كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
ⵜⴰⵖⵡⵍⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⵓⵙⵙⵉⵔⵜ ⴷ ⵜⵓⵙⵙⵉⵔⵜ ⵏ ⵜⵉⵏⵜⵉⵔⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE

جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
ⵜⴰⵙⴷⴰⵡⵉⵜ ⵙⵉⴷⵉ ⵎⵓⵃⴰⵎⴻⴷ ⴱⵏ ⵄⴱⴷⵍⵍⴰⵀ ⴼⴰⵙ
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

PROTOCOLES ET CONDUITES A TENIR

EN HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur LOUBNA DEHOU

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Hépato-Gastro-entérologie et proctologie

Sous la direction de : Professeure HAKIMA ABID

Dr Abid Hakima
Professeur Agrégé
Hépato-Gastro-entérologie
INPE: 141245405

Dr. Med EL ABKARI
Professeur Agrégé
Hépato - Gastro - Entérologie
Proctologie
CHU Hassan II - Fès

P. 5

Session Juin 2023

SOMMAIRE

I. Œsophage :……

-Reflux gastro-oesophagien …….

- Oesophagite …….

-Œsophage de Barrett …….

-Troubles moteurs :Achalasie……..

-Cancer de l'œsophage (En cours de rédaction) …….

II. Estomac : ……..……

-Helicobacter pylori ……..

-Maladie ulcéro-gastroduodénale……

- Les Gastrites aigues …….

- Les Gastrites chroniques……

- Dyspepsie…….

-Vomissements chroniques……

-Gastroparésie……

-Lymphome gatsrique……

- Cancer gastrique(En cours de rédaction)

III. Grêle-Côlon : ……..…..……

-Constipation…….

-Diarrhée aiguë…….

-Diarrhée chronique…….

-Syndrome de l'intestin irritable…….

-Maladie ceoliaque……...…….

-Tuberculose intestinale. ……..

-maladie de Crohn……

-La recto-colite hémorragique …….

-Cancer colique (En cours de rédaction) …….

-Entéropathie exsudative……..

IV.Foie —Voies Biliaires: ……..……

-Hépatite chronique B…….…….

-Hépatite chronique C (En cours de rédaction) ……..……

-Conduite à tenir devant une cholestase……..…….

-Cholangite sclérosante primitive…….

-Cholangite biliaire primitive……

-Maladie de wilson……

-Hémochromatose (En cours de rédaction) …….….

-NASH (En cours de rédaction) ……..….

-Hépatite auto-immune…….

- La cirrhose……..

-Hypertension portale……....

-Syndrome de Budd chiari……...…….

-Thrombose portale……...….

-Syndrome hépato-rénal……....

-Carcinome hépato-cellulaire……...…….

-Kyste hydatique……...….

-Lithiase biliaire ……..….
V.Pancréas : ……..……...…
-Pancréatite aigue (En cours de rédaction) ……....
-Pancrétite chronique …….
- cancer du pancréas ……....
VI. proctologie ……
-Fissure anale…….
-Fistule anale…….
- Pathologies hémorroïdaires…….
-Incotinence anale…….
- cancer anal…….….
VII.Urgences : ……..…
-Hémorragie digestive haute (En cours de rédaction) ……..
-Hémorragie digestive basse (En cours de rédaction) ……..……
-Angiocholite ……...……..
-Abcès hépatique ……...
-Ingestion de corps étranger ……..
-Ingestion de caustique …….….
-Colite aiguë grave ……...…….
-Hépatite aiguë (En cours de rédaction) ……....
-Volvulus sigmoidien ……...…….
-Encéphalopathie hépatique ……..
-Infection liquide d'ascite (En cours de rédaction) ……...
- traumatisme sexuel (En cours de rédaction) ……
VIII.Activités en Hopital de jour……
IX.Généralités en endoscopie ……

CAT devant un RGO

I. Introduction :

-Définition : Passage intermittent à travers le cardia d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage sans vomissement. Ce contenu gastrique généralement acide, peut être également non acide.
-Le RGO est un phénomène :
- **Physiologique** : essentiellement post prandial, bref, sans symptômes ni lésion.
- **Pathologique** : répétitif, symptomatique ou responsable des lésions.
- Sa physiopathologie est **multifactorielle** essentiellement due à une altération de la barrière anatomique ou fonctionnelle de la jonction œsogastrique et sa prise en charge tient compte de ses facteurs.
-Pathologie fréquente, bénigne mais altère la qualité de vie.
-Sa gravité est liée au risque de développement d'un EBO.
-Les explorations complémentaires sont essentiellement utiles en cas d'échec du traitement médical (symptômes typiques de RGO réfractaire) ou d'incertitude diagnostique (symptômes atypiques).
-Le traitement du RGO est essentiellement médical, et les progrès thérapeutiques ont diminué considérablement le recours à la chirurgie.

II. Epidémiologie :

-**Prévalence du RGO** :
→20 à 40% de la population occidentale adulte (l'automédication= sous-estimation de la vraie fréquence)
→ Aucun chiffre sur la prévalence au Maroc
-**Age** : l'incidence et la sévérité du RGO augmente avec l'âge
-**Sexe** : pas de prédominance du sexe (Sex-ratio = 1)

III. Physiopathologie :

-La physiopathologie du reflux gastro-oesophagien est multifactorielle. L'ascension intermittente du contenu gastrique, et notamment de l'acide, dans l'oesophage est le déterminant principal des symptômes et des éventuelles lésions muqueuses d'oesophagite.

1/Défaillance de la barrière antireflux :

-Cette barrière anti-reflux est constituée du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), qui joue le rôle de sphincter interne, et du muscle diaphragmatique qui joue celui de sphincter externe. Le SIO est une zone de haute pression, influencée par des facteurs alimentaires, certaines hormones circulantes et certains médicaments.
-Les relaxations transitoires du SIO (RTSIO) sont un phénomène réflexe déclenché avant tout par la distension de l'estomac proximal, se traduisant par une baisse de la pression du SIO, survenant en dehors des déglutitions. Elles sont plus longues (durée supérieure à 10 s) [1,2], en effet, l'épisode de RGO qui survient lors d'une RTSIO n'est souvent qu'un événement bref. Un facteur additionnel à la RTSIO semble donc nécessaire pour le déclenchement d'un RGO : une augmentation de la pression abdominale ou un raccourcissement de l'œsophage induit par une contraction péristaltique œsophagienne pourraient être impliqués.

2/Altération anatomique de la région cardiale :

L'accent est mis actuellement sur le rôle de la pince diaphragmatique qui renforce le SIO en l'absence de hernie hiatale. Lors de chaque inspiration, le diaphragme se contracte, renforçant la fonction de barrière antireflux à un moment où la survenue d'un épisode de RGO est favorisée par l'élévation de la pression abdominale et l'augmentation du gradient de pression abdominothoracique.

3/La composition du matériel de reflux :

L'existence d'une œsophagite est associée de façon significative à un reflux **duodéno-gastro-œsophagien** pathologique et, lorsqu'une œsophagite est présente, sa sévérité est essentiellement déterminée par l'importance du reflux acide. Une exposition acide élevée et la présence d'un reflux duodéno-gastro-œsophagien pathologique sont deux variables indépendantes augmentant le risque d'endobrachyœsophage.

4/Altération de la clairance œsophagienne :

Des troubles du péristaltisme œsophagien et/ou une sécrétion salivaire anormale peuvent donc altérer la capacité de clairance acide de l'œsophage. Environ 50 % des malades souffrant d'un RGO ont une clairance acide prolongée.

5/ Ralentissement de la vidange gastrique :

Une vidange gastrique lente augmente le nombre et la durée des épisodes de RGO (figure 1) [3, 4]. Elle favorise la distension gastrique qui provoque une augmentation du nombre des RTSIO, une élévation du gradient de pression gastro-œsophagien et une stimulation de la sécrétion gastrique acide [4]. Le ralentissement de la vidange peut également retarder la clairance des sécrétions biliopancréatiques qui refluent, par intermittence, à travers le pylore, notamment en période postprandiale. Cette clairance retardée augmente le risque d'exposition de la muqueuse œsophagienne à des agents chimiques très agressifs pour elle.

6/Défaillance de la résistance muqueuse œsophagienne :

-La première ligne de défense est composée du mucus œsophagien et de la sécrétion bicarbonatée de la muqueuse œsophagienne.
-La seconde ligne de défense correspond à l'épithélium malpighien non kératinisé, qui est l'élément clé de cette barrière muqueuse.-La dernière ligne de défense, sous-épithéliale, est le flux sanguin muqueux qui apporte les bicarbonates permettant de maintenir un équilibre acidobasique compatible avec la vie cellulaire. Le second rôle de ce flux sanguin est l'élimination des catabolites cellulaires et la dilution puis l'évacuation des ions H+ qui rétrodiffusent en réponse à diverses agressions luminales.

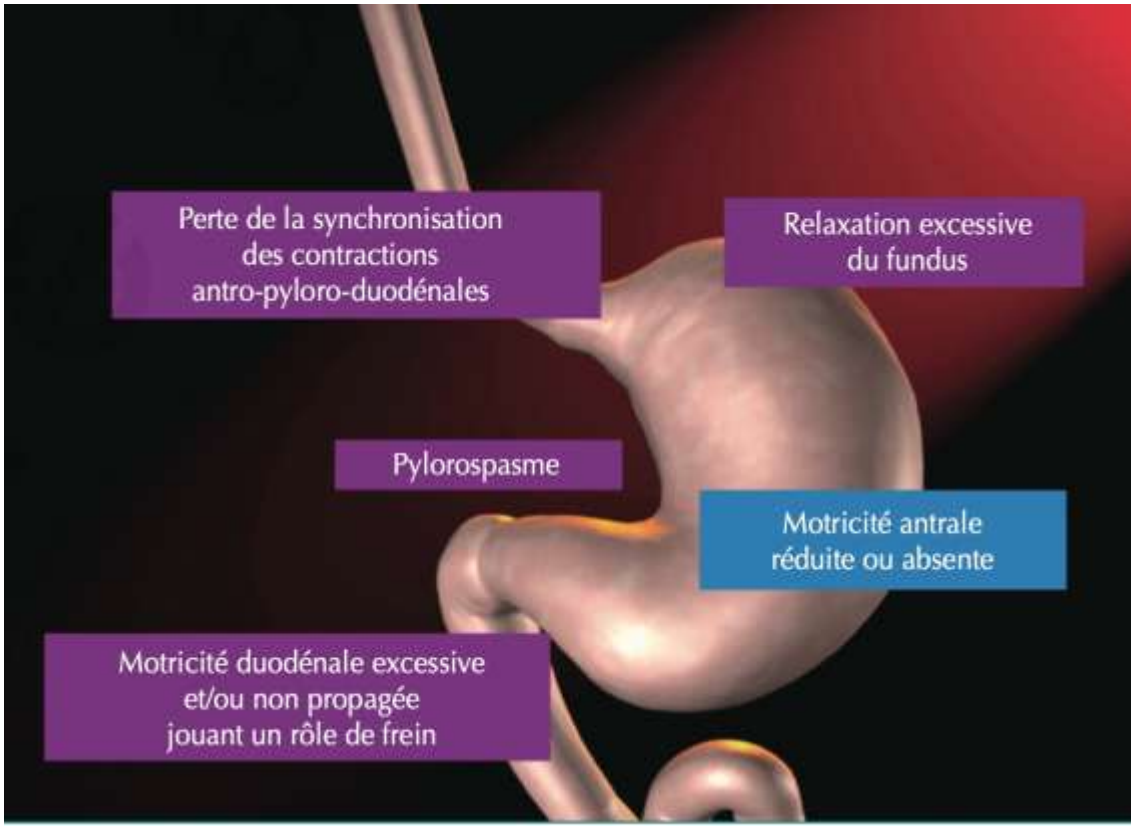


Figure 1 : Les principales causes de ralentissement de la vidange gastrique [5].

IV. Diagnostic positif :

➔Signes fonctionnels :

-Le RGO peut se manifester par un large éventail de symptômes, lesquels peuvent être regroupés en symptômes typiques, atypiques et extra-œsophagiens [6].

A-RGO typique :

-Pyrosis (Maitre symptôme):Douleur rétro-sternale ascendante à type de brûlure perçue souvent en période post-prandiale et lors de l'antéflexion [7], du tronc ou en décubitus : Syndrome postural ou Syndrome du lacet.
-Régurgitations : remontée involontaire sans effort de vomissements du contenu gastrique jusqu'au niveau pharyngé.
➔Ces deux signes ont une grande spécificité (90 %) permettant de poser le diagnostic de RGO SANS examens complémentaires, mais une sensibilité très faible. [8,9]

B-RGO atypique :

1/Manifestations digestives :

-Épigastralgie : à type de brulure sans trajet ascendant.
-Dyspepsie : éructation, hoquet, nausée, hypersalivation (fréquement associés à des signes typiques de RGO)

2/Manifestations extra-digestives :

-Signes respiratoires : Asthme, toux chronique [10], dyspnée asthmatiforme, bronchites à répétition, pneumonies, atélectasies, hémoptysies, fibrose pulmonaire.
-Signes ORL : Enrouement chronique, globus hystéricus, paresthésie pharyngée, pharyngite, laryngite peptique, hypersialorrhée, otalgie, apnée obstructive nocturne, laryngospasme.
-Signes stomatologiques : caries dentaires à répétition, gingivites, érosions de l'émail dentaire [11].
-Signes cardiovasculaires : Douleurs thoraciques pseudo-angineuses, Troubles du rythme.
-Troubles du sommeil : apnée obstructive .

B-Signes d'alarmes :
-Age > 50 ans
- Hémorragies digestives
-Anémie ferriprive
-Dysphagie
-ATCD familiaux de cancer oesophagien
-Autres : Amaigrissement , odynophagie, vomissements

➔**Signes physiques :**
L'examen clinique est souvent pauvre. Parfois trouve une sensibilité épigastrique

➔**Examens complémentaires :**

-Les examens complémentaires peuvent avoir un intérêt diagnostique en cas de signes d'alarme, de symptômes atypiques, ou d'échec du traitement médical.
A-Fibro-oeso-gastro-duodénale :
-L'endoscopie est l'examen de choix pour mettre en évidence les lésions de la muqueuse œsophagienne : une œsophagite, une sténose peptique, un ulcère jonctionnel, un endobrachy-œsophage ou un adénocarcinome [12, 13].
-rechercher une hernie hiatale, élimine d'autres pathologies gastroduodénales et permet de faire des biopsies.
-Présence des signes d'alarme : (âge : 50 ans ou plus, sexe masculin, ethnie caucasienne, RGO chronique, indice de masse corporelle élevé et distribution intra-abdominale de la graisse corporelle) [14].
-Les biopsies œsophagiennes sont pratiquées :

- En cas de sténose ou d'œsophage de Barrett (EBO),

- S'il existe une dysphagie et que la FOGD est normale,

- En cas de RGO résistant aux IPP : suspicion d'œsophagite à éosinophiles.

➔Une FOGD normale n'élimine pas le diagnostic de RGO.

B-PH métrie oesophagienne :

La pH-métrie avec sonde :

-La pH-métrie de 24 h est l'examen de choix pour confirmer le reflux acide et évaluer son intensité.
-Cet examen simple peut se faire en ambulatoire et consiste à mettre en place une fine sonde naso-œsophagienne, qui permet d'enregistrer les changements de pH dans l'œsophage distal. Bien toléré, peu invasif et peu coûteux, cet examen a une sensibilité de 95 %. Il ne faut cependant pas oublier qu'un RGO faiblement (pH 4-7) ou non acide (pH > 7) peut générer des signes tant œsophagiens qu'extra-œsophagiens, sans être mis en évidence par la pH-métrie .

La pH-métrie œsophagienne « sans fil » : la capsule Bravo

-Elle est effectuée à l'aide d'une capsule sans fil de mesure du pH de la muqueuse de l'œsophage distal [10], qu'il soit ou non sous traitement de suppression acide [15].

➔**Indications de la pH-métrie** : en cas de symptômes persistant malgré le traitement, des symptômes atypiques isolés, en particulier ceux sans preuves endoscopiques du RGO, afin de confirmer le diagnostic, et est également recommandée chez les patients endoscopiques négatifs avant de subir une chirurgie anti-reflux afin de confirmer le diagnostic [15, 16].

➔**Interprétations** :Elle est dite positive si l'exposition acide totale (pH < 4) représente plus de 5 % du temps total (enregistrement sur 24 h). L'association temporelle entre la présence d'un reflux acide et la survenue des symptômes peut être étudiée par deux index : l'index symptomatique (IS) et la probabilité d'association symptomatique (PAS) (Tableau 1)

▪ **Index symptomatique (IS) :** positif si ≥ 50 %	$\frac{\text{Nombre de symptômes associés à un épisode de reflux x 100 \%}}{\text{Nombre total de symptômes signalés}}$
▪ **Probabilité d'association symptomatique (PAS) :** positive si > 95 %	Le temps d'enregistrement est divisé en périodes de 2 minutes : chaque période est classée reflux positive ou reflux négative, et symptôme positive ou symptôme négative, ce qui construit une table de contingence. Le test exact de Fisher permet l'analyse des résultats, un p < 0,05 permettant de suggérer que la distribution des périodes dans les 4 catégories n'est pas liée au hasard. L'index PAS = (1-p)/100 est exprimé en %.

Tableau 1 : Les index de concordance symptomatique

C- PH-Impédancemétrie œsophagienne :

Elle permet de distinguer entre reflux acide et non acide (faiblement acide ou faiblement alcalin), propagation prograde et rétrograde, et de différencier des liquides du gaz. Elle améliore le rendement diagnostique et permet une meilleure analyse des symptômes typiques

ou atypiques chez les patients sous traitement [17].

D-Manométrie œsophagienne :

Le rôle de la manométrie dans l'évaluation du RGO reste limité aux tests préopératoires pour l'exclusion des troubles importants de la motilité tels que l'achalasie ou la sclérodermie (contre-indications claires à la chirurgie antireflux) en cas de dysphagie associée à une FOGD normale, ainsi que pour aider au bon positionnement des sondes de pH-métrie transnasales. Ce test n'est sinon pas recommandé pour le diagnostic de RGO.

F. TOGD :

Le transit œsogastroduodénal (TOGD) peut se faire en préopératoire en présence d'une volumineuse hernie hiatale ou en cas de suspicion de sténose œsophagienne.

V. Complications :

-Le RGO peut être découvert au stade des complications, par exemple dans le cadre d'une œsophagite, d'une sténose peptique, d'un œsophage de Barrett ou d'un adénocarcinome (figure 1) [18, 19].
-D'autres complications extradigestives sont possibles.

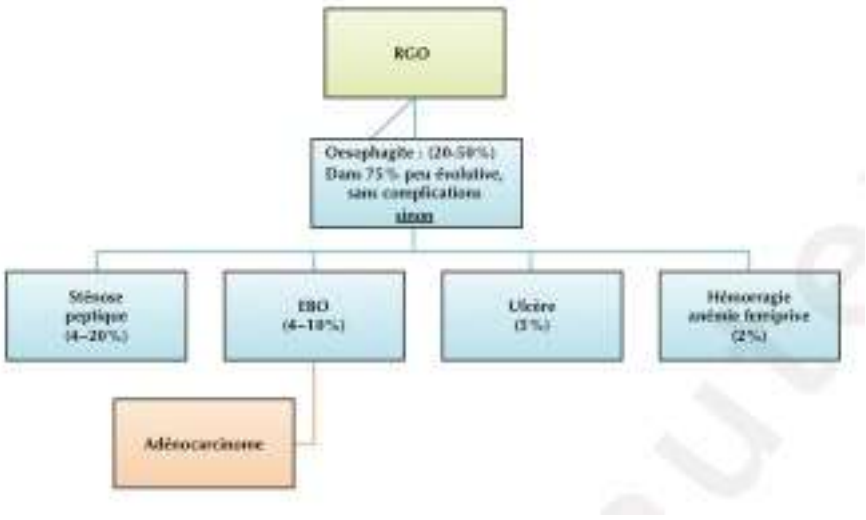


Figure 1 : Les différentes complications et leurs fréquences dans le RGO [15].

VI. Traitement :

A/Mesures d'hygiène +++:

Sont recommandées pour tous les patients [20] :

- ✓ Régime alimentaire : certains patients signalent des aliments spécifiques qui induisent les symptômes du RGO, tels que les agrumes, les aliments épicés, la caféine, le chocolat et les aliments gras. Cependant, de larges restrictions alimentaires ont une valeur limitée pour réduire les symptômes œsophagiens [21],

- ✓ Une activité physique réguliere+++ : la prise de poids peut exacerber les symptômes du RGO chez les personnes non obèses et obèses, en particulier les femmes [22]. Par conséquent, la perte de poids réduit les symptômes du RGO [23]
- ✓ Sevrage du tabac et alcool,
- ✓ Surélévation de la tête du lit,
- ✓ Respecter un intervalle dîner-coucher de plus de 3 h.

B/Traitement médical :

-Plusieurs classes de médicaments sont utilisées pour la suppression acide, notamment les antiacides, les antagonistes des récepteurs de l'histamine (H2RA) et les IPP.

Inhibiteurs de la pompe à protons :

- Les IPP sont le pilier de la gestion médicale du RGO, agissant en induisant un blocage irréversible de la pompe à protons ATPase H+/K+ présente dans les cellules pariétales gastriques [25]. Efficace sur le soulagement symptômatique et sur cicatrisation muqueuse des lésions d'oesophagite, en particulier en cas d'oesophagite sévère ou de sténose peptique supérieure
-Prise au moins 30 min à 60 min avant les repas
-La tolérance est excellente, peu d'effets secondaires : diarrhée, céphalée, pas d'effets néfaste démontré si prise au long cours, attention dernièrement risque d'IR
- Interaction avec le clopidogrel.

Antagonistes des récepteurs de l'histamine :

- Les H2RA sont principalement utilisés dans le cadre d'un traitement de deuxième intention.
- L'ajout des H2RA aux schémas IPP pourrait améliorer le contrôle de l'acide gastrique, avec une durée plus longue de pH intra-gastrique > 4 par rapport à l'IPP seul [26].

Baclofène

-Le baclofène est une agoniste GABA-B dont l'efficacité a été démontrée pour réduire les reflux postprandiaux et l'exposition aux acides en inhibant les relaxations transitoires du sphincter œsophagien inférieur (RTSIO) [27].
-Malheureusement, les effets secondaires empêchent souvent une utilisation continue de ce médicament [28].

Topiques gastriques :

➔Les antiacides : Leur principal avantage est un soulagement rapide des symptômes. Ils ne permettent pas le soulagement prolongé des symptômes, ni la guérison, ni la prévention des complications du RGO [29, 30].

➔ Les alginates peuvent créer une barrière physique contre le reflux en formant un radeau et en augmentant la viscosité du contenu gastrique. Lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec un antiacide, les alginates sont plus efficaces pour réduire le pyrosis que les antiacides seuls [31, 32], et permettent un meilleur contrôle des symptômes s'ils sont associés aux IPP [33].

➔Les agents prokinétiques : ils ne sont plus recommandés dans le traitement de RGO. Vu le

risque d'effets secondaires à long terme y compris des effets secondaires sur le système nerveux central tels que somnolence, agitation, irritabilité, dépression, réactions dystoniques et tardifs,les réactions dystoniques et la dyskinésie tardive [30,31].

C/Traitement chirurgical :

La chirurgie anti-reflux :

Indications : la chirurgie est indiquée en cas de RGO confirmé réfractaire au traitement ou en cas de persistance des complications muqueuses œsophagiennes malgré un traitement médical maximal, et en cas de perturbation structurelle importante de la jonction œsogastrique.

Bilan préparatoire : pH-métrie, manométrie.

La chirurgie bariatrique :

Le by-pass gastrique de Roux-en-Y est efficace pour réduire le reflux chez les patients obèses morbides ; en plus de réduire les comorbidités liées au poids et à l'obésité [30].

En revanche, la technique sleeve augmente les mécanismes de reflux et peut aggraver les symptômes du RGO.

Anneau magnétique anti-reflux :

-Un bracelet d'aimants recouverts de titane peut être chirurgicalement implanté dans la jonction œsogastrique pour augmenter le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage.Les aimants se séparent pour permettre l'ouverture du sphincter lors du passage des aliments, mais empêchant le mouvement rétrograde du contenu gastrique [31]. Son effet secondaire est la dysphagie (4 % à trois ans).

D/Le traitement endoscopique :

Au cours des 20 dernières années, des études ont examiné plusieurs formes d'intervention endoscopique pour la prise en charge du RGO, mais la plupart ont été interrompues pour faible efficacité ou complications. Seules deux interventions endoscopiques sont actuellement disponibles :

-la radiofréquence, dite technique Stretta, qui vise la jonction œsogastrique (RFA),
-la fundoplicature transorale sans incision (TIF)

Dans les études évaluant ces interventions endoscopiques, les patients présentant une hernie hiatale supérieure à 2 cm, une œsophagite sévère (grade C ou D) et les complications du RGO (endobrachyœsophage, sténose peptique) ont été exclues [35].
Le recours au traitement par IPP était fréquent dans les deux cas, RFA et TIF.

V.Le reflux gastro-œsophagien réfractaire :

Il est défini par la persistance partielle ou complète des symptômes du RGO survenant au moins trois fois par semaine et ne répondant pas aux IPP à double dose sur une période de traitement de 12 semaines [36]. Jusqu'à 40 % des patients souffrant de pyrosis ont une

absence complète ou partielle de réponse avec un IPP simple dose [37].

Avant de retenir un reflux réfractaire, il faut rechercher une **non-adhérence** aux mesures d'hygiène, une dose **inappropriée d'IPP**, une réduction de sa biodisponibilité, un **métabolisme rapide des IPP**, des **comorbidités psychologiques,** une **dysmotilité œsophagienne** (achalasie, sclérodermie, etc.), une œsophagite à éosinophiles, un retard de vidange gastrique ou des troubles fonctionnels intestinaux concomitants [38-39].

Pour traiter le RGO réfractaire, il faut suivre les algorithmes de Rome IV [40], en commençant par une endoscopie supérieure avec biopsies, pour exclure l'œsophagite à éosinophiles, l'achalasie, la sclérodermie et d'autres rares troubles [41, 42, 43].

Si l'endoscopie avec biopsie est négative, une pH- métrie ambulatoire est indiquée si le RGO n'est pas prouvé [44, 45], En revanche, si un RGO est prouvé (test de pH anormal et/ou œsophagite à l'endoscopie), une surveillance par impédancemétrie œsophagienne s'impose, sous IPP [46, 47, 48, 49].

Les conduites thérapeutiques à adopter sont:

- ✓ Fractionnement de la dose standard d'un IPP pour augmenter le contrôle du pH intragastrique, – passer à une autre marque d'IPP [50],
- ✓ Ajouter un médicament antireflux à un IPP, une fois par jour : antagonistes aux récepteurs histaminiques, sucralfate, antiacides, agents prokinétiques ou baclofène, pour contrôler les symptômes [51-52],
- ✓ Doubler la dose d'IPP : la guérison de l'œsophagite érosive peut augmenter de 6 à 19 % et le soulagement du pyrosis peut augmenter de 22 à 26 % [53, 54],
- ✓ Traitement chirurgical.

V. Conclusion :

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est une pathologie chronique, dont les principaux symptômes sont le pyrosis et les régurgitations acides. Elle a des complications, dont les plus redoutées sont l'EBO et l'adénocarcinome de l'œsophage. Elle est sans doute l'affection la plus fréquente commune rencontrée par le médecin généraliste et le gastro-entérologue, pouvant avoir un important impact négatif sur la qualité de vie des patients et présentant un lourd fardeau pour les individus et la société en termes de morbidité et de coûts économiques.

Abréviations :

EBO : Endobrachyoesophage
ADK : Adénocarcinome
RGO : Reflux gastro-oesophagien
HP : Hélicobacter-pylori
FOGD : Fibroscopie oeso-gastro-duodénale

Références :

(1). Zerbib F, Bruley des Varannes S, Ropert A, Galmiche JP. Proximal gastric tone in gastro-oesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999 ; 11 : 511-5.
(2). Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, Palmer DW, Hogan WJ, Teeter B. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. N Engl J Med 1984 ; 310 : 284-8.
(3). Holloway RH, Hongo M, Berger K, Dent J. Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. Gastroentero- logy 1985 ; 89 : 779-84.
(4).Pandolfino JE, Vela MF. Esophageal-reflux monitoring. Gastroin- test Endosc 2009 ; 69 : 917-930.e1 (5). Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 1990 ; 335 : 205-8.
(6). Ducrotté P, Gourcerol G, Prévost G, Melchior C, Leroi AM. Gastroparésie : quand et comment faire le diagnostic ? Quelle est la prise en charge actuelle ? Hepato-Gastro Oncol Digest 2014 ; 21 (7):482-92.
(7). McQuaid KR. Alimentary tract. In : Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, (eds). Current Medical Diagnosis and Treatment. Danbury : Appleton & Lange.
(8).Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 1990 ; 335 : 205-8.
(9).Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. Lancet 1990 ; 335 : 205-8.
(10). Smith JA, Abdulqawi R, Houghton LA. GERD-related cough: pathophysiology and diagnostic approach. Curr Gastroenterol Rep 2011 ; 13 : 247-56.
(11).Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. Clevel Clin J Med 2003 ; 70(5):S4.
(12).Schuler Barazzoni M, Belli DC, Schäppi M. How to deal with gastroesophageal reflux in childhood. Rev Med Suisse 2006 ; 2 : 518-20.
(13).Hassal E. Decision in diagnosis and management in gastrooeso- phageal reflux disease in children. J Pediatr 2005 ; 146 : S3-1.
(14).Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011 ; 140 : 1084-91.
(15).Pandolfino JE, Vela MF. Esophageal-reflux monitoring. Gastroin- test Endosc 2009 ; 69 : 917-30.
(16).Pandolfino JE, Vela MF. Esophageal-reflux monitoring. Gastroin- test Endosc 2009 ; 69 : 917-930.e1.
(17).El Azzouzi D, Bouhafs A, Kadouri M, et al. La gastrostomie percutanée par voie endoscopique chez l'enfant. Maroc Med 2006 ; 28(1).
(18).Serraj I, Amrani L, Amrani N. La pH-impédancemetrie œsopha- gienne: nouvelle exploration du RGO en 2006. J Maroc Sci Med 2009 ; 16(3).
(19).Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011 ; 140 : 1084-91.
(20). Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Ann Intern Med 1999 ; 130 : 883-90.
(21). Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2018 ; 154(2):302-18.
(22).Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. Arch Intern Med 2006 ; 166 :

965-71.
(23). Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. N Engl J Med 2006 ; 354 : 2340-8.
(24). Park SK, Lee T, Yang HJ, et al. Weight loss and waist reduction is associated with improvement in gastroesophageal disease reflux symptoms: a longitudinal study of 15 295 subjects undergoing health checkups. Neurogastroenterol Motil 2017 ; 29(5).
(25).Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. Gastroenterology 2000 ; 118 : S9-31. (26).Abdul-Hussein M, Freeman J, Castell D. Concomitant adminis- tration of a histamine2 receptor antagonist and proton pump inhibitor enhances gastric acid suppression. Pharmacotherapy 2015 ; 35 : 1124-9.
(27). Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux : effect of omeprazole. Gastroente- rology 2001 ; 120 : 1599-606.
(28). Weberg R, Berstad A. Symptomatic effect of a low-dose antacid regimen in reflux oesophagitis. Scand J Gastroenterol 1989 ; 24 : 401- 6.
(29). Grove O, Bekker C, Jeppe-Hansen MG, et al. Ranitidine and high- dose antacid in reflux oesophagitis. A randomized, placebo- controlled trial. Scand J Gastroenterol 1985 ; 20 : 457-61.
(30). Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, et al. An alginateantacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013 ; 11 : 1585-91.
(31). Leiman DA, Riff BP, Morgan S, et al. Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis. Dis Esophagus 2017 ; 30 : 1-8.
(32). Manabe N, Haruma K, Ito M, et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. Dis Esophagus 2012 ; 25 : 373-80.
(33).Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 1996 ; 10 : 441-6.
(34). Madalosso CA, Gurski RR, Callegari-Jacques SM, et al. The impact of gastric bypass on gastroesophageal reflux disease in morbidly obese patients. Ann Surg 2016 ; 263 : 110-6.
(35). Ganz RA. A modern magnetic implant for gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2017 ; 15 : 1326-37.
(36). Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. Gut 2012 ; 61 : 1340-54.
(37). Hershcovici T, Fass R. Step-by-step management of refractory gastresophageal reflux disease. Dis Esophagus 2013 ; 26 : 27-36.
(38). FassR, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. Gut 2009 ; 58 : 295-309. 55. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Functional esophageal disorders. Gastroenterology 2016 ;. doi: 10.1053/j.gas- tro.2016.02.012. [Published online ahead of print February 15, 2016].
(39). Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2013 ; 108 : 308-28.
(40). Roman S, Gyawali CP, Savarino E, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. Neurogastroenterol Motil 2017 ; 29 : 1-15.

(41). Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, et al. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut 2014 ; 63 : 1185-93.
(42). Kahrilas PJ, Keefer L, Pandolfino JE. Patients with refractory reflux symptoms: what do they have and how should they be managed? Neurogastroenterol Motil 2015 ; 27 : 1195-201.
(43). Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis ofrandomized clinical trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 ; 4 : 1452- 8.
(44). Fass R. Alternative therapeutic approaches to chronic proton pump inhibitor treatment. Clin Gastroenterol Hepatol 2012 ; 10 : 338- 45.
(45). Vakil NB, Huff FJ, Cundy KC. Randomised clinical trial: arbaclofen placarbil in gastro-oesophageal reflux disease – insights into study design for transient lower sphincter relaxation inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2013 ; 38 : 107-17.
(46). Fass R. Persistent heartburn in a patient on proton-pump inhibitor. Clin Gastroenterol Hepatol 2008 ; 6 : 393-400.
(47). Kinoshita Y, Hongo M, Japan TSG. Efficacy of twice-daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once- daily administration of PPI: the Japan-based TWICE study. Am J Gastroenterol 2012 ; 107 : 522-30.

I. Introduction :

-Une œsophagite traduit une lésion inflammatoire chronique de l'œsophage secondaire à une irritation.

-Elle peut de faire par :

Voie rétrograde : le plus souvent par les sécrétions digestives (acide gastrique, bile) qui remontent de façon anormale lors d'un reflux gastro-œsophagien, responsable d'une œsophagite peptique

Voie antérograde :

➔Par infections œsophagiennes : (herpès, CMV, candidose , lies HIV),responsable d'une œsophagite infectieuse

➔ Dû à un agent physique :

- Par ingestion de caustiques → œsophagite caustique
- Par l'ingestion de certains médicaments → œsophagite médicamenteuse
- A la suite de séance de radiothérapie → œsophagite radique

-Il s'agit d'une affection fréquente, qui peut être aigue ou chronique.

-Le diagnostic repose sur l'EOGD (classification de Los angeles).

-Le risque de complications à type de sténose, ulcère et EBO faisant le lit de l'adénocarcinome œsophagien.

-Les IPP sont à la base du traitement mais les récidives sont fréquentes.

II. Epidémiologie :

Oesophagite peptique : [1, 2]

-Affection fréquente, Mais l'incidence exacte est néanmoins difficile à évaluer.

-Dans les séries occidentales,l'oesophagite par reflux pourrait concerner :

40 à 50 % des sujets se plaignant d'un RGO symptomatique

2 à 5 % de la population générale asymptomatique

-Au maroc : affection assez fréquente

Oesophagite caustique :

-Plus de 15000 cas par an en France.

-Un but suicidaire chez l'adulte, et accidentelle chez l'enfant.

Oesophagite infectieuse :

-L'incidence exacte est mal connu

-Fréquence est en augmentation (HIV++)

Oesophagite médicamenteuse :

- Rares, mais leur incidence est probablement sous évaluée

Oesophagite radique :

-La fréquence et la sévérité directement liées à la dose et à la localisation de la zone irradiquée.

-Lésions sévères lorsque l'irradiation dépasse 50 Gray.

III. Physiopathologie :

Oesophagite peptique :

-L'oesophagite peptique désigne tous les états inflammatoires de la muqueuse oesophagienne secondaire au RGO.
-La gravité des lésions est en fonction de la durée, de la fréquence et du volume du reflux.
-L'atteinte est segmentaire localisée au 1/3 inférieur de l'œsophage
-La compréhension des mécanismes physiopathologique de l'oesophagite par celle de RGO (Voir CAT devant un RGO)

Oesophagite caustique :

-Absorption volontaire ou accidentelle de substances corrisives, susceptibles par son PH ou son pouvoir oxydant d'entraîner des lésions tissulaires :

➔Produits caustiques :
- Acides forts : lésions superficielles (esprit de sel)
- Bases fortes : lésions perforantes (destop)
- Oxydants : lésions retardées

➔Evolution des lésions caustiques :
- Phase aiguë correspondant :
*Destruction tissulaire marquée par une réaction inflammatoire intense.
*Aux lésions muqueuses s'associent des thromboses vasculaires pariétales majorant la nécrose.
*La phase de réparation débute vers le15°jour.
- Phase des séquelles : la sténose œsophagienne qui peut se constituer dès le 15ème jour

Oesophagite infectieuse : Différents agents pathogènes sont incriminés

-Mycoses : candidoses, aspergilloses, histoplasmose
-Virales : HSV1, CMV,HIV
-Bactérienne : tuberculose +++

Oesophagite médicamenteuse :

-Les lésions œsophagiennes sont la conséquence de la stase du comprimé dans l'œsophage et de l'action locale du produit (Prise des médicaments sans eau ou avec très peu d'eau)
-Facteurs favorisants : Décubitus dorsal, prise avant le coucher, troubles de la motricité, sténose, compression extrinsèque.

IV. Diagnostic positif :

A/Clinique :

1.Signes fonctionnels : (Pas de corrélation entre l'intensité des symptômes et la sévérité de l'œsophagite)

- Pyrosis : douleur rétro-sternale ascendante à type de brûlure perçue souvent en période post-

prandiale et lors de l'anté-flexion [3], du tronc ou en décubitus
-Régurgitations souvent acides
-Dysphagie : évoque une sténose, surtout si elle est permanente.
-Odynophagie : témoigne généralement d'une œsophagite sévère et/ou compliquée d'ulcère.
-Hématémèses : plus rarement, minimes, pouvant s'extérioriser voire causer un syndrome anémique.
-Manifestations atypiques : respiratoires et ORL du RGO (Irritation bronchique chronique, Toux nocturne, Syndrome de bronchite chronique compliquée d'épisodes de dyspnée asthmatiforme , Pharyngites à répétition).

2.Signes physiques :

-Souvent normal sauf si complications : pâleur cutanéo-muqueuse (Syndrome anémique), altération de l'état général : dénutrition, déshydratation (sténose peptique, ADK).

B/Examens complémentaires :

1.Fibroscopie oeso-gastro-duodénale :

-L'endoscopie est l'examen de choix pour mettre en évidence les lésions de la muqueuse œsophagienne : une œsophagite, une sténose peptique, un ulcère jonctionnel, un endobrachy-œsophage ou un adénocarcinome [4, 5].
-rechercher une hernie hiatale, élimine d'autres pathologies gastroduodénales et permet de faire des biopsies.
-Les biopsies œsophagiennes sont pratiquées :

→En cas de sténose ou d'œsophage de Barrett (EBO),
→ s'il existe une dysphagie et que la FOGD est normale,
→En cas de RGO résistant aux IPP : suspicion d'œsophagite à éosinophiles.

- La description des lésions

➔ **Classification de Los Angeles :**

-Grade A : une ou plusieurs perte de substance moins de 5 mm non confluente entre deux plis muqueux
-Grade B : une ou plusieurs perte de substance plus de 5 mm non confluente
-Grade C : une ou plusieurs perte de substance confluentes entre deux plis muqueux mais < **75%** de la circonférence
-Grade D: une ou plusieurs perte de substance entre deux plis muqueux mais ≥ **75%** de la circonférence

2- l'étude anatomo-pathologique :

➔ L'œsophagite par reflux se caractérise par :
- Hyperplasie cellulaire de la couche basale.
- Allongement des papilles.
- Infiltration de la lamina propria par : lymphocytes, plasmocytes, PNN, PN à éosinophile
- Infiltrat granulocytaire (œsophagite sévère).
- Modifications vasculaires.

➔Biopsies indispensables si lésion suspecte ou EBO : Recherche une métaplasie intestinale, dysplasie, cancer

3. PH-métrie œsophagienne/ Impédancemétrie œsophagienne :

- La pH-métrie œsophagienne est la méthode de référence pour le diagnostic du RGO acide pathologique.
- Elle permet ainsi de rattacher l'œsophagite à son origine peptique.
- Dans le cas contraire l'impédancemétrie posera le diagnostic de RGO non acide.

