fréquente que dans les adénomes.

3.3. LES ADENOMES TUBULO-VILLEUX (OU POLYADENOME VILLEUX) 20 % :

4. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

4.1. LES RECTORRAGIES :

Il s'agit d'un signe **non spécifique**. Par ailleurs la majorité des polypes ne saignent pas. Seuls les polypes de **taille > 1 cm** sont **susceptibles de saigner**. Plus la taille croît, plus la probabilité de découverte par une rectorragie est grande.

4.2. LES TROUBLES INTESTINAUX (douleurs abdominales, diarrhée, constipation, alternance de diarrhée et constipation) sont sans rapport avec **l'existence de polype** (à l'exception des polyposes importantes). Il s'agit d'une symptomatologie **d'emprunt** en rapport avec une autre pathologie (symptômes de **colopathie fonctionnelle** notamment, cf. question : troubles fonctionnels digestifs). C'est alors l'examen endoscopique qui révèle des polypes asymptomatiques par eux mêmes.

4.3. EXAMEN SYSTEMATIQUE PAR COLOSCOPIE (dépistage du cancer colique chez des sujets à haut risque ou dans le cadre de **dépistage de population générale**). Le plus souvent le ou les polypes est (sont) **asymptomatique (s)**.

5. DIAGNOSTIC :

La coloscopie est l'examen essentiel du diagnostic ; elle doit être totale.

Les polypes se présentent sous forme :

- **pédiculée**
- ou sessile
- plus rarement plan (visible après coloration vitale ou fort grossissement)

Ils sont **uniques ou multiples**. Les tumeurs villeuses ont parfois un aspect macroscopique évocateur finement chevelu. L'endoscopie permet soit des biopsies, soit le plus souvent la possibilité d'exérèse complète des polypes.

6. PRONOSTIC :

Le potentiel de dégénérescence maligne est élevé pour les adénomes si :

- **diamètre élevé ≥ 1 cm : critère principal**
- **contingent villeux histologique (partiel ou total)**
- **polypes multiples > 5**

• **existence d'une dysplasie sévère dans le polype**

7. TRAITEMENT :

7.1. L'EXERÈSE PAR VOIE ENDOSCOPIQUE EST LA TECHNIQUE HABITUELLE :

(POLYPECTOMIE ENDOSCOPIQUE).

- préparation colique (lavage par des solutés osmotiques ingérés oralement).
- bilan d'hémostase (TP plaquettes TCA) groupage
- prémédication ou de préférence ataralgie
- coloscopie totale
- exérèse à l'anse diathermique (HF)
- récupération du polype - Analyse histopathologique
- surveillance en milieu hospitalier 24 heures (risque faible mais non négligeable d'hémorragie ou de perforation colique notamment si le polype est de taille importante).

7.2. AUTRES POSSIBILITES RAREMENT UTILISEES :

- exérèse endoscopique à la pince (petits polypes de quelques mm)
 - photodestruction laser
 - traitement chirurgical
 - mucosectomie
- gros polypes de taille supérieure à 3 à 4 cm dont l'exérèse par exérèse à l'anse est impossible ou dangereuse.

De toute façon des biopsies sont faites au préalable si un traitement laser ou plusieurs d'argon est décidé.

7.3. LA SURVEILLANCE ENDOSCOPIQUE DES PATIENTS se fait à une fréquence variable en fonction des critères pronostiques énoncés en 6.

8. SEQUENCE ADENOME CANCER +++ :

8.1. LA DEGENERESCENCE DES POLYPES ADENOMATEUX EST INCONSTANTE. LA REGLE EST D'EN REALISER L'EXERÈSE ET L'ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE DE TOUT POLYPE : EN PRATIQUE ET A DE TRES RARES EXCEPTIONS PRES, SEULS LES ADENOMES AYANT ATTEINT 1 cm DE DIAMETRE (ENVIRON 10 % DES ADENOMES) SONT A RISQUE DE TRANSFORMATION MALIGNE.

**POUR 100 POLYPES : 10 atteignent ≥ 1 cm et 2 à 3 seulement deviennent des cancers
EN 10 ANS ENVIRON**

8.2. LES DIVERS DEGRES D'ENVAHISSEMENT DES ADENOMES COLORECTAUX PAR UN CARCINOME SONT DECRITS DANS L'ANNEXE 3.

8.3. LA CONDUITE A TENIR « SCHEMATIQUE » EST LA SUIVANTE EN CAS DE CANCER SUR POLYPE SESSILE OU PEDICULE :

Il faut envisager deux solutions :

- soit la **résection endoscopique** suffit (elle est plus difficile pour les polypes sessiles)
- soit il faut une **exérèse chirurgicale carcinologique**

La décision dépend des facteurs suivants si la pièce de résection est **complète** et l'exérèse effectuée en un **seul fragment bien analysable**.

a) Le cancer ne dépasse pas la **musculaire muqueuse** (MM), c'est un cancer **intramuqueux** : la résection endoscopique assure la guérison.

b) Le cancer dépasse la MM : le cancer est invasif :

On doit alors tenir compte de plusieurs facteurs :

- de la distance entre la tumeur et la tranche de section qui doit être supérieure à 1 mm
- du caractère **différencié** de la tumeur
- de l'absence d'envahissement lymphatiques dans le polype.

Si l'un de ces facteurs est absent, la chirurgie carcinologique complémentaire est indispensable par laparotomie (exérèse segmentaire avec curage ganglionnaire).

LES CANCERS COLO-RECTAUX

J. FOURNET

1. EPIDEMIOLOGIE - FACTEURS DE RISQUE - SUJETS A RISQUE :

1.1. LES CANCERS COLORECTAUX (CCR) sont les cancers les plus fréquents dans les pays occidentaux. Ils se placent au **premier rang de la pathologie cancéreuse** dans notre pays pour les deux sexes confondus (15 % des cancers). On estime qu'il y a chaque année plus de **33.000 nouveaux cas** et qu'un **français sur 20** sera atteint de ce cancer dans sa vie (50% de cancer du côlon - 50% de cancer du rectum). Le chiffre d'incidence est en augmentation. La mortalité est de **16.000 morts par an**. Le cancer colorectal est donc non seulement un cancer **fréquent** mais un cancer **grave** ; le **taux de survie relatif à 5 ans atteint seulement 50 % environ** tous stades confondus ; c'est cependant un des taux les meilleurs d'Europe.

1.2 : PREDISPOSITION GENETIQUE AUX CANCERS COLORECTAUX. ANOMALIES DU GENOME :

1.2.1. De nombreuses anomalies génomiques sont actuellement connues. La complexité de ces anomalies ne permet souvent pas encore de connaître toutes leurs significations.

Les anomalies sont connues par la **cytométrie en flux** (charge en ADN, indice de prolifération cellulaire), la **cytogénétique** (morphologie des chromosomes en métaphase), la **biologie moléculaire** (accès aux anomalies moléculaires des gènes : **les mutations**).

Les anomalies peuvent être **acquises** : les entérocytes soumis à des carcinogènes sont exposés à des dommages séquentiels de leur génome (**mutations**). On admet néanmoins aujourd'hui que près de **15 % des cancers colorectaux** peuvent se développer par une **prédisposition familiale** : 2 à 5 % seulement ont des anomalies génétiques transmises par les **cellules germinales**.

1.2.2. Affections avec prédisposition génétique autosomique dominante :

On les divise actuellement en deux catégories :

- **La polypose adénomateuse familiale** (1 % des cancers colorectaux), cette maladie apparaît comme monogénique.
- **Les cancers héréditaires du côlon sans polypose**, ces cancers regroupent des anomalies génétiques, très hétérogènes.

1.2.3. Description des anomalies :

a) Des pertes **alléliques** ont été identifiées au niveau du **bras long du chromosome 5** (5q 15-22). Le gène **APC** (Adenomatous Polyposis Celi) situé dans cette zone, lequel est hérité dans sa **configuration mutée** est responsable de la **polypose adénomateuse familiale**.

b) Des défauts génétiques sont associés également avec les **cancers héréditaires du côlon sans polypose**. Ce sont essentiellement des cancers du côlon droit familiaux (syndromes de Lynch).

Un premier locus est situé sur le bras court du chromosome 2, un second sur le bras court du chromosome 3.

Des instabilités de réplication RER (Replication ERror) au niveau des locus microsatellites de l'ADN des cellules tumorales (phénotypes) sont retrouvées chez les patients porteurs de ces déficits génétiques. L'instabilité réplivative est due a des mutations constitutionnelles délétères de deux gènes principaux : h MSH2 au niveau 2p16 et hMLH1 au niveau de 3p21 ont été mises en évidence. D'autres gènes ont été identifiés récemment. D'autres recherches sont en cours.

1.3 : ROLE DES FACTEURS ALIMENTAIRES : certains aliments (**graisses** et viandes rouges riches en graisse) augmenteraient le risque de cancer. Les **fibres alimentaires auraient un rôle protecteur** : ce rôle est encore discuté. Les pays occidentaux ont un régime carencé en fibre par rapport aux pays moins ou peu industrialisés où la fréquence du cancer rectocolique est très faible. Dans l'état actuel des connaissances on admet qu'un tel régime alimentaire est un facteur de risque. **Le niveau de preuve** actuel permet de conseiller 1°) **la diminution des apports caloriques** totaux, 2°) une augmentation de la consommation de légumes et fruits 3°) une augmentation de l'exercice physique 4°) **la limitation de la consommation d'alcool** dans le cadre de la **prévention primaire**. A signaler que **l'aspirine à faible dose**, consommé pendant au moins 15 à 20 ans pourrait prévenir significativement le CCR.

1.4 : LA SEQUENCE ADENOME CANCER : on admet aujourd'hui que les 3/4 des cancers se développent à partir de **polypes pré-existants** ; les autres cancers se développent de novo à partir de la muqueuse (cf. cours sur TUMEURS BENIGNES DU RECTO-COLON).

1.5 : DEFINITION DES SUJETS A RISQUE POUR LE CANCER COLORECTAL :

1.5.1. Risque très élevé :

1.5.1.1.Polypose rectocolique familiale :

- maladie **héréditaire**. La transmission est **autosomique dominante**.
- les polypes sont multiples mais on distingue les formes **disséminées** (50 à 100 polypes) et les **formes diffuses** où les polypes sont pratiquement contigus.
- les mutations au niveau du **gène APC** (chromosome 5) expliquent la maladie et ses formes cliniques en fonction du site de mutation sur le gène (attente des différents exons).
- la maladie est assez longtemps **latente** chez le sujet atteint ; les **symptômes digestifs** apparaissent volontiers entre 20 et 40 ans.
- la **coloscopie** permet le diagnostic. Les biopsies révèlent déjà souvent des dysplasies sévères ou un cancer.
- la **dégénérescence de la polypose est constante (100 % des cas)**, elle se fait chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans.
- la découverte de la maladie entraîne une **enquête familiale**. **Arbre généalogique et dépistage dans l'ensemble de la famille des anomalies géniques (consultation de**

génétique oncologique). La Surveillance des patients à risque génétique est limitée aux patients chez lesquels la mutation délétère est trouvée par **coloscopie tous les 2 ans**.

• **le diagnostic de polypose** familiale impose un **traitement radical**, soit **coloprotectomie totale** avec anastomose iléo-anale à partir de la fin de l'âge de croissance (formes diffuses). Certaines mutations rares (polypose atténuée) épargnent le rectum et permettent sa conservation.

• **associations** :

. tumeurs duodénales (papille) et du grêle.

. syndrome de Gardner : polyposes + tumeurs ectodermiques, tumeurs mésoenchymateuse, osseuses, thyroïdiennes, surrénales.

. syndrome de Turcot : polypose + tumeurs cérébrales.

- **dépistage génétique** : aujourd'hui possible chez les apparentés au 1er degré.

1.5.2. Syndrome de Lynch ou cancer héréditaire familial sans polypose:

- ce sont des **formes familiales héréditaires sans polypose (HNPCC)**.

- des anomalies génétiques sont actuellement en cours de recensement (cf. paragraphe génétique).

- Le syndrome de Lynch est caractérisé par des cancers du **sujet jeune** avant 50 ans, atteignant souvent le **côlon droit**. Dans la forme classique il existe une histoire familiale de cancer colorectal sur **deux générations** au moins et 3 antécédents de CCR dans la famille au 1^{er} degré.

→ **Dans les familles atteintes** (mutation), **1 personne sur 2** environ présente un cancer.

Dans ces familles : une coloscopie totale tous les deux ans doit être pratiquée après 20 ans à **titre de dépistage**. Si la mutation est retrouvée génétiquement (conseil génétique).

- Les syndromes de Lynch s'accompagnent **d'autres cancers viscéraux** : cancer de **l'endomètre** notamment, du col utérin, mais aussi des voies urinaires, des voies biliaires, de l'intestin grêle.

- Le traitement en cas de découverte de cancer impose une **colectomie totale** et la surveillance de l'apparition des autres cancers viscéraux (cancer de l'endomètre notamment).

- Le diagnostic génétique est aujourd'hui possible chez les apparentés au 1er degré dans 60 à 70 % des cas.

1.5.3. Sujets à risque élevé :

1.5.3.1. Parents du premier degré atteints d'un cancer colo-rectal :

- un parent, risque x 2 à 3 si la parente ou le parent a présenté un cancer à un âge jeune ≤ 60 ans

- deux parents, risque x 8 quelque soit l'âge de survenue

Attitude de dépistage : coloscopie systématique après 45 ans tous les cinq ans

→ 75 ans si le parent atteint à fait un cancer à un âge jeune, c'est-à-dire avant 60 ans. Les antécédents familiaux de polypes augmentent également le risque. Si le cancer chez le parent est survenu après 60 ans, le risque est même que dans la population générale et ne justifie pas de

dépistage par coloscopie. Si il y a deux apparentés, le dépistage est nécessaire quelque soit l'âge au diagnostic.

1.5.3.2. Antécédents personnels de polypes adénomateux :

- **adénome tubulaire sans dysplasie sévère de taille < 1 cm** : pas de nécessité de contrôle endoscopique s'il y a un seul adénome.

- **adénome à composante vilieuse, dysplasie sévère, taille > 1 cm ou plus d'un adénome tubulaire** : coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans si la coloscopie à 3 ans est normale.

1.5.3.3. Antécédents personnels de cancer de l'intestin :

- risque x 2 à 3 : coloscopie tous les 5 ans

- risque x 5 si polype adénomateux associé

1.5.3.4. Maladie inflammatoire de l'intestin (RCUH surtout, CROHN) concerne surtout les formes étendues (pancolites) après plus de 15 ans d'évolution.

1.5.4. Population à risque standard : problème du dépistage de masse.

L'attitude actuelle basée sur des populations ciblées ne touchent qu'une **faible part** de la population ; elle est **utile en terme de santé individuelle** ; elle est **inefficace en terme de santé publique**. Plusieurs études internationales évaluent l'efficacité d'un **dépistage de masse** par un **examen de sélection** : le **test hémocult^R** et un **examen de détection**, la **coloscopie** si le test de détection est positif. Récemment plusieurs études ont pu montré la **diminution de la mortalité** par CCR dans des populations bénéficiant du dépistage +++.

L'hémocult^R consiste en une recherche de sang occulte dans les fèces sur trois selles consécutives (plaquettes avec réaction **colorimétrique**). **Ce test n'a aucune valeur diagnostique** : il ne doit être exécuté que dans des cadres de réalisation très strictes de **campagne de dépistage de masse organisée et évoluée**. Il n'y a **pas de place à l'échelon d'un individu isolé ni en diagnostic, ni en dépistage**.

Le risque standard de ce cancer augmente à partir de l'âge de **45 ans**, le **risque croit ensuite régulièrement avec l'âge** (moyenne 69 ans). Dans 15 à 20 ans il y aura 45 à 50.000 nouveaux cancers par an en France.

LE CANCER DU COLON

1. LA TUMEUR :

La tumeur peut être végétante, infiltrante ou ulcérée. Histologiquement il s'agit dans 90% des cas **d'adénocarcinomes Lieberkuhniens typiques** (bien différenciés 40 % ou moyennement ou peu différenciés 60 % ; dans moins de 10% des cas de carcinomes colloïdes, des lymphomes ou des sarcomes Les formes indifférenciées et colloïdes sont de mauvais pronostic.

L'extension est bien défini par les classifications suivantes :

• **La classification de Dukes la plus ancienne :**

Le **stade A** comprend toutes les tumeurs qui restent limitées à la paroi intestinale sans la dépasser, les ganglions n'étant pas atteints.

Le **stade B** qualifie les cancers qui ont dépassé la paroi intestinale au-delà de la musculature propre et envahissent par contiguïté les tissus adjacents mais sans métastase ganglionnaire.

Le **stade C** est défini par la présence de **métastases ganglionnaires** régionales, quelque soit la profondeur d'envahissement dans la paroi.

Le **stade D : métastases hépatiques** surtout +++ autres métastases : poumon, os, cerveau.

L'intérêt de cette classification réside dans sa **signification pronostique** ; la survie à 5 ans étant de 90% au stade A, de 60 à 75% au stade B, 35 % au stade C.

• **La classification TNM internationale (annexe) +++** devrait être la seule utilisée, car de reconnaissance internationale.

2. LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

• **Symptomatologie digestive banale :**

- troubles du transit récent
- douleurs abdominales volontiers à type de crise sub-occlusive de Duval, parfois plus atypiques
- hémorragie digestive de faible abondance (rectorragies)

• **Parfois par :**

- **anémie ferriprive par suffusion** hémorragique chronique et occulte
- baisse de l'état général
- température isolée
- des **métastases** hépatiques

• **Rarement une complication**

- occlusion
- abcédation (tableau voisin d'une sigmoïdite diverticulaire par exemple).
- perforation

3. DIAGNOSTIC :

La coloscopie permet de découvrir la tumeur et de la biopsier. On doit rechercher en même temps l'existence de **polypes** ou d'un **autre cancer** (cancer synchrone) sur le reste du recto-côlon ; si la coloscopie est incomplète (ex : sténose tumorale), l'examen complémentaire sera fait par une coloscopie post-opératoire dans les 3 à 6 mois.

4. LE BILAN D'EXTENSION :

Il est complété par une **radio pulmonaire**, une **recherche des marqueurs sériques***, une **recherche de cholestase anictérique** et une **échographie hépatique (métastases)**. La TDM n'est pas nécessaire sauf en cas de doute sous échographie.

L'**extension** et la **classification** ne seront données de façon précise qu'après l'intervention chirurgicale et analyse histopathologique de la **pièce opératoire** comportant en particulier une **étude précise des ganglions** dans leur totalité.

5. LE TRAITEMENT : PRINCIPES DU TRAITEMENT :

5.1 TRAITEMENT CHIRURGICAL :

5.1.1. Le seul traitement radical du cancer colique est l'**exérèse chirurgicale**. La chirurgie doit être réalisée chaque fois qu'il n'y a **pas de contre-indication formelle**.

- Les cancers situés sur le caecum, le côlon ascendant et la moitié droite du transverse sont traités par une **hémicolectomie droite** et **anastomose iléotransverse**.
- Les cancers du côlon gauche sont habituellement traités par une **colectomie segmentaire**, plus ou moins étendue, avec rétablissement de la continuité.
- L'étendue de l'exérèse est conditionnée par la vascularisation du segment concerné, elle emporte de ce fait les **ganglions de drainage**.

5.1.2. Les interventions palliatives comportent :

- **des exérèses « de propreté »** qui permettent de traiter les symptômes dus au cancer
- en cas de tumeur obstructive un traitement **par laser** peut être utile ou **plasma d'argon** ou **prothèse** si le sujet n'est pas opérable.

5.2 TRAITEMENT ADJUVANT :

- Après **exérèse à visée curative**, une **chimiothérapie adjuvante** est uniquement indiquée dans les cancers Dukes C (avec métastases ganglionnaires) c'est-à-dire tous T avec N₁ ou N₂ (TNM). C'est donc la qualité de la recherche des adénopathies régionales qui conditionnent ce traitement.
- Récemment des résultats positifs ont été rapportés avec l'**association 5-FU-acide folinique**, 6 cures de 5 jours à 1 mois d'intervalle : **recommandée en France**. Le traitement améliore le taux de guérison de 10 % chez ces malades. De nouvelles drogues à utiliser en traitement adjuvant devrait encore améliorer ce pronostic.

5.3. TRAITEMENT PALLIATIF :

Plusieurs essais randomisés mettent en évidence un effet favorable de la **chimiothérapie palliative** sur la survie et la qualité de la vie. Le traitement de référence est actuellement l'**association 5-FU-acide folinique**. D'autres mitotiques (IRINOTECAN – OXALIPLATINE) associés aux 5-FU Acide Folinique améliore nettement le taux de survie et la qualité de la

- Les **métastases hépatiques**, voire **pulmonaires** doivent faire l'objet d'une **résection chaque fois qu'elles sont techniquement accessibles à la chirurgie**. Des guérisons sont aujourd'hui **possibles à ce stade**.

6. SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT A VISEE CURATIVE :

- Surveillance **clinique** et **échographie hépatique** tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans. La surveillance par l'ACE ne fait pas l'unanimité.
- **Radio pulmonaire** tous les ans pendant 2 ans.
- **Coloscopie** : l'objectif est la recherche de polypes adénomateux et de **cancer métachrone**. Elle est pratiquée 3 ans après l'intervention si la coloscopie initiale avait été complète, si elle est normale à 3 ans : coloscopie tous les 5 ans.

*** Les marqueurs sériques du cancer colorectal :**

L'intérêt de la contribution **diagnostique** initiale doit être considéré comme **nul**. Une valeur pré-opératoire élevée, une fois le diagnostic fait, témoigne le plus souvent d'une **forme avancée** mais ne change pas la décision thérapeutique. Le dosage répété des marqueurs dans la surveillance biologique peut permettre un **diagnostic plus précoce de récidives**, mais au total ne semble pas modifier, par la durée, le suivi des malades. Leur intérêt est aujourd'hui **très discuté**.

• **L'ACE (antigène carcino-embryonnaire)** est le plus ancien marqueur utilisé dans la pathologie colorectale. Mesuré par radio-immunologie le taux limite est de 2,5ng/ml. Son élévation peut se rencontrer :

- au cours de plusieurs affections néoplasiques : cancer médullaire de la thyroïde, cancers du pancréas de l'estomac et surtout du côlon. Des taux normaux d'ACE au cours d'un cancer colique évolué sont en faveur d'un cancer anaplasique. Après exérèse de la tumeur colique ou rectale, le taux baisse assez rapidement et toute élévation ultérieure est en faveur d'une récidive ou de l'apparition de métastases mais cette surveillance n'améliore pas la survie.
- au cours d'affections non néoplasiques : pancréatites chroniques, affections coliques inflammatoires, tabagisme excessif.

TEST HEMOCCULT®

PERFORMANCES EN DEPISTAGE DE MASSE

DETECTION

- 50 À 65 % - DES CANCERS ASYMPTOMATIQUES
- DES ADÉNOMES > 2 cm
- 20 à 35 % - DES ADÉNOMES DE 1 à 2 cm
- 0 % - DES ADÉNOMES < 1 cm

REPETITION DU TEST (2 ANS)

DÉTECTION DES ADÉNOMES QUI/DE TAILLE
DES CANCERS NON DIAGNOSTIQUES EN 1ère CAMPAGNE

TAUX DE POSITIVITE

POUR POPULATION A RISQUE MOYEN (> 45 ANS) = 2 %

EXPLORATION DÉCOUVRE TM 50 % DES CAS
TB

TAUX - SENSIBILITE : 50 %
- SPECIFICITE : 97 à 99 % VALEUR PREDICTIVE + = 50%

**AU TOTAL SUR 100 PERSONNES FAISANT L'OBJET D'UN DEPISTAGE, DEUX
AURONT UNE COLOSCOPIE ET UNE SEULE UN EXAMEN NORMAL**

Le test Hémocult®

Le test est constitué d'un **papier réactif**, imprégné de **gaïac**, situé dans une **plaquette** de carton. Au moyen d'une **spatule** fournie avec la plaquette, le sujet prélève et applique lui-même sur le **disque** un petit fragment de **selle fraîchement émise**. On propose de faire **deux prélèvements** en **deux points différents** de la selle (il existe un cadre pour chaque prélèvement) et de faire le test sur **trois selles consécutives**. Les plaquettes sont conservées à la **température ambiante** et **envoyées le plus rapidement possible** au **centre de lecture**. Aucun régime n'est prescrit avant le test. Il est possible de se brosser les dents sans risquer un faux positif ; il est cependant préférable de s'abstenir d'absorber de la **vitamine C** et de **l'aspirine** pendant sa réalisation. Le test est généralement lu **sans réhydratation** préalable, cette manœuvre augmentant trop le taux de faux positifs. La lecture se fait par adjonction de quelques gouttes d'une **solution alcoolique d'eau oxygénée** : une réaction positive se traduit par une coloration bleue apparaissant en moins de **60 secondes**. La lecture est **instantanée** car la coloration disparaît rapidement ; les **contrôles de qualité *a posteriori*** ne sont pas possibles.

CLASSIFICATION TNM DES CANCERS DU COLON

CLASSIFICATION TNM DES CANCERS DE L'ESTOMAC
DESCRIPTION
CLASSIFICATION ANALYTIQUE
<p><u>TUMEUR PRIMITIVE (T)</u></p> <p>Tis : carcinome in situ : intra-épithéliale, sans envahissement du chorion de la muqueuse.</p> <p>T0 : aucune tumeur n'est retrouvée sur la pièce opératoire.</p> <p>T1 : envahissement limité à la sous muqueuse</p> <p>T2 : envahissement de la musculature sans la dépasser</p> <p>T3 : envahissement de la sous-séreuse ou des tissus péri-coliques ou périrectaux non péritonisés</p> <p>T4 : pénétration du péritoine viscéral ou envahissement des organes adjacents comprenant celle d'un autre segment du côlon lui-même.</p> <p><u>GLANGLIONS LYMPHATIQUES REGIONAUX (N)</u></p> <p>N0 : pas d'invasion des ganglions régionaux.</p> <p>N1 : invasion de 1 à 3 ganglions péri-coliques ou péri-rectaux</p> <p>N2 : invasion de 4 ou plus ganglions régionaux</p> <p><u>METASTASES A DISTANCE (M)</u></p> <p>M0 : pas de métastases.</p> <p>M1 : métastases à distance</p> <p><i>(NB : les informations insuffisantes sont classées Tx, Nx, Mx)</i></p>
<p>Classification synthétique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stade 0 : Tis N0 M0 • Stade I A : T1 N0 M0 • Stade I B : T1 N1 M0 ou T2 N0 M0 • Stade II : T1 N2 M0 ou T2 N1 M0 ou T3 N0 M0 • Stade III A : T2 N2 M0 ou T3 N1 M0 ou T4 N0 M0 • Stade III B : T3 N2 M0 ou T4 N1 M0 • Stade IV : T4 N2 M0 ou tous T, tous N, M1

- Corrélation des classifications entre elles :

- **Stade 0** : représente les cancers in situ en fait intramuqueux (voir plus loin les adénomes avec contingent cancéreux).
- **Stade I** : correspondant au stade A de Dukes, c'est-à-dire qu'il existe seulement un envahissement qui ne dépasse pas la musculature.
- **Stade II** : correspond au stade B de la classification de Dukes, c'est-à-dire que l'envahissement dépasse la musculature, sans atteinte ganglionnaire.
- **Stade III** : correspond aux stades C de Dukes c'est-à-dire des métastases ganglionnaires sur la pièce opératoire : ils justifient un traitement adjuvant.
- **Stade IV** : : il existe des métastases à distance - stade D de Dukes

LE CANCER DU RECTUM

J. FOURNET

Les **différences suivantes** doivent être notées avec le **cancer du côlon**.

1. EPIDEMIOLOGIE :

Le cancer du rectum paraît plus nettement lié à la consommation d'alcool **mais les mêmes facteurs de risque existent**.

2. LES CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

Elles peuvent être **identiques** mais le **plus souvent** sont :

- la **rectorragie** (signe nécessitant une endoscopie)
- le **syndrome rectal** avec faux besoins, sensation de plénitude rectale, émission de glaires.
- le toucher rectal évoque souvent fortement le diagnostic. Il permet parfois d'apprécier si la tumeur est fixée (signe en faveur d'une difficulté d'exérèse).

3. L'ENDOSCOPIE :

C'est le moyen diagnostique : la **rectoscopie** au tube rigide est nécessaire mais ne dispense pas de la **rectocoloscopie** totale au fibroscope colique. La rectoscopie au tube rigide permet de **mesurer de façon précise** la distance du pôle **inférieur** de la tumeur par rapport à **la marge anale**. (Cette **distance** est indispensable pour l'indication thérapeutique).

4. BILAN D'EXTENSION UTILE A LA DECISION THERAPEUTIQUE :

- Le **T.R.** permet d'apprécier le **siège** de la tumeur par rapport à la marge de l'anus, son **extension** endoluminale est dans une certaine mesure l'infiltration pariétale (caractère mobile ou fixé de la lésion). 20 % à 30 % des lésions ne sont pas accessibles au TR.

- **Imagerie pelvienne :**

- **L'écho-endoscopie rectale** précise :

- . le degré d'extension **pariétale** par rapport aux différentes tuniques (efficacité diagnostique 90 %).
- . le degré d'extension **ganglionnaire** est évalué avec une fiabilité moindre (efficacité diagnostique 80 %)

- **L'IRM pelvienne de préférence (ou la TDM)** : elle n'explore ni l'extension aux tuniques, ni l'extension ganglionnaire ; elle est réservée aux tumeurs sténosantes et/ou volumineuses. Elle apprécie l'extension aux organes de voisinage.

- **Exploration du côlon par coloscopie totale** : recherche de cancer colique synchrone ou de polypes associés.

- **Evaluation de la dissémination métastatique** :

. examen clinique (hépatomégalie tumorale ? ganglion de Troisier ?)

. dosage de l'ACE (éventuel)

. **radio pulmonaire**, face et profil

. **échographie abdominale** :

- recherche les métastases hépatiques

- détecte une éventuelle dilatation des cavités pyelo-calicielles sur envahissement régional pelvien.

- l'IRM ou la TDM nécessaire à l'évaluation de l'extension pelvienne est également faite au niveau abdominal.

A la sortie de ce bilan, il est indispensable de classer la tumeur en utilisant la classification Dukes ou **mieux TNM** (langage commun de discussion multidisciplinaire).

5. LE TRAITEMENT CURATIF :

5.1. IL EST EGALEMENT ESSENTIELLEMENT CHIRURGICAL POUR LES CANCERS NON METASTASIQUES.

5.1.1. Au niveau du **rectum** (schématiquement entre 10 et 15 cms de la marge anale). La chirurgie consiste en une **résection segmentaire** avec anastomose colo-rectale basse (exérèse conservatrice de la fonction sphinctérienne).

5.1.2. Dans les **lésions trop basses**, siégeant juste au-dessus du sphincter, **l'amputation abdomino-périnéale du rectum** associée à **l'hémi-colectomie gauche** est la seule solution. Schématiquement ces tumeurs sont situées à moins de 5 cm de la marge anale. D'une part la double extension lymphatique vers la chaîne hémorroïdale supérieure et hémorroïdale inférieure, et d'autre part les règles de sécurité carcinologiques imposent cette intervention. **L'anus iliaque définitif** en est le corollaire (**colostomie définitive**). L'intervention entraîne également des **troubles génitaux** (dyspareunie, impuissance). **Les patients doivent être avertis** de ces problèmes avant l'intervention. Ces interventions sont plus rarement effectuées aujourd'hui.

5.1.3. Dans les cancers du **rectum moyen**, les indications de conservation sphinctérienne doivent être aussi larges que possible grâce aux progrès de la chirurgie rectale spécialisée. Les règles de sécurité carcinologiques sont :

. la lymphadenectomie mésentérique inférieure.

. une **marge rectale distale de 2 cm** au minimum mesuré sur la pièce opératoire fraîche.

. excision des meso correspondants (**mésorectum**) + + + dans tous les cas
L'anastomose peut être alors **colo-rectale basse** ou **colo-anale**.

5.2 LE TRAITEMENT NEOADJUVANT PAR RADIOTHERAPIE :

Le **risque de récurrence loco-régionale**, très invalidant, après exérèse à visée curative concerne un patient sur 4. Le risque est **corrélé à l'extension pariétale et ganglionnaire**. Pour éviter ce risque redoutable :

- **une radiothérapie néo-adjuvante pré-opératoire** est indiquée dans les tumeurs localement avancées (T3 Nx, T4 résécable) les plus fréquentes. Elle est délivrée à une dose de 40 à 45 grays. Les tumeurs plus limitées, type T2 Nx où le risque de rechute loco-régionale est faible, ne justifient pas ce traitement.

5.3. LE TRAITEMENT ADJUVANT PAR CHIMIOOTHERAPIE :

L'objectif de la chimiothérapie adjuvante est l'amélioration de la survie par réduction du risque métastatique. L'association 5 FU-acide folinique serait efficace dans les classes C de Dukes (**évaluation en cours**) : les preuves ne sont pas encore suffisantes pour une recommandation.

5.4. SURVEILLANCE :

- Surveillance clinique et échographie hépatique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans.
- Radio pulmonaire annuelle pendant 3 ans (la rectoscopie recherche une récurrence anastomotique).
- **La rectoscopie et l'échoendoscopie** peuvent permettre de diagnostiquer des récurrences loco-régionales ; l'échoendoscopie surtout.
- Coloscopie 3 ans plus tard et surveillance adaptée à la découverte ; l'objectif est la recherche de polype et **cancer métachrone**. Ensuite à l'absence de nouveaux polypes, coloscopie tous les 5 ans.

En cas de suspicion de récurrence pelvienne, scanner ou IRM et échoendoscopie par voie anale ou vaginale sont nécessaires.

5.5. CAS PARTICULIERS :

- **Petits cancers** : l'exérèse chirurgicale locale de la tumeur par voie trans-rectale ou la radiothérapie de contact sont discutées pour les tumeurs du 1/3 inférieur de taille inférieure à 3 cm de classe T1 et bien différenciées (bilan clinique, histologique et échoendoscopique). L'extension ganglionnaire étant difficile à évaluer, l'utilisation de ces traitements doit rester prudente.
- **Cancers très avancés** avec extension aux organes de voisinage. Radiochimiothérapie pré-opératoire et exérèse élargie, ensuite après réduction du volume tumoral..
- L'exérèse chirurgicale de **métastases hépatiques** et/ou pulmonaires est possible si elles sont limitées comme dans le cancer du côlon

6. TRAITEMENT PALLIATIF :

Plusieurs possibilités sont offertes, parfois associées :

- Simple dérivation chirurgicale avec colestomie pour éviter l'occlusion (idem cancer du côlon).
- Photodestruction laser, intracolique (idem cancer du côlon) ou par plasma d'argon..
- Chimiothérapie : 5 FU/acide folinique + Oxaliplatine ou Irinotecan pour les cancers métastasés sans exérèse des métastases possible (idem pour cancer du côlon)
- Résection des métastases hépatiques si possible et secondairement après chimiothérapie en cas de diminution de taille.
- Traitement antalgique des douleurs pelviennes redoutables par leur intensité : radiothérapie externe, antalgiques.

LA CHOLESTASE

J. FOURNET

1. FONCTION BILIAIRE - RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

LA CHOLERESE : La bile est une solution complexe formée d'eau, d'électrolyte (Cl^- HCO_3^- Na^+ , K^+) et de substances organiques (les principales : les acides biliaires, les phospholipides, le cholestérol et la bilirubine conjuguée) ; la bile est formée dans les hépatocytes.

1.1. LA BILIRUBINE – La bilirubine est formée à partir des **HEMES**

1.1.1. Le globule rouge a une durée de vie de 120 jours environ à l'état normal. L'hémoglobine libérée à 120 jours, subit une **dégradation intra-tissulaire** (de façon infime intravasculaire) ; la dégradation a pour site les macrophages de la moelle +++ et très peu au niveau de la rate (sauf si les globules rouges sont mal formés). L'hémoglobine libère :

- la globine : protéine métabolisée.
- le fer : réutilisé en circuit fermé.
- la biliverdine (ouverture du noyau tétrapyrrolique de l'hème). La biliverdine est transformée en **bilirubine libre** plasmatique (**bilirubine non conjuguée**) : c'est la bilirubine tardive. Une partie de la bilirubine (bilirubine précoce) est libérée dans la moelle avant le passage des érythrocytes dans le sang.

La bilirubine non conjuguée est transportée dans le plasma par l'**albumine**. Le taux sanguin est de **5 à 17 $\mu\text{mol/l}$** . L'essentiel du taux sanguin est constitué de **bilirubine non conjuguée** (il existe souvent une très faible quantité de bilirubine conjuguée qui reflue de l'hépatocyte).

1.1.2. Au niveau hépatocytaire : au pôle sinusoidal de l'hépatocyte, l'albumine est dissociée, il existe un **transporteur membranaire** probable (non identifié). Le **transport intracellulaire** se fait par des protéines, notamment la **ligandine**. La bilirubine est transportée jusqu'au **réticulum endoplasmique** où s'effectue la **conjugaison**, à partir de l'acide glucuronique par les glucuronyl transférases (gènes sur le chromosome 2) on aboutit à une bilirubine mono (20%) et déconjugée (80%) **hydrosoluble**. L'**excrétion** s'effectue au niveau du **pôle biliaire** dans les **canalicules biliaires** (canaux inter-hépatocytaires sans membrane propre). Il existe un **transporteur membranaire** qui constitue une étape limitante de l'excrétion. L'élimination biliaire se fait par les **voies biliaires** et dans l'intestin.

1.1.3. Dans l'intestin la bilirubine conjuguée est transformée par les enzymes bactériennes en une série de dérivés, les **urobilinogènes** (incolores).

- Une partie des urobilinogènes est réabsorbée dans l'intestin et soit métabolisée dans le foie, soit éliminée sous forme de **urobiline** qui donne la coloration normale de l'urine.
- La plus grande partie des urobilinogènes est éliminée dans les fecès sous forme de **stercobilines** (qui donne la coloration marron normale des selles).

NB : **En cas d'ictère à bilirubine conjuguée de type cholestatique :**

- il n'y a pas de passage intestinal (**selles décolorées**)
- il y a filtration rénale de la **bilirubine conjuguée** qui est soluble et colore les urines (**urines foncées**).

1.2. LES ACIDES BILIAIRES (AB) (rappel) :

1.2.1. Les acides biliaires synthétisés dans le **foie** interviennent dans le tractus digestif à plusieurs niveaux :

- **leur propriétés détergentes** permettent la **solubilisation** des lipides biliaires et s'opposent normalement à la précipitation du cholestérol dans les voies biliaires (solubilisation du cholestérol dans les micelles mixtes)
- le transit intestinal au niveau du grêle leur fait jouer un rôle fondamental dans **l'absorption lipidique** par le phénomène de **solubilisation micellaire** : absorption des **graisses et des vitamines liposolubles**.

1.2.2. Les acides biliaires sont le **produit de dégradation terminale du cholestérol** dans le foie : ils participent ainsi à l'élimination des **stérols** dont-ils représentent un des mécanismes majeurs d'excrétion.

1.2.2.1. Synthèse des acides biliaires (hépatocytes)

Au niveau des **hépatocytes** le cholestérol subit une chaîne de dégradation qui porte sur le cycle lui-même et l'oxydation de la chaîne latérale. Diverses voies métaboliques sont possibles pour aboutir aux **acides biliaires primaires** :

- **l'acide cholique** (trihydroxylé)
- **l'acide chénodésoxycholique** (dihydroxylé).

Ils sont ensuite **conjugués** dans l'hépatocyte à la **glycine** et à la **taurine** et enfin secrétés activement dans les canalicules biliaires (transporteur SPGP).

1.2.2.2. Cycle entéro-hépatique :

Environ **90%** des acides biliaires primaires secrétés dans la bile sont réabsorbés par diffusion passive tout le long de l'intestin et surtout par un transport actif dans **l'iléon terminal**. La fraction des acides biliaires qui n'a pas été réabsorbée dans l'intestin grêle, soit environ **10%**, parvient au côlon où, sous l'action des bactéries, ils subissent une **déconjugaison**, d'une part, et une **déshydroxylation** ou une **déshydrogénation**, d'autre part. La déshydroxylation transforme l'acide cholique et **l'acide chénodésoxycholique**, respectivement en acide **désoxycholique** et **acide lithocholique** : ces deux derniers acides biliaires sont appelés **acides biliaires secondaires** ; ils sont presque entièrement réabsorbés par le côlon et regagnent le foie par la veine porte.

La déshydrogénation bactérienne transforme une partie de l'acide chénodésoxycholique en acide 7-cétolithocholique, qui est réabsorbé par le côlon et transformé par le foie en acide **ursodésoxycholique** ; ce dernier, qui résulte de la transformation d'un acide secondaire, est appelé **acide biliaire tertiaire**.

Les acides biliaires secondaires et tertiaires sont conjugués à la taurine et à la glycine dans le foie et sont réexcrétés dans la bile. Ainsi la bile contient un mélange d'acides biliaires primaires, secondaires et tertiaires. Chez l'homme, **les pourcentages des différents acides biliaires** sont les suivants : environ **35%** d'acide cholique conjugué à la taurine ou à la glycine ; environ **35%** d'acide chénodésoxycholique conjugué à la taurine ou a la glycine ; environ **25%** d'acide désoxycholique et **5%** d'acide ursodésoxycholique et d'acide lithocholique conjugués à la taurine ou à la glycine.

L'acide lithocholique est, à la différence des autres acides biliaires, sulfoconjugué par le foie ; ce sulfoconjugué n'est pas réabsorbé par le côlon et est éliminé dans les matières fécales. Au total, le cinquième des acides biliaires parvenant au côlon, soit environ 2% des acides biliaires sécrétés par le foie, échappe à l'absorption intestinale et est éliminé dans les selles.

Quelques données quantitatives sont indispensables pour la compréhension du **cycle entéro-hépatique des acides biliaires**. a) **Le pool des acides biliaires** est d'environ 6 mmol ; il est situé en grande partie dans les voies biliaires, dans l'intestin et dans la veine porte. Ce pool décrit 6 à 10 **cycles entéro-hépatiques** par jour ; par conséquent, **40 à 60** mmol d'acides biliaires sont sécrétés dans la bile chaque jour. **Le taux de synthèse** hépatique des acides biliaires est d'environ 1,2 mmol/24 heures ; ce taux de synthèse correspond à la perte fécale par 24 heures. b) L'efficacité du foie pour les acides biliaires étant élevée, leur concentration sérique est faible, entre 0 et 10 µmol, chez l'homme normal à jeun. Leur concentration sérique s'élève après absorption d'aliments, du fait de la contraction de la vésicule biliaire qui chasse dans l'intestin une bile ayant une forte concentration d'acides biliaires.

1.2.2.3. La sécrétion se fait au pôle biliaire de l'hépatocyte (transporteur) :

1.2.2.4. Les acides biliaires sont sécrétés avec le reste des composants de la bile dans le réseau canalaire hépato-biliaire : canalicule (inter-hépatocytaire sans paroi propre) ductules - canaux des espaces porte (à côté de l'artère et de la veine) puis dans les canaux biliaires droit et gauche, enfin dans le canal hépatique commun (voie biliaire principale).

1.3. COMPOSITION DE LA BILE (500 à 800 ml/24h chez l'homme normal) :

- | | |
|----------------------|---|
| • H ₂ O | 84 % |
| • Electrolytes | cl- HCO ₃ -Na ⁺ K ⁺ |
| • Solutés organiques | |
| A.B. | micelles |
| phospholipides | |
| cholestérol | |
| bilirubine conjuguée | |

N.B. : La **cholérèse** est sous la dépendance des **hépatocytes** mais les **voies biliaires** modifient la composition de la bile : réabsorption d'eau par la vésicule – sécrétion d'électrolytes et notamment de **bicarbonate** par les voies biliaires intra et extra-hépatiques (épithélium biliaire ; stimulation par la **sécrétine**).

2. LA CHOLESTASE

2.1. DEFINITION : ensemble des manifestations cliniques et biologiques liées à la **diminution** ou à **l'arrêt de la sécrétion biliaire**.

Ceci implique soit :

- un arrêt ou une diminution de production de la bile par les hépatocytes
- soit une obstruction des voies biliaires.

Il y a donc forcément en ce cas, accumulation sanguine des éléments suivants principalement :

- **bilirubine notamment conjuguée**
- **cholestérol**
- **acides biliaires**

2.2. CONSEQUENCES DE LA CHOLESTASE :

2.2.1. Reflux de bilirubine conjuguée : **taux normal** compris entre 5 et 17 μmol ; **subictère** = 25-30 $\mu\text{mol/l}$; **ictère** > à 50 $\mu\text{mol/l}$.

2.2.2. Augmentation des **phosphatases alcalines** supérieures à 1,5 fois le taux normal. **La 5' nucléotidase** est plus spécifique du foie, la nucléotidase doit être dosée chaque fois qu'il y a un doute avec une augmentation des phosphatases alcalines qui peuvent être d'origine osseuse.

2.2.3. Augmentation des **gamma GT**

2.2.4. Augmentation du taux sérique des **sels biliaires**

2.2.5. Augmentation du **cholestérol** sanguin

2.2.6. Dépôt pigmentaire au niveau des hépatocytes et canalicules biliaires, prédominance de ces dépôts au niveau **centrolobulaire** en faveur d'une cholestase intrahépatique, soit dépôt **périlobulaire** en faveur d'une cholestase extra-hépatique.

2.2.7. Il existe une malabsorption des graisses par défaut de **sels biliaires** intestinaux, de ce fait il apparaît progressivement une diarrhée graisseuse (**stéatorrhée**).

2.2.8. Malabsorption des vitamines liposolubles A, D, E, K. La première conséquence est une chute progressive du **taux de prothrombine** qui est vitamine K dépendant alors que le **facteur V de la coagulation**, également d'origine hépatocytaire, **reste normal** car non vitamine K dépendant.

3. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

3.1. CHOLESTASE ANICTERIQUE :

Sur le plan clinique la cholestase anictérique est généralement **asymptomatique** : le diagnostic repose sur les anomalies des tests hépatiques. Dans certains cas elle peut se manifester par un prurit isolé. Il existe une augmentation des **phosphatases alcalines** et des gamma-glutamyl trans-peptidases, l'augmentation du cholestérol sérique est très inconstante ; la bilirubine sérique est normale ou légèrement élevée restant inférieure à 25 µmol/litre. Dans ces conditions il n'y a pas de subictère.

3.2. CHOLESTASE ICTERIQUE :

3.2.1. L'intensité de l'ictère est déterminée par l'intensité de la cholestase. Parfois l'ictère est discret, se traduisant par une légère coloration jaune des **conjonctives** et des **téguments** (subictère). Cette coloration est beaucoup mieux perçue à la lumière du jour qu'à la lumière artificielle.

3.2.2. Dans d'autre cas l'ictère est intense avec des reflets verdâtres. **Les urines** sont foncées du fait de la bilirubine qu'elles contiennent. **Les selles** sont décolorées et graisseuses.

Le malade se plaint souvent, mais non pas constamment, d'un **prurit**, parfois discret parfois intense ; dans ce dernier cas il peut apparaître des lésions cutanées de grattage mais ces lésions n'apparaissent que secondairement. Le prurit peut précéder l'ictère (souvent dans cancers).

Les anomalies des tests hépatiques sont identiques à celles décrites dans la cholestase anictérique, à l'exception de la bilirubine sérique dont le taux est supérieur à 25 µmol/litre. Cette élévation porte principalement sur la **bilirubine conjuguée** ; toutefois il existe assez constamment une augmentation de la **bilirubine non conjuguée** liée au dysfonctionnement hépatique secondaire à la cholestase elle-même ; le taux de bilirubine non conjuguée **ne représente pas plus de 30%** de la bilirubine totale en ce cas +++.

Du fait de l'élimination rénale de la bilirubine conjuguée, la bilirubine sérique ne dépasse généralement pas 500 µmol/litre.

Les autres signes cliniques sont dépendant de l'étiologie : notamment il peut exister un gros foie ou une grosse vésicule en fonction des affections causales.

3.3. CHOLESTASE PROLONGEE :

Elles sont devenues rares vu les possibilités thérapeutiques : amaigrissement, pigmentation cutanée, xanthome cutané, neuropathie xanthomateuse, désordre neurologique, trouble de la vision nocturne. La cholestase prolongée entraîne une cirrhose biliaire secondaire, plus tardive avec insuffisance hépatocellulaire et hypertension portée (HTP).

4. LES ETIOLOGIES :

4.1. LA CHOLESTASE EXTRA-HEPATIQUE : Cette cholestase est due à l'obstruction de la voie biliaire principale. Les **2 causes majeures** : la lithiase et le cancer du pancréas

4.1.1. Lithiase biliaire (cholestase souvent intermittente)

4.1.2. Cancer de la tête du pancréas (cholestase progressive rapidement)

4.1.3. Plus rarement :

- ampullome vaterien
- cancer des voies biliaires (notamment de la vésicule biliaire)
- sténose cicatricielle de la voie biliaire principale, notamment post-opératoire après intervention sur les voies biliaires
- pancréatite aiguë et pancréatite chronique
- compression notamment par des ganglions parfois pour un calcul du cystique (syndrome de Mirizzi)
- une cholangite sclérosante primitive extrahépatique
- ascariidose
- kyste hydatique - échinococcose alvéolaire
- atrésie des voies biliaires chez le nouveau-né.

4.1.4. Le diagnostic repose sur **l'échographie** (examen majeur), pour la lithiase vésiculaire pris en défaut dans 50 % dans la lithiase de la voie biliaire principale, pas de difficulté, c'est **l'échoendoscopie** qu'il faut pratiquer pour l'examen des voies biliaires et éventuellement le **cathétérisme rétrograde des voies biliaires** dans un but surtout thérapeutique.

4.1.5. En cas de cholestase extra-hépatique : il faut **lever l'obstacle** rapidement après un diagnostic rapide :

- soit par intervention chirurgicale +++
- soit par méthode endoscopique et/ou radiologique interventionnelle ++

4.2. CHOLESTASE INTRA-HEPATIQUE :

On désigne sous le nom de cholestase intra-hépatique, la cholestase due soit à une obstruction des voies biliaires intra-hépatiques, soit à un arrêt ou une diminution de bile par dysfonctionnement des hépatocytes.

La cholestase intra-hépatique est due soit :

4.2.1. à une obstruction des voies biliaires intra-hépatiques :

- surtout **cancer primitif** ou **secondaire du foie** : le cancer primitif secondaire du foie se révèle souvent au début par une cholestase anictérique complétée secondairement d'une cholestase ictérique.

- **hémopathie**
- **granulomatose hépatique**
- **stéatose** (alcoolisme - diabète - charge pondérale - dénutrition - traitement corticothérapeutique).
- **cirrhose biliaire primitive**
- **cholangite sclérosante primitive intra-hépatique**

Ces deux dernières affections sont d'origine auto-immune.

4.2.2. Une atteinte hépatocytaire (bilirubine mixte le plus souvent retrouvée au niveau du sérum)

- **hépatite aiguë** ++++ cause la plus fréquente
- **hépatite chronique**
- **cirrhose** quel que soit l'étiologie
- **hépatite cholestatique**
- **cholestase médicamenteuse**
- **cholestase récurrente bénigne**

4.2.3. Ici les interventions chirurgicales sont exceptionnelles sauf pour, notamment, le cancer primitif du foie et plus rarement pour le cancer secondaire si le nombre et la taille des métastases sont limitées.

4.2.4. Les moyens diagnostiques après avoir éliminé une **cholestase extra-hépatique** sont

a) la **ponction dirigée** sous échographie pour obtenir un diagnostic histopathologique, notamment dans le cas de tumeur.

b) En cas d'atteinte diffuse du foie, c'est-à-dire toutes les autres affections, la **ponction biopsie de foie** est réalisée, le plus souvent en voie percutanée transhépatique et de façon plus exceptionnelle (troubles de la coagulation) par voie transjugulaire, par voie rétrograde.

4.2.5. Les traitements sont en général médicaux en fonction de l'étiologie :

4.3. TRAITEMENT DE LA CHOLESTASE PROLONGEE :

4.3.1. Régime :

L'apport calorique doit être suffisant + + +. Alimentation normale mais diminution des graisses et utilisation des triglycérides à chaîne moyenne, ces dernières ne nécessitant pas une absorption par solubilisation micellaire dépendante des sels biliaires (ces triglycérides peuvent être absorbées directement par voie portale).

- vitamine K1- "Roche" : 10 mg/ml (injection parentérale) 10 mg toutes les 2 semaines.
- vitamine A (100.000 U par mois), vitamine D (100.000 U par mois), vitamine E et calcium sous forme de gluconate de calcium

4.3.2. Traitement du prurit :

4.3.2.1. Cholestyramine = résine échangeuse d'ions. On utilise le Questran[®] à la dose de 8 à 20 g/jour. La cholestyramine réalise un complexe avec les sels biliaires et permet d'éviter leur réabsorption et leur passage sanguin. Par voie de conséquence, les sels biliaires sont moins réabsorbés par le cycle entéro-hépatique et l'absence de réabsorption peut par contre aggraver la diarrhée chronique et la stéatorrhée.

4.3.2.2. Le phénobarbital à la dose de 20 à 30 mg/jour (pour le prurit).

4.3.2.3.

4.3.2.3. Acide ursodesoxycholique : 13 à 15 mg/jour, exemple : Ursolvan[®].

Cet acide biliaire, retrouvé en petite quantité chez l'homme mais acide biliaire important chez l'ours (d'où sa dénomination) permet la diminution de concentration des acides biliaires endogènes qui sont toxiques pour la **cellule hépatique** et a un **effet cytoprotecteur**.

4.3.2.4. Divers :

Traitement du prurit : antihistaminique, androgènes, Rifampicine (10 mg/kg), plasmaphérèse, photothérapie.

Le traitement des cholestases prolongées ne s'adresse bien entendu qu'à des cholestases intra-hépatiques médicales. **Pour les autres l'obstacle doit être levé** par les méthodes de **chirurgie** ou **d'endoscopie-radiologie interventionnelles** le plus rapidement possible.

DIAGNOSTIC DES ICTERES

J.P. ZARSKI

La concentration de bilirubine constituée en grande majorité de bilirubine non conjuguée est inférieure à 17 mmol/l. Toute élévation de la concentration de la bilirubine plasmatique supérieure à 50 mmol/l s'accompagne de l'apparition d'un ictère, c'est à dire d'une coloration jaune des conjonctives et de la peau secondaire à la présence dans le sang et les téguments de pigments biliaires.

Deux mécanismes sont responsables de l'apparition d'un ictère :

- **une hyperproduction de bilirubine** (hyperbilirubinémie non conjuguée) secondaire à une cause hématologique (hémolyse ou dysérythroïtose) ;
- **un trouble de l'élimination de la bile**, soit par défaut de conjugaison (hyperbilirubinémie non conjuguée) telle que la maladie de Gilbert , soit par défaut d'excrétion (hyperbilirubinémie conjuguée) responsable d'une cholestase qui peut être d'origine intra-hépatique et alors essentiellement de traitement médical ou extra-hépatique et alors de traitement chirurgical ou instrumental.

1. PHYSIOLOGIE DE LA BILIRUBINE :

La bilirubine provient de la dégradation enzymatique de l'hème qui peut être d'origine érythroïtose ou non érythroïtose.

Physiologiquement l'hème érythroïtose provient de la dégradation des globules rouges et représente 65 à 75 % de la production totale de bilirubine. C'est cette fraction de l'hème qui est augmentée en cas d'hémolyse.

Après libération, la bilirubine se présente comme un composé toxique et non excrétable. La bilirubine non conjuguée est transportée dans le plasma où elle est liée aux protéines et surtout l'albumine. Après dissociation du complexe albumine-bilirubine non conjuguée, cette dernière est captée par les hépatocytes au niveau de la membrane sinusoïdale. Grâce à un transporteur protéique, elle entre dans le cytosol pour être conjuguée (estérification avec l'acide glucuronique par l'UDP-glucuronyltransférase) au niveau du réticulum endoplasmique, devenant ainsi polaire et hydrosoluble. Après conjugaison, la bilirubine est excrétée au pôle biliaire de l'hépatocyte et, du fait de sa polarité, n'est pas réabsorbée au niveau de l'épithélium biliaire et intestinale. La bilirubine conjuguée subit alors au niveau de la lumière intestinale, une série de réductions sous l'influence d'enzymes bactériennes aboutissant à la formation d'urobilinogène, de stercobilinogène qui par oxydation spontanée donnent des pigments qui se trouvent dans les selles.

Chez l'adulte normal une faible partie de l'urobilinogène peut être réabsorbée puis éliminée dans les urines ; une faible partie de la bilirubine conjuguée peut être déconjuguée dans l'intestin et entrer dans le cycle entéro-hépatique.

2. ELEMENTS DU DIAGNOSTIC :

2.1. ELEMENTS CLINIQUES :

2.1.1. L'interrogatoire :

Il s'efforce de préciser :

- **Le terrain et/ou les antécédents** : âge, antécédents médicaux (en particulier d'ictères) et chirurgicaux ; notion de lithiase biliaire ; prises médicamenteuses régulières et occasionnelles ; passé transfusionnel ; antécédents familiaux d'ictère.
- **Les habitudes et mode de vie** : intoxication alcoolique ; profession médicale ou paramédicale ; toxicomanie intraveineuse ; homosexualité ; voyage en pays d'endémies pour les hépatites virales B et C ; consommation de fruits de mer dans les semaines précédentes.
- **Le mode d'installation de l'ictère** : ictère nu ou accompagné d'une altération de l'état général ; ictère récidivant ou progressif ; notion de fièvre, de prurit, de douleurs au niveau de l'hypochondre droit ou de l'épigastre ; de décoloration des selles ou d'urines foncées ; présence d'une phase pré-ictérique (céphalées, douleurs, troubles digestifs).

2.1.2. L'examen clinique recherche :

- Une insuffisance hépatocellulaire (angiomes stellaires, érythrose palmaire, encéphalopathie hépatique)
- Une hypertension portale (circulation collatérale abdominale, splénomégalie, ascite).
- Une hépatomégalie (dimensions, consistance, régularité, souffle).
- Une grosse vésicule (masse élastique et piriforme, mobile à la respiration profonde).
- Une masse intra-abdominale
- Une hémorragie digestive (toucher rectal).

2.2. ELEMENTS BIOLOGIQUES :

Dans un premier temps devront être réalisés :

- numération formule sanguine avec plaquettes
- concentration de bilirubine sanguine conjuguée et non conjuguée
- transaminases, phosphatases alcalines, GGT
- antigène HBs, anticorps anti HBc de type IgM, anticorps anti HAV de type IgM, anticorps anti HCV.

2.3. ELEMENTS HISTOMORPHOLOGIQUES :

2.3.1. Radiographie d'abdomen sans préparation :

L'examen est de peu d'intérêt mais peut constater un calcul dans la vésicule ou des calcifications pancréatiques.

2.3.2. Echographie abdominale :

Il s'agit du premier examen à réaliser. L'échographie abdominale permet la mise en évidence d'une dilatation des voies biliaires (intra-et/ou extra-hépatiques), affirmant ainsi l'origine rétentionnelle de l'ictère. Elle permet de plus une étude morphologique sur le foie, la vésicule, le pancréas ainsi qu'une analyse locorégionale (adénopathies).

2.3.3. Tomodensitométrie abdominale :

Cet examen n'apporte généralement pas plus d'information que l'échographie abdominale en dehors parfois d'un intérêt dans la pathologie pancréatique lorsque les ultra-sons sont pris en défaut.

2.3.4. Cholangiographie rétrograde endoscopique (CRE) :

Son taux de réussite est habituellement de 90 à 95 %. Elle permet de voir la papille, d'opacifier les voies biliaires intra et extra hépatiques ainsi que la vésicule et le canal de Wirsung. De plus elle est le prélude à une sphinctérotomie endoscopique (permettant l'extraction des calculs cholédociens) ou à une intubation transtumorale. Sa mortalité est estimée à 1 % et ses complications sont représentées par le risque d'hémorragie (4 %), de perforation (0,5 %), de pancréatite aiguë (0,5 %), de cholécystite ou d'angiocholite aiguë (1 %).

2.3.5. Cholangiographie trans-hépatique percutanée

Son taux de réussite dépend de l'état des voies biliaires intra-hépatiques : si celles-ci sont dilatées il est voisin de 95 %, alors qu'il n'est que de 62 % dans le cas contraire. Cette technique permet la mise en place d'un drainage biliaire externe et parfois d'un drain transtumoral.

2.3.6. Echoendoscopie biliaire :

Cette technique récente permet l'exploration des voies biliaires et pancréatiques. Elle est utile pour le diagnostic de microlithiase vésiculaire et/ou cholédocienne et de pathologie tumorale recherchant en particulier les adénopathies satellites.

2.3.7. Bili IRM :

L'imagerie par résonance magnétique (cholangio ou bili-IRM) de la voie biliaire principale utilisant l'eau stagnante (bile) qui apparaît "hyper intense" sur les séquences pondérées en T2 paraît intéressante car il s'agit d'une technique non invasive. Son intérêt réside déjà dans le diagnostic des cholangiopathies et peut être dans l'avenir pour celui de lithiase de la voie biliaire principale.

2.3.8. Ponction biopsie hépatique :

Pratiquée par voie transpariétale ou transjugulaire transveineuse, elle ne peut être effectuée qu'après avoir éliminé une dilatation des voies biliaires. Son intérêt réside dans le diagnostic étiologique d'une cholestase intra-hépatique .

3 - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

3.1. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES ICTERES A BILIRUBINE CONJUGUEE (CHOLESTASES INTRA ET EXTRA HEPATIQUES) :

Le diagnostic est évoqué devant une coloration brune des urines liée à l'augmentation de l'urobilinogène et/ou une décoloration des selles (diminution du stercobilinogène). Cet ictère peut être secondaire à un obstacle sur les voies biliaires intra ou extra hépatiques ou à un arrêt de l'excrétion biliaire par atteinte hépatocytaire.

3.1.1. Ictère à bilirubine par obstacle = cholestases extra hépatiques :

3.1.1.1. Obstacle secondaire à une pathologie tumorale :

Il est suspecté devant une cholestase complète et progressive, sans rémission, dans un contexte d'altération de l'état général et correspond à une pathologie tumorale des voies biliaires ou à une tumeur intra-hépatique.

• PATHOLOGIE Tumorale DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES

- **Cancer de la tête du pancréas.** Ce diagnostic est évoqué chez un homme de 40 à 60 ans, parfois diabétique connu, présentant une altération de l'état général . La cholestase est majeure avec un ictère progressif et est précédée de troubles dyspeptiques, et surtout d'un prurit avec lésions de grattage . L'examen découvre une grosse vésicule biliaire , rarement une formation tumorale pancréatique visualisée par l'échographie et au mieux par la CRE avec wirsungographie.

- **Ampullome vaterien.** Sa présentation est soit analogue à celle du cancer du pancréas ou alors il s'agit de manifestations pseudolithiasiques avec angiocholite dans un contexte d'hémorragie digestive extériorisée sous la forme d'un méloena. La CRE est pour ce diagnostic l'examen indispensable.

- **Cancer de la vésicule biliaire.** Par envahissement de la voie biliaire principale survenant le plus souvent chez la femme âgée, il peut compliquer une lithiase vésiculaire non opérée.

- **Cancer de voisinage ou adénopathie** envahissant ou comprimant la voie biliaire principale.

• PATHOLOGIE Tumorale DES VOIES BILIAIRES INTRA-HEPATIQUES

- **Cholangiocarcinome.** Il s'agit d'une formation tumorale primitive des voies biliaires intra-hépatiques entraînant un ictère d'installation progressive et tardif, souvent associée à une anomalie congénitale de la voie biliaire principale ou à une cholangite sclérosante primitive. La CRE en fait le diagnostic.

- **Cancer du hile hépatique.** Il se manifeste par un ictère d'installation progressive précédé d'un prurit. La cholestase est souvent incomplète et se traduit par une hépatomégalie sans grosse vésicule.

• **PATHOLOGIE TUMORALE INTRA-HEPATIQUE**

- **Cancer primitif du foie.** Il est le plus souvent secondaire à une hépatopathie chronique au stade de cirrhose alcoolique, virale ou post-hémochromatosique. Le diagnostic repose sur l'échographie abdominale ainsi que la ponction échoguidée et le dosage de l'alpha-foeto protéine.

- **Cancer secondaire du foie.** Le diagnostic repose sur la ponction échoguidée qui peut en plus s'orienter vers le site originel. Il faut toujours rechercher un point d'appel clinique et en particulier colique.

3.1.1.2. Obstacle secondaire à une pathologie non tumorale

• **Lithiase de la voie biliaire principale.** Le diagnostic est facile lorsque les signes sont tous présents : femme âgée de plus de 40 ans, aux antécédents de colique hépatique, chez laquelle sont apparus successivement en moins de 72 heures une douleur de l'hypochondre droit irradiant dans le dos et l'épaule droite inhibant l'inspiration profonde, une fièvre avec frissons, puis un ictère de type cholestatique modéré et surtout variable. L'extraction du ou des calcul(s) doit être effectuée rapidement en raison du risque infectieux.

• **Lésions inflammatoires.** Il peut s'agir d'une sténose cicatricielle de la voie biliaire principale, secondaire à une plaie chirurgicale, d'une cholangite sclérosante accompagnant une colite inflammatoire avec cholestase longtemps anictérique ou une pancréatite chronique comprimant la voie biliaire principale.

• **Localisation intra-hépatique.** Hémopathie, en particulier lymphome, granulomatose (tuberculose, sarcoïdose), distomatose, hydatidose, amylose.

3.1.2. Ictères à bilirubine conjuguée par atteinte hépatocytaire

= cholestases intra hépatiques

• **Hépatites virales A, B, C.** Le diagnostic est facile dans la forme typique lorsque le sujet est jeune, qu'il existe une phase préictérique et que l'ictère est modéré associé à une forte élévation des transaminases. Les sérodiagnostics sont indispensables.

• **Hépatite alcoolique aiguë.** Le tableau clinique classique associe une intoxication alcoolique majeure, une fièvre à 38°, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une macrocytose, une augmentation des transaminases prédominantes sur les TGO et une forte augmentation de la GGT, le foie est hyper-échogène en échographie en raison de la stéatose.

• **Hépatites médicamenteuses.** Le diagnostic repose sur la prise médicamenteuse précédant l'ictère, les éventuelles manifestations allergiques avec rash cutané, urticaire, fièvre, éosinophilie, la normalité de l'échographie abdominale. Les anomalies cliniques et biologiques peuvent persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

- **Cirrhose biliaire primitive.** Cette maladie touche plutôt la femme entre 35 et 55 ans. L'ictère est précédé par un prurit et est souvent associé à des manifestations systémiques comme le syndrome de Sjögren, le syndrome de Raynaud, une thyroïdite. Le diagnostic repose essentiellement sur la positivité des anticorps antimitocondries.
- **Hyperbilirubinémies conjuguées constitutionnelles.** Il s'agit de maladies rares de transmission autosomique récessive, secondaires à une anomalie génétique du métabolisme ou de l'excrétion de la bilirubine. On peut citer la cholestase récurrente bénigne, la maladie de Dubin-Johnson liée à un trouble de l'excrétion biliaire de la bilirubine conjuguée et à la maladie de Rotor liée à un défaut de la captation et du stockage de la bilirubine par l'hépatocyte.

3.2. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES ICTERES A BILIRUBINE NON CONJUGUEE :

3.2.1. Ictères hémolytiques :

Les anémies hémolytiques constitutionnelles ou acquises correspondent à la destruction des globules rouges soit par lyse directe de la membrane, soit par modification de la forme des hématies, soit par diminution de la résistance des globules rouges secondaires à une anomalie métabolique. Leur diagnostic repose sur la mise en évidence d'une anémie fortement régénérative, d'une augmentation de la sidérémie, du taux des LDH et du taux de l'haptoglobine qui est abaissé.

3.2.2. Ictères non hémolytiques :

- Maladie de Gilbert

Il s'agit d'une maladie fréquente touchant 2% de la population dont le mode de transmission est autosomique récessif. Souvent latente cliniquement, l'ictère d'intensité modérée, généralement découvert à l'adolescence sous forme de poussées s'accompagnant classiquement de douleurs abdominales, d'asthénie et de troubles dyspeptiques. L'examen clinique est normal ainsi que les examens biologiques en dehors de l'augmentation isolée de la bilirubine non conjuguée. Cette maladie est liée à une diminution de l'activité de l'UDP glucuronyltransférase liée à une mutation dans le promoteur du gène.

- Maladies de Crigler-Najjar de type I ou II

Elles sont caractérisées par un déficit profond ou total de la glucuronyltransférase. Elles sont rares mais peuvent être responsable d'ictères néonataux entraînant une encéphalopathie hyperbilirubinémique.

- Ictère du nouveau né

Il est expliqué par une immaturité des processus de captation et/ou de conjugaison de la bilirubine.

LITHIASE BILIAIRE

JP ZARSKI

La lithiase biliaire est très fréquente dans les pays occidentaux. En FRANCE on estime que 3.500.000 à 4.000.000 de personnes ont des lithiases. Chaque année environ 80.000 cholecystectomies sont pratiquées. La lithiase est également fréquente dans les pays du bassin méditerranéen mais rare dans certaines régions d'AFRIQUE NOIRE.

Les calculs se forment initialement dans la vésicule biliaire et peuvent secondairement migrer dans la voie biliaire principale. Ils peuvent aussi se former dans les voies biliaires intra-hépatiques.

1. LES CALCULS BILIAIRES :

1.1. CONSTITUTION CHIMIQUE DES CALCULS :

On distingue deux principaux types de calculs biliaires : les calculs cholestéroliques et les calculs pigmentaires.

Les calculs cholestéroliques sont formés soit de cholestérol pur, soit plus souvent de cholestérol (70 %), mais aussi de pigments biliaires : on parle de calculs mixtes.

Les calculs pigmentaires sont formés de dérivés de la bilirubine. Il en existe deux variétés : les calculs noirs formés de polymères de bilirubinate de calcium, et les calculs bruns formés de monomères de bilirubinate de calcium.

En FRANCE environ 80 % des calculs sont de type cholestérolique, pur ou mixte et 20 % sont pigmentaires. Tous les calculs peuvent contenir du calcium. Lorsque la proportion de calcium dépasse 4 % du poids, les calculs deviennent opaques aux rayons X et sont donc visibles à l'ASP. La calcification est plus fréquente en cas de calcul pigmentaire qu'en cas de calcul cholestérolique.

1.1.1. Calculs pigmentaires :

Les calculs pigmentaires noirs sont formés principalement d'un polymère de bilirubinate de calcium, ils sont de couleur noire et de forme irrégulière. Ces calculs se forment surtout en cas d'hémolyse chronique et de cirrhose.

Les calculs pigmentaires bruns sont constitués surtout de monomères de bilirubinate de calcium agglomérés et sont de couleur brun ou orangé. Leur formation est liée à l'hydrolyse de la bilirubine conjuguée dans la bile sous l'effet de glucuronidases d'origine bactérienne. Les calculs de ce type sont le plus souvent observés dans la voie biliaire principale ou dans les voies biliaires intra-hépatiques par exemple en amont d'une sténose biliaire ou encore de certaines maladies congénitales des voies biliaires. Dans ces diverses circonstances il existe fréquemment une infection biliaire.

1.1.2. Calculs cholestéroliques :

Le constituant principal est alors de mono-hydrate de cholestérol. Le cholestérol est pratiquement insoluble dans l'eau. Dans la bile normale il est solubilisé principalement sous forme de vésicules phospholipidiques. Ces vésicules phospholipidiques ressemblent à une membrane cellulaire et sont constituées d'une bicouche de phospholipides dans laquelle sont incorporées les molécules de cholestérol. Au fur et à mesure où la bile se concentre, le cholestérol passe des vésicules dans les micelles. Les micelles sont des agrégats polymoléculaires contenant du cholestérol, des acides biliaires et des phospholipides. Elles ont une forme sphérique ou cylindrique et sont organisées de telle façon que la partie hydrophile c'est-à-dire soluble dans l'eau des acides biliaires se tourne vers l'extérieur tandis que la partie hydrophobe (insoluble dans l'eau) est située à l'intérieur. Ainsi le cholestérol peut être dissous dans la partie hydrophobe de la micelle. Les phospholipides sont dans la partie interne de la micelle et en augmentant la taille donnent la capacité de solubiliser le cholestérol. La quantité de cholestérol qui peut être solubilisée par le système micellaire est limitée. Cette quantité dépend des proportions relatives des acides biliaires, des phospholipides et du cholestérol. Ces proportions sont habituellement représentées sur un diagramme triangulaire, appelé le triangle de SMALL. Lorsque la composition de la bile est située dans la zone dite micellaire, la totalité du cholestérol reste en solution car est sous forme micellaire. Lorsque la composition est située au-dessus de la zone micellaire, le cholestérol en excès est solubilisé dans les vésicules phospholipidiques. Cette zone est dite zone métastable car les vésicules phospholipidiques sont instables et le cholestérol au bout de quelques heures sort de la solution et peut précipiter. Enfin lorsque la composition de l'échantillon est située en dehors de la zone métastable, la bile est toujours sursaturée en cholestérol et le cholestérol précipite habituellement immédiatement hors de la solution sous forme de cristaux.

1.2.1. Le stade chimique :

Il est défini par la sécrétion par le foie d'une bile sursaturée en cholestérol. L'origine de cette anomalie est probablement hépatique. Le mécanisme est le plus souvent une augmentation de la sécrétion biliaire du cholestérol, peut-être en raison d'une augmentation de la synthèse hépatique. Parfois il s'agit aussi d'une diminution de la sécrétion des acides biliaires comme dans les maladies de l'intestin terminal.

1.2.2. Le stade physique :

Il est représenté par la nucléation, c'est-à-dire par l'apparition dans la bile de cristaux microscopiques de mono-hydrate de cholestérol. La sursaturation est donc nécessaire mais non suffisante pour expliquer la formation des cristaux. La précipitation des cristaux de cholestérol implique soit la présence d'un facteur de nucléation absent à l'état normal, soit l'absence d'un inhibiteur de la nucléation présent à l'état normal. Pour que la bile reste normale il faut donc un bon équilibre entre ces deux types de facteurs. La nature exacte de ces facteurs n'est pas connue. La formation des calculs et la croissance se fait par addition et agglomération successive de cristaux de cholestérol.

1.2.3. Le stade symptomatique :

Les différents stades précédents sont asymptomatiques. Les calculs ne deviennent symptomatiques que lorsqu'ils se bloquent dans les voies biliaires, soit dans le canal cystique, soit à la partie inférieure de la voie biliaire principale.

Figure 1 : les stades de la formation des calculs de cholestérol

1.3. LES FACTEURS DE RISQUE DES CALCULS CHOLESTEROLIQUES

1.3.1. Facteurs ethniques :

La lithiase cholestérolique est plus élevée chez les indiens d'AMERIQUE DU NORD, dans les pays scandinaves ou au CHILI. Un facteur familial est possible. Le trouble métabolique pourrait donc avoir une origine génétique.

1.3.2. Age et sexe :

Les calculs biliaires sont rares avant l'âge de 10 ans. La prévalence et l'incidence augmentent jusqu'à un maximum vers 60 - 70 ans. La prévalence est à âge égal deux fois plus élevée chez la femme que chez l'homme. Cette différence s'atténue après 70 ans. Cette différence pourrait être due à des facteurs hormonaux.

1.3.3. Obésité :

La prévalence de la lithiase est multipliée par deux chez les personnes dont le poids dépasse de 20 % le poids idéal.

1.3.4. Régime alimentaire

Un régime hypercalorique favorise la formation des calculs ainsi que les régimes riches en acide gras poly-insaturés. Un régime riche en fibres végétales diminue légèrement la saturation biliaire en cholestérol.

1.3.5. Médicaments :

La prévalence de la lithiase est augmentée d'un facteur 2 avec certains hypocholestérolémiants notamment le clofibrate et ses dérivés et avec les oestrogènes utilisés soit comme contraceptifs oraux, soit après la ménopause. Ces médicaments augmentent la saturation de la bile en cholestérol.

1.3.6. Maladies intestinales :

La prévalence de la lithiase est multipliée par 2 ou 3 au cours de certaines maladies intestinales comme la maladie de CROHN, les by pass intestinaux.

1.3.7. Mucoviscidose :

La prévalence de la lithiase est augmentée au cours de cette affection en raison d'une malabsorption des acides biliaires liée à l'insuffisance pancréatique. Cette malabsorption est corrigée par les extraits pancréatiques.

1.3.8. Autres associations :

Certaines hyperlipoprotéinémies peuvent augmenter la prévalence de la lithiase de même que les patients ayant une hernie hiatale et une diverticulose colique.

2. LA LITHIASE VESICULAIRE

2.1. HISTOIRE NATURELLE DES CALCULS VESICULAIRES :

Figure 2 : les principales manifestations de la lithiase biliaire

Trois types de manifestations sont possibles selon que les calculs deviennent vésiculaires ou qu'ils se mobilisent.

- **lithiase vésiculaire asymptomatique** : (environ 80 % des cas) lorsqu'il s'agit de calculs vésiculaires in-situ
- **crises de colique hépatique** par distension aiguë des voies biliaires en cas de calcul bloqué dans le canal cystique pouvant aboutir à une cholecystite aiguë
- **douleurs biliaires** avec ictère par obstruction, angiocholite ou pancréatite aiguë en cas de calcul bloqué dans la voie biliaire principale.

2.2. TABLEAU CLINIQUE :

Lithiase vésiculaire asymptomatique

La lithiase asymptomatique a généralement une évolution bénigne. L'incidence annuelle de survenue de douleurs biliaires ou de complications est d'environ 2 %. La probabilité de survenue d'une douleur biliaire chez un malade asymptomatique est d'environ 20 % et la probabilité de survenue d'une complication est d'environ 5 %. La mortalité due à la lithiase est inférieure à 1 %.

Compte-tenu que la cholecystectomie a une mortalité globale tous âges confondus de 0,25 à 1 % mais de 1 à 3 % après 60 ans, il n'est pas justifié de proposer systématiquement cette intervention à une personne ayant une lithiase asymptomatique.

La douleur biliaire (colique hépatique)

- Physiopathologie

Elle est liée à une augmentation rapide de la pression vésiculaire et une distension de la vésicule en raison de l'obstruction aiguë du canal cystique ou du canal cholédoque.

- Les symptômes

- **La douleur.** Elle débute brutalement et atteint son intensité maximale d'emblée ou très rapidement, c'est-à-dire en moins d'une heure. Ensuite, l'intensité de la douleur ne varie pas. Elle siège dans 2/3 des cas au creux épigastrique et dans 1/3 à 1/4 des cas dans l'hypochondre droit. Elle irradie souvent vers la pointe de l'omoplate droite, vers le rachis ou vers l'épaule droite et plus rarement à gauche. Elle dure de 15 à 30 minutes à plusieurs heures. La douleur entraîne une gêne respiratoire, elle cède progressivement mais parfois très rapidement, bien qu'un endolorissement puisse persister plusieurs heures.

Pendant la crise les malades sont agités, à la recherche d'une position antalgique et des vomissements surviennent dans 2/3 des cas.

- **Les signes d'examen clinique.** La palpation de l'hypochondre droit est douloureuse. Une défense ou une grosse vésicule sont perçues dans moins de 10 % des cas. L'association d'une douleur provoquée dans la région vésiculaire et d'une inhibition respiratoire constituent le signe de Murphy. Ce signe n'est pas spécifique et peut être observé notamment en cas de colopathie fonctionnelle. Un ictère, un sub-ictère ou des urines foncées peuvent être notés dans les 12 à 24 H qui suivent le début de la crise.

- **Les signes biologiques.** Des anomalies biologiques à type d'élévation de la bilirubine, des transaminases et des phosphatases alcalines peuvent être observées mais traduisent habituellement une lithiase cholédocienne.

- L'évolution

En cas d'obstruction calculueuse du canal cystique la douleur cesse spontanément en quelques heures lorsque le calcul retourne dans la lumière vésiculaire. Si le calcul reste bloqué, la douleur est suivie d'une fièvre liée à une angiocholite puis d'un ictère par obstruction de la voie biliaire principale. Le calcul peut migrer spontanément dans le duodénum ou revenir flotter dans la lumière cholédocienne et la douleur cède rapidement.

- Le traitement

Le traitement a pour but de faire baisser la pression dans les voies biliaires et de calmer la douleur. Il convient d'administrer rapidement un antispasmodique par voie intra-veineuse ou intramusculaire associé dans les formes les plus douloureuses à un antalgique. Les drogues les plus utilisées sont le tiémonium (Viscéralgine), le phloroglucinol (Spasfon), le tiémonium associé à la noramidopyrine (Viscéralgine Forte), la camylofine associée à la noramidopyrine (Avafortan). L'injection peut être renouvelée une à deux fois, sans dépasser la posologie de 3 ampoules par 24 H. Dans les formes très intenses il faut parfois utiliser la morphine ou un dérivé, mais ces produits augmentent généralement la pression dans les voies biliaires. Ces médicaments sont contre-indiqués si le diagnostic n'est pas formellement établi et sont déconseillés lorsque les crises sont fréquentes.

La cholecystite aiguë

C'est une lésion inflammatoire aiguë de la vésicule biliaire, habituellement en rapport avec l'obstruction du canal cystique par un calcul.

- Physiopathologie et anatomie pathologique

- **Physiopathologie.** L'événement initial est l'obstruction aiguë du canal cystique par un calcul entraînant une colique hépatique. Dans les heures qui suivent surviennent une inflammation et un oedème de la paroi vésiculaire : la bile est encore stérile et les lésions sont dûes à l'augmentation de la pression et à un effet toxique du contenu vésiculaire.

Secondairement survient une infection du contenu et de la paroi vésiculaires par des germes d'origine intestinale. Ultérieurement des lésions de nécrose ischémique peuvent se constituer et aboutir à la perforation de la vésicule. Une péritonite biliaire est alors possible ou une fistule cholécysto-duodénale ou cholécysto-colique pouvant même aboutir ultérieurement à une occlusion intestinale (iléus biliaire).

- **Anatomie pathologique.** Au stade initial la vésicule est grosse, tendue avec une paroi oedémateuse et hypervascularisée. Il existe un oedème et une congestion avec une infiltration inflammatoire modérée. Le contenu est clair (hydrocholecyste).

Secondairement le contenu devient purulent et histologiquement survient une infiltration inflammatoire constituée de cellules mononucléées et de polynucléaires altérés (cholécystite purulente).

Ultérieurement survient une nécrose ischémique qui commence habituellement par le fond vésiculaire (cholécystite gangréneuse).

- Les symptômes

- **La douleur.** Le premier signe est la douleur qui a habituellement les caractéristiques de la colique hépatique, siégeant dans l'hypochondre droit du fait du contact entre la vésicule et le péritoine viscéral et pariétal. La douleur est associée à des nausées et des vomissements. La température est élevée à 38- 39° C. La douleur est exagérée par l'inspiration.
- **Les signes d'examen clinique.** Il existe une défense de l'hypochondre droit avec une palpation douloureuse. Il est parfois possible de percevoir une grosse vésicule tendue. Un sub-ictère est uniquement observé dans 10 à 20 % des cas car l'ictère franc est plus rare.
- **Les signes biologiques.** Il existe le plus souvent une hyperleucocytose avec une polynucléose supérieure à 80 %. Les enzymes hépatiques ne sont augmentées que dans 5 à 10 % des cas. Une augmentation importante des transaminases suggère une obstruction associée de la voie biliaire principale par un calcul.

- Le diagnostic et les examens complémentaires

• Examens complémentaires.

- L'ASP peut montrer des calculs calcifiés et plus rarement une aérobilie dûe à une fistule cholécysto-digestive.

- L'échotomographie est l'examen le plus simple pour confirmer le diagnostic. Les signes caractéristiques sont les suivants :

. **l'augmentation du volume vésiculaire**

. **l'épaississement de la paroi vésiculaire** au-dessus de 5 mm avec parfois aspect de double contour

. **la présence d'un calcul bloqué** dans le collet à l'origine du canal cystique

. **douleur** provoquée au passage de la sonde au niveau de la région vésiculaire

. **image de collection périvésiculaire** possible

La sensibilité et la spécificité de l'échotomographie pour le diagnostic de cholécystite aiguë est de 95 %. Un épaississement de la paroi vésiculaire peut toutefois être observé en cas d'ascite, d'hypoprotidémie, d'hépatite virale aiguë.

• Diagnostic différentiel

Il convient d'écarter les autres causes de douleurs aiguës épigastriques ou de l'hypochondre droit en particulier la perforation d'un ulcère gastro-duodénal, une pancréatite aiguë, un infarctus du myocarde, une pleuro-pneumopathie, une appendicite aiguë, une péri-hépatite aiguë et certaines hépatites virales, toxiques, alcooliques ou médicamenteuses.

Il convient également d'éliminer les cholécystites aiguës non lithiasiques, ce qui est observé dans 5 à 10 % des cas et qui sont liées à des traumatismes abdominaux, des interventions chirurgicales abdominales ou extra-abdominales, ainsi que certaines maladies infectieuses comme la fièvre typhoïde.

- L'évolution et les complications

L'évolution se fait vers la régression des signes dans la majorité des cas en raison du déblocage du calcul et dans certains cas vers la récurrence.

Les complications sont devenues très rares de nos jours : cholécystite suppurée avec risque de collapsus cardio-vasculaire, cholécystite gangréneuse, péritonite biliaire par perforation vésiculaire, abcès sous-hépatique ou péri-vésiculaire, enfin fistules bilio-digestives liées à la perforation de la vésicule dans le duodénum ou dans le colon. Lorsque le calcul est volumineux après passage intestinal il peut se bloquer dans l'iléon et provoquer une occlusion intestinale (iléus biliaire). En cas de fistule bilio-digestive, il existe souvent une aérobilie visible sur l'ASP ou l'échotomographie.

- Traitement

- **Le traitement médical.** Il est instauré de préférence en milieu hospitalier et comprend le repos, les antalgiques, la diète, une aspiration digestive en cas de vomissements et une rééquilibration hydroélectrolytique soigneuse. En outre une antibiothérapie adaptée aux germes les plus fréquents comme l'Eschérichia Coli, le Klebsielle ou le streptococcus fecalis, sera entreprise.
- **Le traitement chirurgical.** Le traitement curatif est la cholécystectomie récidivée, au mieux sous coelioscopie qui diminue le temps d'hospitalisation, d'invalidité et les complications générales. Celle-ci sera effectuée en urgence après une réanimation de quelques heures s'il existe des signes de gravité. Dans les autres cas elle est effectuée habituellement dans les 24 à 48 H. La cholécystectomie retardée (8 à 10 jours) allonge la durée et le coût de l'hospitalisation sans diminuer la mortalité et la morbidité. Une exploration radiologique de la voie biliaire principale est systématique.

La cholecystite chronique

C'est une lésion inflammatoire chronique de la paroi vésiculaire qui le plus souvent succède à un épisode de cholécystite aiguë. Les lésions se constituent en raison d'une obstruction incomplète ou intermittente du canal cystique. La vésicule est petite et rétractée avec une paroi épaissie et on trouve souvent un calcul enclavé dans le canal cystique. A l'examen histologique il existe une fibrose et un infiltrat inflammatoire. Certaines cellules épithéliales peuvent avoir un aspect dysplasique avec atypie cellulaire, lésions pouvant favoriser la survenue d'un cancer de la vésicule.

Sur le plan clinique le signe le plus évocateur est la douleur biliaire, siégeant dans l'hypochondre droit avec parfois signe de Murphy. Des signes de dyspepsie comme nausées, intolérances alimentaires, pesanteur, gêne épigastrique, voire éructations peuvent être présents mais il ne semble pas qu'il existe un rapport entre la lithiase biliaire et ces troubles dyspeptiques. Le diagnostic repose sur l'échotomographie qui montre outre les calculs un épaississement et des irrégularités de la paroi vésiculaire avec une vésicule de petite taille. Le traitement est représenté par la cholécystectomie.

Cancer de la vésicule biliaire

- Physiopathologie et anatomie pathologique

- **Physiopathologie.** Le cancer de la vésicule biliaire complice une lithiase vésiculaire. Le mécanisme de survenue n'est pas connu mais il semble que le cancer survienne plus fréquemment

en cas de calculs volumineux (> 3 cm). Il est possible mais non démontré que les lésions de cholécystite chronique prédisposent également à la transformation néoplasique.

La vésicule porcelaine, qui est une forme particulière de cholécystite chronique, comportant une calcification de la paroi vésiculaire, se complique d'un cancer dans 10 à 30 % des cas. Le risque d'apparition d'un cancer vésiculaire chez un malade atteint de lithiase est de l'ordre de 1 % avec une incidence annuelle de 0,02 %. Le cancer de la vésicule survient presque toujours après 60 ans.

• **Anatomie pathologique.** Il s'agit d'un cancer infiltrant envahissant la totalité de l'organe et s'étendant par contiguité au foie, au pédicule hépatique, au duodénum ou à l'angle droit du colon. Il s'agit le plus souvent d'un adéno-carcinome et plus rarement d'un cancer métaplasique épidermoïde, colloïde ou indifférencié.

- Les symptômes

• **Les signes cliniques.** Le cancer de la vésicule est au début asymptomatique et assez souvent découvert à l'examen histologique de la vésicule après cholécystectomie. Les signes cliniques les plus fréquents sont sinon des douleurs de l'hypochondre droit ou de l'épigastre, une altération de l'état général et un ictère dans 1/3 des cas. L'examen montre souvent une hépatomégalie et parfois une masse de l'hypochondre droit (10 à 30 % des cas).

• **Les signes biologiques.** Dans la moitié des cas il existe des anomalies biologiques, principalement une hyperleucocytose avec polynucléose, une élévation des phosphatases alcalines et une hyperbilirubinémie.

- Les examens complémentaires (imagerie)

• **L'échotomographie.** Le diagnostic repose sur l'échotomographie qui montre une image échogène faisant saillie dans la lumière de la vésicule, sans cône d'ombre acoustique ou un épaissement irrégulier de la paroi vésiculaire. Assez souvent elle montre simplement une masse de la région vésiculaire et il peut exister une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques.

• **La tomodensitométrie** peut également montrer une image tumorale avec calculs et calcifications.

• **La cholangiographie rétrograde.** En cas d'ictère la cholangiographie rétrograde est utile, montrant un refoulement ou une déformation de la voie biliaire principale par la masse vésiculaire ou l'envahissement du pédicule.

- Le traitement et le pronostic

Sont différents selon le mode :

• en cas de découverte fortuite à l'examen histologique systématique de la vésicule, le taux de survie à 5 ans peut être supérieur à 60 %. Il faut alors effectuer une réintervention avec résection du lit vésiculaire et des ganglions du pédicule hépatique.

• par contre lorsque le cancer est découvert à l'occasion de signes cliniques ou échotomographiques, le décès est habituel dans les 6 à 9 mois qui suivent le diagnostic malgré l'exérèse chirurgicale. Celle-ci de plus est très rarement possible.

3. LITHIASSE CHOLEDOCIENNE :

3.1. PHYSIOPATHOLOGIE :

La lithiase cholédocienne est habituellement le résultat de la migration d'un ou de plusieurs calculs vésiculaires dans la voie biliaire principale. Plus rarement les calculs proviennent des voies biliaires intra-hépatiques.

Plus rarement encore ils se forment directement dans la voie biliaire principale en particulier en cas de calculs compliquant une sténose biliaire ou une anastomose bilio-digestive. Il s'agit alors de calculs pigmentaires.

Après cholecystectomie, des calculs peuvent être observés dans la voie biliaire principale car laissés en place lors de l'intervention, plus rarement des calculs nouvellement formés.

3.1.1. Cholestase :

Lorsque le calcul est libre dans le cholédoque, il est asymptomatique et ne provoque des symptômes que lorsqu'il se bloque dans la voie biliaire, habituellement au niveau de la partie étroite de l'ampoule de Vater. Ce blocage entraîne une distension des voies biliaires et une crise de colique hépatique. Si le blocage se prolonge il apparaît un ictère dû à une cholestase en raison de l'obstruction de la voie biliaire principale. Cette obstruction peut parfois être intermittente. La vésicule biliaire est par contre rarement distendue.

3.1.2. Angiocholite :

L'infection des voies biliaires est liée à la stase de la bile dans les voies biliaires et le caractère intermittent de l'obstacle. Cette infection bactérienne de la voie biliaire principale et des voies biliaires intra-hépatiques est désignée sous le terme d'angiocholite. Cette infection est probablement d'origine intestinale. Il existe assez fréquemment une bactériémie, voire une septicémie. Plus rarement peuvent être observés un collapsus cardio-vasculaire lié à un choc endotoxinique et une insuffisance rénale conséquence du collapsus ou des lésions rénales d'origine infectieuse.

3.1.3. Pancréatite aiguë :

Lorsque le calcul migre à travers le sphincter d'Oddi, il peut provoquer une pancréatite aiguë, due au blocage du calcul et du canal de Wirsung ou bien à des phénomènes réactionnels de la papille au passage du calcul.

3.2. TABLEAUX CLINIQUES :

3.2.1. Les symptômes :

- Lithiase cholédocienne asymptomatique (anictérique)

La lithiase cholédocienne peut être anictérique. Dans ce cas les calculs sont découverts soit lors de l'exploration systématique de la voie biliaire principale au cours d'une cholécystectomie, soit à l'occasion de la constatation d'anomalies des enzymes hépatiques, de la cholestase, notamment des

phosphatases alcalines, soit enfin à l'occasion d'une douleur biliaire non suivie d'ictère ou encore à l'occasion d'accès fébriles intermittents avec frissons dûs à une angiocholite. Le diagnostic est fait grâce aux examens complémentaires.

- La douleur biliaire (colique hépatique)

La douleur biliaire a des caractères cliniques identiques à ceux observés au cours de la lithiase vésiculaire simple.

- Ictère par obstruction

Dans la majorité des cas le premier signe est une douleur qui a les caractères de la colique hépatique et qui peut être accompagnée de nausées ou de vomissements. Dans environ la moitié des cas cette douleur est suivie d'une fièvre à 38 - 39°C, souvent précédée de frissons. L'ictère apparaît assez souvent dans les 24 à 48 H suivant le début de la douleur. Cette succession douleurs - fièvre - ictère en moins de 48 H est très caractéristique. L'ictère est de type cholestatique associé à des urines foncées et parfois des selles décolorées. Il peut regresser rapidement et récidiver. Dans 10 à 15 % des cas l'ictère est isolé et survient sans être précédé de douleur ou de fièvre.

L'examen peut montrer une hépatomégalie modérée dans environ la moitié des cas. La vésicule biliaire est rarement palpable.

- Angiocholite aiguë

L'angiocholite se traduit principalement par des frissons et une ascension de la température à 39-40°C. La fièvre persiste de quelques heures à 1 ou 2 jours, puis diminue rapidement. Il existe une douleur de l'hypochondre droit, voire une défense et dans les formes sévères les accès peuvent se répéter plusieurs fois. Une bactériémie est constamment présente et une septicémie peut survenir. Il peut s'y associer un collapsus cardio-vasculaire ou une insuffisance rénale avec oligurie ou anurie.

3.2.2. Le diagnostic et les examens complémentaires :

- Les signes biologiques

La numération formule sanguine montre une hyperleucocytose avec polynucléose qui peut dépasser 20.000 / mm³ dans les formes avec angiocholite sévère.

Les tests hépatiques montrent fréquemment une élévation des phosphatases alcalines et dans 80 % des cas une élévation modérée des transaminases (< 6 x N). Une forte augmentation des transaminases entre 10 et 20 x N peut parfois être observée.

Des hémocultures doivent être systématiques pour tenter d'isoler le germe et déterminer la sensibilité aux antibiotiques.

- L'imagerie

L'ASP : Il peut montrer des calculs vésiculaires calcifiés.

L'échotomographie : En cas d'ictère l'échotomographie montre une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques ou de la voie biliaire principale dans environ 80 à 90 % des cas. Le diagnostic ne peut être écarté avec certitude si les voies biliaires ont un calibre normal, surtout dans les premiers jours de l'ictère. Le calcul n'est visible que dans 15 à 35 % des cas.

Le scanner : Il peut fournir les mêmes renseignements et a parfois une meilleure sensibilité pour détecter les calculs cholédociens.

La cholangiographie IRM ou bili-IRM utilisant l'eau stagnante (bile), qui apparaît hyper intense sur des séquences pondérées en T2, paraît intéressante car il s'agit d'une technique non invasive. Dans des mains expertes, elle a une sensibilité et une spécificité diagnostique équivalente à celle de la cholangiographie rétrograde endoscopique.

La cholangiographie rétrograde endoscopique : Elle est nécessaire dans la plupart des cas pour le diagnostic montrant des calculs avec des images claires, arrondies ou irrégulières dans la lumière du cholédoque ou dans l'ampoule de Vater. Si elle confirme le diagnostic elle doit être suivie rapidement d'un traitement chirurgical ou endoscopique (sphinctérotomie endoscopique).

4. TRAITEMENT DE LA LITHIASE BILIAIRE :

4.1. LITHIASE VESICULAIRE :

4.1.1. Cholecystectomie chirurgicale :

La cholecystectomie représente le traitement chirurgical de la lithiase vésiculaire et de ses complications. Il est exceptionnel de réaliser une ablation des calculs après ouverture de la vésicule (cholécystendèse), complétée au besoin par un drainage externe de la vésicule.

. **L'imagerie per-opératoire :** Au cours de toute cholécystectomie, une exploration radiologique de la voie biliaire principale est nécessaire pour chercher les calculs car des calculs de la voie biliaire principale sont présents dans 5 à 10 % des cas. S'il existe un ictère ou des signes cliniques ou biologiques d'angiocholite, des calculs du cholédoque sont retrouvés dans presque 50 % des cas. L'opacification des voies biliaires est effectuée au moyen d'un drain introduit dans le canal cystique ; cet examen permet également de s'assurer qu'il n'y a pas eu de plaie des voies biliaires.

. **La cholécystectomie :** Est habituellement réalisée sans drainage biliaire ; on se contente de suturer le cystique après avoir retiré la vésicule. Cette intervention nécessite une hospitalisation de 4 à 8 jours et une convalescence de 3 à 4 semaines.

. **Les indications sont les suivantes :**

- . la lithiase vésiculaire compliquée de cholécystite aiguë
- . la cholécystite chronique

. la lithiase vésiculaire symptomatique responsable de coliques hépatiques fréquentes

. **Mortalité et Morbidité :** La mortalité de la cholécystectomie isolée pour lithiase dépend de l'âge. Elle est inférieure à 0,1 % avant 60 ans, mais peut atteindre 5 à 10 % après 75 ans s'il existe des facteurs de risque associés.

La morbidité est représentée par les abcès et les plaies des voies biliaires.

4.1.2. Cholecystectomie par coelioscopie :

La cholécystectomie par coelioscopie tend à remplacer la cholécystectomie chirurgicale traditionnelle. Elle est effectuée sous anesthésie générale après création d'un pneumo-péritoine. La cholécystectomie est ensuite réalisée comme au cours d'une intervention traditionnelle, la vésicule étant extraite par le trocard servant à l'introduction de l'endoscope.

Une opacification de la voie biliaire principale est possible, soit avant l'ablation de la vésicule, soit après l'ablation de la vésicule et en cas de calculs cholédociens une tentative d'ablation peut être faite par coelioscopie. En cas d'échec on peut avoir recours soit à une laparotomie, soit à une ablation secondaire des calculs par sphinctérotomie endoscopique.

Les avantages principaux de la cholécystectomie coelioscopique sont :

- . le raccourcissement de la durée d'hospitalisation (2 à 3 jours)
- . l'absence de douleur post-opératoire
- . la reprise immédiate du transit et de l'alimentation
- . la reprise rapide d'une activité normale

Cette méthode nécessite une excellente formation à la chirurgie biliaire et à l'endoscopie. La mortalité et surtout la morbidité ne semblent pas supérieures à celles de la chirurgie traditionnelle lorsqu'elle est effectuée par un chirurgien entraîné.

4.1.3. Traitement médical :

• **Les produits.** La dissolution des calculs vésiculaires cholestéroliques peut être obtenue par l'administration de 2 acides biliaires : l'acide chénodésoxycholique (Chenodex) et l'acide ursodéséxycholique (Ursolvan, Délursan). Ils sont administrés per-os.

La posologie est de 15 mg/kg/J pour l'acide chénodésoxycholique et de 8 à 10 mg /kg/J pour l'acide ursodéséxycholique.

• **Mécanisme d'action.** Il consiste en une diminution de la sécrétion biliaire du cholestérol qui permet une désaturation de la bile et une dissolution progressive du cholestérol des calculs. Certains arguments suggèrent que l'association d'acide chénodésoxycholique et d'acide ursodéséxycholique pourrait être plus efficace.

• **Les indications.** La dissolution des calculs ne peut être obtenue que si :

- . ils ne sont pas calcifiés (calculs "radio transparents")
- . la vésicule est fonctionnelle, c'est-à-dire opacifiée par cholécystographie orale ou par échotomographie après repas
- . les calculs ont une taille inférieure à 15 mm

• **Les résultats.** La durée nécessaire pour obtenir la dissolution est d'environ 6 mois si les calculs ont moins de 5 mm, un an pour les calculs de 5 à 10 mm et deux ans pour les calculs de 10 à 15 mm. Une dissolution est alors obtenue dans environ 60 % des cas et dans 70 à 80 % si les calculs ont moins de 5 mm. Ce résultat est lié au fait que 20 % environ des calculs sont en fait pigmentaires, donc résistants à la dissolution. Après dissolution il faut effectuer une surveillance échographique régulière car après l'arrêt du traitement une récurrence est observée de l'ordre de 10 % par an et de 50 % à 5 ans.

- **Les effets secondaires.** Ils sont observés principalement avec l'acide chénodésoxycholique. Il s'agit d'une diarrhée et d'une élévation des transaminases. En cas de survenue ils justifient l'arrêt ou au moins une diminution de posologie.

Ce traitement est actuellement totalement abandonné sauf dans quelques cas très particuliers.

4.1.4. Lithotritie extracorporelle :

- **Technique.** La lithotritie extracorporelle consiste à fragmenter les calculs au moyen d'un appareil générateur d'ondes de choc situées à l'extérieur du corps. Les ondes de choc sont émises au moyen d'un système électro-hydraulique, ultrasonore (appareil EDAP utilisé à GRENOBLE) ou électromagnétique. Elles sont transmises à travers une couche d'eau jusqu'à la peau du patient et focalisées sur le calcul au moyen d'un réflecteur elliptique ou sphérique. Dans le cas de l'appareil EDAP, les ondes sont émises à la fréquence de 1 à 2 par seconde. Une fragmentation peut être obtenue en 30 à 60 minutes en moyenne. L'anesthésie générale n'est pas nécessaire, mais l'anesthésie légère est souvent utilisée.

- **Indications et résultats.** Les indications sont principalement les calculs uniques ou peu nombreux, c'est-à-dire moins de 3 à 4), non calcifiés et d'une taille inférieure à 3 cm dans une vésicule fonctionnelle. Ces indications sont donc identiques à celles du traitement dissolvant. Après fragmentation un traitement complémentaire par les acides biliaires doit être effectué pour obtenir la dissolution des fragments. Dans les meilleurs cas, une disparition complète des calculs est obtenue chez plus de 80 % des malades en un an. Le succès dépend de la sélection des patients et le nombre de candidats est de l'ordre de 10 à 15 % des patients ayant une lithiase symptomatique. Le risque de récurrence est identique à celui observé après traitement médical simple.