4. Manométrie oesophagienne:

- Examen de référence pour la mise en évidence de l'hypotonie du SIO et des troubles du péristaltisme oesophagien.
- Doit être systématiquement réalisée dans le bilan pré-opératoire d'une œsophagite peptique sévère résistante au traitement médical, pour éliminer un trouble moteur primitif pris à tort pour un RGO.
-Elle permet également l'évaluation post- chirurgicale du tonus de l'œsophage et du SIO, en cas de récidive des symptômes.

5. Transit oeso-gastroduodénal :

- Peu performante pour apprécier l'état de la muqueuse œsophagienne, elle est demandée en cas de sténose œsophagienne infranchissable par l'endoscope.
- Les caractéristiques radiologiques de la sténose peptique sont :

→Tiers inférieur de l'œsophage.
→Sténose régulière, centrée, se raccordant en pente douce aux berges de l'œsophage
→Dilatation modérée de l'œsophage en amont (si sténose ancienne)

V. Complications :

a. Ulcère de l'œsophage :

- Rare, il s'agit le plus souvent d'un ulcère de Barrett, se développant sur EBO.
- L'ulcère de Savary se développe sur muqueuse malpighienne.
- Peut se compliquer d'hémorragie, rarement d'une perforation.

b. Sténose peptique :

- Complication fréquente des œsophagites sévères (5-10%).
- Se manifeste par une dysphagie basse d'allure organique et peut se compliquer de DHA ou de dénutrition.
-Aspects endoscopiques, soit :
→ Fibrose cicatricielle prenant un aspect annulaire relativement discret
→ Sténose peptique ulcérée à composante hémorragique ou centrée avec zones de métaplasie gastrique.
- Une dilatation endoscopique suivie de la réalisation de biopsies pour éliminer une néoplasie.

c. Brachy-oesophage :

C'est l'aboutissement d'une sclérose inflammatoire rétractile entrainant un raccourcissement de l'œsophage et le maintien permanent et irréversible d'une partie de l'estomac en position intra-thoracique

d. œsophage de Barret

e. Anémie : Une déperdition sanguine occulte.

f. Hémorragie digestive : Rare

g. Dégénérescence

VI. Formes cliniques :

1. Œsophagites infectieuses :

- **Mycosique** : candidosique (Candida Albicans) +++
  -Terrain : immunodépression (Sida, hémopathie, chimiothérapie, immunosuppresseurs et corticoïdes)
  -Clinique : dysphagie ou odynophagie et parfois associée à des lésions oro-pharyngées qui orientent le diagnostic.
  -Endoscopie : pseudomembranes blanchâtres collées à la paroi pouvant siéger à n'importe quel niveau de l'œsophage.
  -Histologie : la coloration PAS à l'examen direct met en évidence des filaments mycéliens.

- **Bactérienne :** tuberculose (mycobacterium avium), syphilis (rares).
- **Virale :** dans le cadre du SIDA avec atteinte par le CMV (45%) plus rarement par l'HSV (5%) ou VZV. FOGD : l'aspect le plus typique est un ulcère géant du 1/3 inférieur de l'œsophage. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'inclusions virales à l'histologie associée à la PCR.
- **Parasitaire :** extrêmement rares, pouvant être liées au Trypanosome cruzi (maladie de Chagas), aux amibes, à l'échinocoque, au leishmania

2. Œsophagites caustiques

3. Œsophagites post-radiques :

- L'œsophagite est la conséquence d'une brûlure physique par des radiations, suite à une radiothérapie locale médiastinale ou cervicale pour cancer ORL, mammaire, pulmonaire ou œsophagien, ou irradiation surtout en cas de chimiothérapie associée.
- A NE PAS CONFONDRE une récidive locale de la maladie néoplasique.
- Complications : Ulcère, Fistule, Sténose avec dysphagie dans un délai très variable de quelques mois, Perforation.

4. Œsophagites médicamenteuses :

-Provoquée par la toxicité de certains médicaments absorbés en décubitus dorsal ou juste avant le coucher et sans liquide s'enclavant ainsi dans l'œsophage.
-Un trouble de la déglutition ou une pathologie de l'oesophage (TMO) préexistante sont des facteurs favorisants.

-Principaux médicaments en cause : Tétracyclines, AINS, chlorure de potassium, biphosphonates, doxycycline, quinine...

-FOGD : ulcère œsophagien suspendu du 1/3 moyen de l'oesophage, parfois une lésion double, rarement triple,généralement en « kissing ulcer » témoignant d'une atteinte bilatérale de la paroi œsophagienne.
- L'évolution spontanée, ou sous traitement médical anti-reflux, est généralement favorable.

5. Œsophagites à éosinophile :

- Entité récemment décrite, surtout chez l'enfant mais aussi chez l'homme jeune <40ans.
- Un terrain atopique est présent dans 50% des cas. [6]
- Triade clinique est très évocatrice : adulte jeune, terrain allergique (asthme), épisode d'impaction alimentaire.
- Une hyperéosinophilie sanguine modérée et l'augmentation des IgE peuvent être retrouvées.
- L'endoscopie est une étape essentielle au diagnostic d'une dysphagie. Plusieurs aspects endoscopiques:les anneaux circulaires donnant un aspect « pseudo-trachéal »,les sillons longitudinaux, et les exsudats sont présents dans 70 à 80 % des cas, les sténoses dans environ 25 % des cas et les décollements muqueux– réalisant un aspect d'œsophagite disséquante secondaire – dans 10 % des cas [7]
- Le diagnostic de l'œsophagite à éosinophiles repose sur les biopsies œsophagiennes.Il est actuellement recommandé d'effectuer 2 à 4 biopsies à 2 niveaux différents, idéalement au niveau de l'œsophage proximal et distal [8].

6. Œsophagites au cours des affections dermatologiques :

-Les affections bulleuses dermatologiques comme le pemphigus vulgaire, la pemphigoïde bulleuse, le Syndrome de Stevens Johnson peuvent avoir des localisations œsophagiennes graves avec formation de synéchies et de sténoses.

7. Atteinte de l'œsophage au cours de la maladie de Crohn :

- Lésions endoscopiques variables :
  - ➔Simples : érythème, érosions superficielles, ulcérations aphtoïdes.
  - ➔ Sévères : sténoses souvent irrégulières et ulcérées avec des fistules, ponts muqueux.
- A l'histologie, le granulome est rare.
- L'évolution peut se faire vers la fistulisation pouvant nécessiter une oesophagectomie.

8. **Œsophagite au cours des affections systémiques** : Sarcoïdose, Behçet, sclérodermie, amylose

9. **Œsophagites idiopathiques :**
   a. Œsophagites disséquantes idiopathiques
   b. Œsophagites nécrotiques idiopathiques

VII. Traitement :

A/Traitement de l'oesophagite peptique :

a.Objectifs :

- Soulagement des symptômes et retour à une qualité de vie normale
- Cicatrisation des lésions d'œsophagite
- Prévention et traitement des complications
- Prévention des récidives

b.Moyens :

a. Mesures posturales et hygiéno-diététiques : (Voir CAT devant RGO)
b. Traitement médical: voir CAT RGO

b.1. Antisécrétoires :
Anti-H2: Cimétidine-Ranitidine-Famotidine-Nizatidine
IPP: Oméprazole – Lansoprazole – Pantoprazole- Rabéprazole - Esoméprazole

b.2. Agonistes des R-GABA
b.3. Topiques/Prokinétiques

c. Traitement chirurgical :

- L'objectif est reconstituer une barrière anti-reflux, s'opposer au reflux aussi bien acide que non acide et de diminuer également les RTSIO.
- La voie d'abord : laparotomie, cœlioscopie++.
- Le principe consiste en une réduction d'une éventuelle HH et «manchonnage» du bas œsophage par la grosse tubérosité réalisant une valve anti-reflux par une fundoplicature complète (Nissen) ou postérieure (Toupet).

d. Traitement endoscopique :

- Sténose peptique :

-Dilatation au ballonnet ou aux bougies.
-Endoprothèses plastiques auto-expansives ou métalliques expansives couvertes.
-Endoprothèse biodégradable en spirales jointives : en cours d'évaluation.

- Œsophage de Barrett : mucosectomie, dissection sous muqueuse, radiofréquence.

C. Indications :

a. Traitement initial :

Œsophagite non sévère : - **IPP pleine dose pendant 4 semaines** : il a été démontré que 40 mg/j d'ésoméprazole sont plus efficaces que 20 mg/j d'oméprazole sur la cicatrisation au bout de 4 semaines.

Pour le pantoprazole, une demi-dose en cas d'œsophagite légère peut être prescrite.

Œsophagite sévère :IPP pleine dose pendant 8 semaines avec contrôle endoscopique à la fin du traitement ++. Passer à double dose si résistance au bout de 4 semaines.

Œsophagite compliquée :

➔Sténose : IPP double dose pendant 8 semaines avec contrôle endoscopique et traitement d'entretien. Si dysphagie : Dilatation endoscopique associée au traitement médical.

Si échec → chirurgie anti-reflux avec séances de dilatations si nécessaire

➔ EBO : Voir CAT EBO

b. Traitement d'entretien : Voir CAT RGO

c. Œsophagite peptique réfractaire aux IPP :

- Dans ces cas, il faut reconsidérer le diagnostic (symptômes non liés à un reflux acide - syndrome de Zollinger-Ellison) et évaluer la posologie des IPP et l'observance du traitement.

- Il est indispensable, si cela n'avait pas encore été fait, de réaliser une ph-métrie de 24h couplée à l'impédancemétrie.
- Une augmentation des doses, un fractionnement des prises, une administration nocturne ou un switch pour un IPP de nouvelle génération peuvent apporter un bénéfice.
- Un reflux non acide est en cause dans 15 à 35 % des cas.
-L'œsophagite peptique réfractaire constitue une bonne indication à un traitement chirurgical ; en effet, même si les IPP permettent de cicatriser les lésions d'œsophagite, ils ne restaurent pas une barrière anti-reflux efficace.

Conclusion :

-Entre le reflux physiologique asymptomatique et l'œsophagite compliquée existe tout un éventail de stades symptomatiques de reflux gastro-oesophagien et de lésions endoscopiques
- Le terme d'œsophagite par reflux est plus approprié que celui d'œsophagite peptique.
- L'EOGD est à la base de la classification de la sévérité ce qui permettra l'évaluation du pronostic, de la probabilité de rechute et d'assurer une PEC correcte.
- Le traitement actuel se base principalement sur les IPP et sur le traitement endoscopique des complications.

Abréviations :

RGO : Reflux gastro-oesophagien
ADK : Adénocarcinome
EBO : Endobrachy-œsophage
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

Référence :

(1). Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011 ; 140 : 1084-91.
(2). Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Ann Intern Med 1999 ; 130 : 883-90.
(3). McQuaid KR. Alimentary tract. In : Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, (eds). Current Medical Diagnosis and Treatment. Danbury : Appleton & Lange.
(4).Schuler Barazzoni M, Belli DC, Schäppi M. How to deal with gastroesophageal reflux in childhood. Rev Med Suisse 2006 ; 2 : 518-20.
(5).Hassal E. Decision in diagnosis and management in gastrooeso- phageal reflux disease in children. J Pediatr 2005 ; 146 : S3-1.
(6).Furuta GT, Katzka DA . Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med 2015;373:1640-8.
(7).Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut 2013;62:489-95.
(8).Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG ClinicalGuideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). Am J Gastroenterol 2013;108:679-92.

Service d'HGE	**CAT devant un EBO**	CHU HASSAN II FES

I. Introduction :

- L'Endobrachyoesophage (EBO) ou muqueuse de Barrett, est :
  - une pathologie acquise liée au reflux gastro-œsophagien (RGO).
  - caractérisée par le remplacement de la muqueuse malpighienne (non kératinisé) du bas œsophage **par un épithélium de type glandulaire métaplasique.**

-Son diagnostic est :
- **Endoscopique** : est celui d'une « ascension » de la ligne Z de façon circonférentielle ou en languette, avec un décalage d'au moins 1 cm par rapport au sommet des plis gastriques.
- **Histologique** : présence d'une muqueuse spécialisée en métaplasie intestinale [1].

-FOGD = rôle majeur dans le **diagnostic** : visualiser ,confirmer, surveiller et réaliser un **geste thérapeutique.**

-Le risque de dégénérescence d'un EBO est faible (0,3% par an).

-L'ESGE recommande [2]:
- ✓ L'utilisation d'endoscopes HD pour la surveillance des EBO
- ✓ Une description rigoureuse et une photo-documentation des lésions
- ✓ La biopsie (ou résection) de toute anomalie visible
- ✓ La poursuite du protocole de Seattle

II. Epidémiologie :

-**Prévalence de l'EBO :** n'est pas connue mais sous-estimée,
- Population générale 0,74-19%. / chez les sujets symptomatiques = 20%
- Maroc : pas de chiffre

-**Age** : pic à 60 ansla prévalence augmente avec l'âge,

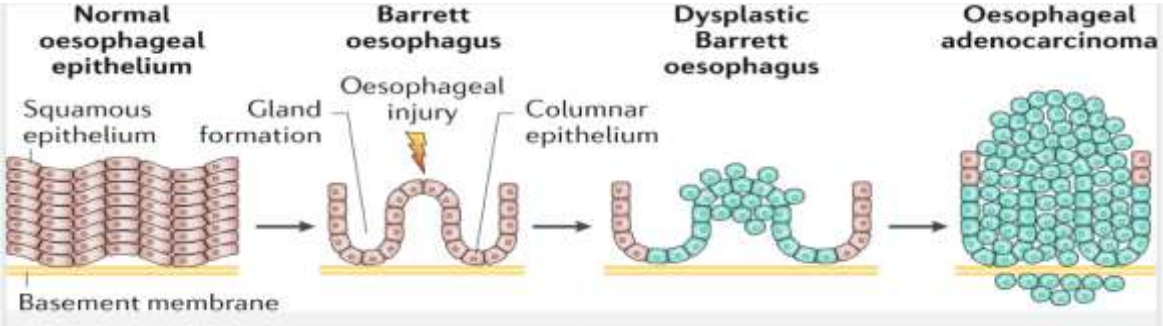
-**Sexe :** prédominance masculine, sexe ratio H/F=2

-Il survient chez moins de 10 % des patients ayant un reflux gastro-œsophagien (RGO),notamment chez l'homme de plus de 50 ans, de race caucasienne, obèse, avec des symptômes anciens (plus de 5 ans) et avec un antécédent au premier degré d'EBO ou d'adénocarcinome (ADK) œsophagien [3].

III. Physiopathologie : (schéma 1)

-Le reflux gastro-oesophagien chronique (plus de 5 à 10 d'évolution) : l'élément primordial dans la constitution de l'EBO, Il entraine une transformation progressive de l'épithéluim malpighien épidérmoide stratifié du bas œsophage en épithéluim glandulaire de type cylindrique.

Schéma (1) montrant les étapes de transformation de la muqueuse oesophagienne reponsable de l'EBO



IV. Diagnostic positif :

A. Clinique :

1/Mode de découverte :

- Découverte fortuite lors d'un examen pour un autre motif.
- Lors d'un dépistage (présence de facteurs de risque :RGO chronique > 5 ans, obésité androide , sexe masculin , age > 50 ans, tabagisme chronique , race caucasienne , ATCD EBO / ADK œsophage).
- Signes du **RGO** (pyrosis, régurgitation) .
- Signes d'**alarme** (Complications) :
  - ➔Dysphagie, Odynophagie
  - ➔Amaigrissement, AEG
  - ➔Hémorragie digestive, anémie ferriprive

2. Signes fonctionnels :

- L'EBO est généralement asymptomatique par diminution de la sensibilité de la muqueuse oesophagienne à l'acide.
- Parfois : pyrosis, régurgitations

3. Examen clinique :

-Peut etre normal

-Peut montrer des signes de dénutrition,ADP ….

B. Examens complémentaires :

1/Endoscopie oeso-gastro-duodénale standard:

➔Conditions optimales de caractérisation: [4]

-Examen sous anesthésie générale /sédation profonde
-Temps dédié : Inspection : règle de 1 min par cm d'EBO + Rétrovision
-Equipement : votre meilleur endoscope HD –WLE
-Capuchon transparent au bout de l'endoscope
-Lavage de la muqueuse avec eau +/- agent mucolytique

➔Diagnostic de l'EBO: L'aspect endoscopique est celui d'une « ascension » de la ligne Z de façon circonférentielle ou en languette, avec un décalage d'au moins 1 cm par rapport au sommet des plis gastriques .

- ✓ **Selon la longueur : ESGE 2017**
  - EBO long : > 3 cm
  - EBO court : > 5 mm et < 3 cm
  - EBO ultracourt : < 5 mm

- ✓ **Selon l'étendue** : **Classification de PRAGUE** qui prend en compte la circonférence et l'étendue maximal. Elle décrit :

  - La hauteur de l'atteinte circonférentielle (C)
  - La hauteur maximale de l'atteinte (M)

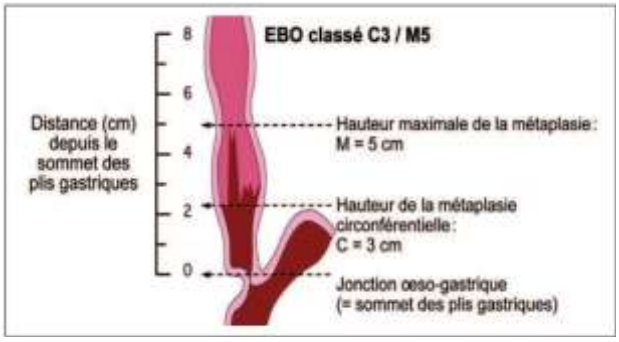
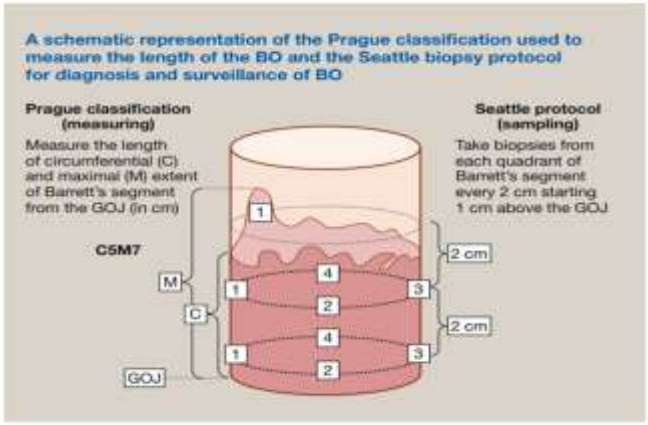


Figure 1 : Exemple d'un endobrachyoesophage classé C3M5 selon la classification de Prague

- ✓ **Biopsie selon le protocole de seattle** : [5]**:**
  -Repose sur la réalisation de 4 biopsies quadrantiques tous les 2 cm au sein de l'EBO en commençant par le sommet des plis gastriques jusqu'à la ligne Z, et mise séparément dans des flacons pour étude anatomopathologique.



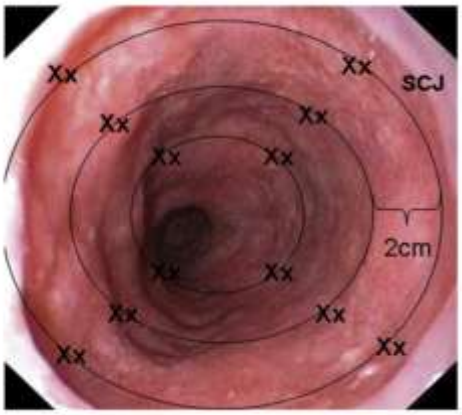


Figure 2 : Schéma montrant le protocole de seattle**.**

- ✓ **Les lésions cancéreuses superficielles développées sur EBO : Classification de Paris :**

-Toute anomalie de relief au sein d'un EBO doit être décrite selon la classification de Paris :

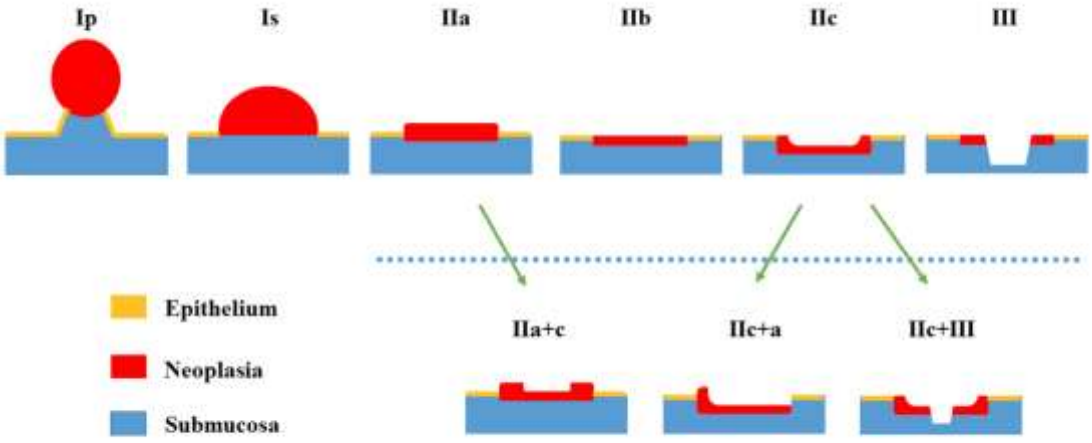


Figure 3 : Classification des lésions superficielles selon la classification de Paris [6].

- ✓ **Distribution radiale des lésions néoplasiques:**

-Il a été également montré que le maximum de lésions est situé à 12H et à 15H, c'est l'endroit où il faut maximiser les biopsies.

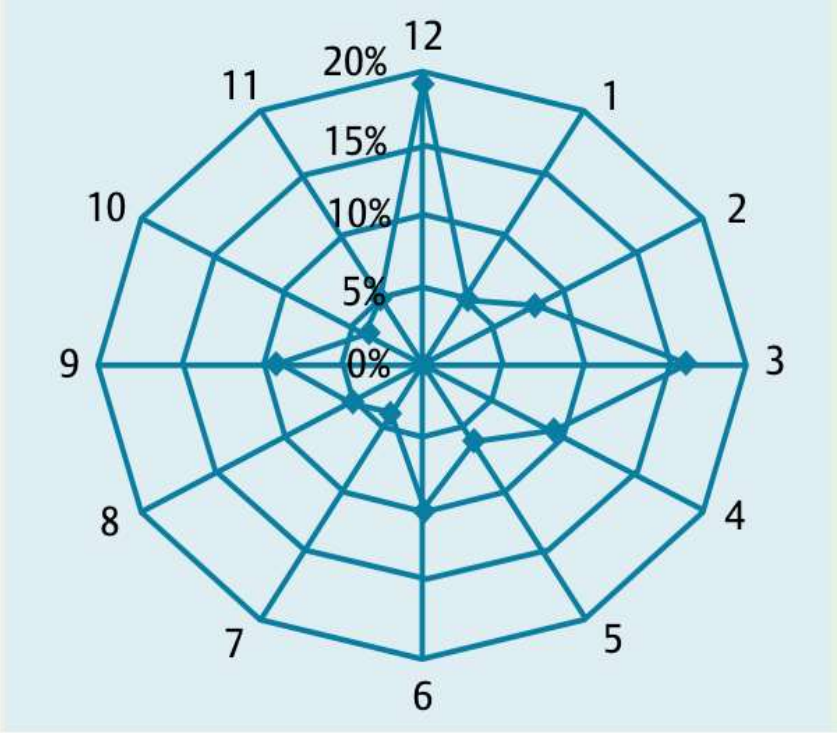


Figure 4 : schéma montrant la distribution des lésions néoplasiques [7].

➔**Bon compte –rendu endoscopique final :** [8]
-Description globale + classification
-Étendue de l'EBO (Prague)+ éventuels ilôts
-Anomalies de relief: localisation en centimètre par rapport aux arcades dentaires – taille - aspect macroscopique (classification de Paris).
-rechercher les lésions associes notamment : Œsophagite érosive (classification de Los Angeles)
-Nombre et siège des biopsies effectuées
-Prendre des photos +++

2/Chromo-endoscopie:

➔ Chromo-endoscopie optique :

-Les colorations permettent de cibler les biopsies sur les zones suspectes de dysplasie (NON indispensables au diagnostic) aucune recommandation actuelle, nécessité de confirmation par de grandes cohortes.

- **Bleue de méthylène :**
  - Colore les cellules intestinales mais pas les cellules de la muqueuse œsophagienne ou gastrique.
  - Il est de moins en moins utilisé car c'est une technique nécessitant une intubation.
- **Indigo carmin :**
  - Colorant de surface
  - Permet d'accentuer les irrégularités du relief muqueux

- **Acide acétique :**

- La pulvérisation d'acide acétique (1,5 à 3 %) est recommandée en pratique pour améliorer la détection des zones dysplasiques. L'aspect glandulaire décrit par un relief villeux ou en crête (à la différence des petits puits ronds ou d'un aspect réticulaire) est associé à une sensibilité de 98 % (classification PREDICT) (figure 4) [9].

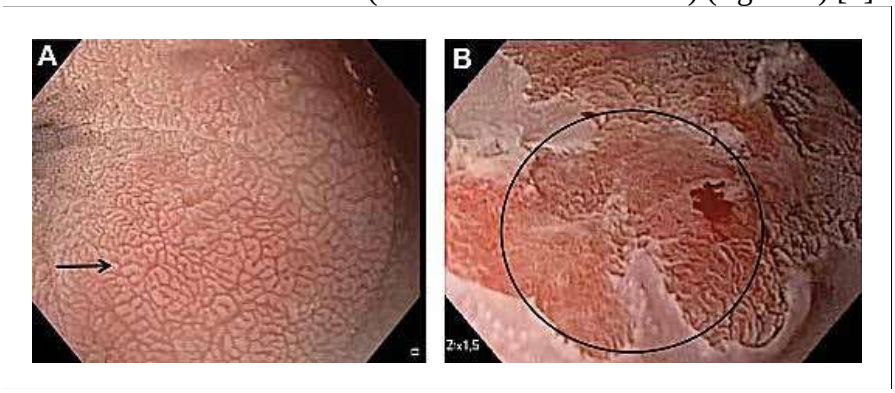


Figure 4 : Chromoendoscopie à l'acide acétique permettant de visualiser en lumière blanche une architecture glandulaire allongée régulière typique de métaplasie intestinale (A, flèche) et de dépister des zones dysplasiques ou de cancer superficiel où l'architecture est désorganisée avec des vaisseaux irréguliers (B, cercle).

➔ Chromo-endoscopie électronique:

Surtout pour optimiser la détection de la dysplasie et limiter le nombre des biopsies
– ne sont pas recommandées systématiquement

Endoscopie par bandes spectrales étroites (EBSE) : Repose sur l'analyse spectrometrique de la florescence émise par les tissus. Les tissus néoplasiques ont un spectre de florescence différent de celui des tissus normaux = Colorations virtuelles

⇨ Grande facilité d'utilisation et de résultats initiaux prometteurs

- **NBI :** ***olympus*** **(**Narrow Band Imaging = imagerie par bandes spectrales étroites): sélection bleu-vert , bonne performance dysplasie haut grade
- **FICE** ***: fujinon fuhi intelligent color enhancement***
- **Lasereo (BLI*)***
- **I-scan (pentax)**

3/Techniques de caractérisation histologique virtuelle de la lésion :

L'auto-fluorescence : AFI
Excitation des fluorophores présents au niveau de la muqueuse digestive
L'endomicroscopie confocale :
Endoscope avec lentille grossissante, analyse microscopique / fluroscéine pour dépister la dysplasie de haut grade et l'ADK.
Echoendoscopie oesophagienne :la présence d'une invasion sous muqueuse en cas de lésion cancéreuse superficielle (CI à un traitement endoscopique).

4/VCE oesophagienne Phillcam :

-Non invasive, facile, bonne tolérance
-Technique :
- Système de double dôme optique permettant une vision antérograde et rétrograde
- Vitesse d'acquisition d'images 14 images / sec ➔ exploration complète de l'oesophage.

-VPN : 90% mais sensibilité insuffisante de 60 % pour le diagnostic d EBO. / n'est pas recommandée dans le dépistage

V. Evolution-Complications :

➔Non néoplasiques

- **L'ulcère de Barrett :**

Lésion ulcéreuse qui se développe en pleine muqueuse d'EBO
- ❖ Facteur de risque : prise d'AINS, sujets âgés et EBO circulaires étendus.
- ❖ Siège : le plus souvent à la partie distale de l'oesophage.
- ❖ Clinique : odynophagie, hémorragie
- ❖ Diagnostic positif : endoscopie
- ❖ Complication : hémorragie, perforation

- **La sténose oesophagienne :**

Fréquente au cours de l'EBO
- ❖ Surtout EBO circonférentiel, très étendu
- ❖ Nature : inflammatoire ou tumorale +++
- ❖ Siège : JOG +++
- ❖ Clinique : dysphagie
- ❖ Diagnostic : endoscopie + Biopsies +++, TOGD

➔Néoplasiques

- **Dysplasie de bas grade :**

-Anomalies architecturales minimes à modérées
-Anomalies cytologiques au niveau des glandes modérées
-Pas d'aspect endoscopiques

- **Dysplasie de haut grade :**

Biopsies systématiques :
- Plus fréquente EBO long >> EBO court
- Aspect endoscopique : Hyperchromie focale, aspect varruqueux, érosions…
- Parfois difficile à différencier d'une lésion inflammatoire= Prescrire un IPP double dose et reprendre les biopsies
- Nécessité d'une relecture des lames : confirmation / 2 anathomo-pathologistes dont 1 expert

Histologie :
- Anomalies architecturales marquées : Pseudo-stratification de l'épithélium,
- Anomalies cellulaires : Cellules basophiles à noyau hyperchromatique volumineux

- **Adénocarcinome :**

-Principale complication de l'EBO.
- Risque relatif au cancer est 20 à 50 fois plus /la population
- Ces ADK surviennent selon la séquence métaplasie →DBG→DHG→ cancer.
- Facteurs favorisants (Age avancé+++, Etendu de l'EBO ; Sexe masculin, Obésité, Tabagisme, alcool, RGO ancien> 5 ans, race blanche, dysplasie++++)

VI. Traitement :

A. BUT :

- Disparition des symptômes de RGO
- Prévenir l'apparition de la dysplasie et du cancer
- Traiter précocement la DHG et/ou l'ADK

B. MOYENS :

1/Mesures hygiéno-dietétiques :

- Perdre du poids si obésité
- Surélever la tete du lit
- Eviter les repas gras, le chocolat , le café , le tabac
- Eviter les tenues trop séré
- Délai d'au moins 2h après un repas avant de se coucher

2/Médicaux :

➔IPP : 20 mg2/j + prokinétique 8semaines permettent :

- La disparition des symptomes et de l'eosophagite associée.
- La régression partielle et inconstante de la hauteur et de la surface de l'EBO.
- Ne préviennent pas l'apparition de la dysplasie et du cancer.

➔Aspirine : chimioprophylaxie à prouver ?

3/Endoscopiques :

-La résection permet :

- l'ablation des lésions pré-cancéreuses/caner superficiel
- La destruction de l'EBO : cicatrisation en néo-épithélium malpighien et disparition complete de la métaplasie intestinale si le RGO est controlé.

➔ **a/ La mucosectomie :**

= Résection de la muqueuse et d'une partie de la sous muqueuse avec récupération du fragment +++

- **Technique sans injection (Lift and Cut**) : la lésion est aspirée et réséquée avec une anse diathermique sans injection préalable.

- **Technique avec injection** : sérum physiologique +/- adrénaline +/- bleu de méthylène
  - Séparation de la sous muqueuse // muqueuse (pédiculisation de la lésion)
  - Si absence de soulèvement franc de la lésion => forte suspicion d'une infiltration profonde,
  - Une fois lésion soulevée, plusieurs techniques :

- Avec capuchon transparent +++ : aspiration de la lésion + ligature a la base de la lésion puis résection a l'anse diathermique
- Sans capuchon : endoscope double canal qui permet de passer une pince dans un canal et une anse diathermique dans l'autre canal.
- **CI :** taille >2cm, lésion type III (ulcérée ou déprimée), atteinte m3, impossibilité de résection en monobloc

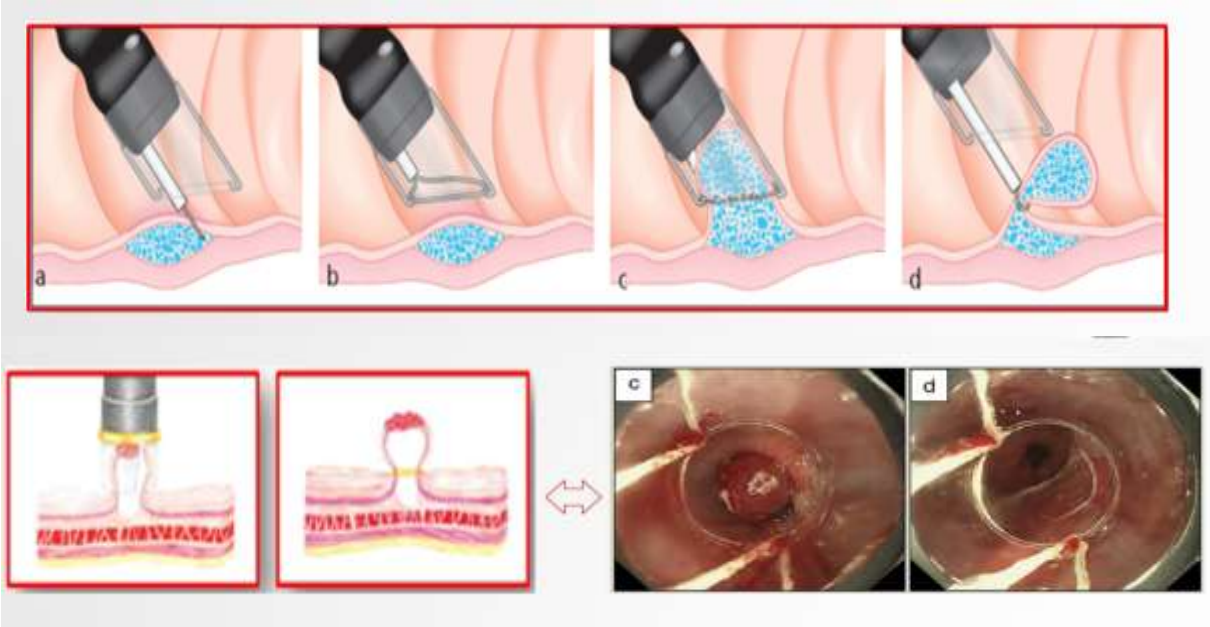


Figure 5 : Schéma montrant les étapes et la technique de la mucosectomie [10].

➔ b / La dissection sous muqueuse :

- = Dissection quasi-chirurgicale de la muqueuse et de la sous muqueuse
  Technique :
  -Repérage des lésions (électrocoagulation).
  -Injection circulaire du sérum + indigo carmin pour décoller la sous muqueuse de la musculeuse
  -Incision circulaire
  -Section de la muqueuse et la sous muqueuse
  -Injection d'un produit visqueux sous la lésion tumorale et dissection pas à pas de la sous-muqueuse et la muqueuse.

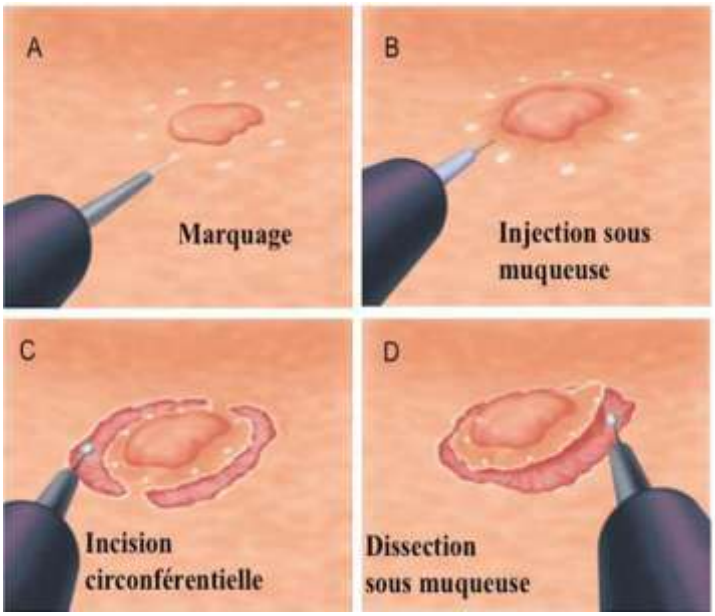


Figure 6 : Schéma montrant les étapes et la technique de la dissection sous muqueuse [11].

c. Techniques d'ablation thermique :

- **La photothérapie dynamique :** (de moins en moins utilisée)
  -Sensibiliser les tissus cancéreux à l'action de la lumière (laser) photo-sensibilisante.
  -Taux de complications élevées par l'injection préalable d'une molécule

- **Radiofréquence :** Courant sinusoïdal entraîne une coagulation des micro-vaisseaux et une dénaturation des protéines cellulaires : surtout pour l'EBO résiduel ++
- **Le plasma d'argon :**
  - Gaz délivré par une sonde
  - Indiqué que pour les EBO avec métaplasie intestinale ou au max DBG.
  - Résultat : éradication incomplète si EBO long
- **Coagulation bipolaire**
- **Laser YAG**

d. La cryothérapie « cryospray »

e. Dilatation-prothèse : en cas de sténose

C. Indications :

EBO sans dysplasie	-TTT médical (MHD, IPP, Prokinétique) ou Chirurgie anti-reflux -TTT endoscopique non indiqué
DBG	- Optimisation du TTT médical - Contrôle 6 mois * absence de dysplasie : contrôle à 12 mois puis si sur 2 biopsies pas de dysplasie →surveillance comme EBO non dysplasique * DBG : choix entre Surveillance DBG TTT endoscopique débattu (radiofréquence)
DHG sans lésions visibles	Contrôle biopsique (ttt endos ou chiru) - Si Pas de dysplasie : contrôle 3 mois
DHG unifocale (<5 cryptes)	Optimisation TTT Contrôle après 1 -2 mois Résection endoscopique : - mucosectomie : si <2cm, uni focale, type II - DSM : >2cm, type I et III →bon staging
DHG multifocale **CIM** **CSM**	- Patient opérable : Œsophagectomie - Risque chirurgical - sujet âgé : TTT endoscopique - Si risque élevé d'envahissement gg (At. de s/ muq en écho-endoscopie ou sur pièce opératoire de mucosectomie): radio-chimiothérapie concomitante
ADK infiltrant ≥ sm1	- TTT chirurgical +++ - TTT endoscopique peut être indiqué si : - sm1 bien différencié - sans emboles lymphatiques - et entièrement résécables avec marges de résection saine - Radio-chimiothérapie
Sténose œsophagienne	- TTT médical - Dilatation endoscopique - Prothèses
Ulcère de Barrett	-TTT médical :MHD,IPP 20mg *2/j pdt 8 sem, Prokinétique - Hémostase endoscopique si saignement actif

VII. Surveillance :

- La société francaise d'endoscopie digestive (SFED) a édité des recommandations, en insistant sur le fait que la surveillance ne s'applique que si l'age physiologique et les comorbidités du patient ne contre indiqueront pas le traitement d'éventuelles lésions dysplasiques ou néoplasiques invasives.
-Selon ces recommandations, après confirmation du diagnostic d'EBO, une cartographie systématique de l'EBO chez chaque patient doit etre réalisée selon le protocole de Seattle.
-Nécessaire vu les risque de dégénérescence de l'EBO
-Le rythme est lié à la présence ou non de dysplasie (SFED 2007)

➔EBO sans dysplasie :

- EBO court<3cm: une nouvelle cartographie (Endoscopie avec biopsies) à 5ans
- EBO long 3à6cm: Endoscopie avec biopsies /3ans
- EBO long >6cm: Endoscopie avec biopsies /2ans

➔EBO avec DBG probable :

IPP double dose pdt 2 à 3mois puis contrôle (Endoscopie avec biopsies)

➔Dysplasie de bas grade certaine :
-Traitement par IPP DOUBLE DOSE, FOGD dans 6 mois (double lecture anapath) :

→ Si DBG confirmée = traitement endoscopique, sinon EOGD dans 1 an
→ Si toujours pas de dysplasie = retour au rythme de surveillance en fonction de la longueur de l'EBO

➔EBO avec DHG probable :
-IPP double dose pendant 2 à 3 mois puis contrôle endoscopie avec biopsies
-Double lecture anatomo-pathologique.

➔EBO avec DHG confirmée :

-Confirmée par double lecture anapath
-Bilan pré thérapeutique sous anesthésie générale (FOGD grossissante+ acide acétique ou bleu de méthylène et /ou NBI ou FICE)
-Protocole planimétrique+biopsies ciblées
-Echo-endoscopie si ADK associé

VIII. Conclusion :

-L'EBO est une affection pré néoplasique liée au RGO chronique
-Au vu de l'incidence en constante augmentation de l'EBO, nous serons de plus en plus fréquemment confrontés à ses complications dysplasiques et néoplasiques dans l'avenir.
-L'examen endoscopique rigoureux est la clé d'une surveillance efficace, garante d'une prise en charge optimale.

Abréviations :

EBO : Endobrachyoesophage
ADK : Adénocarcinome
RGO : Reflux gastro-oesophagien
TOGD : Transit oeso-gastro-duodénal
JOG : Jonction oeso-gastrique
DBG : Dysplasie de bas grade
DHG : Dysplasie de haut grade
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

Référence :

(1).Coron E, Robaszkiewicz M, Chatelain D, Svrcek M et Fléjou J-F. Advanced Precancerous Lesions in the Lower Oesophageal Mucosa: High-Grade Dysplasia and Intramucosal Carcinoma in Barrett's Oesophagus. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2013;27(2):187-204. https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.011.
(2).Weusten B et al. Endoscopy 2017
(3).American Gastroenterological Association, Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology. mars 2011;140(3):1084-91.
(4).Weusten Bas et al. Endoscopic management of ... Endoscopy 2017; 49
(5)Barrett's oesophagus and oesophageal Adenocarcinoma/ MEDICINE 47:5, 2019 Published by Elsevier Ltd
(6).Gastrointest Endosc. 2003 Dec;58(6 Suppl):S3-43
(7).Pech. Endoscopy 2007
(8).Weusten Bas et al. Endoscopic management of ... Endoscopy 2017; 49
(9).Kandiah K, Chedgy FJQ, Subramaniam S, Longcroft-Wheaton G, Bassett P, Repici A, et al. International development and validation of a classification system for the identifica- tion of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: the Portsmouth acetic acid classification (PREDICT). Gut. 28 sept 2017;
(10).MEDICINE 47:5, 2019/Acta Endosc.; 2017
(11).Ann Cardiothorac Surg 2017;6(2):75-87/Acta Endosc.; 2017

CAT devant une achalasie

I. Introduction :

- Les troubles moteurs de l'œsophage (TMO) correspondent à l'association d'anomalies des ondes de contraction péristaltiques primaires qui animent la musculature lisse du corps de l'œsophage et du SIO.
- Leur diagnostic repose sur la manométrie œsophagienne. Néanmoins, la FOGD doit être effectuée en 1ère intention pour éliminer une cause organique.
- Les TMO se répartissent en troubles primitifs et secondaires.
- L'achalasie : le TMO le plus fréquent ,D'étiologie inconnue, caractérisée par :
  - → Apéristaltisme total du corps de l'œsophage.
  - →Et absence de relaxation du SIO en réponse aux déglutitions.
- La stase œsophagienne induite par ces anomalies entraîne une dilatation progressive de l'œsophage aboutissant à l'apparition d'un méga-œsophage.

II.Epidémiologie :

-L'incidence annuelle de l'achalasie est de 1 à 5 cas pour 100 000 habitants avec une prévalence de 7 à 32 cas pour 100 000 habitants [1].
-L'achalasie peut survenir à n'importe quel âge de la vie avec une augmentation de l'incidence et de la prévalence avec l'âge.
-L'âge moyen au diagnostic est supérieur à 50 ans.

III.Physiopathologie :

A/Dans les conditions physiologiques :

- Le but des contractions œsophagiennes est d'assurer la propulsion des aliments de la bouche vers l'estomac

➔Au repos :

- Le corps : pas de contraction spontanée en l'absence de déglutition contrairement au reste du tube digestif.
- SIO = le tonus de repos est d'origine myogène (contraction tonique du muscle lisse circulaire)

➔ Au moment de la déglutition :

- Au niveau du corps : succession de contractions propulsives d'amont et de relâchement d'aval initiée par une onde péristaltique primaire (Déglutition) faisant intervenir le muscle strié et le muscle lisse par une contraction péristaltique réflexe.
- Le SIO : relâchement avant l'arrivée de l'onde puis contraction pour permettre de prolonger l'onde péristaltique,la relaxation est assurée par les fibres inhibitrices non adrénergiques non cholinergiques =NANC. Les neuropeptides sécrétés en partie par le tube digestif (VIP, NO,CCK...)

B/Au cours de l'achalasie :

- Dans l'achalasie, il existe probablement une perte des fonctions des motoneurones inhibiteurs du système nerveux entérique : la destruction des plexus myentériques d'Auerbach observée dans l'achalasie pourrait être secondaire à une inflammation (peut être initiée par une infection virale) chez des patients au terrain génétique prédisposé [2]. Les patients atteints

d'achalasie sont également plus susceptibles d'avoir une maladie auto-immune et ont une prévalence plus élevée d'autoanticorps neuronaux, suggérant une composante auto-immune de la maladie [2].

IV. Diagnostic :

A/Clinique :

➔Signes fonctionnels :

La dysphagie : Le maitre symptome

- Non sélective voire paradoxale et concerner d'abord les liquides puis les solides. Toutefois, il n'est pas rare de voir des patients achalasiques avec une dysphagie sélective, prédominant sur les solides.
- Le plus souvent basse ou médio-thoracique mais un tiers des patients avec une achalasie ont une dysphagie haute. Cette dysphagie est à l'origine d'une perte de poids.
- Evolution spontanée : Dilatation progressive de l'œsophage= Méga-œsophage.

Douleurs thoraciques : Peuvent révéler l'achalasie dans 50%, souvent présente au stade de début : achalasie vigoureuse

- Douleur rétro sternale, pseudo angineuse, diurne ou nocturne, indépendante des repas (une origine coronarienne doit d'abord être éliminée) Brûlures rétro sternales type RGO parfois, (d'où l'intérêt de la manométrie avant chirurgie anti RGO+++)

Régurgitations : Par défaut de clairance oesophagienne.

Signes respiratoires :

Toux, surtout nocturne, hoquet, dyspnée ou de sifflement respiratoire, infection pulmonaire

Autres signes :

- Vomissements alimentaires, spontanée ou provoquée pour soulager le malade
- Hyper-sialorrhée, odynophagie , pyrosis

➔Examen clinique :

- Il est généralement sans particularités.
- Il permet d'évaluer l'état général du patient
- Recherche une éventuelle complication respiratoire.
- Le score d'Eckardt est un score symptomatique facile à utiliser en pratique clinique pour évaluer la sévérité de l'achalasie. Quatre symptômes cliniques sont pris en compte (dysphagie, régurgitations, douleurs thoraciques, perte de poids) et sont cotés de 0 à 3 en fonction de leur fréquence ou de leur sévérité (tableau 1)

Tableau 1 : Score d'Eckardt

	0 Point	1 Point	2 Points	3 Points
Dysphagie	Absente	Occasionnelle	Au moins 1f/Jr	À tous les repas
Régurgitations	Absente	Occasionnelle	Au moins 1f/Jr	À tous les repas
Douleur rétro-stérnale	Absente	Occasionnelle	Au moins 1f/Jr	À tous les repas
Perte de poids	Absente	Moins de 5Kg	De 5 à 10Kg	Plus de 10Kg

B/Examens complémentaires :

1/Fibroscopie œsogastroduodénale :

- L'examen de première intention à réaliser devant une dysphagie.
- Elle est utile pour chercher une cause de dysphagie (tumeur, œsophagite).
- Dans l'achalasie, elle peut mettre en évidence une stase liquidienne œsophagienne et un ressaut au passage du cardia.
- Les biopsies œsophagiennes doivent être systématiquement réalisées pour éliminer une œsophagite à éosinophiles
- L'examen peut être normal.

2/Manométrie oesophagienne:

- La manométrie œsophagienne est l'examen de référence pour le diagnostic d'achalasie.
- Le défaut de relaxation de la JOG lors des déglutitions se traduit au niveau manométrique par une pression de relaxation intégrée (PRI, correspond à la pression de relaxation de la JOG lors des déglutitions) élevée (≥ 15 mmHg en position allongée si système Medtronic utilisé, ≥ 22 mmHg si système Laborie ou Diversatek).
- La manométrie montre également une absence de contractions normales dans l'œsophage et, parfois, une pressurisation pan-œsophagienne
- Manométrie à haute résolution : +++ permet de poser la bonne indication au traitement et prédire la réponse au traitement, Se distingue de la manométrie classique par 2 innovations :
  - ➔L'augmentation du nombre de points de mesure de pressions
  - ➔ Représentation topographique des variations de pression
- La classification des troubles moteurs en MHR, dite classification de Chicago, décrit trois types d'achalasie en fonction de la présence ou non de contractions œsophagiennes anormales et de pressurisation pan-œsophagienne

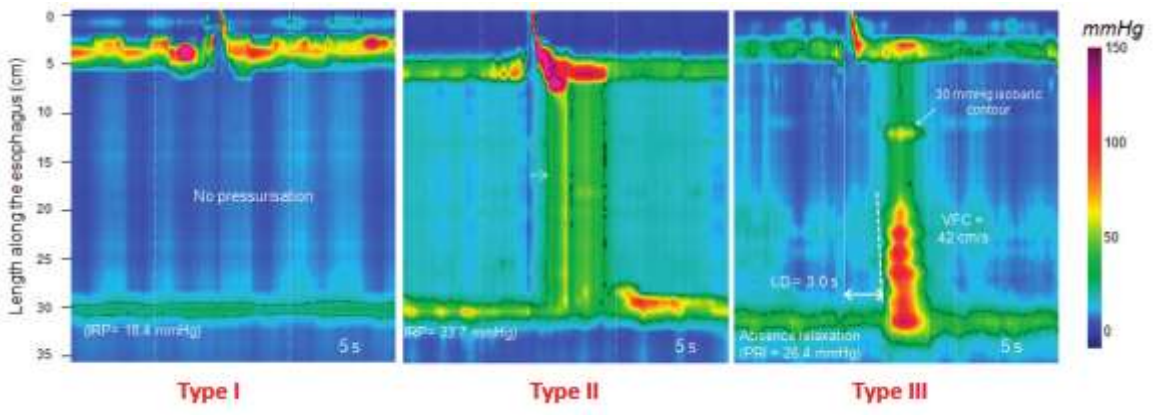


Figure 1. Les 3 types d'achalasie : type I (absence de contraction et de pressurisation), type II (pressurisation pan-œsophagienne), type III (plus de 20 % de contractions prématurées).

3/ Transit oesogastro-duodénal :

- Le transit œso-gastro-duodénal (TOGD) minuté et la mesure de la distensibilité de la JOG par planimétrie par impédance (EndoFLIPTM) .
  -Indications :
  - → Manométrie est incomplète (JOG non franchie par exemple).
  - → Tableau manométrique est atypique.
- Examen radiologique visant à étudier l'aspect de l'œsophage et de la clairance œsophagienne après ingestion de baryte. Typiquement dans l'achalasie on observe un aspect **en queue-de-radis** au niveau du bas œsophage.
- La clairance œsophagienne est altérée si la hauteur de la colonne de baryte est de 5 cm ou plus 1 minute après l'ingestion ou de 2 cm ou plus 5 minutes après l'ingestion [3].

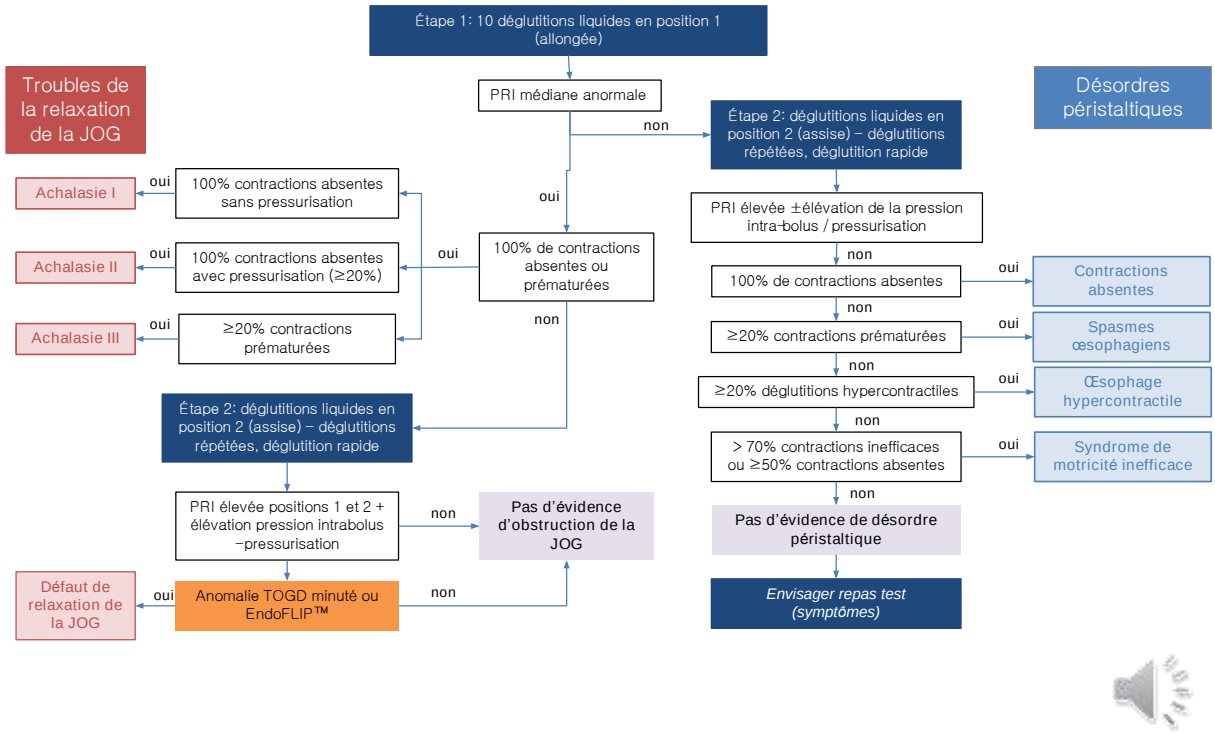
- Classification du méga-oesophage idiopathique :
  - ➔Stade I : diamètre<4cm
  - ➔Stade II : diamètre de 4 à 6 cm
  - ➔Stade III : diamètre>6cm
  - ➔Stade IV : MO sigmoïde

4/ Autres explorations :

-L'achalasie peut être secondaire à une maladie sous-jacente notamment néoplasique.
-Des symptômes à début brutal ou évoluant depuis moins d'un an, une perte de poids importante, un âge de début supérieur à 55 ans ou une difficulté à franchir le cardia en endoscopie doivent inciter à chercher une cause néoplasique [4].
-La réalisation d'un scanner et/ou d'une écho-endoscopie œsophagienne est alors recommandée. La prise d'opiacés et l'œsophagite à éosinophiles peuvent être des diagnostics différentiels à évoquer si le tableau manométrique est incomplet ou atypique.

VI. Classification TMO :

Classification de chicago v4.0



Yadlapati et al, Neurogastroenterol Motil 2021

VI. Evolution-complications :

L'évolution est souvent capricieuse, avec aggravation progressive des signes cliniques et radiologiques, et apparition des complications

- **Complications respiratoires** : Broncho-pneumopathies à répétition ,Abcès pulmonaires ,Dyspnée surtout nocturnes
- **Lésions œsophagiennes** : Œsophagite de stase , Œsophagite mycosique ,
- **Carcinome épidermoïde** : Rare ; survient 20 ans après le diagnostic de l'achalasie (4% en moyenne 17 ans après le diagnostic et ce malgré le traitement de l'achalasie, le mécanisme de dégénérescence est inconnu)
- **Diverticules épiphréniques** et risque de perforation.

V. Traitement :

A/Objectifs :

- Améliorer le confort (la dysphagie)
- Diminuer la pression du SIO
- Préserver la barrière anti-reflux
- Prévention des complications évolutives.

B/Moyens :

1/ Médical :

- Efficacité modérée
- N'est pas recommandé en première ligne, réservé aux patients en très mauvais état général ou après échec de la toxine botulique

Antagonistes calciques : Nifedipine 10mg cp 20 min avant les repas
Dérivés nitrés : Trinitrine 0,15 mg spray 15 min avant les repas
Isorbide dinitrate 10mg cp 20 min avant les repas
Inhibiteur de la 5 phosphodiesterase : Sidenafil 25 à 100mg une fois /jour

2/ Endoscopique :

a /Injection de toxine botulique :

- Réalisées au niveau du SIO, pour cela 100 UI de toxine botulique sont diluées dans du sérum salé isotonique injectable.
- Une injection par 0,5 ml à 1 ml par cadran dans l'espace sous muqueuse (comme lors d'une mucosectomie) [5].
-Mécanismes : elle agit par blocage irréversible de la libération d'acétylcholine au niveau du plexus myentérique.
-Limite : Efficacité sur le moyen terme.

b /Dilatation pneumatique :

-Principe : Dilacération des fibres musculaires circulaires avec respect de la muqueuse et de la séreuse
-Technique :
→Dilatation avec bollonets de 30 à 45 mm de diamétre
→Sous anésthésie ou sédation
→Gonflage via manomètre,7 à 15 psi pendant 15 à 60 sec
→Sous contrôle endoscopique
-Complications : RGO, risque de perforation diminuée [6]
-**Résultats :**
→Excellente réponse à court terme 90%
→Nécessite la re-dilatation
-**Facteurs prédictifs d'efficacité :**
→Age moins de 40 ans , sexe masculin, achalasie vigoureuse, Type III de la classification de chicago.
-**Echec :** Si persistance de dysphagie ou signes cliniques après la 2 eme séance

c /POEM (Myotomie oesophagienne per endoscopique):

-**Technique** : Cette technique endoscopique consiste à créer un tunnel sous-muqueux permettant d'accéder directement à la couche circulaire interne de la musculeuse œsophagienne et de la JOG, afin de réaliser une myotomie, environ 4-6 cm au-dessus de la JOG et 2 cm en dessous vers l'estomac (figure 1)
L'incision muqueuse d'entrée est ensuite refermée à l'aide de clips endoscopiques.
-**Résultats** : efficacité 90%
-**Indication** : Achalasie type III
-**Risque** : RGO et d'éventuelles complications à long terme nécessitent une certaine prudence chez les patients jeunes

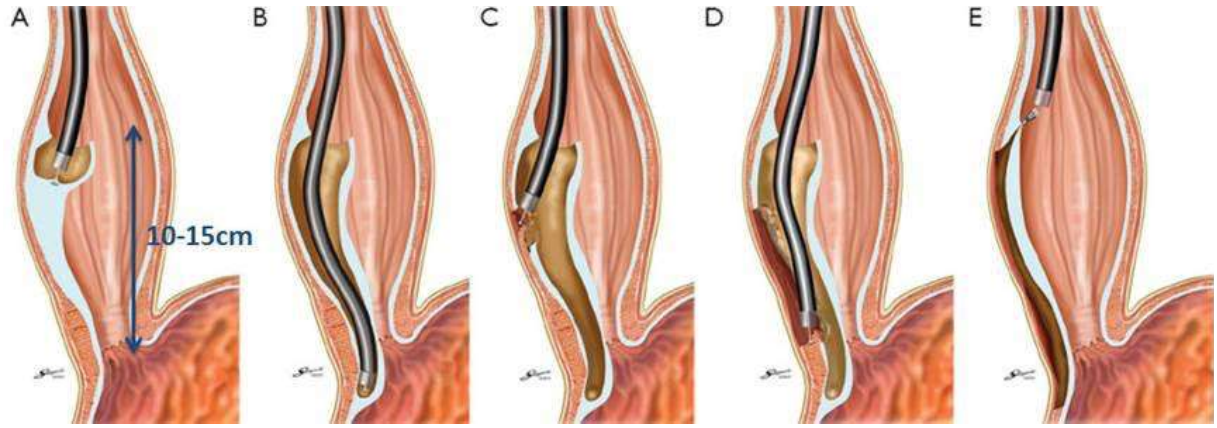
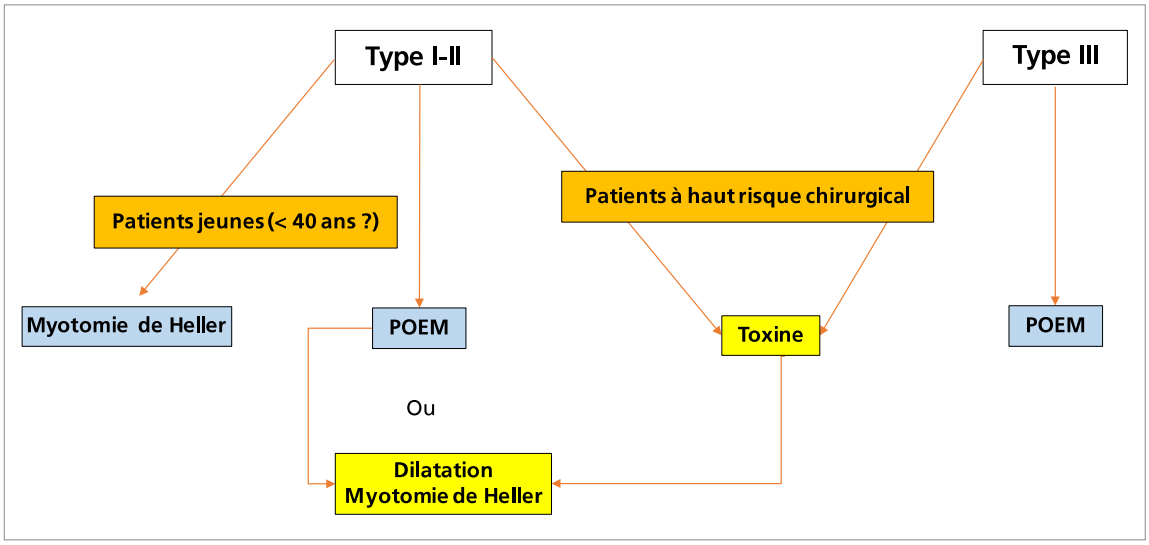


Figure 1 : Les étapes de la myotomie oesophagienne per endoscopique

3/ Chirurgical : Myotomie chirurgicale de Heller (LHM)

- Représente le standard chirurgical de traitement de l'achalasie.
- Il s'agit d'une intervention chirurgicale consistant à réaliser une myotomie des couches longitudinale externes et plus ou moins de la circulaire interne, au niveau de la JOG en poursuivant sur 4 à 5 cm dans l'œsophage et sur 2-3 cm dans l'estomac
- Elle est complétée par une fundo-plicature consistant, à créer une valve anti-reflux partielle antérieure ou postérieure.
- Cette intervention réduit de 30 à moins de 15 % la fréquence du RGO postopératoire [7]. Le taux de succès de cette intervention est de l'ordre de 90 % mais il chute à long terme, jusqu'à 60 % selon les sources [8].

C/Indications :



VI. Suivi :

-**En post PEOM** : - mettre les IPP double dose pendant 2 à 4 semaines pour aider à la cicatrisation.

- Si RGO symptomatique : maintenir les IPP à dose minimale efficace
- Faire une FOGD à 1 an, puis 3 ans puis 5 ans afin de dépister une éventuellement complication à long terme (œsophagite peptique, sténose peptique, d'endobrachyœsophage, voire de cancer de l'œsophage).

Conclusion :

- L'achalasie est caractérisée par un défaut de relaxation de la JOG, dont la physiopathologie reste imparfaitement résolue.
- L'émergence depuis 10 ans de la POEM a bouleversé la prise en charge de l'achalasie.
- La POEM est progressivement devenu le traitement de première intention.
- Les risques d'exposition à un reflux gastro-œsophagien acide au long cours, imposent une certaine prudence chez les patients jeunes. Il est primordial d'informer et de dépister d'éventuelles complications tardives, secondaires au RGO.

Abréviations :

SIO : Sphincter inférieur de l'œsophage
JOG : Jonction oeso-gastrique
MHR : Manométrie haute résolution
TMO : Trouble moteur oesophagien`
FOGD : Fibroscopie oesogastro-duodénale
RGO : Reflux gastro-oesophagien

Référence:

(1). Savarino E, Bhatia S, Roman S, et al. Achalasia. Nat Rev Dis Primer 2022 ; 8 : 28.

(2). Furuzawa-Carballeda J, Torres-Landa S, Valdovinos MÁ, Coss-Adame E, Martín Del Campo LA, Torres-Villalobos G. New insights into the pathophysiology of achalasia and implications for future treatment. World J Gastroenterol 016;22:7892–907.
(3). Blonski W, Kumar A, Feldman J, Richter JE. Timed Barium Swallow : Diagnos- tic Role and Predictive Value in Untreated Achalasia, Esophagogastric Junction Outflow Obstruction, and Non-Achalasia Dysphagia. Am J Gastroenterol 2018 ; 113 : 196-203.
(4). Ponds FA, van Raath MI, Mohamed SMM, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Diagnostic features of malignancy-associated pseudoachalasia. Aliment Pharmacol Ther 2017 ; 45 : 1449-58.
(5).Weusten BLAM, Barret M, Bredenoord AJ, et al. Endoscopic management of gastrointestinal motility disorders – part 1 : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2020; 52: 498-515.
(6). Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, et al. Pneumatic dilation ver- sus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. N Engl J Med 2011 ; 364 : 1807-16.
(7).Stefanidis D, Richardson W, Farrell TM, et al. SAGES guidelines for the surgical treatment of esophageal achalasia. Surg Endosc 2012 ; 26 : 296-311.
(8). Werner YB, Hakanson B, Martinek J, et al. Endoscopic or Surgical Myotomy in Patients with Idiopathic Achalasia. N Engl J Med 2019 ; 381 : 2219-29.

Helicobacter pylori : Diagnostic,indications et modalités d'éradication

I. Introduction :

-L'hélicobacter pylori (HP) est une bactérie spiralée Gram négatif ,possédant une forte activité uréasique.
-La contamination, essentiellement intra-familiale survient tôt dans l'enfance et est responsable d'une infection chronique sans éradication spontanée.
-Elle est actuellement considérée comme la cause principale de :

➔La gastrite chronique
➔De la maladie ulcéreuse gastroduodénale
➔lymphome gastrique de MALT et du cancer gastrique (ADK intestinal)

-L'HP a été classée en 1994 par l'OMS comme agent carcinogène de classe 1.
-Le Diagnostic positif et le contrôle d'éradication repose sur :
➔Des tests invasifs nécessitant le recours à la FOGD
➔Et sur des tests non invasifs.
-Le traitement repose sur les IPP avec des associations d'antibiotiques.
-Le contrôle d'éradication doit être systématique.

II. Epidémiologie :

➔Prévalence :
-La moitié de la population mondiale, avec une grande disparité géographique, est infectée par H. pylori, et ce d'autant que les conditions de vie sont défavorisées.
-En Europe, les migrants sont plus souvent infectés que les populations d'origine [1].
-En France, la prévalence globale est estimée à 20-30 % chez l'adulte.
-Dans les pays en voie de développement elle avoisine 70 à 90 %.

➔Facteurs de risques :
-Niveau socioéconomique faible
-Mauvaises conditions sanitaires.
-Promiscuité, fratrie nombreuse , vie en collectivité
-Facteurs génétiques ?

III.Les facteurs de virulence de l'HP :

➔**HP** : bactérie pathogène et toute colonisation cause une infection qui peut être symptomatique allant de la gastrite superficielle à l'ulcère ou à l'atrophie gastrique.
L'HP dispose de propriétés lui permettant de

- Résister à l'acidité gastrique
- Se mouvoir dans le mucus gastrique d'une grande viscosité
- Et d'échapper aux réponses du système immunitaire de l'hôte.

1. Facteurs de colonisation :

Mobilité et chimiotactisme

-Indispensable à la colonisation de la muqueuse gastrique par la bactérie

-Sa forme spiralée avec des flagelles ➔qui lui permettent d'abréger son séjour dans le suc gastrique, de pénétrer dans la couche de mucus et de s'y mouvoir.

L'activité uréase

-La survie de l'HP dans le milieu acide gastrique est assurée par sa production d'uréase (en quantité abondante) qui hydrolyse l'urée en ammoniac et bicarbonate entrainant l'augmentation de PH local.

Facteurs d'adhésion

-Une faible proportion traverse le mucus et atteint la surface des cellules épithéliales et y adhèrent grâce à l'expression d'adhésines = codées par le gène babA

-L'HP n'est pas invasif, il n'est pas susceptible de pénétrer dans les cellules.

2. Facteurs de persistance et d'échappement au système immunitaire :

-Après adhésion aux cellules épithéliales, il y a libération de cytokines pro-inflammatoires

➔Entrainent une activation des macrophages et des polynucléaires
➔Ce qui déclenche une réaction immunitaire cellulaire et humorale dirigée contre la bactérie

-Grâce à ses enzymes (super oxyde dismutase SAD , catalase, Ahp (alkaline hydrogen peroxide) elle peut y échapper.

3. Facteurs de pathogénicité :

Il existe des souches plus pathogènes / ulcérigènes que d'autres

Les facteurs qui lui confèrent son activité anti inflammatoire =

➔ **Ilot de pathogénicité Cag**

L'îlot de pathogénicité code pour au moins une trentaine de gènes dont CagA (protéine fortement immunogène)

- Qui permet à la bactérie d'injecter des protéines dans le cytoplasme des cellules eucaryotes
- Cag A est phosphorylée par des kinases bactériennes ➔ modifications morphologiques et physiologiques majeures des cellules ➔ leur transformation (expression proto oncogène) + apoptose
- Production de cytokines pro inflammatoires et d'IL 8, 10, et 12 (chimiotactisme des PNN, lymphocyte)

On distingue deux catégories :

- ✓ Type I Cag A + : les plus fréquents et les plus associés au développement de l'adénocarcinome gastrique.
- ✓ Type II Cag - : moins fréquents et moins cytotoxique.

➔**La protéine OipA (Outer inflammatory protein A-):** Activatrice des neutrophiles

➔**La cytotoxine vacuolisante (VacA)**

-Produit bactérien

-cytotoxine provoque :

- In vitro = une vacuolisation des cellules.
- In vivo = agit au niveau des mitochondries et stimule les voies de l'apoptose.

III. Histoire naturelle :

-Ingestion ➔ colonisation de l'estomac par la bactérie provoque en quelques semaines

-Infection lente avec un temps de latence variable (plusieurs décennies)

-En fonction des facteurs de virulences / hôte / environnement, se succède les phases suivantes :

→Lésion élémentaire est une gastrite aigue.

➔Une réaction inflammatoire aiguë

➔Avec infiltration du chorion par polynucléaires et lymphoplasmocytes.

→Puis passage vers la gastrite chronique et active (l'activation des lymphocytes et de l'orientation de la réponse immunitaire locale vers la voie Th1)

→Fonction de sa topographie et sa distribution : quelle évolution ?

-L'infection par H. pylori:

➔Induit progressivement une atrophie gastrique, par apoptose des cellules de la muqueuse gastrique.

➔Modifie de façon complexe la régulation de la sécrétion acide gastrique :

- Action stimulatrice au niveau de l'antre
- Freinatrice au niveau du fundus.

IV. Les complications induite par l'HP :

L'hélicobacter pylori est actuellement impliqué dans plusieurs affections gastroduodénales

a. Maladie ulcéro-gastroduodénale :

La MUGD résulte d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs de défense et de réparation

HP impliqué dans 90% ulcère duodénaux, 70% ulcère gastrique.

➔L'ulcère duodénal résulte :

-D'une hypersécrétion acide induite par une gastrite antrale prédominante+hypergastrinémie

-Développement d'une métaplasie gastrique duodénale (augmentation de la charge acide dans le duodénum + duodénite par présence de bactéries gastriques)

➔L'ulcère gastrique résulte : Une hypo-sécrétion acide, secondaire à une gastrite atrophique fundique ou diffuse

L'hélicobacter pylori est le facteur étiologique principal de la MUGD ➔ intervient en augmentant les facteurs d'agression et/ou en altérant les facteurs de défenses.

1/Altération des moyens de défenses : (Surtout l'ulcère gastrique)

L'HP altère les mécanismes de défense de la muqueuse grâce à ses activités lipase et protéase :

-Lipase /phospholipase : détruit les structures phospholipidiques de l'épithélium de surface + modifie l'hydrophobicité de la muqueuse en la rendant hydrophile et donc perméable

-Protéase : détruit les structures polymériques de la couche de mucine.

-Uréase : libère l'ammoniac qui inhibe le renouvellement cellulaire et altère la réparation de l'épithélium.

L'hélicobacter pylori induit un processus inflammatoire aigu avec infiltration du chorion par des polynucléaires et des lymphocytes entrainant la libération de cytokine et de radicaux libres oxygénés entrainant des lésions de la muqueuse

2/Augmentation des facteurs d'agression : (Surtout l'ulcère duodénal)

➔Entraine une hyper-gastrinémie post prandiale par :

- Action directe sur les cellules G de l'antre par des protéines produites par l'hélicobacter pylori

- Action directe sur les cellules G par des cytokines inflammatoires engendrées par L'hélicobacter pylori

- Par diminution de la sécrétion antrale de somatostatine

➔ L'hélicobacter pylori entraine une augmentation de la sécrétion du pepsinogéne I

***La topographie initiale de la gastrite à HP** dépend de facteurs liés à la fois à la bactérie et à l'hôte

Elle détermine le statut hypo ou hyper sécréteur acide du patient :

-La gastrite antrale est responsable d'une hypersécrétion acide, elle évoluera vers l'ulcère duodénal ; probablement du fait de la diminution de sécrétion de somatostatine par les cellules D, ce qui a pour effet de favoriser la sécrétion de gastrine.

-La gastrite fundique ou diffuse est responsable d'une hyposécrétion acide, elle évoluera vers l'ulcère gastrique et un risque accru de cancer.

b.H.P et cancer gastrique :

-Mécanisme : Effet mutagène de l'inflammation,HP entraine une gastrite atrophique et une métaplasie intestinale qui sont des lésions précancéreuses.

-La progression vers le cancer gastrique se fait selon la séquence :

[gastrite chronique atrophique→ métaplasie intestinale → Dysplasie →cancer in situ →cancer invasif.]

-L'éradication de l'HP peut réduire l'incidence du cancer gastrique en prévenant l'apparition de l'atrophie et de la métaplasie intestinale.

-Doit être éradiqué chez les sujets ayant un ATCD familiale 1er degré

c. H.P et lymphome gastrique de MALT : voir CAT lymphome gastrique

d. Pathologies extra-digestives :

Liens confirmé avec :

-L'anémie ferriprive de cause indéterminée
-Le purpura thromopénique idiopathique
-Le déficit en Vit B12 ;
-La diminution de la biodisponibilité de certains médicaments : L-dopa et thyroxine.
-Urticaire chronique idiopathie

IV.Diagnostic de l'infection à l'hélicobacter pylori:

-Le diagnostic de l'infection comporte deux volets inséparables : l'identification bactérienne à proprement parler et l'identification des lésions endoscopiques et histologiques induites par la bactérie.

A.Diagnostic de l'infection :

a.Moyens non invasifs :

1.La sérologie Helicobacter Pylori :

-La sérologie détecte les anticorps IgG spécifiques de H. pylori dans le sérum. `
-Les résultats ne sont pas perturbés par la prise d'antibiotiques ou d'IPP.
-Très bonne sensibilité qui dépasse 95 % [2].
-Elle n'a aucune place dans le contrôle d'éradication puisque la séropositivité peut se maintenir des années après un traitement d'éradication efficace.
-Elle est parfois utile pour le diagnostic quand l'inoculum bactérien est faible (carcinome gastrique, lymphome de MALT, atrophie gastrique, hémorragie digestive).

2.La détection d'Ag bactérien de Helicobacter Pylori dans les selles :

-La recherche d'Ag de H. pylori dans les selles est réalisée avec un anticorps monoclonal dirigé contre la bactérie.
-La Sensibilité, Spécificité et VPN de ce test sont autour de 90 % (10).
-Utile pour le diagnostic pré-thérapeutique et en contrôle d'éradication.

3.Le test à l'Urée marquée :

-Le test respiratoire à l'urée marquée détecte une infection active par la mise en évidence d'une activité uréasique que possède H. pylori.
- Si HP +, l'ingestion d'urée marquée par un isotope non radioactif du carbone (13C) est suivie du rejet de 13C02 dans les gaz expirés dont la quantité peut être mesurée.
-La sensibilité et spécificité dépassent les 95 %.
-Utile dans le contrôle de l'éradication, sous réserve qu'il soit réalisé à distance de l'arrêt des ATB (4 semaines) et des IPP (2 semaines).
-La prise d'anti-H2 influence peu le résultat du test (arrêt recommandé de 48 heures), celle d'antiacides (sels d'aluminium, etc.) ne le modifie pas.

b. Moyens invasifs :

1.La culture de Helicobacter Pylori :

-La culture de H. pylori est la méthode de référence pour identifier H. pylori.
-Principal intérêt : Évaluer la sensibilité de la bactérie à tous les antibiotiques (antibiogramme) à savoir l'amoxicilline, clarithromycine, lévofloxacine, tétracycline, rifampicine, métronidazole) et de guider leur choix.
-La culture nécessite des conditions pré-analytiques rigoureuses (transport à +4°C, dépose rapide au labo- ratoire ou milieu de transport type Portagerm pylori permettant de prolonger la viabilité bactérienne) [3].

2.L'amplification génique (PCR) sur biopsies gastriques :

-C'est une technique permettant d'obtenir rapidement de multiples copies d'un fragment d'ADN bactérien cible à partir de biopsies gastriques (déposées sur milieu de transport type Portagerm, mais pas dans les milieux à visée anatomopathologique).
-Cette technique de détection moléculaire de la bactérie est plus sensible que l'histologie et que la culture.
-Elle permet également de détecter les mutations associées à la résistance à la clarithromycine.

3.Le test rapide à l'uréase sur biopsie gastrique :

-Permettait un diagnostic rapide (moins d'une heure) d'une infection active à H. pylori.
-N'est plus recommandé dans le contrôle d'éradication.

4.L'examen anatomopathologie :

-L'examen anatomopathologique est la méthode habituelle de détection de H. pylori, par coloration standard ou désormais par des techniques d'immunohistochimie.
-Un minimum de cinq biopsies sont recommandées (angle de la petite courbure, petite et grande courbure antrale dans un premier pot, petite et grande courbure du corps dans un autre pot) pour garantir les performances diagnostiques de l'infection et surtout typer les lésions de gastrite (inflammation, atrophie, métaplasie, dysplasie).
-Chez les patients sous IPP, la réalisation de biopsies dans le fundus améliore le taux de détection.

B.Le diagnostic des lésions histologiques induites par Helicobacter Pylori :

-Le diagnostic lésionnel (intensité des lésions de gastrite et leur localisation antrale ou fundique) est incontournable et repose sur les biopsies systématiques ainsi que sur des biopsies additionnelles en pot séparé sur des zones suspectes. (Figure 1)

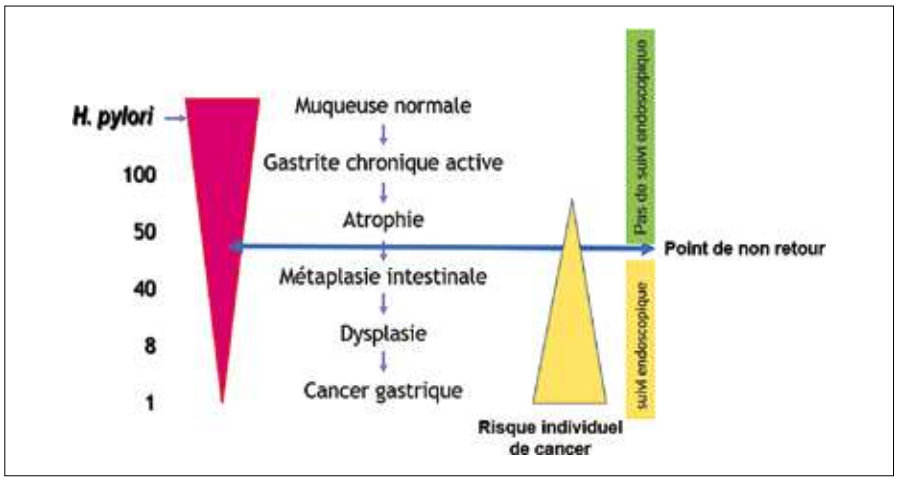


Figure 1 : Cascade des anomalies histologiques gastriques et risque individuel de cancer, en pourcentages

-Les classifications anatomopatho- logiques OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) et OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia) stratifient le risque néoplasique (figure 2).
-La classification OLGIM est globalement similaire, basée sur le degré et la localisation de la métaplasie.