Ce traitement est actuellement uniquement réservé à quelques cas exceptionnels.

4.1.5. Dissolution de contact :

La dissolution de contact consiste à injecter directement dans la vésicule biliaire par voie trans-cutanée ou par voie endoscopique un solvant des calculs. Le solvant le plus utilisé est le méthyltertbutyléther. La vésicule est repérée par radioscopie ou par échographie et un cathéter est introduit au moyen d'un guide ; l'extrémité de ce cathéter doit être le plus près possible du calcul. Le solvant est introduit par voie manuelle ou au moyen d'une pompe automatique. La durée nécessaire pour obtenir une dissolution complète varie de 6 à 48 heures selon la taille du calcul. Des effets secondaires à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, voire plus sévères (cholépéritoine ou hémolyse intravasculaire) peuvent être observés.

4.2. LITHIASSE CHOLEDOCIENNE :

4.2.1. Traitement chirurgical :

Les calculs peuvent être retirés après incision du cholédoque sur 2 à 3 cm (cholécotomie). La vacuité du cholédoque est alors vérifiée par une exploration endoscopique (cholécoscopie) :

celle-ci permet dans près de 10 % des cas de retrouver des calculs non détectés par l'opacification radiologique. Le cholédoque est ensuite refermé et un drainage biliaire externe est réalisé. Ce drainage est effectué soit par un drain en T de Kehr, soit par un drain transcystique. Le drainage a pour but de permettre la cicatrisation des sutures biliaires qui ne sont pas immédiatement étanches et de permettre un nouveau contrôle radiologique des voies biliaires à la recherche d'un calcul résiduel avant ablation du drain.

La réalisation d'une anastomose bilio-digestive cholédocoduodénale habituellement est justifiée s'il existe de nombreux calculs dans une voie biliaire large chez un malade âgé. La sphinctérotomie chirurgicale n'est justifiée que s'il existe un calcul enclavé dans le bas cholédoque.

Après drainage de la voie biliaire principale la perte de bile doit être compensée surtout chez le sujet âgé. Une cholangiographie post-opératoire par le drain est réalisée autour du 10ème jour post-opératoire et ensuite s'il n'existe pas de calcul résiduel le drain est retiré.

La mortalité de l'intervention chirurgicale en cas de lithiase cholédocienne associée à une lithiase vésiculaire est plus élevée qu'en cas de cholécystectomie pour lithiase vésiculaire simple. Elle est de 0,5 à 2 % selon l'âge du malade.

Certaines équipes parviennent à réaliser le traitement chirurgical complet sous coeliochirurgie avec en cas d'échec une conversion en laparotomie. Les premiers résultats montrent des résultats équivalents à la chirurgie classique avec un taux de conversion en laparotomie voisin de 10 %.

4.2.2. Sphinctérotomie endoscopique :

- **Technique.** Elle est réalisée sous duodénoscopie après cholangiographie rétrograde. Cette manoeuvre est conduite sous contrôle radiologique. La section partielle du sphincter d'Oddi permet d'élargir l'orifice de la papille. Les calculs peuvent s'évacuer spontanément ou être extraits au moyen d'une sonde introduite dans le cholédoque, si besoin après avoir été fragmentés, soit par lithotritie mécanique, soit éventuellement par lithotritie intracorporelle de contact.

- **Résultats et complications.** Le taux de succès est d'environ 85 %, les échecs étant dus à des difficultés techniques liées à l'anatomie de l'ampoule de Vater ou à la grande taille des calculs. Les calculs supérieurs à 20 mm, difficiles et impossibles à extraire nécessitent une fragmentation préalable par lithotritie extracorporelle.

Les complications sont : l'hémorragie, la pancréatite aiguë et l'angiocholite, observées dans environ 10 % des cas. La mortalité globale est de 1 %, mais plus élevée chez les personnes âgées.

A distance de la sphinctérotomie on peut observer une sténose de la papille, une récurrence des calculs, une angiocholite, une cholécystite aiguë. L'incidence est de l'ordre de 5 à 10 % par an. Elle ne justifie pas, surtout lorsque le risque opératoire est élevé, une cholécystectomie de principe. Une aérobilie radiologique est fréquente après sphinctérotomie.

- **Indications.** Les principales indications sont :

- . la lithiase cholédocienne symptomatique chez les sujets âgés, chez qui l'intervention chirurgicale est contre-indiquée, comportant un risque opératoire élevé
- . les autres contre-indications du traitement chirurgical

- . l'angiocholite aiguë grave où la sphinctérotomie endoscopique permet un drainage biliaire et une intervention ultérieure ; elle est possible et utile dans de meilleures conditions.
- . la pancréatite aiguë biliaire grave
- . la lithiase cholédocienne résiduelle ou récidivée après cholécystectomie chirurgicale.

4.2.3. Autres méthodes :

La dissolution de contact notamment par le méthyltertbutyléther a été tentée dans quelques cas de calculs cholédociens mais le taux de succès de cette méthode est faible et elle est pratiquement abandonnée.

La lithotritie extracorporelle peut être nécessaire après échec de tentative d'ablation après sphinctérotomie endoscopique et éventuellement lithotritie mécanique ou lithotritie électrohydraulique intracorporelle.

LES HEPATITES VIRALES

JP ZARSKI

Les hépatites virales sont essentiellement dues à 5 virus : A, B, C, D et E. Les virus A et E entraînent uniquement des hépatites aiguës et les virus des hépatites B, C et D entraînent des hépatites aiguës et chroniques.

1. DONNEES VIROLOGIQUES :

Les caractéristiques de ces virus sont très différentes. Elles sont relativement bien connues pour les virus A, B et D, mais sont mal connues pour les virus C et E identifiés plus récemment (tableau 1).

Tableau 1 - Caractéristiques des virus A, B, D, C et E

	A	B	D	C	E
Famille	picornavirus	hépadnavirus	viroïde	flavivirus	calcivirus
Taille (nm)	27	42	35	80	33
Génome	ARN	ARN	ARN	ARN	ARN
Nucléotides	7 500	3 200	1 700	10 000	7 600
Enveloppe	-	+ (AgHBs)	+ (AgHBs)	+	-
Virions/ml	10 ⁵	10 ⁸	10 ¹⁰	10 ⁴	?
Durée de la virémie	brève	prolongée ou chronique	prolongée ou chronique	prolongée ou chronique	brève
Virus dans les fèces	+	-	-	-	+
Virus dans les sécrétions	-	+	?	?	-

1.1. LE VIRUS DE L'HEPATITE A (VHA) :

Le virus de l'hépatite A est un virus à ARN de 27 nm, sans enveloppe, appartenant à la famille des picornavirus, dont fait aussi partie le virus de la poliomyélite. La virémie est brève et faible. Les particules virales sont éliminées dans les selles au début de l'infection pendant 10 jours. Les antigènes viraux ne sont pas détectables dans le sérum. Les anticorps anti HAV sont détectables rapidement dès l'apparition des symptômes et persistent de nombreuses années. L'IgM anti-HAV apparaît précocement et persiste quelques mois.

1.2. LE VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB) :

Le virus de l'hépatite B appartient à la famille des hépadnavirus qui sont des virus hépatotropes à ADN. Son génome est un ADN de 3,2 Kb, circulaire, double brin comportant un brin court et un brin long de longueur variable. Le génome contient 4 phases de lecture appelées S, C, P et X.

- La région S code surtout pour la protéine majeure de l'enveloppe, c'est à dire l'antigène HBs appelé auparavant antigène australia.

- La région C code pour un polypeptide portant les déterminants antigéniques HBc et Hbe. L'antigène Hbe est détecté dans le sérum lorsqu'il existe une multiplication virale ; il ne s'agit pas d'une protéine structurale du virus, seul l'antigène HBc étant lié à la capsid virale.

- La région P code pour l'enzyme permettant la réplication virale, c'est-à-dire l'ADN polymérase et implique une étape de transcription inverse qui donne un ARN appelé pré-génome, lui-même transcrit en ADN.

- La région X code pour une protéine dont le rôle n'est pas parfaitement connu.

1.3. LE VIRUS DE L'HEPATITE D (VHD) :

Le virus de l'hépatite D ou virus delta est un virus unique, semblable aux viroïdes des plantes. Il s'agit d'un virus déficient qui dépend du virus de l'hépatite B pour sa multiplication. Son génome est un ARN circulaire simple brin de 1,7 Kb. Ce génome code pour une protéine : l'antigène delta. L'ARN et la protéine delta sont contenus dans une enveloppe constituée d'antigène HBs. L'injection d'immunoglobulines anti-HBs et la vaccination contre le virus de l'hépatite B sont donc protectrices.

1.4. LE VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC) :

Le virus de l'hépatite C est un virus enveloppé de 50 à 60 nm de diamètre, voisin des Flavivirus ou des Pestivirus. Son génome est un ARN simple brin d'environ 10 Kb. Le génome comporte des gènes codant pour des protéines de structure (capsid, deux glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2/NS1), et des gènes codant pour des protéines non structurales (NS2 à NS5). Les tests actuellement disponibles appelés ELISA de troisième génération utilisés pour la détection de l'anticorps anti-HCV utilisent d'une part, une protéine structurale de la capsid (c 33-c) et des peptides provenant des régions non structurales NS3, NS4 et NS5.

Le diagnostic est habituellement affirmé par la positivité d'un test ELISA, confirmé sur un 2ème prélèvement par un autre test ELISA. Seule la détection de l'ARN du virus de l'hépatite C par la méthode d'amplification génomique (polymerase chain reaction ou PCR) permet d'affirmer l'existence d'une multiplication virale. Cette détection peut être appréciée de façon qualitative et maintenant également quantitative, ce qui est important dans le suivi des patients sous traitement anti-viral. Il existe également des tests permettant la détermination de la souche virale infectante

appelée génotype ou sérotype. En pratique la détection de l'ARN du VHC par une méthode de PCR qualitative est utile pour le diagnostic et le suivi des malades sous traitement. La détection du génotype ou sérotype et de la charge virale devient indispensable avant de débiter un traitement.

1.5. LE VIRUS DE L'HEPATITE E (VHE) :

Le virus de l'hépatite E (VHE) est un virus non enveloppé de 32 à 34 nm, qui fait partie de la famille des calicivirus. Il s'agit d'un ARN mono-brin d'environ 7,6 Kb. Les particules virales peuvent être mises en évidence en microscopie électronique dans les selles des malades. Il existe un test sérologique ELISA permettant la détection des anticorps anti VHE.

2. EPIDEMIOLOGIE :

2.1. L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE A :

La transmission se fait par voie hydrique (eau et aliments contaminés par des matières fécales). L'infection est très fréquente dans les pays en voie de développement où elle touche la totalité de la population au cours de l'enfance. En Occident, c'est la cause la plus fréquente d'hépatite aiguë. Elle survient habituellement au cours de l'enfance ou chez l'adulte jeune, avant 30 ans. Elle peut réaliser des petites épidémies dans des collectivités. Avec l'amélioration de l'hygiène, l'âge moyen de survenue de la maladie a augmenté au cours des dernières années, la prévalence en France à 20 ans des anticorps anti-HAV étant de l'ordre de 10 %.

2.2. L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B :

L'infection par le virus de l'hépatite B est fréquente. Il existe en effet dans le monde 300 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite B.

Dans les régions hyperendémiques comme l'ASIE ou l'AFRIQUE NOIRE, la transmission du virus a lieu à la naissance ou dans l'enfance. Lorsque la mère est atteinte d'une infection chronique avec multiplication virale, le risque de transmission au nouveau-né est très important (90 %). Lorsque le nouveau-né est infecté, il devient le plus souvent porteur chronique (90 %).

Dans les régions de faible endémie comme l'EUROPE ou l'AMERIQUE DU NORD, l'infection touche moins de 10 % de la population. Chez les donneurs de sang, la prévalence de l'antigène HBs se situe entre 0,2 et 0,5 %.

La transmission se fait généralement à l'âge adulte, par voie sexuelle ou par le sang. L'infection touche donc surtout des groupes à risque : les homosexuels, les toxicomanes intraveineux, les hémodialysés, les hémophiles, le personnel de santé. L'hépatite B post-transfusionnelle est rare avec la recherche systématique chez les donneurs de l'antigène HBs et de l'anticorps anti-HBc ; elle représente 5 % des hépatites post-transfusionnelles.

2.3. L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE D :

L'infection est fréquente dans certaines régions où l'endémie de l'infection par le virus B est importante comme le bassin méditerranéen, l'EUROPE de l'Est et dans certains pays d'AMERIQUE LATINE et d'AFRIQUE NOIRE. L'infection est plus rare dans d'autres régions de forte endémie pour le virus de l'hépatite B comme la CHINE et l'ASIE du Sud-Est. En EUROPE de l'Ouest et en AMERIQUE du NORD elle atteint exclusivement les toxicomanes intraveineux et leurs partenaires sexuels.

2.4. L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C :

L'infection par le virus de l'hépatite C est fréquente. La prévalence de l'anticorps anti-HCV est environ de 5 % en ASIE et en AFRIQUE. En France, elle est actuellement inférieure à 0,3 % chez les nouveaux donneurs de sang et légèrement supérieur à 1 % dans la population générale. Il semble qu'au moins 75 % des sujets porteurs de l'anticorps anti-HCV sont atteints d'une infection chronique et que la majorité d'entre eux sont atteints d'une hépatite chronique.

L'infection est surtout transmise par le sang ou le matériel souillé par du sang contaminé. C'est la plus fréquente des hépatites post-transfusionnelles (90 %). Elle est également fréquente chez les toxicomanes intraveineux. Les formes sporadiques sont assez fréquentes. Le mode de contamination semble être surtout transcutané par du matériel contaminé. La transmission sexuelle semble possible, mais exceptionnelle. La transmission verticale mère/enfant est exceptionnelle. Il pourrait exister une transmission nosocomiale en particulier pour le matériel médical (endoscopique) non parfaitement décontaminé.

2.5. L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE E :

La transmission se fait par ingestion d'aliments ou d'eau de boisson contaminés par les matières fécales. L'infection pose un problème majeur de santé publique dans les régions en voie de développement comme l'INDE, l'ASIE du Sud-Est, l'AFRIQUE et l'AMERIQUE LATINE. Dans ces régions l'infection est responsable de grandes épidémies. L'ictère semble être particulièrement fréquent et grave chez les femmes enceintes.

3. HEPATITES VIRALES AIGUES :

Les principaux virus responsables d'hépatites aiguës en FRANCE sont les 5 virus précédemment cités. Les autres virus responsables sont les herpès virus qui habituellement entraînent des hépatites modérées et asymptomatiques. La prévalence de l'hépatite aiguë virale est de l'ordre de 1 cas pour 1000 habitants et par an. Cette hépatite est plus fréquente chez les sujets jeunes.

3.1. DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic est facilement évoqué devant l'apparition d'un ictère. Cependant les formes ictériques représentent moins de 10 % des cas et une hépatite virale aiguë doit être recherchée systématiquement devant un certain nombre de symptômes parfois trompeurs : syndrome grippal, asthénie, troubles digestifs, douleurs abdominales, céphalées, prurit, urticaire, arthralgies etc...

Tableau 2 - Diagnostic sérologique d'une hépatite virale aiguë

	IgM anti HAV	Ag HBs	IgM anti HBc	anti HCV	anti delta
Hépatite aiguë A	+	-	-	-	-
Hépatite aiguë B	-	±	+	-	-
Hépatite aiguë C	-	-	-	+ (tardif)	-
Hépatite aiguë delta	-	±	±	-	+ (tardif)
Hépatite aiguë E	-	-	-	-	-

Le diagnostic repose sur la notion de contagion, le dosage des transaminases qui sont habituellement très élevées entre 10 et 100 x N et des recherches sérologiques (tableau 2).

3.2. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

3.2.1. Hépatite aiguë A :

L'incubation est courte, de l'ordre de 2 à 4 semaines. L'hépatite A est le plus souvent asymptomatique (90 % des cas) et est presque toujours bénigne. Par contre, elle peut entraîner une hépatite fulminante dans 1 cas sur 1.000 chez l'adulte et 1 sur 10.000 chez l'enfant et ne devient jamais chronique. Le diagnostic est affirmé par la présence de l'anticorps anti-HAV de type IgM.

3.2.2. Hépatite aiguë B :

L'incubation est longue entre 6 semaines et 4 mois. L'hépatite aiguë B est le plus souvent asymptomatique (90 %). Une hépatite fulminante peut être observée dans 0,1 à 1 % des cas. L'hépatite peut devenir chronique dans environ 5 % des cas chez l'adulte.

Le diagnostic est :

- évoqué sur la notion de contagion et de groupe à risque
- affirmé par la présence de l'antigène HBs et/ou de l'anticorps anti-HBc de type IgM. La présence de ce dernier permet d'éliminer un portage chronique de l'antigène HBs.

La persistance de l'antigène HBs plus de 6 mois définit le passage à la chronicité et nécessite un bilan en milieu spécialisé et éventuellement un traitement anti-viral.

L'hépatite B fait partie des maladies sexuellement transmissibles et doit faire rechercher une autre maladie sexuellement transmissible associée comme le VIH.

3.2.3. Hépatite aiguë D :

Le virus D delta est responsable d'hépatites aiguës sous forme de co-infection (infection simultanée B et delta) ou de surinfection (infection delta chez un porteur chronique du virus de l'hépatite B).

Le diagnostic d'hépatite aiguë D repose sur la présence de l'antigène delta ou d'anticorps anti-delta dans le sérum. L'antigène HBs est habituellement positif dans la co-infection et la surinfection, mais dans certains cas il devient rapidement non détectable. L'anticorps anti-HBc de type IgM est positif en cas de co-infection et négatif en cas de surinfection.

L'hépatite grave est fréquente dans le cas de la co-infection. L'hépatite chronique delta est la règle dans le cas de la surinfection.

3.2.4. L'hépatite aiguë C :

L'incubation est de l'ordre de 4 à 6 semaines. L'hépatite aiguë C est généralement asymptomatique dans 90 % des cas.

Son diagnostic repose sur la notion de contagion et l'élimination des autres causes d'hépatite aiguë : absence d'IgM anti-HAV, d'antigène HBs, d'IgM anti-HBc, absence de prise de médicament hépatotoxique. L'apparition de l'anticorps anti-HCV est habituellement tardive, en moyenne 4 à 8 semaines après l'épisode aigu. Il faut faire systématiquement une recherche de l'anticorps anti-HCV lors de l'hépatite aiguë : la négativité de ce test et sa positivité ultérieure permettront de confirmer le diagnostic d'hépatite aiguë C. L'élévation des transaminases est habituellement modérée, mais n'est jamais grave. Cette hépatite devient chronique dans 75 % des cas au moins et expose au risque de cirrhose (20 %) puis de carcinome hépatocellulaire.

3.2.5. Hépatite aiguë E :

Elle est rare en Occident où elle touche exclusivement les voyageurs de retour de régions d'endémie. L'incubation est entre 2 et 3 semaines. Elle est souvent ictérique et s'accompagne de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées). Elle est habituellement bénigne mais peut être grave, en particulier chez la femme enceinte. L'hépatite E ne devient jamais chronique.

3.3. TRAITEMENT DES HEPATITES VIRALES AIGUËS :

3.3.1. Conduite pratique devant une hépatite virale aiguë :

L'hépatite virale aiguë est le plus souvent bénigne. Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité. Il faut simplement éviter tout médicament hépatotoxique dont le métabolisme pourrait être diminué et la toxicité augmentée.

Des mesures d'hygiène simples doivent être conseillées pour éviter la contamination de l'entourage. La source de contamination doit être déterminée. Une enquête familiale doit être réalisée dans tous les cas, car plusieurs personnes dans l'entourage peuvent être atteintes. Sans attendre le résultat des examens, il faut débiter une immuno-prophylaxie : injection d'immunoglobulines non spécifiques pour l'hépatite A + vaccination si nécessaire, injection d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs avec vaccination pour l'hépatite B et l'hépatite delta.

La survenue de troubles du comportement ou d'une somnolence ou d'un astérisis signent l'hépatite grave (fulminante) qui nécessite une hospitalisation en urgence en milieu spécialisé pour une éventuelle transplantation hépatique. La mesure du taux de prothrombine doit être systématique : s'il est inférieur à 50 % il s'agit d'une hépatite sévère et le malade doit être hospitalisé pour surveillance.

3.3.2. Vaccination :

- **L'hépatite A.** Depuis 1992 il existe un vaccin vivant atténué, disponible contre l'hépatite A (HAVRIX* 770). La vaccination comporte deux injections intra-musculaires faites à un mois d'intervalle et un rappel à 6 mois ou un an, puis tous les 10 ans. La tolérance est excellente. Une forme HAVRIX* 1440 est maintenant disponible ; elle ne nécessite qu'une seule injection avec un rappel à 6 mois puis également tous les 10 ans. Cette forme est préférentiellement utilisée chez l'adulte alors que la forme 360 est utilisée chez l'enfant. Une séroconversion est obtenue après deux injections dans plus de 99 % des cas.
- **L'hépatite B.** Le vaccin contre le virus de l'hépatite B est constitué d'antigène HBs. Les vaccins actuellement disponibles sont produits par génie génétique et contiennent un antigène HBs recombinant. Il existe actuellement deux posologies disponibles et deux schémas de vaccination selon le stade adulte ou enfant. La posologie du vaccin est de 10 ou de 20 µg; Chez l'adulte le schéma actuel utilise la posologie de 20 µg : 2 injections intra-musculaires faites à 1 mois d'intervalle et un rappel à 6 mois. Un rappel à 5 ans n'est pas nécessaire sauf chez les sujets à haut risque d'exposition (professionnels de santé, sujets susceptibles d'être transfusés massivement, entourage d'un sujet infecté, partenaire sexuel d'un sujet infecté). Dans ce cas, après le rappel, un contrôle sérologique des anticorps anti-HBs doit être effectué un à deux mois plus tard. Si le taux des anticorps anti-HBs est supérieur à 10 mUI/ml, aucun autre rappel n'est à prévoir. Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur à 10 mUI/ml, le libre choix est laissé au médecin pour réaliser un éventuel rappel de vaccination. Le schéma ancien utilisant 3 injections intra-musculaires, faites à un mois d'intervalle avec rappel à un an, peut être utilisé chez l'adulte immuno-déprimé.

Chez l'enfant la posologie habituelle est de 10 µg ; les deux schémas peuvent être utilisés et sont à intégrer au calendrier vaccinal. La tolérance est excellente avec une légère réaction locale dans 10 % des cas et une réaction fébrile dans moins de 1 %. Le vaccin n'est pas contre-indiqué chez la femme enceinte. L'efficacité est de l'ordre de 90 à 95 %. Une concentration d'anticorps anti-HBs protectrice (> 10 mUI/l) est obtenue deux à trois mois après le début de la vaccination ; pour obtenir une protection durable il faut un taux d'anticorps > 50 mUI/l. Si le taux d'anticorps obtenu est insuffisant, il faut faire une ou plusieurs injections supplémentaires.

Les sujets mauvais répondeurs sont : homme âgé de plus de 40 ans, hémodialysés, alcooliques chroniques et cirrhotiques.

La vaccination doit être systématique dans les groupes à risque et en particulier dans le personnel de santé : étudiants en Médecine, Médecins, Infirmières et personnels de laboratoires. Il est préférable de vérifier les marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B avant vaccination, en particulier l'anticorps anti-HBc. La vaccination est toutefois sans danger en cas de positivité de l'antigène HBs ou de l'anticorps anti-HBs.

- **L'immunisation passive.** La protection n'étant obtenue par la seule vaccination qu'après au moins deux mois, il est nécessaire de procéder à une immunisation plus rapide dans le cas d'un risque de contamination : entourage familial d'un malade ayant une hépatite aiguë B, nouveau-né de mère ayant une hépatite aiguë B ou porteuse chronique de l'antigène HBs, personne victime d'une possible inoculation du virus (blessure avec une aiguille souillée par exemple). Dans ces cas la vaccination doit être associée à une immunisation passive par une injection intra-musculaire d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs. Il est prudent de faire aussitôt que possible après la contamination ou à la naissance un prélèvement pour rechercher les marqueurs du virus de l'hépatite B et sans en attendre les résultats car simultanément une première injection de vaccin et une injection d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs (5 ml pour l'adulte, 0,3 ml / kg pour le nouveau-né) en deux points d'injection différents.

Il est actuellement possible de combiner la vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B (vaccin TWINRIX) qui associe une dose d'HAVRIX 770 et de GenHevac B 20 µg.

3.4. CONCLUSION :

Les hépatites virales aiguës sont fréquentes et le plus souvent anictériques ou asymptomatiques. Seule la prescription du dosage des transaminases permet le dépistage. Les recherches sérologiques virales simples permettent le diagnostic étiologique. Les deux complications, l'hépatite fulminante et l'hépatite chronique sont rares : la première est reconnue par la surveillance clinique, la deuxième nécessite toujours un contrôle à distance des transaminases pour apprécier leur normalisation. La persistance d'une élévation des transaminases après trois mois est suspecte, mais après six mois elle impose un bilan en milieu spécialisé, en particulier une biopsie hépatique.

4. LES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES :

L'hépatite virale chronique est définie biologiquement par la persistance d'une élévation des transaminases, plus de 6 mois après une hépatite aiguë virale. L'hépatite chronique est définie histologiquement par l'existence de lésions hépatiques associant un degré variable et en fonction du stade et de l'activité de la maladie, une nécrose hépatocytaire, un infiltrat inflammatoire constitué de cellules mononucléées et de fibrose.

Les hépatites virales chroniques peuvent évoluer vers la cirrhose avec un risque important de survenue d'un carcinome hépato-cellulaire. Il faut donc les diagnostiquer précocement pour les traiter. Des progrès importants ont été faits dans le traitement, en particulier avec l'INTERFERON.

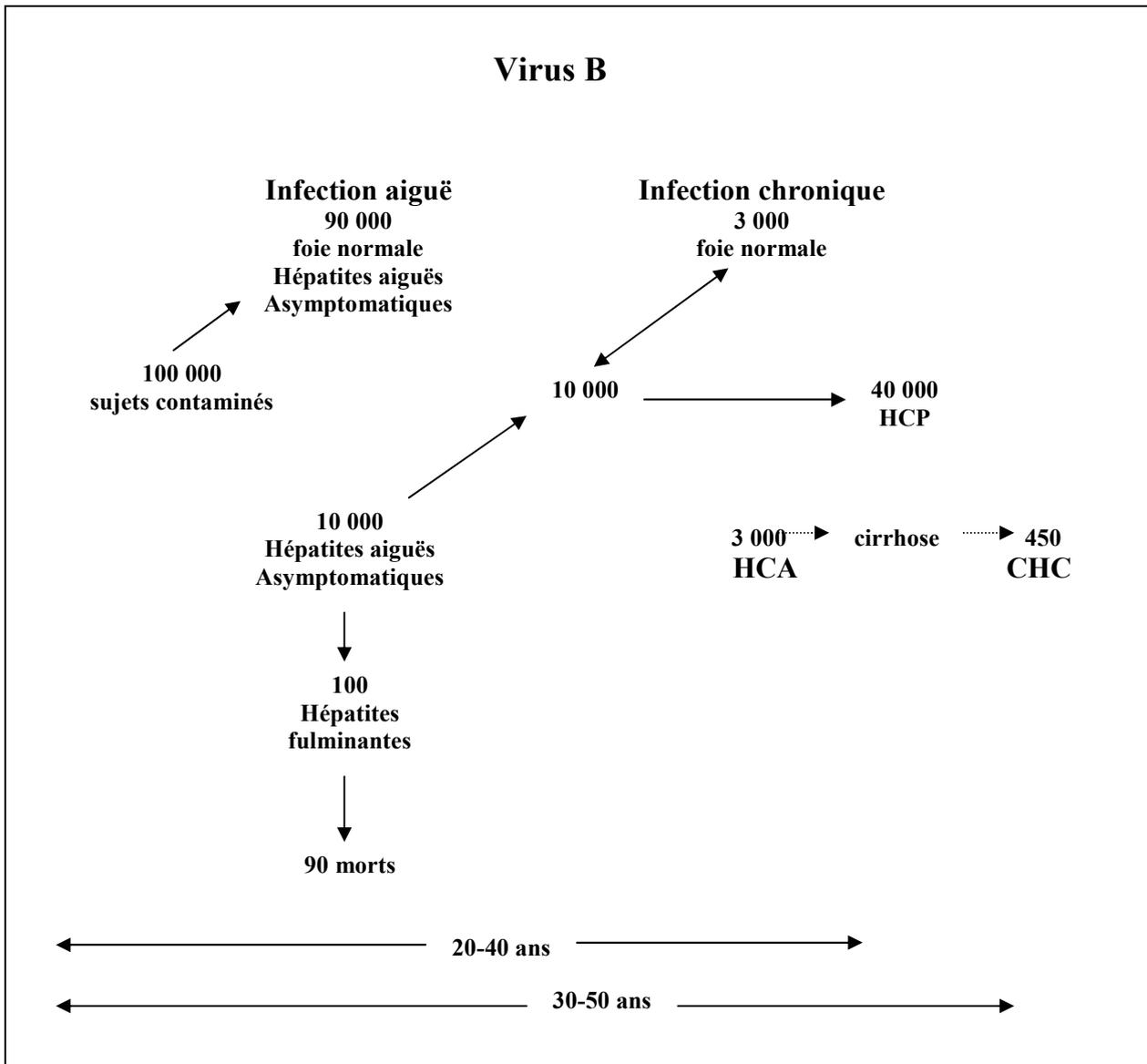


Figure 1 :

HCP : hépatite chronique persistante

HCA : hépatite chronique active

CHC : carcinome hépatocellulaire

Trois virus sont responsables chez l'homme d'hépatite chronique : le virus de l'hépatite B, de l'hépatite D et de l'hépatite C.

4.1. DIAGNOSTIC POSITIF :

Le symptôme le plus fréquent est l'asthénie, variable d'un malade à l'autre et variable dans le temps. Il existe parfois des douleurs de l'hypochondre droit, souvent modérées et intermittentes. Il n'est pas rare que la maladie soit découverte au stade de cirrhose lors d'une complication.

L'hépatite chronique est le plus souvent de découverte fortuite, à l'occasion d'un bilan sanguin systématique ou d'un don du sang.

L'examen clinique est le plus souvent normal. Parfois il existe une hépatomégalie, voire des signes d'insuffisance hépato-cellulaire ou d'hypertension portale lorsque le malade est au stade de cirrhose.

Les anomalies biologiques sont :

- l'élévation des transaminases retrouvée constamment et habituellement modérée entre 1 et 5 x N, prédominante sur les TGP.
- la GGT est habituellement modérément élevée entre 1 et 3 x N, de façon proportionnelle à celle des transaminases
- les phosphatases alcalines sont habituellement normales
- les gamma-globulines sont normales ou modérément élevées
- le taux de prothrombine n'est abaissé qu'en cas d'insuffisance hépatique due à une cirrhose.

Au total le diagnostic d'hépatite chronique est suspecté essentiellement sur la constatation d'une élévation prolongée des transaminases. Le diagnostic ne peut être affirmé que par la biopsie hépatique qui doit être systématique devant une élévation des transaminases persistant plus de six mois.

4.2. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

Les infections virales B, D et C sont responsables en FRANCE de plus de 90 % des hépatites chroniques. Le diagnostic étiologique repose essentiellement sur les sérologies virales (Tableau 3).

	Ag HBs	anti delta	anti HCV
Hépatite chronique B	+	-	-
Hépatite chronique B-D	+	+	-
Hépatite chronique C	-	-	+*

* Anti HCV positif dans 80% des cas

4.2.1. Hépatite virale chronique B :

Le diagnostic d'hépatite virale chronique B est suspecté si la recherche de l'antigène HBs (qui doit être refaite systématiquement après six mois d'évolution) reste positive. Le portage chronique est affirmé par l'absence d'anticorps anti-HBc de type IgM. On ne peut parler de portage « inactif » de l'antigène HBs qu'à 2 conditions :

- transaminases strictement normales lors de plusieurs bilans successifs
- absence de multiplication virale affirmée par l'absence d'ADN du VHB dans le sérum (par technique conventionnelle). En effet, la recherche de l'ARN virale par une technique PCR est toujours positive avec le plus souvent une charge virale inférieure à 10⁵ copies/ml.

Il faut toutefois savoir que même dans ces conditions il peut exister des lésions importantes de fibrose ou de cirrhose, constituées antérieurement et seule la biopsie du foie peut faire le bilan exact de la maladie. En outre, une réactivation bien qu'exceptionnelle de l'hépatite peut survenir, chez un porteur apparemment sain et asymptomatique de l'antigène HBs. L'absence de l'antigène HBe et la présence de l'anticorps anti-HBe n'éliminent pas forcément l'existence d'une multiplication du virus de l'hépatite B ; la recherche de l'ADN viral est plus sensible. Une multiplication virale avec ADN VHB détectable en l'absence d'antigène HBe peut en effet se voir dans le cas d'infection par un virus B "variant" ayant une mutation dans le génome. Ce type d'infection est particulièrement fréquent dans le bassin méditerranéen.

L'hépatite virale chronique B évolue schématiquement en 3 phases :

- **la première phase** est caractérisée par une forte multiplication virale (antigène HBe, ADN viral positif) et une faible activité biologique (transaminases peu élevées) et histologique (aspect d'hépatite chronique peu active ou persistante à la biopsie du foie. La dissociation entre la forte multiplication virale et la faible activité de l'hépatite est due à une faible réponse immunitaire avec une sorte de tolérance vis-à-vis des cellules hépatiques infectées.
- **la deuxième phase** qui survient en général dans un délai de quelques années est caractérisée par une augmentation de la réponse immunitaire avec une augmentation de l'activité de l'hépatite et une diminution de la multiplication virale. A cette phase les transaminases sont plus élevées et les lésions histologiques sont importantes. Cette phase de réaction immunitaire peut aboutir à une élimination des cellules hépatiques et sur le plan sérologique à une séroconversion HBe avec apparition de l'anticorps anti-HBe.
- **la troisième phase** est caractérisée par l'absence de multiplication virale détectable et l'absence d'activité. A ce stade il persiste un risque de réactivation de l'hépatite avec réascension des transaminases, réapparition de lésions histologiques d'activité.

Pendant cette troisième phase, surtout s'il existe une cirrhose, le risque de survenue d'un carcinome hépato-cellulaire est important. Une surveillance régulière chez ces patients des transaminases, des marqueurs viraux, de l'alpha-1-foetoprotéine et de l'échographie hépatique est nécessaire au moins tous les six mois.

4.2.2. Hépatite chronique B – D :

Son diagnostic repose sur la mise en évidence de la présence d'anticorps anti-delta dans le sérum et éventuellement en cas de multiplication de la présence d'IgM anti-delta dans le sérum ainsi que d'antigène delta dans le noyau des hépatocytes. La détection de l'ARN viral du virus delta est possible dans le sérum et dans le foie par hybridation, mais cette technique n'est pas disponible en routine. Habituellement l'infection par le virus delta inhibe la multiplication du virus de l'hépatite B : l'antigène HBe est négatif, l'anticorps anti-Hbe est positif et l'ADN du VHB est non détectable.

L'hépatite chronique B-delta peut -être sévère et évoluer rapidement vers la cirrhose, en particulier en cas de sur-infection. Le risque de carcinome hépato-cellulaire est identique à celui de la cirrhose post-hépatitique B. Enfin il y a très souvent infection concomitante en particulier chez le toxicomane, par les virus B, C et VIH.

4.2.3. Hépatite chronique C :

La recherche de l'anticorps anti-HCV est positive dans environ 70 % des cas d'hépatite chronique non-A non-B et surtout dans les hépatites chroniques non-A non-B post-transfusionnelles. En Occident, l'hépatite virale chronique C est la plus fréquente des hépatites virales chroniques. L'incidence de l'hépatite C post-transfusionnelle devrait diminuer de manière importante avec la recherche maintenant systématique de l'anticorps anti-HCV chez les donneurs de sang. L'hépatite virale chronique C est également fréquente chez les toxicomanes. Cette hépatite est souvent asymptomatique et ne se manifeste que par une élévation des transaminases qui peut être très modérée ou même fluctuer avec des périodes plus ou moins prolongées pendant lesquelles les transaminases sont normales. Ainsi, l'hépatite C est le plus souvent méconnue ou négligée et la maladie du foie est découverte au stade de cirrhose. L'hépatite virale chronique C évolue dans environ 20 % des cas vers la cirrhose.

4.3. TRAITEMENT DES HEPATITES VIRALES CHRONIQUES :

Le traitement des hépatites virales chroniques a fait quelques progrès depuis plusieurs années en raison de l'utilisation des molécules anti-virales : la VIDARABINE monophosphate qui n'est actuellement plus utilisée et l'INTERFERON α . Les résultats restent toutefois inconstants. Le traitement a pour objectif essentiel d'arrêter la multiplication virale, afin d'arrêter l'activité de l'hépatite chronique et de stabiliser les lésions. Il est donc logique de traiter l'hépatite chronique à un stade précoce, avant le stade de cirrhose.

4.3.1. Hépatite virale chronique B :

Un traitement est indiqué dans les formes actives biologiquement et histologiquement avec présence d'une multiplication du virus objectivée par la présence d'ADN VHB dans le sérum.

Le traitement est contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée, de thrombopénie (< 50 Giga / mm³) et neutropénie (< 1000 polynucléaires / mm³).

• L'objectif.

L'objectif du traitement anti-viral est d'arrêter la multiplication virale, condition nécessaire pour obtenir l'arrêt de l'activité biologique et histologique de l'hépatite chronique. On peut observer soit un arrêt de la multiplication du virus B avec disparition de l'ADN VHB, soit mieux encore une séroconversion HBe, soit mieux encore une séroconversion HBs.

• Médicaments

- **l'Interféron alpha.** L'interféron a un effet anti-viral sur l'infection par le virus de l'hépatite B par deux mécanismes : d'une part un effet anti-viral direct rapidement en inhibant les ARN viraux et en activant des enzymes anti-virales, d'autre part en améliorant l'efficacité de la réponse immunitaire en augmentant l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I et en stimulant l'activité des lymphocytes T helper et des cellules natural killer. L'interféron alpha est utilisé à la dose de 5 à 10 MU par voie sous-cutanée, administré 3 fois par semaines pendant quatre à six mois. L'interféron alpha permet d'obtenir une séroconversion dans le système HBe chez environ 20-30 % des malades et une disparition de l'antigène HBs chez un peu moins de 10 % des malades. Des essais thérapeutiques sont en cours avec la nouvelle forme d'Interféron retard, appelés Interféron pégylé.

Il existe un certain nombre de facteurs considérés comme prédictifs d'une mauvaise réponse au traitement : sujet âgé, porteur d'une cirrhose, infecté par le VIH ou porteur d'une forme mutée. Toutefois le principal facteur de réponse est le niveau de multiplication virale. Si la concentration d'ADN du VHB est inférieure à 100 pg/ml selon la technique Génostics Abbott, le taux de réponse est sensiblement supérieur à celui observé si la concentration est supérieure à 100 pg/ml.

Les effets secondaires principaux sont un syndrome pseudo-grippal constant et bénin apparaissant au moment des injections, une neutropénie et une thrombopénie plus rare et enfin des effets secondaires plus sévères, mais rares que sont les complications neuropsychiatriques et une dysthyroïdie.

- Les nouveaux analogues de nucléosides.

• *La Lamivudine :*

La Lamivudine, prescrite à la posologie de 100 mg/j soit 1 cp./j permet une négativation rapide de l'ADN du VHB sérique et une séroconversion de l'antigène HBe dans un peu moins de 20 % des cas après un an de traitement. Toutefois la durée du traitement avec cette molécule n'est pas connue et peut entraîner un échappement thérapeutique par mutation dans le gène de la polymérase dont la prévalence est d'environ 25% à 1 an mais plus de 55% à trois ans .

• *L'Adéfovir dipivoxyyl :*

Il s'agit d'un autre analogue de nucléoside prescrit à la posologie de 10 mg/jour soit 1 cp/jour. Il permet une séroconversion de l'antigène Hbe dans environ 12% des cas. Il peut surtout être utilisé en cas d'apparition d'échappement thérapeutique sous Lamivudine.

• *De nouvelles molécules* sont actuellement en cours d'essais thérapeutiques comme l'Entécavir, l'Emtricitabine et la Clévudine.

• **Transplantation hépatique.** La transplantation hépatique est indiquée en cas de cirrhose sévère, mais pose le problème de la récurrence virale sur le foie transplanté. Le risque est surtout très élevé lorsqu'il existe une multiplication virale avec ADN VHB détectable dans le sérum avant la transplantation. La présence de l'ADN VHB avant transplantation est en soi donc une contre-indication à la transplantation hépatique. L'infection du greffon peut entraîner une hépatite aiguë parfois sévère, voire fulminante ; elle entraîne le plus souvent une hépatite chronique évoluant rapidement vers la cirrhose. Le traitement par Interféron ou Lamivudine avant transplantation

pourrait dans certains cas retarder l'infection du greffon après transplantation. Surtout l'utilisation systématique de gamma-globulines anti-HBs après la transplantation retarde l'infection du greffon : il faut obtenir en permanence un taux d'anticorps supérieur à 500 mUI/l pour obtenir une bonne protection. Les nouveaux analogues de nucléosides telles la lamivudine peuvent être utilisées en cas de récurrence virale B.

4.3.2. Hépatite chronique D :

Seul l'interféron alpha semble avoir une certaine efficacité dans le traitement de l'hépatite chronique D. Les critères d'efficacité sont toutefois difficiles à réunir car les marqueurs de réplication sont peu disponibles comme l'antigène delta sérique ou l'ARN delta par hybridation. La réponse observée avec l'Interféron alpha est inconstante, souvent partielle et transitoire. L'interféron doit être utilisé à des doses plus élevées (environ 10 MU 3 fois / semaine) et pendant une durée plus longue (au moins de douze mois) que dans l'hépatite chronique B.

La transplantation hépatique est indiquée au stade de cirrhose sévère. L'infection par le virus delta peut récidiver sur le greffon, mais en général n'entraîne ni hépatite aiguë, ni hépatite chronique ou alors de façon plus retardée.

4.3.3. Hépatite chronique C :

Le traitement repose sur l'association de l'Interféron α recombinant retard, appelé Interféron pégylé, prescrit habituellement à la posologie de 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en une seule injection par semaine, et de la Ribavirine qui est un analogue de nucléoside (800 à 1200 mg/j soit 4 à 6 cp/j) selon le poids du malade. La durée de traitement est de six mois pour les patients ayant un génotype 2 et 3 ; par contre la durée de traitement est de 12 mois pour les patients ayant un génotype 1. Ce traitement permet une réponse biochimique et virologique durable, c'est-à-dire une normalisation des transaminases et une négativation de l'ARN du VHC par la technique PCR dans un peu plus de 50 % des cas. La réponse biochimique et virologique durable est toujours associée à une amélioration histologique. Les deux facteurs favorables de réponse sont l'existence d'un génotype non 1 et une faible charge virale. Chez les malades devant être traités 6 mois, une PCR doit être réalisée en fin de traitement pour apprécier l'efficacité thérapeutique. Chez les malades ayant un génotype 1, on réalise habituellement une charge virale après 12 semaines de traitement. Si la diminution de la charge virale n'est pas supérieure ou égale à 2 Logs par rapport à celle réalisée avant traitement, les chances de succès thérapeutiques sont extrêmement faibles. Le traitement ne sera donc poursuivi que si l'on souhaite obtenir un effet suspensif sur l'évolution de la fibrose.

Chez les malades rechuteurs, après une première cure d'Interféron α prescrite seule, pendant une durée de 6 ou de 12 mois, le traitement doit aussi être l'association Interféron pégylé + Ribavirine prescrite à la même posologie et pendant la même durée que dite précédemment. Chez les malades rechuteurs ou non répondeurs à la bithérapie ou à l'association Interféron + Ribavirine, aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité : des protocoles sont actuellement en cours testant une trithérapie avec l'amantadine ou utilisant l'Interféron pégylé seul à visée suspensive sur l'évolution de la fibrose.

La transplantation hépatique est indiquée en cas de cirrhose compliquée d'une insuffisance hépato-cellulaire sévère, d'une ascite ou d'une hypertension portale mal maîtrisée. Toutefois l'infection par le virus de l'hépatite C semble pouvoir récidiver sur le greffon avec, à un an, une hépatite chronique chez environ 40% des malades. L'évolution ensuite reste mal connue.

En cas de récurrence virale C sur le greffon, il est possible d'utiliser l'association Interféron - Ribavirine pendant 6 mois, puis la Ribavirine seule, ce qui permettrait de réduire le pourcentage de réinfection virale.

HEPATOPATHIE ALCOOLIQUE NON CIRRHOTIQUE

J.P. ZARSKI

La consommation excessive d'alcool est une cause majeure d'hépatopathie. L'alcool est métabolisé essentiellement par l'hépatocyte. La relation foie et alcool est des plus imprévisibles : après 10 ans d'une consommation quotidienne de plus de 100 g d'alcool par jour, seul un tiers environ de ces alcooliques aura une maladie chronique sérieuse du foie et la majorité, pour des raisons encore obscures, gardera un foie intact. L'inégalité des individus devant l'hépatotoxicité de l'alcool explique la difficulté de fixer un seuil de consommation dangereuse. La toxicité de l'alcool est sûrement augmentée par des facteurs environnementaux, parmi lesquels les désordres nutritionnels ou les rencontres avec les virus hépatotropes. Toutefois il est certain que le risque de survenue d'hépatopathie est d'autant plus élevé que la consommation d'alcool est forte.

1. DONNEES GENERALES :

1.1. EPIDEMIOLOGIE DES MALADIES ALCOOLIQUES DU FOIE :

1.1.1. Prévalence et consommation alcoolique :

Chez un buveur déclarant consommer plus de 80 g d'alcool pur par jour soit 1 litre de vin à 10°, le foie est normal dans 10 à 30 % des cas, il existe une stéatose dans 20 à 50 %, une hépatite alcoolique dans 10 à 30 % et une cirrhose avec ou sans hépatite chronique dans 10 à 30 % des cas. La variabilité est donc extrême. Le risque de développer une cirrhose s'accroît avec la quantité d'alcool consommée : ce risque s'élève dès 40 g d'alcool /j et croît encore de façon exponentielle.

1.1.2. Inégalité des individus devant l'hépatotoxicité de l'alcool :

Plusieurs facteurs annexes jouent un rôle dans le développement de la maladie hépatique. Ces facteurs associés sont les suivants :

- **Le sexe féminin**

C'est un facteur prédisposant majeur car la femme pour une quantité égale au poids corporel développe une cirrhose plus rapidement et plus fréquemment que l'homme.

- **La malnutrition ou la dénutrition**

Elle est fréquemment associée à l'abus de boissons alcoolisées et paraît être un facteur aggravant.

- **Les autres facteurs**

- Facteurs génétiques : ils sont *a priori* envisageables mais aucun d'entre eux étudiés jusqu'à présent n'apparaît augmenter le risque de cirrhose (groupe HLA, isoenzymes du métabolisme de l'alcool, gènes du collagène).

- Mode de consommation excessive : Intermittente ou chronique.

- Type de boisson consommée. ?
- Infections par des virus hépatotropes : elles pourraient favoriser le développement de la cirrhose en particulier le virus de l'hépatite B mais peut être également le virus de l'hépatite C.

1.2. METABOLISME DE L'ETHANOL:

Environ 80 à 90 % de l'alcool ingéré est métabolisé par le foie. Deux étapes d'oxydation successives conduisent à la formation d'acétate qui est alors dégradé par le cycle de Krebs.

1.2.1. Première étape : de l'éthanol à l'acétaldéhyde :

Cette étape est sous la dépendance de deux voies principales : l'alcool déshydrogénase et le MEOS, et de deux voies accessoires, la catalase et le système radicalaire.

L'alcool déshydrogénase (ADH) est une enzyme cytosolique dont il existe en fait huit iso-enzymes. Le MEOS (microsomal ethanol oxidizing system) est un système microsomal comportant en particulier une cytochrome P-450 qui possède une affinité très élevée pour l'éthanol. Le MEOS est surtout localisé dans les hépatocytes centrolobulaires et possède la particularité d'être induit par l'alcool. Cette induction est réputée être responsable de l'accélération de la clairance plasmatique de l'alcool chez le consommateur excessif chronique.

Les deux voies accessoires sont la catalase qui est une enzyme de l'hème contenue dans les peroxysomes et le système radicalaire, générateur de radicaux libres, potentiellement toxiques, qui pourrait participer à l'atteinte hépatocytaire.

L'acétaldéhyde formée est un composé plus toxique que l'alcool qui en se liant à de nombreuses molécules plus ou moins stables pourraient entraîner les lésions alcooliques du foie.

1.2.2. DEUXIEME ETAPE : DE L'ACETALDEHYDE A L'ACETATE :

L'acétaldéhyde est oxydée en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) dont il existe deux iso-enzymes majeures localisée dans le cytosol et la mitochondrie. Le disulfirame (Espéral[®] ou TTDB3B4[®]) utilisé dans le traitement de l'alcoolisme est un inhibiteur de l'ALDH et la réaction antabuse après alcoolisation est due au passage brutal dans la circulation d'une grande quantité d'acétaldéhyde.

1.3. DEPISTAGE DE LA CONSOMMATION EXCESSIVE D'ALCOOL :

Le dépistage doit être précoce et à cet égard de nombreux indicateurs biologiques ont été proposés. Les deux principaux sont l'activité sérique de la gamma-glutamyl transférase (GGT) et la mesure du volume globulaire moyen (VGM).

• La GGT

Il s'agit d'une enzyme membranaire contenue dans de nombreux organes comme le rein, le pancréas et le foie. En cas d'alcoolisation excessive chronique l'activité sérique de l'enzyme s'élève au bout de 10 à 15 jours mais ne dépasse la limite supérieure de la normale que chez environ un buveur excessif sur deux. Sa sensibilité est donc d'environ 50 %. L'élévation, lorsqu'elle existe est modérée, ne dépassant guère 2 x N du moins tant que le foie est sain et est due à une induction enzymatique par l'alcool ingéré chroniquement.

L'absence d'élévation de la GGT pourrait être due soit à une absence d'induction, soit à une activité basale particulièrement dense. Le sevrage alcoolique s'accompagne d'une diminution de GGT même chez les buveurs à GGT normale. La diminution est habituellement de l'ordre de 50 % en quinze jours. Il existe de grandes variations toutefois inter-individuelles. En cas d'hépatopathie associée, la sensibilité du marqueur s'améliore et passe à plus de 80 %. Cette amélioration de sensibilité est probablement liée au fait que s'additionnent deux causes d'élévations : l'alcool et l'hépatopathie. La spécificité de la GGT est médiocre, de l'ordre de 70 % en raison en outre du caractère ubiquitaire de l'enzyme : en effet cette enzyme s'élève non seulement dans toutes les hépatopathies surtout lorsqu'elles sont cholestatiques mais également en cas d'atteintes pancréatiques incluant le diabète, d'insuffisance cardiaque, d'hyperthyroïdie, de parasitoses comme la larva migrans et de traitements inducteurs enzymatiques comme les barbituriques.

• La macrocytose

Elle est définie par une VGM supérieur à 98 m³ et à des performances similaires en terme de sensibilité et de spécificité à celles de la GGT. Les raisons de son augmentation sont mal expliquées mais pourraient être incriminées une carence en folate ou un trouble de leur métabolisme.

• Les indicateurs en cours d'étude

D'autres indicateurs sont actuellement testés mais dont la sensibilité et la spécificité ne semblent pas supérieures à celles de la GGT.

2. LES HEPATOPATHIES ALCOOLIQUES :

Une alcoolisation chronique peut entraîner les trois maladies alcooliques du foie suivantes : la stéatose hépatique, l'hépatite alcoolique et la cirrhose. Ces lésions, de définition exclusivement anatomopathologique, témoignent de la sensibilité particulière de l'individu à l'hépatotoxicité de l'alcool.