		CORPS			
	Score d'atrophie	Pas d'atrophie (score o)	Atrophie légère (score 1)	Atrophie modérée (score 2)	Atrophie sévère (score 3)
ANTRE	Pas d'atrophie* (score 0)	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie légère* (score 1)	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie modérée* (score 2)	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	Atrophie sévère* (score 3)	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

Figure 2 : Classification OLGA des lésions d'atrophie gastrique prénéoplasiques

V. Traitement :

A. Indications :

-L'attitude thérapeutique est différente selon que l'on se situe dans une zone à faible ou forte incidence de cancer gastrique. Dans les zones à forte incidence, l'éradication systématique de la bactérie est justifiée.
-Il existe différentes situations où il convient de rechercher et de traiter cette infection : [4,5,6].

➔ Patients à risque élevé de cancer gastrique

- Apparenté à un patient avec antécédent de cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants),
- Syndrome HNPCC/Lynch,
- Gastrectomie partielle ou traitement endoscopique de lésions cancéreuses gastriques,
- Lésions pré néoplasiques gastriques (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale, dysplasie),

➔ Lymphome gastrique du MALT
➔Ulcère gastrique ou duodénal (antécédent d'ulcère ou ulcère actif, compliqué ou non)
➔ Dyspepsie chronique avec gastroscopie normale
➔Prévention des ulcères avant de débuter un traitement prolongé par AINS
➔Traitement au long cours par IPP
➔ Patient devant avoir une intervention bariatrique, isolant une partie de l'estomac (bypass)
➔Anémie ferriprive ou carence en vitamine B12, sans cause retrouvée
➔Maladies extradigestives : uniquement le Purpura Thrombopénique Immunologique de l'adulte.

B. Modalités thérapeutiques :

➔Les 3 conditions d'un traitement efficace dépend de 3 conditions :

- Une durée suffisamment longue du traitement avec bonne observance :(QT) bismuthée et les traitements à base de rifabutine, 14 jours pour les autres protocoles. Il n'y a pas d'éradication minute !
- Un contrôle optimal du pH intra- gastrique ; il est préférable d'utiliser l'ésoméprazole 40 mg ou le rabéprazole 20 mg en prise biquotidienne [7].
- L'utilisation de 2 antibiotiques efficaces sur les souches de Helicobacter Pylori

➔Il n'y a jamais d'urgence à envisager un traitement d'éradication ! En cas de grossesse ou d'allaitement par exemple, il doit être différé.

1.Le traitement de première ligne :

Deux situations sont donc possibles [8,9].

• En l'absence d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques :

➔Soit une QT bismuthée : association fixe de tétracycline, métronidazole, bismuth : 3 gélules 4 fois/ jour avec de l'oméprazole 20 mg x2/j pendant 10 jours (selon l'AMM), à privilégier en cas d'allergie à la pénicilline ou en cas de prise antérieure de clarithromycine.
➔Soit La QT concomitante : association d'amoxicilline, de clarithromycine, de métronidazole et d'un IPP en 2 prises/ jour pendant 14 jours

• Si la sensibilité aux antibiotiques a été testée, comme le recommande les sociétés savantes, le traitement est alors une trithérapie associant un IPP et deux antibiotiques pendant 10 à 14 jours.

2.Le contrôle d'éradication est impératif ! :

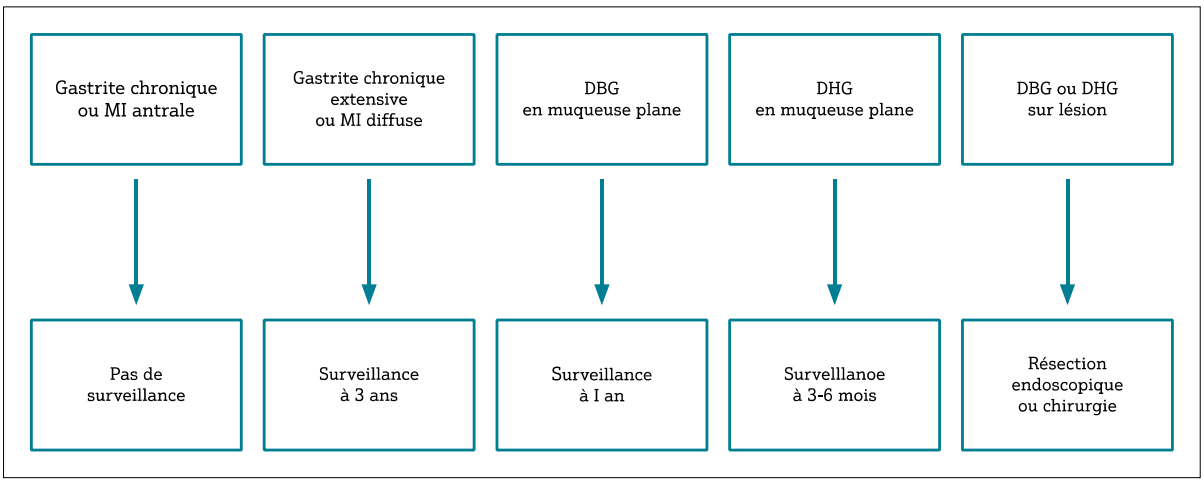
-Quel que soit le traitement prescrit, un contrôle d'éradication « au minimum 4 semaines sans prise d'antibiotique ou 2 semaines sans IPP » est indispensable, habituellement par test respiratoire quand il n'y a pas d'indication de gastroscopie.

3.Que faire en cas d'échec ou de situation délicate :

-En cas d'échec d'un premier traitement probabiliste : utilisation de la QT non utilisée ou discussion d'une endoscopie pour proposer un traitement orienté.
-En cas d'échec d'un traitement orienté : traitements ultérieurs guidés par les données de la culture.

VI. Surveillance :

-Surveillance de la gastrite induite par l'HP.
-Les protocoles de surveillance proposés sont les suivants [10,11] (figure 3) :
- Atrophie légère à modérée limitée à l'antre : pas de surveillance.
- Atrophie gastrique de stade avancé (atrophie sévère ou métaplasie intestinale à la fois de l'antre et du fundus : stade OLGA-OLGIM III/IV : contrôle endoscopique (HD+CE) à 3 ans, éventuellement à 1-2 ans si associé à un ATCD familial de cancer gastrique au 1er degré.
- Dysplasie sans lésion macroscopique : nouvelle endoscopie de bonne qualité (HD+CE) avec contrôle à 12 mois si dysplasie de bas grade et 6 mois si dysplasie de haut grade.
- Résection d'une lésion néoplasique superficielle : surveillance à 6-12 mois puis annuelle.



MI : métaplasie intestinale ; DBG : dysplasie de bas grade ; DHG : dysplasie de haut grade

Figure 3 : Surveillance de la gastrite chronique atrophique et de ses lésions

Conclusion :

- Le rôle de l'infection à H.P est démontré dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale, l'adénocarcinome et le lymphome du MALT gastriques.
- Il en découle des recommandations diagnostiques et thérapeutiques en utilisant des techniques diagnostiques invasifs et non invasifs et des traitements validés.
- Les recherches s'orientent vers le développement de vaccin. En attendant, l'amélioration des conditions d'hygiène, et du niveau de vie restent les principales mesures de prévention.

Références :

(1).Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V et al., Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of Helicobacter pylori infection Aliment Pharmacol Ther. 2018;47:868–76.
(2). Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, et al. Révision des recommanda- tions françaises sur la prise en charge de l'infection par Helicobacter pylori. Hepato Gastro 2012 ; 19 : 475-502.
(3).Heep M, Scheibl K, Degrell A, Lehn N. Transport and storage of fresh and frozen gastric biopsy specimens for optimal recovery of Helicobacter pylori. J Clin Microbiol 1999.37(11):3764-6.
(4). Malfertheiner P, Megraud F, O'morain C, et al. Management of Helico- bacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report Gut 2017;66:6–30.
(5).Lamarque D, Burucuo C, Courillon Mallet A ,et al. recommandations sur le traitement de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte – Hepato gastro 2017 ;24 : 157-70.
(6). recommandation HAS, pertinence des soins – Diagnostic de l'infection à Helico- bacter pylori chez l'adulte, mai 2017.
(7). McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis : esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:414-25.
(8).Lamarque D, Burucuo C, Courillon Mallet A ,et al. recommandations sur le traitement de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte – Hepato gastro 2017 ;24 : 157-70.
(9).recommandation HAS, pertinence des soins, traitement de l'infection à Helico- bacter pylori chez l'adulte, mai 2017
(10).Lecomte T, Godart B, rahmi G - Acta endoscopica 2017, DOI 10.1007/s10190- 017-0599-9.
(11).Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (maps II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Micro- biota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. Endoscopy 2019;51:365–88.

Service d'HGE	**CAT devant un ulcère gastro-duodénal**	CHU HASSAN II FES

I. Introduction :

- La maladie ulcéro-gastro-duodénale se caractérise sur le plan histologique :

  - Une perte de substance, de la paroi gastrique ou duodénale
  - Atteignant en profondeur la musculeuse
  - Et reposant sur un socle scléro-inflammatoire

- Ils se développent et persistent en fonction de l'activité acido-peptique du suc gastrique.
- L'ulcère gastro-duodénal reste une cause importante de morbidité et de coûts des soins de santé [1].
- L'histoire naturelle de l'ulcère gastro-duodénal va de la guérison sans intervention au développement de complications pouvant entraîner une morbi-mortalité importantes, telles que l'hémorragie et la perforation.
- La prise en charge et le pronostic de l'UGD ont été boulversés par 3 événements :

  - La découverte de l'HP
  - Les anti-sécrétoires : Anti-H2 et par la suite les inhibiteurs de la pompe à protons
  - Progrès en endoscopie

II. Epidémiologie :

-L'incidence regroupée de l'ulcère peptique non compliqué était d'environ un cas pour 1 000 années-personnes dans la population générale
-L'incidence des complications de l'ulcère était d'environ 0,7 cas pour 1 000 années-personnes [2].
-L'incidence et la prévalence de l'ulcère peptique varient en fonction de la présence **d'Helicobacter pylori (H. pylori).**
-L'incidence des ulcères augmente avec l'âge pour les ulcères duodénaux (UD) et les ulcères gastriques (UG), mais l'incidence des ulcères non compliqués atteint un plateau avec l'âge, alors que pour les ulcères compliqués, l'incidence augmente avec l'âge [3].

II. Facteurs de risque :

Il existe un certain nombre de facteurs de risque pouvant intervenir dans la survenue la maladie ulcéreuse.

A/Tabagisme :

-C'est un facteur de risque indépendant de l'ulcère gastroduodénal symptomatique et asymptomatique (UGD) [4].
-Les effets délétères du tabagisme peuvent être dus à son impact sur l'équilibre entre les facteurs agressifs et protecteurs de la muqueuse [5]. Cependant, chez les patients atteints de H. pylori, le tabagisme ne semble pas être un facteur de risque de récidive de l'ulcère une fois H. pylori éradiqué [6,7].

B/Alcool :

La consommation excessive augmente le risque de survenue d'ulcère [8].

C/Facteurs génétiques :

-parmi les facteurs génétiques on peut citer :

- Le groupe sanguin O (RR : 1,3)
- L'hypertrophie des cellules antrales à gastrine donnant une hypergastrinémie et qui se transmet sur le mode autosomique dominant
- Les génotypes de l'interleukine 1 qui détérminent le niveau d'expression de la réponse pro-inflammatoire

D/Autres :

-Régimes alimentaires : les fruits et les légumes ont un effet protecteur

-Stress …

III. Physiopathologie :

Résulte d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression et les mécanismes de défense en un point précis de la muqueuse.

1/Facteurs d'agression de la muqueuse gastroduodénale :

a / Sécrétion gastrique acide :

-Role important dans l'ulcérogènese

-Controlée par un mécanisme nerveux (le nerf X) et hormonal (la gastrine,l'histamine…)

-Lhypersécretion acide, peut etre liée soit à :

- Une augmentation de la masse des cellules pariétales secondaire à de multiples facteurs : facteur vagal,facteurs génétiques,tabac et l'hypergastrinémie induite par HP [9,10].
- Une hypersensibilité des cellules pariétales quantitativement normales à la stimulation gastrinique.
- Augmentation de la sécrétion inter-digestive et de la sécrétion post-prandial prolongée [11].
- Libération post prandiale excessive de gastrine.
- Déficit des mécanismes inhibiteurs de la sécrétion par réponse altérée à la distension gastrinique ou par lésion inflammatoire (HP,asprine)

b / La charge acide duodénale (CAD) :

-L'accélération de la vidange gastrique associée à l'hypersécrétion acide est responsable de l'augmentation de la CAD➔Facteur détérminant dans la survenue de la métaplasie gastrique en territoire bublbo-duodénale.

-Cette métaplasie gastrique bulbaire favorise :

- Le risque de récidive
- La colonisation par l'HP et la précipitation des sels biliaires dans le bulbe d'où l'inflammation et la nécrose épithéliale qui aboutit à l'ulcère duodénale

c / La sécrétion de pepsine:

-La pepsine par son activité mucolytique peut créer des lésions muqueuses ou majorer les effets délètéres de l'acide.
-Son activité est liée au pH intra-gastrique.

d / Les radicaux libres oxygénés :
-sécrétés par les lymphocytes et les macrophages pendant les périodes inflammatoires aigues entrainent la peroxydation des lipides ➔ La mort cellulaire.

e/ Le monoxyte d'azote :
-Produit à des quantités excessives au cours de la phase aigue de l'inflammation induite par HP.

f/ Role de l'histamine et de la gastrine :

➔Histamine :
-Stimulant de la cellule pariétale, produit par les entero-chromafine like (ECL), le contenu en histamine est plus bas chez les ulcéreux duodénaux par rapport au sujet normaux [12].
➔Gastrine :
-La gastrinémie basale n'est pas modifée en cas d'ulcère duodénale, la présence d'HP augmente la gastrinémie post prandiale. [13, 14, 15, 16].

2/Anomalies de défense et de réparation de la muqueuse gastrique :

Les lignes de défense au niveau de la muqueuse gastro-duodénale s'opposent normalement à l'agression chlorydropeptique et préviennent donc les lésions muqueuses.
Ce complexe de défense : la barrière mucus-bicarbinates,l'hydrophobicité du pole apical épthéliale,la cinétique du renouvellement cellulaire et le flux sanguin.

a / Mucus :
Dans l'ulcère gastrique, la couche de gel est fragmentée ce qui réduit sa viscosité, augmente la périméabilité aux ions H+ [17].
Par ailleurs, La phopholipase de l'Hp est capable : [18]
-d'affecter la qualité des mucines gastriques
-de détruire le surfactant phospholipidique
-d'altérer l'hydrophobicité de la surface de la muqueuse.

b/ Bicarbonates :
-HCO3- duodénum neutralisent 50% acidité gastrique (présence de chémorécepteurs : voie reflexe sécrétine , le vasoactive intestinal peptide (VIP),prostaglandine➔ induction sécrétion bicarbonatée) [19]
-Sécrétion bicarbonnatée basale en réponse à l'acide au niveau du duodénum proximal est diminuée dans les ulcères duodénaux [20].
-Certains facteurs (Tabac, AINS) inhibent la sécrétion de bicarbonates et favorisent ainsi les rechutes ulcéreuses.

c / Cellules épithéliales :

Jouent un role de barriere contre la rétrodiffusion d'hydrogène grace à : [21]

-Hydrophobicité du pole apical
-Effet tampon des bicarbonates
-Na+/K+ ATPase située à leur pole basal
-Jonctions serrés

-Cette barriere de cellules muqueuses peut etre affectés, par endroit, par des processus inflammatoires.

➔La gastrite à Hp semble réduire les jonctions serrées en nombre et en profondeur [18]

➔L'alcool et l'aspirine semblent induire l'ouverture des jonctions serrées.

d / Flux sanguin :

-L'augmentation du flux sanguin muqueux représente une protection contre les agressions de la muqueuse.

e /Les prostaglandines :

Les prostaglandines naturelles :

-Inhibent la sécrétion acide gastrique
-Stimulent la sécrétion de mucus, de bicarbonates
-Augmentent le flux sanguin de la muqueuse gastrique

Leurs synthèses est diminuée principalement par les AINS

3/Facteurs Etiopathogéniques :

L'ulcérogènese :

-Multifactorielle
-Plusieurs facteurs environnementaux et génétiques s'intriquent avec l'Hp ➔responsabilité partagée dans le déséquilibre des facteurs de défense et d'agression.

a/ Role de l'Hp :

➔Réponse inflammatoire :

L'Hp induit au niveau de la cellule épithéliale gastrique :

-La sécrétion d'interleukine 8 douée d'une activité chimiotactique vis-à-vis des polynucléaires neutrophiles
-Les PNN qui sont ainsi activés entrainent à leur tour la sécrétion d'enzymes lysosomiales et de radicaux libres à l'origine des lésions cellulaires. ++++

➔Mécanismes d'action :

-Fragilisation de la muqueuse par l'induction d'une gastrite chronique (d'abord antrale puis diffuse+/- duodénite chronique).
-Agression de la muqueuse :
-Effet direct cytotoxique et pro-inflammatoire de la bactérie.
-Dérèglement de la sécrétion acide gastrique.

➔Topographie de la gastrite à Hp :

-La sécrétion acide est le principal facteur qui module la topographie et la densité de la colonisation par Hp, ainsi que les sous-types topographiques de la gastrite à Hp :

-Chez les sujets ayant une hypersécrétion acide prémorbide,la gastrite à Hp reste limitée à l'antre avec un risque de développer un ulcère duodénal.

-Chez les sujets ayant une hyposécrétion acide feront une pangatsrite à Hp avec un risque de développer un ulcère gastrique.

b / les AINS:

-Représentent la 2 eme cause de la maladie ulcéro-gastro-duodénale voir meme la premiere dans certains pays industrialisés. L'ulcére gastrique plus fréquent par rapport à l'ulcère duodénal à l'origine d'un ulcère de novo ou réactiver une maladie ulcéreuse.

-Leur toxicité peut etre de deux types :

-Directe : altération membranaire entrainant la rétro-diffusion des ions H+

-Indirecte :Inhibition du double système enzymatique (COX1 et COX2) entrainant la diminution de la synthése locale des prostaglandines ce qui a pour conséquence la diminution du mucus des prostaglandines et du flux sanguin muqueux.

Facteurs de survenue d'UGD sous AINS-aspirine :

-L'age plus de 65 ans
- Consommation tabagique
-Dénutrition
-ATCD d'UGD
-Infection par Hp
-Association de : 2 AINS ,AINS+aspirine,AINS+corticoide
-Durée de traitement prolongée

IV. Diagnostic positif :

A/ Clinique :

1/Douleur ulcéreuse typique :

- Interrogatoire : Habitudes toxiques (tabac , consommation d'alcool) prise d'AINS, d'aspirine , anticoagulants , anti-dépresseurs

-Caractéristiques de la douleur :
-Siege : épigastrique
-Type : crampe ou faim douleureuse
-Rythmée par les repas : post-prandiale, survenant 1à 4h après les repas
-Facteurs soulageant : calmée par l'alimentation et la prise d'anti-acides
-Sans irradiation+++
-Intensité : vive Réveillant le patient la nuit
-Périodique : dans l'année ; aggravé en période de jeun prolongé (Ramadan), survient quotidiennement pendant plusieurs jours à plusieurs semaines , puis disparait pendant une durée variable pour réapparaitre.

- Examen clinique :
En règle générale normal, contrastant avec l'importance des signes fonctionnelles, parfois on trouve une sensibilité épigastrique et/ou une paleur cutanéo-conjonctival et/ou un amaigrissement si complication.

2/Douleur ulcéreuse atypique : 70% [22]
-Par son type : brulure , dyspepsie, abdomen chirurgical
-Par son intensité : hyperalgique ou simple pesanteur épigastrique
-Par ses irradiations : biliaires, pancréatiques, coronarienne
-Par son siège : latéralisé à l'HCG ou droit, peri-ombilicale
-Par son association à : des nausées , vomissements , diarrhée (Zollinger Ellisson)
-L'absence de rythmicité

3/Douleur asymptomatique :
- Découverte fortuite dans différentes circonstances :
Endoscopie pour RGO, dyspepsie
Cirrhotique avec hémorragie digestive

4/Ulcère révélé par une complication :

Hémorragie digestive ou anémie ferriprive, sténose ou perforation

B/Paraclinique :

a- Fibroscopie oeso-gastroduodénale : C'est l'examen de premiere intention pour faire le diagnostic de l'ulcère.
-Description macroscopique :
-Aspect : apparait comme une perte de substance :
- Creusante
- Jaunatre ou blanc nacré
- à fond pseudo-membraneux (blanchatre) ou nécrotique (noire)
- à bords réguliers légèrement surélevés et érythémateux
-Siège :
-Ulcère gastrique : antre , petite courbure surtout au niveau de l'angulus
-Ulcère duodénale : face antérieure du bulbe (75%)

-Nombre
-Taille : la taille augmentée influence le risque hémorragique mais pas la cicatrisation
-Morphologie :
-Rond ; irrégulier, linéaire
-La morphologie influence la cicatrisation
-**Critères de malignité en cas d'ulcère gastrique :**
-grande taille plus de 1cm
-bords irréguliers ,surélevés, indurés sous la pince de biopsie
-fond bourgeonnant
-siège inhabituel au niveau de la grande courbure gastrique

-**Précise son caractére comliqué ou non** : hémorragique (calssification de Forrest ou sténosant)
-**Réaliser des biopsies :**
-Ulcère gastrique :

- Biopsies multiples antrales et fundiques pour évaluer une gastrite associée et ou rechercher une infection par Hp.
- Biopsies multiples des berges (généralement 6 à12) réparties sur les 4 quadrants pour éliminer un cancer.
- Le contrôle endoscopique est obligatoire avec biopsies systématiques au niveau de la cicatrice après traitement.

-Ulcère duodénal :

- Biopsies des berges inutiles puisqu'il n'y a pas de risque de dégénérésence
- Biopsies multiples antrales et fundiques à la recherche dHp

b-Examen anatomopathologique :
-l'ulcère est une perte de substance dont le fond est remplacé par un bloc scléro-inflammatoire d'aspect variable en fonction de l'ancienneté de la lésion :
➔Bourgeon dense charnu, très vascularisé dans les formes récentes
➔Infiltrat inflammatoire parsemé de cellules lympho-plasmocytaires dans les formes anciennes
-Associè à une endartérite scléreuse
-Hypertrophie des terminaisons nerveuses
-La muqueuse adjacente est oedématiée , inflammatoire

c-Examens radiologiques:
-TOGD : indication limitée au cours de sténose antro-pylorique infranchissable par l'endoscope
-TDM abdominale :en cas d'ulcère perforé

VI. Diagnostic étiologique :

a -Prise d'AINS ou d'aspirine: Précisée à l'interrogatoire
b -Diagnostic de l'infection par Hp : Voir CAT Hp
c- Ulcére gastro-duodénal Hp négatif et sans prise d'AINS :
-Confirmer l'absence d'HP par la négativité de la sérologie HP surtout si ulcère duodénal+++
-Terrain particulier : cirrhotique , cardiaque, pancréatique
-Evoquer : un cancer gastrique ulcériforme , maladie de crohn gastrique, tuberculose….

V. Evolution-complications :

a /L'hémorragie digestive:
Peut etre :
-Aigue : hématémèse , méléna , rectorragie
-Chronique : hémorragie occulte , anémie
Complique 20 à 25% des ulcères gastro-duodénaaux par :
-Érosion de l'artère au fond de l'ulcère
-Rupture d'une artériole au fond de l'ulcère
-Et/ou un saignement muqueux péri-ulcéreux
Il s'agit d'une urgence médico-chirurgicale nécessitant une prise en charge rapide
Evolution : 80% des hémorragies s'arrete spontanément
La mortalité varie de 5 à 10%
Eradication HP : réduit le risque de récidive
FOGD : Permet de faire le diagnostic , le siège et de faire un classement histo-pronostique (classification de **Forrest)** et de faire un geste thérapeutique (hémostase endoscopique) dans certains cas permettant l'arret de l'hémorragie dans 90% des cas du saignement actif.

b /Perforation:
compliquent 2 à 10 % des patients atteints d'ulcère peptique [23]
Peut etre inaugurale
Urgence chirurgicale nécessitant une prise en charge rapide
Il peut s'agir :
-d'une perforation en péritoine libre ➔ péritonite généralisée :présence d'un pneumo-péritoine
-ou au contact d'un organe de voisinage , notamment le pancréas (ulcère perforé-bouché)➔péritonite localisée : pas de pneumopéritoine (possibilité d'un rétro-pneumopéritoine visible au mieux sur un scanner)
Contre-indication absolue à l'endoscopie.

VI. Traitement :

A/Objectifs :

Le principe du traitement est de diminuer les facteurs d'agressions et/ou augmenter les facteurs de défense :
-Soulager la douleur
-Permettre la cicatrisation rapide de l'ulcère pour éviter les complications

-Prévenir les récidives ulcéreuses
-Eradication d'HP chez les patients ulcéreux après confirmation au statut HP

B/Moyens :

-Arret complet et définitif du tabac
-Suppression de l'alcool et des repas trop gras
-Arret des médicaments gastrotoxiques : anti-agrégrants plaquettaires, AINS, aspirine

C/Traitement médical :

a /Traitement médical:

Anti-sécrétoires :
Anti H2 : cimétidine, famotidine, rantidine
IPP +++ : Les IPP guérissent plus efficacement les ulcères liés aux AINS par rapport aux anti-H2 [24]

b /Traitement endoscopique:

Hémostatique :
Méthodes d'injection : de produits vasoconstricteurs et ou sclérosants :
-Solutés hypertoniques (sérum salé ou glucosé)
-Agents vasoconstricteurs : adrénaline diluée dans le sérum salé
-Agents sclérosants
Méthodes mécaniques : pose de clips
Méthodes de thermo-coagulation :
-Electrocoagulation bipolaire ou multipolaire (Bicap)
-Plasma argon
-Sonde thermique
Poudre hémostatique : hémospray
Dilatation pneumatique : en cas de sténose pyloro-duodénale

c /Traitement chirurgical:

Vagotomie :

Supprime la sécrétion gastrique stimulée par le nerf vague X
Type de vagotomies : vagotomie tronculaire , sélective , supra-sélective , vagotomie postérieure + séro-myotomie antérieure

Gastrectomies partielles = antrectomie :

Supprime l'antre ou sont localisées les cellules G sécrétant la gastrine (qui stimule la sécrétion gastrique)

D/Indications :

1/Maladie ulcéreuse non compliquée :

➔Ulcère Hp positif :

-Traitement d'Hp : voir CAT Hp
-Traitement anti-sécrétoires d'entretien à simple dose :

➔ **Si UD :**

-Traitement d'éradication suffit : la poursuite par un traitement anti-sécrétoire à simple dose n'est pas indiquée au dela de la thérapie [25,26]
-Traitement d'entretien pendant 3 semaines si :

→Prise concomitante d'AINS, aspirine ou anticoagulants
→Terrain particulier
→Si persistance des douleurs à la fin de la trithérapie ou si UD compliqué (4-6 semaines)

➔ **Si UG :**

-Traitement d'éradication systématiquement
-Complété par un traitement d'entretien pendant 4 à 8 semaines (selon la symptomatologie clinique et la taille de l'ulcère à l'endoscopie)

➔Ulcère Hp négatif (en dehors de la prise d'un médicament gastrotoxique):

➔ **Si UD :**

- 4 à 6 semaines puis discussion d'un traitement d'entretien au long cours (recommandé à dose minimale efficace chez les patients ayant des complications ulcéreuses, des récidives ou des co-morbidités sévères)

➔ **Si UG :**

-4 à 8 semaines suivi d'un contrôle endoscopique avec biopsies :

→Cicatrisation : pas de traitement anti-sécrétoire d'entretien
→Absence de cicatrisation : prolonger le traitement de durée égale
→Si échec malgré une bonne observance : chirurgie

➔Ulcère gastro-duodénal induits par les AINS :

-Le traitement par IPP est prescrit pendant : avec arret des AINS

➔4-6 semaines : UD

➔ 8 semaines : UG

-Si la prise d'AINS prolongée est indispensable et qu'il ne s'agit pas d'ulcère compliqué , le traitement prolongé par IPP permet de poursuivre le traitement par AINS [27]

2/Maladie ulcéreuse compliquée :

➔Hémorragie digestive :

➔ Prise en charge initiale :

Évaluation du statut hémodynamique ; constantes vitales (FC,PA)
Mesures de réanimation (à jeun, 2 voies veineuses , monitoring, oxygénothérapie)
Normalisation et stabilisation de la PA et restauration d'une volémie intravasculaire efficace
Vidange gastrique par érythromycine

➔ Evaluation du pronostic :

Scores pronostiques : des scores pronostiques doivent etre utilisés pour classer les patients en fonction d'un risque élevé, ou faible, de récidive hémorragique ou de mortalité.

Score de Blatchford [28] :

➔ moins ou égal à 1 : pas d'USI , pas d'endoscopie la nuite
➔plus de 1 : USI et réanimation si plus de 2 avec défaillances viscérales

Facteurs de risque à l'admission	Score
Urée (mmol/l)	
6,5-7,9	2
8-9,9	3
10-24,9	4
≥25	6
Hémoglobine (g/l) ♂	
120-129	1
100-119	3
<100	6
Hémoglobine (g/l) ♀	
100-119	1
<100	6
Tension artérielle systolique (mmHg)	
100-109	1
90-99	2
<90	3
Autres marqueurs	
Fréquence cardiaque ≥ 100/min	1
Présentation avec méléna	1
Présentation avec syncope	2
Hépatopathie	2
Insuffisance cardiaque	2

Score de Rockall complet [28] :

Variable	0 point	1 point	2 points	3 points
Âge	< 60 ans	60-79 ans	> 79 ans	
Choc	Non (PAS* >100mmHg, FC** <100/min)	Tachycardie (> 100/min, PAS > 100 mmHg)	Hypotension et tachycardie (PAS < 100 mmHg, FC >100/min)	
Comorbidités	Pas de comorbidité		Insuffisance cardiaque, maladie cardiaque ischémique, autres comorbidités majeures	Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, cancer disséminé
Diagnostic	Syndrome de Mallory-Weiss, pas de lésion et pas de stigmates de saignement récent	Tous les autres diagnostics	Néoplasie maligne intestinale supérieure	
Stigmates de saignement récent	Pas de stigmate		Sang frais dans le tract digestif supérieur, saignement actif, caillot, vaisseau visible	

* PAS : pression artérielle systolique.
** FC : fréquence cardiaque.
Le calcul du score se fait attribution d'un nombre de points à chaque variable, le score total étant calculé par simple addition et varie entre 0 et 11.
Si le score clinique est 0 ou le score complet inférieur à 2, le risque de récidive hémorragique et de décès est faible.

Score de Forrest [28] : score endoscopique

Stade	Signes
Ia	hémorragie active en jet (artériel)
Ib	hémorragie active en nappe
IIa	stigmate d'hémorragie récente : vaisseau visible
IIb	stigmate d'hémorragie récente : thrombus frais
IIc	stigmate d'hémorragie récente : caillot adhérent, base noire
III	lésion sans stigmate d'hémorragie récente

➔ Traitement médicamenteux :

-IPP à forte dose : 80 mg bolus puis 8mg/h IVSE pendant 72h , relai per os à J4 (pleine dose pendant au moins 4-8 semaines

-Éradication d'HP : en urgence ne réduit pas le risque de récidive précoce, indiquée après la phase aigue

-Arret des AINS

➔ Traitement endoscopique :

-Indications au traitement hémostatique endoscopique :

Lésions à haut risque de récidive : Forrest Ia , Ib , Iia

Discuté pour Forrest IIb

Non indiqué pour les lésions à faible risque de récidive

- Choix de traitement endoscopique :

Efficacité similaire démontrée des différentes méthodes

Techniques opérateur-dépendant

stade Ia,Ib : associations de 2 méthodes hémostatiques : injection d'adrénaline seule, geste d'hémostase double (pose de clip+adrénaline ou adrénaline+thermocoagulation)

-Efficacité : 95% d'arret initial de l'hémorragie

-Facteurs d'echec :

- Comorbidités, ATCD de maladie ulcéreuse ou d'ulcère hémorragique
- L'age plus de 65 ans, melena
- Instabilité hémodynamique
- Hb moins de 7g/dl
- Ulcère plus de 2cm
- Diamètre du vaisseau plus de 2mm
- Ulcère au niveau de la face post buble ou la petite courbure
- Hémorragie en jet

➔**Perforation :** Traitement chirurgical : c'est une urgence chirurgicale, Voie classique ou ceolio-chirurgie , Toilette péritonéale+ suture de l'ulcère +/- vagotomie, gatrectomie si ulcère sténosant

➔**Sténose pyloro-bulbaires :**

Traitement médical si sténose inflammatoire
Traitement chirurgical si sténose fibreuse

VII. Surveillance :

1/Contrôle de la cicatrisation ulcéreuse :

➔Ulcère gastrique : la FOGD est systématique apres 4 à6 semaines après la fin du traitement
➔Ulcère duodénal : la FOGD de contrôle est réalisée uniquement en cas de :
-Ulcère initialement compliqué
-Persistance de douleurs ulcéreuses après la fin du traitement
-Echec d'éradication d'HP (réaliser de nouvelles biopsies pour culture et étude antibiogramme)

2/Contrôle de l'éradication HP :

➔Ulcère gastrique : le contrôle est systématique
➔Ulcère duodénal : le contrôle histologique d'HP dans l'UD n'est pas obligatoire

Conclusion :

-Affection chronique , multifactorielle
-Le principal facteur étiopathogénique est l'Hp dont le traitement est bien codifié
-Il faut toujours se méfier de l'UG vu le risque de degenerescence
-La prévention repose sur la suppression du tabac, de l'automédication des AINS

Abréviations :

UGD : ulcère gastro-duodénale

UD : ulcère duodénal
UG : ulcère gastrique
HP : Helicobacter pylori
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Référence :

(1). Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Fardeau des maladies gastro-intestinales aux États-Unis : mise à jour de 2012. Gastro-entérologie 2012 ; 143:1179.
(2).Lin KJ, García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Examen systématique des taux d'incidence de l'ulcère peptique : les études sans validation fournissent-elles des estimations fiables ? Pharmacoépidémiol Médicament Saf 2011 ; 20:718.
(3).Sonnenberg A. Temporal trends and geographical variations of peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 Suppl 2:3.
(4).Lee SP, Sung IK, Kim JH, et al. Risk Factors for the Presence of Symptoms in Peptic Ulcer Disease. Clin Endosc 2017; 50:578.
(5).Maity P, Biswas K, Roy S, et al. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer--recent mechanistic update. Mol Cell Biochem 2003; 253:329.
(6).Chan FK, Sung JJ, Lee YT, et al. Does smoking predispose to peptic ulcer relapse after eradication of Helicobacter pylori? Am J Gastroenterol 1997; 92:442.
(7).Kim JJ, Kim N, Lee BH, et al. [Risk factors for development and recurrence of peptic ulcer disease]. Korean J Gastroenterol 2010; 56:220.
(8).Peterson WL, Barnett C, Walsh JH. Effect of intragastric infusions of ethanol and wine on serum gastrin concentration and gastric acid secretion. Gastroenterology 1986; 91:1390.
(9). Mignon M, Rigaud D, Vatier J. Rôle des sécrétions gastriques exocrines dans l'ulcérogenèse. In: Lewin MJ, Mignon M, editors. La muqueuse gastrique et ses sécrétions. Maury SA: Malesherbes; 1985. p. 177-87.

(10). Baron H. Clinical tests of gastric secretion. London: MacMillan Press; 1978.

(11).Lam SK. Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer. Clin Gastroenterol 1984;13:447-71.

(12).Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Moura SB, Resende LM, Cunha- Melo JR, et al. Histamine content of the oxyntic mucosa from duodena1 u1cer patients: effect of Helicobacter pylori eradication. Am J Gastroenterol 1993;88:1228-32.

(13). Lam SK. Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer. *Clin Gastroenterol* 1984;**13**:447-71.
(14). Mignon M, Jensen RT. Endocrine tumors of the pancreas. Recent advances in research and management. *Front Gastrointest Res* 1995; **23**:240-57.
(15). Graham DY, Opekun A, Lew GM, Evans DJ, Klein PD, Evans DG. Ablation of exaggerated meal-stimulated gastrin released in duodenal ulcer patients after clearance of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1990;**85**:394-9.
(16). El-Omar E, Penman L, Dorrian CA, Ardill JE, McColl KE. Eradicating *Helicobacter*

pylori infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1993;**34**:1060-5.
(17).Sarosiek J, Marshall BJ, Peura DA, Hoffman S, Feng T, McCallum RW. Gastroduodenal mucus gel thickness in patients with Helicobacter pylori: a method for assessment of biopsy specimens. Am J Gastroenterol 1991;86:729-32.
(18).European Helicobacter pylori study group. VIII th international workshop on gastro-duodenal pathology and Helicobacter pylori. Edinburgh, 1995. *Gut* 1995;**37**(suppl1).
(19).Wolosin JD, Thomas FJ, Hogan DL. The effect of vasoactive intestinal peptide, secretin and the glucagon on human duodenal bicarbonate secretion. *Scand J Gastroenterol* 1989;**24**:151-7.
(20).Bukhave K, Rask-Madsen J, Hogan DI, Koss MA, Isenberg JI. Proximal duodenal prostaglandin E_2 release and mucosal bicarbonate secretion are altered in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1991;**99**:951-5.
(21). *In: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 580-679.

(22).Lu CL, Chang SS, Wang SS, et al. Silent peptic ulcer disease: frequency, factors leading to "silence," and implications regarding the pathogenesis of visceral symptoms. Gastrointest Endosc 2004; 60:34.
(23).Chung KT, Shelat VG. Ulcère peptique perforé - une mise à jour. World J Gastrointest Chirurgical 2017 ; 9:1.
(24).Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, et al. Une comparaison de l'oméprazole avec la ranitidine pour les ulcères associés aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Essai de suppression de l'acide : groupe d'étude de la ranitidine par rapport à l'oméprazole pour le traitement des ulcères associés aux AINS (ASTRONAUT). N Engl J Med 1998; 338:719.
(25).Lam SK, Ching CK, Lai KC, et al. Le traitement d'Helicobacter pylori avec des antibiotiques seuls guérit-il l'ulcère duodénal ? Une étude randomisée en double aveugle contre placebo. Intestin 1997 ; 41:43.
(26).Sung JJ, Chung SC, Ling TK, et al. Traitement antibactérien des ulcères gastriques associés à Helicobacter pylori. N Engl J Med 1995; 332:139.
(27).Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole pour la prévention des récidives des complications ulcéreuses de l'utilisation à long terme d'aspirine à faible dose. N Engl J Med 2002; 346:2033.
(28).de Grott NL, Bosman JH, Siersema PD, van Oijen MGH. Prediction scores in gastrointestinal bleeding: a systematic review and quantitative appraisal. Endoscopy 2012;44:731-9

CAT devant une gastrite aigue

I. Introduction :

-Les gastrites aigues = ensemble de pathologies hétérogènes dans leur fréquence, leurs manifestations et leur gravité.
- Il s'agit d'une inflammation aiguë de la muqueuse gastrique :
    - Définie par des lésions endoscopiques et histologiques.
    - Il ne s'agit pas d'entité clinique.
- Symptomatologie le plus souvent bruyante (épigastralgies, vomissements intenses, ± hémorragie digestive).
-Étiologies : Infectieuses, auto-immunes, granulomateuses, médicamenteuses (AINS).
-Diagnostic repose sur l'endoscopie avec l'étude anatomopathologique.
-Classification = système Sydney +++

II.DIAGNOSTIC POSITIF :

A. **Interrogatoire :** recherchera la notion de :

- prise de médicaments gastro-toxiques : AINS, aspirine.
- Ingestion accidentelle ou volontaire d'agents corrosifs : eau de javel ...
- Cause toxique : alcool (gros buveurs d'alcool)
-ATCD récent de radiothérapie
-Allergie connue
- Hospitalisation prolongée

B. Clinique :

- Symptomatologie latente ou épigastralgies de type gastritiques,
- Nausées, vomissements.
- Hémorragies digestives : hématémèse ++ ou mélena.
- Signes associés : diarrhée et fièvre (gastro-entérite aigue)
- Examen physique : dans la plupart de temps sans particularité, peut trouver parfois des épigastralgies

C. Endoscopie +++:

-L'examen clé pour faire le diagnostic
-Les caractéristiques endoscopiques de la gastrite comprennent **l'érythème**, les **érosions muqueuses**, **l'absence de plis** et la **présence de vaisseaux visibles**. Cependant, ces caractéristiques ont une faible sensibilité avec une variabilité inter-observateur importante pour certaines caractéristiques [1].