Les points importants sont :

- les hépatopathies alcooliques sont très souvent peu symptomatiques
- l'absence de parallélisme anatomoclinique
- les anomalies biologiques des hépatopathies alcooliques ne permettent généralement pas de diagnostic précis
- la biopsie hépatique reste l'examen essentiel qu'il convient de pratiquer chaque fois que cela est possible.

2.1. STEATOSE ALCOOLIQUE :

Elle est définie par l'accumulation de graisses histologiquement visibles dans les hépatocytes. C'est la manifestation la plus précoce et la plus commune de la maladie alcoolique du foie. Elle peut être isolée ou associée soit à une hépatite alcoolique soit à une cirrhose.

2.1.1. Clinique :

Les patients sont le plus souvent asymptomatiques. Il existe parfois des douleurs de l'hypochondre droit. Le signe clinique le plus fréquent est l'hépatomégalie isolée présente dans 75 % des cas. Il n'existe pas de signes d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale. Dans quelques cas de stéatose sévère, le tableau clinique est celui d'une cholestase ictérique.

2.1.2. Biologie :

• Transaminases

Il existe une augmentation modérée de l'activité des transaminases prédominant sur les ASAT (< 5N).

• Phosphatases alcalines et GGT

Les phosphatases alcalines sériques sont normales ou modérément augmentées. Il existe dans environ 80 % des cas une augmentation de l'activité sérique de la GGT qui dépasse le plus souvent 2N. Le T P et l'électrophorèse sont normaux.

• Lipides sériques

Il existe parfois une hyperlipidémie responsable d'une anémie hémolytique en raison du pouvoir détergent de certains lipides sur la membrane des érythrocytes. L'association stéatose-hyperlipidémie-anémie hémolytique est appelée syndrome de Ziève.

2.1.3. Examens morphologiques :

En échographie le foie se caractérise par une hyperéchogénicité diffuse (foie brillant) et en tomodynamométrie par des zones d'hypodensité diffuses. Ces zones peuvent être irrégulièrement réparties réalisant une stéatose hétérogène ou pseudotumorale.

2.1.4. Histologie :

Les lipides présents sous forme de grosses vésicules de triglycérides s'accumulent surtout dans la zone centrolobulaire. Rarement la stéatose est microvésiculaire caractérisée par des macrovésicules de moins de 1 mm de diamètre.

2.1.5. Evolution :

La stéatose ne prédispose pas à la survenue d'une cirrhose. Elle peut cependant en cas de poursuite de l'alcoolisation s'associer à une hépatite alcoolique, voire à une cirrhose.

2.2. HEPATITE ALCOOLIQUE :

Elle est une maladie inflammatoire, nécrosante et fibrosante pouvant survenir sur foie sain, sur foie fibreux ou sur cirrhose. Sa prévalence est inconnue pour au moins deux raisons :

- Elle est souvent peu symptomatique et passe donc souvent inaperçue.
- Son diagnostic est strictement histologique.
-

2.2.1 Clinique :

L'hépatite alcoolique peut schématiquement se présenter sous deux formes : majeure et mineure :

- **Forme majeure.** Elle survient sur foie sain ou préalablement lésé. Cette forme est rare en France et plus fréquente chez les pays anglo-saxons. Le tableau clinique comporte une douleur abdominale et une fièvre modérée à 38°-38.5° pouvant faire évoquer une cholécystite ou une appendicite. L'ictère est fréquent et il existe une hépatomégalie ferme, régulière, sensible à la palpation. A ce tableau peut éventuellement s'associer une ascite et même une encéphalopathie.
- **Forme mineure.** C'est la forme la plus fréquente en France. Le diagnostic est difficile en raison de la pauvreté des signes fonctionnels spécifiques. Les douleurs abdominales et l'ictère sont rares, la température est discrètement élevée. Seule existe une hépatomégalie régulière, de consistance ferme, sensible à la palpation.

2.2.2. Biologie :

- **Transaminases.** Il existe une élévation de l'activité sérique des transaminases ASAT et ALAT avec un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1 dans 80 % des cas. Cette augmentation est en générale modérée, entre 2 et 5N. Une augmentation dépassant 10N doit faire rechercher un autre diagnostic. Il n'y a pas de corrélation entre l'élévation des transaminases et les lésions histologiques. La bilirubine est normale ou discrètement augmentée dans les formes mineures et plus franchement dans les formes majeures. Elle est à prédominance de bilirubine conjuguée.
- **Phosphatases alcalines et GGT.** Les phosphatases alcalines peuvent être élevées entre 2 et 3N et leur normalisation est lente. La GGT est élevée dans plus de 80 % des cas et dépasse 2N. Le T P est normal dans les formes mineures et abaissé dans les formes majeures.
- **Sur le plan hématologique.** Il existe une anémie modérée et surtout une hyperleucocytose à polynucléaires pouvant atteindre des chiffres élevés (30 000/mm³).

2.2.3. Examens morphologiques :

Il n'existe pas d'examen morphologique permettant le diagnostic de l'hépatite alcoolique, mais l'échographie voire la tomодensitométrie peuvent montrer la stéatose ou la cirrhose associée.

2.2.4. Histologie :

Les critères obligatoires pour le diagnostic sont :

- nécrose acidophile et/ou ballonnisation des hépatocytes

- infiltrat inflammatoire à polynucléaires dans la région centrolobulaire
- fibrose péri-cellulaire sinusoïdale et péri-sinusoïdale.

Les autres anomalies possibles sont :

Les corps de Mallory sont des globules hyalins éosinophiles composés probablement de filaments d'actine et de tubuline siégeant dans le cytoplasme des hépatocytes et retrouvés dans 50% des cas environ d'hépatites alcooliques. Ils ne sont pas pathognomoniques. D'autres lésions peuvent être observées comme une stéatose macrovésiculaire, une nécrose en pont, des mitochondries géantes, une fibrose péri-veinulaire. Cette fibrose autour des veines centrolobulaires aurait pour certains auteurs un caractère pronostique d'évolution ultérieure vers la cirrhose mais cette notion reste à confirmer.

2.2.5. Evolution de l'hépatite alcoolique :

• A court terme

Elle est conditionnée par la sévérité clinique initiale et par l'état du foie sur lequel elle survient, appréciés par un index pronostique comme celui de Maddrey. La mortalité de la forme majeure varie entre 25 et 60 % des cas, la mort étant liée à l'aggravation de l'insuffisance hépatocellulaire ou à la survenue d'un accident hémorragique.

Les critères péjoratifs d'évolution sont :

- cliniques : ascite, encéphalopathie, fièvre
- biologique : hyperbilirubinémie prolongée et importante, TP < 50 %, hémolyse liée à une acanthocytose
- anatomopathologiques : degré d'extension de la fibrose et de la nécrose, oblitération des veines sus-hépatiques, nombre élevé de corps de Mallory.

• A long terme

Elle dépend essentiellement de l'arrêt de l'intoxication alcoolique. En cas d'abstinence la fibrose se stabilise et peut même dans quelques cas régresser. Parfois les lésions d'hépatites alcooliques se pérennisent malgré l'arrêt de l'alcool. Le pronostic est alors défavorable. En cas de poursuite de l'intoxication, les lésions vont en s'aggravant et conduiront à la cirrhose.

2.3. CIRRHOSE ALCOOLIQUE :

Ce chapitre ne sera pas abordé dans ce cours mais fait l'objet d'un cours spécifique sur les cirrhoses.

3. DIAGNOSTIC :

Les problèmes diagnostiques sont de trois ordres :

3.1. AFFIRMER L'HEPATOPATHIE :

En l'absence de signes cliniques ou paracliniques, il est difficile d'affirmer l'hépatopathie. Il faut donc réaliser au moindre doute une biopsie hépatique qui seule permet de préciser l'hépatopathie en cause.

3.2. AFFIRMER L'ALCOOLISME :

L'interrogatoire du patient ou de son entourage permet parfois le diagnostic. Il peut toujours toutefois exister une autre cause d'hépatopathie. En l'absence de certitude obtenue par l'interrogatoire, certains signes cliniques ou biologiques permettent d'invoquer l'alcoolisme chronique.

- **Cliniques** : trémulations, sueurs, agitation, varicosités des pommets, rhinophyma, profession exposée, antécédents ou signes clinico-biologiques de complications extra-hépatiques de l'alcoolisme chronique
- **Biologiques** : les deux meilleurs marqueurs couplés restent GGT et macrocytose.

3.3. EXCLURE UNE AUTRE ETIOLOGIE D'HEPATOPATHIE :

3.3.1. Diagnostic différentiel de la stéatose :

La stéatose macrovésiculaire ou macrovacuolaire peut aussi se rencontrer au cours de l'obésité, du diabète, de la nutrition parentérale, de la dénutrition, des entéropathies inflammatoires, des courts-circuits intestinaux, de la régénération hépatique post-hépatectomie, de la corticothérapie ou au cours de l'hypercorticisme. La stéatose macrovésiculaire peut aussi accompagner une hépatopathie aiguë ou chronique virale, médicamenteuse, toxique ou métabolique en particulier la maladie de Wilson, ou même un foie cardiaque.

Il existe quelques rares stéatoses microvésiculaires comme la stéatose aiguë gravidique, les hépatites médicamenteuses (tétracyclines, amineptine, amiodarone, valproate de sodium) et le syndrome de Reye.

3.3.2. Diagnostic différentiel de l'hépatite alcoolique :

Deux situations peuvent être difficiles : l'hépatite alcoolique pseudo chirurgicale où il faut s'aider des données anamnestiques, cliniques, morphologiques et surtout anatomopathologiques et d'autre part les affections simulant histologiquement une hépatite alcoolique comme les hépatites médicamenteuses (maltéate de perexilline, cordarone, inhibiteurs calciques), la maladie de Wilson. Les hépatopathies secondaires à l'alimentation parentérale ou à une résection intestinale.

4. TRAITEMENT :

4.1. TRAITEMENT DE LA STEATOSE :

Il se borne à l'arrêt de l'intoxication. La stéatose et l'hépatomégalie régressent alors rapidement en 1 à 6 semaines.

4.2. TRAITEMENT DE L'HEPATITE ALCOOLIQUE :

- **Arrêt de l'alcool.** Celui-ci doit être définitif et il convient d'engager le patient dans un projet thérapeutique à long terme.
- **Repos.** Il est modulé en fonction de l'état clinique du malade.
- **Nutrition.** Il existe souvent une dénutrition qui aggrave la maladie. Un régime hypercalorique est souhaitable. En cas de forme majeure d'hépatite alcoolique, il faut éviter les apports protéiques d'acides aminés aromatiques qui peuvent précipiter ou aggraver une encéphalopathie hépatique et leur préférer les acides aminés branchés . La nutrition parentérale hypercalorique n'a pas fait la preuve de son efficacité.
- **Médicaments.** Plusieurs médicaments ont été utilisés avec des résultats variables. La corticothérapie paraît avoir un effet bénéfique à court terme dans les formes graves d'hépatite alcoolique aiguë (score de Maddrey > 32). Elle doit être débutée précocement dès le diagnostic posé à la posologie de 40 mg/j et poursuivie 28 jours. Les androgènes anabolisants pourraient avoir un effet bénéfique à long terme . L'adjonction d'une vitaminothérapie hydrosoluble B1 et B6 est systématique mais n'est bien sûr pas un traitement spécifique. De nouvelles molécules sont actuellement en cours d'essai thérapeutique, comme le Torental qui est un anti-TNF α .

5. CONCLUSION :

Les hépatopathies sont des complications fréquentes et graves de l'alcoolisme chronique. L'attitude de fond est surtout une prévention primaire visant à supprimer l'alcoolisme, mais est difficile, la prévention secondaire est basée sur la recherche de marqueurs biologiques afin de dépister rapidement les buveurs excessifs. La prévention tertiaire est la seule qui a permis d'obtenir des résultats concrets avec en arrière pensée l'éventualité d'une transplantation qui est maintenant à discuter chez l'alcoolique en cas d'insuffisance hépatocellulaire progressive ou d'hypertension portale menaçante.

CIRRHOSE

JP ZARSKI

La cirrhose du foie est un syndrome anatomopathologique correspondant à l'évolution naturelle de la plupart des maladies chroniques du foie.

- Elle est définie comme **une atteinte diffuse du foie** par un processus associant fibrose annulaire, nodules (macro et/ou micronodules) de régénération et bouleversement de l'architecture vasculaire.
- **Ces étiologies sont très diverses**, la plus fréquente étant toxique (alcool), puis infectieuses (virus des hépatites B et C), métaboliques (hémochromatose génétique) ou mécaniques (obstacles biliaires).

Sa traduction clinico-biologique est peu spécifique car les signes qui lui sont associés témoignent non de la cirrhose mais de ses complications (hypertension portale et insuffisance hépatocellulaire) ou de son étiologie.

- **Son évolution spontanée** se fait souvent vers le carcinome hépatocellulaire.

Le diagnostic de certitude d'une cirrhose ne peut être qu'anatomopathologique reposant sur des critères macroscopiques et microscopiques strictes. Il faut donc différencier dans la démarche diagnostique de ce syndrome les éléments qui lui sont directement imputables, des signes qui témoignent de sa cause, ou de ses complications.

1. DIAGNOSTIC POSITIF :

1.1 CLINIQUE :

Une hépatomégalie est présente, lorsque le foie est atteint d'une cirrhose hypertrophique ou partiellement d'une cirrhose atropho-hypertrophique et apparaît alors ferme mais non pierreux, à surface lisse ou grenue, micro ou macronodulaire et à bord inférieur dur et tranchant. L'absence d'hépatomégalie ne permet pas d'écarter le diagnostic car certaines cirrhoses conduisent à un foie atrophique non palpable.

La présence de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire a une grande importance pour le diagnostic : ictère, angiomes stellaires, érythrose palmaire, ongles blancs, hippocratisme digital, foëto-hépatique, astérixis, hypogonadisme, féminisation.

La présence de signes cliniques d'hypertension portale a également une grande importance pour le diagnostic : splénomégalie, ascite, circulation veineuse collatérale de type portocave.

1.2. BIOLOGIE :

Aucun test biologique ne permet de porter le diagnostic de cirrhose. Il existe donc des perturbations biologiques non spécifiques qui sont habituellement les suivantes :

Bilirubine normale ou augmentée, transaminases normales ou augmentées, phosphatases alcalines et gamma-glutamyl-transpeptidase normales ou augmentées, élévation polyclonale des immunoglobulines.

La prothrombine et d'autres facteurs de coagulation ainsi que l'albumine sérique sont normales ou diminuées, selon le degré d'insuffisance hépatocellulaire.

Il existe souvent une anémie modérée qui peut être plus sévère lorsque l'insuffisance hépatocellulaire est sérieuse en rapport généralement avec une acanthocytose. S'il existe un hypersplénisme on peut retrouver également une thrombopénie, une neutropénie généralement modérées mais parfois plus marquées.

1.3. IMAGERIE :

L'échographie abdominale doit être systématiquement effectuée si l'on suspecte le diagnostic de cirrhose. Celle-ci permet de préciser la taille du foie, ses contours qui sont souvent irréguliers en cas de cirrhose, ainsi que l'échogénicité du parenchyme qui est fréquemment discrètement hétérogène avec parfois un aspect micro voire macronodulaire. Aucun de ces signes n'est spécifique. Leur association à des signes d'hypertension portale (ascite, splénomégalie, anastomoses porto-caves, augmentation du calibre de la veine porte, reperméabilisation de la veine ombilicale) est toutefois suggestive du diagnostic de cirrhose.

La tomодensitométrie fournit des renseignements voisins de ceux fournis par l'échographie, l'artériographie cœliaque et mésentérique montre des artères hypertrophiées et sinueuses n'a pas d'intérêt pratique pour affirmer la cirrhose.

1.4. ANATOMOPATHOLOGIE :

La biopsie hépatique est un examen indispensable pour un diagnostic de certitude. Le fragment retiré est généralement morcelé et cet aspect macroscopique est déjà évocateur. L'examen histologique permet habituellement la reconnaissance des lésions caractéristiques de la cirrhose par la mise en évidence des lésions élémentaires suivantes : nodules parenchymateux dits de régénération constitués de travées hépatocytaires désorganisées et anormalement épaisses, fibrose annulaire enserrant ces nodules et déstructuration de l'architecture vasculaire avec perte des rapports normaux entre les espaces portes et les veines sus-hépatiques. La biopsie permet de différencier la cirrhose dite micronodulaire (nodules de moins de 5 mm de diamètre) et la cirrhose dite macronodulaire (nodules supérieurs à 5 mm) ; cette distinction est parfois difficile à faire sur une biopsie à l'aiguille.

Il faut enfin signaler que la biopsie hépatique doit être effectuée par voie transjugulaire transveineuse lorsqu'il existe des troubles de la coagulation et qu'elle est d'interprétation délicate s'il y a morcellement des fragments biopsiés ou s'il s'agit d'une cirrhose macronodulaire.

1.5. ENDOSCOPIE :

Les examens endoscopiques ne sont pas indispensables. L'endoscopie œso-gastroduodénale permet toutefois de mettre en évidence des varices œsophagiennes ou gastriques ainsi qu'éventuellement une gastrite d'hypertension portale.

2. DIAGNOSTIC DE GRAVITE :

Il est porté sur :

• **l'importance des complications** de la cirrhose dont essentiellement l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale. On parle de cirrhose décompensée lorsqu'il existe une ascite, une encéphalopathie hépatique ou une hémorragie digestive ; ces complications ne sont pas inéluctables et certaines cirrhoses demeurent longtemps peu ou pas symptomatiques pour être révélées tardivement par un carcinome hépatocellulaire ; on utilise habituellement l'indice de Child Pugh pour approcher le diagnostic global de l'infection :

Tableau 1 - Classification de Child Pugh

Scores élémentaires -->	1	2	3
Bilirubine (mmol/l)	<35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
Ascite	0	±	+
Encéphalopathie	0	+	++
Taux de prothrombine (%)	100-54	54-44	<44

Score total de 5 à 15

Groupe final A : score 5-6
 B : scores 7-9
 C : score > 9

• **D'autres facteurs** témoignant de la sévérité du pronostic : la survenue d'une hémorragie digestive, d'un syndrome hépato-rénal avec en particulier une hyponatrémie inférieure à 125 mmol/l, une septicémie et/ou une infection du liquide d'ascite, un foie atrophique, un carcinome hépatocellulaire.

• **Le caractère persistant ou non** de l'agent étiologique définissant le caractère actif ou non de la maladie.

3. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

3.1. CIRRHOSES TOXIQUES :

• **Alcool.** C'est la principale cause de cirrhose en France. Les principaux arguments en faveur de l'étiologie alcoolique d'une cirrhose sont les suivants :

- **notion de l'ingestion excessive d'alcool**

- **existence d'autres manifestations** de l'alcoolisme : anorexie, pituites matinales, polynévrite, encéphalopathie carencielle, hypertrophie parotidienne, varicosités des pommettes, maladie de Dupuytren, pancréatite chronique

- **augmentation importante des immunoglobulines A**

- **présence d'une stéatose** et/ou d'une hépatite alcoolique associée à la cirrhose à l'examen histologique de la biopsie

• **Médicaments.** Les principaux médicaments responsables de cirrhose sont : méthotrexate, maléate de pérhexiline (pexid), amiodarone (cordarone), alphaméthylidopa (aldomet) acide tienilique (Diflurex), vitamine A et dérivés rétinoïdes de synthèse.

3.2 CIRRHOSE POSTHEPATITIQUE:

Les principaux arguments en faveur d'une étiologie posthépatitique d'une cirrhose sont les suivants :

• **absence d'alcoolisme**

• **absence de stéatose et de lésion** suggérant une hépatite alcoolique, nodules de grande taille, lésions histologiques d'hépatite chronique active sur l'examen histologique

• **présence de marqueurs viraux** évocateurs antigène HBs, anticorps anti HBc et antigène Hbe ainsi qu'ADN VHB positif pour la cirrhose posthépatitique B, anti VHC pour la cirrhose posthépatitique C, antigène HBs et anticorps anti delta pour la cirrhose D-delta.

3.3. CIRRHOSE METABOLIQUE :

• **L'hémochromatose génétique** est la principale cause métabolique en France car sa prévalence est de l'ordre de 4%. Le diagnostic repose sur l'augmentation des paramètres sériques de surcharge en fer (fer sérique, saturation de la sidérophylle et ferritinémie), sur l'augmentation du fer hépatique sur la biopsie et enfin sur la mise en évidence d'une mutation située sur le gène H récemment isolé appelé C 282 Y.

• **La maladie de Wilson**, le déficit en alpha 1 antitrypsine et certaines porphyries sont des causes plus rares de cirrhose ainsi que chez l'enfant certaines maladies métaboliques.

3.4. CIRRHOSE DYSIMMUNITAIRE :

• **La cirrhose biliaire primitive** : affecte les canaux biliaires de petit calibre, touche la femme et réalise un tableau de cholestase chronique avec hypergammaglobulinémie portant sur les IgM et positivité des anticorps anti-mitochondries sériques.

- **L'hépatite chronique auto-immune** est également une maladie de la femme se traduisant par une cytolysse chronique et correspondant à une hépatite chronique active à une présence d'auto-anticorps sériques positifs (en particulier anticorps anti-muscle lisse et antinucléaires ou anticorps anti-LKM).

- **La cholangite sclérosante primitive** est une affection destructrice des canaux biliaires de grand calibre touchant plus souvent l'homme que la femme, réalisant une cholestase chronique et évoluant vers une cirrhose de type biliaire. Elle est associée dans 50 % des cas à une colite ulcéreuse. Son diagnostic est fondé sur la biopsie hépatique et surtout sur la cholangiographie rétrograde.

3.5 CIRRHOSE MECANIQUE :

- **Obstacle biliaire.** Les obstacles chroniques de la voie biliaire principale (lithiase, sténoses traumatiques, cholangite sclérosante) induisent une cirrhose longtemps incomplète par absence de nodules de régénération. Ils se traduisent par une cholestase chronique. Le diagnostic repose sur l'échographie et l'opacification des voies biliaires plus que sur la biopsie hépatique.

- **Obstacle vasculaire.** Tout obstacle chronique sur le retour veineux sus-hépatique (insuffisance cardiaque, syndrome de Budd Chiari, maladie veino-occlusive) est susceptible de retentir sur l'architecture hépatique pour entraîner – mais rarement – une cirrhose.

3.6 CIRRHOSE D'ETIOLOGIE INDETERMINEE :

Elle représente actuellement moins de 20 % des cirrhoses et il est parfois impossible d'en faire le diagnostic.

4. COMPLICATIONS :

4.1. Ascite :

L'apparition de l'ascite est liée d'une part à des modifications circulatoires intra-hépatiques induites par l'hypertension portale et d'autre part l'insuffisance hépatocellulaire en particulier l'hypoalbuminémie ; secondairement une hypersécrétion d'aldostérone sera induite par l'intermédiaire du système rénine angiotensine. L'ascite constitue l'aspect le plus fréquent et le plus caractéristique de la décompensation cirrhotique. Elle peut rester longtemps latente lorsqu'elle est peu abondante puis se manifester ensuite par des douleurs abdominales, un météorisme, éventuellement l'apparition ou l'aggravation d'une hernie. L'ascite donne au départ une matité qui apparaît dans les flancs et qui peut s'étendre ensuite à une grande portion de l'abdomen. Elle s'accompagne fréquemment d'œdèmes des membres inférieurs, blancs, mous, indolores et gardant le godet. Lorsqu'elle se constitue, la courbe de poids s'élève alors que la courbe de diurèse s'abaisse au dessous d'un litre par jour. La ponction d'ascite ramène un liquide jaune citron, pauvre en protéine (< 15 g/l) et pauvre en cellules (environ 100/mm³). L'ascite évolue par poussées plus ou moins

éloignées dont la résolution est facilitée par des moyens simples tels que le régime sans sel et le repos en position allongée. Plus tardivement des troubles hydroélectrolytiques peuvent apparaître en particulier une hyponatrémie inférieure à 135 mEq/l, une hypokaliémie modérée et dans les urines une diurèse sodée très faible alors que la diurèse potassique est normale.

A plus ou moins brève échéance, surtout lorsque l'ascite est traitée avec acharnement, des complications peuvent apparaître :

- **l'hyponatrémie au dessous** de 130 mEq/l liée à l'action conjuguée du stockage du sodium dans un troisième secteur, du régime désodé strict prolongé et des traitements diurétiques.
- **des troubles de l'équilibre du potassium** avec fréquemment une hypokaliémie.
- **une insuffisance rénale** provoquée par l'insuffisance de perfusion rénale accentuée par les troubles hydroélectrolytiques et l'utilisation éventuelle de diurétiques. Cette insuffisance rénale est longtemps fonctionnelle et donc susceptible de régresser mais signe dans la plupart des cas le stade terminal de la maladie.
- **Les autres complications** de l'ascite sont :
 - par simple effet mécanique le **risque d'étranglement d'une hernie** cruciale ou inguinale ainsi que la distension ou la rupture de l'ombilic
 - la **surinfection du liquide d'ascite** essentiellement liée à des bactéries Gram (-)

Cette complication doit être évoquée devant une hyperthermie ou une hypothermie et des douleurs abdominales. Dans le liquide d'ascite, la concentration de protéides est souvent mais non constamment supérieure à 20 g/l et le taux de cellules nucléées est généralement supérieur à 500/mm³ avec un pourcentage de polynucléaires supérieur à 50 %. On considère qu'un taux de polynucléaires supérieur à 250/mm³ doit faire fortement suspecter une péritonite spontanée bactérienne. Les germes sont mis en évidence par l'examen direct ou plus souvent par culture : généralement un seul germe est retrouvé alors que lorsqu'il y a plusieurs germes, cela plaide en faveur d'une péritonite bactérienne par perforation. La péritonite spontanée bactérienne est une complication grave de la cirrhose car elle tend à récidiver et car elle témoigne de la sévérité et de l'insuffisance hépatocellulaire. On estime qu'environ 80 % des cirrhotiques atteints de cette complication meurent dans un délai de 3 mois.

4.2. HÉMORRAGIE DIGESTIVE :

L'hémorragie digestive haute est un accident évolutif majeur de la cirrhose alcoolique avec un pronostic immédiatement redoutable . La répétition des hémorragies fait de cet accident, la principale cause de mort chez le cirrhotique. Le mécanisme essentiel est constitué par la rupture de varices œsophagiennes développées à la faveur de l'hypertension portale. Toutefois l'hémorragie digestive est dans 30 % des cas liée à un autre mécanisme : ulcère duodénal, gastrite hémorragique antrale, syndrome de Mallory-Weiss, varices cardiales. Le diagnostic repose en urgence sur l'examen endoscopique, pratiqué dans tous les cas chez un malade réanimé et dont l'estomac est soigneusement vidé de son contenu.

4.3. ENCEPHALOPATHIE HEPATIQUE :

Les complications neuropsychiques de la cirrhose hépatique sont essentiellement liées à l'insuffisance hépatique fonctionnelle, que celle-ci soit due à la destruction progressive des hépatocytes au court-circuit réalisé par les dérivations porto-cave spontanées, conséquence de l'hypertension portale qui soustrait à la détoxification hépatique les substances absorbées dans le grêle et dans le colon.

L'encéphalopathie hépatique est l'élément dominant du tableau de la cirrhose arrivée à son stade terminal et généralement associée à d'autres manifestations de décompensations cirrhotiques. Elle se manifeste également dans les formes graves d'hépatite alcoolique aiguë ou à la suite de circonstances déclenchantes particulières :

- hémorragie digestive haute (encéphalopathie post-hémorragique)
- erreur diététique consistant en une ration protidique trop importante
- traitement diurétique
- dérivation porto-systémique chirurgicale ou médicale (TIPS)
- prise, même à faible dose de sédatif, somnifère, tranquillisant ou hypnotique.

L'encéphalopathie hépatique peut évoluer sur le mode aigu et récidivant ou sur le mode chronique. Le diagnostic est étayé par le dosage de l'Ammoniémie artérielle dont le taux est généralement élevé et qui s'associe à une alcalose métabolique et respiratoire. L'électroencéphalogramme montre des modifications diffuses du tracé sans signe de localisation ; ces altérations électriques ne sont pas pathognomoniques mais leur intensité revêt une valeur diagnostique supérieure à la gravité apparente du tableau clinique.

4.4. ICTERE :

Il s'agit d'un symptôme commun au cours du foie éthylique qui peut revêtir divers types : ictère cytolytique au cours d'une poussée de nécrose aiguë, ictère rétentionnel au cours de la stéatose hépatique, ictère hémolytique entrant dans le cadre du syndrome de Zieve associant outre l'hépatite alcoolique une hyperlipidémie et une anémie. Enfin au cours de la cirrhose le type habituel d'ictère est un ictère à bilirubinémie mixte libre et conjuguée, non caractéristique.

4.5. CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE :

Le foie cirrhotique peut être dans moins de 10 % des cas le siège d'une dégénérescence sous la forme d'un carcinome hépato-cellulaire. Le diagnostic peut être suspecté sur l'altération rapide de l'état général d'un cirrhotique qui paraissait stabilisé, la transformation d'un épanchement ascitique qui devient hémorragique, l'apparition sur un foie micro nodulaire d'un ou de plusieurs nodules de taille plus importante d'allure tumorale bien visible à l'échographie. Le diagnostic repose sur l'échographie abdominale éventuellement aidée de la cytoponction ou de la ponction biopsie écho guidée et du dosage de l'alpha-foeto-protéine. La tomодensitométrie hélicoïdale et/ou l'imagerie par

résonance magnétique avec injection de Gadolinium précisera le nombre et la taille des nodules cancéreux.

4.6 COMPLICATIONS INFECTIEUSES :

Les complications infectieuses sont relativement fréquentes au cours de la cirrhose alcoolique.

Elles sont liées à une déficience du processus de défense immunologique tumorales. L'infection bactérienne de l'ascite, comme on l'a vue est très fréquente et des épisodes de bactériémies, voir de véritables états septicémiques sont également possibles. La tuberculose pulmonaire, péritonéale ou autre fut longtemps une complication classique mais actuellement pratiquement disparue. Enfin il faut noter la fréquence particulière chez le cirrhotique des infections respiratoires et des infections urinaires.

4.7. AUTRES COMPLICATIONS DE LA CIRRHOSE :

Les autres complications au cours de la cirrhose sont la thrombose portale au cours de la cirrhose alcoolique.

5. TRAITEMENT :

5.1. TRAITEMENT DES COMPLICATIONS :

Le traitement de l'ascite, des hémorragies digestives est envisagé dans d'autres chapitres. Le traitement de l'encéphalopathie, surtout dans sa forme spontanée récidivante, repose sur plusieurs méthodes qui peuvent être associées. La réduction de l'apport protidique à moins de 40 g/jour voire moins de 20 g permet la diminution de la production de substances neurotoxiques à partir des protides alimentaires. L'administration de Lactulose (Duphalac) en diminuant le pH colique réduit la production et l'absorption intestinale des substances neurotoxiques. Sa posologie de l'ordre de 15 à 30 g/3/j peut être suffisante pour entraîner une diarrhée modérée et un pH fécal acide. En cas d'intolérance au Lactulose, on peut utiliser le Lactitol (Importal) dont l'efficacité est identique et les effets secondaires moindres. Enfin, l'administration de Néomycine à la dose de 1 à 2 g/j, diminue la flore intestinale et par voie de conséquence la production intestinale de substances neurotoxiques à partir des protides ; c'est un médicament coûteux qui peut entraîner une malabsorption.

5.2. TRAITEMENT DE LA CIRRHOSE :

- **En cas de cirrhose alcoolique** l'arrêt de l'intoxication doit être complet et définitif car l'abstinence peut être suivie d'une amélioration spectaculaire.

- **En cas de cirrhose posthépatitique B**, il est possible d'utiliser les nouveaux analogues de nucléosides comme la Lamivudine.
- **En cas de cirrhose posthépatitique C compensée**, il est également possible d'utiliser l'Interféron pégylé avec un taux de réponse voisin de 30% éventuellement couplée à la Ribavirine.
- **En cas de cirrhose due à une hépatite chronique active autoimmune**, le traitement par les corticoïdes et l'azathioprine doit être prescrit mais il est également moins efficace.
- **En cas de cirrhose biliaire secondaire**, le traitement chirurgical de la maladie biliaire peut permettre d'obtenir une amélioration mais non constante.

Chez les sujets atteints de cirrhose, les médicaments métabolisés par le foie doivent être évités ou prescrit avec une posologie réduite en particulier les anticoagulants et les neurosédatifs.

Chez les sujets atteints de cirrhose quelle qu'en soit l'étiologie, le régime alimentaire doit en principe être normal. La ration lipidique ne doit être réduite que si les graisses alimentaires sont mal supportées. La ration protidique ne doit être réduite qu'en cas d'encéphalopathie. La ration sodée ne doit être diminuée qu'en cas d'ascite. Il est prudent de supprimer complètement l'alcool, même en cas de cirrhose non alcoolique.

Lorsque la cirrhose menace gravement la vie du malade dans un délai de 1 à 2 ans et que toutes les ressources thérapeutiques semblent raisonnablement épuisées, on peut discuter l'indication d'une transplantation hépatique en particulier lorsque les conditions suivantes sont réunies : sujet de moins de 60 ans, arrêt définitif et prolongé de l'intoxication alcoolique (supérieure à 6 mois), absence de surinfection bactérienne, état nutritionnel relativement conservé, absence de maladie extra-hépatique sérieuse et de développement d'un carcinome hépatocellulaire. Chez les patients atteints de cirrhose post-hépatitique B la transplantation ne peut être envisagée que s'il n'y a pas de marqueurs de répliation virale (antigène HBe négatif et ADN VHB négatif).

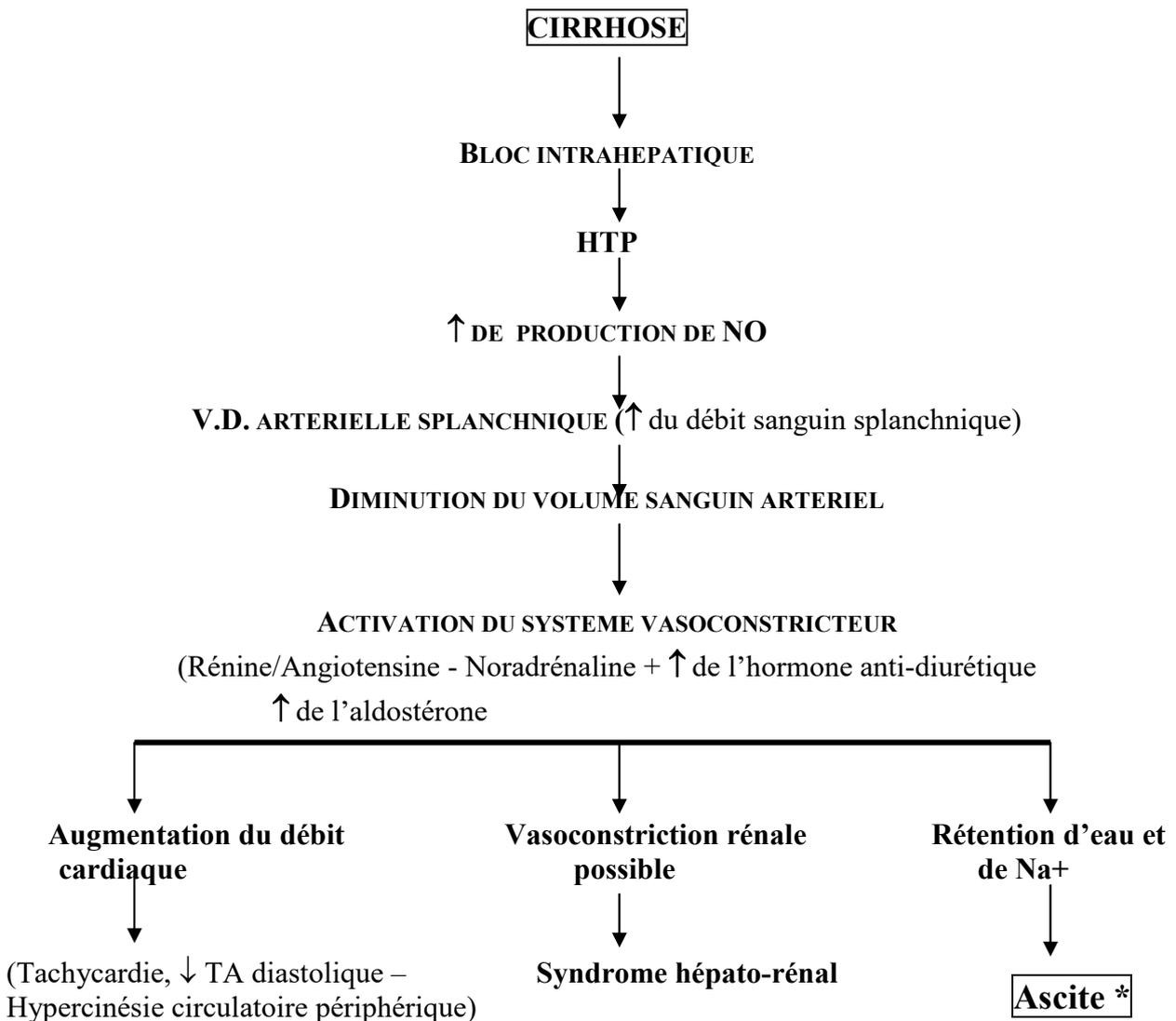
TRAITEMENT DE L'ASCITE CIRRHOTIQUE

J. FOURNET

1. RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE :

1.1. LES PRINCIPAUX ELEMENTS connus du mécanisme de constitution de l'**acide cirrhotique** sont :

- **L'hypertension portale** qui entraîne une diminution des résistances artérielles périphériques (territoire splanchnique) entraînant une augmentation du débit sanguin splanchnique par vasodilatation (VD) artérielle splanchnique (augmentation de production de NO) : ceci provoque une diminution du rythme cardiaque et de son débit et donc une activation du **système vasoconstricteur** (rénine – angiotensine – noradrénaline).



* Il y a ultrafiltration d'eau et d'électrolyte dans le territoire où règne une pression capillaire élevée (territoire péritonéal).

1.2. LES CONSEQUENCES SONT LES SUIVANTES :

- le traitement est **palliatif** et ne vise qu'à soulager le malade et éviter les complications. Seule la guérison de la maladie hépatique corrigerait les anomalies responsables de l'ascite, or en dehors de la transplantation hépatique, il n'existe pas actuellement de thérapeutique disponible pour traiter les anomalies hépatiques du cirrhotique.
- le traitement est par ailleurs toujours **potentiellement dangereux : l'équilibre hémodynamique du patient cirrhotique est précaire** et toute erreur thérapeutique peut être à l'origine de complications graves dominées par **l'insuffisance rénale fonctionnelle** + + +.

2. TRAITEMENT DU SYNDROME OEDEMATO-ASCITIQUE :

Dans la plupart des cas le traitement de l'ascite cirrhotique nécessite une **hospitalisation**. L'ascite est toujours une complication **grave** de la cirrhose bien que grâce au **sevrage** en cas de cirrhose éthylique, au **traitement** et à la **prise en charge** actuels, le pronostic se soit régulièrement amélioré.

2.1. TRAITEMENT CLASSIQUE :

Dans la mesure où la **fonction rénale est normale** (dosage de la créatininémie) une ponction d'ascite doit toujours être effectuée. Elle est **évacuatrice** et **exploratrice : numération des éléments figurés, analyse cytologique et culture bactériologique et taux de protéines** obligatoirement + + +.

Il importe d'entrée de mesurer la **diurèse quotidienne**, donc de cantiner les urines de 24 heures; le **poids** doit être noté ainsi que le **périmètre abdominal**.

2.1.1. Les règles hygiéno-diététiques :

- **Le repos au lit** qui vise à mobiliser la masse sanguine de la périphérie vers les gros vaisseaux centraux, de manière à limiter la stimulation du système neuro-endocrine responsable de la rétention hydrosodée, est toujours indispensable. Cette précaution permet **d'augmenter la filtration rénale**.
- **Le régime désodé est de 0,5 à 1g/jour** (20 à 40 mmol Na⁺/24 heures). Il n'est pas nécessaire d'adjoindre une restriction hydrique. Le régime par ailleurs peut être normal.

2.1.2. Les diurétiques :

2.1.2.1. Les spiro lactones (Aldactone^{R75}) sont des **diurétiques** distaux. Ils permettent d'augmenter la résorption de sodium au niveau du tube contourné distal, évitent la déplétion en potassium et permettent de diminuer l'hyperaldostéronisme. La dose utilisée varie de

75 mg à 300 mg/24 heures. En pratique on augmente progressivement les doses en fonction de la diurèse par palier minimum de 3 à 4 jours.

La dose de départ est habituellement de 75 mg à 100 mg/24 heures jusqu'à 200 à 300 mg/24h. Il faut noter que les spiro lactones ont une action prolongée de 24 à 48 heures sur le plan pharmacologique.

2.1.2.2. Le furosémide (Lasilix^{R40}) : les diurétiques agissant au niveau de l'anse de Henlé peuvent être utilisés avec prudence chez le cirrhotique. Utilisés seuls ils sont généralement moins efficaces que les diurétiques distaux.

La dose de furosémide est habituellement d'un cp/jour soit 40 mg, on peut monter progressivement par palier jusqu'à 80 mg/24 heures. La durée d'action est de 6 heures. Il convient toujours d'ajouter du chlorure de potassium, 3 à 15g/24 heures (**Diffu K^R**). Habituellement ils interviennent comme diurétiques de deuxième intention en cas de résistance au traitement par spiro lactones et on **associe alors Aldactone⁷⁵ + Lasilix⁴⁰** en contrôlant régulièrement la diurèse.

2.1.2.3. Contre-indications :

Les contre-indications des diurétiques sont :

- l'insuffisance rénale avec une créatinine supérieure à 120 µmol/l.
- une encéphalopathie hépatique.
- une hémorragie digestive récente.
- une infection du liquide d'ascite
- une hyponatrémie < à 130 mmol/litre.

2.1.2.4. Surveillance du traitement diurétique :

• Clinique :

- **diurèse***, **tension artérielle**, **pouls**, **hydratation** : quotidiennement.
- **périmètre abdominal** et **poids** : 2 fois/semaine : il est dangereux de provoquer une perte de poids > 500 g/jours + + +

• Biologique

- ionogramme 2 fois/semaine au départ avec en particulier dosage du sodium, du potassium et de la créatinine. et de l'urée

* **diurèse** : le furosémide peut avoir une efficacité excessive chez un malade recevant un diurétique distal. Si la diurèse est excessive on peut avoir une **hypovolémie** parfois à l'origine d'un syndrome hépato-rénal.

2.1.2.5. Le traitement ambulatoire :

Après diminution des œdèmes et reprise de la diurèse, il comporte des règles diététiques : régime désodé modéré.

Les spirolactones peuvent être poursuivis, associés ou non au furosémide, jusqu'à résolution totale des œdèmes.

La surveillance doit être maintenue par la **vérification du ionogramme 1 fois/semaine**. Un traitement d'entretien pendant 6 mois à raison de 4 jours/semaine devrait être maintenu après résolution totale des œdèmes.

2.2. AUTRE POSSIBILITE ACTUELLE : la paracenthèse :

Evacuation quasi totale ou très large (≥ 5 l) du liquide d'ascite par ponction évacuatrice itérative. La tolérance clinique et hémodynamique est excellente si **l'on compense** la perte de liquide évacué par perfusion sanguine d'albumine : un flacon de 100 ml à 20 % à passer en 90 min pour 2 litres évacués à **partir de 5 litres** d'ascite évacuée. L'albumine peut être remplacé par des perfusions de macromolécules type ELOES (1 flacon pour 2 litres évacués à **partir de 5 litres** d'ascite évacuée comme précédemment). Les macromolécules sont moins onéreuses et peut être légèrement moins efficaces. Toutefois en cas de ponctions volumineuses répétées et d'état de dénutrition, il est préférable d'utiliser **l'albumine**. Là aussi il faut éviter l'hypovolémie.

2.3. L'ASSOCIATION diurétique (2-1) et ponction évacuatrice (2-2) est aujourd'hui recommandée. Elle abrège les durées d'hospitalisation pour un résultat identique.

3. ASCITE COMPLIQUEE :

3.1 INFECTION : COMPLICATIONS FREQUENTES :

3.1.1. Les malades peuvent être asymptomatiques et **l'infection** doit toujours être détectée chez tout cirrhotique décompensé sur le mode ascitique. Parfois il existe des symptômes orientant sur une infection de la cavité abdominale. Le plus souvent il existe des symptômes signant l'aggravation de l'insuffisance hépato-cellulaire ou de l'hypertension portale.

- Le malade peut être asymptomatique.
- Il peut présenter des douleurs abdominales associées à une fièvre modérée à 38°, 38°5 ou une hypothermie.
- Plus rarement il peut présenter des signes d'aggravation de type encéphalopathique ou hémorragie digestive.
- On peut rencontrer également des troubles du transit intestinaux surtout de type diarrhée.
- Le malade peut également présenter un choc septique.

3.1.2. Le diagnostic d'infection se fait par la numération des éléments (numération des **éléments blancs** et **comptage des polynucléaires**) dans le liquide d'ascite et **éventuellement** sur les résultats de la **culture bactériologique** sur milieu aérobie et anaérobie (avec antibiogramme). Le diagnostic d'infection du liquide d'ascite est porté si le nombre de **poly-nucléaires neutrophiles**

est $\geq 250/\text{mm}^3$ dans le liquide d'ascite. Il peut exister une polynucléose sanguine. Les **hémocultures** toujours réalisées sont inconstamment positives. Le germe est rarement identifié.

3.1.3. Le traitement se fait par antibiothérapie :

Les antibiotiques utilisés sont :

- les bêta lactamines de type amoxicilline (Clamoxyl[®]) associés au Flagyl ou au Tiberall ou **amoxicil-line + acide clavulanique** (Augmentin[®]). Une bithérapie Augmentin[®] + quinolones est recommandée.
- les céphalosporines de troisième génération associées (Céfotaxime) également au Flagyl ou Tiberall.
- autres possibilités thérapeutiques actuelles : utilisation des **quinolones seules**.

La **prévention de l'infection** est possible par **traitement antibiotique** de type **quinolones** chez les malades les plus à risque de s'infecter : insuffisance hépatique sévère et **taux de protides < 15g dans le liquide d'ascite**.

3.1.4. Le pronostic de la cirrhose après infection du liquide d'ascite est toujours sévère : la majorité des patients **décèdent dans l'année** qui suit l'infection.

3.2.L'ASCITE REFRACTAIRE OU CHRONIQUE :

On considère une ascite comme chronique après 6 mois de résistance au traitement médical bien conduit. Les possibilités thérapeutiques sont les suivantes :

3.2.1. Ponctions itératives (3 à 4 litres d'ascite sont prélevés environ tous les 15 jours ou tous les mois selon l'évolution en compensant l'hypovolémie (Cf. 2.2.).

3.2.2. Les shunts péritonéo-jugulaires (valve de Le Veen) : il s'agit d'un traitement **chirurgical** permettant de mettre en place un **tube siliconé** dans le tissu **sous-cutané** de la **cavité abdominale** jusqu'à la veine **jugulaire**. Cette tubulure est munie d'une valve unidirectionnelle permettant le passage uniquement de la cavité abdominale vers le système veineux. Ce traitement à visée physiopathologique permet de restaurer la volémie, il s'adresse aux malades classe B de la classification de Child essentiellement. Il nécessite une coopération et une éducation, une gymnastique respiratoire est nécessaire pour favoriser le flux dans le sens ascite-système veineux. Malheureusement ce traitement est grevé d'un nombre élevé de complications (complications infectieuses, coagulopathie type C IVD, insuffisance cardiaque, hémorragie digestive). Des améliorations techniques limitent ces inconvénients mais il est démontré actuellement que ces shunts n'augmentent pas la survie ; en cas d'ascite chronique ils peuvent cependant améliorer le confort de vie du patient. Au total, **cette technique est actuellement rarement utilisée** (indications très spécialisées).

3.2.3. Les anastomoses porto-cave chirurgicales classiques dans cette indication sont devenues exceptionnelles en raison du risque d'encéphalopathie hépatique et la mortalité élevée. Les techniques moins invasives de type Shunt porto-cave par voie transjugulaire (TIPS) sont quelquefois utilisées surtout dans l'arrière pensée de la transplantation hépatique ultérieure.

3.2.4. La transplantation hépatique. L'existence d'une ascite chez un patient cirrhotique et particulièrement d'une ascite réfractaire doit faire discuter l'indication d'une **transplantation hépatique** aujourd'hui + + +.

3.3. LE SYNDROME HEPATO-RENAL :

3.3.1. Il se traduit par :

- une oligurie inférieure à 500 ml/24 heures
- un effondrement de la **natriurèse** (< 10 mmol/24h)
- une augmentation progressive de la **créatininémie** et souvent de l'urée sanguine.
- existence d'une **hyponatrémie inférieur à 130 mmol/l** (souvent < 125) .

3.3.2. Causes possibles :

Hémorragie digestive, infection bactérienne, traitement mal contrôlé, diurétique, paracentèse massive, prise d'AINS (inhibition de la synthèse rénale des prostaglandines vasodilatatrices) : Il apparaît une vasoconstriction rénale. Le syndrome hépato-rénal peut être aussi spontané du fait de la sévérité de l'HTP et de l'insuffisance hépatique.

3.3.3. Il s'agit toujours d'un **syndrome** grave sur le plan pronostique. Les ponctions associées à la **recharge plasmatique** d'albumine et de perfusion éventuelle de terlipressine (Glypressine^R) donnent parfois de bons résultat.

3.3.4. Les hernies abdominales (ombilicales, inguinales) sont fréquentes, elles peuvent se compliquer.

L'HYPERTENSION PORTALE (HTP) ET SON TRAITEMENT

J. FOURNET

1. L'HYPERTENSION PORTALE (HTP)

L'hypertension portale est définie par une élévation de la pression portale au-dessus de **15 mmHg** (2Kpa) ou mieux par une élévation de la différence de pression portale et cave au-dessus de **5 mmHg**.

Le développement d'une **circulation collatérale porto-cave** en particulier des varices œsophagiennes (VO) est conditionné par cette différence : cette **circulation porto-systémique** est formée à partir de canaux veineux pré-existants et dilatés par l'HTP.

La **pression veineuse** porte est reliée au flux veineux portal (Q) et la résistance dans le foie (R) : Loi d'Ohm $P = Q \times R$

La résistance hépatique peut être pré-sinusoïdale, sinusoïdale, et/ou post-sinusoïdale.

Les obstacles sont dus à des lésions siégeant :

- 1°) sur la veine porte ou ses affluents ou **bloc infrahépatique** Ex : thrombose veineuse
- 2°) dans le foie ou **bloc intrahépatique** Ex : cirrhose + + + ; fibrose hépatique congénitale etc...
- 3°) dans les veines centrolobulaires ou les troncs veineux sus-hépatiques ou **bloc suprahépatique**.
Ex : syndrome de Budd Chiari (obstruction des veines sus-hépatiques).

2. TRAITEMENT :

2.1. HYPERSPLENISME :

Les indications de splénectomie en cas d'hypertension portale (HTP) sont exceptionnelles. L'indication ne se discute qu'en cas d'accidents hémorragiques cliniques et/ou pour un taux de plaquettes inférieurs à 30.000/mm³.

2.2. HÉMORRAGIE DIGESTIVE AIGUE PAR RUPTURE DE VARICES OESOPHAGIENNES :

Elles constituent 30 % des causes d'hémorragie digestive haute. Les varices œsophagiennes sont présentes chez 30 % des cirrhotiques ; dans 80 à 90 % des cas, une hémorragie digestive haute chez un cirrhotique est due à une rupture de varice œsophagienne.

2.2.1. LES PREMIERS GESTES D'URGENCE sont la **réanimation du patient** (Cf. cours hémorragie digestive – les urgences).

2.2.2. ARRET DE L'HEMORRAGIE AIGUË EN URGENCE :

La persistance de l'hémorragie à l'entrée à l'hôpital, jugée sur des arguments cliniques, biologiques et/ou endoscopiques (**endoscopie d'urgence**), entraîne le traitement suivant :

2.2.2.1. Traitement par action pharmacologique en perfusion :

- la vasopressine sous forme d'un analogue de synthèse **terlipressine (Glypressine^R)** permet par l'effet vasoconstricteur de diminuer le retour veineux et donc la **pression portale**. Les **contre-indications** sont l'existence d'un choc, d'une insuffisance coronarienne, d'un trouble du rythme cardiaque, d'un asthme, d'une insuffisance respiratoire chronique, de l'âge supérieur à 65 ans.
- la **somatostatine** ou un analogue de synthèse l'**octréotide (Sandostatine^R)** semble, aujourd'hui, au moins aussi efficace avec moins d'effets secondaires et de contre-indications. Elle diminue la pression portale par inhibition des peptides vaso-actifs.

Ces traitements sont de plus en plus utilisés **avant l'arrivée** à l'hôpital par les services du SAMU pour arrêter au plus tôt l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes sur un diagnostic de probabilité chez un sujet suspect d'HTP..

2.2.2.2. Les scléroses de varices œsophagiennes ou leurs ligatures (LGT) peuvent être effectuées en urgence sous contrôle endoscopique. Elles sont réalisées soit en cas d'échec du traitement (2.2.1), soit en association au cours de l'endoscopie d'urgence si cela est techniquement possible. (Il est souhaitable d'avoir une intubation trachéale avec anesthésie générale). Elle peut se faire secondairement si l'arrêt soit obtenu ou non. La perfusion intraveineuse d'**Erythromycine** permet une vidange gastrique accélérée des caillots et du sang avant l'endoscopie.

2.2.2.3. La mise en place de sonde de compression par ballonnet pendant une durée de 48 heures avec une décompression, toutes les 6 heures, (pour éviter les nécroses de la paroi par ischémie) par sonde de Blackmore ou de Linton. Cette technique ancienne mais efficace est **à réserver en cas d'échec de 2.2.1. et 2.2.2.** La sonde de Blackmore permet le tamponnement par compression des varices œsophagiennes. La sonde de Linton permet le tamponnement par compression de varices cardio-tubérositaires parfois responsable de la rupture. Les ballonnets de compression sont gonflés **avec de l'air**. La compression assure l'hémostase.

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE HTP

**HEMORRAGIE AIGUE (HD)
RUPTURE DE V.O.**

**OCTREOTIDE OU TERLIPRESSINE
I.V.**

**SCLEROSE OU LGT DE V.O.
en urgence si possible**

**POURSUITE OCTREOTIDE I.V.
1 – 2 JOURS**

PAS DE REPRISE DE L'HD

**PROGRAMME DE PREVENTION des
récidives (ligatures de V.O.)**

RECIDIVE RAPIDE (< 48 H)

ENDOSCOPIE THERAPEUTIQUE

RECIDIVE OU NON CONTROLE

**SONDES DE COMPRESSION
OESOPHAGIENNE OU
GASTRIQUE**

ENVISAGER TIPS

2.2.2.4. Il est devenu **exceptionnel** de recourir à la **dérivation porto-cave chirurgicale** en urgence. La mortalité et la morbidité sont en effet très élevées chez le **cirrhotique**. Seuls les cirrhotiques stade A de Child-Pugh peuvent en bénéficier en cas d'échec des autres traitements. L'anastomose mésentérico-cave est considérée comme l'intervention la plus adaptée en ce cas.

2.2.2.5. Chez des patients au stade B et C de Child **un shunt intra-hépatique porto-systémique (TIPS)** peut être réalisé à l'aide d'une **endoprothèse** vasculaire intra-hépatique entre une veine hépatique et une branche importante du système porte intra-hépatique. Cette méthode de **radiologie interventionnelle** par la veine jugulaire, sans abord chirurgical, a une mortalité nettement inférieure en urgence mais a ses complications propres (hémorragie, obstruction par thrombose) 6 mois après la pose et n'empêche pas le risque de survenue d'encéphalopathie hépatique. Cette méthode doit particulièrement être réservée aux malades en attente de transplantation hépatique.

Il s'agit d'indication d'exception en centre spécialisé.

2.2.2.6. La prévention de l'encéphalopathie hépatique est en tous cas toujours indispensable :

- arrêt, le plus rapidement possible, de l'hémorragie digestive à l'origine de l'encéphalopathie.
- maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et calorique par perfusion IV.
- lavages intestinaux par Manitol : il s'agit de perfusion gastrique par une sonde ; la perfusion intragastrique est continue pendant 2 h 30 par du Manitol qui permet, par effet osmotique, un lavage intensif de l'intestin grêle et du côlon pour éviter le catabolisme protéique.
- suppression des facteurs favorisants (arrêt des neurosédatifs ou diurétiques). Traitement d'une infection fréquente chez ces patients.
- régime hypoprotidique à la reprise de l'alimentation.
- prescription de lactulose (Duphalac[®]) après les lavages au Mannitol permet la diminution du pH intracalcique et limite ainsi l'absorption de l'ammoniac.

2.2.3. PREVENTION DES HEMORRAGIES PAR HTP :

2.2.3.1. Prévention primaire :

- elle s'adresse aux malades n'ayant **jamais présenté d'hémorragie digestive** mais présentant des VO découvertes dans le cadre du bilan d'une cirrhose ou d'une HTP d'autre origine ; cette prévention est réservée aux varices de stades II et III.
- le **propranolol (Avlocardyl[®])** ou le **nadolol (Corgard[®])** β bloquants non **cardiosélectifs**, (actif sur les récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques) réduisent le débit artériel splanchnique qu'est augmenté du fait de la vasodilatation artériolaire chez le cirrhotique. Il en résulte une baisse du débit et très souvent de la pression portale et surtout une diminution du débit dans la circulation collatérale notamment dans les VO.

La dose est de : une **gélule de propranolol 160 mg LP** ou de **Corgard® 80 mg** le matin en l'absence de contre-indication aux β -bloquants et dans la mesure où l'adhérence au traitement de façon régulière peut être obtenue. **L'absence de sevrage** éthylique dans la cirrhose alcoolique fait contre-indiquer leurs emplois.

En cas de contre-indication des β -bloquants (Ex : troubles du rythme cardiaque, asthme), si un risque hémorragique est important on peut discuter en prévention primaire un traitement endoscopique (ligature).

2.2.3.2. Prévention secondaire chez le patient ayant déjà fait une hémorragie digestive :

Le traitement par **sclérose de VO** ou de préférence par **ligature de VO** per-endoscopique permet d'assurer la prévention des récurrences de façon très satisfaisante. Les β bloquants donne des résultats un peu inférieurs. La non observance ou la mauvaise observance notamment chez des patients éthyliques avec sevrage incertain **fait préférer** souvent les techniques d'éradication de VO par voie endoscopique plus efficaces (ligature).

2.2.3.3. Traitement chirurgical :

Les **anastomoses porto-cave**, en **prévention secondaire**, sont devenues des **indications exceptionnelles** même en dehors de la période hémorragique. Le traitement ne relève jamais de la prévention primaire, car la mortalité est élevée quoique nettement moins qu'en urgence. La plupart des patients sont atteints ensuite d'encéphalopathie subaiguë ou chronique qui représente le plus souvent un handicap majeur. Quelques patients au stade A de la classification de CHILD peuvent en bénéficier.

La survenue d'hémorragie récidivante, permet aujourd'hui de discuter la **transplantation hépatique**, de préférence à l'anastomose porto-cave en dehors de l'urgence. Un TIPS peut être un traitement d'attente.

3. HÉMORRAGIE AIGUE :

D'autres causes que la rupture de V.O. au cours de l'HTP peuvent être responsables :

- **varices gastriques** (notamment cardio-tubérositaires) : aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité mais les β -bloquants pourraient être proposés en prévention primaire et la sclérothérapie ou la ligature en prévention secondaire. En cas d'hémorragie aiguë grave par ruptures de varices cardio tubérositaires, seule parfois la sonde de tamponnement de type LINTON associée à la somatostatine est efficace. L'injection de colle biologique dans les V.O. gastriques par voie endoscopique paraît efficace.
- estomac d'HTP : possibilités d'ulcération gastrique (gastrite érosive ou ulcérée).
- angiodysplasie du grêle et du côlon (entéropathie d'HTP)
- varices rectales ou coliques.

4. LES MEMES LESIONS PEUVENT DONNER PLUS RAREMENT : DES HÉMORRAGIES CHRONIQUES

FOIE ET MEDICAMENTS

JP ZARSKI

1. GENERALITES :

Les médicaments peuvent entraîner des hépatites aiguës, des lésions sub-aiguës ou chroniques reproduisant à elles seules l'ensemble de la pathologie hépatique non iatrogène. Les hépatites aiguës médicamenteuses s'observent habituellement après 40 ans. Le nombre de médicaments reconnus comme hépato-toxiques s'est considérablement accru. Actuellement, près de 600 médicaments sont suspectés d'être hépato-toxiques.

1.2. METABOLISME HEPATIQUE DES MEDICAMENTS :

1.2.1. Biotransformation hépatique :

Les médicaments ou xénobiotiques sont des substances non solubles dans l'eau qui doivent d'abord être transformées en métabolites hydrosolubles pour pouvoir être éliminés. Certaines molécules (comme le paracétamol) sont d'emblée conjuguables à de petites molécules très solubles dans l'eau comme l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique. D'autres molécules étrangères doivent être métabolisées en 2 étapes : la première étape (phase I) est catalysée par le cytochrome p 450 ; celui-ci peut hydroxyler la molécule étrangère. La deuxième étape (phase II) est une conjugaison de l'hydroxyle ainsi formé produisant une sulfo-conjuguée ou une glucuro-conjuguée. Ces conjuguées très hydrosolubles peuvent être éliminées dans les urines ou dans la bile.

1.2.2. Les métabolites produits :

Il s'agit de :

- **métabolites stables** le plus souvent, solubles dans l'eau, rapidement éliminés et moins toxiques que la molécule mère. Dans certains cas les métabolites stables peuvent être très actifs et même plus actifs que la molécule mère comme l'Azathioprine ou la Prednisone.
- **métabolites instables** dans quelques cas qui réagissent spontanément avec les constituants hépatiques. Ces métabolites sont dits chimiquement réactifs.

De nombreux médicaments hépato-toxiques sont transformés dans le foie par le cytochrome P450 en métabolites réactifs. Il s'agit de :

- **radicaux libres**, capables d'attaquer les lipides insaturés et de déclencher un phénomène de peroxydation lipidique.
- **métabolites électrophiles** qui réagissent avec certains groupes nucléophiles des protéines et se fixent sur ces groupes par une liaison chimique irréversible.

Il existe plusieurs mécanismes de protection :

- **destruction du cytochrome P450** par le métabolite réactif
- **conjugaison du métabolite réactif** au glutathion
- **prévention de la peroxydation lipidique** par la vitamine E, la glutathion peroxydase, le glutathion et la vitamine C.
- **transformation d'un époxyde réactif** en dihydrodiol stable par les époxydes hydrolases.

Grâce à ces mécanismes de protection, seule une partie du métabolite réactif formé va réagir avec les macromolécules hépatiques. Ces métabolites instables attaquent les constituants hépatiques et se fixent irréversiblement sur les protéines, les lipides insaturés ou les acides nucléiques.

1.2.3. Les conséquences hépatiques :

Cette fixation covalente peut-être à l'origine d'une hépatite toxique ou d'une hépatite immuno-allergique.

• **Hépatite toxique.** La formation abondante de métabolites réactifs peut entraîner des lésions moléculaires qui elles-mêmes aboutissent à une multitude d'anomalies structurales et fonctionnelles dont l'aboutissement est une nécrose hépatocytaire. Chez l'homme, ces hépatites toxiques médicamenteuses ne sont pas constantes. L'hépatite toxique peut survenir en deux circonstances : soit une hépatite toxique à fortes doses par exemple lorsque le paracétamol est ingéré à doses massives dans un but de suicide ; le pouvoir du glutathion de prévenir ces lésions est alors dépassé.; soit une hépatite toxique idiosyncrasique qui est l'aspect le plus fréquent ; aux doses usuelles le médicament est bien toléré, l'hépatite n'apparaissant que chez quelques sujets. Cette hépatite imprévue dépend de nombreux facteurs dont les principaux sont les suivants :

- facteurs génétiques liés aux isoenzymes du cytochrome P 450 et peut-être également aux mécanismes de protection cellulaire
- facteurs physiologiques comme la grossesse qui diminue les capacités du foie à synthétiser le glutathion et augmente l'hépatotoxicité du paracétamol.
- des facteurs nutritionnels comme le jeûne ou la dénutrition qui diminuent le glutathion.
- des facteurs médicamenteux associés comme l'induction enzymatique entraînée par l'administration concomitante d'autres médicaments qui augmentent la formation du métabolite réactif. Les inducteurs médicamenteux les plus connus sont la rifampicine, l'alcool et les anti-épileptiques comme le Gardenal ou le Dihydan.

• **Hépatite immuno-allergique.** La fixation de molécules étrangères comme les métabolites réactifs sur les protéines va modifier ces protéines. Certains épitopes ainsi modifiés ne sont plus reconnus et pourraient chez certains sujets entraîner une immunisation contre ces néo-antigènes. Ce mécanisme a été évoqué pour l'hépatite à l'halothane. Il est très probable que des facteurs génétiques interviennent dans la survenue d'une immunisation : déficit en mécanismes d'inactivation et constitution immunologique en particulier HLA qui pourraient modifier la capacité de l'individu à présenter ou non un polypeptide par le métabolite réactif.

• **Distinction clinique** entre hépatite toxique idiosyncrasique et hépatite immuno-allergique. Elle se distingue de l'hépatite toxique idiosyncrasique et de l'hépatite immuno-allergique par sa fréquence, sa rapidité d'apparition et sa reproductibilité. L'hépatite immuno-allergique est suspectée sur les arguments suivants : manifestations d'hypersensibilité comme fièvre et hyperéosinophilie sanguine, voire purpura thrombopénique, éruption cutanée, néphropathie. L'hépatite est plus précoce lors d'une réadministration.

2. LES TABLEAUX CLINIQUES ET BIOLOGIQUES :

2.1 ATTEINTES HEPATIQUES AIGUËS :

2.1.1. Hépatites aiguës :

Elles sont caractérisées par la présence dans le lobule hépatique d'une inflammation sans fibrose, accompagnée d'une nécrose ou d'une cholestase ou d'une association des deux, voire de granulome. La forme la plus sévère est l'hépatite cytolytique.

• **Hépatite cytolytique.** Elle se caractérise donc essentiellement par une nécrose hépatocytaire prédominant souvent dans la région centro-lobulaire, accompagnée d'un infiltrat inflammatoire lobulaire et/ou portal et parfois d'une stéatose. On peut donc observer une élévation isolée de l'activité des transaminases, voire une hépatite anictérique, une hépatite ictérique, une hépatite sévère avec baisse du taux de prothrombine et enfin même parfois une hépatite fulminante avec encéphalopathie hépatique. Le mécanisme est toxique ou immuno-allergique. Le diagnostic d'hépatite cytolytique médicamenteuse impose l'arrêt du médicament. La poursuite du traitement exposera en effet à l'apparition d'une hépatite fulminante ou bien l'apparition progressive de lésions d'hépatite chronique et de cirrhose.

• **Hépatite cholestatique ou mixte.** Cette hépatite est plus fréquente et se caractérise par la présence de pigments biliaires brunâtres dans les canalicules biliaires et les hépatocytes ; un infiltrat inflammatoire portal accompagne ces hépatites cholestatiques.

Sur le plan clinique l'ictère peut s'accompagner d'un prurit. Il existe une cholestase biologique avec augmentation des phosphatases alcalines et des GGT. Ces hépatites peuvent survenir après administration de médicaments transformés en métabolites réactifs comme la chlorpromazine, l'érythromycine, l'imipramine ou l'amineptine. Ces hépatites s'accompagnent souvent de signes d'hypersensibilité et récidivent précocement lors de la réadministration. Ces hépatites cholestatiques ou mixtes médicamenteuses régressent habituellement à l'arrêt du traitement. Parfois cependant une cholestase chronique probablement due à une destruction auto-immune des petits canaux biliaires peut persister.

• **Hépatite aiguë granulomateuse.** Certains médicaments peuvent entraîner des granulomes hépatiques ce qui témoigne d'un mécanisme allergique. On observe cliniquement un prurit et une hépatomégalie ; sur le plan biologique il existe surtout une élévation des phosphatases alcalines sériques et des GGT. Les principaux médicaments responsables de granulomes hépatiques sont : halothane, hydralazine, méthyldopa, papavérine, isoniazide, nitrofurantoïne, chlorpromazine, carbamazépine, allopurinol, aspirine, phénylbutazone.

- **Cholestase aiguë isolée.** Elle peut se traduire soit par une simple élévation enzymatique des phosphatases alcalines et des GGT, soit par un prurit isolé sans ictère ou bien encore un ictère. Ces cholestases pures sont observées après prise de contraceptifs oraux, d'œstrogènes et d'androgènes anabolisants.

2.1.2. Les surcharges :

- **Stéatose.** On oppose point par point la stéatose macrovésiculaire où les vacuoles lipidiques sont de grande taille, qui peuvent s'observer après administration de corticoïdes ou de faibles doses de tétracycline et dont les mécanismes sont mal connus et les stéatoses microvésiculaires où les vacuoles lipidiques sont de petite taille, liées essentiellement à la prise d'acide valproïque ou de pirprofène.

- **Les lésions pseudo-alcooliques et phospholipidoses.** Deux médicaments anti-angineux utilisés en FRANCE entraînent ce type de lésion : le maléate de perhexiline et l'amiodarone. Les lésions histologiques évoquent une hépatite alcoolique car il peut exister des corps de MALLORY associés à la nécrose, la fibrose et la stéatose. Le mécanisme de ces lésions pseudo-alcooliques reste inconnu.

2.2. ATTEINTES HEPATIQUES CHRONIQUES :

2.2.1. Hépatite chronique et cirrhose :

Certains médicaments lors d'une prise prolongée peuvent entraîner un tableau histologique et clinique d'hépatite chronique ou même de cirrhose. Les principaux médicaments responsables sont l'acide tiénilique, l'amiodarone, la clométacine, le méthotrexate, l'alpha métyl-dopa, la nitrofurantoïne, la vitamine A. Le tableau peut associer un ictère, une hépatomégalie, une ascite et des signes d'hypertension portale. Il existe une élévation des transaminases. Divers auto-anticorps anti-tissu peuvent être présents, en particulier les anticorps anti-microsomes de foie et de rein (anti LKM) dans l'hépatite à l'acide tiénilique. L'histologie montre soit des aspects d'hépatite chronique proprement dite, soit plus souvent des lésions sub-aiguës. A l'arrêt du médicament l'hypertransaminasémie s'améliore rapidement au début, puis de plus en plus lentement et une élévation discrète peut persister. La maladie peut laisser comme séquelle une cirrhose inactive.

2.2.2. Cholestase prolongée :

Les hépatites cholestatiques ou mixtes guérissent habituellement dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement. Chez quelques sujets cependant une cholestase prolongée est observée en particulier biologique avec élévation des phosphatases alcalines et des GGT. Il existe alors une raréfaction des canaux biliaires intra-hépatiques sur la biopsie. Exceptionnellement un tableau de

cirrhose biliaire secondaire peut apparaître. Le mécanisme de ces cholestases prolongées est inconnu, mais fait vraisemblablement appel à des phénomènes immuno-allergiques.

2.3. LÉSIONS VASCULAIRES DU FOIE :

5 types principaux de lésions vasculaires peuvent être observés :

- **fibrose périsinusoïdale secondaire** à la prise de vitamine A pouvant entraîner une hépatomégalie et/ou une hypertension portale
- **dilatation sinusoïdale** liée à l'administration de contraceptifs oraux
- **pélio** caractérisée par la présence non systématisée dans le lobule de cavités kystiques contenant du sang ; ces cavités communiquent avec les sinusoïdes hépatiques qui sont eux-mêmes dilatés ; cette lésion est observée après transplantation rénale suivie de l'administration d'azathioprine et de corticoïdes, mais aussi après administration de divers stéroïdes.
- **maladie veino-occlusive** liée à une fibrose de la paroi veineuse des veines centro-lobulaires, gênant l'évacuation du sang des sinusoïdes. L'aspect clinique ressemble à celui d'une cirrhose ascitique et s'observe actuellement après radiothérapie et chimiothérapie pour greffe de moelle osseuse. Cette anomalie a toutefois été décrite après chimiothérapie isolée en particulier par l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine.
- **thrombose des veines sus-hépatiques**. La thrombose des gros troncs veineux sus-hépatiques (syndrome de BUDD-CHIARI) entraîne un tableau clinique et histologique voisin de la maladie veino-occlusive et s'observe après utilisation de contraceptifs oraux qui doublent ce risque. Les contraceptifs oraux peuvent avoir un effet thrombogène propre et en outre favoriser la thrombose chez les femmes ayant une autre affection prédisposante, comme un syndrome myéloprolifératif latent.

2.4. LÉSIONS TUMORALES MÉDICAMENTEUSES :

- **Adénome**. L'adénome hépatique, tumeur bénigne, est souvent asymptomatique, mais peut entraîner parfois des douleurs, voire des hémorragies intra-péritonéales ou intra-tumorales. L'incidence de cette tumeur est de 1 cas pour 1 Million de femmes par an, mais est considérablement accru par l'utilisation de contraceptifs oraux (jusqu'à 500 fois pour des utilisations de 7 ans ou plus). L'arrêt des contraceptifs oraux peut être suivi d'une stabilisation ou rarement d'une régression de la tumeur.
- **Carcinome hépato-cellulaire**. Cette tumeur maligne pourrait être observée après prise prolongée de contraceptifs oraux et d'androgènes anabolisants chez l'homme et chez la femme. Ces tumeurs surviennent chez des sujets jeunes et habituellement l'alpha 1 foeto-protéine sérique est normale.
- **Angiosarcome**. Les angiosarcomes ont été observés après administration de thorotrast, d'androgènes anabolisants et d'arsenic inorganique.

3. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic d'une hépatopathie médicamenteuse passe par cinq étapes :

3.1 PREMIERE ETAPE : INTERROGATOIRE POLICIER :

Il s'agit de rechercher les médicaments ingérés en particulier non mentionnés car considérés comme anodins (aspirine, tisanes, décoctions, contraceptifs oraux, antalgiques).

3.2. DEUXIEME ETAPE : CHRONOLOGIE ET COMPARAISON :

Il faut savoir rechercher la ressemblance entre le cas actuel et les observations préalablement rapportées dans la littérature. Si un médicament est suspecté, l'arrêt de ce médicament doit être immédiat.

3.3. TROISIEME ETAPE : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Il faut éliminer les autres causes d'hépatopathie comme l'hépatopathie alcoolique en particulier pour le maléate de perexiline et l'amiodarone, les hépatites virales avec la recherche systématique des marqueurs viraux, le foie cardiaque et un obstacle sur la voie biliaire principale en cas d'hépatite cholestatique (importance de l'échographie).

3.4. QUATRIEME ETAPE : EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Ils viennent conforter le diagnostic en particulier par exemple la recherche d'auto-anticorps comme les anticorps anti-LKM pour l'acide tiénilique, les anticorps anti-mitochondrie anti M₆ pour l'hépatite à l'iproniazide. La biopsie hépatique n'est pas toujours indispensable mais elle est justifiée dans les cas difficiles.

3.5. CINQUIEME ETAPE : SURVEILLANCE :

Elle consiste à constater la régression de la maladie à l'arrêt du traitement. Cette régression est rapide dans les cas d'hépatite cytolytique et plus lente dans les cas d'hépatite cholestatique. L'évolution est parfois prolongée en cas d'hépatite cholestatique ou d'hépatite pseudo-alcoolique. La réadministration du médicament dans un but diagnostique n'est en aucun cas éthiquement justifiée.

4. TRAITEMENT ET PREVENTION :

Le traitement consiste en l'arrêt immédiat et définitif du médicament responsable. Aucun médicament même dans les formes immuno-allergiques n'a démontré son efficacité. Dans les formes fulminantes une transplantation hépatique doit être envisagée.

Lorsqu'une hépatite médicamenteuse a été reconnue, il faut déclarer le cas au centre de pharmaco-vigilance, remettre au patient une attestation de l'hépatite médicamenteuse, lui remettre la liste de tous les médicaments proscrits car contenant le produit responsable, lui remettre enfin une ordonnance pour un produit de substitution n'appartenant pas à la même famille chimique et donc peu susceptible de réaction croisée.

Le paracétamol est un produit dont la toxicité est prévisible. La dose thérapeutique de 3g/jour ne doit donc pas être dépassée. A forte dose, ce produit est responsable d'une hépatite aiguë cytolytique souvent associée à une insuffisance rénale aiguë. Le traitement consiste en l'administration intraveineuse ou orale de N-acétyl-cystéine ou Mucomyst en urgence. Le transfert dans une unité spécialisée est indispensable. La toxicité du paracétamol est augmentée chez l'alcoolique chronique car le médicament est transformé en métabolite toxique par le même cytochrome P450 que l'éthanol. Le jeun augmente également la toxicité du paracétamol par deux mécanismes : la déplétion en glutathion hépatique qui détoxifie le médicament, et l'induction des voies produisant le métabolite toxique.

Au niveau du Médecin traitant, la prévention passe par une indication plus réfléchie des médicaments, l'utilisation d'analogues non hépato-toxiques et la rigueur dans la prescription des associations avec une surveillance régulière du malade si nécessaire.

Au niveau de l'industrie pharmaceutique et des organismes d'Etat, des efforts renouvelés sont nécessaires pour détecter plus tôt les médicaments capables d'entraîner une hépatite. Des études plus fines doivent être réalisées pour dépister les médicaments entraînant des hépatites immuno-allergiques.

TUMEURS DU FOIE

J.P. ZARSKI

1. TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES :

Le foie peut être le siège de plusieurs types de tumeurs primitives dont la plus fréquente (90 %) est le carcinome hépatocellulaire (CHC).

1.1. TUMEURS EPITHELIALES :

On en décrit deux types : le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome

1.1.1. CARCINOME HEPATOCELLULAIRE (CHC) :

Le CHC survient le plus souvent, sur un foie préalablement lésé par l'alcool, le virus de l'hépatite B ou le fer. Il est le plus souvent diagnostiqué à un stade trop tardif ce qui en constitue sa gravité.

1.1.1.1. Epidémiologie :

L'incidence annuelle mondiale du CHC est estimée à environ un million de nouveaux cas avec de très importantes variations géographiques et raciales. Il existe différentes zones de prévalence.

- **Forte prévalence** (20 à 150 cas/an/100 000 habitants) dans les pays de l'Afrique sub-Saharienne et le Sud Est asiatique.
- **Moyenne prévalence** (10 à 20 cas/an/100 000 habitants) au Japon et dans certains pays d'Amérique du Sud.
- **Faible prévalence** (<10 cas/an/100 000 habitants) en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord. L'incidence annuelle en France est de 2 à 4/100000 habitants.

Le CHC est plus fréquent chez l'homme que chez la femme avec un sexe ratio de 4 à 9/1. L'incidence croît de façon linéaire avec l'âge, le pic de fréquence se situant en France à 60 ans. L'incidence globale de la maladie semble croître au fil des années.

Le lien entre le CHC et la cirrhose hépatique est fortement suggéré en raison de :

- augmentation du risque de CHC au cours de la cirrhose, surtout si elle est macronodulaire,
- prévalence élevée de la cirrhose chez les patients atteints de CHC (60 à 90 %).

Toutefois la cirrhose n'est pas un facteur indispensable à l'éclosion d'un CHC car certains CHC se développent sur des foies apparemment sains ou atteints de lésions fibreuses non cirrhotiques ou simplement régénératives. L'âge est alors plus jeune et il existe une distribution identique dans les deux sexes.

1.1.1.2. Les facteurs de risque :

1.1.1.2.1 Facteurs infectieux :

- Virus de l'hépatite B (VHB)

De nombreux arguments épidémiologiques et expérimentaux plaident pour un lien entre VHB et CHC :

• Arguments épidémiologiques :

Corrélation entre les prévalences de l'infection par le VHB et du CHC.

Etudes de cohortes de sujets AgHBs(+) comparés à des sujets AgHBs(-) démontrant un accroissement important du risque multiplié par plus de 200 chez les sujets porteurs de l'AgHBs.

Recherche des marqueurs viraux B chez les patients atteints de CHC positive dans 30 à 90 % des cas.

• Arguments biologiques :

Certains Hepa-DNA virus animaux proches du VHB comme celui du virus de l'hépatite de la marmotte induisent une maladie chronique du foie puis un CHC.

- Virus de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C (VHC) pourrait avoir un rôle non négligeable dans le développement du CHC compte tenu d'une forte prévalence des anticorps anti-VHC observée chez ces malades par d'une part l'existence de la cirrhose et d'autre part de l'implication probable de certaines protéines virales dans la carcinogénèse hépatique.

1.1.1.2.2. Facteurs toxiques :

- Alcool

La cirrhose alcoolique se compliquerait dans 15 à 55 % des cas d'un CHC, le risque augmentant avec l'âge et culminant vers la soixantaine. Toutefois il n'existe aucune preuve expérimentale en faveur du rôle direct carcinogène de l'alcool sur le foie.

- Aflatoxine B1

Les aflatoxines sont des mycotoxines très abondantes en Asie et Afrique. Il existe des arguments expérimentaux pour leur rôle inducteur de cancers hépatiques et extra hépatiques mais aucune preuve épidémiologique chez l'homme.

- Agents chimiques et médicamenteux

Parmi ceux-ci on doit citer le Thorotrast, produit de contraste utilisé dans les années 50 et les hormones sexuelles en particulier les androgènes alkylés en C17.

1.1.1.2.3. Facteurs métaboliques :

Un CHC vient grever l'évolution de l'hémochromatose génétique dans 7,7 à 25 % des cas. Cette complication survient entre 55 et 65 ans, surtout chez des patients cirrhotiques cumulant

plusieurs facteurs de risques. Il n'existe par contre pas de lien entre maladie de Wilson, déficit en alpha 1 anti-trypsine et le développement éventuel d'un CHC.

1.1.1.2.4. Facteurs dysimmunitaires :

Le CHC est rare au cours de la cirrhose biliaire primitive et des hépatites chroniques auto-immunes.

1.1.1.3. Anatomie pathologique :

1.1.1.3.1. Forme commune :

• Macroscopie

Le CHC réalise une tumeur, unique ou multiple, plus ou moins bien limitée, souvent encapsulée au début de son évolution, nodulaire ou massive dont l'aspect varie beaucoup selon la taille. Lorsque le diamètre est inférieur à 5 cm le CHC est homogène alors que lorsque le diamètre est supérieur à 5 cm la tumeur est plus hétérogène, remaniée par des lésions de nécrose et d'hémorragie.

La vascularisation principale de la tumeur se fait à partir du réseau artériel hépatique.

Le CHC a une affinité marquée pour le système veineux et se propage rapidement, lorsqu'il atteint plus de 3 cm et n'est pas encapsulé, par les veines portes et les veines sus-hépatiques. La propagation lymphatique est également importante.

Les métastases semblent apparaître tardivement dans l'évolution. Elles sont hématogènes et touchent par ordre décroissant le poumon, la glande surrénale, l'os. Ces métastases souvent asymptomatiques expliquent les récurrences fréquentes après traitement apparemment curateur, comme la transplantation.

Quatre types de CHC peuvent être décrits : le type infiltrant plus fréquent sur foie non cirrhotique et souvent propagé au système veineux, le type expansif consistant en une ou plusieurs tumeurs nodulaires, encapsulées et donc bien limitées, le type mixte et le type diffus, constitué de multiples petits nodules de 0,5 à 1 cm de diamètre.

• Histologie

La tumeur ressemble dans son architecture et sa cytologie à un tissu hépatique et réalise une prolifération hépatocellulaire plus ou moins trabéculaire avec un stroma sinusoidal. Deux critères majeurs sont utilisés selon l'OMS : les critères architecturaux et cytologiques.

Critères architecturaux. On décrit classiquement un type trabéculaire ou sinusoidal correspondant à des cellules tumorales disposées en lames, un type pseudo-glandulaire ou acineux où il existe un aspect d'allure glandulaire, un type compact où la structure trabéculaire est difficile à mettre en évidence et enfin un type squirreux où le stroma est très développé, fibreux et dur.

Critères cytologiques. Ils permettent de décrire le type commun, hépatocytaire, avec ses grandes cellules polygonales, les types particuliers, soit à cellules claires riches en glycogène, à cellules géantes souvent multinucléées, à inclusions hyalines, à cytoplasme en verre dépoli ou encore de cellules oxyphiles granuleuses. Dans tous les cas le stroma est très variable et plus ou moins

fibreux. Le foie non tumorale est le siège dans 60 à 80 % des cas d'une cirrhose dont les caractéristiques sont variables mais qui est plus souvent macro que micronodulaire. Par ailleurs existent fréquemment des lésions dysplasiques à distance du cancer et ces lésions sont surtout fréquentes en cas d'infection virale par le VHB.

1.1.1.3.2. Formes particulières :

Deux formes méritent d'être individualisées : le CHC encapsulé car il s'agit d'un nodule de petite taille, inférieur à 3 cm, de croissance lente entouré d'une capsule fibreuse ; et le carcinome fibrolamellaire qui touche le sujet jeune, croît lentement et présente un aspect macroscopique et histologique particulier : tumeur compacte, blanchâtre, ferme, lobulée, bien limitée mais non encapsulée et souvent centrée par une étoile fibreuse.

1.1.1.4. Signes cliniques et biologiques :

Au moment où il s'exprime, le CHC est le plus souvent à un stade trop évolué pour bénéficier d'un traitement potentiellement curateur. Il faut donc un dépistage précoce à un stade infraclinique, ce qui reste difficile.

On distingue schématiquement quatre ordre de signes :

1.1.1.4.1. Altération de l'état général :

Elle est d'autant plus marquée que la tumeur est plus évoluée et se traduit par une asthénie, une anorexie, une perte de poids ou une fièvre.

1.1.1.4.2. Syndrome tumoral :

• Syndrome tumoral hépatique

Il évolue sur un mode chronique et/ou aigu :

mode chronique : avec découverte à l'occasion d'une altération de l'état général ou de douleurs de l'hypochondre droit, d'une hépatomégalie irrégulière, volumineuse, nodulaire, sensible, parfois soufflante et biologiquement marquée par une cholestase.

mode aigu : il s'agit d'une crise douloureuse abdominale aiguë liée à des remaniements hémorragiques intra-tumoraux, à un hémopéritoine ou un hématome sous capsulaire. Il peut également s'agir une hypertension portale par thrombose de la veine porte.

• Métastases extra-hépatiques

Elles sont fréquentes à l'examen autopsique mais rarement retrouvées du vivant du patient. Il s'agit essentiellement de localisations pulmonaires, osseuses

1.1.1.4.3. Décompensation d'une cirrhose sous-jacente :

- Apparition ou surtout pérennisation d'une ascite malgré un traitement bien conduit, avec un liquide typiquement hémorragique, trouble, exsudatif ou banalement transudatif.
- Constatation d'une cholestase anictérique.

- Développement d'un ictère d'insuffisance hépatocellulaire ou d'obstacle par compression des voies biliaires ou embol néoplasique intra-canalair.
- Survenue d'une hémorragie digestive par hypertension portale souvent terminale.

1.1.1.4.4. Syndromes paranéoplasiques :

Plusieurs syndromes paranéoplasiques ont été décrits au cours du CHC, telle la polyglobulie retrouvée dans 3 à 12 % des cas, une hypercalcémie, une hypoglycémie de traduction plus souvent biologique que clinique.

1.1.1.5. Diagnostic :

1.1.1.5.1. Diagnostic d'une tumeur du foie sur cirrhose :

Le diagnostic repose sur la confrontation des données apportées par :

- Marqueurs tumoraux sériques

- **Alpha foetoprotéine.** L'AFP est une glycoprotéine glycosylée, dosée par méthode radio-immunologique. L'AFP est augmentée dans 60 à 95 % des cas de CHC au delà de 20 ng/ml. Seules des concentrations > ou égales à 500ng/ml peuvent être considérés comme fortement évocatrices de CHC. L'AFP peut également être élevée dans les hépatopathies virales chroniques, les hépatites fulminantes, les cancers digestifs.
- **Autres marqueurs.** Les autres marqueurs n'interviennent habituellement qu'en appoint : Gamma GT, Alpha-L-fucosidase, Ferritine et surtout Décarboxy-prothrombine dont la sensibilité et la spécificité serait assez voisine de celle de l'AFP.

- Techniques d'imagerie

- **Echotomographie.** L'échotomographie est rarement prise en défaut même si elle n'est pas la méthode la plus sensible. Il s'agit d'une lésion hypo-échogène, hyper-échogène ou mixte, unique ou multiple, à contours nets ou au contraire mal définissables. C'est surtout la découverte d'un thrombus portal visualisable lorsqu'il atteint les grosses branches portes, qui permet d'évoquer le diagnostic de CHC.
- **Tomodensitométrie hélicoïdale.** Avant injection, il réalise, une lésion hypodense, ou plus rarement isodense avec parfois zones hyperdenses correspondant alors à des zones hémorragiques ou des calcifications. Après injection on remarque le caractère hyper-vascularisé de la tumeur qui prend rapidement le produit de contraste. Le signe le plus spécifique reste toutefois la visualisation d'un envahissement portal .
- **Artériographie.** Il s'agit d'une méthode sensible mais qui doit être couplée avec l'injection intra-artérielle hépatique d'une émulsion de lipiodol suivie deux semaines plus tard d'un examen tomodensitométrique. Le lipiodol injecté par voie artérielle hépatique vient se fixer au niveau du tissu tumoral et y reste plusieurs semaines à haute concentration. Toutefois la fixation peut aussi intéresser une tumeur bénigne, voire même une lésion inflammatoire. Cette technique est toutefois peu sensible pour la détection des petites tumeurs et des tumeurs filles.

• **Imagerie par résonance magnétique (IRM) couplée à l'injection de Gadolinium.** Son intérêt pourrait résulter dans la mise en évidence de la capsule tumorale, des envahissements vasculaires et de nodules vides de fer après injection de ferrites.

- Mise en œuvre des différents moyens d'imagerie

Au plan diagnostique la tumeur est le plus souvent découverte en échotomographie, mais si l'AFP n'atteint pas un taux de 500 ng/ml la ponction échoguidée est nécessaire pour l'affirmation du diagnostic. Si l'échotomographie est négative, la réalisation d'une TDM hélicoïdale, sans puis avec angioscanner, s'impose et en cas de mise en défaut de cette dernière exploration, éventuellement une artériographie lipiodolée suivie d'un scanner ou une IRM.

Au plan pronostic, si la tumeur est diffuse le bilan précis d'extension est inutile. Par contre si la tumeur est localisée et *a priori* encapsulée, il est indispensable de préciser le plus exactement possible son extension et le nombre éventuel de lésions à l'aide de la TDM.

- Histocytologie

La ponction cytologique échoguidée à l'aiguille fine apporte dans 60 à 90 % des cas une certitude de diagnostic. Elle paraît indiquée dès qu'un doute persiste quant à la nature de la tumeur.

1.1.1.5.2. Diagnostic d'une tumeur sur foie sain :

Lorsqu'il se développe sur un foie sain, le CHC présente quelques particularités : sujet jeune sans prépondérance de sexe, se révélant par un syndrome tumoral hépatique, sécrétant rarement de l'AFP et ayant un pronostic moins sombre. Il peut s'agir d'un CHC classique ou d'un carcinome fibrolamellaire qui se développe chez un sujet jeune de 5 à 35 ans. Il n'a aucune étiologie reconnue. Il se révèle le plus souvent par une altération de l'état général et des douleurs abdominales. L'AFP n'est élevée que dans 10 % des cas. En échographie cette tumeur est en règle bien limitée et hyperéchogène et hypervascularisée en artériographie et réalise au scanner avec injection une hypodensité plus ou moins homogène. Il existe de plus, souvent une zone fibreuse centrale, qui lui confère en échographie et en TDM après injection un aspect proche de celui d'une hyperplasie nodulaire focale. La tumeur évolue lentement et ne métastase que rarement et tardivement.

1.1.1.5.3. Dépistage du CHC chez les sujets à haut risque :

Le dépistage du CHC se justifie chez les sujets suivants :

- Lorsqu'un geste thérapeutique palliatif ou curateur est potentiellement efficace
- chez les sujets à haut risque de CHC en raison de la nature et de l'ancienneté du risque ainsi que du terrain : cirrhose alcoolique, cirrhose post-hépatitique, hémochromatose primitive en particulier vers l'âge de 50 ans ou après 10/15 ans de portage viral chronique, surtout chez l'homme. Le suivi des sujets à haut risque nécessite donc tous les 6 mois ou peut être même tous les 3 mois outre le dosage de l'AFP la réalisation d'une échographie.

1.1.1.6. Traitement :

1.1.1.6.1. Evaluation pré-thérapeutique :

Elle doit comporter le bilan d'extension de la tumeur et l'appréciation du terrain. Celle-ci repose sur la classification de Child Pugh et celle d'Okuda :

Critères	= 0 pt	= 1 pt
Taille de la tumeur par rapport à la taille du foie	< 50 %	> 50 %
Ascite	(-)	(+)
Albuminémie (g/l)	> 30	< 30
Bilirubinémie (mg/l)	< 30	> 30

Stade 1 = 0 pt ; Stade 2 = 1,2 pts ; Stade 3 = 3-4 pts.

1.1.1.6.2. Traitement curateur :

- Traitement médicaux

Ils sont extrêmement décevants qu'il s'agisse de la chimiothérapie générale ou même des traitements hormonaux.

- Traitement locaux.

Ils sont porteurs de réels espoirs bien qu'ils n'aient pas encore été évalués totalement de façon contrôlée.

- **Chimiolipioembolisation.** Cette technique consiste à véhiculer la chimiothérapie par le Lipiodol. Le lipiodol, injecté par voie artérielle hépatique, se fixe pour plus de 75 % au niveau du foie et persiste plusieurs semaines au niveau de la tumeur. Il peut être associé à différentes substances cytotoxiques (adriamycine, cysplatine). On l'associe volontiers à une embolisation par le Spongel qui obstrue les artéριοles nourricières de la tumeur. Cette technique est bien évidemment contre-indiquée en cas de thrombose portale ou de flux hépatofuge ainsi que de fistules hépaticoportales importantes. Cette technique peut parfois entraîner une nécrose tumorale partielle ou complète, mais son bénéfice en terme de survie n'est pas démontré.

- **Injection intratumorale d'éthanol.** L'injection plusieurs fois répétée d'éthanol absolu au sein d'un CHC peut permettre une destruction de la lésion. Cette méthode est intéressante pour un petit CHC inférieur à 5 cm, visualisable en échographie, accessible à la ponction et de localisation non immédiatement sous capsulaire.

- **Hyperthermie ou radiofréquence.** Cette technique consiste à détruire par un procédé physique in situ des tumeurs isolées faisant moins de 4 cm de diamètre soit par une méthode échoguidée, soit par voie chirurgicale.

• **Radiothérapie.** La radiothérapie in situ (lipiodol couplé à de l'iode 131 et injecté dans l'artère hépatique) est un traitement palliatif bien toléré. Son efficacité n'est pas encore parfaitement démontrée mais cette technique pourrait être utile surtout en cas de lésions volumineuses et/ou de l'existence d'une thrombose portale.

- **Traitement chirurgical**

• **CHC sur foie sain.** Il est souvent possible de réaliser même une large hépatectomie qui demeure le seul espoir de traitement curateur.

• **CHC sur cirrhose.** La chirurgie est uniquement réservée au CHC de taille et d'extension intra-hépatique limitées, non compliqué de thrombose portale, non métastasé et développé chez un patient susceptible de supporter un telle intervention (c'est à dire, en pratique, Child A et Okuda I, ce qui représente, à l'heure actuelle moins de 10 % des CHC). Le geste chirurgical vise à une résection carcinologiquement efficace mais réduite compte tenu de la cirrhose. Le risque de récurrence est toutefois important à 3 et surtout à 5 ans. La transplantation hépatique dans le traitement des CHC doit être discutée chez un patient jeune, ayant soit un seul nodule inférieur ou égal à 5cm, soit moins de 3 nodules inférieur ou égal à 3 cm et avec insuffisance hépato-cellulaire (Child Pugh C).

1.1.1.6.3. Traitement préventif :

On doit distinguer

• **la prévention primaire** c'est à dire la vaccination anti virale, la prévention de la transmission verticale du VHB, l'identification chez les donneurs de sang des porteurs du VHC et la lutte contre l'alcoolisme ainsi que le dépistage et le traitement de l'hémochromatose génétique.

• **la prévention secondaire** qui repose à l'heure actuelle sur le dépistage précoce du CHC chez les patients porteurs d'une hépatopathie chronique, peut être le traitement Interféron α au stade de cirrhose post-hépatitique..

1.1.2. Cholangiocarcinome :

Cette tumeur est peu fréquente et représente moins de 10 % des tumeurs malignes primitives du foie. Elle se développe sur un foie non cirrhotique et touche avec une fréquence égale les deux sexes. Certains facteurs favorisants lui sont reconnus : infection chronique par une parasitose comme les douves, thorotrast, lithiase biliaire intra-hépatique, cholangite sclérosante primitive, colite ulcéreuse et anomalies kystiques congénitales des voies biliaires.

Il s'agit d'une tumeur développée aux dépens des cellules limitant les canaux biliaires intra-hépatiques. Cette tumeur peut être infiltrante, macronodulaire ou péricanalaire. Les métastases, notamment ganglionnaires sont fréquentes et précoces.

L'affection est longtemps asymptomatique. Elle se révèle le plus souvent par une altération de l'état général, des troubles digestifs, des douleurs abdominales ou un syndrome tumoral hépatique. Son retentissement sur la voie biliaire est rapide en cas de tumeur hilair, la maladie s'exprimant alors par un syndrome de cholestase ictérique, d'aggravation progressive, sans grosse vésicule mais avec voies biliaires dilatées en échographie. Le diagnostic est difficile en cas de

tumeur périphérique. La lésion réalisant, en échographie, un (ou plusieurs) nodule hypo-échogène et hypodense, peu vascularisé . En cas de tumeur hilare le diagnostic repose sur le cathétérisme rétrograde des voies biliaires (image d'arrêt du produit de contraste). Les autres techniques d'imageries et l'histocytologie pré-opératoire sont de peu d'aide. L'échoendoscopie des voies biliaires a vraisemblablement dans cette indication toute sa place.

Le seul traitement curatif est chirurgical. Malheureusement le diagnostic est souvent tardif à un stade d'irrésécabilité en raison de l'extension intra-hépatique et ganglionnaire et seule est possible alors la mise en place d'un drainage biliaire par endoprothèse autoexpansé qui peut apporter un soulagement transitoire (disparition de l'ictère et du prurit).

1.2. TUMEURS MESENCHYMATEUSES :

1.2.1. Angiosarcome :

Il s'agit d'une tumeur rare pour laquelle on retrouve dans 50 % des cas un facteur toxique de risque comme une exposition au thorotrast, au chlorure de vinyle ou à l'arsenic. Cette tumeur est développée à partir des cellules endothéliales sinusoidales, elle évolue en règle très rapidement et atteint l'ensemble du foie et le système porte. La maladie est le plus souvent révélée par un syndrome tumoral hépatique, douloureux et ictérique avec altération rapide de l'état général. Le diagnostic repose sur l'échotomographie, la TDM et éventuellement l'artériographie qui mettent en évidence une tumeur hypervascularisée en périphérie de laquelle le produit de contraste stagne. Seul le traitement chirurgical peut être potentiellement curateur et le diagnostic est souvent fait à un stade tardif interdisant tout espoir thérapeutique.

1.2.2. Hémangio-endothéliome épithélioïde :

Cette tumeur vasculaire a un meilleur pronostic que l'angiosarcome en raison de son accessibilité à une résection ou à une transplantation hépatique. Elle réalise un tableau d'angiosarcome évoluant de façon lente, parfois sous le masque d'une hypertension portale.

1.2.3. Hépatoblastome :

Cette tumeur embryonnaire constituée d'hépatocytes fœtaux embryonnaires et d'un contingent mésenchymateux touche l'enfant avant l'âge de 5 ans. Elle se révèle par un syndrome douloureux abdominal et une altération de l'état général. Il existe une volumineuse hépatomégalie ferme et régulière souvent douloureuse à la palpation. Le diagnostic est réalisé par le dosage de l'alpha-foetoprotéine sérique qui est considérablement augmenté dans + de 80 % des cas. Le traitement repose sur l'association chimiothérapie-chirurgie.

2. TUMEURS MALIGNES SECONDAIRES :

Le foie est, avec les poumons, le site privilégié des métastases cancéreuses notamment d'origine digestive.

- Diagnostic

Il se discute en deux grandes circonstances :

- **Métastase hépatique révélatrice d'un processus tumoral.** Le problème est ici d'écarter une tumeur primitive maligne et de préciser la nature du processus tumoral originel. La cytoponction sous échographie est alors l'examen essentiel d'orientation dont les résultats permettent dans 80% des cas d'établir un diagnostic précis.
- **Tumeur hépatique découverte lors du bilan d'extension d'un cancer extra-hépatique.** Le diagnostic repose également sur la cytoponction aidée par la sémiologie échographique et éventuellement tomодensitométrique.

- Traitement

Il dépend de la tumeur primitive (nature, extension, radio et chimio-sensibilité) et de la métastase (nombre et localisation). Lorsque la tumeur primitive est contrôlée et que la métastase hépatique est résécable, la chirurgie est indiquée. Dans le cas contraire, la chimiothérapie locale (infusion continue par cathéter) et générale est souvent le seul recours possible.

3. TUMEURS BENIGNES :

Les tumeurs bénignes du foie sont plus rares que les tumeurs malignes et sont cliniquement latentes, donc de découverte fortuite. Leur reconnaissance pose plusieurs problèmes :

- rôle éventuel des contraceptifs oraux dans l'augmentation actuel de fréquence
- nature tumorale ou malformative de plusieurs d'entre elles
- diagnostic histologique difficile
- potentiel évolutif non toujours connu.

La classification de ces tumeurs est histologique. Les principales tumeurs sont l'hémangiome, l'adénome hépatocellulaire et l'hyperplasie nodulaire focale. Le kyste biliaire est très fréquent (2 à 3 % des adultes) ; ce n'est pas une véritable tumeur et il ne pose pas de problème diagnostique. Il ne sera pas évoqué dans ce chapitre. Les tumeurs bénignes surviennent presque toujours sur foie sain. Sur cirrhose on peut observer des nodules hyperplasiques parfois atypiques qui peuvent poser des problèmes de diagnostic difficile.

3.1. HEMANGIOME :

3.1.1. Epidémiologie :

C'est la tumeur bénigne du foie la plus fréquente (1 à 4 % de la population adulte). Elle touche surtout la femme (4 pour 1), et s'observe à tout âge.

3.1.2. Anatomie :

Les hémangiomes sont le plus souvent uniques, mais peuvent être multiples dans 10 à 20 % des cas. Leur taille est variable allant de quelques mm à plus de 10 cm et réalisant souvent des tumeurs de moins de 4 cm. Sur le plan histologique, il s'agit d'hémangiomes caverneux faits de cavités vasculaires dilatées, bordées par un revêtement endothélial et séparées par des cloisons fibreuses.