D. Histologie :

-Les résultats histologiques de la gastrite peuvent varier sur un large spectre, allant de l'hyperplasie épithéliale avec une inflammation minimale à des lésions étendues des cellules épithéliales avec infiltration par des cellules inflammatoires.
-Les biopsies gastriques doivent être prélevées sur les sites suivants : **Schéma 1**
(1) Antre, grande courbure, à moins de 3 à 5 cm du pylore
(2) Antre, petite courbure, à moins de 3 à 5 cm du pylore
(3) Incisura angularis

(4) Corpus, petite courbure
(5) Corpus, grande courbure

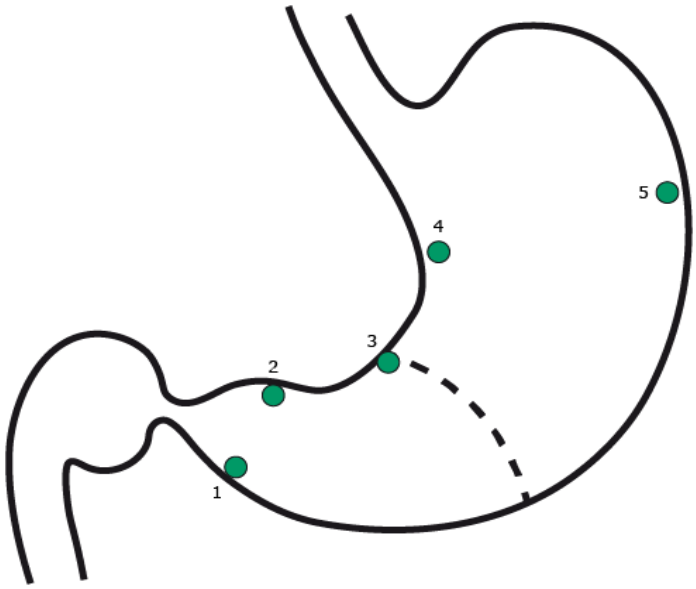


Schéma 1 : Protocole de cartographie de la biopsie gastrique

Le pathologiste doit inclure une classification morphologique de la gastrite ou de la gastropathie dans le rapport de biopsie, y compris le(s) site (s) d'atteinte, le degré d'inflammation (léger, modéré, sévère) et la présence/l'absence de métaplasie intestinale. [2].

Location of process:	Antral predominant, corpus predominant, or pangastritis
Type of inflammation:	Acute, chronic, mixed, eosinophilic, lymphocytic, or granulomatous
Topography of inflammation:	Diffuse or focal Gastric site
Atrophy:	Present or absent, graded*
Intestinal metaplasia:	Present or absent, graded*
Infectious agent:	Helicobacter pylori, Helicobacter heilmannii, virus (eg, cytomegalovirus), other

Tableau 1 : Classification morphologique de la gastrite ou de la gastropathie.

III.Etiologies :

A. Gastrites aigues infectieuses :

1. Gastrite aiguë à H. pylori

- Elle fait suite immédiatement à la contamination orale par Hp (Primo-infection à Hp).
- **Clinique** : Elle est le plus souvent asymptomatique, parfois révélée par un tableau non spécifique de douleurs épigastriques, nausées, vomissements.
- Endoscopie :
➔Lésions importantes prédominantes à l'antre : Muqueuse érythémateuse, œdématiée, nodulaire avec des lésions pétéchiales, érosives ou ulcéro-nécrotiques.
➔Le diagnostic repose sur les biopsies
-Histologie : Permet le diagnostic en mettant en évidence :
➔Présence d'Hp dans le mucus de surface
➔Altération de l'épithélium de surface : desquamation et diminution de la sécrétion du mucus.
➔Infiltration de l'épithélium et du chorion par des PNN en l'absence de lymphocytes
- Traitement : Éradication d'Hp (Voir CAT HP)
- Évolution :
➔En absence de traitement : gastrite chronique active.
➔Sous traitement : régression des symptômes et de la gastrite en quelques jours à quelques semaines

2. Gastrites aiguës bactériennes :

a) Gastrite phlegmoneuse : (Rare voire exceptionnelle).

- Forme fulminante de gastrite bactérienne (Strept, staph, E.coli, salmonelles ou shigelles)
-Se développe dans l'épaisseur de la paroi gastrique simulant une urgence abdominale (gastrite suppurée). - Chez sujets immunodéprimés (SIDA),
- Clinique :
➔ Douleurs abdominales intenses avec fièvre élevée (tableau septique)
➔Signes péritonéaux fréquents
- Examens complémentaires (ne doivent pas retarder le traitement)
- Syndrome inflammatoire biologique.
- TDM : épaississement de la paroi gastrique avec présence de bulles d'air +/- Abcès
- FOGD + biopsies pour examens bactériologiques : l'atteinte diffuse ou préférentiellement antrale.
-Traitement : Antibiothérapie à large spectre parfois associée à un traitement chirurgical (gastrectomie).
- Evolution : Progression vers la péritonite et le décès en absence de traitement

b) Gastrite emphysémateuse :

- Forme fulminante de gastrite à germes anaérobies (streptocoque hémolytique de groupe A).
- Favorisée par un geste endoscopique.
- Présence de gaz dans la paroi digestive, visible sur l'ASP et au scanner.

3. Gastrite virale : Rares
-Principaux virus :
➔La gastrite à cétomégalovirus atteint principalement les sujets immunodéprimés.
➔Les autres virus (Herpès Simplex Virus) sont beaucoup plus rares.
- Endoscopie: gastrite érosive ou ulcérée hémorragique, parfois pseudo tumorales
- Histologie: cellules de grande taille, comportant des inclusions intra nucléaires typiques.

4. Gastrite fungique : (Candica albicans / Sujet immunodéprimé).

5. Gastrite parasitaire :

- Une forme particulière : Anisokidose, et acquise lors de la consommation de poissons cru.
- Clinique : abdomen aigu hyperalgique, mais relève d'un traitement médical et non chirurgical.
- Traitement : Albendazole

B. Gastrites médicamenteuses :

-Médicaments :
➔Aspirine : Le plus fréquent (3/4). Cytotoxicité => Hémorragies occultes (75%).
➔AINS (sélectifs /non sélectifs /préférentiels (les plus gastrototoxique)
-Endoscopie:
➔Atteinte focale, distale localisée au niveau de la grande courbure
➔ Érosions punctiformes et superficielles de la muqueuse. Elles sont fréquemment associées à une hémorragie d'intensité variable (habituellement, pétéchies sous-muqueuses).
➔ Des ulcères mesurant > 5mm sont souvent associés.
-Histologie :
➔Aspect histologique non spécifique.
➔ se caractérise par des dommages de l'épithélium de surface, un œdème et des hémorragies du chorion, sans réaction inflammatoire majeure.
-Traitement : Interrompre les AINS et aspirine (Sinon utiliser la dose minimale et associer un IPP)
-Prophylaxie :
➔ La place d'éradication d'Hp dans la prévention des lésions induites par les AINS est importante
➔ Respecter les règles de bon usage des AINS (Afssaps) :
*Evaluer le risque digestif en recherchant les facteurs de risque.
*Respecter les contre-indications des AINS:
- Ulcère peptique évolutif ou saignement gastro-intestinal.
- ATCD de saignement digestif ou de perforation survenus au cours d'un traitement par AINS
* Respecter la posologie des AINS : Les AINS doivent être prescrits : A la dose minimale efficace + pendant la durée la plus courte possible.
*Ne pas co-prescrire deux AINS, ni d'un AINS + aspirine > 500mg/j
*Ne pas associer un AINS à une corticothérapie.
*Prendre en compte le risque hémorragique digestif en cas d'association avec un AAP.
*Potentialisation des effets sur la crase sanguine en cas d'association à des anticoagulants.

C. Gastrites toxiques :

a. Gastrites alcooliques :

- Clinique : Épigastralgies, vomissements après intoxication éthylique aigue
- FOGD : Gastrite catarrhale, gastrite érosive. Atteinte souvent diffuse ou distale
-Traitement : suppression de l'agent causal, prescription d'anti sécrétoires.

b. Gastrites caustiques : Voir CAT ingestion caustique

D.Exposition radique :
-importante > 45 gy +++
-FOGD : antre et pylore. Aspect d'estomac pastèque => les biopsies doivent être multiples pour éliminer une récidive tumorale.
-Traitement : coagulation au plasma argon Si hémorragie.

D.Gastrite allergique :

- Rares, dues à l'ingestion d'allergènes alimentaires
- Endoscopie: parfois aspect varioliforme.
- Histologie : infiltration d'éosinophiles de la paroi gastrique.
- Traitement : suppression de l'agent allergène

V. Diagnostic differentiel :

A. Gastropathie d'HTP :
-Contexte clinique de cirrhose et d'HTP.
-FOGD : aspect en mosaïque de la muqueuse fundique avec des pétéchies et des varices cardio-tubérositaires.

B. Gastropathie du syndrome de Zollinger-Ellisson :
Aspect hypertrophique des plis du fundus lié à l'hyperplasie des glandes fundiques sous l'effet trophique de l'hypergastrinémie d'origine tumorale (gastrinome).

C. Causes non gastro-duodénales : pancréatite aigue ou chronique, coliques hépatique, infarctus de myocarde, douleurs rachidiennes

VI.Complication :

- Hémorragie digestive.
- Ulcère gastrique
-Perforation
- Propagation de l'infection.

VII. Evolution :

-Gastrite à Hp ➔gastrite chronique ➔dysplasie➔ métaplasie ➔ dysplasie de bas grade➔dysplasie de haut grade ➔ adénocarcinome
-Gastrite Bacterienne : péritonite
- Gastrite toxique : perforation, sténose

Conclusion :

-La gastrite aiguë est une inflammation aiguë de la paroi gastrique avec lésions inflammatoires endoscopiques.
-Les gastrites à Hp et médicamenteuses sont les plus fréquentes
-Le traitement repose sur le traitement étiologique et l'utilisation d'anti-sécrétoires.

Références :

(1).Laine L, Cohen H, Sloane R, et al. Accord interobservateur et valeur prédictive des résultats endoscopiques pour H. pylori et gastrite chez des volontaires sains. Gastrointest Endosc 1995 ; 42:420.
(2).Owen DA. Gastrite et cardite. Mod Pathol 2003 ; 16:325.

CAT devant les gastriques chroniques

I. Introduction :

-Définition = histologique :
➔ Infiltrat inflammatoire chronique de la muqueuse gastrique + altérations épithéliales pouvant évoluer vers l'atrophie.
- Affections fréquentes, Souvent peu symptomatiques, voire asymptomatiques
- Étiologies nombreuses mais l'infection à HP reste de loin la plus fréquente+++
- Diagnostic positif :
➔établi par l'examen anatomopathologique des biopsies gastriques prélevées lors de la gastroscopie.
➔Nombreuses formes et plusieurs classifications : la plus utilisée « Sydney System » [1] actualisé
➔Important de différencier les formes atrophiantes et non atrophiantes.
-Le traitement dépend de l'étiologie.

II. Épidémiologie :

1/ **Fréquence** : 30 à 50% de la population mondiale

2/ **Age** : Pic entre 45 – 50 ans (la prévalence augmente avec l'âge) Sex ratio = 1.

3/ **Origine géographique** :

➔ Gastrite atrophique multifocale : Asie (Japon)= pays à haut risque de cancer gastrique

➔ Pangastrite à prédominance antrale : Europe, Etats-Unis

➔ Gastrite diffuse du corps de l'estomac : population scandinave

III. Étiopathogénie :

A/Facteurs exogénes :

1/ Rôle d'Hp :

-Bacille gram négatif (BGN), flagellé

-La contamination est interhumaine.

-Résiste l'acidité et à la réponse immunitaire

- Hp induit des lésions épithéliales par 2 mécanismes :

➔Effets inflammatoires directs

➔Effets indirects (modifications immunologiques).

- Histoire naturelle : gastrite transitoirement aigue puis chronique

- l'expression de la maladie dépend de sa sévérité et sa distribution dans l'estomac.

-l'évolution variable : stable, vers la maladie ulcéreuse gastroduodénale, atrophie puis vers un adénocarcinome

- Le tissu lymphoïde associé à la muqueuse gastrique (mucosa associated lymphoid tissu ou MALT) secondaire à l'infection gastrique à HP peut être à l'origine de lymphome.

- L'Éradication d'Hp permet d'obtenir une disparition complète des lésions histologiques

2/ Autres facteurs exogènes :

-Toxiques : alcool, tabac.
-Diététiques : consommation excessive de sel, épices, boissons chaudes.
-Médicaments : AINS, Aspirine, corticoïdes, antidépresseurs.
-Infectieuses(chroniques) : Tuberculose, Le cytomégalovirus, candidose.

A/Facteurs endogènes :

1/ facteurs génétiques :

-Gastrite chronique atrophique de type A : Transmission autosomique dominante
-Gastrite chronique Bactérienne à Hp type B : liés à des facteurs génétiques:
➔Le groupe sanguin O
➔L'hypertrophie des cellules donnant une hypergastrinémie et qui se transmet sur le mode autosomique dominante
-Autres : Maladie de crohn gastrique, sarcoïdose.

2/ facteurs immunologiques :

- Ac anti cellules pariétales et Ac anti facteur intrinsèque (retrouvés respectivement dans 90% et 70% des patients porteurs d'une gatsrite chronique Type A)
- Association aux maladies auto-immunes : (thyroidite d'Haschimoto, DID, CBP, Vitiligo)

3/Causes intra-gastriques :

- Role de la stase gastrique
- reflux duodéno-gastrique : effet nocif des sels biliaires et du suc pancréatique.

IV. Classification :

-Classification de Whitehead :[2] Gastrite superficielle / Gastrite atrophique /Gastrite hypertrophique

-Classification de Wyatt et Dixon : [3] Gastrite type A : Gastrite chronique Auto-immune /Gastrite type B : Gastrite chronique Bactérienne/ Gastrite type C : Gastrite chronique Chimique

-Système de Sydney ++++ :

➔Volets : Endoscopique, Anatomopathologique et étiologiques.
➔L'endoscopiste doit en principe fournir à l'anatomopathologiste :
- Les données de l'interrogatoire : Antécédents de chirurgie gastrique, Prise d'AINS
- La topographie des lésions (Diffuse (pangastrite), Antrale, Fundique)
- La description des lésions élémentaires endoscopiques
- La conclusion à une gastrite:
  • Érythémateuse / exsudative/ pseudo-nodulaire
  • Érosive plane, Érosive surélevée, œdème
  • Atrophique, Hémorragique, Par reflux, A gros plis.

➔L'anatomopathologiste doit coter:
L'inflammation,
L'activité : présence de PNN dans l'épithélium,

L'atrophie
La métaplasie intestinale
La présence d'Hp et précision des formes spéciales
*Variables endoscopiques et histologiques sont graduées : Absente, Minime, Modérée, Sévère
-Classification d'OLGA : localisation de l'atrophie score entre 0è4 (stade >3 prédictif de survenue)
-Classification OLGIM est globalement similaire, basée sur le degré et la localisation de la métaplasie.

		CORPS			
	Score d'atrophie	Pas d'atrophie (score o)	Atrophie légère (score 1)	Atrophie modérée (score 2)	Atrophie sévère (score 3)
ANTRE	Pas d'atrophie* (score 0)	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie légère* (score 1)	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie modérée* (score 2)	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	Atrophie sévère* (score 3)	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

** Score incluant l'angle gastrique*

Tableau 1 : Classification OLGA des lésions d'atrophie gastrique prénéoplasiques

VI. Diagnostic positif :

Type de description : gastrite à HP

A/ Clinique :

1.Circonstances de découverte :

Souvent asymptomatique
Symptomatique : **- Syndrome dyspeptique :**

➔ Douleur de type ulcéreuse: épigastrique, à type crampe ou faim douleureuse sans irradiation, rythmée par les repas, avec des réveils nocturne, périodique dans l'année aggravé en période de jeun prolongé (Ramadan) survient quotidiennement pendant plusieurs semaines puis disparait pendant une durée variable pour réapparaitre d'intensité vive.

➔Distension ou tension épigastrique post prandiale
➔Satiété précoce
➔Lenteur de la digestion (dyspepsie motrice)
➔ Éructations, nausées, vomissements
Complications :
➔Hémorragie digestive haute
➔Signes neurologiques (Carence en vitamine B12)

2.Examen physique :

-Souvent : Normal
-Parfois : sensibilité épigastrique ,paleur cutanéo-muqueuse (signes d'anémie)

B/ Paraclinique :

1.Fibroscopie oesogastro-duodénale :

a. Lésions élémentaires endoscopiques : décrites par le « Sydney System »

➔Œdème : aspect opalescent de la muqueuse

➔ Exsudats : dépôts blanchâtres adhérents

➔Pertes de substance : érosion (taille ≤ 5mm) , érosions planes, surélevées ou aspect nodulaire ou varioliforme (gastrite varioliforme lymphocytaire)

➔Hyperplasie des plis du fundus ou de l'antre, ne s'effaçant pas à l'insufflation prolongée.

➔Visibilité anormale des vaisseaux (aspect en fond d'œil) orientant vers une gastrite atrophique.
➔Points hémorragiques
➔Nodules : aspect soit pseudopolypoide, ou nodulaire diffus (gastrite nodulaire à hp)
➔Erythème

> **NB :** Possibilité de muqueuse normale avec signes histologiques (absence de corrélation endoscopique /histologique) ➔recommandé actuellement d'effectuer des biopsies gastriques systématiques en cas d'endoscopie normale ou de muqueuse présentant des modifications mineures à la recherche d'Hp (rôle dans la dyspepsie et la cancérogenèse)

b. Topographie : Diffuse (pangastrite), Antrale, Fundique

c. Modalités de biopsies : Un minimum de cinq biopsies sont recommandées (angle de la petite courbure, petite et grande courbure antrale dans un premier pot, petite et grande courbure du corps dans un autre pot) pour garantir les performances diagnostiques de l'infection et surtout typer les lésions de gastrite (inflammation, atrophie, métaplasie, dysplasie).

d. Colorations vitales spéciales : Meilleur rendement diagnostique

Bleu de méthylène /Rouge Congo /Indigo carmin

B- Examen anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique est la méthode habituelle de détection de H. pylori, par coloration standard ou désormais par des techniques d'immunohistochimie.

C- Biologie :(Pas d'intérêt dans le diagnostic positif)

- NFS : anémie macrocytaire ou ferriprive.

-Recherche d'Hp par moyens non invasifs : sérologies HP , recheche de l'Ag HP…

-Dosage du FI + VIT B12 : diminué voire absent dans la gastrite chronique atrophique fundique

-Pepsine et pepsinogène plasmatique de type i : (Degré d'atrophie fundique) Sérologie : Ac anti cellule pariétales et Ac anti facteur intrinséque (FI).

VII. Diagnostic étiologique :

A. Gastrite chronique bactérienne :

Types de gastrite à *H. pylori*	Synonymes	Endoscopie	Anatomie pathologique	Sécrétion acide	Maladie associée
Non atrophique Gastrite antrale prédominante	Gastrite antrale chronique superficielle Gastrite antrale chronique active	Érythème et/ou exsudat Parfois nodularité antrale Peut-être normale	Inflammation antrale diffuse, fundique modérée ou absente MI rare dans l'antre, absente du fundus	Augmentée	Maladie ulcéreuse duodénale
Pangastrite	Gastrite diffuse chronique superficielle Gastrite diffuse chronique active	Normale, le plus souvent Érythème non spécifique Absence d'ulcère	Inflammation antrale et fundique modérée uniforme Pas de MI	Souvent normale, ou peu diminuée	Probablement aucune Habituellement asymptomatique
Atrophique Gastrite atrophique multifocale	Gastrite chronique atrophique progressive Gastrite chronique atrophique métaplasique	Non spécifique Atrophie parfois Possible ulcère Peut-être normale	Inflammation antrale et fundique MI : focale et extensive dans le temps à partir de la PCA	Diminuée de façon variable	Maladie ulcéreuse gastrique Carcinome gastrique

Tableau II : Les différents types de gastrite chroniques à Helicobacter pylori. D'après [4].

	Topographie particulière	Histologie	Étiologies	Clinique	Aspect endoscopique particulier	Liens
Gastrite auto-immune	Fundus	Infiltrat lymphoplasmocytaire Métaplasie antrale Hyperplasie cellules ECL	Autoanticorps anti-cellules pariétales Maladie de Biermer	Anémie Macrocytose sanguine	Aspect en fond d'œil	*H. pylori* Cancer gastrique
Gastrite à *H. pylori*	Antre Pangastrite	Follicules lymphoïdes Atrophie Activité Métaplasie intestinale	*H. pylori*	Ulcère gastrique ou duodénal Dyspepsie Cancer gastrique	Non spécifique Gastrite - nodulaire antrale (enfant)	Lymphome du MALT Gastrite lymphocytaire Gastrite auto-immune
Gastropathie chimique réactionnelle	Antre Anastomose gastro-intestinale	Hyperplasie fovéolaire Œdème Augmentation du nombre des fibres musculaires lisses du chorion	Gastrectomie Alcool Reflux biliaire AINS		Reflux biliaire Lésions périanastomotiques	*H. pylori*
Gastrite lymphocytaire	Antre Fundus surtout	> 25 LIE pour 100 cellules Infiltrat inflammatoire PNN		Forme sévère : tableau pseudonéoplasique	Gastrite varioliforme Plis hyperplasiques Nodules Érosions	Maladie cœliaque *H. pylori* Lymphomes du MALT Ménétrier
Gastrite granulomateuse		Granulome dans le chorion	Crohn Vascularites Parasitoses Tuberculose Sarcoïdose Corps étrangers Whipple Syphilis	Celle de la pathologie causale		
Gastrite éosinophile		Infiltrat éosinophile : - muqueuse; - musculeuse, - séreuse	Allergie, Crohn, Parasitoses			Gastroentérite à éosinophiles
Gastrite collagène		Bande collagène sous-épithéliale			Aspect varioliforme possible	Colite collagène Maladie cœliaque ?

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; LIE : lymphocytes intraépithéliaux ; MALT : *mucosa associated lymphoid tissue* ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; ECL : *entero-chromaffin-like*.

Tableau III : Principales caractéristiques des gastrites chroniques.

VIII- Diagnostic différentiel :

A.Gastropathie à gros plis :

-Maladie de Ménétrier : Gastropathie hypertrophique géante, rare caractérisée par un épaississement de la muqueuse, due à une hyperplasie de l'épithélium mucosécrétant.

-Gastropathie hypertrophique du syndrome de Zollinger Ellison

-Lymphome gastrique

B.Gastrite pétéchiale ou œdémateuse :

-Gastropathie d'hypertension portale / Syndrome d'ectasie vasculaire antrale

IX- Traitement :

A. Objectifs :

-Soulager la douleur lorsqu'elle existe
- Permettre la cicatrisation des lésions élémentaires en vue d'éviter les complications
- Prévenir l'évolution vers les lésions néoplasiques par éradication de l'Hp
-Traitement de l'étiologie chaque fois que c'est possible

B .Mesures hygiéno-diététiques :

- Arrêt de la consommation alcoolo-tabagique +++
-Arrêt si possible, sinon diminution de la posologie des AINS, aspirine et leur association éventuelle à un anti-sécrétoire gastrique.
- Eviter les aliments épicés, les repas trop gras, les fruits acides qui retardent la vidange gastrique.

C.Traitement étiologique :

1/Gastrite à HP :

- Éradication Hp puis Contrôle d'éradication: Histologie ou surtout par le Test respiratoire à l'urée après 4 semaines :- Arrêt des antibiotiques depuis 1 mois
- Arrêt des IPP depuis 2 semaines sinon faux négatifs ++

2/ Gastrite chronique AUTOIMMUNE

-Il n'a pas de traitement étiologique de l'anémie de Biermer.
-La vitaminothérapie B12 est une supplémentation : - Injection IM de Vit B12 1000ug/jour pdt 10j , puis /mois à vie
-Supplémentation en fer en cas de carence associée
-Si Hp + : éradiquer

3/ Gastrite lymphocytaire

-Eradication si Hp +
-Traitement anti-sécrétoire (IPP) ou par des anti-acides peut améliorer les symptômes
-En cas d'échec, la corticothérapie a permis la régression histologique des lésions dans certains cas, mais le plus souvent avec une rechute à l'arrêt du traitement

3/ Gastrite granulomateuse

Etiologique
Idiopathique : IPP, corticothérapie

4/ Gastroenterite à eosinophiles :

Le traitement de la gastroentérite à éosinophiles fait appel aux corticoïdes (prednisolone 20 à 40 mg/j pendant 15 jours) et s'avère le plus souvent efficace avec cependant la possibilité d'une corticodépendance. En cas de corticorésistance, le cromoglicate disodique et les antihistaminiques ont été proposés.

X- Evolution- Surveillance :

-Étapes successives de développement du cancer de type intestinal selon la séquence :
Gastrite➔atrophie➔métaplasie intestinale➔dysplasie➔cancer
-Intérêt de surveiller les lésions précancéreuses , surtout celles à haut risque.

Conclusion :

➔La découverte de l'Hp et de son rôle pathogène a permis de redéfinir et de reclasser les altérations diffuses de la muqueuse gastrique.
➔Le Sydney System a permis une meilleure collaboration entre gastroentérologues et anatomopathologistes.
➔ Une faible corrélation anatomo- endoscopique +++ qui donne au diagnostic histologique toute son importance et incite à faires des biopsies systématiques
➔La gastrite chronique la plus fréquente est la gastrite à Hp dont l'évolution spontanée est dominée par le lymphome du MALT et le spectre de l'adénocarcinome gastrique. De ce fait, l'éradication d'Hp doit être systématique à tous les stades de la maladie.

Abréviations :

HP : Helicobacter pylori

Référence :

(1).Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996;20:1161–81.
(2).Whitehead R, Truelove SC, Gear MW. The histological diagnosis of chronic gastritis in fibre optic gastroscope biopsy specimens. J Clin Pathol 1972;25:1–11.
(3).Wyatt JI, Dixon ME. Chronic gastritis. A pathogenic approach. J Clin Pathol 1988;154:113–24.
(4).Jean-Dominique de Korwin : Professeur des Universités, praticien hospitalier. Muriel Frédéric : Praticien hospitalier. Service de médecine Interne H, CHU-Hôpital Central, 29, Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy cedex, France.

Service d'HGE	**CAT devant une Dyspepsie**	CHU HASSAN II FES

I. Introduction :

-La dyspepsie est un ensemble de symptômes provenant du tube digestif supérieur, dont le symptôme principal est une douleur ou un inconfort récidivant ou chronique de la région épigastrique .
-Elle peut être décrite comme une douleur, une brûlure, une crampe, un ballonnement, une digestion lente ou encore une impression de satiété précoce.
- En 2016, les critères de **Rome IV** [1]et l'association américaine de gastro-entérologie définissent la dyspepsie comme un ou plusieurs des 4 symptômes suivants:

- réplétion postprandiale (syndrome de détresse postprandiale)
- satiété précoce (incapacité à finir un repas de taille normale)
- douleur épigastrique
- brûlure épigastrique

-La physiopathologie potentielle des troubles gastro- intestinaux et reconnaît désormais la contribution possible de phénomènes tels que l' inflammation, les modifications du microbiote intestinal et altération du cerveau à la pathogenèse des symptômes [2].
-La prise en charge thérapeutique de la dyspepsie fonctionnelle est difficile. Des traitements spécifiques dirigés contre un mécanisme physiopathologique particulier sont envisageables.

II. Épidémiologie :

-La prévalence de la dyspepsie d'environ 10 à 30 %, tandis que la dyspepsie fonctionnelle représenterait 5 à 20% de la population générale [3].
- La dyspepsie fonctionnelle est associée à une diminution de la qualité de vie, une souffrance psycho-sociale et à une diminution de la productivité au travail.
-Les facteurs favorisant la survenue d'un syndrome dyspeptique est la présence d'Helicobacter pylori, la prise d'AINS ou d'opioïdes, l'âge, le sexe féminin. De manière étonnante, le tabac comme la consommation d'alcool ont un lien marginal avec le syndrome dyspeptique. Il existe un chevauchement important avec le syndrome de l'intestin irritable et le reflux gastro-oesophagien, dont les symptômes peuvent parfois être confondus.

III. Physiopathologie : multifactorielle :

1- Vidange gastrique retardée :

Traditionnellement, on pensait que la vidange gastrique retardée est l'un des principaux acteurs de la physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle, Diverses études ont rapporté une prévalence de retard vidange gastrique allant de 20% à 50% chez les sujets souffrant de dyspepsie.Une source de grande confusion clinique et thérapeutique entre le chevauchement de la symptomatologie entre le sous-type SDP de dyspepsie et de gastroparésie dite idiopathique.[4]

2-Anomalies sensitivomotrices :

➔Hypomotilité antrale.
➔Troubles du rythme de la contraction gastrique.
➔Altération de la motricité duodénojéjunale.

➔Troubles de la compliance gastrique expliqueraient la sensation de satiété précoce et la perte de poids observées chez certains malades. Les mécanismes à l'origine de ces troubles moteurs sont inconnus, l'intervention possible des systèmes sympathiques et parasympathiques n'ayant pas été confirmée pour l'instant par de larges études. [5]

3-Hypersensibilité gastrique :

Une hypersensibilité à la distension gastrique a été documentée chez 34% des patients atteints de dyspepsie fonctionnelle et associée à douleur épigastrique postprandiale, éructations et perte de poids. [6]

4-Hypersensibilité duodénale à l'acide :

-Corrélation entre une incapacité à terminer un repas et des valeurs de pH duodénaux plus faibles. Il n'est pas clair si l'exposition à l'acide duodénal provoque des symptômes directement via récepteurs duodénaux et nerfs sensitifs ou indirectement par des changements de rétroaction dans l'estomac proximal fonction. [6]

5-Sensibilité duodénale aux lipides :

-Les symptômes dyspeptiques sont généralement induits par la consommation d'aliments gras. En dyspepsie fonctionnelle, contrairement au contrôle sujets, une perfusion intraduodénale de lipides a sensibilisé l'estomac à la distension et a provoqué des symptômes de plénitude, d'inconfort et de nausée. L'implication de la cholécystokinine dans cette réponse est suggérée par la capacité de l'antagoniste des récepteurs CCK, le desloxiglumide, à prévenir la dyspepsie induite par les lipides et la distension symptômes. [7]

6-Dyspepsie fonctionnelle post-infectieuse :

Il a été démontré que l'infection à Giardia lamblia provoque une hypersensibilité viscérale et retarde la vidange gastrique ➔Inflammation et activation immunitaire.[8]

7-Infection à Helicobacter pylori :

-L'hélicobacter pylori est à degré variable un facteur causal ou associé à plusieurs affections responsables de dyspepsie.
-Les principales associations de causalité reconnues sont les ulcères, duodénaux et gastriques, ainsi que le lymphome-MALT.
- L'infection à l'hélicobacter pylori est toujours associée à une gastrite chronique antrale, mais la dyspepsie ne peut être formellement imputée à cette gastrite, car >70% des porteurs de l'hélicobacter pylori sont asymptomatiques. Cependant chez certains patients, l'éradication permet la résolution des symptômes.

IV. Démarche diagnostique :

➔Critères de **Rome IV** Dyspepsie fonctionnelle se définit par présence au moins un des symptômes suivants :

-Plénitude postprandiale gênante
-Satiété précoce
- Douleur épigastrique
-Impact sur les activités quotidiennes
-Pendant les 3 derniers mois
-Début des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic
- Absence de lésion structurelle ou de cause

➔La **sous classification** de la dyspepsie fonctionnelle englobe 2 sous types selon le rapport des symptômes :

a-Syndrome de détresse post prandiale(SDP) :1 ou 2 critères suivants

-Plénitude post prandiale invalidante
-Satiété précoce empêchant le patient de terminer le repas de taille ordinaire.
-Au moins 3 jours par semaine
-Dans les 30 min après un repas

b-Syndrome de douleur épigastrique (SDE) :1 ou 2 critères suivants : douleur épigastrique, brulure épigastrique (Au moins 1 jour par semaine)

c-SDP et SDE : Ballonement, nausées ou éructions post prandiaux

-Soutiennent de diagnostic de dyspepsie fonctionnelle
-Communs aux 2 syndromes
-En cas de vomissements considérer un autre diagnostic

1.Interrogatoire :

-Age
-Notion de perte 10 % du poids habituel
-Anorexie
-Hémorragie digestive haute ou basse
-Vomissements persistants
- Dysphagie progressive
-Odynophagie
-ATCD familiaux : cancer gastro-duodénal
-Chirurgie gastrique antérieure
-Prise chronique d'AINS
-Anémie ou carence martiale inexpliquée
-Origine ethnique (Japon, Portugal)
-L'interrogatoire doit également être l'occasion de rechercher un éventuel trouble psychiatrique sous-jacent, non exprimé spontanément par le patient, comme un syndrome anxio-dépressif.

2.Examen physique :

Quant aux renseignements tirés de l'examen clinique, ils sont habituellement pauvres. Il faut cependant systématiquement effectuer un examen clinique complet à la recherche notamment

d'une masse abdominale, d'adénopathies, d'un ictère et de signes en faveur d'une hémorragie digestive.

3.Examens complémentaires :

1.Bilan biologique :

-NFS à la recherche d'une anémie
-CRP à la recherche d'un syndrome inflammatoire
-Ionogramme sanguin
-Bilan hépatique (l'origine hépato-biliaire)
-Bilan phosphocalcique : une hypo ou hypercalcacémie
-Glycémie à jeun

2.Fibroscopie oesogastro-duodénale :

C'est l'examen de choix avec une sensibilité (92%) et une spécificité (99%) élevées pour le diagnostic des principales lésions organiques causant une dyspepsie.[1,9,10,11]

Les anomalies découvertes à l'endoscopie sont: Ulcères gastriques,Ulcères duodénaux,Oesophagites par reflux,Cancers gastriques.

Faire des biopsies selon le protocole de sydney.

3.Recherche d'hélicobacter pylori par test non invasifs:

Soit en demandant un test respiratoire ou la recherche d'Ag dans les selles.

4.pH-métrie œsophagienne :

La pH-métrie doit être réservée aux cas difficiles, lorsqu'il persiste un doute diagnostique entre reflux gastro-oesophagien et dyspepsie, après un traitement par IPP bien conduit et en l'absence de lésions peptiques évidentes à l'endoscopie. [12]

V. Traitement :

1-Mesures de prévention :

-Le tabagisme et l'abus d'alcool sont des facteurs favorisant et aggravant toutes les maladies causant une dyspepsie.
-La prise chronique d'AINS, y compris les salicylés, favorise la survenue d'ulcères gastriques et duodénaux chez 10-30% des utilisateurs réguliers.
- Les sujets à haut risque sont les personnes âgées (>65 ans) et celles ayant un antécédent d'ulcère gastroduodénal, d'hémorragie digestive ou de maladie cardio-vasculaire

2-Traitement médical :

a-Antidépresseurs :

Anti-dépresseurs faible dose (syndrome douloureux épigastrique) :

-Effet sur manifestations anxio-dépressives

-Effet analgésique central (amélioration sommeil)

-Réduction de la sensibilité viscérale

b-Éradication d'HP :

-L'éradication de H pylori entraîne une amélioration faible (10 %) mais significative des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle.

c-Agents prokinétiques :

-Les agents prokinétiques existants, dont le cisapride, la dompéridone et l'itopride, ont tous été testés dans la dyspepsie fonctionnelle et se sont avérés plus efficaces que le placebo.

-Le métoclopramide n'est pas recommandé de manière systématique en raison de son efficacité incertaine et de ses effets secondaires (notamment la dyskinésie tardive irréversible).

-Quelques points à noter **: Pour le traitement empirique de la dyspepsie non investiguée :**

- Les IPP sont plus efficaces que les antacides.
- Les IPP sont plus efficaces que les antagoniste H2.
- Les IPP, les antagonistes H2 et les prokinétiques sont plus efficaces que le placebo.
- Les IPP sont plus efficaces sur les symptômes de reflux que sur la douleur épigastrique.
- La place des antacides de contact n'est pas claire (manque d'étude sur le moyen terme) et leur utilisation n'est pas aisée (minimum 4 prises/j) ; leur efficacité est généralement comparable à celle du placebo.

Pour le traitement de la dyspepsie non ulcéreuse (investiguée par OGD) :

- Les prokinétiques sont plus efficaces que le placebo : Seule la dompéridone est recommandable du point de vue de son profil d'effets indésirables, la prise régulière ou ponctuelle de métoclopramide étant grevée d'effets extrapyramidaux ou de dyskinésie tardive [13].
- Les antagonistes H2 sont plus efficaces que le placebo
- Les IPP sont plus efficaces que le placebo.
- bismuth et sucralfate ne sont pas plus efficaces que le placebo

Conclusion :

La dyspepsie fonctionnelle est un syndrome fréquent, complexe, hétérogène, avec différentes anomalies physiopathologiques sous-tendant différents profils symptomatiques

Les mécanismes physiopathologiques peuvent agir pour générer une grande variété de symptômes. Actuellement, les options thérapeutiques disponibles dans le traitement de la dyspepsie fonctionnelle sont limitées, mais des traitements dirigés contre le mécanisme

physiopathologique sous-jacent semblent représenter l'approche idéal.

-L'état des connaissances actuelles au cours de la dyspepsie fonctionnelle confirme l'importance de tels traitements chez des patients sélectionnés de manière appropriée. Ainsi, dans le but d'obtenir des prises en charge plus efficaces, une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques sous-jacents et l'identification des populations cibles à l'aide de ces explorations semble légitime.

Référence :

(1). Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Fonctional GI Disorders. 2016 May; 150:p1380-1492.
(2).Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. Gastroenterology, 2016 Feb 18. pii: S0016-5085(16)00219-5. April 2018 (3).Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. World J Gastroenterol 2006;12:2661–2666.
(4).Barnett JL, Behler EM, Appelman HD, Elta GH. Campylobacter pylori is not associated with gastroparesis. Dig Dis Sci., 1989; 34: 1677–80.
(5).Thumshirn M, Camilleri M, Saslow SB, Williams DE, Burton DD, Hanson RB. Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of Helicobacter pylori infection and vagal function. Gut, 1999; 44: 55–64.
(6).Dent J. Definitions of reflux disease and its separation from dyspepsia. Gut, 2002; 50(suppl4): IV17–IV20.
(7).Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non- ulcer.
(8).Stanghellini V, De Ponti F, De Giorgio R, Barbara G, Tosetti C, Corinaldesi R. New developments in the treatment of functional dyspepsia. Drugs, 2003; 63: 869–92.
(9).Lon RPH, Walker MM. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection.BMJ 2001; 323:920-2
(10).Delaney B, Ford AC, Forman D et al. Initial management strategies for dyspepsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD001961
(11).Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ; European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection -the Maastricht IV / Florence Consensus Report. Gut. 2012 May;61(5):646- 64.
(12).Wu HC, Tuo BG, Wu WM et al. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients ant the influence of age, sex and Helicobacter pylori infection. Dig Dis Sci. 2008 Oct;53(10) :2650-6.
(13).Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev.2206 Oct 18 ;(4) :CD001960.

Orientation diagnostique devant des vomissements chroniques

I. Introduction :

-Les vomissements sont des contractions cycliques, violentes, de la musculature abdominale, du diaphragme et des muscles respiratoires qui conduisent au rejet brutal par la bouche du contenu gastrique.
-Les vomissements sont considérés comme chroniques lorsqu'ils durent plus de 7 jours, pouvant alors retentir sur l'état nutritionnel du malade.
-Ils posent un problème diagnostique et thérapeutique lorsque le bilan habituel, digestif et extradigestif, est négatif, ne retrouvant pas leurs principales causes, notamment digestives.
-La prise en charge thérapeutique repose sur le traitement de la cause lorsque celle-ci a pu etre identifiée, et la prise en charge nutritionnelle si besoin. Elle repose également en première intention sur les anti-emetiques et les prokinetiques.

II. Physiopathologie:

-Pour qu'un vomissement se produise, il faut que le pylore étant fermé, le cardia s'ouvre le diaphragme et les muscles de la paroi abdominale se contractent brusquement.

-Ces contractions sont la conséquence d'un arc réflexe complexe avec : stimulation initiale, voies afférentes, intégration du message, coordination, voies efférentes.

-**Mécanismes :**

➔Le réflexe de vomissement est un phénomène somato-viscéral intégré dont les mécanismes sont loin d'être parfaitement compris.

➔Les éléments les plus importants sont :

*le « centre » du vomissement, situé dans la substance réticulée du tronc cérébral, prés des centres contrôlant la respiration et la salivation, mais qui reste mal individualisé ; un de ses rôles importants est la coordination des phénomènes moteurs des vomissements.

*la zone chémoréceptrice située dans le plancher du 4éme ventricule (area postrema).

*le nerf vague.

➔Le centre de vomissement est activé directement par des afférences viscérales ou splanchniques, par des afférences passant par la zone chémoréceptrice de l'area postrema et également par des stimulations corticales et labyrinthiques.

➔L'area postrema, très richement vascularisée, non protégée par la barrière hématoencéphalique, est sensible aux stimulus provenant de la circulation sanguine et du liquide céphalorachidien, ainsi qu'aux stimulations viscérales passant par le vague.