3.1.3. Symptomatologie :

L'hémangiome est en général asymptomatique, reconnu fortuitement au cours d'une échographie. Les tests hépatiques sont normaux. L'échographie permet le diagnostic en montrant un nodule hyperéchogène bien limité sauf lorsque l'hémangiome est volumineux où l'on peut observer une zone hypoéchogène ou une alternance de zones hypo-échogènes et hyper-échogènes. En cas de diagnostic difficile l'examen essentiel est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui montre une lésion très hyper-intense en T2 et hypo-intense en T1. Des calcifications peuvent être visibles. La tomodensitométrie avec injection peut également être utilisée : elle montre, avant l'injection du produit de contraste, une zone hypodense, qui, après injection, s'opacifie de façon caractéristique de la périphérie vers le centre.

3.1.4. Evolution et traitement :

L'hémangiome ne nécessite habituellement aucun traitement même si la tumeur est volumineuse. Dans quelques cas correspondant à des hémangiomes volumineux, des complications peuvent se produire : gêne douloureuse, parfois fièvre, hémopéritoine par rupture de l'hémangiome. Une résection chirurgicale doit alors être envisagée et dans les cas de lésions très volumineuses avec exérèse difficile ou dangereuse des techniques de ligature de l'artère hépatique et d'embolisation.

3.2. TUMEURS BENIGNES HEPATOCYTAIRES :

Elles sont de deux types : adénome hépatocellulaire et hyperplasie nodulaire focale.

3.2.1. Adénome hépatocellulaire :

3.2.1.1. Epidémiologie :

Il s'agit d'une tumeur rare dont la fréquence a augmentée depuis 1960 en raison de l'utilisation de la pilule. Il existe une forte prédominance féminine (9 pour 1) et la majorité d'entre eux s'observe chez la femme entre 15 et 45 ans . La prévalence est estimée à 1 pour 100 000. Le risque est augmenté par un facteur de 20 à 100 en cas de contraception orale ayant duré plus de 5 ans. Ce risque est essentiellement lié à l'utilisation de pilule fortement dosée en œstrogènes. Le risque est toutefois augmenté par la prise prolongée de stéroïdes anabolisants et androgéniques.

3.2.1.2. Anatomie :

L'adénome est généralement unique, mais dans 10 à 20 % des cas on peut découvrir deux à trois tumeurs. L'adénome est une masse arrondie, mesurant 5 à 15 cm de diamètre, bien limitée, avec ou sans capsule. Des remaniements nécrotiques et hémorragiques sont fréquents. Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération d'hépatocytes normaux ou plus irréguliers avec atypies cytologiques et architecturales parfois présentes (aspect dysplasique).

3.2.1.3. Symptomatologie :

Les circonstances de découvertes sont habituellement variées :

- découverte échographique si la tumeur est de petite taille,
- douleur de l'hypochondre droit
- masse abdominale en cas de tumeur volumineuse
- syndrome abdominal aigu lié à une hémorragie intratumorale ou intrapéritonéale
- les tests hépatiques sont normaux ou montrent une augmentation modérée des enzymes de la cholestase. L'alpha-fœto-protéine sérique est normale

Le diagnostic est fondé sur les données d'imagerie :

- en échographie, la tumeur est d'échogénicité variée avec alternance de zones hyper- et hypo-échogènes dans une lésion bien limitée.
- La tomодensitométrie montre avant injection de produit de contraste une zone arrondie hyper, iso, ou hypodense ; et après injection de produit de contraste une opacification précoce hétérogène puis une densité proche de celle du foie non tumoral.
- en artériographie la tumeur est hypervascularisée sans thrombose des vaisseaux sus-hépatiques

Au total les examens complémentaires orientent le diagnostic mais ne permettent pas habituellement un diagnostic précis et différentiel. La biopsie guidée sous échographie est également insuffisante pour confirmer le diagnostic. En fait celui-ci repose sur la pièce d'exérèse chirurgicale car la tendance actuelle est de poser une indication opératoire sans preuve histologique.

3.2.1.4. Evolution et traitement :

La tumeur peut être stable ou de croissance lente mais les adénomes volumineux peuvent se compliquer d'hémorragie intratumorale ou intrapéritonéale. Parfois après l'arrêt des contraceptifs oraux, on peut observer une diminution de taille de la tumeur. La croissance de la tumeur semble par contre rapide au cours de la grossesse. La transformation carcinomateuse d'un adénome est plus fréquente en cas d'adénome lié à la prise de stéroïdes anabolisants ou androgéniques ou au cours d'une glycogénose mais semble rare en cas d'adénome liés aux contraceptifs. L'absence de certitude diagnostique fait poser l'indication d'une exérèse chirurgicale.

3.2.2. Hyperplasie nodulaire focale :

3.2.2.1. Epidémiologie :

Cette lésion semble moins rare que l'adénome . La prévalence serait de 1 pour 10 000. La tumeur présente une nette prédominance féminine (9/10). La grossesse ne semble pas augmenter la fréquence, la taille et le risque de complication hémorragique.

3.2.2.2. Anatomie :

Il s'agit généralement d'une tumeur unique, arrondie, bien limitée sans capsule et un peu plus claire que le foie normal. Elle mesure habituellement moins de 10 cm. Elle présente en coupe un aspect caractéristique de cicatrice fibreuse centrale prolongée en périphérie par des cloisons étalées. Cette cicatrice correspond à des tissus collagènes plus ou moins denses avec gros vaisseaux anormaux au sein de celui-ci. La fibrose délimite des nodules faits de travées hépatocytaires d'épaisseur inégale. Les sinusoides sont normaux.

3.2.2.3. Symptomatologie :

Les circonstances de découverte sont les mêmes que celles de l'adénome. Cependant la découverte fortuite est fréquente, alors que la révélation par un accident hémorragique aigu est extrêmement rare.

Le bilan hépatique est normal en dehors parfois d'une élévation modérée de la GGT. Le diagnostic est fondé sur les données de l'imagerie qui sont proches de celles de l'adénome. Cependant certains éléments orientent vers l'hyperplasie nodulaire focale, surtout la présence au centre de la tumeur d'une zone hyper- ou hypo-échogène et hypodense correspondant à la cicatrice fibreuse centrale, bien vue en IRM (cicatrice centrale hyper-intense en T2).

La biopsie guidée sous échographie n'apporte pas d'éléments supplémentaires pour le diagnostic.

3.2.2.4. Evolution et traitement :

La lésion reste stable aux contrôles successifs et la survenue de complications hémorragiques est exceptionnelle. Il n'y a en règle pas de transformation maligne encore que quelques observations d'associations avec le carcinome fibrolamellaire ont été signalées. Si le diagnostic est certain, la lésion asymptomatique et non compliquée, l'hyperplasie nodulaire focale ne justifie aucune thérapeutique. Il n'est pas utile d'arrêter la contraception orale. Lorsque les examens radiologiques ne sont pas formels, on peut réaliser une biopsie chirurgicale, par exemple par voie coelioscopique avec examen histologique extemporané, ou une exérèse à titre diagnostique. L'exérèse est également nécessaire dans les rares formes compliquées. L'abstention thérapeutique est donc habituellement de mise lorsque le diagnostic est certain mais si un doute persiste, l'exérèse chirurgicale doit être proposée.

3.3. ADENOME BILIAIRE :

L'adénome biliaire est une lésion de découverte fortuite, fréquente et sans prédominance selon le sexe. Le diagnostic est fait uniquement au cours d'une laparotomie et repose sur la biopsie extemporanée.

3.4. AUTRES TUMEURS BENIGNES :

Elles sont exceptionnelles et leur diagnostic précis est très difficile avant exérèse.

Le cystadénome biliaire est une tumeur exceptionnelle à forte prédominance féminine, lésion kystique bordée par un épithélium cylindrique mucosécrétant. L'échographie permet le diagnostic différentiel avec le kyste biliaire grâce à la présence de cloisons et de projections papillaires endokystiques. L'exérèse chirurgicale est indispensable à cause du risque élevé de transformation en cystadénocarcinome.

Les tumeurs conjonctives bénignes sont également très rares : tumeurs vasculaires tels le lymphangiome ou l'hémangio-endothéliome de l'enfant et autres tumeurs, telles que lipome, léiomyome ou fibrome.

Enfin il existe des lésions pseudotumorales présentées au terme du bilan radiologique comme une tumeur bénigne : pseudotumeur inflammatoire, stéatose localisée, hétérotopie pancréatique.

FOIE ET GROSSESSE

◆ Connaître les modifications hépatiques physiologiques de la grossesse normale

- On peut observer chez la femme enceinte des angiomes stellaires et une érythrose palmaire (hyperoestrogénie).
- Il existe une élévation physiologique des phosphatases alcalines d'origine placentaire, avec γ GT normale.
- Chez la femme enceinte le taux sérique d'AFP, produite par le foie fœtal, est élevé (maximal au 8ème mois).

◆ Connaître les quatre affections hépatiques spécifiquement en rapport avec la grossesse

Ce sont l'ictère des vomissements gravidiques, la cholestase intrahépatique gravidique, la stéatose aiguë gravidique et l'atteinte hépatique de la toxémie.

1. CHOLESTASE INTRAHEPATIQUE GRAVIDIQUE

◆ Décrire les signes cliniques et biologiques de la cholestase intrahépatique gravidique

- La cholestase intrahépatique gravidique (CIHG) débute entre le 6ème et le 8ème mois de la grossesse.

- elle se traduit par un prurit isolé ou un ictère précédé de prurit.
- elle peut survenir à la première grossesse ou aux grossesses ultérieures

Les signes biologiques de la cholestase intrahépatique gravidique sont :

- une élévation marquée des phosphatases alcalines avec γ GT habituellement normales
- une élévation habituellement modérée des transaminases
- parfois, une hyperbilirubinémie conjuguée

◆ Connaître l'évolution et le pronostic fœtal et maternel de la cholestase intra-hépatique gravidique

La cholestase persiste jusqu'à l'accouchement, puis disparaît en 4 à 8 jours après.

Elle récidive aux grossesses ultérieures ; une récurrence peut être provoquée par l'administration de contraceptifs oraux. Le pronostic de la cholestase intra-hépatique gravidique est excellent pour la mère mais un accouchement prématuré survient dans deux tiers des cas.

2. STEATOSE AIGUE GRAVIDIQUE :

◆ Connaître les signes d'alarme cliniques et biologiques d'une stéatose aiguë gravidique.

La stéatose aiguë gravidique (SHAG) est une affection rare (0,01 % des femmes enceintes) survenant au 3^{ème} trimestre.

- Les symptômes inauguraux sont banals : nausées, vomissements, douleurs abdominales qui doivent faire pratiquer une biologie hépatique.
- Si le diagnostic n'est pas fait à ce stade, un ictère apparaît, de mauvais pronostic.

• Résultats des examens biologiques :

- la bilirubinémie est normale ou peu augmentée, les transaminases sont peu augmentées, parfois très élevées.

- le taux de prothrombine et l'accélérite sont plus ou moins abaissés ?

- la créatinémie et l'uricémie sont augmentées, constituant des signes d'alarme.

- Ces signes d'alarme doivent conduire à l'interruption immédiate de la grossesse sans attendre l'insuffisance hépato-cellulaire ou l'ictère.

◆ Connaître le traitement et le pronostic pour la mère et l'enfant d'une SHAG

Le traitement de la SHAG est l'interruption urgente de la grossesse

Le pronostic fœtal et maternel est d'autant meilleur que le traitement est plus précoce (mortalité : moins de 10 %).

En cas de diagnostic tardif, les risques fœtal et maternel sont élevés.

La SHAG ne récidive pas aux grossesses ultérieures.

3. ATTEINTE HEPATIQUE DE LA TOXEMIE :

◆ Connaître les signes cliniques et biologiques du foie toxémique. Savoir définir le "HELLP syndrome".

En cas de toxémie gravidique, l'atteinte hépatique est fréquente mais d'intensité variable. Elle se développe un peu avant le terme ou après l'accouchement.

Il existe une élévation modérée des aminotransférases parfois associée à une anémie hémolytique et une thrombopénie (HELLP syndrome : Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelets).

La bilirubinémie est normale ou peu élevée.

◆ Connaître les complications hépatiques d la toxémie gravidique

Les complications du foie toxémique sont l'infarctus hépatique avec hématome sous -capsulaire du foie.

Cet hématome peut se rompre : rupture spontanée du foie avec hémopéritoine.

4. HEPATITES VIRALES :

◆ Connaître le retentissement de la grossesse sur une hépatite virale aiguë A,B, ou E

La grossesse ne modifie pas le cours d'une hépatite virale aiguë A ou B. Le risque d'hépatite fulminante est augmenté en cas d'hépatite virale aiguë E survenant dans le 3ème trimestre de la grossesse.

◆ **Connaître le risque de contamination d'un nouveau-né lors d'une hépatite aiguë viral B survenant chez une femme enceinte**

En cas d'hépatite aiguë viral B survenant pendant le 3ème trimestre de la grossesse, le **risque de contamination du nouveau-né** est de l'ordre de 80 %.

Pendant le 2ème trimestre, il est de l'ordre de 20 %. Pendant le 1er trimestre, il est nul.

◆ **Connaître le risque de contamination du nouveau-né par une mère porteuse chronique d'Ag HBs**

Si une mère est porteuse chronique de l'antigène HBs, le risque de contamination du nouveau-né est :

- de l'ordre de 90 % en cas de répllication virale chez la mère (ADN viral détectable dans le sérum)
- de 10 % en l'absence de répllication virale B (ADN viral indétectable dans le sérum)
- La contamination survient principalement lors de l'accouchement et en période périnatale.

◆ **Connaître les mesures prophylactiques à appliquer à un enfant naissant d'une mère porteuse chronique du VHB**

En cas d'infection par le virus B d'une femme enceinte (porteuse chronique, hépatite virale aiguë au cours des deux derniers trimestres) on doit prévenir le risque de contamination du nouveau-né dans les heures qui suivent la naissance, par l'administration d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs à l'enfant, et par le démarrage de la vaccination contre le virus B.

◆ **Connaître le risque pour un nouveau-né contaminé par sa mère de devenir porteur chronique du VHB**

Dans plus de 80 % des cas, en l'absence de prophylaxie, les nouveau-nés contaminés par leur mère à la naissance deviennent porteurs chroniques de l'antigène HBs.

◆ **Connaître le risque de contamination du nouveau-né par une mère porteuse chronique du virus de l'hépatite C**

En cas d'hépatite chronique, avec présence dans le sérum de l'ARN du VHC, chez la mère, le risque de contamination du nouveau-né est :

- très faible, inférieur à 5 % en l'absence de co-infection VIH
- un peu plus élevé (moins de 10 %) en cas de co-infection VIH

Le diagnostic chez l'enfant se fait par PCR à l'âge de 6 mois.

◆ **Savoir que les hépatites virales n'entraînent pas de malformation fœtale.**

L'hépatite virale n'est pas une cause connue de malformation fœtale.

PARASITOSSES HEPATIQUES

1. ABCES AMIBIEN HEPATIQUE :

■ Connaître la physiopathologie, les signes cliniques, les moyens de diagnostic et le traitement de l'abcès amibien hépatique

• **Pathogénie** : il se constitue à la suite d'une amibiase intestinale aiguë, par migration des formes hématophages d'*Entamoeba histolytica* dans la circulation portale. L'atteinte intestinale peut être passée inaperçue ou très ancienne.

• **Clinique** : il se manifeste par des douleurs hépatiques et de la fièvre. Il peut y avoir rupture de l'abcès vers les voies biliaires (angiocholite) ou vers les bronches à travers le diaphragme (expectoration de pus brun). Les antécédents de dysenterie ou de séjour dans un pays d'endémie amibienne orientent le diagnostic.

• **Biologie** : on peut observer une hyperleucocytose, une augmentation des transaminases, des γ GT et des phosphatases alcalines. Il n'y a jamais d'hyperéosinophilie.

• **Diagnostic** :

- échographie (masse unique ou multiple liquidienne, pouvant refouler les vaisseaux)

- *TDM non nécessaire si le diagnostic est certain*

- recherche d'amibes dans les selles

- sérologie

• **Traitement** : Le métronidazole peut être utilisé seul dans les abcès de petite taille, complété si besoin par un drainage sous échographie ; la régression peut être très lente. Le recours à la chirurgie est devenue exceptionnelle.

2. KYSTE HYDATIQUE :

• Connaître la physiopathologie, les signes cliniques, les moyens de diagnostic et le traitement du kyste hydatique

• **Pathogénie** : il se constitue après migration intra-hépatique d'un taenia (*Echinococcus granulosus*) qui développe dans le foie un amas de formes embryonnaires entouré d'une coque fibro-inflammatoire.

• **Clinique**

- il peut être asymptomatique et trouvé à une phase tardive, avec un aspect calcifié.

- sinon, il se manifeste par des douleurs hépatiques et de la fièvre, et souvent un syndrome allergique.

- il peut y avoir une rupture du kyste vers les voies biliaires (angiocholite) ou vers le péritoine (choc anaphylactique, souvent mortel).

• **Biologie**

- on peut observer une augmentation des transaminases, des γ GT et des phosphatases alcalines.

- l'hyperéosinophilie, considérable au début, s'atténue en quelques années.

• **Diagnostic**

- Le diagnostic repose sur la notion de séjour dans un pays d'endémie, de contact avec un chien. L'échographie montre une masse entourée d'une coque épaisse, refoulant les vaisseaux et les voies biliaires à contenu liquidien, avec des cloisons, et des vésicules filles qui sont des parasites en développement.

- Le scanner hépatique n'est pas nécessaire si le diagnostic est certain.

- La ponction écho-guidée fait courir le risque de dissémination péritonéale. Il faut s'assurer de la négativité de la sérologie avant toute ponction ou biopsie d'une masse suspecte.

- La sérologie spécifique est le meilleur moyen de diagnostic positif, mais peut être faussement négative.

• **Traitement**

- exérèse chirurgicale et/ou stérilisation du kyste par injection per-opératoire de formol après s'être assuré de l'absence de communication biliaire (risque de cholangite sévère).

- si le kyste est ancien, calcifié et asymptomatique, abstention.

3. ECHINOCOCCOSE ALVEOLAIRE :

■ **Connaître la physiopathologie, les signes cliniques, les moyens de diagnostic et le traitement de l'échinococcose alvéolaire**

• **Pathogénie** : c'est une variété d'hydatidose fréquente sur le versant lorrain des Vosges et dans le Jura. Elle se présente comme une tumeur maligne d'évolution lente détruisant progressivement le foie.

• **Diagnostic** : sérologie spécifique, échographie, TDM, IRM pour préciser l'extension.

• **Traitement** : hépatectomie partielle, bonne indication de transplantation hépatique si nécessaire. Le flubendazole semble ralentir l'évolution.

4. DISTOMATOSES HEPATIQUES :

■ **Connaître les signes cliniques, les moyens de diagnostic et le traitement des distomatoses hépatiques.**

• **Fasciola hepatica** ou grande douve, la plus commune en France :

- **clinique** : phase d'invasion dominée par le syndrome allergique, puis phase de parasitisme biliaire intéressant les canaux biliaires mais aussi la vésicule.

- **biologie** : on peut observer une augmentation des transaminases, des γ GT et des phosphatases alcalines. L'hyperéosinophilie, considérable au début, s'atténue en quelques années.
- **diagnostic** : recherche d'œufs dans les selles et sérologie spécifique.
- **traitement** : l'ablation des vers après sphinctérotomie endoscopique est le traitement le plus simple. Chirurgie si nécessaire. Pas de traitement médicamenteux.
- **Opisthorchiasis et clonorchiasis** : petites douves d'Extrême Orient, responsables de cholangites chroniques

5. ASCARIDIOSE HEPATIQUE :

■ Connaître les signes de l'ascaridiose hépatique

L'ascaris peut migrer vers les voies biliaires, à travers la papille. Il entraîne alors des angiocholites à répétition, dans un contexte allergique, et une cholangite. Le ver peut mourir dans la voie biliaire et être à l'origine d'obstruction chronique (il est calcifié et fixé).

6. FOIE DE SURCHARGE :

6.1. L'hémochromatose génétique :

L'Hémochromatose génétique est une infection héréditaire transmise selon le mode autosomique récessif. Sa prévalence est élevée (1 pour 200 à 1 pour mille) et plus élevée dans certaines régions de France comme la Bretagne. Elle se caractérise par une hyperabsorption intestinale du fer et d'une surcharge en fer de nombreux viscères et en particulier le foie.

6.2. Diagnostic positif :

Le diagnostic repose sur les arguments suivants :

- **Clinique.**

Dans la forme évoluée classique, elle associe hépatomégalie, pigmentation, diabète et atteinte cardiaque ; mais cette forme classique n'est plus rencontrée actuellement. Le plus souvent la maladie est donc asymptomatique et recherchée devant une cytolyse chronique, elle-même découverte dans le cadre d'un bilan d'asthénie, ou d'hépatomégalie, ou lors de manifestations extra-hépatiques de maladie (notamment atteintes articulaire ou cardiaque).

- **Biologique.**

On observe une augmentation de la concentration du fer sérique dépassant $30\mu\text{mol/l}$ et du coefficient de saturation de la sidérophylline (supérieure à 45% pouvant atteindre 80 à 100%). La ferritine plasmatique est augmentée de façon proportionnelle à l'intensité de la surcharge en fer de l'organisme.

La présence d'une mutation homozygote du gène de l'hémochromatose appelé gène HFe détecté par la biologie moléculaire affirme la maladie dans 80-90% des cas. La principale mutation est appelée C282Y et est responsable de la maladie. Elle s'associe parfois à la mutation H63D, il est possible que l'addition des deux mutations hétérozygotes appelées hétérozygote composite entraîne la maladie.

- la biopsie du foie n'est maintenant utile, que pour rechercher la présence d'une fibrose sévère ou d'une cirrhose. Elle peut quantifier la surcharge en fer qui est supérieure à $36\mu\text{mol/g}$ de poids sec, avec un index de concentration hépatique de fer sur l'âge du malade supérieure à 2.
- L'IRM hépatique peut également évaluer la surcharge en fer.
- Evolution de maladie

L'évolution est compliquée dans 15% des cas environ par un carcinome hépato-cellulaire. Le traitement est représenté par les saignées régulières de l'ordre 450cm^3 tous les 8 ou 15 jours

adaptées toutefois à l'importance de la surcharge en fer. Le but est la normalisation de la saturation de la sidérophylle et de la Ferritinémie.

- Une enquête familiale doit être réalisée. Elle porte sur les frères et sœurs qui ont tous au moins un gène muté. La constatation d'une mutation homozygote sera suivie d'une enquête phénotypique par mesure de la sidérémie, de coefficient de saturation de la transféline et de la ferritinémie.

6.3. Hémochromatose – maladie de Wilson :

TUMEURS ET AUTRES AFFECTIONS DES VOIES BILIAIRES

◆ Connaître les plus fréquentes tumeurs des voies biliaires

Les tumeurs les plus fréquentes sont :

- les adénocarcinomes de la vésicule biliaire
- les ampullomes vateriens
- les cancers du hile hépatique.

◆ Connaître les circonstances causales et le pronostic du cancer de la vésicule biliaire

Le cancer de la vésicule biliaire est favorisé par la lithiase.

L'exérèse est très rarement possible et exceptionnellement complète sauf lorsque le cancer est découvert dans une pièce de cholécystectomie pour lithiase.

◆ Connaître les manifestations cliniques, biologiques et morphologiques de l'ampullome vaterien. En connaître le traitement chirurgical

- *L'ampullome vaterien se manifeste par un ictère variable, cholestatique, éventuellement une anémie par saignement, un méléna, une dilatation de la VBP à l'échographie.*
- *Le diagnostic peut être rapidement fait par une duodéoscopie qui permettra de voir la tumeur et de la biopser. L'écho-endoscopie peut révéler une tumeur non visible.*
- *Le traitement radical est la duodéno-pancréatectomie céphalique. Le traitement palliatif est le drainage biliaire par prothèse endoscopique ou anastomose bilio-digestive.*

◆ Connaître les cholangiopathies non tumorales intra-hépatiques et/ou extra-hépatiques

Ce sont la **cirrhose biliaire primitive**, la **cholangite sclérosante** et la **cholangite du SIDA**.

- *La première est une cholestase chronique anictérique puis ictérique après plusieurs années, qui affecte essentiellement les femmes après la quarantaine.*
- *la lésion est une cholangite destructrice non suppurative des voies biliaires microscopiques.*
- *la présence d'anticorps antimitochondries est l'argument presque constant du diagnostic.*
- *l'évolution après ictère, se fait vers l'hypertension portale et l'insuffisance hépato-cellulaire.*

- *La cholangite sclérosante atteint les voies biliaires intra-hépatiques et extra-hépatiques. Elle touche des sujets plus jeunes, plus souvent masculins.*
- *elle donne des poussées angiocholitiques, sans ou avec ictère.*
- *elle n'a pas de marqueur sérique évocateur du diagnostic. Celui-ci est évoqué lorsque la cholangite complique une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.*
- *l'opacification des voies biliaires par voie rétrograde est souvent indispensable.*

HEMORRAGIES DIGESTIVES HAUTES AIGUES

J. FOURNET

Les hémorragies digestives hautes aiguës sont fréquentes (on note environ par an 800 hémorragies digestives dans l'agglomération de Grenoble).

Par définition l'hémorragie digestive haute a pour origine des lésions susceptibles de saigner se trouvant au niveau de **l'œsophage, de l'estomac et du duodénum.**

1. DIAGNOSTIC D'UNE HÉMORRAGIE DIGESTIVE HAUTE :

1.1. L'HEMORRAGIE EST EXTERIORISEE : il s'agit d'une **hématémèse** et d'un **méléna** ou d'un **méléna isolé** voire encore d'une **hémorragie intestinale de sang rouge massive** si l'hémorragie est brutale et importante et le sang non digéré au niveau du tube digestif.

- il faut authentifier l'hémorragie par la visualisation de ce qui a été extériorisé.
- la quantité est mal appréciée, elle est souvent surévaluée par le patient par crainte, elle est parfois sous évaluée par le fait d'une extériorisation incomplète.
- le diagnostic différentiel doit être fait avec une hémorragie bucco-pharyngée ou une hémorragie d'origine ORL (épistaxis dégluti) ; le diagnostic différentiel doit être fait avec une hémoptysie.
- **l'appréciation objective** est faite sur les signes suivants : **malaise, lipothymie, soif, pâleur** (en particulier au niveau des muqueuses), **tachycardie** et ultérieurement **baisse de la tension artérielle**. Ils témoignent du retentissement de l'hémorragie.

1.2. L'HEMORRAGIE N'EST PAS EXTERIORISEE :

Elle se traduit alors par un état **d'anémie aiguë** avec vertige, malaise, soif, pâleur, sueurs suivis secondairement d'un collapsus cardio-vasculaire. Le toucher rectal permettant de ramener du sang digéré ou non digéré, voire un petit lavement peuvent être utile au diagnostic.

1.3 QUELLE QUE SOIT LA FORME IL S'AGIT TOUJOURS D'UNE URGENCE :

L'abondance est variable et de toute façon il y a **toujours un risque de récurrence**. Si le patient est à son domicile le transfert doit être fait dans une ambulance simple si l'hémorragie est bien tolérée et la distance faible, sinon le transport doit être effectué sous contrôle médical par le SAMU.

2 - ETAPE DU TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

Le but est d'assurer une réanimation immédiate en particulier un rétablissement de l'hémodynamique ; ce traitement permettra de faire un diagnostic étiologique et immédiatement un traitement adapté.

2.1. LE TRAITEMENT DU CHOC HEMORRAGIQUE :

- la position du patient : allongée tête basse.
- **oxygénothérapie 3 à 6 l/min.**
- un cathéter de fort calibre est mis en place au niveau périphérique.
- **des substituts du plasma** : une perfusion de macromolécules synthétiques est mise en place (Plasmion^R, Elohes^R).
- **groupage ABO rhésus ; recherche d'agglutinines irrégulières.**
- un **hémogramme** simple ; une **étude de la coagulation** (taux de prothrombine, TCA, plaquettes) un ionogramme.
- un **ECG** est effectué (retentissement cardiaque de type ischémique à rechercher).

Une transfusion est envisagée : les indications de la transfusion sont les suivantes :

- signes de choc.
- signes de pré-choc avec tachycardie supérieure à 100.
- hémoglobine inférieure à 100 g/l.

Si la transfusion est retenue, celle-ci est faite en **présence du médecin**, le débit et la pression de la transfusion doivent être régulés en fonction de l'importance de l'hémorragie (accélération du débit par le système blood pump si nécessaire).

La transfusion est soit du sang total soit plutôt du concentré globulaire (1 culot globulaire trans-fusé remonte l'hémoglobine de 10 g/l) ; il est nécessaire de ramener le taux d'hémoglobine à 100 g/l. Au delà de 5 culots globulaires transfusés successivement, un plasma frais congelé (PFC) doit être transfusé tous les 2 culots globulaires.

2.2 SURVEILLANCE :

La surveillance intensive est effectuée pendant 48 heures dans lesquelles peuvent se produire plus de 90 % des **récidives** si elles doivent survenir :

- La surveillance est clinique : **aspect du patient, pouls, tension artérielle, courbe** toutes les 1/2 heures puis toutes les heures puis toutes les 2 heures ; de préférence enregistrement continu
- diurèse de 24h
- Biologie : contrôle de la NFS quotidien.

3. ETAPE DIAGNOSTIQUE

3.1. INTERROGATOIRE :

3.1.1. étudie en particulier le **passé digestif** du patient (antécédents médicaux et chirurgicaux).

3.1.2. recherche la notion d'**éthylisme**.

3.1.3. recherche la notion de **prises médicamenteuses** : aspirine, **anti-inflammatoire non stéroïdien**, éventuellement cortisone et **prise d'anti-coagulant** ou même d'**anti-agrégant plaquettaires**. Il est établi que les anti-coagulants ne font pas saigner une muqueuse saine mais permettent de révéler des lésions du tube digestif parfois asymptomatiques.

Les hémorragies d'origine médicamenteuse ont pris une place importante dans les étiologies des hémorragies digestives.

3.2. EXAMEN CLINIQUE ORIENTE SUR :

- la recherche de signes d'hypertension portale
- d'une tumeur abdominale palpable
- de signes de cirrhose avec insuffisance hépato-cellulaire clinique.

3.3. EXAMEN BIOLOGIQUE :

Le seul examen biologique ayant une valeur d'orientation en urgence est le dosage du **taux de prothrombine**: si celui-ci est abaissé à un taux inférieur à 70 % il constitue un argument en faveur d'une insuffisance hépato-cellulaire.

3.4. EXAMEN PARACLINIQUE :

La fibroscopie est l'examen essentiel :

- elle est effectuée **après déhocage du patient**, le délai de réalisation est variable entre 3 et 12 heures après l'accident hémorragique.
- L'évacuation du sang et des caillots de l'estomac pour une meilleure efficacité est obtenue par augmentation de l'évacuation gastrique par Erythromycine IV, préférable au lavage gastrique avec sonde.
- l'exploration par fibroscopie permet l'exploration complète oesogastroduodénale; il est parfois difficile de voir en urgence le duodénum au-delà du deuxième duodénum. En cas d'ulcère, la recherche d'*Helicobacter pylori* est souhaitable si les conditions hémorragiques le permettent, sinon elle sera faite lors d'une fibroscopie différée dans un deuxième temps.
- les hémorragies graves et persistantes au moment de l'examen peuvent rendre la fibroscopie difficile ; la limite est réalisée par les hémorragies dites "cataclysmiques" définies par les hémorragies où la tension artérielle n'est pas contrôlée par la transfusion sous pression. Dans ce cas il faut se passer de la fibroscopie et réaliser une épreuve thérapeutique par la mise en place d'une sonde à ballonnets visant à arrêter les hémorragies par varices œsophagiennes si l'on suspecte une HTP ; sinon il faut envisager d'urgence un traitement chirurgical. L'endoscopie peut alors être

réalisée au bloc opératoire. Il s'agit en ce cas le plus souvent de la rupture d'une grosse artère digestive (coronaire stomachique ou artère gastro-duodénale).

3.5. LES ETIOLOGIES SONT LES SUIVANTES :

3.5.1. ulcères gastro-duodénaux aigus ou chroniques : 50 à 60 % des cas.

3.5.2. varices œsophagiennes et gastropathies d'hypertension portale : 20 à 30 % des cas.

3.5.3. gastrites hémorragiques : 10 % des cas (le plus souvent dans le cadre de malades hospitalisés dans les services de réanimation) : ces gastrites sont habituellement érosives ou avec ulcérations digestives.

3.5.4. divers : (oesophagites peptiques, tumeurs, syndrome de Mallory Weiss) : 10 des cas % au total.

4. SURVEILLANCE :

La surveillance clinique et biologique est assurée au mieux dans les **unités de soins intensifs spécialisés** qui permettent une amélioration du pronostic. **La surveillance** se fait par

a) **l'aspect clinique, le monitoring du pouls, de la tension artérielle** (horaire, puis toutes les 2 heures par rapport à 48 h), éventuellement de la pression veineuse centrale,

b) après la fibroscopie il est possible de mettre en place une sonde gastrique permettant de savoir si l'hémorragie persiste ou non.

c) L'hémogramme est surveillé 2 fois par jour, le malade reste habituellement aux soins intensifs spécialisés pendant les 48 premières heures ; l'hospitalisation totale est le plus souvent limitée à une semaine. Les variations se font en fonction de la gravité et de la récurrence de l'hémorragie.

5. TRAITEMENT ETIOLOGIQUE (EN URGENCE) :

5.1 ULCERES GASTRO-DUODENaux (ET GASTRITRES ULCEREES) :

5.1.1.Traitement médical :

- **diète stricte avec alimentation parentérale** par voie veineuse périphérique. L'augmentation du pH gastrique est obtenue par les **antisécrétoires** administrés par voie intraveineuse, notamment par l'Omeprazole IV en perfusion (40 mg/24 heures). L'efficacité dans le contrôle de la récurrence hémorragique immédiate est pas modérée
- en cas de persistance de l'hémorragie au moment de la fibroscopie ou de récurrence on peut réaliser soit un traitement laser ou une électrocoagulation perendoscopique. Néanmoins à moindre coût, le traitement, qui à la faveur actuellement, est **l'injection sclérosante locale** perendoscopique d'un produit sclérosant ou mieux de sérum salé hypertonique + l'adrénaline locale permettant d'obtenir la vaso-constriction. Il s'agit du traitement, le moins onéreux et le plus.
- en cas d'échec ou de contre-indication opératoire on peut utiliser l'embolisation artérielle après artériographie sélective ou l'injection de vasopressine dans l'artère qui saigne. Ce traitement est devenu tout à fait **exceptionnel**.
- le traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* (HP) est entrepris à la fin de l'épisode hémorragique.

5.1.2. Traitement chirurgical :

5.1.2.1. Les indications du traitement chirurgical sont les suivantes :

- en extrême urgence : **hémorragies cataclysmiques** (TA non contrôlable sous transfusion).
- **récidive brutale** sous traitement adapté dans les 48 heures (une deuxième séance de sclérothérapie doit être discutée dans un cadre médico-chirurgical).
- persistance de l'hémorragie avec transfusion de plus de 8 à 10 unités de sang après équilibration initiale avec un taux d'hémoglobine remonté à 100 g/litre, malgré le traitement médical et la sclérothérapie, là encore après discussion d'une deuxième séance de sclérose per endoscopique.

5.1.2.2. Type d'intervention réalisé :

- suture du vaisseau qui saigne + vagotomie tronculaire avec intervention de vidange gastrique soit pyloroplastie, soit antrectomie. **La tendance actuelle** est à simplement suturer l'ulcère et à traiter médicalement ensuite H.P.
- plus rarement est effectuée une gastrectomie partielle ou une gastrectomie totale en cas de gastrite hémorragique.

5.2. HYPERTENSION PORTALE :

5.2.1. Le traitement si l'hémorragie persiste à l'entrée du patient:

- Cf. traitement de l'hypertension portale : hémorragie par rupture de varices œsophagiennes (V.O.)

5.2.2. Résultats :

Arrêt de l'hémorragie : s'il s'agit d'un patient **cirrhotique** la décompensation sous un mode ictérique ou sous un mode ascitique ictérique ou encéphalopathique est fréquente. L'ascite est la complication la plus fréquente.

La reprise relativement fréquente après arrêt du traitement des premières 48 heures, la mortalité était classiquement de près de 50 % des cas, actuellement grâce au traitement actuel, cette mortalité est nettement diminuée (cf. traitement de l'HTP).

DOULEURS ABDOMINALES AIGUES

1. ORIENTATIONS : SAVOIR CE QUE L'ON CHERCHE :

1.1. LES PRIORITES :

PATHOLOGIES LES PLUS FREQUENTES :	
→ <u>7 GROUPES D'AFFECTIONS URGENTES :</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Colique néphrétique et pyélonéphrite • Appendicite 	
<ul style="list-style-type: none"> • Affection pancréato-biliaire : cholécystite – angiocholite – colique hépatique – pancréatite aiguë (lithiasique +++) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Les occlusions : grêle ou colon – volvulus colique – invagination – hernie • Pathologie gynécologique aiguë (kyste ovarien – rupture folliculaire – torsion d'annexe – salpingite – GEU) • Perforation d'organe creux (ulcère GD, diverticule) • Diverticulite – sigmoïdite ++ 	
→ <u>DEUX AFFECTIONS BANALES FREQUENTES :</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Gastroentérite aiguë • Constipation prolongée 	
} Attention au diagnostic par excès	

≥ 90 %
des cas

+ RARE MAIS GRAVISSIME	+ RARE MAIS POUVANT GENERER DES ERREURS GRAVES (tableau pseudo-chirurgical)
<ul style="list-style-type: none"> • Péritonite plus ou moins typique • infarctus du myocarde • Anévrisme de l'aorte fissurée • Accidents de anticoagulants (parois-psoas- tube digestif – rétropéritonéal) • Infarctus iléo-mésentérique • Rupture de rate ou d'artère digestive (anev) • GEU • Thrombose veineuse porto-mésentérique ou sus-hépatique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathie aiguë – pleurésie • Péricardite aiguë • Insuffisance cardiaque droite • Hépatite cytolitique aiguë • Hépatite alcoolique • Rétropéritonéal : infarctus rénal ++ • Torsion de testicule • Traumatisme abdominal méconnu • Acidocétose diabétique ou alcoolique • Insuffisance surrénalienne aiguë • hypercalcémie • Hyperlipidémie (sérum lactescent) • Hypertension intracrânienne • Porphyrie • Hémolyse aiguë • Thyrotoxicose

1.2. DIAGNOSTIC MEDICAUX AVEC DIAGNOSTIC DIFFERE :

FREQUENT	+ RARE OU TRES RARE
<ul style="list-style-type: none"> • Ulcère gastroduodéal à forme aiguë • pathologie tumorale digestive • Pathologie tumorale ovarienne • Colite ischémique • CROHN à forme douloureuse • Pathologie fonctionnelle digestive diagnostic d'élimination +++ 	<ul style="list-style-type: none"> • Hématome pariétaux • Hernies pariétales abdominales • Hernies épiploïque – infarctus épiploïque • Hernies diaphragmatique • Adénolymphite mésentérique • pathologie radriculaire, médullaire ou costale • Syndrome pré-ascitique • Péri-hépatite (Chlamydiae, gonocoques) • Zona • Thyphoïde • Phéochromocytome • Maladie de Bornholm (myalgies virales) • Epilepsie digestive • Purpura rhumatoïde • Vascularite (PAN ++) • Migraine digestive • Hyper IgD • Maladie périodique • Intoxication au plomb • Fibromyalgies • Lymphomes abdominaux

2. CONDUITE A TENIR :

2.1. Le diagnostic peut être certain cliniquement

2.2. Le plus souvent : diagnostic probable

2.2.1. Biologie basale :

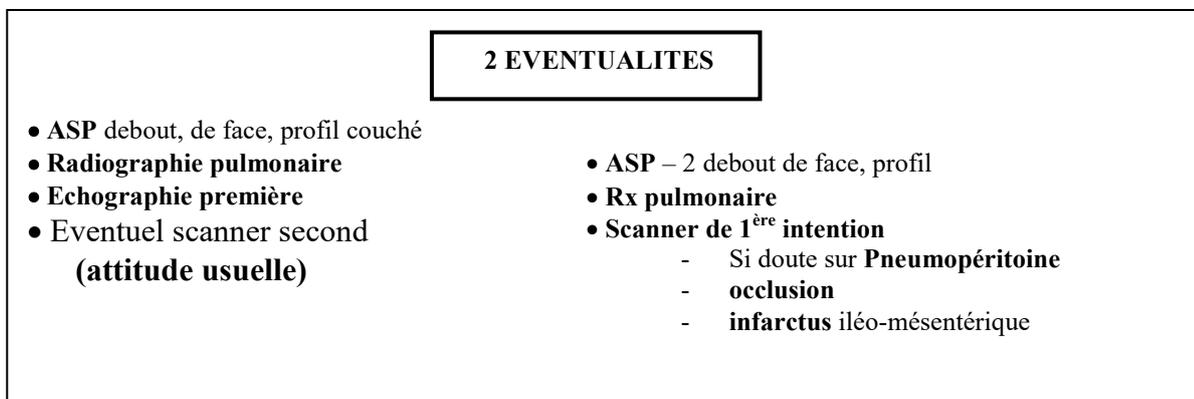


Cf. Tableau orientation clinique

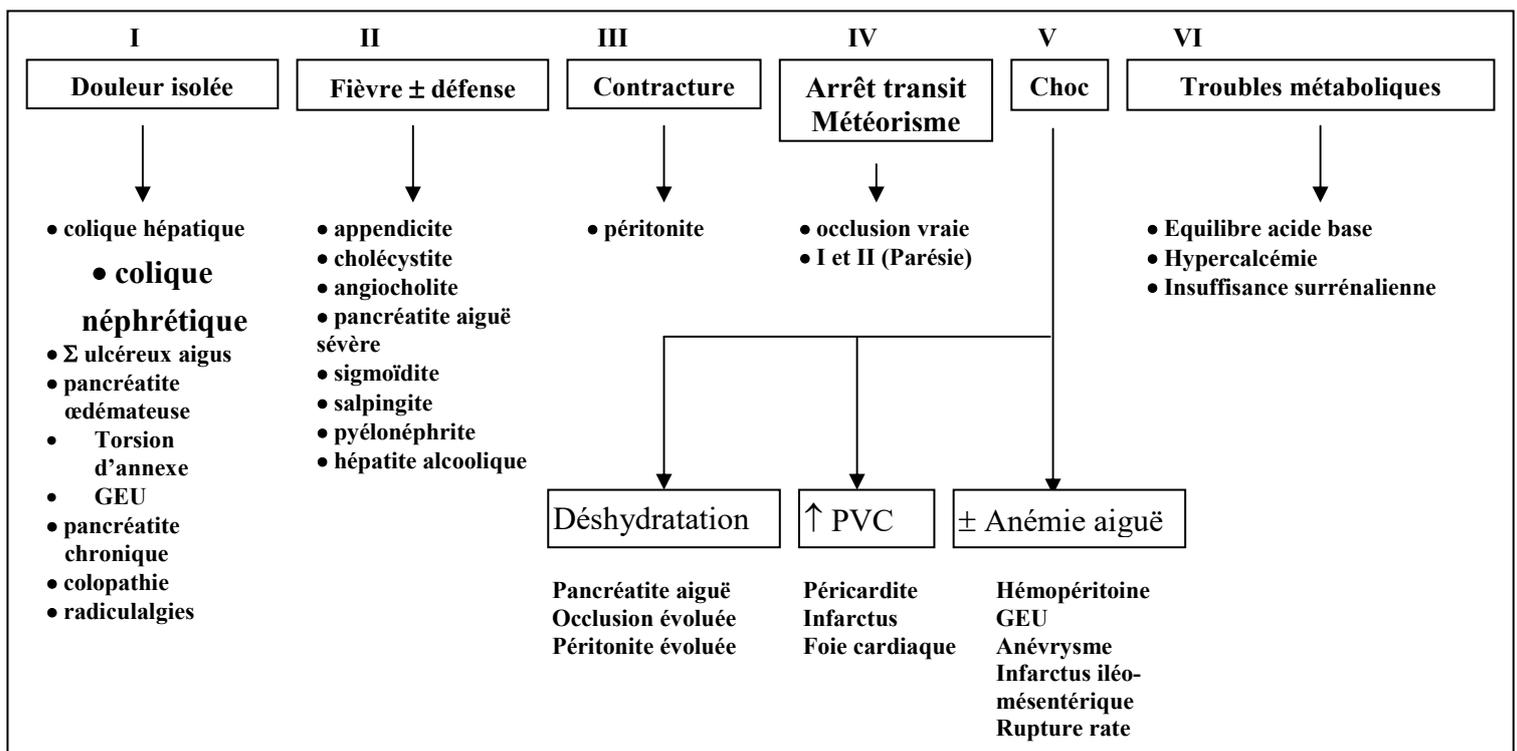
NFS - VS – Groupage
 Ionogramme
 Transaminase – Lipase +++ - Amylase
 Labstix urinaire

2.2.2. ECG :

2.2.3. Imagerie :



3. ORIENTATION CLINIQUE :



PANCREATITE AIGUE

J. FOURNET, C. LETOUBLON

La pancréatite aiguë est une maladie inflammatoire aiguë du pancréas et des tissus voisins assez rare (incidence annuelle : environ 30/100.000 H) dont la présentation clinique est extrêmement variable. En effet le tableau de pancréatite aiguë bénigne encore appelée **œdémateuse** (60 à 70 % des cas) doit être opposé à celui de la **pancréatite aiguë sévère ou nécrosante** dont la mortalité varie entre 20 et 50 %. Sur le plan étiologique, l'alcool et la lithiase biliaire sont les causes les plus fréquemment retrouvées, mais la multiplicité des étiologies possibles, et qui aboutissent finalement à une même maladie, suggère l'existence d'un mécanisme physiopathologique commun. Ce mécanisme initial n'est pas totalement connu : il aboutit néanmoins à l'activation des enzymes intra-pancréatiques.

La prédominance est masculine (60 %) ; l'âge médian est de 54 ans.

Cette affection persiste à constituer un double défi :

- **défi pronostique** : prévoir le risque **d'évolution sévère** (nécrosante presque toujours) et déclencher la thérapeutique appropriée ;
- **défi thérapeutique** : certaines controverses persistent, expliquées par les difficultés rencontrées pour traiter **les formes les plus graves**, et par la persistance de chiffres de mortalité élevée dans les formes sévères.

1. ETIOLOGIE :

Si dans plus de 80 % des cas les principaux facteurs responsables de pancréatite aiguë sont liés à **l'alcoolisme chronique (A)** ou à **la maladie biliaire lithiasique (B)**, d'autres causes plus rares sont à connaître (pancréatites non A non B).

1.1 Pancréatite aiguë par lithiase biliaire (type B) :

La lithiase biliaire représente un peu plus de 30 à 40 % des causes de pancréatite aiguë en France. Le plus souvent il s'agit d'une multi-microlithiase (taille inférieure à 3 mm). Le mécanisme d'action est exceptionnellement l'impaction prolongée d'un calcul dans l'ampoule de Vater, ou dans un canal commun. C'est probablement bien plus souvent le passage transpapillaire du calcul. Sur le plan évolutif, si la pancréatite aiguë est nécrosante, elle comporte un **risque d'infection** et donc une gravité supérieure aux pancréatites aiguës nécrosantes d'origine alcoolique.

1.2. Pancréatite aiguë d'origine alcoolique (typeA) :

L'alcool est en cause dans 30 à 40 % des cas également des pancréatites en France. Les patients atteints sont pratiquement toujours des **alcooliques chroniques**. Les mécanismes invoqués sont nombreux, discutés, parfois associés : toxicité directe de l'alcool sur la cellule acineuse ; malnutrition chronique ; hyperstimulation de la sécrétion pancréatique par l'alcool ; obstruction de la papille par une duodénite, ou au contraire abaissement du tonus du sphincter d'Oddi et reflux duodénal intra-pancréatique. Sur le plan évolutif, les pancréatites aiguës alcooliques sont plus souvent récurrentes, globalement moins graves que celles d'origine lithiasique, et présentent un risque élevé d'évolution vers la pancréatite chronique (déformation progressive des canaux, calcifications, pseudo-kystes).

1.3. Pancréatites aiguës de type non A non B :

1.3.1. Les Pancréatites aiguës canalaire :

1.3.1.1. Lésions malformatives de type pancréas divisum (défaut embryologique de fusion des canaux pancréatiques).

1.3.1.2. Les tumeurs (rares)

- ampullome watérien
- un petit cancer du pancréas obstruant le wirsung
- les tumeurs intra-canalaire mucineuses papillaires (rares)

1.3.1.3. La lithiase pancréatique primitive (rare)

1.3.1.4. Les oddites ou la les dyskinésies biliaires (rares)

1.3.1.5. Iatrogène :

- les pancréatites aiguës après cathétérisme rétrograde de la papille
- les pancréatites par traumatisme opératoire (biliopancréatique)
- à distance des gastrectomies partielles (volvulus de l'anse afférente)

1.3.1.6. Les dystrophies kystiques sur pancréas aberrant (duodénum)

1.3.1.7. Pancréatites aiguës post-traumatiques

1.3.2. Les Pancréatites aiguës d'origine métabolique :

- hypertriglycéridémies sévères (type IV surtout) à sérum lactescent > 10 g/l)
- hyperparathyroïdie (rôle du Ca ++)
- au cours des hémodialyses

1.3.3. Les Pancréatites médicamenteuses et toxiques :

- l'héroïne
- venin de serpent et scorpion
- médicaments : les œstrogènes, l'azathioprine, certains diurétiques (liste en pharmacovigilance, fichier Pancreatox).

1.3.4. Les Pancréatites des maladies inflammatoires, dysimmunitaires ou ischémiques :

- certaines vascularites (PAN) – lupus ED
- la maladie de Crohn, la RCH
- le syndrome de Sjogren
- la sarcoïdose
- P.A. à éosinophile
- P.A. ischémique (au cours des hypovolémies avec un bas débit sévère)
- HTA maligne

1.3.5. Les pancréatites infectieuses : rares mais plusieurs agents sont possibles (cf. tableau)

- virus ourlien – CMV, virus des hépatites, HIV
- tuberculose, salmonelle, micro-bactéries, légionellose etc..
- ascaridiose (sud-est asiatique)
- mycoses

1.3.6. Les pancréatites génétiques (rare) :

- la pancréatite chronique héréditaire (une mutation mise en évidence)
- la mucoviscidose
- forme fruste de mucoviscidose (gène de la protéine CFTR) + consommation d'alcool modérée

2. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE ET DIAGNOSTIC :

De difficulté très variable selon la forme sémiologique, le diagnostic peut être difficile dans les formes symptomatiques atypiques dans 25 % des cas, le malade a déjà présenté une pancréatite aiguë, dans 75 % des cas, la scène est inaugurale, dominée généralement par la **DOULEUR**.

2.1. Forme typique, complète :

• **La douleur** est à un début rapidement progressif, d'intensité variable et croissante, souvent intense, souvent épigastrique, parfois irradiée dans les hypocondres et surtout en arrière ; elle peut survenir après un excès alimentaire.

- Nausées et vomissements sont très fréquents. Les **signes physiques abdominaux** sont modestes le plus souvent : défense modérée épigastrique, plus rarement diffuse ; douleur provoquée évocatrice en sous-costal gauche ou dans les angles costo-vertébraux postérieurs ; parfois ballonnement et matité des flancs évoquant l'ascite pancréatique associée ou non à un iléus. L'hyperthermie est modérée (38-38,5°C), avec tachycardie.

- **La biologie** est un argument important avec l'hyperamylasémie à **3 ou 4 fois** la normale au minimum. L'hyperamylasémie est moins spécifique. L'élévation est moins prolongée que celle de la **lipasémie** plus spécifique +++ ($N \geq 3 N$).

- **L'imagerie** : confirme le diagnostic clinique et biologique

- **la radio sans préparation** peut montrer un anse sentinelle de l'iléus réflexe, parfois l'épanchement pleural gauche.

- **l'échographie précoce** (gênée par l'iléus) recherche la lithiase, et peut détecter un gros pancréas œdémateux, des effusions péripancréatiques, surtout une ascite pancréatique (en fait, elle est souvent en défaut sur le pancréas lui-même).