➔Les informations transmises par les afférences vagales proviennent de chémorécepteurs situés dans la muqueuse du tractus digestif supérieur et de mécanorécepteurs activés par la contraction ou la distension intestinale.

➔Les afférences vagales hépatiques pourraient être stimulées en présence de « toxines » passant par le système porte. Au niveau périphérique, les neurotransmetteurs impliqués sont la sérotonine synthétisée par les cellules entérochromaffines de la muqueuse intestinale et la cholécystokinine.

➔L'area postrema contient de nombreux neurotransmetteurs impliqués dans le phénomène de vomissements. Les principaux sont la dopamine, la sérotonine, la norépinéphrine,

l'histamine, l'acide gamma-aminobutyrique, la substance P, les enképhalines, l'angiotensine II et l'arginine vasopressine

III. Etiologies :

Principales causes des vomissements chroniques chez l'adulte :

➔Obstruction mécanique du tube digestif supérieur :

-Ulcère ou cancer gastrique
-Sténose pylorique ulcéreuse
-Cancer pancréatique envahissant le duodénum
-Pseudo-kyste pancréatique compressif

➔Obstruction mécanique grêlique ou colique :

-Carcinome grêlique ou colique
-Carcinose péritonéale
-Maladie de Crohn
- Sténose radique
-Sténose secondaire à une ulcération induite par les AINS
-Adhérences, brides
-Invagination
-Hernies
-Volvulus

➔Causes neurologiques :

-Hypertension intra-crânienne (tumorale ou non),
-Epilepsie
-Syndrome labyrinthique
-Migraine

➔Causes médicamenteuses et toxiques :

Colchicine, théophylline, digitaliques, levodopa, bêtabloquants, opiacés, quinine, salicylés, antibiotiques dont érythromycine, antimitotiques, dérivés de l'ergot de seigle, nicotine, antiinflammatoires non stéroïdiens

➔Vomissements liés à la grossesse :

Vomissements du 1er trimestre, hyperemesis gravidarum, môle hydatiforme

III. Diagnostic positif :

A/Clinique :

1/Interrogatoire :

- L'âge, le sexe (féminin : faisant évoquer une grossesse surtout chez une femme en âge de procréation ou des vomissements psychogènes chez des femmes avec un contexte psychologique particulier).
- Les antécédents médicaux, chirurgicaux.
- La prise de médicaments.
- Des cas similaires dans l'entourage.
- Terrain psychologique particulier (Tableau I) [1]

Le malade doit répondre à **tous** les critères suivants au cours des 3 mois précédant la consultation :
• Au moins un épisode de vomissement hebdomadaire
• Absence d'argument pour un trouble du comportement alimentaire
• Absence de maladie psychiatrique caractérisée
• Absence d'argument pour des vomissements provoqués
• Pas de consommation chronique de cannabis
• Bilan étiologique négatif éliminant notamment une atteinte du système nerveux central ou une maladie métabolique
• Durée globale d'évolution de la symptomatologie supérieure à 6 mois

Tableau I : Critères de définition des vomissements fonctionnels selon Rome III

a/ Les caractères des vomissements :

-Date de début, Spontanés ou provoqués, Minimes, abondants ou en jet , Aigus ou chroniques , Leur nombre dans la journée, Leur périodicité, leur rythme...

-Leur relation avec les repas :

➔ Le matin à jeun : surtout chez les femmes enceintes ou chez les éthyliques.

➔ Après les repas : les vomissements post-prandiaux tardifs (survenant plus de 30 min après le repas) orientent vers une obstruction gastro-duodénale (syndrome de sténose anto-pylorique).

➔ Au cours des repas : ils orientent vers une cause psychogène.

- Facteurs influençant les vomissements : alimentation, changement de position...

b/ Le contenu des vomissements :

-Alimentaires : survenant tardivement après les repas, contenant des aliments partiellement digérés, nauséabonds, ces vomissements orientent vers une sténose pylorique ou duodénale.
-Fécaloïdes : ils orientent vers une occlusion colique ou une fistule gastro-colique.
-Les vomissements de liquide clair et acide donnant la sensation de brûlure œsophagienne : c'est la pituite du suc gastrique.
- Les vomissements bilieux : se distinguent par leur couleur jaune-verdâtre et leur goût amer.

Ils traduisent un reflux anormal de bile dans l'estomac puis dans l'œsophage.

c/ Les signes associés :

Ils peuvent être prédominants dans certaines causes de vomissements : Douleurs abdominales, Diarrhée,Myalgies, syndrome grippal, Vertiges, céphalées, photophobie, Troubles de conscience, Fièvre...

2/Examens clinique : L'examen est un temps essentiel :

-Il recherche un clapotage à jeun : c'est la mobilisation d'un patient à jeun, en décubitus dorsal, et qui entraîne un bruit semblable aux mouvements d'eau dans une bouteille, témoignant d'une stase gastrique.
- Il doit être complet, incluant l'examen neurologique (conscience+++) et vestibulaire.
-Il permet d'apprécier le retentissement des vomissements sur l'état général.

- Il recherche les complications des vomissements :
➔**Signes de déshydratation:** sécheresse buccale, pli cutané, tachycardie, hypotension artérielle, oligurie.
➔**Syndrome de Mallory-Weiss** : des hématémèses survenant, généralement, à la fin de vomissements, causées par des fissurations cardiales secondaires aux vomissements répétitifs (diagnostic endoscopique).
➔**Broncho-pneumopathie d'inhalation** surtout s'il existe des troubles de déglutition ou de conscience.
➔**Une rupture de l'œsophage** : c'est une complication exceptionnelle

3/Examens complémentaires :

-Les examens complémentaires sont demandés en fonction de l'orientation diagnostique :
-Ionogramme et créatinémie : à la recherche d'insuffisance rénale et des déficits en électrolytes.
-Calcémie : à la recherche d'une hypercalcémie
-Bêta HCG : chez les femmes en âge de procréer.
-ASP : à la recherche de niveaux hydro aréiques.
-Endoscopie digestive haute.
- D'autres examens sont demandés en fonction des signes d'accompagnement.

Référence :

(1).Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006;130:1466-79.

CAT devant une gastroparésie

I. Introduction :

-La gastroparésie est un trouble fonctionnel digestif défini par un ralentissement de la vidange gastrique en l'absence de tout obstacle mécanique organique [1].
- Les symptômes cardinaux sont la nausée, les vomissements, la plénitude post-prandiale et la satiété précoce.
-Les principales causes de gastroparésie sont la maladie diabétique de type 1 ou 2 et les séquelles de la chirurgie oesogastrique.
-Le problème est surtout thérapeutique car les agents pharmacologiques ont une efficacité inconstante notamment sur le long terme.

II. Épidémiologie :

-La prévalence de la gastroparésie était mal connue et estimée à 2-3 % de la population générale [2].
-Une étude américaine récente menée en population générale a estimé la prévalence de la gastroparésie à 0,16 % [3].
-Les études de population montrent qu'1 à 5 % des patients diabétiques développent une gastroparésie [3,4].
-Le risque de développer une gastroparésie est 4 fois plus fréquente dans le diabète de type 1 que le type 2. -L'ancienneté du diabète ne semble pas jouer de rôle, par contre le sexe féminin, le déséquilibre du diabète et la présence d'une neuropathie périphérique sont des facteurs de risques reconnus [4].

III. Diagnostic positif :

A. Clinique :

Interrogatoire :

-Age , sexe ,

-Prise médicamenteuses : anticholinergique, opioïdes, antidépresseurs notamment tricycliques, phénothiazines, L-Dopa, anticalciques, hydroxyde d'alumine

-ATCD Médicaux : Diabete type 1 ou 2, Hypothyroidie, Dénutrition, trouble de comportement alimentaire

-ATCD chirurgicaux : chirurgie oeso-gastrique

-ATCD toxiques : Alcool , tabac , consommation cannabis

Signes fonctionnels :

- La sensation de plénitude gastrique
- La satiété précoce,
- Les nausées et les vomissements,
- Ballonement

-Une douleur abdominale souvent médiane épigastrique ou péri-ombilicale plus rarement sous-ombilicale ,volontiers quotidienne, parfois permanente, elle est nocturne

-Le déclenchement ou l'aggravation de la symptomatologie par la prise alimentaire renforcent la suspicion diagnostique.

-Reflux gastro-oesophagien mal contrôlée par un traitement antisécrétoire .

-La dernière situation est la découverte d'un bézoard gastrique lors d'une endoscopie digestive haute.

Dr. DEHOU LOUBNA

-Perte de poids

Signes physiques :

-Souvent normal

-Peut trouver : des épigastralgies , dénutrition …

B.Paraclinique :

➔Il existe 3 méthodes diagnostiques validées pour faire le diagnostic de gastroparésie [5]. Ces tests sont indiqués après l'échec d'une première ligne de traitement et après la réalisation d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies gastriques éliminant une infection par Helicobacter Pylori.

1.La scintigraphie gastrique sur 4 heures :

-C'est le test de référence [6,7].

-Elle consiste à mesurer à l'aide d'une gamma-caméra la décroissance de la radioactivité dans l'aire gastrique après l'ingestion d'un repas isotopique standardisé (255 Kcal, pauvre en graisse avec un blanc d'œuf).

-La radioactivité mesurée dans l'aire gastrique est proportionnelle au volume du repas restant. Une mesure horaire sur une durée de 4 heures est recommandée [6,7].

-L'évaluation à la première heure sert au diagnostic de vidange gastrique accélérée (dumping syndrome) et celles réalisées aux 2e et 4e heures servent au diagnostic de gastroparésie.

-Le marqueur le plus reproductible est le temps de rétention à 4 heures qui doit être inférieur à 10 %. Cette méthode est reproductible mais irradiante, et donc déconseillée chez les femmes enceintes ou à risque de grossesse. De même, une répétition des examens est difficile avec cette méthode.

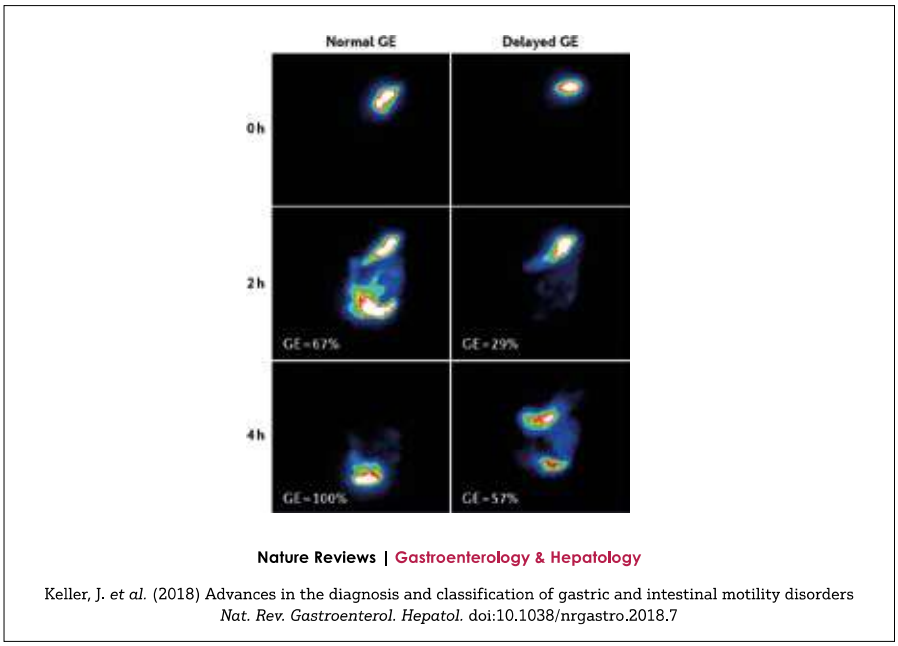


Figure 1 : Exemples de vidanges gastriques évaluées par scintigraphie gastrique [8].

2.La vidange gastrique par test respiratoire au carbone 13 :

- C'est une alternative à la scintigraphie, non invasive et validée [8].
-Elle utilise un repas marqué avec du carbone 13(l'acide octanoïque et le spirulina platensis), isotope stable du carbone 12. Mélangés au jaune d'œuf, ils quittent l'estomac à la même vitesse que les solides. Après absorption dans le duodénum, ils sont finalement métabolisés et le C13 excrété dans l'air expiré sous forme de 13CO2.
-Test simple, sûr, peu coûteux et non irradiant. Des mesures répétées peuvent être réalisées sans risque.
-Ses résultats sont corrélés à ceux de la scintigraphie gastrique aux solides [9].
-Limites : artefacts possibles en cas de malabsorption intestinale ou de maladies hépatiques et pulmonaires.

3. La smartpill® :

-Moyen non invasif pour mesurer la vidange gastrique. (figure 2)
-C'est une capsule à usage unique, non digestible qui est ingérée puis vidangée de l'estomac par les phases III antro-duodénales avec les particules indigestibles.
-Elle permet une mesure du pH, de la pression et de la température le long du tractus gastro-intestinal, les variations de pH servant à la détermination des temps de transit gastrique, grêlique et colique.

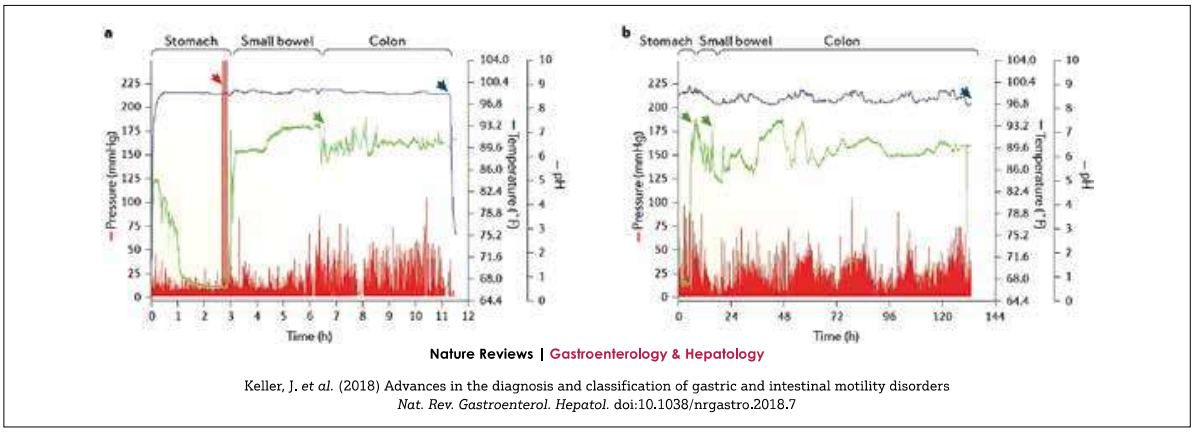


Figure 2 : Exemple d'enregistrement par Smartpill® [8].

4.L'IRM et l'échographie :

-Peuvent également être utilisées en recherche clinique, mais il s'agit de techniques peu accessibles et il est parfois difficile de différencier au sein de la cavité gastrique le repas test des sécrétions gastriques.

IV. Etiologies :

1.Gastroparésie par atteinte neurologique :

-Post-chirurgie (vagotomie)
-Diabète
-Médicaments (anticholinergique, opioïdes, antidépresseurs notamment tricycliques, phénothiazines, L-Dopa, anticalciques, hydroxyde d'alumine)
-Infections (virus Epstein-Barr, virus varicelle-zona, trypanosoma cruzi)

-Sclérose en plaques
-Accident vasculaire cérébral

2.Gastroparésie par atteinte myogène :

- Sclérodermie
- Polymyosite
- Amylose
- Dystrophie musculaire progressive

3.Autres

-Syndrome de Zollinger Ellison
-Lésions radiques gastro-intestinales
-Anorexie mentale, dénutrition - Hypothyroidie

4.Gastroparésie idiopathique

V. Traitement:

1.Objectifs :

-Améliorer la qualité de vie
-Soulager les symptomes

2.Traitement médical :

➔Premiere intention :

Mesures hygieno-dietétique :

-Arrêt si possible des traitements responsables
- Régime pauvre en graisse, pauvre en fibre
- Fractionner les repas •
- Equilibrer le diabète
- Traiter la constipation (rétrocontrôle viscèro-viscèral)
-Compléments nutritionnels oraux si besoin

Médical :

-Le métoclopramide :

➔un antagoniste du récepteur dopaminergique D2 et exerce des effets prokinétique et antiémétique. Effetssecondaire : syndrome extra-pyramidal pouvant aller jusqu'à la dyskinésie [10].

-La dompéridone :

➔Un antagoniste périphérique du récepteur dopaminergique D2.
➔Il est recommandé de le donner à la dose minimale efficace pour une durée la plus courte possible.
➔Risque : Allongement du QT

-L'érythromycine :

➔C'est un antibiotique ayant la particularité d'être, à faible dose, un agoniste du récepteur à la motiline. ➔ Il stimule l'apparition de phases III antro-duodénales, accélérant ainsi la vidange gastrique.

➔Risque : Allongement du QT et de torsade de pointe.

➔Traitement médicamenteux de 2e intention :

-Le prucalopride :

➔C'est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT4 dont l'indication est la constipation chronique.

➔L'efficacité sur l'accélération de la vidange gastrique chez des patients gastroparétiques, s'accompagnant d'une amélioration symptomatique [11].

➔Le principal problème de ce traitement : C'est un traitement Hors AMM

3.Traitement endoscopique et chirurgical :

a.La stimulation électrique gastrique :

- Elle consiste à implanter 2 électrodes dans la paroi antrale de la grande courbure de l'estomac.
- Les mécanismes de son efficacité ne sont pas connus, mais ne passent pas par une accélération de la

vidange gastrique.

-Elle permettait une amélioration symptomatique avec un rapport coût efficacité positif [12].

-Actuellement, ce traitement n'est disponible que dans des centres experts et n'est pas remboursé (coût du dispositif médical supérieur à 10 000 €)

b.L'injection de toxine botulique :dans le pylore n'a pas montré son efficacité .

c. La pyloromyotomie par voie endos- copique (G-POEM) :

- La technique consiste en une incision muqueuse en amont du pylore, puis à la réalisation d'un tunnel par dissection.
- Ce tunnel permet la réalisation d'une pyloromyotomie remontant sur la musculeuse antrale.
- Le tunnel est ensuite fermé par des clips.
- Amélioration symptomatique de la qualité de vie et également de la vidange gastrique [13].

4. Prise en charge nutritionnelle :

-Pas d'essais comparatifs mais quelques règles de bon sens

-Privilégier nutrition entérale vs parentérale

-Préférer le site post pylorique que prépylorique

-Privilégier sonde naso-jejunale au départ avant d'envisager une NE part jejuno-stomie

➔Quand ?

- Si perte de plus de 10% du poids / 6 mois

➔Comment ?

- Formules polymerique standard
- 1.0–1.5 cal mL−1
- Débuter avec débit plutot bas (25–50 mL h−1)
- Poursuivre avec débit plus élevés (+10–25 mL h−1 toutes les 4-12h)

➔Quand arreter ?...

Conclusion :

- Les principales causes de gastroparésie sont la maladie diabétique et les séquelles de la chirurgie oeso-gastrique. La gastroparésie est fréquemment idiopathique.
- Chez le diabétique, la gastroparésie interfère avec le bon équilibre du diabète.
- Le diagnostic de gastroparésie est affirmé par une étude de la vidange gastrique.
- Le traitement doit être graduel et n'est pas dénué d'effets secondaires.
- Le recours aux techniques endoscopiques/chirurgicales ne peut s'envisager que dans le cadre de RCP au sein de centres expert.

Référence :

(1).Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association medical position statement: diagnosis and treatment of gastro- paresis. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5):1589-91. (2).Horowitz M, Su YC, Rayner CK, Jones KL. Gastroparesis: prevalence, clinical signi- ficance and treatment. Can J Gastroen- terol. 2001 Dec;15(12):805-13.
(3). Syed AR, Wolfe MM, Calles-Escandon J. Epidemiology and Diagnosis of Gastro- paresis in the United States: A Popula- tion-based Study. J Clin Gastroenterol. 2019 May 22.
(4). Choung RS, Locke GR, 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd, et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. Am J Gastroenterol. 2012 Jan;107(1):82-8. (5).Fox MR, Kahrilas PJ, Roman S, Gyawali CP, Scott SM, et al. Clinical measurement of gastrointestinal motility and function: who, when and which test? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Sep;15(9):568-79. (6).Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, Hasler WL, Lin HC, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. J Nucl Med Technol. 2008 Mar;36(1):44-54.
(7).Szarka LA, Camilleri M, Vella A, Burton D, Baxter K, et al. A stable isotope breath test with a standard meal for abnormal gastric emptying of solids in the clinic and in research. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Jun;6(6):635-43 e1.
(8).Keller J, Bassotti G, Clarke J, Dinning P, Fox M, et al. Expert consensus document: Advances in the diagnosis and classifi- cation of gastric and intestinal motility disorders. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 May;15(5):291-308.
(9). Chew CG, Bartholomeusz FD, Bellon M, Chatterton BE. Simultaneous 13C/14C dual isotope breath test measurement of gastric emptying of solid and liquid in normal subjects and patients: compa- rison with scintigraphy. Nucl Med Rev Cent East Eur. 2003;6(1):29-33.
(10).Al-Saffar A, Lennernas H, Hellstrom PM. Gastroparesis, metoclopramide, and tardive dyskinesia: Risk revisited. Neuro- gastroenterol Motil. 2019 May 2:e13617.
(11).Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, Andrews CN, Papathanasopoulos A, et al. Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. Am J Gastroenterol. 2019 Aug;114(8):1265-74.
(12). Ducrotte P, Coffin B, Bonaz B, Fontaine P, Des Varannes SB, et al. Gastric Electrical Stimulation Reduces Refractory Vomiting in a Randomized Cross-Over Trial. Gastroenterology. 2019 Oct 21.
(13).Zhang H, Zhang J, Jiang A, Ni H. Gastric peroral endoscopic myotomy for gastro- paresis: A systematic review of efficacy and safety. Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug - Sep;42(7):413-22.

Dr. DEHOU LOUBNA

CAT devant les lymphomes gastriques

I. Introduction :

-Les lymphomes gastriques sont des lymphomes non-Hodgkiniens, qui se développent à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuse.
-Ce tissu est normalement absent dans l'estomac, mais il peut apparaître lors d'une infection chronique, notamment par **Helicobacter pylori** : Il s'agit le plus souvent de **lymphomes à petites cellules B**
- Le deuxième type de lymphomes le plus souvent retrouvé dans l'estomac correspond aux **lymphomes à grandes cellules B**, qui peuvent survenir de novo ou bien suite à une transformation des lymphomes à petites cellules B.
-Le diagnostic des lymphomes gastriques repose sur l'analyse anatomo-pathologique et immuno-histochimique des biopsies gastriques
-Le traitement de première intention avec ou sans **Helicobacter pylori** identifié , est l'antibiothérapie d'éradication de la bactérie.
-Prise en charge multidisciplinaire : gastro-entérologue ,chirurgien et oncologue

II. Epidémiologie :

-Les lymphomes gastriques sont des tumeurs rares,
-Ils représentent moins de 5 % de tous les cancers gastriques, mais plus de la moitié de tous les lymphomes primitifs du tube digestif.
-Les études plus récentes suggèrent une diminution de l'incidence des lymphomes gastriques du MALT qui serait liée à la diminution de la prévalence de l'infection à H. pylori [1].

III. Physiopathologie :

-La physiopathologie des lymphomes gastriques n'est pas complétement élucidée, mais le rôle primordial de l'infection à H. pylori est bien reconnu, en particulier dans les lymphomes de la zone marginale du MALT.
-Dans les études plus récentes, la proportion des lymphomes H. pylori positifs semble diminuer, probablement du fait de traitements antibiotiques et par IPP antérieurs.
-Selon le modèle hypothétique de lymphomagenèse, ce processus débute par une infection chronique à H. pylori, suivie d'un recrutement des lymphocytes T et ensuite B, avec la participation de plusieurs cytokines et de facteurs pro-inflammatoires (NF-kB), conduisant à une prolifération clonale des lymphocytes B et au développement d'un lymphome.
-La stimulation antigénique initiale semble nécessaire pour déclencher la lymphomagenèse et il est suspecté qu'en plus de H. pylori d'autres bactéries pourraient jouer un rôle. En particulier, l'implication d'autres bactéries du genre Helicobacter, comme Helicobacter heilmannii, a été suggérée

IV. Diagnostic positif :

A/Clinique : Les signes cliniques sont en général non spécifique

1/Motif de découverte :

- Épigastralgies, vomissement, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien
- Asthénie, anorexie, amaigrissement
- Rarement : sténose, perforation, hémorragie
- Découverte fortuite lors d'un examen endoscopique

2/Examen physique :

-Peut etre normal
-Peut montrer : une masse épigastrique, hépatomégalie, splénomégalie, adénopathie périphérique

B/Paraclinique :

1/Bilan biologique : n'est pas spécifique.

-NFS : anémie hypochrome microcytaire
-Vitesse de sédimentation, électrophorese des proteines : Syndrome inflammatoire.
-Élevation du taux de LDH, β2microglobuline (croissance rapide et/ou nécrose tumoral).
-Bilan rénale, bilan hydroélectrolytique, bilan hépatique, uricémie.
-Sérologie HP.

2/Bilan endoscopique : C'est l'examen clé

➔Ne sont pas, non plus, spécifiques.
-Il peut s'agir d'ulcères volumineux, notamment dans les cas des lymphomes diffus à grande cellules.
-Des lésions d'allure polypoïde ou tumorale, ou bien d'une muqueuse d'aspect érythémateux évocateur d'une gastrite.
-Découverte sur une muqueuse gastrique d'aspect macroscopiquement normal
-L'avenir : Les nouvelles techniques endoscopiques, et en particulier à l'endoscopie confocale qui, selon quelques études préliminaires, semble prometteuse [2].

➔Histologie :

-Les lymphomes de la zone marginale du MALT : la présence d'un infiltrat lymphoïde dense et homogène, composé de petits lymphocytes B associés à une infiltration et une destruction de l'épithélium glandulaire, c'est-à-dire à des lésions lymphoépithéliales, considérées comme pathognomoniques du lymphome du MALT. Elles souvent associées à la présence de H. pylori.
-La présence des grandes cellules B doit toujours être recherchée.

➔Immuno-histochimie :

-La recherche de l'expression des antigènes confirmant le phénotype B (CD20+ et CD79a+) et l'absence d'expression de certains antigènes typiques aux autres types de lymphomes à petites cellules B (CD10-, CD5-, cycline D1-)

➔PCR :

La recherche des anomalies cytogénétiques, et en particulier de la translocation t(11 ;18) est conseillée car sa présence est un facteur prédictif de non réponse à l'éradication de H. pylori et sera utile pour guider la stratégie thérapeutique.

V. Bilan d'extension et pré-thérapeutique :

A/Clinique :

Comprend une évaluation de l'état général, une recherche de signes généraux éventuels (fièvre, sueurs), ainsi que l'examen des aires ganglionnaires, du foie et de la rate, et un bilan ORL (pour exclure les localisations ORL du lymphome).

B/Biologie :

-Un bilan de base (hémogramme, bilan hépatique, uricémie, fonction rénale)
-L'électrophorèse des protéines, le taux de LDH et de béta-2 microglobuline, et les sérologies virales (HIV, hépatites B et C) dans l'hypothèse d'une association éventuelle entre certaines infections virales et les lymphomes.
-La recherche d'une sous-population lymphoide B monotypique (phénotypage lymphocytaire) dans le sang peut être également réalisée.

C/Endoscopie :

-Une écho-endoscopie haute doit toujours être réalisée pour évaluer le degré d'infiltration de la paroi gastrique et la présence des ganglions lymphatiques envahis et ainsi classe le lymphome selon la classification de Paris [3] spécifiquement adaptée aux lymphomes gastriques
-L'iléo-coloscopie fait également partie du bilan de routine.
-La biopsie ostéo-médullaire n'est plus indiquée dans les lymphomes du MALT, mais peut-être envisagée en cas de suspicion de formes disséminées.

Ce bilan devrait permettre de définir le stade du lymphome selon la classification la plus utilisée de Ann Arbor modifiée par Musshoff [4] (Tableau 1), mais également selon la classification de Paris spéciale- ment conçue pour les lymphomes gastriques [3] (Tableau 2). Dans le cas des lymphomes du MALT, il s'agit le plus souvent (> 85 % des cas) de formes localisées [5].

Stade I_E	Atteinte d'un ou de plusieurs sites du tube digestif sans atteinte ganglionnaire
Stade II_E	Atteinte d'un ou de plusieurs sites du tube digestif et des ganglions régionaux sans atteinte extra-abdominale II_{1E} : atteinte des seuls ganglions contigus II_{2E} : atteinte des ganglions régionaux non contigus
Stade IIIE	Atteinte localisée du tube digestif associée à une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme*
Stade IV	Atteinte d'un ou de plusieurs organes extra-ganglionnaires et/ou extra-abdominales avec ou sans atteinte ganglionnaire associée

** Stade rarement rencontré dans les lymphomes digestifs*

Tableau 1 : Stade clinique des lymphomes non hodgkiniens selon la classification de Ann-Arbor modifiée par Musshoff pour le tube digestif (Mushoff et al 197

C/Imagerie :

-Comprend un scanner thoraco-abdomino-pelvien.
-La Tomographie par Émission de Positons au 18F-Fluorodesoxyglucose (TEP-FDG) n'est pas systématique et est généralement négative dans les lymphomes du MALT à petites cellules. Elle peut être réalisée dans les lymphomes à grandes cellules où elle peut être un marqueur de réponse au traitement par immunochimiothérapie.

TX	Extension non précisée
T0	Pas de lymphome
T1m	Atteinte muqueuse
T1sm	Atteinte sous-muqueuse
T2	Atteinte de musculaire muqueuse et sous-séreuse
T3	Atteinte de la séreuse
T4	Extension séreuse et au-delà, vers les organes de voisinage
NX	Envahissement ganglionnaire non connu
N0	Pas d'envahissement ganglionnaire
N1	Envahissement ganglionnaire régional
N2	Envahissement ganglionnaire abdominal à distance
N3	Envahissement ganglionnaire extra-abdominal
MX	Bilan d'extension non connu
M0	Pas de localisation métastatique
M1	Envahissement des tissus non contigus à la lésion digestive (péritoine, plèvre) ou organes (par exemple : poumon, foie, sein, autre site gastro- intestinal)
BX	Moelle non explorée
B0	Pas d'atteinte médullaire
B1	Infiltration médullaire

Tableau 2 : Classification de Paris des lymphomes gastriques, intégrant le résultat de l'échoendoscopie, élaborée par l'EGILS (European Gastro-Intestinal Lymphoma Study) groupe. (Ruskoné-Fourmestraux et al 2003)

V. Traitement :

1/Objectifs :

-Rémission clinique, endoscopique et histologique.
-Eviter la récidive.
-Traiter les complications.

2/Moyens et indications :

Lymphomes gastriques du MALT :

1 ere ligne de traitement :

-La première ligne de traitement dans les lymphomes gastriques du MALT est toujours le traitement d'éradication **de H. pylori**, et elle doit être proposée indépendamment du statut **H. pylori** à l'issu du bilan (positif ou négatif).
-L'option optimale est de proposer un traitement guidé par un antibiogramme :

- ✓ Dans le cas des souches sensibles à la clarithromycine, un traitement par trithérapie optimisée pourra être proposé.
- ✓ Si souche résistante à la clarithromycine,une première ligne de traitement par PYLERA® pourra être proposé.
- ✓ Contrôle de l'efficacité par un test respiratoire.

-Le premier contrôle endoscopique :

- ✓ 6 à 8 semaines après le traitement d'éradication, surtout pour s'assurer d'une bonne évolution des lésions macroscopiques et refaire des biopsies +++.
- ✓ En cas d'une bonne évolution : controler tous les 4 à 6 mois pendant au moins 24 mois, jusqu'à l'obtention éventuelle d'une rémission complète microscopique.
- ✓ Cette rémission sera évaluée selon le score du GELA, qui distingue 4 niveaux de réponse histologique : rémission complète, probable maladie résiduelle minime (considérée en pratique comme une réponse complète), réponse partielle, et maladie stable [6].
- ✓ La rémission ne peut être affirmée qu'après au moins deux contrôles successifs négatifs (accord d'experts).
- ✓ Une fois la rémission obtenue, une surveillance endoscopique annuelle pourra être proposée jusqu'à 5 ans. après 5 ans, la surveillance endoscopique devrait être poursuivie et adaptée à l'état de la muqueuse gastrique, c'est-à-dire à l'existence et à la sévérité de l'atrophie gastrique et de la métaplasie intestinale, et conduite conformément aux dernières recommandations [7], en moyenne tous les 3 à 5 ans.

-Les facteurs de risque de non-réponse au traitement d'éradication sont: le statut H. pylori négatif au diagnostic, la présence de ganglions lymphatiques envahis à l'échoendoscopie, et la présence d'une translocation t(11-18) au niveau des lymphocytes B
-En cas de non réponse au traitement d'éradication. En présence de l'un de ces facteurs, la deuxième ligne de traitement sera proposée plus facilement et peut-être plus rapidement (avant 24 mois) [8,9,10].

2e ligne de traitement :

-La chirurgie n'est proposée qu'en cas de perforation ou d'hémorragie non contrôlée en endoscopie.
-La radiothérapie ou chimiothérapie peuvent être proposées en cas :

➔De non régression après l'éradication de H. Pylori (grosse masse tumorale, non régression des lésions endoscopiques, infiltrat lymphomateux persistant après 24 mois de suivi).

➔Dans les formes au statut H. pylori négatif.

➔Translocation t (11;18) positive qui a priori ne régressent pas après antibiothérapie.

Lymphomes diffus à grandes cellules B :

-La chimiothérapie **R-CHOP** est le traitement de référence pour ces formes.
-L'éradication d'H. pylori systématique en vue de traiter l'éventuelle prolifération à petites cellules de type MALT associée.
-Chez le sujet jeune présentant un lymphome à masse tumorale importante et disséminé (stade IV, LDH élevées), discuter l'indication d'une intensification de la chimiothérapie sous couvert d'une auto-greffe de cellules souches [11].

VI.Surveillance:

I.Après immuno-chimiothérapie ou radiothérapie :

-La surveillance des lymphomes après chimiothérapie et/ou chirurgie et/ou radiothérapie prévoit un bilan post thérapeutique puis annuel pendant 10 ans comprenant :

-un examen clinique, un contrôle biologique (dont **LDH**, **bêta 2 microglobulinémie**, **biologie hépatique**) et éventuellement selon le type de lymphome et sa localisation un scanner abdomino-thoracique et un contrôle endoscopique du site principal initialement atteint.

II.Attitude non codifiée à moduler en fonction du type histologique :

1. Haut degré de malignité :

-Surveillance clinique tous les 3 mois durant la 1ère année puis tous les 6 mois la 2ème année, puis 1 fois par an, avec examen clinique, endoscopique et taux de LDH ; durée du suivi . Aucun examen d'imagerie ni par scanner ni par FDG-PET scan n'est recommandé. La fréquence optimale des contrôles endoscopiques est indéterminée.

2. Faible degré de malignité : risque de rechute permanent (LNH folliculaires) d'où surveillance régulière au long cours et examens complémentaires orientés par les signes cliniques.

Pour les lymphomes de la zone marginale du MALT après éradication de H. pylori, il a été proposé une surveillance clinique et endoscopique, annuelle pendant au moins 10 ans. Cependant la surveillance à partir de 5 ans peut être espacée en sachant aussi que rien n'est codifié.

VII.Pronostic:

Le pronostic des lymphomes gastriques du MALT est très bon, avec la survie globale à 5 ans supérieure à 80 %.

Conclusion :

Les lymphomes gastriques correspondent le plus souvent aux lymphomes à petites cellules B provenant de la zone marginale du MALT, du bon pronostic. La première ligne de leur traitement consiste en une éradi- cation de H. pylori, et dans les rares cas un traitement complémentaire par radiothérapie ou immuno-chimiothérapie sera indiqué. Plus rarement, il peut s'agir des lymphomes à grandes cellules B à haut degré de malignité, qui relèvent une prise en charge hématologique (immuno-chimiothérapie).

Abréviations :

LDH : Lactates déshydrogénases
HP : Helicobacter pylori
MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue

Référence :

(1). Capelle LG, de Vries AC, Looman CW, Casparie MK, Boot H, Meijer GA, et al. Gastric MALT lymphoma: epidemiology and high adenocarcinoma risk in a nation-wide study. Eur J Cancer. 2008 Nov;44(16):2470-6.
(2).Dolak W, Kiesewetter B, Müllauer L, Mayerhoefer M, Troch M, Trauner M, et al. A pilot study of confocal laser endomicroscopy for diagnosing gastro- intestinal mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Surg Endosc. 2016 Jul;30(7):2879-85.
(3).Ruskoné-Fourmestraux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, De Jong D. Paris staging system for primary gastro- intestinal lymphomas. Gut. 2003 Jun;52(6):912-3.
(4).Musshoff K. Clinical staging classifi- cation of non-Hodgkin's lymphomas (author's transl). Strahlentherapie. 1977 Apr;153(4):218-21.
(5). Ruskoné-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH, Megraud F, Palazzo L, de Mascarel A, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pylori treatment. Gut. 2001 Mar;48(3):297-303.
(6).Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, Motta T, Pedrinis E, Pileri SA, et al. 2013. Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. Br J Haematol 2013;160(1):47-52.
(7).Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos- Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastro- intestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portu- guesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. Endoscopy 2019 Apr;51(4):365-388.
(8).Le diagnostic des lymphomes gastriques repose sur l'analyse anatomo-11. Ruskoné-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM, Boot H, Du MQ, Megraud F, et al. EGILS group EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Gut 2011;60(6):747-58.
(9).Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, Arcaini L, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: mar- ginal zone lymphoma, mantle cell lym- phoma, peripheral T-cell lymphoma. Ann Oncol. 2013 Apr;24(4):857-77.
(10).Matysiak-Budnik T, Fabiani B, Hennequin C, Thieblemont C, Malamut G, Cadiot G, et al. Gastroin- testinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFH). Dig Liver Dis. 2018 Feb;50(2):124-131.
(11).Thieblemont C, Bernard S, Meignan M, Molina T. Optimizing initial therapy in DLBCL. Best Pract Res Clin Haematol. 2018 Sep;31(3):199-208.

Service d'HGE	**CAT devant une constipation**	CHU HASSAN II FES

I. Introduction :

-La constipation chronique est un trouble fonctionnel intestinal fréquent.
-Les symptomes varient selon les groupes de personnes, pouvant etre une insatisfaction lors de la défécation, des selles peu fréquentes (< 3/semaine), des difficultés à exonérer, depuis au moins 6 mois.
-La nouvelle conférence de consensus redéfinit les critéres de **ROME IV** qui distinguent le syndrome de l'intestin irritable avec constipation (SII-C) de la constipation fonctionnelle.
-La prise en charge de la constipation chronique demeure une difficulté dans la pratique clinique puisque près d'un malade sur deux, consultant pour ce motif, se plaint de l'inefficacité des traitements usuels de première intention.

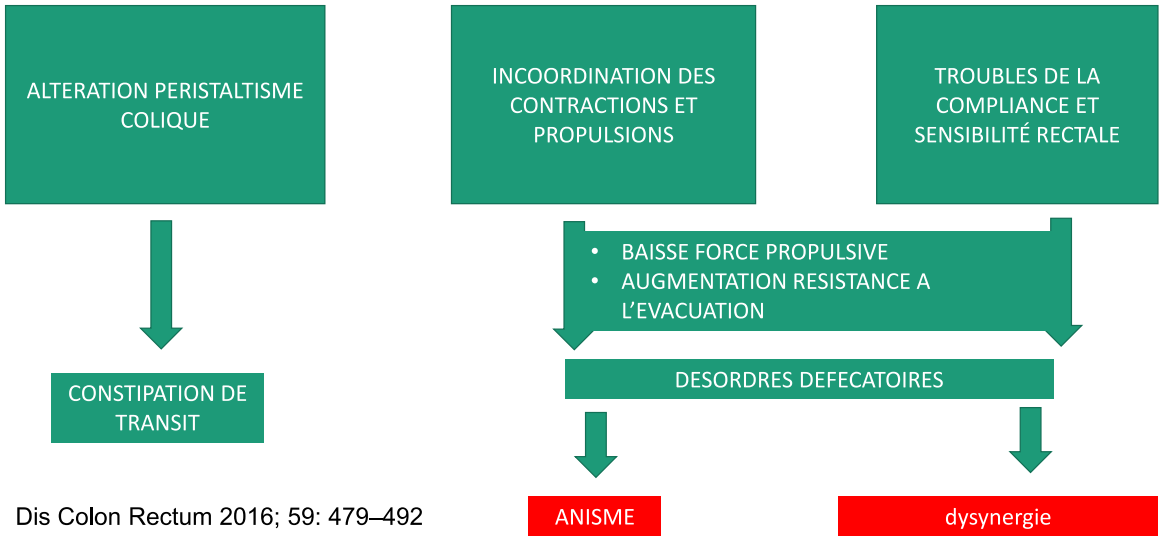
II. Épidémiologie : [1]

-C'est une pathologie sous estimée,sous déclarée, sous traitéé
-Plus de 60 ans : Prévalence à 33,5%
-Sexe Ratio F/H : 1,5-2
-Comédications++
-Facteurs de risque : [2]

- ✓ Vieillissement ;
- ✓ Femme ;
- ✓ Syndrome démentiel ;
- ✓ Séquelle de maladie neurologique ;
- ✓ ATCD familiaux ;
- ✓ Diabète

III. Physiopathologie :

➔Une pathologie multifactorielle :



Dis Colon Rectum 2016; 59: 479–492

IV. Définition :

1.Critère de Rome IV: La constipation fonctionnelle: [3]

- ✓ L'association de deux ou plus des symptômes suivants d'une durée de trois mois,apparus lors des 6 derniers mois.

- ✓ Moins de 3 évacuations spontanées par semaine
- ✓ Dans 25 % des défécations ou plus :
  -Efforts de poussée
  -Selles dures ou fragmentées (Bristol 1 ou 2),(Figure1)
  -Sensation d'évacuation incomplète
  -Sensation de blocage ano-rectal
  -Nécessité de manœuvres digitales pour aider à l'exonération
- ✓ Absence de selles molles sans l'usage des laxatifs.
- ✓ Pas assez de critères pour retenir le syndrome de l'intestin irritable

2.Critères diagnostic de Rome IV : IBS-Constipation [3]
-Le diagnostic de SII repose sur la présence d'une douleur abdominale présente depuis au moins 6 mois et survenant au moins un jour par semaine durant les 3 derniers mois
-Au moins 2 des 3 criteres doivent etre associé à la douleur :
-Une relation entre douleur et défécation,
-Une modification de la fréquence des selles,
-Une modification de la consistance des selles apprécié par l'échelle de Bristol.(Figure1)
-La notion d'incofort digestif,difficile à apprécier et souvent liée au ballonement,qui était présente dans les classifications antérieures a disparu
-Plus de 25% bristol 1 ou 2 et moins de 25% Bristol 6 ou7.

3.Critères diagnostic de Rome IV : OIC[3]

-Idem constipation fonctionnelle
+
-Survenue des symptomes à l'introduction,le changement ou l'augmentation des doses des oioides

4.Critères diagnostic de Rome IV : Désordres défécatoires fonctionnels[3]

-Idem critères CF ou IBS-C
+
-Trouble de l'évacuation rectale confirmé par test dynamique et manométrique

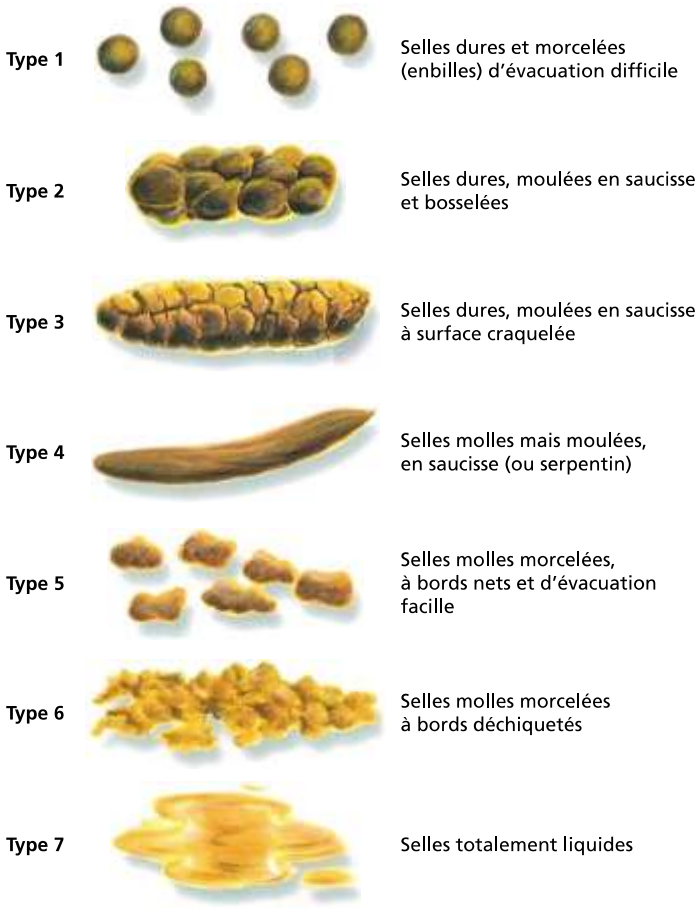


Figure 1 : Echelle de Bristol (d'après fmcgastro.org).

IV. Démarche diagnostique :

1.Clinique:

a.Interrogatoire : [4]

-Début , fréquence , consistance (Bristol), durée
-temps passe à la selle
-signes évocateurs d'un obstacle terminal
-une sensation d'évacuation incomplète
-Nécessité de réaliser des manœuvres digitales pour faciliter l'exonération, usage de la douchette
-Alimentation du patient , hydratation
-Calendrier de la défécation
-Douleur abdominale, ballonnement , fuite
-poly pathologies , chirurgie gynécologique , abdominale , urologiques,
-Maladie neurologique , diabète , dysthyroidie...
-Aggressions sexuelles
-usage des laxatifs
-prise médicamenteuses ++++
-Activité physique

b. Examen clinique : [5]

L'examen abdominal comporte :

➔Une inspection et une percussion à la recherche d'une distension et d'un tympanisme, voire à la visualisation à jour frisant d'ondulations péristaltiques.

➔La palpation recherchera une masse tumorale,

➔L'auscultation recherchera une augmentation des bruits hydroaériques (doute sur un obstacle), ou une diminution voire une abolition par sidération du transit (iléus).

Un examen général et complet recherchant : Signes d'hypothyroïdie (Asthénie physique et psycho-intellectuelle, somnolence, hypothermie, frilosité, constipation, bradycardie, prise de poids modeste, anorexie)

Examen neurologique peut être effectué si une cause neurogène est suspectée, incluant l'étude du réflexe anal (contraction sphinctérienne lors de l'effleurement de la région péri-anale ou des efforts de toux), bulbo ou clitorido-caverneux, et la recherche d'un déficit sensitif.

Examen proctologique :

-Inspection de la marge anale et orifice anal

-Toucher rectal:

- ✓ Anisme
- ✓ Fécalome
- ✓ Dyssynergie ano-rectale Se 75% et Sp 87%
- ✓ Masse intra-rectale ou sténose
- ✓ Rectocèle interne
- ✓ Tonus sphincter anal: repos / efforts de défécation

-Examen périnéal au repos et lors des efforts de poussée : de l'étage antérieur et moyen : colpocèle, cystocèle etc ...

Devant les signes d'alarme il faut explorer : [6]

-Constipation d'installation récente ou aggravation récente des selles ou non réponse au traitement après 50 ans

-Présence de sang dans les selles

-Amaigrissement, AEG

-Masse abdominale

-Anémie

-Douleurs abdominales significatives

-ATCD familiaux personnels de cancer colo-rectal,polypose,maladie ceoliaque

-Demande d'un patient anxieux ?

2.Paraclinique:

a. Bilan biologique : [7]

-Numération globulaire,CRP
-Créatinine,ionogramme sanguin avec une kaliémié,magnésémie
-Une calcémie
-Une glycémie
-TSH
-Sérologie ceoliaque ?
-Calprotéctine fécale : Peu données dans la constipation , différencier IBS et colites inflammatoires [8]

b. Échographie abdominale :

-Chez la femme++
-En cas : Douleurs pelviennes associées,ballonement
-Dépister une grossesse,cancer de l'ovaire,de l'ascite pelvienne

c. Endoscopie : [9]

-Pas recomandée en premiere intention
-Quand la coloscopie : Signes d'alarmes,constipation opiniatre,demande du patient

d. Test d'explusion au ballonnet : [10]

-Associé à la manométrie anorectal
-Expulser un ballonnet rempli de 50 ml d'eau ou air : 1min
-Diagnostic d'asynergie abdomino-périnéale

e. Manométrie haute résolution :

-Explore le système capacitif et résistif
-Sondes à ballonnets,électoniques,KT perfusés
-Pressions transmises à des capteurs de pression
-Enregistrement/polygraphe ou informatisé

f. Temps de transit aux marqueurs radio-opaques :

-Cet examen ne doit pas être systématique. Il est utile pour comprendre la physiopathologie des constipations résistant à un traitement classique.Elle consiste à faire ingérer chaque matin, à la même heure, pendant six jours consécutifs, dix marqueurs radio-opaques cubiques de 3 mm de coté et réaliser, au 7éme jour, une radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP).

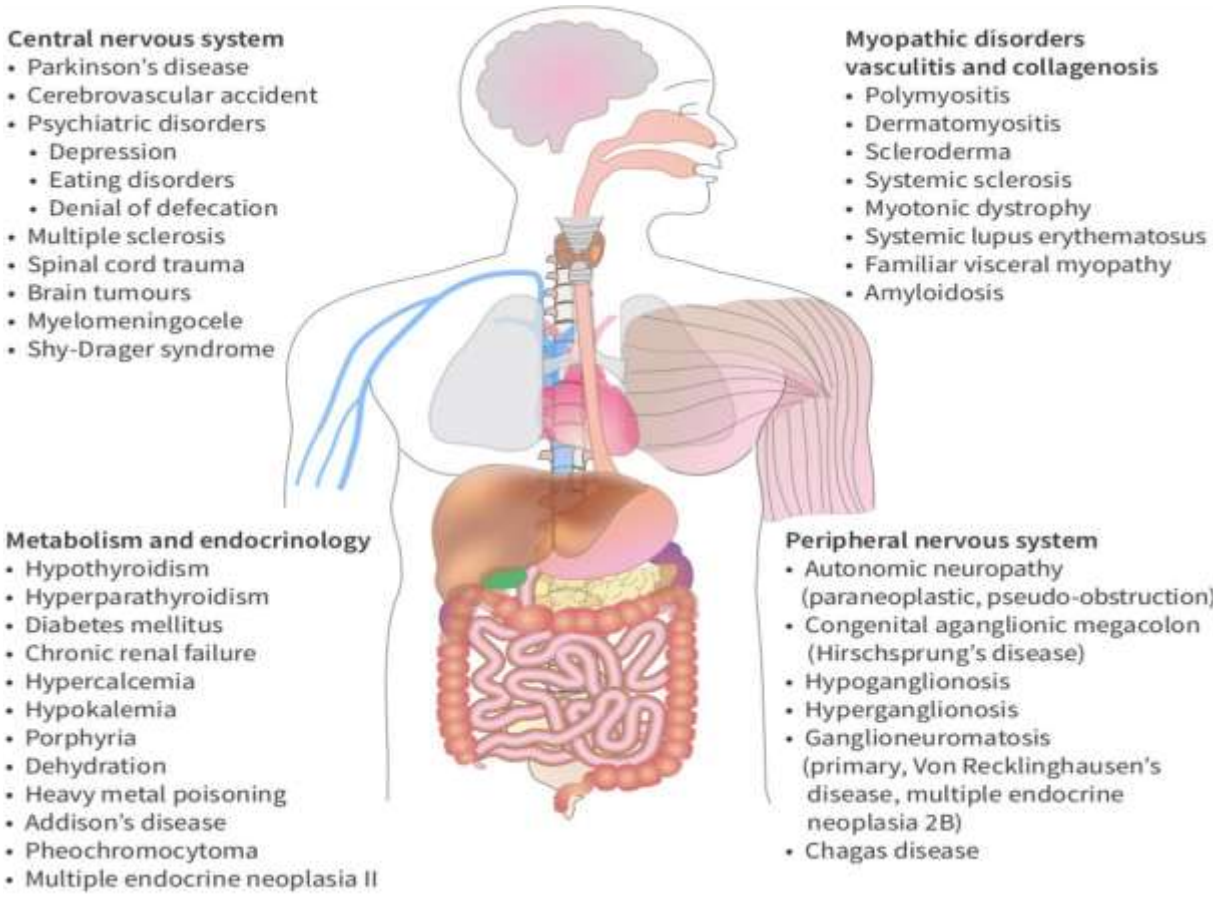
j. Radiologie :

Défécographie,Déféco-IRM

VI. Constipation secondaire :

-Il faut éliminer les causes digestive de la constipation organique :

➔Cancer colo-rectal
➔Compression extrinsèque
➔Sténose digestive
➔Rectocèle
➔Microrectie secondaire
➔Processus pelvien
➔Endométriose



Traitement :

A. Objectifs :

-Normaliser le transit et la consistance des selles
-Faciliter la défécation
-Améliorer la qualité de vie
-Amélioration des symptômes associes et prévenir de nouveaux épisodes

B. Moyens :

1.Règles hygiéno-diététiques :

Consommation hydrique ,Sulfate de Mg
-Régime riche en fibre
-Augmentation des apports en fibres 20 à 25 g/jr
-Aller à la selle à la meme heure quotidiennement et accompagnement si dépendance
-Augmentation de la ration alimentaire
-Arret du médicament responsable,sinon instaurer un traitement laxatif
-position défécayoire
-Consommation du café
-Activité physique++

2. Médicale :

a.Laxatifs osmotiques : [11]
-Attirent le liquide dans la lumière intestinale.
-Première intention après les mesures hygiéno-diététiques (grade de recommandation B) ou en association

-Efficacité: plus de 3 selles / semaine que sans laxatifs.
-PEG: plus d'efficacité que le lactulose (revue Cochrane 2010, J Nutr 2017)
-Profil de tolérance ++
-Intérêt de la combinaison: laxatifs osmotique + stimulant en cas d'efficacité insuffisante du laxatif osmotique

b.Laxatifs de lest : [12]

-Les laxatifs de lest : fibres solubles (psylluim,ispaghule,..) ou insolubles (son de blé).
-Polysaccharides complexes qui attirent l'eau dans la lumière intesinale
-Indication : première intention
-Contre-indication : Sténose intestinale, de fécalome ou de colite inflammatoire
-Des symptomes à type de ballonnement et de flatulence peuvent apparaitre.
-En association avec mucilage ou osmotique

c.Laxatifs émollients: [13]

-Les laxatifs lubrifiants ont une action mécanique en lubrifiant et en ramollisant le contenu colique
-Les laxatifs lubrifiants peuvent etre proposés en 2 eme ligne thérapeutique en cas d'échec des laxatifs de lest ou osmotique
-Les effets indésirables++
-Leur utilisation est contre indiquée en cas de troubles de déglutition et de la motricité oeso-gastique, notamment chez le sujet agé ,en raison du risque de pneumopathie lipoide
-Exemple :Huile de paraffine gélifiée

d.Laxatifs stimulants: [14]

-Les laxatifs ont une action motrice et une action sécrétoire
-Peuvent etre proposées en 2 eme intention en cas d'échec des laxatifs de lest et des laxatifs osmotiques
-Usage ponctuel,efficacité limitée à la constipation fonctionnelle mais possible dans IBS-C
-Leur efficacité à long terme n'est pas documentée
-Effets secondaires : Douleurs abdominales,crampes,diarhhées

e.Laxatifs Locaux : [15]

-Ils sont indiquées en premiere intention devant des symptomes évoquant une constipation terminale
-En association en cas de fécalome
-Normacol , Zetalax…..

f.Laxatifs nouvelles générations:

-les sécrétagogues
-Les colokinétiques
-PAMORA'S

j.Evacuation manuelle:

-Fécalome dure, évacuation difficile, rectum neurogène
-Préparation par lavement ou suppo 15min avant
-Evacuation douce au doigt

h-Evacuation par irrigation trans-anale :

I.Probiotiques : pas de place

k.Rééducation périnéale :

-La rééducation périnéale par biofeedback est recommandée, après échec du traitement médical, pour le traitement de la constipation avec asynchronisme abdomino- pelvien (Niveau de preuve I, Grade de recommandation A).

-Les facteurs prédictifs de bonne réponse sont : la présence de selles dures, une pression de repos élevée, un
temps d'expulsion du ballonnet long et la motivation du patient

2. Chirurgie :

-Ultime recours
-Constipation sévère ;résistante
-Altération de la qualité de vie

3. Traitement de la constipation secondaire et sa prévention :

-Traitement étiologique: cancer , polype rectal , troubles endocriniens.....
-Correction des troubles métaboliques
-Eviction des traitements en cause et leur remplacement
-Traitement laxatifs systématiques avec certains traitements: antidouleurs , morphiniques, alginates ...

En pratique : Une prise en charge indivisualisée

-MHD : pour la prévention+accompagnement des traitement médicamenteux+traitement de la cause sous-jacente
-Constipation de transit :
- 1 ère intention Laxatifs osmotiques Macrogol +++
- 2 ème intention associer Laxatif de Lest , irritants sinon colokinétiques

-Constipation à prédominance d'évacuation :
- association osmotique+ évacuateurs ,Exploration +++
- Evacuation manuelle et irrigation
- Rééducation périnéale

Conclusion : [16]

➔Erreur à ne pas faire dans la prise en charge de la constipation :
-Traiter tous les types de constipation de la meme facon
-Ne pas explorer en cas de signes d'alarme
-Oublier la prise médicamenteuse
-Oublier l'abus de laxatifs stimulant
-Oublier les causes de constipation secondaire
-Condondre l'incontinence du constipé avec une diarrhée

Référence :

(1).Tamura A, Tomita T, Oshima T, et al. Prevalence and self-recognition of chronic constipation: results of an internet survey. J Neurogastroenterol Motil 2016;22:677-685.
(2).Quander CR, Morris MC, Melson J, Bienias JL, Evans DA. Prevalence and factors associated with fecal incontinence in a large community study of older individuals. Am J Gastroenterol 2005; 100 : 905-9
(3).ROME IV Expert Review of Gastroenterology & Hepatology 2020
(4).Beck De. evaluation and management of constipation. Ochsner J. 2008;8:25–31.Medical Management of Constipation : Systematic Review. J Neurogastroenterol Motil, Vol. 27 No. 4 October, 2021
(5).Gastroenterology 2020;158:1232–1249

(6).SNFGE 2017 WGO,2010 UEG2022 AGA 2020
(7).ME IV. 2019 Consensus europeen de neurogastroenterologie 2020 AGA 2020 UEG 2022
(8).United European Gastroenterology Journal 2017, Vol. 5(2) 261–269
(9).Dis Colon Rectum 2016; 59: 479–492 SNFGE, 2017 ROME IV 2019
(10).Arq Gastroenterol. 2022 Jan-Mar;59(1):137-144
(11).Tolerance and long-term efficacy of polyethylene glycol 4000 (Forlax®) compared to lactulose in elderly patients with chronic constipation. J Nutr Health Aging 2017;21:429-439.
(12).Mounsey A, Raleigh M, Wilson A. Management of constipation in older adults. Am Fam Physician 2015;92:500-504. SNFGE 2017 Rev Med Suisse 2014; 10 : 2097-100
(13).WGO Global Guideline Const**ipation** 2010 SNFGE,2017
(14) Systematic Review..J Neurogastroenterol Motil, Vol. 27 No. 4 October,2021
(15).Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR. American Gastroenterological Association technical review on constipation. Gastroenterology 2013;144:218–238.
(16).Barber C and Serra J. Mistakes in constipation and how to avoid them. UEG Education 2022; 22: 43-46

I. Introduction :

-Une diarrhée est définie par l'existence de selles trop abondantes (supérieures à 300 g par 24 heures) et/ou trop fréquentes (supérieures à 3 par jour) et/ou trop liquides (poids sec inférieur à 25%).

-La **diarrhée aiguë** est définie par l'émission quotidienne de selles trop abondantes et/ou trop fréquentes et/ou trop liquides, évoluant depuis **moins de 3 semaines**, de survenue brutale.

-Selon **l'OMS,** on parle de diarrhée aigue lorsqu'il y a une émission de plus de deux selles, molles à liquides, par jour, évoluant depuis **moins de deux semaines.**

-Le syndrome dysentérique associe diversement des évacuations fécales mêlées à des glaires et/ou du sang, des évacuations afécales (glaires et/ou pus et/ou sang), du ténesme, des épreintes (douleurs spastiques intenses précédant immédiatement une évacuation fécale ou afécale) et des faux besoins.

-Les causes de diarrhées **aiguës** sont multiples, mais le plus souvent ils sont d'origine infectieuse.

-Elles constituent un motif fréquent de consultation.

-Il est important d'en reconnaître les formes sévères surtout chez les extrêmes âges afin de proposer un traitement adapté

II. Physiopathologie :

A/ Les diarrhées par lésions de la muqueuse iléo colique (invasion et/ou production d'une cytotoxine) :

➔Les diarrhées dites « invasives » provoquent des lésions muqueuses (ulcérations superficielles, œdème et hémorragies) par divers mécanismes :

- Phénomène d'invasion cellulaire avec **destruction** (Shigella ou E. coli entéro-invasive [EIEC]), soit de manière indirecte par le biais de toxines (cytotoxines) lors d'infections à Shigella, EHEC par la shigatoxine, Clostridium difficile par libération de toxines A et B. En cas d'invasion cellulaire **sans destruction**, l'évolution locale dépend ensuite de la virulence et de la réponse de l'hôte qui, si elle est insuffisante.
- La nécrose cellulaire conduit à la formation **d'abcès de parois** et donc à des ulcérations responsables de **diarrhées sanglantes** avec parfois **fausses membranes**. Ces formes affectent principalement le côlon.
- Ces diarrhées sont typiquement responsables **d'émissions glairosanglantes** avec des selles peu nombreuses, parfois **émission de pus**, et comportent presque toujours **un syndrome fébrile.**Elles peuvent être précédées de diarrhées fécales sans émission anormale mais comportant des leuco- cytes et des hématies à l'examen microbiologique.

B/ Les diarrhées par production d'une entérotoxine ou adhésion entérocytaire :

➔Les diarrhées dites « hydriques » (appelées aussi hydroélectrolytiques) sont :

- De type sécrétoire, toxinogènes et parfois associées à des diarrhées osmotiques par malabsorp- tion.
- Localisation : Partie proximale du grele,le jéjunum .
- Elles résultent, soit de l'adhésion du micro-organisme sur l'entérocyte permettant l'action de sa toxine (Vibrio cholerae, ETEC, infections à Staphylococcus aureus ou à Bacillus cereus) ; soit par invasion de l'entérocyte par le germe, phénomène observé avec les virus (rotavirus, virus Norwalk) ou les para- sites (Giardia ; cryptosporidies).
- Conséquences : Diarrhées sécrétoires très importante dépassant les mécanismes d'absorption ,Diarrhées de malabsorption ➔douleurs abdominales , vomissements avec un risque de désydratation avec parallèlement hypokaliémie

III. Diagnostic positif : [1,2,3,4,5].

1/Interrogatoire :

a. Circonstances de survenue :

-Age;

-Antécédents personnels (en particulier d'immunodépression, de gastrectomie, terrain polyvasculaire) ;

-Donnés en faveur de l'origine infectieuse de la diarrhée : contexte épidémique, vie en collectivité, prise récente d'antibiotique, voyage récent (zone tropicale, Europe de l'Est), homosexualité masculine, immunodépression (SIDA, chimiothérapie) ;

-Cas identiques dans l'entourage ;

-Prise médicamenteuse : antibiotiques, antimitotiques, AINS ;

-Composition des repas dans les dernières 96 heures.

b. Mode de début :

-Préciser s'il s'agit vraiment de diarrhées aiguës (modification brutale du transit avec selles liquides et fréquentes, ou bien selles devenant molles puis liquides) alors que le transit était jusqu'alors stable.

-Intéret pour écarter les **diarrhées fluctuantes** (alternance de diarrhées avec un transit normal ou une constipation) évocatrices de **diarrhées fonctionnelles** ; ou des diarrhées de survenue très progressive.

c. Caractéristiques :

-Type de diarrhée : hydrique [selles liquides fécales ou aqueuses],glaireuse et/ou sanglante avec parfois présence de pus en cas de mécanisme invavif).
-L'abondance est estimée par le nombre de selles par jour (élevé à partir schématiquement de six émissions)

d. Signes associés : il faut chercher :

-Douleurs abdominales
-Vomissements
-présence d'une fièvre
-présence de signes de désydratation
-Émissions anormales : glaireuses, sanglantes, purulentes
Ces éléments permettent ainsi d'individualiser les trois grands cadres à partir des données cliniques :

➔**Les diarrhées hydriques,** afécales, sans émission anormale, avec peu de douleurs abdominales, correspondant à une toxi-infection digestive sans lésion de la muqueuse intestinale : elles ne justifient pas d'exploration complémentaire ;
➔**Les diarrhées liquides** et fécales, avec souvent fièvre, vomissements et douleurs abdominales, traduisent une gastroentérite aiguë, dont le mécanisme peut être invasif mais sans destruction muqueuse ; des explorations microbiologiques peuvent être nécessaires ;
➔**Les diarrhées dysentériformes** qui imposent des explorations microbiologiques des selles et une rectosigmoïdoscopie (si les prélèvements microbiologiques sont négatifs).

2/ Examen clinique :

-Il recherche les signes de gravité : défense abdominale, état de choc, trouble de conscience.
-Il précise les caractéristiques de la diarrhée ;
-L'examen clinique recherche des signes extra-digestifs : adénopathie, arthrites, lésions cutanéo-muqueuses (aphtes, érythème noueux, uvéite), syndrome hémolytique et urémique ;
-La douleur de la fosse iliaque droite : fait évoquer une infection à yersinia enterocolitica ou salmonella typhi.

➔Le regroupement de ces signes permet d'orienter vers le mécanisme invasif ou sécrétoire de la diarrhée, que résume le tableau suivant :

	Diarrhée sécrétoire (syndrome cholériforme)	Diarrhée invasive (syndrome dysentérique)
mécanisme	Entérotoxine, adhésion	Invasion, cytotoxine
Site d'infection	Grêle proximal	Iléon/ colon
Durée d'incubation	Quelques heures	Quelques jours
Aspect des selles	Aqueux, abondant	Glairo-sanglant
Risque de déshydratation	Important	Modéré
Douleurs abdominales	Modérées, péri-ombilicales	Intenses, épreintes, ténesme
Manifestations systémiques	Rares	Fréquentes

Tableau 1 : Résumant les principales différences entres les diarrhées sécrétoires et invasives

3/ Examens complémentaires :

a. Bilan biologique :

-NFS met en évidence une hémoconcentration avec hyerprotidémie et élévation de l'hématocrite.
-L'urée et la créatinémie peuvent révéler une insuffisance rénale fonctionnelle.
-Les examens biologiques recherchent des troubles hydroélectrolytiques :
➔Natrémie variable : il s'agit souvent d'hypernatrémie (>145 mmol/l), en rapport avec une déshydratation intracellulaire, rarement, d'une hyponatrémie (<135mmol/l), en rapport avec une hyper hydratation extra cellulaire.
➔La diarrhée sécrétoire abondante entraîne une acidose métabolique (par perte de bicarbonate) et hypokaliémie.
-Le dosage du taux d'albumine renseigne sur le degré de l'exsudation protéique.
-Hémoculture si fièvre.

b. Bilan radiologique :

Ils n'ont aucune place au cours des diarrhées aiguës infectieuses banales. Ils sont réservés à la recherche de complications.

➔**Abdomen sans préparation** : Il n'est pas systématique, Il est demandé en cas de défense abdominale ou de signes de colite grave.
➔**Scanner abdominopelvien** : Il est particulièrement réservé aux malades chez lesquels la diarrhée n'est pas au premier plan, ou dans les formes graves.

c. Examens des selles :

- **Coproculture :**C'est un examen peu rentable lorsque la coproculture est effectuée de façon non sélective dans les diarrhées infectieuses (taux de positivité inférieur à 5%).

-Elle comprend : un examen macroscopique : aspect des selles pâteux, liquide, hémorragique , un examen microscopique : état frais et coloration de Gram.

-Indications sont : syndrome dysentérique ;diarrhée fébrile durant plus de 3 jours ;diarrhée post antibiothérapie ; diarrhée chez une personne fortement prédisposée à faire une diarrhée bactérienne : achlorhydrie, diarrhée au retour d'un voyage tropical ;diarrhée dans un contexte épidémique ;diarrhée chez les patients ayant une pathologie qui pourrait décompenser de manière sévère lors d'une diarrhée bactérienne : immunodéprimés, personnes âgées, insuffisance rénale, transplantés, valvulaires, anévrisme aortique connu.

-**Examen parasitologique des selles :** Il comprend un examen direct au microscope et un examen après concentration,il doit être effectué sur une selle fraîche, au mieux émise au laboratoire.

d. Examens endoscopiques :

-Il s'agit, en première intention, d'une **recto-sigmoidoscopie**.

-Une **iléo-coloscopie** est réalisée :

➔En première intention, si diarrhée fébrile avec douleur de la fosse iliaque droite.

➔En deuxième intention, si la rectoscopie est négative ou si diarrhée inexpliquée.

-Les indications sont : Un syndrome dysentérique avec émissions sanglantes ;une diarrhée sévère et/ou associée à des manifestations systémiques ;une diarrhée persistante avec un examen des selles négatif ou malgré un traitement antibiotique empirique ;une suspicion de colite pseudo-membraneuse.

-Elle permet :la réalisation de prélèvements bactériologiques, viraux ou parasitaires (suivant le contexte) ,d'éliminer une cause non infectieuse de diarrhée: tumeurs recto-colique, colite inflammatoire (MICI), colite ischémique ,de rechercher des signes de gravité.

-**Fibroscopie oesogastroduodénale** + biopsiesduodénales à la recherche d'une lambliase:

- ✓ Son utilisation est limitée dans les diarrhées aigues.
- ✓ Elle est indiquée après coproculture, examen parasitologique des selles et coloscopie négatifs.

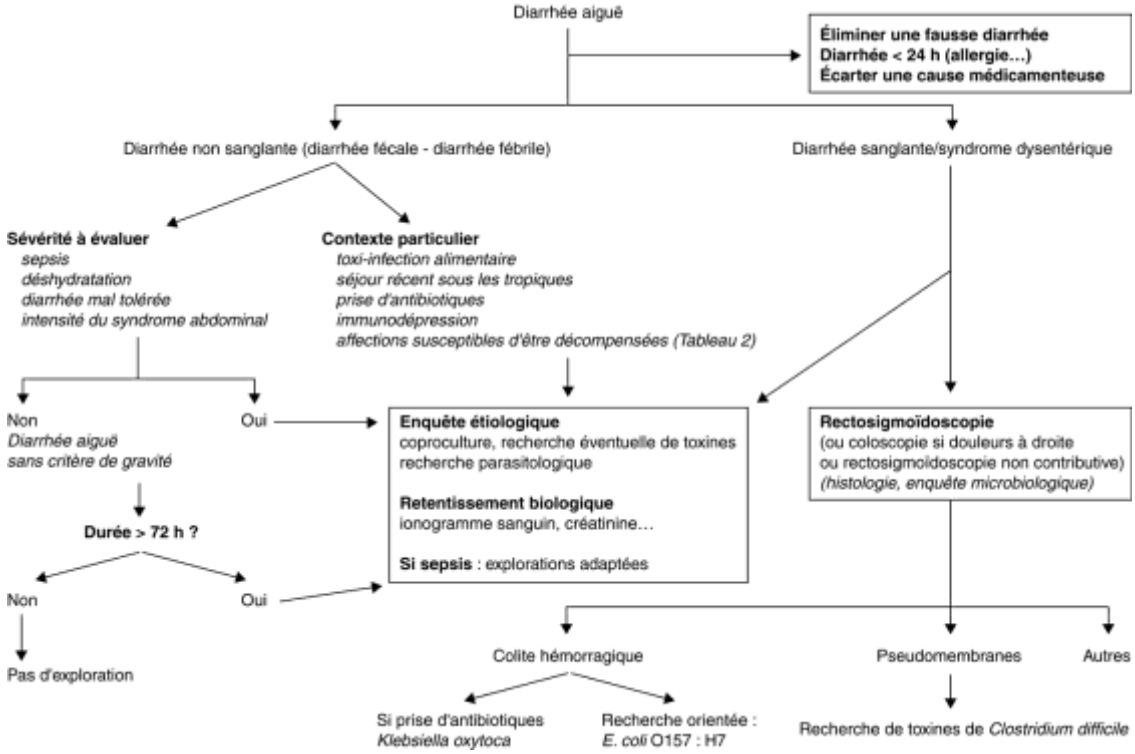


Figure 2 : Prise en charge clinique d'une diarrhée aiguë.

III. Étiologies :

A/ Diarrhées aigues infectieuses :

1/ Syndromes cholériforme / dysentérique :

	(Sécrétoire) : ***Syndrome cholériforme***	(Invasive) : ***Syndrome dysentérique***
Mécanisme	Sécrétion d'entérotoxines	Sécrétion de cytotoxines
Données cliniques	· Incubation de quelques heures · Selles profuses et aqueuses · Pas de glaires ni de sang · Douleurs abdominales modérées ou absentes · Fièvre modérée ou absente	· Incubation de quelques jours · Selles fréquentes mais peu abondantes · Pus, glaires, sang, débris muqueux · Douleurs abdominales · Possibilité de syndrome rectal · Fièvre fréquente · Signes extra-digestifs possibles
Principaux germes	· *Vibrion cholérique* · *E.coli entérotoxinogène* (ECET)	· *Shigella* · *Salmonella* · *Amibiase* · *Campylobacter* · *E.coli entéro-hémorragique (ECEH)* · *ECEI* · *Yersinia enterocolitica*
Evolution risques	· Habituellement, spontanément favorable · Possibilité de déshydratation surtout chez l'enfant ou le sujet âgé	· Habituellement, spontanément favorable. · Complications sévères possibles : colectasie, hémorragie digestive massive, choc septique.

2/ Cas particuliers :Retour d'un voyage en milieu tropical :

➔Le paludisme :

-Le tableau clinique peut être bâtard à cause de la chimioprophylaxie antipalustre.

-Il se présente le plus souvent sous forme d'une diarrhée avec fébricule et céphalées.

➔La bilharziose intestinale :

-L'atteinte du gros intestin est essentielle dans la bilharziose intestinale, même si l'ensemble du tractus intestinal et le foie sont concernés par l'infection.

-Cela se traduit typiquement par une diarrhée sanglante, des ténesmes et des crampes abdominales.

-L'examen clinique peut montrer un abdomen distendu et douloureux.

-Une anémie ferriprive et une hyperéosinophilie peuvent, dès ce stade, s'observer.

-L'examen endoscopique peut mettre en évidence : manière inconstante (50 % des cas), des granulations quelquefois confluentes en «tâches de bougie » au sein d'une muqueuse oedématiée, avec parfois des plages d'ulcération superficielle ,on peut également observer des

formations polyploïdes et des suffusions hémorragiques.

B/ Toxi-infection alimentaire :

-La toxi-infection alimentaire (T.I.A.) est maladie infectieuse d'origine alimentaire, à déclaration obligatoire. Elle entraînant des **troubles digestifs**, des **douleurs abdominales**, des **diarrhées** et parfois des **vomissements**. Elle est consécutive à l'ingestion d'aliments renfermant une quantité importante de germes nuisibles ou de toxines.

-Un foyer de toxi-infection alimentaire collective (TIAC) se définit par l'apparition d'**au moins deux** cas groupés, similaires, d'une symptomatologie, en général digestive, dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire.

-Ces TIA peuvent être dues soit à l'action direct des bactéries soit à la production de leurs toxines

-En cas de suspicion de toxi-infection alimentaire, il faut demander une coproculture et tenter de récupérer l'aliment suspect pour identifier le germe et/ou sa toxine.

C/Diarrhées non infectieuses :

1/ Colites aigues non infectieuses :

a/ Colites inflammatoires (Rectocolite ulcéro-hémorragique RCH, maladie de Crohn) :

-La poussée inaugurale de la maladie peut ressembler à une colite infectieuse.

-C'est une diarrhée, généralement, glairo-sanglante.

-La négativité des recherches bactériologiques et parasitologiques, l'aspect endoscopique et histologique, l'évolution sous antibiothérapie permettent d'orienter le diagnostic.

b/ Colites ischémiques, sigmoïdites diverticulaires : Surviennent le plus souvent chez le sujet âgé, dans un contexte évocateur

2/ Diarrhées médicamenteuses :

- Il faut y penser devant toute diarrhée isolée survenant dans un délai de quelques heures à 8 semaines après la prise du médicament.

-De nombreux médicaments sont susceptibles d'entraîner une diarrhée : colchicine, antibiotiques, antiacides, chimiothérapie, biguanides, quinidines, acides biliaires, laxatifs...

-Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sels d'or peuvent être responsables de colites.

3/Diarrhées allergiques :

-La diarrhée apparaît dans les minutes qui suivent l'ingestion de l'allergène alimentaire.

-Il s'y associe parfois des signes cutanés évocateurs (urticaire).

4/ Diarrhées toxiques :

-La majorité des toxiques, en particulier les savons et les détergents, les acides et bases, les organophosphorés, les métaux lourds peuvent entraîner des symptômes digestifs associant vomissement, douleurs abdominales et diarrhée.

-Le contexte (exposition professionnelle, tentative de suicide) et les signes associés orientent généralement l'enquête étiologique.

V/ Formes cliniques :

A/ Diarrhée aigue nosocomiale :

-Par définition, les diarrhées nosocomiales sont contractées par des individus malades lors d'un séjour hospitalier (trois jours après l'admission du patient à l'hôpital).

-Les causes identifiées de diarrhées nosocomiales sont dominées par Clostridium difficile et les salmonelles.

-Les facteurs de risque des diarrhées nosocomiales sont dominés par la prescription d'antibiotiques, l'âge, la présence d'un voisin de chambre et la durée du séjour.

B/ Diarrhées aigues des immunodéprimés : L'immunodépression favorise les diarrhées aiguës, chroniques, avec développement de germes opportunistes.

-La diarrhée est le symptôme le plus fréquent du stade SIDA.
-Elle peut être révélatrice, précédant de plusieurs mois le stade SIDA.
-Dans les formes évoluées, elle est abondante, parfois glairosanglante et invalidante.
-Les principales étiologies sont dominées pat les colites à CMV ; la cryptosporidiose.

D/ Diarrhées des Antibiotiques : La plupart des diarrhées survenant au cours d'un traitement antibiotique sont banale et cède rapidement à l'arrêt du traitement. Cependant, dans certains cas elle peut être secondaires des colites infectieuses spécifiques.

1/ Clostridium difficile :

Ce germe est la principale cause de colites pseudo-membraneuses et celle de 20 à 30% des colites post-antibiotiques sans fausses membranes.

-Il est aussi à l'origine de colites et de diarrhée spontanée, souvent nosocomiales.
-Le tableau habituel associe une diarrhée liquide de début brutal, une fièvre et des douleurs abdominales. ➔Des formes graves avec une diarrhée sanglante, colectasie, perforation, peuvent survenir.
➔ Le délai d'apparition après un traitement antibiotique est en général de quelques jours (il est parfois beaucoup plus long).

-Tous les antibiotiques (sauf les aminosides) peuvent être en cause, en particulier les céphalosporines, l'aminopénicilline ou le lincosamide.
-L'endoscopie montre une muqueuse recouverte de fausses membranes typiques et de plaques jaunâtres saillantes de 2 à 5 mm, recouvrant les ulcérations.
-Le diagnostic est affirmé par la mise en évidence dans les selles de C. difficile et de la cytotoxine.

2/ Colite hémorragique à klebsiella oxytoca :

-Le début est brutal et survient quelques jours après le début de l'antibiothérapie, essentiellement avec les dérivés de la pénicilline.
-Les signes cliniques associent une diarrhée sanglante à des douleurs abdominales intenses.
-Le Klebsiella oxytoca peut être isolé par la mise en culture des biopsies coliques.
-L'évolution est marquée par la régression de tous les signes cliniques et des lésions en quelques jours après l'arrêt de l'antibiotique.

E/ les colites aigues graves (CAG) : Les colites aiguës graves engagent le pronostic vital à court terme. 1/ Tableau clinique : Voir CAT devant CAG

2/ Les principales étiologies sont dominées par :

- La rectocolite ulcéro-hémorragique (cause la plus fréquente) ou la maladie de Crohn colique ;
- Les colites ischémiques (5 à 10 %)
- Les colites infectieuse : salmonelles, Campylobacter jejuni ; amibiase ;
- Les colites toxiques : Clostridium difficile.

3/Les principaux bilans à demander en urgence : Voir CAT CAG

V/ Traitement :

A/ Traitement symptomatique :

1/ Réhydratation et apport d'électrolytes :

-Indispensable en cas de déshydratation, surtout chez les sujets d'âge extrême.