- **la tomодensitométrie (TDM)** est rarement indispensable au diagnostic de la forme typique. Réalisée avec opacification digestive et angioscanner, elle est rarement négative et peut montrer des signes parfois associés : gros pancréas entouré d'œdème ; coulées œdémateuses ou nécrotiques dans les espaces graisseux de l'arrière-cavité des épiploons, des espaces pararénaux, des racines du mésentère et du mésocôlon transverse; absence de rehaussement pancréatique en angioscanner en cas de nécrose; ascite (ponction éventuelle pour dosage d'amylase et de lipase). Elle participe par contre au diagnostic de gravité surtout et doit être effectuée 2 à 3 jours après le début.

2.2. Formes incomplètes ou symptomatiques :

Les formes symptomatiques par absence ou prédominance d'un des signes principaux peuvent être de diagnostic beaucoup plus délicat, même si l'utilisation de la tomодensitométrie a bien simplifié ces situations.

2.2.1. Formes avec signes abdominaux prédominants :

Elles évoquent les **péritonites** par perforation, où l'amylasémie peut être élevée. Ulcère **perforé**, sigmoïdite aiguë perforée voire **appendicite** aiguë perforée sont suspectés. Le doute est

levé par le **pneumopéritoine décelé** en radio ou par la **tomodensitométrie** + + + très rarement par coelioscopie ou la laparotomie d'urgence qui peut s'imposer en cas de doute persistant (rare).

2.2.2. Formes avec choc prédominant :

Elles peuvent donner le change pour l'infarctus iléo-mésentérique ou l'infarctus du myocarde, la rupture de grossesse extra-utérine ou la fissuration d'anévrisme de l'aorte. L'hyperamylasémie y est **modérée**, la tomodensitométrie est très utile.

Elle est rarement observée, sinon dans des cas vus tardivement (retour rapide à la normale),

2.2.3. Formes indolores :

Elles sont rares, évoquées sur une hyperamylasémie. Souvent découvertes au stade évolué, elles seraient plus fréquentes chez le vieillard.

2.2.4. Formes de l'enfant ou de l'adolescent :

Elles sont difficiles à évoquer en raison de leur rareté. En dehors des traumatismes de l'abdomen, elles doivent évoquer une anémie hémolytique (et sa lithiase biliaire) et une anomalie congénitale pancréato-biliaire.

2.2.5. Formes post-opératoires ou de réanimation :

Le tableau de défaillance viscérale ou d'aggravation inexplicée fait rechercher la pancréatite aiguë s'il existe un geste opératoire évocateur, une hyperamylasémie, et lipasémie, une imagerie tomodensitométrie + + + permet le diagnostic

Dans les formes atypiques, la TDM ou l'IRM sont les examens essentiels au diagnostic.

3. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

3.1. Les deux grandes étiologies :

Il correspond avant tout à la recherche de la **lithiase biliaire** et /ou de l'**intoxication alcoolique**.

3.1.1. L'étiologie biliaire est évoquée :

- sur les antécédents cliniques
 - Arguments cliniques et biologiques : âge > 50 ans – sexe féminin – élévation de l'ALAT (N x 3)
 - surtout sur la découverte échographique d'une lithiase vésiculaire (micro-lithiase en particulier).
- La recherche obstinée d'un *sludge* vésiculaire ou d'une cholestérolose est justifiée
- de même secondairement l'utilisation de l'échoendoscopie, et la recherche de micro-cristaux de cholestérol dans la bile à la négativité des examens précédents seulement.

3.2. L'étiologie alcoolique est évoquée sur la **consommation chronique**, l'existence de poussée antérieure identique, l'existence d'une pancréatite chronique PC peut être diagnostiquée par la TDM ou l'échoendoscopie.

3.3. Les autres étiologies sont recherchées en **deuxième lieu**, et le diagnostic de pancréatite aiguë idiopathique est en passe de devenir exceptionnel en raison de l'efficacité des moyens de recherche de la lithiase biliaire. **Les autres étiologies** (20 %) : cf. chapitre Etiologie.

- l'hypercalcémie surtout par hyper-parathyroïdie
- les hyperlipémies : essentiellement les hyper-triglycéridémies (> 10g/l)
- les causes médicamenteuses (cf. tableau)
- les causes virales +++ rarement bactériennes ou parasitaires (cf. tableau)
- rarement une tumeur du pancréas (petit cancer)
- les pancréatites auto-immunes etc...

4. LE BILAN DE GRAVITÉ :

La distinction la plus précoce possible entre les deux formes évolutives que sont la pancréatite aiguë bénigne ou œdémateuse d'une part, et la pancréatite grave nécrosante d'autre part se justifie par la nécessité de mise en œuvre au plus tôt de techniques de réanimation actives pour la forme sévère.

En pratique, une pancréatite aiguë sera qualifiée de sévère lorsqu'elle s'accompagne d'une défaillance viscérale et/ou lorsqu'il existe des complications locales (nécrose, abcès, pseudokyste). On cherche à prévoir et à prévenir ces complications grâce à un certain nombre de critères.

4.1. Critères cliniques isolés :

Même si état de choc, défaillance respiratoire, syndrome occlusif sévère, hémorragie digestive ou signes neuropsychiques sont le plus souvent observés dans **les formes sévères**, le jugement clinique initial à lui seul est peu efficace pour prédire l'évolution ultérieure. Cela a justifié le développement de **scores** plus pertinents mais d'utilisation plus complexe, basés sur la biologie et la tomodensitométrie. Seule l'obésité constitue un marqueur clinique isolé pertinent de gravité pronostique.

• Scores clinico-biologiques et tomodensitométriques (voir tableau)

Le score de Ranson (1974) utilise 11 critères et analyse l'évolution dans les 48 premières heures. Sensibilité et spécificité sont de 72 et 76 % respectivement. Développé sur des pancréatites aiguës alcooliques et adapté secondairement aux pancréatites aiguës biliaires, il reste complexe à utiliser.

Le score d'Imrie) est basé sur 9 critères. Il est plus simple, aussi efficace et peut être très utile.

L'index de gravité simplifié (IGS) est comme l'OSF (*Organ System Failure*)

La classification de Ranson et Balthazar tient compte de **l'extension en tomодensitométrie** des effusions ou des collections liquidiennes autour et à distance du pancréas pour prédire l'évolution vers l'abcès. La prise en compte de la qualité de la vascularisation pancréatique sur l'angioscanner, et l'appréciation du **volume de la nécrose pancréatique** par ce moyen ont permis de renforcer de manière **importante l'efficacité de la TDM dans l'appréciation du pronostic précoce de gravité + + +**. C'est souvent la **justification de la TDM dans la pancréatite aiguë (index de sévérité, de TDM en 5 grades tenant compte de l'inflammation pancréatique et péri-pancréatique et de la nécrose)**.

• **Marqueurs biologiques isolés :**

La recherche d'un seul critère pronostique biologique capable de remplacer les scores précédents a été jusqu'à ce jour infructueuse.

La protéine C-réactive (CRP) est relativement efficace dans la recherche de la nécrose et de son infection (seuil de 150 mg/L) mais son augmentation est tardive. Son association à l'un des scores précédents est utile.

5. EVOLUTION :

Elle est dominée du point de vue anatomique par **l'existence ou non de la nécrose**, et par **l'apparition ou non de sa surinfection** de la nécrose, et du point de vue physiopathologique par le risque de décompensation viscérale.

5.1. Guérison de l'épisode :

Elle représente plus de 80 % des cas et correspond souvent à une pancréatite œdémateuse qui s'améliore en 3 à 6 jours avec disparition des douleurs et normalisation des anomalies enzymatiques. L'infiltration liquidienne peut persister plusieurs semaines, visible en tomодensitométrie.

La récurrence est toujours possible, dépend de l'étiologie et peut être plus sévère (notamment dans la pancréatite aiguë biliaire).

5.2. Pancréatites sévères + + + :

Elles correspondent avant tout à des **pancréatites nécrotiques**. La nécrose survient dans 10 à 20 % des cas. Dans ce cadre s'observent les complications systémiques, digestives, ou pancréatiques. C'est **l'infection de la nécrose** qui sera souvent associée aux complications les plus graves, et présente dans 80 % des décès. Elles justifient la surveillance clinique et biologique par TDM.

- Critères hémodynamiques (ou tension artérielle, perfusion cutanée)
- Respiratoire (fréquence respiratoire, SpO2, gaz du sang)
- Neurologiques (confusion, agitation, somnolence)
- Rénaux (diurèse, créatinine)
- La température :

- Les signes abdominaux
- Hémogramme - hémoculture

5.2.1. Complications systémiques : apparition de défaillance (s)

viscérale(s) :

- **Choc sévère** : il est avant tout hypovolémique par diminution importante de la masse plasmatique et création d'un troisième secteur considérable. L'absence de réponse à un remplissage hydro-électrolytique et par substituts du plasma, et la non-réponse aux drogues vasoactives peuvent être observées, malgré une réanimation très active.

- **Insuffisance respiratoire** : l'hypoxémie précoce est due à la fois à la douleur, à la gêne mécanique par les épanchements pleuraux et abdominaux, et à l'œdème pulmonaire lésionnel. Un véritable syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte imposant ventilation assistée et pression positive expiratoire peut être observé (hypoxémie).

- **Insuffisance rénale** : à distinguer d'une oligurie fonctionnelle par défaut de remplissage, elle est parfois favorisée par l'hyperpression abdominale d'un épanchement abondant. Elle peut nécessiter l'hémodialyse.

- **Signes neurologiques**

- **Autres complications** : on peut citer :

- cytotéatonecrose cutanée ou sous-cutanée avec ecchymose des flancs (syndrome de Grey-Turner) ou péri-ombilicale (syndrome de Cullen) sans valeur pronostique ;
- complications neuropsychiques parfois précoces (troubles de vigilance, du comportement) ;
- lésions du cristallin et de la rétine (exceptionnelles) ;
- complications vasculaires et ostéoarticulaires (par micro-thromboses et embolies, entraînant des gangrènes distales des membres inférieurs, des nécroses médullaires).

- **doivent imposer un traitement symptomatique**, mais aussi faire rechercher de principe l'existence de la nécrose et surtout son infection.

- **le passage en service de réanimation est nécessaire** + + +

5.2. Complications abdominales :

- **5.2.1. Atteinte colique** : elle touche principalement le côlon transverse et l'angle gauche par l'infiltration enzymatique du méso-côlon. Elle est faite de nécrose, de perforation au début et de sténose beaucoup plus tardivement.

De telles atteintes nécrosantes peuvent survenir également sur le duodénum, et plus rarement l'estomac. Un dysfonctionnement duodénal (responsable de vomissements) est en fait

fréquemment observé, dû à l'inflammation, la compression duodénale, bien plus souvent qu'à une sténose réelle ou un pseudo-kyste (plus tardif).

5.2.2. Héorragies : par ulcération artérielle au sein de la nécrose, elles sont exceptionnelles mais très graves.

5.2.3. Infection de la nécrose : le passage de la nécrose stérile à la **nécrose infectée** correspond à un **virage évolutif très grave dans la maladie** (la mortalité passe de 10 à plus de 30 %). Ce risque d'infection secondaire de la nécrose varie entre 40 et 70 %. Elle peut être précoce ou tardive.

Suspectée sur l'apparition de signes **d'infection profonde** (fièvre, hyperleucocytose), de **complications systémiques ou de leur aggravation**, elle est recherchée par TDM.

L'existence de bulles dans la nécrose est considérée généralement comme un signe d'infection (inconstant). **C'est la ponction transcutanée sous échographie ou TDM** qui permet le diagnostic avec l'étude bactériologique qui révèle la présence de germes digestifs.

On distingue actuellement la nécrose infectée proprement dite (tissulaire et liquidienne) des abcès pancréatiques (collections bien limitées, d'apparition plus tardive, avant tout de nature liquidienne, de pronostic meilleur et de traitement plus facile). La survenue de cette complication impose en général un traitement actif, le plus souvent chirurgical, mais qui peut être aussi parfois à type de drainage externe transcutané.

5.2.4. Pseudo-kystes pancréatiques : Encore appelés faux kystes aigus, ils correspondent à une collection de liquide pancréatique limitée par un tissu fibreux ou de granulation. Dans la majorité des cas, ils sont précédés par le développement d'une effusion liquidienne péripancréatique apparue dès le début de la pancréatite aiguë. Ils s'observent dans 5 à 15 % des cas, situés dans la région péri-pancréatique avant tout, parfois à distance. Les signes les plus fréquents sont la douleur, des nausées, des vomissements. Leur taille varie entre un et vingt centimètres. En fonction de leur site, des signes de compression sont possibles (dysphagie, ictère, hypertension portale segmentaire, etc...). L'hémorragie intrakystique, exceptionnelle, peut être catastrophique.

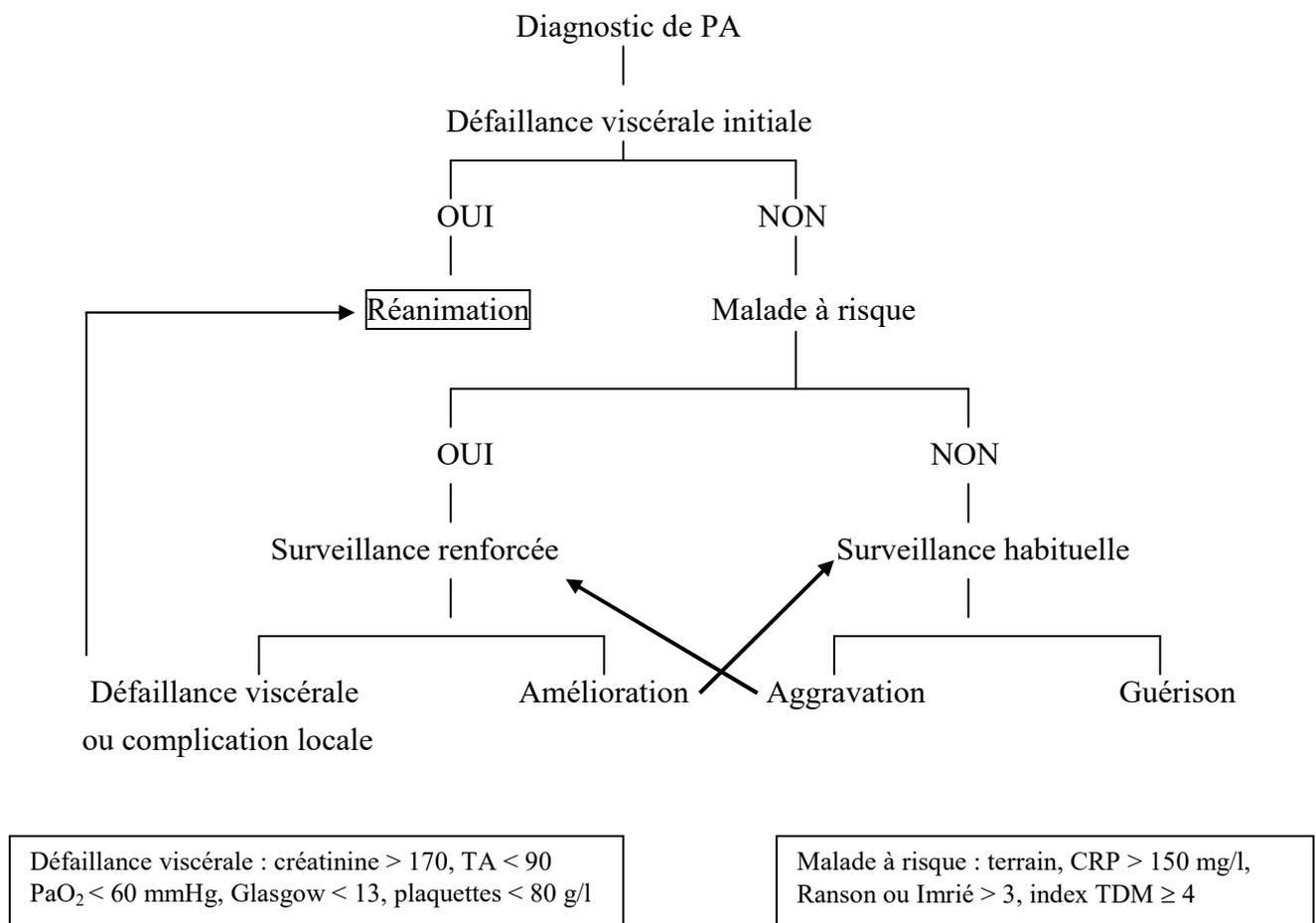
La biologie montre le plus souvent une hyperamylasémie, ou une réascension de celle-ci. Le diagnostic est radiologique (échographie ou tomodensitométrie). La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique peut montrer une communication avec le canal de Wirsung (danger d'infection). Les complications principales sont l'infection (aboutissant à l'abcès), l'occlusion par compression digestive, la rupture (péritonéale, intra-digestive), l'hémorragie.

La régression spontanée survient dans au moins 50 % des cas, probablement plus. Certains traitements médicaux précoces (somatostatine) pourraient augmenter cette fréquence. Cette régression commence à se manifester dans les 10 ou 12 premières semaines et pourra prendre

plusieurs mois. Ailleurs, un traitement percutané ou chirurgical sera proposé de principe ou imposé par une complication.

Les pancréatites aiguës ont vu **leur diagnostic et l'appréciation de leur gravité s'améliorer** dans la dernière décennie. Mais les formes les plus sévères, nécrosantes le plus souvent, continuent à poser des problèmes thérapeutiques difficiles. Malgré les progrès faits dans les domaines de la réanimation, de la chirurgie, et des techniques endoscopiques ou percutanées, une mortalité non négligeable persiste et justifie les recherches thérapeutiques actuelles.

utilisation des scores de gravité



Surveillance renforcée : clinique pluriquotidienne ; biologique : créatinine, SpO₂, hémogramme quotidien, CRP bi-hebdomadaire ; radiologique : TDM tous les 10 à 15 jours.

6. THERAPEUTIQUES PRATIQUES :

Comme la surveillance, elle doit faire l'objet d'une discussion médico-chirurgicale.

6.1. Pancréatite aiguë bénigne :

Dans la pancréatite aiguë bénigne, ou œdémateuse, l'attitude thérapeutique est d'une part symptomatique, orientée vers l'étiologie d'autre part : repos digestif et surveillance pendant quelques jours ; réhydratation et sonde nasogastrique si vomissements.

Le traitement d'une étiologie lithiasique biliaire peut être proposé précocement (cholécystectomie par coelioscopie, cholécystectomie conventionnelle, sphinctérotomie endoscopique).

6.2. Pancréatite aiguë sévère :

Dans la pancréatite aiguë sévère au début, une intervention n'est justifiée que par un doute thérapeutique ; ailleurs elle doit être repoussée ou évitée. En effet, la laparotomie effectuée dans les 8 premiers jours de l'évolution aggrave les pancréatites aiguës sévères. Le traitement est fait de réanimation symptomatique active avec **hydratation intense** pendant les 3 ou 4 premiers jours, de **sonde nasogastrique** en cas de vomissements, du traitement **actif de la douleur** (morphiniques). Une atteinte **viscérale systémique** doit faire envisager le passage dans le service de réanimation et est traitée spécifiquement : oxygénothérapie ou ventilation assistée avec pression positive de fin d'expiration, amines vasopressives, épuration extra-rénale. Les indications de chirurgie précoce les plus classiques actuellement sont la rétention biliaire non traitée par la sphinctérotomie endoscopique, une complication digestive de type perforation, une aggravation inexplicée... ou un doute diagnostique.

- Les formes graves doivent bénéficier d'une **nutrition assistée** (important catabolisme et déhydratation)

- Il est admis que la **sphinctérotomie endoscopique** a largement sa place dans les pancréatites aiguës sévères, surtout si elles sont biliaires et si le geste peut se situer dans les 48 premières heures.

- L'infection de la nécrose fait ponctionner les zones suspectes pour bactériologie. La nécrose infectée est le plus souvent opérée par nécrosectomie (gestes chirurgicaux limités) et drainages larges. Dans certains cas des drainages percutanés seuls sont possibles : contrôle radiologique

- Les abcès pancréatiques sont drainés chirurgicalement ou par voie percutanée.
- Les **pseudo-kystes** peuvent être surveillés plusieurs semaines en absence de complication, sinon ils sont traités par ponction évacuatrice ou drainage, radiologique ou chirurgical.
- La lithiase vésiculaire sera en principe traitée par cholécystectomie une fois que la poussée de pancréatite ne sera plus active.

ETIOLOGIES VIRALES, MICROBIENNES ET PARASITAIRES DES PANCRATITES AIGUES

Virus enfant	Ourlien (oreillon ++) Epstein-Barr : mononucléose infectieuse Varicelle - zona
Virus adulte	Entérovirus ++ Hépatite A, Hépatite B Cytomégalovirus Varicelle - zona (sida)
Bactéries	Mycobactéries : Mycobacterium tuberculosis Mycobacterium intracellulaire (sida)
Autres bactéries (exceptionnelles)	Légionella (pneumophila, longbeachae, micdadei) Mycoplasma pneumoniae Fièvre typhoïde Chlamydia trachomatis Brucella melitensis Yersinia enterocolitica Campylobacter jejuni
Parasitaires	Ascaris lumbricoides ++ Echinococcus (granulosus, multilocularis) Taenia (saginata et solium)

Mycotiques	Candida albicans Cryptococcus neoformans Histoplasma capsulatum Aspergillus fumigatus
-------------------	--

ETIOLOGIES MEDICAMENTEUSES DES PANCREATITES AIGUES

Association certaine	Azathioprine (Imurel) Oestrogènes
Association probable	Corticostéroïdes Tétracyclines Sulfamides Furodémide Hydrochlorothiazide Chlortalidone Asparaginase Ethachridine

Association possible	Acide salicylique Amphétamines Cholestyramine Cimétidine Cyprohepatidine Diazoxide Histamine Indométacine Isoniazide Mercaptopurine Opiacés Propoxyphène Rifampicine
-----------------------------	--

EVALUATION DE LA GRAVITE D'UNE PANCRATITE AIGUE

SCORE DE RANSON*	
à l'admission	
Age	> 55 ans
Glycémie	> 11 mmol/l
Leucocytose	> 16.000/mm ³

LDH	> 1,5 N
ASAT	> 6 N
à la 48ème heure	
Chute de l'hématocrite	> 10 %
Augmentation de l'urée	> 1,8 mmol/l
Calcémie	< 2 mmol/l
Pa O₂	< 60 mmHg
Chute des bicarbonates	> 4 mmol/l
Séquestration liquidienne	> 6 l

SCORE DE GLASGOW* (IMRIE)	
à l'admission	
Age	> 55 ans
Glycémie	> 10 mmol/l
Leucocytose	> 15.000/mm ³
Urée	> 16 mmol/l
Calcémie	< 2 mmol/l
PaO₂	< 60 mm Hg

LDH	> 1,5 (N)
ASAT	> 2 N
<p>Pour chaque critère, c'est la valeur la plus péjorative au cours des 48 premières heures qui est prise en compte. * Pancréatite aiguë grave si présence d'au moins 3 critères.</p>	

SCORE TOMODENSITOMETRIQUE	
A - Pancréas normal	Pas de nécrose
B - Pancréas élargi	Nécrose < 30 %
C - Inflammation pancréas Graisse pancréatique	Nécrose 30-50 %
D – Collections liquidiennes péripancréatique et/ou nécrose > 70 %	
E - Au moins 2 collections liquidiennes	
*Pancréatite aiguë sévère dans les stades D et E	
OCCLUSIONS INTESTINALES AIGUES	

◆ **Savoir définir une occlusion intestinale aiguë (OIA)**

On appelle OIA toute interruption du transit intestinal normal. Elle se traduit par un arrêt des matières et des gaz.

◆ **Savoir différencier les causes mécaniques et fonctionnelles des occlusions et appliquer cette connaissance à la période postopératoire**

- La cause de l'occlusion peut être **mécanique**, par obstacle sur le grêle ou le côlon. Cet obstacle peut être pariétal (par exemple un cancer colique), intraluminal (par exemple un iléus biliaire) ou extra-luminal (par exemple une bride postopératoire).

- La cause de l'occlusion peut être **fonctionnelle** ; c'est l'iléus "paralytique". Le péristaltisme intestinal s'arrête au contact :

- d'un foyer infectieux (par exemple une appendicite ou une péritonite).

- d'un foyer inflammatoire (par exemple une pancréatite aiguë).
- de sang intrapéritonéal ou sous-péritonéal (par exemple une fracture du bassin).
- ou lors d'un épisode douloureux intrapéritonéal ou rétropéritonéal (par exemple une colique néphrétique).
- Pendant la période **postopératoire**, après toute intervention intrapéritonéale, peut survenir une occlusion. C'est la circonstance d'OIA la plus fréquente.
- précoce dans les premiers jours postopératoires, elle peut être due à une infection intrapéritonéale, un épanchement sanguin intrapéritonéal ou rétropéritonéal ou à des adhérences intestinales.
- tardive, dans les mois ou les années qui suivent une intervention, elle est essentiellement liée à des adhérences intestinales, à des brides intrapéritonéales ou à une récurrence néoplasique (carcinose péritonéale).

◆ **Connaître les différences physiopathologiques entre l'obstacle simple et l'étranglement**

- En cas d'**obstacle simple**, l'intestin d'amont se remplit : de liquides de sécrétion digestive non résorbés (salive, suc gastrique, bile, suc pancréatique, sécrétion intestinales : c'est le troisième secteur) ; de gaz, essentiellement formés de l'air dégluti.
- dans cette zone en stagnation se développe une pullulation microbienne.
- la conséquence de cette réplétion est une distension pariétale, d'où une gêne progressive aux circulations lymphatique, veineuse et artérielle.
- la distension maximale en cas d'occlusion colique avec une valvule de Bauhin étanche risque d'entraîner une perforation diastatique du côlon.
- Dans certains cas; l'occlusion est due à **l'étranglement** d'une anse par incarceration de celle-ci dans un orifice étroit ou par volvulus. La vascularisation de l'anse est immédiatement entravée et l'anse risque de se nécroser, d'où l'urgence du diagnostic et de l'intervention.

1. DIAGNOSTIC:

- ◆ Connaître les aspects cliniques, radiologiques et biologiques des occlusions suivantes : occlusion du grêle par obstruction (occlusion sur bride, iléus biliaire) ; occlusion du grêle par strangulation (volvulus partiel du grêle sur bride ou hernie étranglée) ; occlusion colique par obstruction (cancer du côlon gauche) ; occlusion colique par strangulation (volvulus du côlon sigmoïde) ; iléus paralytique.

1.1. Occlusion du grêle par obstruction :

◆ **Type : l'occlusion sur bride**

- Signes fonctionnels : douleur rapidement progressive à type de coliques (douleur de lutte ou syndrome de König), vomissements abondants, arrêt des matières et des gaz parfois retardé.
- Signes généraux soit peu marqués, soit en rapport avec la déshydratation (pouls accéléré, pression artérielle basse, faciès altéré).

- signes physiques :
 - inspection : ventre plat ou ballonnement médian, ondulations péristaltiques, présence d'une cicatrice de laparotomie
 - palpation : point douloureux sur l'obstacle
 - percussion : sonorité médiane
 - auscultation : bruits de lutte intestinale
 - toucher rectal normal
- Signes biologiques de déshydratation : hémococoncentration, alcalose hypochlorémique, si les vomissements sont abondants.
- Le cliché de l'abdomen sans préparation, face, debout et couché.
 - Résultats : estomac plein avec un grand niveau liquide, grêle distendu, nombreux niveaux hydro-aériques, côlon non visible.
 - Si le diagnostic n'est pas évident, on peut répéter les clichés au bout de quelques heures, ou s'aider d'un transit opaque iodé qui objective la distension du grêle et indique le siège de l'arrêt.

• ***Iléus biliaire***

Autre exemple, l'iléus biliaire : c'est une occlusion due au passage dans l'intestin grêle d'un volumineux calcul vésiculaire à travers une fistule cholécysto-dudénale.

- *survenant habituellement chez une femme âgée , cette occlusion évolue par poussées dues au déplacement du calcul.*
- *l'examen radiologique de l'abdomen sans préparation peut découvrir le calcul biliaire siégeant en dehors de l'aire de projection des voies biliaires.*
- *le signe le plus caractéristique est la présence d'air dans les voies biliaires (aérobilie).*

1.2. Occlusion du grêle par strangulation :

♦ **Type : volvulus partiel du grêle autour d'une bride ou en amont**

- Signes fonctionnels : douleur abdominale brutale et fixe dans son siège et son intensité (douleur d'ischémie), vomissements abondants, arrêt des matières et des gaz.
- Signes généraux : rapidement altérés. Fièvre possibles.
- Signes physiques : ils dépendent de l'anse volvulée
 - Palpation : ballonnement localisé avec point douloureux précis au pied de l'anse.
 - Auscultation : silence local au siège de l'anse ; ailleurs bruit de lutte possible.
 - Toucher rectal normal.
- Signes biologiques de déshydratation.
- Le cliché d'abdomen sans préparation :
 - l'anse est visible, plus ou moins distendue
 - en amont, le grêle et l'estomac sont plus ou moins distendus
 - le côlon n'est pas visible.

◆ **Autre exemple, la hernie étranglée (crurale, inguinale, ombilicale, dans une éventration)**

- La hernie se modifie, devient irréductible, non impulsive à la toux, douloureuse surtout au collet. C'est pourquoi il faut toujours examiner les orifices herniaires chez un sujet en occlusion.
- Il faut opérer avant que n'apparaissent des signes d'occlusion.

1.3. Occlusion colique par obstruction

◆ **Type : cancer du côlon gauche**

- Signes fonctionnels :
 - douleur progressive à type de coliques, peu de vomissements, mais ils peuvent être fécaloïdes si l'occlusion se prolonge.
 - l'arrêt des gaz est précoce, l'arrêt des matières est moins apparent car il peut s'agir d'un sujet constipé.
- Signes généraux peu altérés.
- Signes physiques :
 - inspection : initialement, le ballonnement est en cadre ; plus tard il est généralisé.
 - palpation : on peut percevoir une masse dans la fosse iliaque gauche, faite du cancer et des matières impactées sur l'obstacle.
 - auscultation : des bruits de lutte.
 - toucher rectal normal ou perception d'un cancer sur sigmoïde prolapsé dans le cul-de-sac de Douglas.
- Signes biologiques : peu altérés.
- Le cliché de l'abdomen sans préparation :
 - ballonnement colique en cadre avec niveaux hydro-aériques dans les flancs.
 - grêle modérément dilaté au début.
- Le lavement opaque met en évidence un défilé irrégulier sur le côlon gauche. Ce lavement doit être fait sous faible pression préférentiellement avec un produit hydrosoluble par crainte d'un épanchement de baryte dans la cavité péritonéale en cas de perforation.

◆ **Autre exemple : sigmoïdite diverticulaire**

1.4. Occlusion colique par strangulation :

◆ **Type : volvulus du côlon sigmoïde**

- Signes fonctionnels : douleur dans la fosse iliaque gauche qui se différencie d'éventuelles crises antérieures par son intensité et sa durée? Peu de vomissements. Arrêts des matières et des gaz immédiat.
- Signes généraux : peu altérés au début, c'est souvent un sujet âgé.
- Signes physiques :
 - ballonnement rapidement monstrueux, symétrique, en diagonale.

- l'anse distendue est inerte, silencieuse dans la fosse iliaque gauche.
- toucher rectal : ampoule rectal vide. Parfois, on peut percevoir le pied du volvulus au sommet de l'ampoule.
- Signes biologiques : pas d'anomalie.
- Cliché d'abdomen sans préparation :
 - anse colique volvulée, monstrueuse et dilatée.
 - un ou deux vastes niveaux liquides.
 - distension colique progressive en amont.
- Lavement opaque : le rectum se termine en cône. Parfois, un peu de liquide filtre à travers l'obstacle, se diluant dans le liquide de stase. Ce lavement doit être fait sous faible pression, préférentiellement avec un produit hydrosoluble par crainte d'un épanchement de baryte dans la cavité péritonéale en cas de perforation. Il peut aider à dévolvuler le côlon.

1.5. Iléus paralytique :

◆ Type : l'iléus généralisé

- signes fonctionnels : douleur abdominale diffuse, continue ou par crampes ; vomissements, arrêt des matières et des gaz.
- Signes généraux : ceux de l'affection causale, par exemple, graves en cas de pancréatite aiguë nécrotique, nuls en cas de colique néphrétique.
- Signes physiques : ballonnement diffus. Silence complet à l'auscultation.
- Signes biologiques : ceux de l'affection causale
- Le cliché de l'abdomen sans préparation : distension diffuse à la fois de grêle et du côlon. Beaucoup d'air, peu de liquide.

◆ Cas particulier : syndrome d'Ogilvie

Il s'agit d'une pseudo-occlusion. Distension gazeuse aiguë du côlon, peut survenir après un traumatisme de l'abdomen ou du rachis ou en cas d'insuffisance respiratoire.

2. MESURES THERAPEUTIQUES :

◆ Connaître les mesures médicales, chirurgicales ou instrumentales à mettre en œuvre dans une OIA

- Traitement médical : aspiration gastrique, correction des troubles hydroélectrolytiques, éventuellement antibiotiques. Ce traitement peut suffire en cas d'iléus paralytique.
- Traitement chirurgical :
 - s'il y a strangulation, il faut lever le garrot le plus vite possible et traiter l'anse en fonction de sa vitalité.
 - s'il y a obstruction, il faut lever l'obstacle.

- si ce geste est impossible (par exemple : cancer colique inextirpable), on pratique une dérivation externe en amont de l'obstacle par colostomie ou iléostomie ou un court-circuit par entéro-anastomose.
- dans tous les cas, il faut terminer l'intervention par la vidange rétrograde de l'intestin grêle vers la sonde d'aspiration.
- en cas d'iléus paralytique, l'indication varie en fonction de la cause.
- Traitement instrumental : le traitement instrumental est exceptionnellement indiqué. Il s'agit par exemple :
 - d'une intubation recto-colique en cas de volvulus de côlon sigmoïde.
 - d'un lavement désinvaginant en cas d'invagination intestinale aiguë du nourrisson.
 - de coloscopies itératives de décompression dans le syndrome d'Ogilvie pour éviter la perforation diastatique du caecum.

◆ Connaître les principales complications aiguës de l'OIA

- Les facteurs qui menacent la vie au cours d'une OIA sont :
 - le choc hypovolémique et ses conséquences.
 - la perforation intestinale.
 - les hémorragies digestives (stress ou syndrome de Mallory-Weiss).
 - les pneumopathies par inhalation de vomissements.
- Il existe de plus un risque local, celui de nécrose ou de perforation intestinale résultant d'ulcérations mécaniques (iléus biliaire) ou d'une ischémie pariétale, soit sur l'obstacle (bride, étranglement, volvulus) soit en amont de l'obstacle (perforation diastatique due à la distension gazeuse).

◆ Savoir quelles sont les raisons d'une indication chirurgicale d'urgence dans l'OIA

PERITONITES

1. DEFINITIONS :

◆ Définir une péritonite, généralisée et localisée, un plastron, une défense et une contracture de l'abdomen

- Une **péritonite** est une inflammation ou une infection aiguë du péritoine. Elle peut être :
 - due à la perforation du tube digestif, en particulier d'un ulcère gastro-duodéal, ou d'un diverticule sigmoïdien.
 - due à une infection de l'appendice, de la vésicule biliaire :
 - de cause gynécologique.
 - consécutive à un acte opératoire abdominal.
- L'irritation péritonéale peut être causée par un liquide purulent, mais aussi par un liquide aseptique (tout au moins au début de l'évolution), en particulier en cas de perforation d'un ulcère gastro-duodéal.

- Une péritonite peut être **localisée** ou **généralisée**.
 - Si le liquide baigne l'ensemble de la cavité péritonéale il s'agit d'une péritonite généralisée.
 - Si seulement une partie de la cavité de l'abdomen est intéressée, il s'agit d'une péritonite localisée.
 - Certaines péritonites localisées, en raison d'une réaction inflammatoire des organes de voisinage (la graisse épiploïque en particulier), peuvent se manifester cliniquement sous la forme d'une péritonite "plastique", on dit plus communément un "**plastron**". A la palpation, le plastron réalise une masse résistante, comme un "blindage" de la paroi abdominale.
- La péritonite se manifeste sur le plan clinique par une réaction réflexe de la paroi abdominale. Cette manifestation réflexe est mise en évidence par la palpation de l'abdomen, à la recherche d'une défense ou d'une contracture.
- La **défense** est une contracture involontaire des muscles de l'abdomen, que l'on obtient en réaction à la pression de la paroi abdominale.
 - Au début de la pression la paroi se laisse déprimer.
 - A partir d'une certaine profondeur, la dépression de la paroi devient impossible.
 - Il faut distinguer la défense qui est involontaire, de la simple réaction de défense qui est au contraire volontaire et qui résulte naturellement de la douleur déclenchée par la palpation.
- La **contracture** est le stade ultime de la défense. Toute dépression de la paroi abdominale est impossible. Il s'agit d'un "ventre de bois" qui ne peut plus être déprimé quelle que soit la pression exercée par la main de l'examineur.

2. PERITONITE PAR PERFORATION GASTRO-DUODENALE :

◆ Définir la péritonite par perforation gastro-duodénale

Il s'agit d'une solution de continuité de la paroi digestive en regard d'un ulcère gastro-duodéal, mettant en communication la lumière digestive et la cavité péritonéale.

◆ Connaître les modalités anatomiques et évolutives de la perforation ulcéreuse gastro-duodénale.

Les perforations ulcéreuses ont pour origine quatre fois plus souvent un ulcère duodéal qu'un ulcère gastrique.

L'ulcère peut être calleux ou récent, sans cause ou médicamenteux. Il peut être néoplasique s'il est gastrique.

Le péritoine intéressé est l'étage sus-mécolique ou l'arrière-cavité des épiploons. Plus tard, l'atteinte péritonéale peut diffuser à la fosse iliaque droite ou à la grande cavité où elle peut se cloisonner. Au début, il s'agit d'une péritonite chimique (liquide gastrique corrosif, peu septique ou aseptique), au bout de quelques heures la péritonite devient septique (germes digestifs). Dans certains cas; la perforation est couverte et bouchée par le grand épiploon ou par un viscère adjacent (foie, vésicule), spontanément ou sous l'effet de l'aspiration digestive mise en oeuvre. Ces formes peuvent guérir ou évoluer vers une péritonite en deux temps, généralisée ou localisée (abcès sous-phrénique).

◆ **Connaître les principales caractéristiques cliniques de la perforation ulcéreuse gastro-duodénale.**

- Le malade est fréquemment un homme entre 20 et 50 ans. On retrouve des antécédents ulcéreux dans la moitié des cas, parfois une prise récente de médicaments gastrotoxiques (AINS, très rarement des corticoïdes).
- Le principal signe fonctionnel est une douleur brutale en coup de poignard :
 - elle est épigastrique une fois sur deux, sinon elle siège dans l'hypochondre ou le flanc droit.
 - elle diffuse secondairement à tout l'abdomen une fois sur deux.
 - son intensité est forte, exacerbée par la mobilisation. Rien ne la calme.
- elle est continue et progressivement aggravée. L'inhibition respiratoire est quasi constante.
- Les autres signes sont anxiété, pâleur, nausées et vomissements fréquents.
- Il peut exister un état de choc.
- La température est normale.
- A l'examen de l'abdomen :
 - on trouve une défense épigastrique quasi constante, allant jusqu'à la contracture "ventre de bois" une fois sur deux.
 - on peut observer une disparition de la matité pré-hépatique.
 - le toucher rectal est douloureux une fois sur deux.

◆ **Connaître l'anomalie radiologique à rechercher**

L'examen radiologique sans préparation de l'abdomen, avec un cliché centré sur les coupes diaphragmatiques, le patient étant debout ou assis, montre un pneumopéritoine (croissant clair sous-diaphragmatique) dans la moitié des cas.

Si le malade ne peut se tenir debout, on peut demander des clichés de profil avec rayon horizontal.

◆ **Connaître les deux méthodes essentielles du traitement de la perforation ulcéreuse gastro-duodénale.**

Le traitement peut être médical et chirurgical :

- Si la perforation n'est pas trop ancienne on peut proposer un traitement médical : il comprend l'aspiration gastrique, des antisécrétoires injectables, des antibiotiques, des antalgiques non opiacés ; il est parfois suffisant (méthode de Taylor). Dans ce cas, l'évolution clinique, en particulier de la douleur, est un élément important de la surveillance de ces malades.
- Si le traitement est chirurgical, selon les cas, on peut :
 - soit traiter la péritonite et suturer l'ulcère par laparoscopie ou par laparotomie.
 - soit par laparotomie, traiter en plus de la maladie ulcéreuse par une vagotomie pour l'ulcère duodénal, une gastrectomie pour l'ulcère gastrique ou l'ulcère duodénal insurable.

3. PERITONITES INFECTIEUSES GENERALISEES :

◆ **Connaître les causes les plus fréquentes des péritonites infectieuses généralisées (PIG)**

La cause la plus fréquente des PIG est l'appendicite compliquée, puis viennent les perforations d'ulcère gastro-duodénal vues tardivement, les sigmoïdites, les autres infections digestives ou gynécologiques...

L'infection péritonéale peut se faire par effraction de la paroi digestive ou rupture d'un abcès, par propagation de l'infection de proche en proche ou par voie hématogène (pneumocoques). Ces mécanismes sont souvent associés.

◆ **Connaître le retentissement physiopathologique et les conséquences anatomiques locales qui accompagnent l'évolution d'une PIG**

Sur le plan biologique, la PIG est caractérisée par une exsudation intrapéritonéale, ouvrant un troisième secteur liquidien, une résorption toxique ou toxinique et une diffusion septicémique.

La conséquence anatomique est une production abondante de fibrine, aboutissant au maximum au "gâteau" péritonéal, agglutination d'anses entre elles, à l'épiploon, à la paroi abdominale et au mésentère.

Cette production fibrineuse est un processus normal de cicatrisation de l'infection, mais peut avoir une influence néfaste sur la maladie en morcelant l'infection, aboutissant ainsi à la formation d'abcès dans le cul-de-sac de Douglas, les gouttières pariéto-coliques, les loges sous-phréniques et à la formation de logettes suppurées intermésentériques.

L'infection s'accompagne d'un oedème qui fragilise les tissus avec risque de désunion des sutures et d'éviscération.

◆ **Connaître les signes cliniques, hématologiques et radiologiques d'une PIG**

- La PIG débute en général par une douleur en un point précis de l'abdomen ; elle diffuse secondairement. Les signes fonctionnels sont les vomissements et l'arrêt des matières, éventuellement remplacés par une diarrhée fécale ou afécale.

- Les signes généraux sont ceux d'une infection rapidement grave.

- A l'examen :

- on trouve toujours une défense pariétale, parfois une contracture, souvent un ballonnement abdominal.

- le cul-de-sac de Douglas est douloureux au toucher rectal.

- Les signes biologiques sont une hyperleucocytose avec polynucléose, rarement remplacée par une leucopénie.

- Souvent les clichés d'abdomen sans préparation ne sont pas contributifs, en dehors de la présence d'un pneumopéritoine. Celui-ci est habituellement géant lorsque l'effraction est colique. Il peut exister des signes d'occlusion (distension hydro-aérique de plusieurs anses) souvent prédominantes autour du foyer primitif.

◆ **Connaître, à côté de la forme typique, les variations symptomatiques de la PIG**

- Les péritonites asthéniques surviennent chez les malades traités par corticoïdes ou immunodépresseurs, en état de dénutrition, cirrhotiques ou cancéreux avancés.

- Elles sont marquées par des signes généraux graves : hypothermie, tachycardie, plaques cyaniques sur les membres.
- La contracture est absente.
- L'évolution est très sévère.
- La péritonite stercorale est le plus souvent due à la perforation d'un diverticule colique ; elle peut aussi compliquer un lavement opaque, le côlon toxique d'une recto-colite hémorragique ou un mégacôlon d'autre cause.
- La péritonite après perforation méconnue au cours d'une coloscopie diagnostique ou après polypectomie.
- La péritonite postopératoire est, le plus souvent, le témoin d'une fuite sur une anastomose digestive. Elle peut se traduire par une diarrhée, une hémorragie digestive, une pneumopathie, une oligo-anurie, des troubles psychiques...
- L'infection d'ascite chez un sujet cirrhotique est presque toujours spontanée, ou survenir après ponction d'ascite ou après rupture de l'ombilic ; elle réalise un tableau clinique différent.

◆ Connaître les modalités cliniques évolutives

- Différentes évolutions sont possibles :
 - rapidement mortelle (état septique sévère, syndrome de défaillance polyviscérale).
 - complications septiques locales avec formation d'abcès intrapéritonéaux (voir "retentissement physiopathologique") : apparition d'abcès métastatiques hépatiques dus à une pyléphlébite.
 - complications septiques à distance : abcès métastatiques extra-abdominaux (rein, poumon, cerveau) et thrombophlébites périphériques.
 - séquelles éventuelles : éventrations, occlusions répétées par brides intrapéritonéales.
- Dans l'ensemble, le pronostic est plus grave si le malade est âgé, s'il est atteint de tares viscérales, en cas de péritonite stercorale, en cas de traitement chirurgical tardif.

◆ Connaître les principes du traitement de la PIG

- Le traitement médical préopératoire est postopératoire comprend des antibiotiques et une réanimation pouvant s'associer à une alimentation parentérale.
- Le traitement chirurgical vise :
 - à supprimer la cause (exérèse appendiculaire, sigmoïdienne, etc.) ou à la neutraliser (drainage, extériorisation d'un segment digestif pour éviter de faire une anastomose digestive contre-indiquée dans ces conditions)
 - à traiter la conséquence de l'infection par lavage péritonéal.
 - la paroi abdominale peut être fermée avec ou sans drainage.

4. PERITONITES INFECTIEUSES LOCALISEES :

◆ Connaître les facteurs de localisation d'une péritonite infectieuse localisée (PIL)

Les facteurs de localisation d'une infection péritonéale peuvent être :

- *anatomiques* : cloisonnements anatomiques (par exemple l'arrière-cavité des épiploons) ou postopératoires.
- *physiologiques* : par exemple : la déclivité entraîne les collections suppurées basses vers le cul-de-sac de Douglas ; l'aspiration thoracique attire les collections hautes sous les coupes diaphragmatiques.
- *physiopathologiques* : la formation d'adhérences fibrineuses puis fibreuses, qui est le processus de cicatrisation normal, une destruction de la séreuse péritonéale.

◆ Connaître le siège des PIL et leurs causes habituelles

- Il s'agit de collections sus-mésocoliques (ou abcès sous-phréniques) :
 - abcès droit sus-hépatique ou sous-hépatique (dont l'origine peut être la vésicule, l'estomac, le duodénum).
 - abcès gauche (après splénectomie).
 - abcès médian (estomac, pancréas, côlon).
- Il peut s'agir de collections sous-mésocoliques : méso-coeliaques (grêle) ; fosse iliaque (appendice, sigmoïde) ; cul-de-sac de Douglas (les mêmes causes, avec en plus les organes génitaux).

Toute péritonite aiguë généralisée peut secondairement se collecter dans n'importe quel point de la cavité péritonéale. Les abcès postopératoires peuvent être dus à une fuite anastomotique, à un corps étranger ou à la surinfection d'un drainage ouvert. Ils sont les plus fréquents de tous.

◆ Connaître les signes cliniques et paracliniques des PIL

- Il existe des signes communs :
 - la fièvre parfois élevée, parfois oscillante
 - des signes d'iléus (occlusion fonctionnelle)
 - une douleur spontanée ou à l'ébranlement au siège de la collection.
- Il existe des signes de localisation :
 - abcès hauts (hoquet, dyspnée, épanchement pleural aseptique)
 - abcès bas (dysurie, ténesme vésical et rectal, douleur et empâtement local ; au toucher rectal, une voussure douloureuse du cul-de-sac de Douglas).
- Les anomalies des examens paracliniques peuvent être :
 - des anomalies de laboratoire (hyperleucocytose, parfois hémoculture positive)
 - des anomalies d'examens morphologiques
 - l'examen radiologique, simple ou après opacification, peut montrer un ombre anormale qui déplace les viscères voisins, parfois, un niveau liquide
 - l'échotomographie est souvent gênée par les gaz intestinaux
 - le meilleur examen morphologique est la TDM
 - ces examens débouchent, si possible, sur la ponction de la zone qu'on aura localisée ou, plus rarement, à décider une intervention.

◆ **Connaître les modalités évolutives locales et à distance des PIL**

Ce sont :

- l'ouverture spontanée de l'abcès dans le péritoine ; il s'agit alors d'une péritonite en deux temps ou dans un viscère (plèvre, poumon, vessie, vagin, côlon)
- la suppuration chronique après drainage
- les complications septiques à distance par septico-pyohémie

◆ **Connaître les principes du traitement des PIL**

Ce sont :

- le drainage sous radiologie interventionnelle ou par chirurgie
- la suppression de la cause, simultanée ou ultérieure (par exemple appendicectomie)
- un traitement antibiotique éventuellement associé.

APPENDICITES AIGUES

◆ **Connaître les différents aspects anatomo-pathologiques des appendicites aiguës (AA)**

Nous ne considérons que les états comportant une atteinte évidente en macroscopie de l'appendice.

On distingue plusieurs stades de gravité croissante :

- *la lésion inflammatoire de la muqueuse.*
- *la suppuration endoluminale.*
- *la nécrose pariétale partielle (pointe ou base), ou totale.*
- *des complications (péritonite plastique, correspondant à l'ancien "plastron", abcès péri appendiculaire, péritonite généralisée).*

◆ **Connaître les aspects cliniques et évolutifs de l'AA iliaque droite**

Appendicite aiguë iliaque droite

- Signes fonctionnels :
 - douleur iliaque droite ou douleur épigastrique, puis localisée à droite.
 - vomissements, constipation ou diarrhée.
- Signes généraux :
 - **température aux alentours de 38°C.**
 - pas de retentissement général.
 - **hyperleucocytose**
- Signes physiques :
 - abdomen plat.
 - **douleur provoquée** au point de McBurney.
 - défense à la palpation profonde
 - TR : douleur à droite dans la moitié des cas.

Variantes évolutives

- La péritonite plastique : état infectieux persistant associé à des troubles du transit et une masse mal limitée de la fosse iliaque droite (FID). L'évolution peut se faire vers la guérison ou vers l'abcès péri-appendiculaire (voir "Péritonite infectieuse localisée").
- L'abcès d'emblée : signe de suppuration profonde.
 - Localement il existe une masse de la FID ferme, limitée, exquisément douloureuse.
 - L'évolution peut se faire vers l'ouverture dans la vessie, le côlon.
 - L'abcès peut se rompre dans la grande cavité péritonéale, provoquant une péritonite aiguë généralisée.
- La péritonite généralisée : d'emblée ou secondairement à la rupture d'un abcès péri-appendiculaire (voir "Péritonites infectieuses généralisées").

◆ **Connaître les variantes topographiques et cliniques des AA de siège ectopique**

- L'appendicite rétrocaecale où les signes sont postérieurs, lombaires, mais il n'y a pas de signes urinaires et l'examen des urines est normal.
- L'appendicite sous-hépatique peut simuler une cholécystite aiguë, mais l'échographie de la vésicule est normale.
- L'appendicite pelvienne peut simuler une salpingite aiguë, mais les signes fonctionnels et physiques sont unilatéraux. Au besoin, une échographie peut rendre service en montrant des annexes normales.
- L'appendicite méso-coeliaque, ou l'appendice plonge au milieu des anses grêles. Elle se manifeste parfois par une occlusion fébrile.

◆ **Connaître les variantes symptomatiques des AA**

- *Les formes sous antibiotiques et antalgiques , à symptomatologie incomplète ou atypique, ont une gravité accrue par le temps perdu.*
- *Influence du terrain :*

- la femme enceinte : le diagnostic est difficile au début, à cause du caractère banal des vomissements et de la fréquence des pyélonéphrites ; le diagnostic est en général facile en fin de grossesse.

- le vieillard ; les fausses occlusion ou les fausses tumeurs de la FID sont fréquentes. La présence de fièvre et d'hyperleucocytose sont de bons signes d'orientation. Au besoin, il faut faire une lavement opaque pour éliminer une tumeur.

◆ **Connaître le traitement des AA**

Le traitement des AA est chirurgical ; il est décidé sur des arguments cliniques et biologiques, douleur provoquée de la fosse iliaque droite, fièvre, hyperleucocytose.

L'intervention est l'appendicectomie.

Un "plastron" peut nécessiter un drainage associé. Quant à la péritonite (voir "Péritonites infectieuses localisées"), une antibioprophylaxie par métronidazole doit précéder l'acte opératoire.

Dans certains cas une antibiothérapie complémentaire de courte durée peut être justifiée (en cas d'abcès en particulier).i

ISCHEMIE INTESTINALE AIGUE

◆ **Connaître les aspects anatomiques usuels de l'ischémie intestinale aiguë**

La nécrose intestinale peut s'étendre d'une ou plusieurs anses jusqu'à la totalité du grêle.

L'ischémie peut se prolonger sur le côlon droit, voire le côlon gauche.

L'ischémie peut être totale, c'est-à-dire intéresser les trois tuniques ; elle peut être partielle et se limiter à la muqueuse, la musculuse et la séreuse étant soit respectées, soit le siège de lésions réversibles.

Quant au mésentère, il peut être soit intact, soit en état de nécrose, cette dernière peut être systématisée ou diffuse par plaques.

◆ **Connaître les principales causes d'ischémie intestinale aiguë**

- La cause de l'ischémie peut siéger au niveau du **pédicule mésentérique**. Il peut s'agir d'une cause artérielle, veineuse ou pédiculaire.
 - L'obstacle artériel peut être une sténose ostiale des gros troncs artériels cœliaque et mésentérique, due à une plaque d'athérome aortique ou un thrombus des premiers centimètres du tronc artériel. Pour que se produise une nette diminution de débit artériel, il faut qu'au moins deux des trois troncs aient un débit réduit. Un infarctus intestinal peut aussi survenir au décours d'une intervention sur l'aorte sous-diaphragmatique.
 - Il peut s'agir d'une embolie artérielle aiguë, partie souvent d'une cardiopathie gauche. Les troncs artériels sont spasmodés mais normaux.
 - La cause veineuse peut être une pyléphlébite aiguë septique (appendicite ou sigmoïdite aiguës) ou toxinique.
 - Le pédicule peut être occlus dans son ensemble : strangulation ou volvulus de l'intestin.
- La cause de l'ischémie peut siéger au niveau du **capillaire intestinal**, le mésentère est alors respecté. Il peut s'agir d'une baisse brutale du débit artériel (infarctus du myocarde, choc, etc.), d'une augmentation des résistances par hyperpression dans la lumière digestive (distension colique par exemple), d'une nécrose infectieuse primitive.
- Dans tous les cas, **l'infection** joue un rôle aggravant des lésions et le mauvais terrain aggrave le pronostic.

◆ Connaître les principaux signes cliniques de l'ischémie intestinale aiguë

- Les signes fonctionnels :
 - il s'agit principalement de la douleur abdominale de siège médian, à début brutal et d'intensité rapidement croissante, continue, fixe, sans irradiation. L'intensité de la douleur est très violente en cas d'embolie artérielle.
 - elle a pu être précédée de crises analogues résolutes (angor abdominal) dans le cas des sténoses athéromateuses.
 - il peut exister une diarrhée parfois sanglante ou un arrêt des gaz.
- Les signes généraux sont le plus souvent un collapsus, accompagne ou non d'un état subfébrile.
- Les signes physiques : à l'examen l'abdomen est mat et silencieux.

◆ Connaître les principales informations fournies par les explorations complémentaires au cours d'ischémie intestinale aiguë

- Examens biologiques : hyperleucocytose parfois très importante.
- Examen radiologique :
 - il s'agit principalement de clichés de l'abdomen sans préparation. Il n'y a pas de pneumopéritoine, mais une grisaille uniforme en damier, les anses intestinales sont figées, leur paroi est épaissie, contenant souvent de l'air en quantité.
 - il peut y avoir un petit épanchement entre les anses, exceptionnellement une présence d'air dans le système porte.

- Une aortographie de profil en urgence peut être demandée, éventuellement complétée par une artériographie sélective mésentérique.
- Une embolie se manifeste par un arrêt cupuliforme sur l'artère et un spasme du système collatéral.
- Une thrombose est en général initiale et multivasculaire (au moins deux troncs sur trois sont nécessaires).
- L'écho-Doppler ou le scanner peuvent dans certains cas apporter des informations sur le débit ou la morphologie des obstacles artériels.

◆ **Connaître les principes du traitement de l'ischémie intestinale aiguë.**

Le traitement est chirurgical

A la laparotomie, on définit d'abord la lésion intestinale : sa vitalité sur l'aspect de l'anse, son péristaltisme, la pulsatilité mésentérique. On peut s'aider de la fluoroscopie en lumière UV ou d'un Doppler intestinal.

On décide :

- *s'il existe une nécrose définitive, d'une exérèse et pas d'anastomose.*
- *si la nécrose est douteuse on peut faire soit une résection d'emblée, soit une réintervention de parti pris 48 heures plus tard.*

Ensuite on traite la cause :

- *s'il s'agit un embolie on fait une embolectomie.*
- *s'il s'agit d'une thrombose veineuse, les thrombolytiques sont à discuter.*
- *enfin, s'il s'agit d'une plaque d'athérome ou d'un bas débit, les anticoagulants doivent être utilisés (les tentatives de revascularisation artérielle sont très décevantes).*

Le pronostic reste encore d'une très haute gravité.

ACCIDENTS DES ANTICOAGULANTS

◆ **Connaître les circonstances habituelles de survenue des accidents digestifs dus aux anticoagulants**

- Tous les traitements anticoagulants, qu'ils soient préventifs ou curatifs, peuvent être responsables d'accidents digestifs.
- Il s'agit essentiellement des antivitamines K ; le plus souvent en raison d'une erreur de posologie, mais pas dans tous les cas.
- Plus rarement il s'agit d'héparine (ou héparinate) ou des héparines à bas poids moléculaire.
- Les malades les plus exposés sont les sujets âgés, dénutris, les malades qui ont une hypertension artérielle, une insuffisance hépatique ou (en particulier pour les hémorragies) une lésion digestive

susceptible de saigner (ulcère duodéal, ulcère du collet d'une hernie hiatale ou une oesophagite, cancers).

- Certaines associations médicamenteuses avec les salicylés ou les anti-inflammatoires, par exemple, accentuent le risque hémorragique.

◆ **Connaître les aspects cliniques des accidents digestifs dus aux anticoagulants**

Les accidents des anticoagulants comprennent les **hémorragies digestives** (elles sont traitées dans le chapitre "hémorragies digestives", l'hématome intramural et l'hématome de la paroi abdominale.

- **L'hématome intramural** est une infiltration hématique segmentaire de l'intestin sur 10 à 40 cm de long, pouvant faire disparaître la lumière intestinale.

- La localisation la plus fréquente est je jéjunum, puis l'iléon et le côlon.

- Il est accompagné de façon constante d'un hémopéritoine. Les signes cliniques sont ceux d'un iléus intestinal.

- Dans quelques cas, une anémie aiguë peut s'y associer.

- **L'hématome de la paroi abdominale** peut se manifester sous la forme d'hématomes rétropéritonéaux, d'hématomes de la gaine du psoas, d'hématomes de la gaine des droits de l'abdomen.

◆ **Réunir les arguments diagnostiques cliniques, biologiques et radiologiques en présence d'un accident digestif des anticoagulants**

Le diagnostic repose sur des arguments cliniques : l'anamnèse d'utilisation d'anticoagulants, la présence d'autres hémorragies (hématurie, épistaxis, par exemple).

- Il repose sur des arguments biologiques :

- une anémie et une hyperleucocytose

- pour les antivitamines K un taux de prothrombine en dessous de 20 % (INR supérieur à 4).

- Enfin, les arguments radiologiques ne reposent en général pas sur le cliché d'abdomen sans préparation qui est peu démonstratif. En cas d'hématome intra-mural, l'opacification du grêle ou la TDM peuvent être d'une utile contribution.

◆ **Connaître les principes du traitement des accidents digestifs des anticoagulants**

- Le traitement médical est suffisant plus de deux fois sur trois. Il s'agit :

- de corriger l'hypocoagulabilité en arrêtant le traitement anticoagulant et, au besoin, d'administrer un antidote.

- de corriger l'hypovolémie et l'anémie.

- de traiter l'occlusion intestinale par aspiration gastrique.

- Le traitement chirurgical est rarement indiquée :

- s'il s'agit d'une hémorragie digestive incoercible, on peut être amené à l'exérèse ou à la suture de la lésion.

- en cas d'hématome digestif persistant ou s'aggravant, on peut devoir faire une résection.

- enfin un hématome partiel peu nécessiter une mise à plat.

TRAUMATISMES DE L'ABDOMEN

◆ Connaître les éléments de diagnostic de pénétration abdominale, abdomino-thoracique ou abdomino-pelvienne

• Ce diagnostic repose sur plusieurs arguments :

- la nature de l'agent vulnérant.
- la reconstitution du trajet de celui-ci- au besoin l'opacification du trajet peut conduire le liquide de contraste dans la grande cavité abdominale).
- l'extériorisation pathologique à travers la plaie de l'épiploon, d'un viscère, de liquides digestifs, une hématomèse ou hémorragie intestinale.
- des examens radiologiques de l'abdomen, comprenant le cas échéant, les coupes diaphragmatiques, le thorax, le pelvis.

- une cœlioscopie en cas de traumatisme antérieur peut être utile, sur le plan diagnostique.
- Le traitement comporte l'exploration-parage des orifices d'entrée et de sortie et, en cas de besoin, une laparotomie exploratrice. La cœlioscopie est un mauvais moyen thérapeutique des traumatismes de l'abdomen. Elle ne peut être utilisée que pour porter l'indication de la laparotomie et encore seulement dans les traumatismes antérieurs de l'abdomen.

◆ Connaître les aspects anatomopathologiques des lésions traumatiques viscérales : foie, rate, duodéno-pancréas, mésentère et intestin.

- Pour les organes pleins :
 - les lésions vont de la décapsulation aux "fractures" complètes de l'organe, s'accompagnant de plaies vasculaires. Elles peuvent être fatales à court terme.
 - le traumatisme du foie est grave, en particulier s'il existe une plaie associée des veines sus-hépatiques, de la veine cave inférieure ou du pédicule hépatique.
 - le traumatisme de la rate est grave, en particulier s'il existe une désinsertion du pédicule.
- Pour les organes creux :
 - elles vont de la simple contusion à la rupture digestive et/ou à la désinsertion des lames porte-vaisseaux (mésocôlon ou mésentère).
 - le traumatisme du duodéno-pancréas est grave en cas de rupture canalaire du pancréas ou d'éclatement intrapéritonéal ou rétropéritonéal du duodénum.
 - le traumatisme de l'intestin et de ses mésos peut réaliser une déchirure ou un éclatement de l'intestin, une déchirure du mésentère, une désinsertion du mésentère, une ischémie intestinale. La gravité du traumatisme est liée à l'étendue des lésions et à l'importance des vaisseaux concernés.

◆ Connaître les éléments du diagnostic d'un hémopéritoine traumatique libre

Il peut survenir immédiatement après l'accident ou après un intervalle libre (rupture en deux temps).

- A la clinique il s'agit essentiellement d'un syndrome d'anémie aiguë. Si le malade est réanimé, la réanimation est instable ou impossible, sans autre explication.
- A l'échographie ou au scanner il existe un épanchement mobile.

◆ Connaître les éléments du diagnostic qui permettent d'orienter vers l'atteinte d'un viscère plein, d'un viscère creux

Le diagnostic du viscère se fait en fonction de l'organe atteint.

- Pour la rate ou le foie, le siège du traumatisme est en regard de l'hypochondre correspondant. Le diagnostic et le traitement se font par la laparotomie, avec ou sans écho-Doppler, un scanner, voire une artériographie préalable.
- Pour le pancréas et le duodénum, le traumatisme est volontiers épigastrique.
 - Les clichés de l'abdomen sans préparation sont en faveur d'un épanchement gazeux rétropéritonéal.

- A la laparotomie on peut découvrir une ecchymose de la loge pancréatique avec ou sans taches de bougie (cytostéatonécrose).
- En cas de plaie du duodénum, épanchement rétro-dodéal à la fois biliaire et gazeux (la tache "verte" rétropéritonéale).
- En cas de plaie du grêle, il peut exister un pneumopéritoine.

◆ **Connaître les renseignements susceptibles d'être fournis par l'examen radiologique dans un traumatisme de l'abdomen**

- Il faut faire des clichés de l'abdomen sans préparation si le blessé est en bon état. Ils peuvent montrer des épanchements intrapéritonéaux : éventuellement un pneumopéritoine, des projectiles, des fractures.
- Une opacification digestive ou urinaire est à discuter pour cerner un hématome.
- Un écho-Doppler ou une artériographie peuvent aider, surtout pour une plaie du foie ou du rein.
- Enfin la TDM permet de classer le traumatisme sur une échelle de gravité.

◆ **Connaître les éléments de gravité d'un traumatisme de l'abdomen**

Outre la TDM déjà citée, il s'agit de :

- l'âge du blessé.
- la nature du traumatisme.
- une association à d'autres lésions thoraciques, cranio-céphaliques ou des membres.
- la nature du viscère atteint.
- la septicité des lésions abdominales.
- la condition et la rapidité des soins (évacuation, décision chirurgicale).
- les besoins sanguins nécessaires pour équilibrer les constantes vitales.

◆ **Connaître les complications secondaires des traumatismes hépato-biliaires**

Il peut s'agir :

- de fistules biliaires externes.
- de fistules artério-veineuses.
- de pseudo-anévrysmes intrahépatiques.
- d'hémobilie (fistule artério-biliaire).

◆ **Connaître les éléments de surveillance d'une contusion de l'abdomen non opérée en urgence**

- Les éléments généraux et fonctionnels concernent :
 - les grandes constantes vitales (pouls, TA et diurèse horaire qui mesurent l'efficacité de la réanimation).
 - la survenue d'un ictère ou d'une fièvre.
 - la surveillance du transit.

- Les éléments locaux, relevés à intervalles rapprochés sont :
 - l'état d la paroi abdominale, des fosses lombaires, des hypochondres.
 - le TR
- Les examens complémentaires comportent :
 - l'ASP
 - l'écho-Doppler ou l'artériographie secondaire.
 - l'échographie ou la TDM.
 - Sur le plan biologique, peuvent être utiles : la numération globulaire, l'amylasémie, l'amylasurie.

◆ **Connaître les indications chirurgicales d'urgence en cas de traumatisme d l'abdomen**

Ces indications sont :

- la plaie pénétrante.
- les épanchements intrapéritonéaux.
- les diagnostics incertains.
- la réanimation inefficace

PROCTOLOGIE

1. EXAMEN :

1.1. Symptômes :

◆ **Remplacer, après interrogatoire, le mot "hémorroïde" par un signe fonctionnel plus précis**

Tous les symptômes anaux ou rectaux sont dénommés "hémorroïdes" dans le langage populaire. Ce sont les symptômes suivants :

- les rectorragies
- les douleurs anales
- le prurit anal
- les suintements tachant le slip

- la perception d'une "grosseur" anale

Les symptômes principaux sont les rectorragies et les douleurs dues à une thrombose hémorroïdaire externe ou à une fissure (voir plus loin).

◆ **Connaître les caractéristiques des douleurs de la fissure anale**

- La douleur est intense, déclenchée par la selle, disparaît souvent quelques minutes après la selle pour réapparaître ensuite et durer plusieurs heures (rythme à trois temps).
- Elle est parfois violente et elle peut entraîner une constipation réflexe par crainte de l'exonération.
- Rarement, la douleur peut être moins intense, intermittente ou remplacée par une gêne ou par un prurit.
- Elle peut être révélée par une rectorragie, avec ou sans douleur.

◆ **Connaître les caractéristiques de la douleur due à la thrombose hémorroïdaire externe**

Elle a un début brutal ; elle est intense et continue. Le patient a souvent perçu une tuméfaction douloureuse qui empêche parfois la position assise. La douleur n'est pas augmentée par la défécation.

◆ **Connaître les principales autres causes de douleurs anales et leurs caractères :**

- **abcès péri-anal** : la douleur augmente progressivement d'intensité. Elle est continue, non rythmée par la selle et peut entraîner une insomnie. Le syndrome infectieux associé est d'intensité variable, souvent peu important.
- **fistule anale** : cette lésion est souvent indolore dans l'intervalle des rétentions abcédées, elle peut cependant être la cause d'une gêne locale, d'un prurit.
- **Proctalgie fugace** : la douleur rectale est très intense, constrictive, souvent nocturne et réveillant l patient, durant en général moins de 10 minutes. On n'en connaît pas la cause.
- **névralgies périnéales**

◆ **Connaître les causes de rectorragies**

- Les plus fréquentes sont les suivantes :
 - procidence hémorroïdaire, anite
 - tumeurs : polypes adénomateux, tumeur villositaire, adénocarcinome, polypes juvéniles
- La maladie hémorroïdaire, bien qu'étant la cause de loin la plus fréquente, ne doit être retenue qu'après avoir éliminé les autres causes de rectorragies coliques en particulier.
- Les autres causes proctologiques sont rares ou exceptionnelles :
 - fissure anale
 - carcinome épidermoïde de l'anus
 - excoriations cutanées par grattage
 - ulcération thermométrique (hémorragies abondantes)
 - rectites : inflammatoires, infectieuses ou iatrogènes (suppositoires d'AINS ou de dextropropoxyfène-paracétamol ou encore radique)
 - carcinome épidermoïde de l'anus (voir "Cancer du canal anal").

- L'extériorisation de sang rouge par l'anus peut provenir de lésions d'autant plus hautes (coliques, grêliques ou gastro-duodénales) que le débit du saignement est plus intense et que le transit intestinal est plus rapide. Il convient de penser que toute rectorragie, quel que soit son type, peut provenir d'une tumeur colique et que les anémies ferriprives ne sont pratiquement jamais d'origine hémorroïdaire.

1.2. Examen proctologique :

◆ Etre capable de désigner les étapes d'un examen proctologique

Il comprend l'examen de l'anus avec un bon éclairage, le toucher rectal (TR), l'anuscopie qui permet l'examen du canal anal et la rectoscopie au tube rigide ou à l'aide d'un coloscope.

- En décubitus dorsal : l'examen de l'abdomen, recherche d'adénopathies inguinales et TR, cuisses fléchies sur le tronc.
- Examen de l'anus en position genu-pectorale (ou genu-jugale), ou en position latérale gauche, plus confortable, physiquement et psychologiquement.
- La rectoscopie au tube rigide, qui peut être complétée ou remplacée par une recto-sigmoïdoscopie au tube souple, laquelle permet d'explorer tout ou partie du côlon sigmoïde, siège fréquent d'adénomes.

Ces examens pourront être complétés par une exploration totale du côlon par coloscopie ou lavement baryté en double contraste.

◆ Connaître les organes normaux perçus au TR

Dans les deux sexes, l'appareil sphinctérien dont on pourra vérifier le tonus et la contraction volontaire, le bas rectum, le coccyx ; chez l'homme, la prostate ; chez la femme, le col utérin.

Le TR permet d'atteindre le cul-de-sac de Douglas dont le contenu est perçu s'il est pathologique (épanchement, tumeur du sigmoïde prolabée).

2. FISSURE ANALE :

◆ Connaître les signes fonctionnels des fissures anales

Voir supra

◆ Faire le diagnostic de fissure anale à l'examen de l'anus et savoir palper les creux inguinaux

- Le déplissement des plis radiés de l'anus permet de voir la fissure en forme de raquette à bords nets à peine surélevés, à fond rouge où l'on peut parfois apercevoir quelques fibres du sphincter interne. Au stade de fissure évoluée, les bords s'épaississent en arrière pour former un capuchon mariscal.
- Le TR est souvent impossible en raison de la contracture sphinctérienne réflexe.
- La fissure anale siège en général au pôle postérieur de l'anus, parfois au pôle antérieur chez la femme.

◆ **Etre alerté par quelques particularités n'appartenant pas à une fissure banale**

Toute fissure d'aspect inhabituel, indolore ou de localisation latérale ou associée à une adénopathie inguinale est suspecte et doit faire pratiquer des prélèvements (anatomopathologiques, bactériologiques, virologiques, parasitologiques) ou des explorations complémentaires dans la crainte d'une affection vénérienne ou néoplasique (voir "MST" et "Cancer du canal anal"), d'une localisation anale de la maladie de Crohn, enfin d'une tuberculose.

◆ **Principes du traitement**

Le traitement médical comporte la régularisation du transit, la prescription d'antalgiques et de topiques locaux.

Le traitement radical est la fissurectomie comportant, pour certains auteurs, la myotomie partielle du sphincter interne de l'anus.

Un dérivé nitré en applications locales a été proposé.

3. THROMBOSE HEMORROIDAIRE :

3.1. Thrombose hémorroïdaire externe :

◆ **Connaître la définition, l'aspect et l'évolution de la thrombose hémorroïdaire externe**

Elle résulte d'une hémorragie sous-cutanée de la marge anale. Le caillot, de quelques millimètres à quelques centimètres, s'accompagne d'un œdème plus ou moins important.

- La lésion est une tuméfaction bleuâtre très douloureuse à la palpation.
- En l'absence de traitement, la douleur cède en 2 à 7 jours et la tuméfaction régresse pour laisser place à une marisque.

◆ **Connaître le traitement de la thrombose hémorroïdaire externe**

Le traitement est l'excision sous anesthésie locale. En cas de thrombose oedémateuse ou vue tardivement, on aura recours au traitement médical associant régularisation du transit, paracétamol, AINS par voie orale et pommade contenant des corticoïdes.

3.2. Thrombose hémorroïdaire interne :

◆ ***Connaître la définition, l'aspect , l'évolution et le traitement de la thrombose hémorroïdaire interne***

Elle est rare, se manifeste par une douleur vive et perceptible au TR sous forme de petites masses arrondies douloureuses.

Le thrombus peut être excisé si besoin, mais le traitement est le plus souvent médical par pommade aux corticoïdes et AINS per os.

◆ **Connaître la thrombose hémorroïdaire interne prolabée**

Elle est aussi appelée prolapsus hémorroïdaire thrombosé ou "prolapsus étranglé".

Elle associe un prolapsus irréductible et douloureux contenant des thrombus multiples et un oedème important.

Elle nécessite la réintégration du prolapsus, le repos et les AINS par voie orale. Un traitement chirurgical en urgence peut être nécessaire.

4. FECALOME :

◆ **Savoir penser au fécalome et faire un TR dans certaines circonstances favorisantes. En connaître le traitement.**

- Il se produit chez les sujets âgés, au cours d'affections neurologiques, surtout chez les sujets en décubitus prolongé ou sous neuroleptiques.
- Les signes fonctionnels sont une constipation prolongée, un syndrome subocclusif, une fausse diarrhée ou même une incontinence anale.
- Le diagnostic se fait au TR
- Le ramollissement du fécalome par des lavements et la fragmentation mécanique au doigt peuvent être remplacés par la prise orale de 2 à 3 litres d'une solution de PEG 4000.

5. MST :

◆ **Penser à l'éventualité d'une maladie ano-rectale sexuellement transmise**

Les MST touchent essentiellement les homosexuels masculins surtout en raison de la multiplicité des partenaires.

- *Il faut systématiquement réaliser des prélèvements devant toute lésion suspecte*

• *Le diagnostic d'une MST bactérienne (gonococcie, chlamydie), viral (papillomatose, herpès) ou parasitaire et celui d'une polycontamination associée reposent sur des examens viro-bactériologiques et parasitologiques (à partir de prélèvements intrarectaux ou des selles) et/ou des examens sérologiques.*

- *Cette attitude systématique est encore plus nécessaire pour les manifestations ano-rectales du SIDA-maladie.*

◆ **Reconnaître une papillomatose anale, affection très fréquente et connaître les principes du traitement.**

C'est la MST la plus fréquente. Elle est due à un virus à ADN. Il existe des contaminations non vénériennes.

- *La lésion (encore appelée condylome acuminé) siège en muqueuse malpighienne, sur la marge anale et dans le canal anal. Elle est :*
 - *exophytique, unique ou multiple*
 - *et faite de petites excroissances rosées ou grisâtres, à crêtes dentelées*
 - *localisées ou disséminées de façon symétrique en aile de papillon*
- *On recherchera des lésions vaginales et du col utérin chez la femme, du gland chez l'homme*
- *La destruction se fait par électrocoagulations itératives au bistouri électrique. La prise en charge devra durer 6 à 12 mois pour obtenir une éradication complète et définitive.*

6. CANCER DU CANAL ANAL :

◆ Connaître les circonstances de découverte et la conduite à tenir

- **Y penser devant toute tuméfaction anale, toute fissure de siège ou d'aspect inhabituels et devant une adénopathie inguinale. Il affecte en général la femme âgée.**
- **C'est un carcinome épidermoïde. Il est beaucoup plus rare que l'adénocarcinome rectal.**
- **Autrefois chirurgical, le traitement actuel est radiothérapique ou radiochimiothérapique. Ce traitement a permis une amélioration du pronostic fonctionnel ano-rectal et du pronostic vital.**

OBJECTIFS

Mode d'emploi

Deux niveaux de lecture vous sont proposés pour distinguer les objectifs principaux et secondaires :

◆ **Les objectifs principaux**, partie principale du texte, en caractères habituels, représentent les connaissances indispensables que doivent acquérir les étudiants en deuxième cycle, futurs généralistes.

◆ **Les objectifs secondaires**, en caractères italiques, plus spécialisés, concernant plus particulièrement la préparation à l'internat

HERNIES

Hernies inguinale, crurale, ombilicale de l'adulte

1. HERNIE DE LA PAROI ABDOMINALE :

◆ Définir ce qu'est une hernie de la paroi abdominale

En règle générale, la hernie est l'issue d'un diverticule péritonéal à travers un orifice naturel de la paroi abdominale.

Lorsque l'orifice se trouve sur une cicatrice opératoire, il s'agit d'une éventration.

2. HERNIE INGUINALE :

◆ Définir la hernie inguinale, en connaître les deux principales variétés anatomopathologiques, les principales données cliniques, évolutives et thérapeutiques.

• Anatomie pathologique : on oppose plusieurs variétés de hernie inguinale :

- la hernie **oblique externe** qui suit le canal inguinal, qui emprunte le trajet du cordon. Selon son degré de saillie, on décrit les hernies inguinales inguinoscrotales.

- la hernie **directe**, en dedans du pédicule épigastrique, indépendante du cordon.

• Physiopathologie :

- la hernie congénitale est oblique externe. Elle est due à l'absence de fermeture du canal péritonéo-vaginal ou à son caractère incomplet.

- la hernie acquise est le plus souvent directe. Elle est due à des microtraumatismes répétés chez des sujets qui ont un besoin chronique de pousser (adénome prostatique, constipation) ou de tousser (bronchite chronique).

- les deux types peuvent être révélés par des efforts (accidents du travail).

• Clinique :

- en l'absence de complications, les symptômes sont rares : douleurs inguinales notamment à l'effort.

- à l'examen : tuméfaction inguinale dont le collet est au-dessus de la ligne de Malgaigne joignant l'épine iliaque antéro-supérieure à l'épine pubienne, impulsive à la toux, réductible, le doigt qui la réduit suit son trajet.

• Complications :

- irréductibilité en raison d'adhérences intrasacculaires épiploïques ou à cause du volume des viscères herniés.

- étranglement : c'est une cause fréquente d'OIA. Il existe des signes d'occlusion et des signes locaux : la hernie devient douloureuse, grossit, durcit, n'est plus impulsive à la toux, n'est plus réductible. Devant toute occlusion, l'examen des orifices herniaires doit être systématique. Mais on doit aussi savoir que l'apparition d'une hernie ou l'étranglement d'une hernie préexistante peuvent résulter d'une occlusion située en aval.

- **Variantes cliniques :**

- distension de l'aine, association de hernies inguinale et crurale.
- association à d'autres anomalies d'involution du canal péritonéo-vaginal : kyste du cordon, hydrocèle.

- **Traitement :**

- chirurgical : exérèse du sac en cas de hernie oblique externe, refoulement du sac en cas de hernie directe, fermeture de l'orifice ou sans prothèse, par abord direct ou sous laparoscopie.
- orthopédique : bandage chez les malades inopérables.

3. HERNIE CRURALE :

- ◆ **Savoir définir la hernie crurale, en connaître les aspects anatomo-cliniques, évolutifs, et les indications thérapeutiques**

- **Définition** : hernie à travers l'anneau crural, au-dessous de la ligne de Malgaigne.
- **Clinique** : souvent une petite hernie chez une femme forte. L'étranglement est fréquent.
- Le **traitement** est chirurgical : indication très large, sinon obligatoire.

4. HERNIE OMBILICALE DE L'ADULTE :

- ◆ **Savoir définir la hernie ombilicale de l'adulte, en connaître les aspects anatomiques et cliniques, évolutifs et thérapeutiques.**

- **Physiopathologie :**

- hernie acquise par distension de l'orifice ombilical initialement fermé.
- c'est une hernie de faiblesse qu'on rencontre surtout chez l'obèse, le cirrhotique, le sujet du troisième âge.
- elle tend à devenir volumineuse et irréductible à cause de son volume et d'adhérences intra-sacculaires.

- **Clinique :**

- femme âgée, obèse, mauvais risque chirurgical.
- grosse hernie douloureuse.

- **Complications** : irréductibilité ; étranglement.

- **Traitement :**

- éviter le bandage, insuffisant ou dangereux.
- préférer la chirurgie avec ou sans prothèse.

- **Variante clinique : le cirrhotique**

- la hernie accompagne et complique une ascite sous tension. La peau à tendance à s'amincir, s'excorier, puis se rompre.
- il existe un risque de rupture de l'ombilic avec issue d'ascite en abondance. Le risque majeur est l'infection de l'ascite.

- en cas de rupture, si la survenue est récente, on peut traiter la hernie et l'ascite en même temps. Dans le cas contraire, on peut être amené à traiter d'abord l'ascite, prévenir l'infection par des antibiotiques, attendre la cicatrisation, puis opérer le patient quelques mois plus tard.

ALIMENTATION

Diététique et maladies digestives - fibres alimentaires et appareil digestif - alcool et appareil digestif - nutrition artificielle

1. DIETETIQUE ET MALADIES DIGESTIVES :

◆ Principes généraux d la diététique des affections d l'appareil digestif

Au cours des 20 dernières années, la diététique des affections de l'appareil digestif s'est profondément modifiée.

Il paraît maintenant souhaitable que soient prescrit seulement les régimes dont le bénéfice est établi sur des faits démontrés.

◆ *Conseils aux patients gastrectomisés et prise en charge spécialisée des sujets ayant une maladie coeliaque et un grêle court chirurgical*

Chez les sujets gastrectomisés, un régime fragmenté est préconisé .

Après vagotomie tronculaire, la constatation ou la crainte d'un bézoard fait prescrire un régime pauvre en crudités.

Chez les sujets ayant un grêle court ou une maladie coeliaque, la diététique a un rôle déterminant, impliquant la prise en charge temporaire ou prolongée de ces patients par une équipe spécialisée.

◆ *Conseils aux sujets atteints d'affections coliques*

La colopathie fonctionnelle ne relève d'aucun régime, à tort encore trop souvent prescrit et trop bien suivi.

Dans les colites organiques (recto-colique hémorragique, maladie de Crohn,), un régime pauvre en résidus est conseillé chez les patients ayant des symptômes intestinaux en poussée, surtout la diarrhée. En dehors des poussées le régime peut être normal.

◆ *Régime des cirrhoses non compliquées*

Au cours des cirrhoses non compliquées, il n'existe aucun régime en dehors de la suppression complète et définitive des boissons alcoolisées.

◆ *Cirrhoses avec ascite : équilibre à rechercher entre sapidité des aliments et dénutrition, entre apports autorisés de sel et prescription de diurétiques*

Au cours des cirrhoses compliquées par une ascite, un régime désodé est conseillé par la plupart des auteurs. Ce régime ne doit pas faire courir le risque d'aggraver la dénutrition par réduction des apports alimentaires.

◆ *Régime des encéphalopathies hépatiques*

En cas d'encéphalopathie hépatique, un régime pauvre en protéines (20 à 30 g/j) peut s'avérer indispensable si le malade a un appétit suffisant pour que ce régime soit utilement recommandé. L'anorexie est telle que c'est rarement le cas.

◆ **Habitudes diététiques à l'origine de maladies de l'appareil digestif**

Au cours des deux derniers siècles, l'alimentation des français s'est profondément modifiée.

- La ration calorique, la consommation de glucides d'absorption rapide, de protéines et de graisses ont augmenté alors que celle des glucides d'absorption lente et de fibres alimentaires a diminué.
 - Parallèlement, l'incidence de certaines maladies digestives s'est modifiée : augmentation de fréquence de la constipation et des diverticules du côlon, des cancers de l'oesophage, du côlon et du rectum, du pancréas, de la lithiase biliaire et diminution de l'incidence du cancer gastrique.
- Cependant, il n'existe pas de relation directe certaine, chez un individu donné, entre les habitudes alimentaires personnelles et familiales et l'apparition de telle ou telle affection digestive.

2. FIBRES ALIMENTAIRES ET APPAREIL DIGESTIF :

◆ **Définition des fibres alimentaires (FA)**

Les FA sont composées de longues molécules linéaires ou ramifiées, indigestibles par les enzymes du tube digestif de l'homme.

Ces molécules, structurales des parois végétales, sont toutes des polysaccharides sauf la lignine. Les chimistes classent les fibres alimentaires en trois catégories : la cellulose, les polysaccharides non cellulosiques et la lignine :

- La **cellulose**, définie par son insolubilité, polymère linéaire de D-glucose par les liaisons bêta 1-4 (l'amidon qui est hydrolysable par l'amylase possède des liaisons alpha 1-4).
- Les polysaccharides non cellulosiques sont constitués par :
 - l'hémicellulose : les résidus constitutifs peuvent être uniques (xylans ou mannans composés seulement de xylose ou de mannose) et linéaires ou hautement branchés et comportant plusieurs sucres (arabinogalactan).
 - la pectine : polymère d'acide galacturonique (pomme, peau d'agrumes).
 - les gommes et mucilages provenant de végétaux terrestres (Karaya) ou marins (agar des algues consommées par les japonais ou utilisé en médecine).
- La lignine n'est pas un polysaccharide, c'est un polymère d'un résidu aromatique, le phénylpropane.

Malheureusement le dosage sérieux des fibres alimentaires est long et complexe (méthode de Southgate) et beaucoup trop de "tables alimentaires" soit ne les mentionnent pas, soit se réfèrent à des méthodes anciennes d'évaluation par solubilité, négligeant une grande quantité de fibres (la pectine et la majorité des hémicelluloses étant solubles). Elles sont alors dénommées fibres brutes, résidus ou cellulose dans les tables ou sur les étiquettes.

◆ Propriétés physiologiques des FA chez l'homme

Il y a plusieurs catégories de fibres alimentaires, différentes notamment par leur **pouvoir hygroscopique et leur fermentabilité**, ce qui explique, en partie, les résultats non concordants d'études contrôlées.

◆ Expliquer l'augmentation de volume du bol fécal

Leur pouvoir hygroscopique est à la base de l'augmentation du poids du volume fécal dont il diminue la consistance.

◆ Indications d'un régime riche en FA

C'est un régime qui apporte plus de 15 ou 20 g/j de fibres.

◆ Le régime pauvre en FA

Le régime pauvre en fibres alimentaires contient moins de 10 g/j de fibres alimentaires. Il réduit le poids des selles à moins de 50 g/j. Ce régime est peu sapide et monotone.

Les indications indiscutées du régime pauvre en résidus sont :

- les colites organiques en poussée, dans le but de réduire la diarrhée et les douleurs abdominales (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn).
- les sténoses non opérables du tube digestif à tous ses niveaux, de l'oesophage au canal anal.
- les diminutions du péristaltisme pouvant favoriser un bézoard (vagotomie, gastroplogie du diabétique...).

3. ALCOOL ET APPAREIL DIGESTIF :

Les spécialistes de l'appareil digestif se sont, pour la plupart, intéressés essentiellement aux conséquences de la consommation exagérée d'alcool, sans se préoccuper suffisamment de la maladie causale. Les items qui suivent auront trait à quelques notions sur la "maladie alcoolique", la conduite à tenir face à ce problème, les conséquences de l'alcoolisation chronique sur les principaux organes de l'appareil digestif.

3.1. Maladie alcoolique :

Quelques notions

Il faut avoir présentes à l'esprit quelques notions sur la maladie alcoolique.

◆ Consommateurs à risque

Dans la population française de plus de 16 ans, 10 % des femmes et 20 % des hommes consomment 50 % de la quantité d'alcool vendue. Ce sont des consommateurs à risque.

Ils peuvent être aussi définis comme des sujets déclarant une consommation régulière supérieure à 4 "verres" par jour pour les hommes et supérieure à 2 "verres" par jour pour les femmes.

◆ **Consommateurs excessifs**

On considère comme consommateurs excessifs, quelle que soit la quantité d'alcool prise, toutes les personnes dont la consommation entraîne des conséquences sur leur santé physique ou psychologique et sur leur vie sociale.

Ainsi 30 % des lits d'hôpitaux généraux sont occupés par des personnes ayant une consommation d'alcool qui nécessite un recours médical. Parmi eux, un tiers est composé de sujets alcoolodépendants.

◆ **Sujets alcoolodépendants**

On admet le chiffre de 1.500.000 personnes alcoolodépendantes en France (une personne sur sept est en contact avec un sujet alcoolodépendant en France) ; 80 % d'entre elles sont intégrées dans la vie socio-professionnelle.

On distingue schématiquement :

- Une alcoolodépendance secondaire, survenant sur un terrain psychiatrique (la maladie psychiatrique a été décelée avant que le sujet ait perdu le contrôle de son alcoolisation).
- Une alcoolodépendance primaire : la plus fréquente en France. Elle se subdivise en deux types :
 - l'un d'évolution lente, de révélation tardive (après 45 ans), avec un environnement social longtemps conservé.
 - l'autre d'évolution rapide, de révélation précoce (25 à 30 ans), avec des manifestations bruyantes.

◆ **Diagnostic d'alcoolodépendance**

Schématiquement, la différence entre un consommateur à risque et un sujet alcoolodépendant est la perte de la maîtrise de l'alcoolisation. Un sujet alcoolodépendant boit ou ne boit pas, mais ne peut pas boire "un peu".

On peut admettre qu'une personne est alcoolodépendante quand sa consommation d'alcool est caractérisée par l'association des trois conséquences suivantes :

- retentissement sur sa santé physique et psychologique et sur son insertion sociale.
- augmentation de la tolérance de l'alcool.
- syndrome de sevrage.

Conduite à tenir

◆ **Obtenir du sujet la prise de conscience de son alcoolisme**

- La première étape est de faire prendre conscience au patient de son rapport à l'alcool et de la façon dont il l'utilise. La consommation d'alcool doit être précisée systématiquement, au même titre que les autres facteurs de risque (tabac, café, médicaments).
- elle peut être évaluée en grammes d'alcool par jour. En France, la consommation servie dans les débits de boissons contient 10 grammes d'alcool environ par verre, quelle que soit la nature de la boisson.

La consommation quotidienne en grammes par jour est le paramètre qu'il faut connaître lorsqu'on s'intéresse à l'alcoolisation chronique. Selon les études de consommation, il existe une bonne corrélation entre la quantité d'alcool ingérée déclarée par le patient et la quantité d'alcool effectivement consommée. L'alcoolémie est le paramètre qu'il faut connaître en cas d'alcoolisation aiguë.

◆ **Place des indicateurs biologiques usuels**

La clinique est beaucoup plus utile que les indications biologiques de consommation.

Les marqueurs biologiques (gammaGT, macrocytose) sont utiles pour confirmer un diagnostic, justifier une nouvelle consultation, étayer un diagnostic d'abstinence.

◆ **Etre capable d'établir un diagnostic clinique d'alcoolisme**

Le patient doit être classé soit parmi les consommateurs excessifs, soit parmi les alcoolodépendants, et dans un sous-groupe pour ces derniers (voir "sujets alcoolodépendants").

- Les sujets alcoolodépendants ont tendance à nier cette dépendance et à privilégier soit une affection psychique (anxiété, dépression), soit des troubles du sommeil ou des affections somatiques. Ils demandent à être guéris de leurs symptômes pour pouvoir s'arrêter de boire, alors que la proposition thérapeutique doit être l'inverse.

- Dans certains cas, le diagnostic d'alcoolisme est mis en avant plutôt que celui d'une authentique maladie mentale grave, limitant l'angoisse générée par le diagnostic psychiatrique.

Ce dernier type d'alcoolodépendance nécessite une prise en charge plus importante, qui ne peut se faire que dans le cadre du secteur psychiatrique.

◆ **Connaître la dépendance physique et le syndrome de sevrage.**

Une des premières conséquences de l'alcoolisme est la dépendance physique qui se manifeste par un syndrome de sevrage.

Le syndrome de sevrage est classé en trois stades :

- **Stade 1** : sueurs nocturnes et matinales, discret tremblement, nausées, augmentation matinale de l'anxiété et de l'agitation.

- **Stade 2** : augmentation des signes du stade 1, troubles neurovégétatifs (tachycardie, transpiration, élévation de la tension artérielle), troubles digestifs (nausées, diarrhée, vomissements), manifestations psychologiques (anxiété, agitation, sans trouble de la conscience).

- **Stade 3** : délire (*delirium tremens*), diminution de la capacité à maintenir l'attention vers des stimulations externes, désorganisation de la pensée (propos inappropriés, incohérents) et au moins deux des manifestations suivantes : obnubilation de la conscience, anomalies de la perception, perturbations du rythme veille-sommeil, désorientation temporo-spatiale.

◆ **Connaître les grandes lignes d'un sevrage à domicile**

Dans la majorité des cas, un sevrage est réalisable à domicile.

- Il doit comporter une réhydratation per os (jus de fruits, bouillon salé, café ou autres boissons chaudes sucrées). Le volume de boissons prescrit devra être similaire à celui des consommations habituelles du patient. En effet, si la plupart des alcooliques boivent plusieurs litres par jour, d'autres consomment beaucoup moins de liquides (buveurs d'alcools forts). La mesure de la diurèse peut aider à préciser les apports minimums indispensables.
- La préparation est la mise en confiance restent les facteurs essentiels de l'anxiolyse. Les benzodiazépines de demi-vie intermédiaires doivent être utilisées. Les tranquillisants, comme le méprobamate ou le tétrabamate, sont des alternatives intéressantes.

◆ **Connaître les grandes lignes d'un sevrage en milieu hospitalier**

Une hospitalisation pour sevrage est justifiée en cas d'antécédents de crises convulsives généralisées ou de delirium tremens, d'antécédents de tentative de suicide, d'échec d'un sevrage ambulatoire, d'isolement social ou d'environnement nocif.

En cas d'état confusionnel lors du sevrage, il faut savoir évoquer un hématome intracrânien, une méningite aiguë, une hypoglycémie, une hyponatrémie sévère (réhydratation mal conduite), un surdosage médicamenteux. Se méfier de la prise de bêta-bloquants qui atténuent la symptomatologie bêta-ergique lors du sevrage, savoir que les benzodiazépines peuvent retarder la symptomatologie du sevrage.

◆ **Connaître la possibilité de faire appel à un réseau de soins.**

Compte tenu des difficultés rencontrées pour la prise en charge de ces patients, il est nécessaire de connaître les réseaux de soins : centres d'alcoologie ambulatoires ou d'hospitalisations, centres psychiatriques spécialisés, services hospitaliers spécialisés de moyen (cure) et long (postcure) séjour, centres d'hygiène alimentaire et d'alcoologie (CHAA), mouvement d'anciens buveurs.

- Il faut prendre en compte l'entourage familial et s'appuyer, autant que faire se peut, sur un réseau d'intervenants sociaux.
- Les sujets alcoolodépendants forment un groupe hétérogène, pour lequel il n'existe pas encore de prise en charge standardisée. On ne peut donc, selon le sous-groupe ils appartiennent, proposer tel ou tel type de traitement.
- La prise en charge des malades alcoolodépendants, quel que soit le type de prise en charge, permet d'obtenir 30 %, au moins, d'amélioration clinique à 1 an.

3.2. Conséquences de l'alcoolisme sur l'appareil digestif :

Il faut connaître les conséquences de l'alcoolisme aigu ou chronique sur les organes de l'appareil digestif.

◆ **Hémorragies digestives**

Les hémorragies digestives d'origine haute sont fréquentes chez l'alcoolique.

En dehors de l'hypertension portale, les principales lésions hémorragiques sont le syndrome de Mallory-Weiss, la gastrite érosive aiguë. Cette dernière se produit surtout en cas d'association alcool-AINS.

◆ Alcool et ORL

Le risque de cancer ORL est élevé en cas d'association tabagisme-alcoolisation chronique. L'association des deux a un effet synergique.

◆ Alcool et estomac

L'alcoolisation aiguë ou chronique peut entraîner des érosions multiples, se traduisant sur le plan clinique par des douleurs et parfois des hémorragies. L'hypothèse d'un rapport entre une alcoolisation chronique et la maladie ulcéreuse n'a pas été confirmée.

De même, il est hautement improbable que l'alcoolisation chronique soit un facteur de risque de cancer gastrique.

◆ Alcool et foie

L'alcool est la cause de lésions hépatiques : stéatose, hépatite alcoolique, cirrhose. Le risque augmente avec la quantité quotidienne et la durée de la consommation, les femmes étant plus exposées que les hommes aux complications hépatiques.

- Le risque apparaît à partir de 20 g/j d'alcool chez la femme et 40 g/j chez l'homme, pris pendant plusieurs années.

- Une augmentation isolée de la concentration plasmatique de la gammaGT n'est pas le témoin d'une atteinte hépatique.

- Quelles que soient les lésions hépato-cellulaires, une abstinence prolongée ou une sobriété améliorent considérablement le pronostic à long terme.

- Un ictère, un taux de Quick inférieur à 50 % et des transaminases entre deux à cinq fois la normale doivent faire soupçonner une hépatite alcoolique sévère.

- Les malades alcooliques rencontrent plus fréquemment que les personnes abstinentes les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C (VHC)

- L'incidence de la cirrhose et de l'hépatocarcinome est significativement plus élevée chez les porteurs chroniques du VHC en cas de consommation d'alcool égale ou supérieure à 100 g/j.

Le traitement par Interféron en cas d'hépatite chronique active VHC semble inefficace en cas de consommation d'alcool égale ou supérieure à 110 g/j.

- L'hépatotoxicité de certains médicaments (par exemple le paracétamol) est accrue en cas d'alcoolisation chronique, favorisant les cas d'hépatites.

◆ Alcool et pancréas

L'alcool n'est pas une cause du cancer du pancréas. La pancréatite chronique est rare (prévalence : 1 p. 1000) et s'observe chez 1 à 2 % des malades par alcoolisme.

L'alcoolisation chronique explique 80 % des pancréatites chroniques et 50 % des pancréatites aiguës observées en France. Les cofacteurs explicatifs sont mal connus (nutritionnels, génétiques).

◆ **Alcool et intestin**

L'alcool agit sur la motricité, l'absorption et les sécrétions de tout l'intestin. La diarrhée est rapportée chez 10 à 50 % des malades alcooliques.

4. NUTRITION ARTIFICIELLE EN GASTROENTEROLOGIE :

◆ **Définir les conditions faisant redouter une dénutrition**

Une dénutrition est fréquemment observée au cours des maladies de l'appareil digestif.

Sa pathogénie est souvent complexe et multifactorielle, associant à des degrés divers :

- restriction des apports alimentaires (dysphagie, anorexie, crainte de souffrir après le repas).
- mal digestion (insuffisance pancréatique exocrine par pancréatite calcifiante ou secondaire à la dénutrition elle-même).
- malabsorption intestinale (maladie cœliaque associée).
- entéropathie exsudative (ulcérations intestinales et/ou blocage lymphatique).
- syndrome inflammatoire "déviant" l'anabolisme protéique vers la synthèse des protéines de l'inflammation.

◆ **Grouper les critères cliniques et biologiques de dénutrition**

Au cours des maladies digestives retentissant sur l'état nutritionnel, il est indispensable d'avoir recours à des critères objectifs et quantitatifs permettant d'apprécier la dénutrition.

- *L'amaigrissement, s'il n'y a pas d'œdèmes, et l'interrogatoire diététique sont les moyens les plus utilement pris en compte.*
- *Les principaux tests utilisés pour objectiver la dénutrition sont les suivants :*
 - *mesure du pli cutané tricipital (reflet des réserves adipeuses).*
 - *le périmètre musculaire brachial (reflet des réserves protéiques musculaires).*
 - *le taux d'albumine et de préalbumine (reflet des réserves viscérales).*

Aucun de ces tests n'a de valeur absolue à l'échelle individuelle sauf par comparaison avec une mesure antérieure.

◆ **Connaître les limites de la diététique et les indications de l'assistance nutritionnelle (AN)**

Une dénutrition importante doit être prise en compte lors du traitement des maladies digestives ; lorsqu'il est impossible d'assurer par la voie orale un apport alimentaire adéquat en quantité et en qualité, le recours aux techniques d'AN est nécessaire.

◆ **Enoncer le principe des deux méthodes d'AN**

Ce sont :

- L'alimentation entérale par sonde digestive qui permet l'apport d'un mélange de nutriments pouvant être spécialement adaptés à l'état du patient ; cette méthode court-circuite l'anorexie ou une sténose oeso-gastrique.
- La nutrition parentérale par voie veineuse périphérique ou centrale grâce à la mise en place d'un cathéter dans un gros troc veineux profond. Cette méthode court-circuite, de plus, la digestion et l'absorption intestinales en apportant des nutriments simples, acides aminés, hexoses, acides gras, directement assimilables par l'organisme.

◆ **Principe de l'alimentation entérale continue par sonde**

L'alimentation entérale par sonde digestive, donnée de préférence à faible débit constant, est une méthode relativement facile à mettre en œuvre, peu coûteuse dans la majorité des cas, et n'exigeant pas un personnel et des moyens hautement spécialisés.

Cependant elle ne supprime pas l'étape d'absorption intestinale dont l'insuffisance (malabsorption, diarrhée, risque de sténose) peut être le facteur limitant le plus important.

En cas de troubles de la conscience la méthode est contre-indiquée en raison du risque d'inhalation bronchique.

On peut utiliser une sonde naso-gastrique ou une gastrotomie posée par endoscopie.

◆ **Principe de la nutrition parentérale**

- L'alimentation parentérale **périphérique** est facilement utilisable pour une courte période (moins de 5 jours) et permet d'assurer une normonutrition (2000 kcal/j) grâce au mélange de solutions protéiques et glucidiques iso-osmolaires et d'émulsions lipidiques. Elle est surtout utile pour prévenir la dénutrition par exemple chez les opérés digestifs.

- La dénutrition parentérale utilisant la **voie veineuse profonde** (cathéter central situé dans la veine cave supérieure ou la veine cave inférieure) est indispensable lorsque l'assistance nutritionnelle doit être prolongée au-delà de 2 ou 3 semaines et/ou pour des apports énergétiques élevés (3000 kcal/j chez un adulte). Son risque essentiel est l'infection du cathéter. L'alimentation parentérale prolongée nécessite des moyens importants (personnel spécialisé) et une surveillance rigoureuse (asepsie, surveillance métabolique) qui ne peuvent être véritablement assurés que dans des unités spécialisées. Son prix de revient est élevé.