-Se fait le plus souvent par voie orale : préparation OMS, solutions reconstituées ;

-Au besoin, par voie intraveineuse (IV) : déshydratation importante, vomissements incoercibles.

-Les médicaments hypotenseurs (particulièrement les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans qui aggraveraient l'hypovolémie et l'insuffisance rénale) doivent être suspendus, puis repris dès la disparition de la diarrhée en fonction de l'évolution tensionnelle.

2/ Médicaments anti-diarrhéiques :

-Dérivés opiacés (lopéramide) : pour le confort, ils diminuent le volume et la fréquence des exonérations
-Déconseillés en cas de diarrhée invasive.
-Contre-indiqués dans les colites sévères.
-Les probiotiques sont sans efficacité démontrée dans le traite- ment curatif des diarrhées aiguës [6]

3/ Autres moyens :

-Traitement de la fièvre.
- Mesures d'hygiène : isolement du malade, désinfection du linge et des sanitaires, lavage des mains...

- Déclaration de la maladie pour : la typhoïde, le choléra et le botulisme.

B/ traitement étiologique : Il sera guidé par le bilan étiologique

C/ Traitement préventif : Il y a certaines mesures préventives à prendre surtout en ce qui concerne les diarrhées d'origine infectieuse.

1/ Mesures collectives :

- Contrôles sanitaires locaux, du personnel travaillant dans l'alimentation, et des produits alimentaires
-Isolement du malade, désinfection du linge.
-Hygiène du personnel soignant.
-En cas de suspicion (au moins deux cas groupés d'épisode digestif similaire attribuables à la même cause alimentaire), une déclaration à la direction départementale des affaires sanitaires est nécessaire.

2/ Mesures individuelles :

-Si voyage en zone tropicale : consommer l'eau de bouteille, laver et peler fruits et légumes.
-Vaccination : antityphique, anticholérique.

Conclusion :

-Les diarrhées aigues infectieuses peuvent relever d'une invasion de muqueuse intestinale, de la production de toxine ou d'une adhérence du germe à la muqueuse.
-Une diarrhée aigue d'intensité modérée, présumée infectieuse, non sanglante et non dysentérique, évoluant depuis mois de 3 jours ne nécessite aucun examen complémentaire ni aucune antibiothérapie.
-Une coproculture est un examen peu rentable, lorsqu'elle est effectuée de façon non sélective dans les diarrhées infectieuses.
-La coproculture et un examen parasitologique des selles sont prescrits en présence d'une

fièvre, d'une rectorragie, d'une déshydratation sévère, d'un terrain particulier, ou si l'évolution se poursuit pendant plus de 5 jours.

-En cas d'évolution prolongée des symptômes, une exploration endoscopique avec biopsies est réalisée. les antibiotiques ne doivent être prescrits que dans les diarrhées aigues invasives en attendant leur exploration.

Références :

(1). Aranda-Michel J, Giannella RA. Acute diarrhea: a practical review. Am J Med 1999;106:670–676.
(2).Beaugerie L. La démarche diagnostique. Colites infec- tieuses de l'adulte. Paris: J Libbey Eurotext; 2000. p. 217–242.
(3).DuPont HL. Infectious diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 1994;8:3–13 Review article.
(4).Ilnyckyl A. Clinical evaluation and management of acute diarrhea in adults. Gastroenterol Clin North Am 2001;30: 57. 599–609.
(5).Park SI, Giannella RA. Approach to the adult patient with acute diarrhea. Gastroenterol Clin North Am 1993;22: 483–497.
(6).Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical guideline: diag- nosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. Am J Gastroenterol 2016;111:602–22.

Service d'HGE	**Orientation diagnostique devant une diarrhée chronique**	CHU HASSAN II FES

I. Introduction :

-Une diarrhée chronique se définit par l'émission de selles d'un poids moyen supérieur à **300 grammes** par jour (sous un régime alimentaire type occidentale) et /ou d'un nombre supérieur ou égale à trois selles par jour, évoluant depuis plus d'un mois de façon **continue** ou **intermittente.**
-Les causes de diarrhée chronique sont très nombreuses et le diagnostic étiologique requiert une bonne **connaissance des mécanismes** et des **causes de diarrhée chronique**.
-L'affection responsable de la diarrhée peut être gastrique, pancréatique, jéjuno-iléale, colique, mais aussi extra-digestive, métabolique, endocrinienne ou neurologique. Si une affection organique doit toujours être recherchée, il s'agit le plus souvent d'un trouble fonctionnel, et plus précisément moteur.
-L'enquête étiologique doit ainsi éviter deux écueils : multiplier les examens coûteux et souvent déplaisants pour une simple colopathie ; et inversement, méconnaître une malabsorption du grêle en renouvelant des ordonnances de pansements coliques et d'antispasmodiques.

II. Épidémiologie :

La diarrhée chronique est un motif fréquent de consultation en gastroentérologie. Néanmoins, l'absence de consensus, en termes de définition, rend difficile l'interprétation des résultats des études épidémiologiques et des essais cliniques. Si on définit la diarrhée chronique par l'émission d'au moins trois selles par jour, la prévalence est de 4–5 % dans une population d'adultes occidentaux [1,2] . La prévalence est plus élevée (17–19 %) si on prend en compte les patients présentant des douleurs abdominales associées

III. Physiopathologie :

Il est bien démontré que le mécanisme prépondérant dans la genèse d'une diarrhée repose sur une absorption incomplète de l'eau intra-luminale.

A l'état physiologique :l'intestin grêle et le côlon réabsorbent 99 % de l'eau intraluminale issue des apports alimentaires et des sécrétions endogènes (sécrétions salivaires, sécrétion gastrique acide, sécrétion biliopancréatique), soit approximativement 10 l/j [3].
Une réduction de l'absorption nette d'eau de seulement 1 % ou une augmentation équivalente de la sécrétion intestinale peut suffire à entraîner une diarrhée quel qu'en soit la cause (toxine, médicament, agent pathogène, hormone, cytokine, etc.) [4].

La teneur en eau des selles est **un déterminant majeur** de leur consistance mais elle ne suffit pas à elle seule à expliquer cette consistance.les selles des patients avec stéatorrhée sont plus molles que les selles des patients sans stéatorrhée. Les matières fécales insolubles ont aussi un rôle important dans la détermination de la consistance des selles. Leur capacité de rétention d'eau est très variable d'un sujet normal à un autre. Elle semble dépendre du régime alimentaire. La capacité de rétention d'eau des matières fécales insolubles ajoutée à la teneur en eau des selles détermine donc la consistance des selles.
Ces deux facteurs peuvent être pris en compte simultanément en calculant le rapport entre l'eau contenue dans les selles et la capacité de rétention d'eau des matières insolubles pour 100 g de selles. Ce rapport rend compte de la consistance des selles, qu'il y ait une stéatorrhée ou non.

La diminution de la consistance des selles peut être due soit à un excès d'excrétion fécale d'eau, soit à une diminution des matières fécales insolubles, soit à la combinaison des deux facteurs [4].

IV. Diagnostic positif:

A. Clinique :

1/Interrogatoire :

➔Description des symptomes :

-Mode d'installation : Brutal ou progressif, Durée d'évolution des symptômes
- Contexte épidémiologique : Isolé ou cas identique dans l'entourage ,Voyage dans une zone à risque
- Description des selles : Couleur, consistance,Aspect « graisseux »,Aliments non digérés, glaires, sang Fréquence Horaire : postprandial, nocturne Impériosité et continence
- Facteurs aggravant ou améliorant les symptômes : Effet du jeûne ,Effet de l'alimentation Amélioration par l'émission des selles ou de gaz
- État nutritionnel Poids, taille, indice de masse corporelle ;Cinétique de l'amaigrissement
-Symptômes digestifs associé Douleurs abdominales Nausées, vomissements

➔Antécédents :

-Personnels : Maladie systémique, diabète Immunodépression Pathologies thyroïdiennes Infection par le VIH
-Familiaux : Maladies inflammatoires Néoplasies
-Intoxications : Tabac Alcool
-Traitement : Médicamenteux Chirurgicaux Radiothérapie

2/Examen physique

-Il doit être complet et systématique.
-Il explore l'appareil digestif, le périnée à la recherche de lésions anopérinéales (fissure, abcès et/ou fistules) et évalue le tonus sphinctérien par un toucher rectal.
-Il renseigne sur le retentissement notamment en termes de pertes hydroélectrolytiques et de déséquilibre nutritionnel (poids, taille, indice de masse corporelle, cinétique de la perte pondérale).
-Il recherche également des signes extradigestifs (flush, lésions cutanées, lésions articulaires, masse ou souffle thyroïdien, insuffisance cardiaque, hépatomégalie, œdèmes rétentionnels, etc.) et des symptômes carentiels.

B. Paraclinique :

1/Bilan biologique :

a. Standard :

Ce premier bilan paraclinique permet d'évaluer le retentissement général de la diarrhée et de rechercher des causes fréquentes et simples à diagnostiquer. Il doit être adapté en fonction de l'interrogatoire et de l'examen clinique. Il comprend :

➔ Bilan général avec un hémogramme, un ionogramme sanguin, le dosage de la créatininémie, de la protéine C réactive (CRP), une électrophorèse des protéines sériques, un bilan hépatique complet ;

➔Bilan nutritionnel à la recherche de signes de malabsorption avec mesure du taux de prothrombine, de la cholestérolémie, de la ferritinémie, de la calcémie, éventuellement de la magnésémie, de la phosphorémie et dosages sériques de la vitamine B12 et des folates ;

➔La recherche d'anticorps antitransglutaminase de type immunoglobulines A (IgA) [6] ;

➔Un dosage de la thyréostimuline (thyroid stimulating hormone [TSH]).

b.Bilan biologique à adapter en fonction de l'examen clinique :

-Examen parasitologique des selles, Sérologie VIH,Coproculture et toxine A/B de Clostridium difficile

-Dosage pondéral des Ig sériques, dosage des IgA sériques Gastrinémie, chromogranine A

2/Dosage quantitatif de la calprotectine fécale :

-La calprotectine est une protéine essentiellement synthétisée par les polynucléaires neutrophiles mais également par les monocytes et les macrophages [7].

-Interet : pour écarter une maladie inflammatoire de l'intestin d'un syndrome de l'intestin irritable.

3/Place du bilan endoscopique :

-Vu leur caractère invasif et les enjeux socioéconomiques ne doivent pas les faire prescrire de facon systématique. En pratique, ils sont néanmoins souvent nécessaires à l'exploration d'une diarrhée chronique et comportent :

➔**Une endoscopie œsogastroduodénale** avec biopsies gastriques étagées (antrales et fundiques, à la recherche d'atrophie) et duodénales (à la recherche d'une atrophie villositaire et de parasites) ;

➔**Une iléocoloscopie** avec iléoscopie rétrograde et biopsies iléales et coliques étagées (à la recherche d'une colite microscopique).

4/Bilan de deuxième intention :

a.Examens de coprologie fonctionnelle :

Les examens de coprologie fonctionnelle doivent être réservés aux cas inexpliqués après un interrogatoire et un examen clinique appliqués, la réalisation du bilan biologique de première intention et du bilan endoscopique.

- **Fécalogramme :**

Le fécalogramme se réalise à partir d'un recueil des selles émises pendant 3 jours consécutifs (durée de recueil empirique permettant d'apprécier le débit fécal moyen représentatif) après arrêt des ralentisseurs du transit et avec un régime enrichi en graisses (ajout de 50 g/j de graisses à l'alimentation habituelle, soit environ 50 g de beurre, pour atteindre un apport quotidien d'au moins 100 g de graisses par jour) pour ne pas sous-estimer le dosage des graisses fécales. Il comprend la **pesée des selles**, le **dosage de la stéatorrhée**, la mesure du **pH fécal**, **l'ionogramme fécal** et le calcul du **trou osmotique**. Selon le contexte, on peut demander dans le même temps d'autres explorations spécifiques.

- **Dosage de l'élastase fécale et/ou de la chymotrypsine :**

Il est indiqué en cas de suspicion d'insuffisance pancréatique exocrine. Le dosage de l'élastase fécale est l'examen qui a le meilleur rapport sensibilité/spécificité. Son taux est abaissé (< 200 g/g) dans l'insuffisance pancréatique et est réalisable sur un échantillon de selles et ne nécessite pas de recueil complet.

- **Mesure de la clairance de l'a1-antitrypsine (a1-AT) :**

Le diagnostic d'exsudation protéique se fait donc par la mesure de la clairance fécale de l'1-AT [8] . Sa clairance fécale, calculée à partir d'un dosage plasmatique et d'un dosage fécal (habituellement réalisée sur 3 jours consécutifs), est physiologiquement inférieure à 24 ml/j [9]. À noter que la mesure de la clairance fécale de l'1-AT peut être faussement négative en cas de fuite protéique purement gastrique du fait d'une destruction de celle-ci à pH acide. La mesure est alors réalisée après suppression de l'acidité gastrique par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) [9,10].

- **Recherche de laxatifs dans les selles :**

Elle est possible en cas de doute. Certains laxatifs peuvent être spécifiquement recherchés : phénolphtaléine, macrogols, huile de paraffine, dérivés anthraquinoniques (à rechercher également dans les urines), bisacodyl. Une concentration fécale en magnésium supérieure à 45 mmol/l ou un débit supérieur à 15 mmol/j doivent faire suspecter une diarrhée induite par le magnésium [11,22].

b.Les tests fonctionnels spécifiques

Certains tests spécifiques peuvent être réalisés en fonction du contexte clinique et jamais en première intention.

- **Mesure du temps de transit orofécal :**

La mesure du temps de transit orofécal consiste à mesurer le délai d'excrétion dans les selles d'un marqueur coloré, en l'occurrence, le rouge carmin. Elle nécessite l'ingestion par le sujet de deux gélules ou sachet à 0,5 g de rouge carmin, lors du petit- déjeuner. En cas de diarrhée motrice, le temps d'apparition de selles colorées en rouge est inférieur à 8 heures et le temps nécessaire à la disparition du colorant est inférieur à 18 heures.

- **Test respiratoire à l'hydrogène**
- **Épreuve de jeûne :**

L'épreuve de jeûne est un test diagnostique facile, qui permet de différencier les **diarrhées osmotique** et motrice d'une **diarrhée sécrétoire.** Après un jeûne de 48 heures, si la diarrhée persiste, il s'agit d'une diarrhée sécrétoire ou factice. Dans le cas contraire, il s'agit d'une diarrhée motrice ou osmotique.

c.Explorations morphologiques :

- **Vidéocapsule endoscopique :**

La VCE est une capsule cylindrique de 26 × 11 mm qui comporte un dôme optique, des diodes lumineuses et une caméra. Les images sont transférées à un capteur externe à raison de deux images par seconde. Son unique contre- indication repose sur le risque de rétention de la VCE (sténose, diverticule, court-circuit intestinal chirurgical, etc.).

- **Entéroscanner et entéro-imagerie par résonance magnétique :**

L'entéroscanner et l'entéro-IRM utilisent respectivement la technologie de la tomodensitométrie (TDM) abdominale et de l'IRM en appliquant une distension de l'intestin grêle par entéro- clyse (perfusion via une sonde positionnée au niveau de l'angle de Treitz par fluoroscopie) pour l'entéroscanner et par voie orale pour l'entéro-IRM, d'eau ou de polyéthylène glycol. L'entéro-IRM a pour avantage son caractère non irradiant et un meilleur contraste tissulaire, notamment pour l'évaluation de l'inflammation tissulaire ; l'entéroscanner permet une bonne visualisation des lésions endoluminales et des sténoses.

- **Entéroscopie double ballon ou spiralée :**

Les examens d'entéroscopie ne sont néanmoins réalisés qu'après mise en évidence de lésion spécifique en VCE ou en imagerie qui nécessite des prélèvements à visée notamment histologique.

V. Étiologies :

A.Diarrhée de malabsorption :

1/Étiologies préentérocytaires :

- Insuffisance pancréatique exocrine :**Diagnostic➔** Dosage de l'élastase fécale ,TDM pancréatique, wirsungo-IRM ± échoendoscopie
- Cholestase et fistule biliaire: **Diagnostic➔** Bilan hépatique,échographie hépatique, bili-IRM.
- Colonisation bactérienne chronique du grêle : **Diagnostic➔** Test respiratoire à l'hydrogène Test thérapeutique.

2/Étiologies entérocytaires :

- Maladie cœliaque : **Diagnostic➔** Anticorps antitransglutaminase IgA Histologie duodénale Réponse au régime sans gluten
- Sprue tropicale : **Diagnostic➔** Histologie duodénale Traitement d'épreuve

- Déficit immunitaire commun variable : **Diagnostic➔** Dosage pondéral des Ig sériques Histologie
- Maladie de Whipple : PCR Tropheryma whipplei
- LMNH et maladie des chaînes : **Diagnostic➔** Histologie PCR Campylobacter jejuni
- Syndrome de grêle court :Antécédents chirurgicaux
- Autres étiologies : maladie de Crohn, grêle radique, tumeurs **Diagnostic➔** : Histologie Iléocoloscopie Entéroscanner/IRM

3/Étiologies post-entérocytaires :

- Perte de substance épithéliale : **Diagnostic➔** Clairance fécale de l'1-AT
- Rupture de la barrière épithéliale : **Diagnostic➔** Endoscopie et histologie
- Obstacle au retour veineux : **Diagnostic➔** TDM thoracoabdominopelvienne

B. Diarrhée osmotique :

- Substances osmotiquement actives :Interet de l'interroagtoire :Édulcorants et confiserie à base de sorbitol, Laxatifs osmotiques,Médicaments à base de magnésium
- Déficits en disaccharidases et malabsorption des glucides :

➔Déficit en lactase :Test respiratoire à l'hydrogène Test de tolérance au lactose
➔Déficit en saccharase–isomaltase : Histologie
➔Déficit en tréhalose : Test d'éviction/réintroduction
➔Malabsorption spécifique du glucose et du galactose : Test d'éviction/réintroduction Séquencage du gène SGTL1

C.Diarrhée sécrétoire :

- Médicaments : Laxatifs irritants,Biguanides, colchicine, digitaliques, etc.
- Lésions coliques :Colite microscopique Adénome villeux hypersécrétant ;Autres : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, sténose colique incomplète, etc.
- Infection : Lambliase, amibiase,Cryptosporidium, Isospora belli, Cyclospora et Microsporidium,Campylobacter sp., Clostridium difficile
- VIH, CMV, HSV
- Tumeur endocrine digestive : Gastrinome,Vipome ,Glucagonome
- Mastocytose systémique

D.Diarrhée motrice :

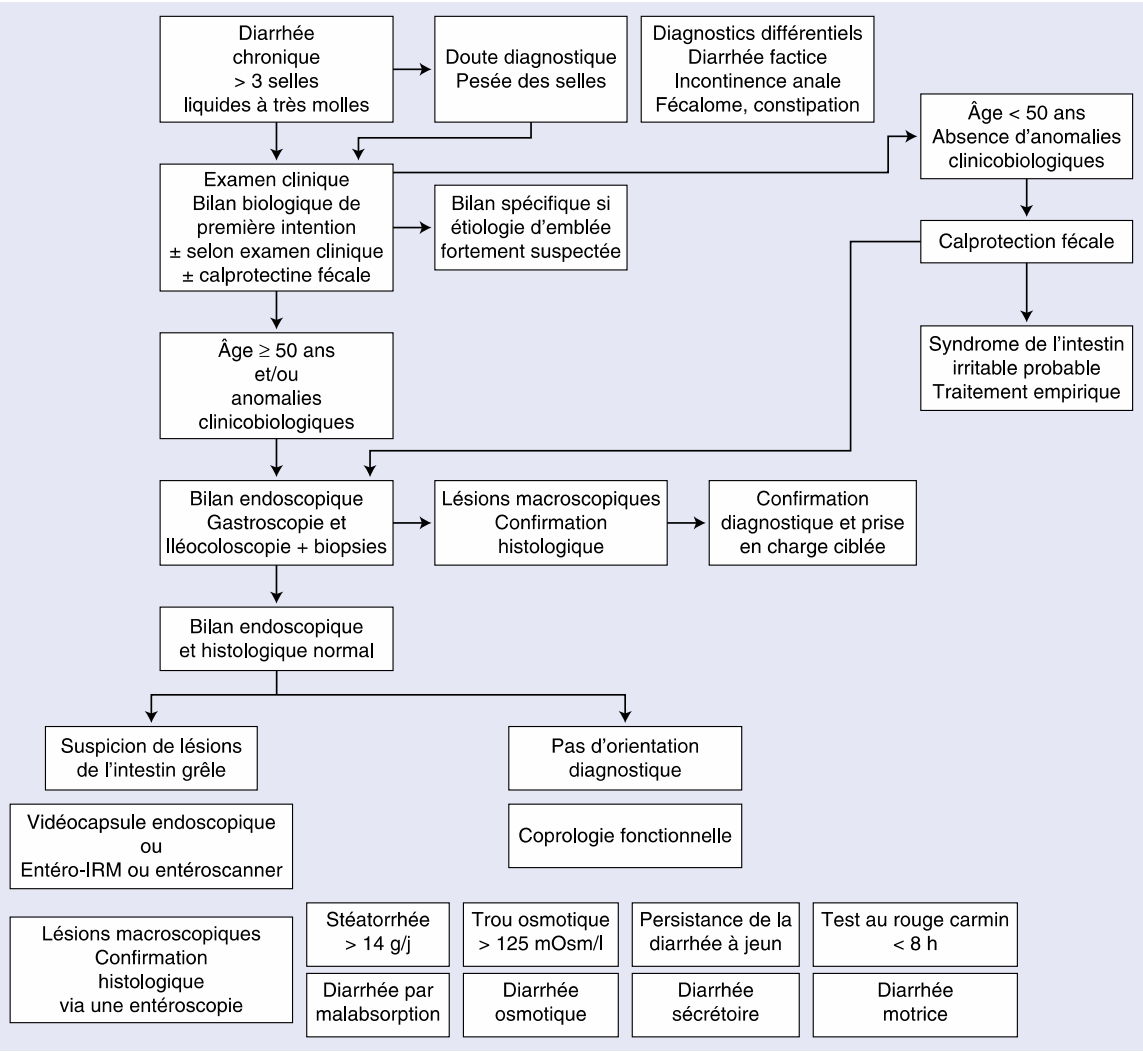
- Étiologies digestives ; Gastrectomie,cholécystectomie,atteinte de l'iléon terminal (résection, iléite) Syndrome de l'intestin irritable

- Étiologies endocriniennes : Hyperthyroïdie,carcinome médullaire de la thyroïde,tumeur carcinoïde
- Dysautonomie: Diabète ,amylose ,éthylisme chronique,affections médulloencéphaliques Vagotomie,bloc cœliaque

Tableau1 : Tableau clinicobiologique des différents mécanismes de diarrhée.

	Diarrhée par malabsorption	Diarrhée osmotique	Diarrhée sécrétoire	Diarrhée motrice
Examen clinique	Selles grasses Symptômes carentiels (amaigrissement, œdèmes, syndrome anémique, glossite, syndrome hémorragique, tétanie, aménorrhée, troubles des phanères, ostéopénie)	Diarrhée hydrique Douleurs abdominales Borborygmes	Diarrhée hydrique Selles abondantes Déshydratation	Diarrhée hydrique contenant des aliments non digérés Postprandiale Selles nombreuses, impérieuses mais peu volumineuses Temps de transit au rouge carmin raccourci
Épreuve de jeûne	Amélioration partielle	Disparition des symptômes	Persistance des symptômes	Disparition des symptômes
Biologie	Anémie, carences en fer, en vitamines B_9, B_{12} Diminution du TP Hypocalcémie Hypocholestérolémie hypoprotidémie	Normale	Déshydratation extracellulaire Acidose métabolique Hypokaliémie Insuffisance rénale fonctionnelle	Normale
Coprologie fonctionnelle	Stéatorrhée > 14 g/j ± selon étiologie	Trou osmotique > 125 mOsmol/l	Volume des selles > 500 ml/j Trou osmotique < 50 mOsmol/l pH < 5,3 si malabsorption des glucides	Volume des selles < 500 ml/j

Figure 1 : Arbre décisionnel.



Conduite à tenir devant une diarrhée chronique. IRM : imagerie par résonance magnétique.

Conclusion :

Une diarrhée chronique peut avoir de multiples étiologies. Le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire. Les examens complémentaires servent en général à confirmer ou éliminer un diagnostic. L'étiologie la plus fréquente dans les pays développés est le syndrome de l'intestin irritable. Devant un patient présentant une symptomatologie typiquement évocatrice d'un syndrome de l'intestin irritable, il est inutile de multiplier les investigations paracliniques. Actuellement, les tests fonctionnels ont peu de place dans la démarche diagnostique. L'endoscopie occupe une place fondamentale ; en pratique, elle est presque systématique. Lorsque le diagnostic étiologique d'une diarrhée chronique ne peut être obtenu par des examens simples, on a, le plus souvent, recours à un traitement d'épreuve ou à une exploration morphologique de l'intestin grêle.

La prise en charge thérapeutique d'une diarrhée chronique reste le plus souvent symptomatique et repose essentiellement sur le lopéramide, quel que soit le mécanisme.

Référence :

(1).Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study. Gastroenterology 1992;102:895–901.
(2).Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal
(3).Bernier JJ, Adrian J, Vidon N. Les aliments dans le tube digestif. Paris: Doin; 1988.
(4).Schiller LR. Chronic diarrhea. Gastroenterology 2004;127:287–93.
(5).Wenzl HH, Fine KD, Schiller LR, Fordtran JS. Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea. Gastroenterology1995;108:1729–38.
(6).Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med 2012;10:13.
(7).Kapel N. Faecal inflammatory markers in nutrition and digestive diseases in children. Arch Pediatr 2004;11:403–5.
(8).Bernier JJ, Florent C, Desmazures C, Aymes C, L'Hirondel C. Diagnosis of protein-losing enteropathy by gastrointestinal clearance of alpha1- antitrypsin. Lancet 1978;2:763–4.
(9).Florent C, L'Hirondel C, Desmazures C, Aymes C, Bernier JJ. Intestinal clearance of alpha 1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. Gastroenterology 1981;81:777–80.
(10).Takeda H, Nishise S, Furukawa M, Nagashima R, Shinzawa H, Takaha- shi T. Fecal clearance of alpha1-antitrypsin with lansoprazole can detect protein-losing gastropathy. Dig Dis Sci 1999;44:2313–8. (11).Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playford R. Gui- delines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. Gut 2003;52(Suppl. 5):v1–15.
(12).Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and mana- gement of chronic diarrhea. Gastroenterology 1999;116:1464–86.

I. Introduction :

-Le syndrome de l'intestin irritable (SII), qui est une maladie chronique très fréquente et souvent invalidante, fait partie dans la nouvelle appellation des « désordres des interactions de l'axe cerveau-intestin » (ancienne- ment appelés « troubles fonctionnels intestinaux ») [1].
- le SII se caractérise par des douleurs abdominales récurrentes et des troubles du transit.
-Les critères de Rome IV (Tableau 1), établis par consensus d'un groupe d'experts peuvent être utilisés pour diagnostiquer le SII [2].
-Il est important de bien classer les patients en sous-type selon le transit pour améliorer la prose en charge
-La transplantation du microbiote fécale n'est pas un traitement validé et reste du domaine de la recherche

Douleur abdominale récurrente survenant en moyenne au moins 1 jour par semaine dans les 3 derniers mois avec au moins 2 des critères suivants : - Associée à la défécation. - Associée à une modification de la fréquence des selles. - Associée à une modification de la consistance (aspect) des selles.
Les sous-groupes se définissent en fonction de la consistance des selles selon l'échelle de Bristol* (voir Échelle de Bristol, Figure 1)
SII avec constipation prédominante (SII-C) : Bristol 1-2 ≥ 25 % du temps et Bristol 6-7 ≤ 25 % du temps
SII avec diarrhée prédominante (SII-D) : Bristol 6-7 ≥ 25 % du temps et Bristol 1-2 ≤ 25 % du temps.
SII avec alternance diarrhée-constipation (SII-M) : Bristol 1-2 25 % du temps et Bristol 6-7 25 % du temps.
SII non spécifié : absence de critères suffisants pour répondre aux critères du SII-C, SII-D ou SII-M.

Tableau 1 : Critères de Rome IV pour le diagnostic de SII

Les critères doivent être remplis dans les 3 derniers mois, et le début des symptômes doit dater au moins de 6 mois. *sur les jours avec au moins une selle anormale en dehors d'un traitement.

En pratique clinique, ceux qui ont le plus souvent des selles Bristol 1-2 sont définis comme SII-C, et ceux qui ont le plus souvent des selles Bristol 6-7 comme SII-D.



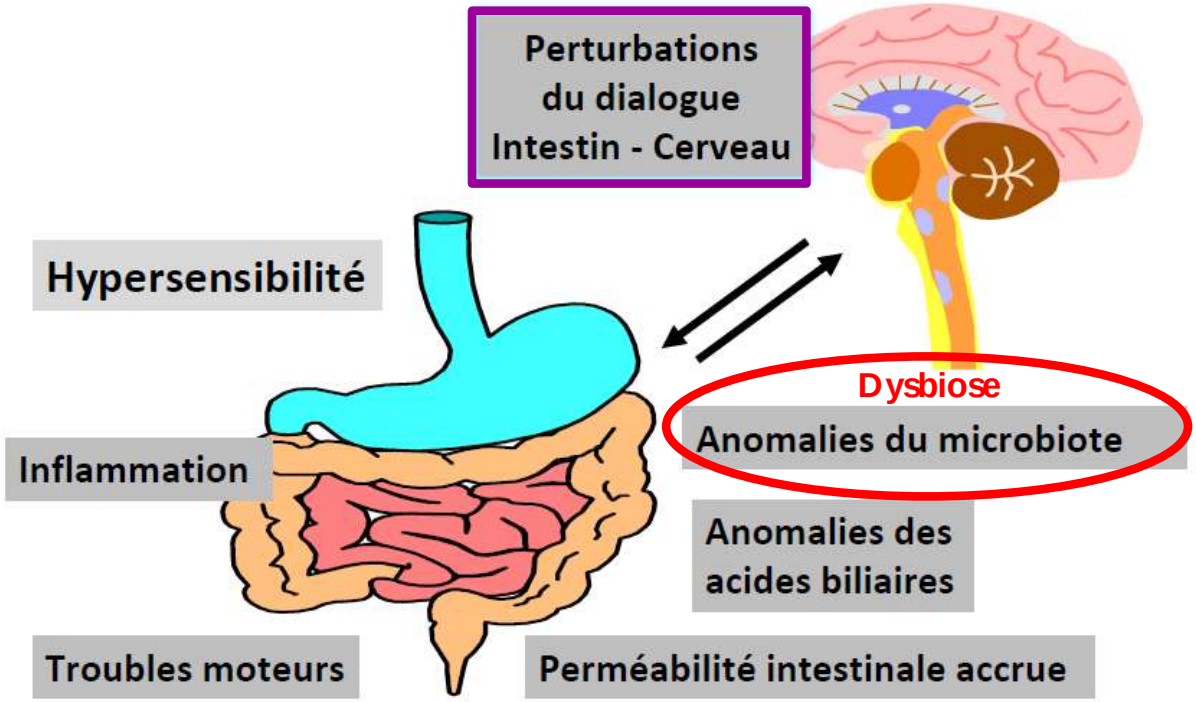
Figure 1 : Échelle de consistance des selles de Bristol (Bristol Stool Scale Form)

II. Épidémiologie :

- Le SII qui touche le plus souvent les femmes et les sujets de moins de 50 ans est un motif fréquent de consultation en gastro-entérologie,
-Une prévalence d'environ 4,4 % à 4,8 % aux États-Unis, Royaume-Uni et Canada (3) et aussi en France [3].

III. Physiopathologie :

-Les différentes facteurs intervenant dans la physiopathologie de syndrome de l'intestin irritable :



IV. Démarche diagnostique :

1.Interrogatoire :

-Age ,sexe
-Présence de conflits familiaux ou professionnels, une anxiété morbide allant jusqu'à un véritable état dépressif souvent réactionnel.
-L'existence de maladies chroniques ou de deuils récents dans la famille proche, source d'une véritable pathophobie, doit être recherchée.
-Les habitudes alimentaires doivent être soigneusement étudiées : fréquence et cadre des repas, rapidité d'absorption, aliments ingérés et analyse des conséquences, particulièrement pour les crudités, le lait, les boissons gazeuses, le pain. La prise de café doit être évaluée.
-Prise médicamenteuses : Antiinflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques responsables de substitution de

flores, biguanides responsables de troubles variés.
-L'existence de manifestations douloureuses rythmées par le cycle menstruel, susceptibles d'évoquer une endométriose,
-les antécédents familiaux de cancers digestifs essentiellement coliques, de maladies inflammatoires digestives.
-L'évolution de la courbe pondérale est étudiée à la recherche d'un amaigrissement, source d'organicité.

2.Signes fonctionnels : [4,5]

-Douleur abdominale :

- ✓ Souvent ressentie comme une brûlure aux quatre quadrants avec une sensation de distension. Parfois, il s'agit de véritables crampes durant plusieurs heures.
- ✓ Matinal au réveil.
- ✓ Fosse iliaque gauche ou droite d'intensité variable

-Ballonnements : Ils sont fréquents, postprandiaux, imposant souvent d'ouvrir les vêtements.
-Troubles du transit : Ils peuvent être de nature diarrhéique, selles matinales fragmentées, liquides accompagnés de douleurs à l'expulsion à type d'épreintes ou de constipation plus ou moins pénible. Le plus souvent, le même type de trouble du transit est présent chez un même malade sur de longues périodes mais on peut rencontrer une alternance de diarrhée et de constipation.

3.Signes physiques : Doit etre miniteux

-Examen général à la recherche : Notion d'amaigrissement , AEG, anorexie
-Examen abdominal : à la recherche d'un tympanisme,une masse abdominale
-Examen appareil par appareil orientant vers une atteinte organique

3.Examen complémentaire :

- L'ACG recommande que des tests sérologiques soient effectués pour exclure la maladie cœliaque chez les patients présentant des symptômes du SII et une diarrhée,
-L'ACG suggère de doser la calprotectine fécale1 ou la lactoferrine fécale2 et la C réactive protéine1 chez les patients sans symptômes d'alarme en cas de suspicion de SII-D pour exclure une maladie intestinale inflammatoire,
-L'ACG déconseille les tests de routine d'examen de selles pour les agents pathogènes entériques chez tous les patients atteints du SII,
-L'ACG déconseille la coloscopie de routine chez les patients avec symptômes de SII de moins de 45 ans sans signes d'alarme,
-L'ACG ne recommande pas de tester les allergies alimentaires et la sensibilité aux aliments (IgE, prick test, panels d'IgG) chez tous les patients atteints du SII, à moins qu'il n'y ait des symptômes reproductibles en faveur d'une allergie alimentaire,
-L'ACG suggère que des tests de physiologie ano-rectale soient effectués chez les patients atteints du SII et présentant des symptômes évocateurs d'un trouble de la statique du plancher pelvien et/ ou une constipation réfractaire ne répondant pas au traitement médical standard

Recommandation	Force de la recommandation	Niveau de preuve
L'ACG recommande la réalisation de ***tests sérologiques pour exclure la maladie cœliaque*** chez les patients atteints du SII-D	Forte	Modéré
L'ACG suggère la réalisation de dosages de ***calprotectine fécale*** (ou la lactoferrine fécale) et ***CRP*** chez les patients sans symptômes d'alarme et avec suspicion de SII-D pour exclure une MICI.	Forte	Modéré pour calprotectine fécale et CRP ; très faible pour lactoferrine fécale
L'ACG recommande de ne ***pas faire d'examens de selles pour recherche de pathogènes*** chez tous les patients atteints du SII.	Conditionnelle	Faible
L'ACG ***ne recommande pas la réalisation d'une coloscopie de routine*** chez les patients atteints de symptômes de SII de moins de 45 ans sans signe d'alarme	Conditionnelle	Faible
L'ACG suggère une ***stratégie de diagnostic positive*** par rapport à une stratégie diagnostique d'exclusion pour les patients présentant des symptômes des SII pour raccourcir le délai d'initiation d'un traitement approprié.	Recommandations de consensus	Non évaluable avec GRADE
L'ACG suggère de ***catégoriser les patients avec SII sur la base du sous-type selon le transit*** améliore la prise en charge thérapeutique du patient.	Recommandations de consensus	Non évaluable avec GRADE
L'ACG ***ne recommande pas de tester les allergies alimentaires*** (IgE, prick-test, panels d'IgG chez tous les patients atteints du SII, à moins qu'il existe des symptômes évidents reproductibles concernant une allergie alimentaire.	Recommandations de consensus	Non évaluable avec GRADE

Tableau 1 : Résumé des recommandations de l'ACG 2020 concernant le diagnostic et les explorations du SII, force et niveau de preuve (selon GRADE) de la recommandation [PEC SII postu 2022].

V. Traitement :

A. Objectifs :

-Améliorer la qualité de vie
-Amélioration des symptômes associes et prévenir de nouveaux épisodes

B. Mesures hygiéno-diététiques :

1/Alimentation riche en fibres :

➔Les fibres alimentaires sont fréquemment recommandées pour améliorer les symptômes chez les patients atteints de SII avec constipation prédominante.
➔25 à 35 g d'apport total en fibres par jour [6]
➔ACG suggère d'utiliser des fibres solubles, mais pas des fibres insolubles, pour traiter les symptômes globaux du SII

2/Régime pauvre en FODMAPS :

➔Effets sur les douleurs et ballonnements [7]
➔Il est extrêmement important pour les professionnels de santé conseillant le régime pauvre en FODMAP d'informer correctement leurs patients sur les 3 phases du régime (la première étape est la substitution des aliments avec des aliments à faible teneur en FODMAP pendant 2 à 6 semaines pour voir si on est répondeur ; la deuxième étape est une réintroduction progressive d'aliments contenant des FODMAPs dans le régime tout en évaluant les symptômes pour déterminer leurs sensibilités ; la troisième étape est personnalisation de l'alimentation pour éviter les aliments qui déclenchent des symptômes et pour une utilisation prolongée du régime. Presque toutes les recherches disponibles se sont concentrées sur la restriction en FODMAP

C. Médical :

1.Rifaximine/SII-D post infectieux :
-Efficacité démontrée de la rifaximine : SII-D
-550 mg x 3 / 14 jours
-Risque : majoration de la dysbiose ?

2.Cholestyramine SII-D : [8]

-Malabsorption acides biliaires : 23 à 42 % SII-D
-Diagnostic :Dosage du 75SeHCAT (Acide tauroselcholique) et du C4sérique
-Traitement d'épreuve : Cholestyramine : efficace chez 70 à 95 % des patients ayant une malabsorption prouvée.

3.Eluxadoline : SII-D :[9]

-Agoniste μ périphérique
-Efficacité démontrée au cours SII-D
-AMM USA et Europe
-Effet secondaire majeur : Pancréatite aigue

4.Linaclotide SII-C :[10]

-Agoniste de la guanylate cyclase
-Efficace SII-C : 290μg /J pdt 12 semaines
-AMM européenne en 2015

4.Antidépresseurs:

-L'ACG recommande que les Antidépresseurs tricycliques soient utilisés pour traiter les symptômes globaux du SII.
-On pense qu'ils améliorent la douleur viscérale et les douleurs d'origine centrale en agissant sur la noradrénaline, et les récepteurs dopaminergiques, ce qui en fait des candidats intéressants pour le traite- ment des douleurs abdominales liées au SII [11].

Recommandation pour le traitement des symptômes globaux du SII	Force de la recommandation	Niveau de preuve
L'ACG recommande un ***essai limité d'un régime pauvre en FODMAP***	Conditionnelle	Très faible
L'ACG suggère d'utiliser des ***fibres solubles*** mais pas insolubles	Forte	Modéré
L'ACG ***déconseille l'utilisation des antispasmodiques disponibles aux USA***	Conditionnelle	Faible
L'ACG suggère d'utiliser la ***menthe poivrée*** pour soulager les symptômes	Conditionnelle	Faible
L'ACG ***suggère de ne pas utiliser les probiotiques***	Conditionnelle	Très faible
L'ACG suggère ***de ne pas utiliser les produits à base de PEG pour le SII-C***	Conditionnelle	Faible
L'ACG recommande l'utilisation d'***activateurs de canaux chlorure pour le SII-C***	Forte	Modéré
L'ACG recommande l'utilisation d'***activateurs de guanylate cyclase pour le SII-C***	Forte	Elevé
L'ACG suggère d'utiliser le ***tegaserod (agoniste 5-HT4) pour le SII-C chez les femmes de moins de 65 ans avec ≤ 1 facteur de risque cardiovasculaire*** et qui n'ont pas suffisamment répondu aux sécrétagogues	Forte/ conditionnelle	Faible
L'ACG ***ne suggère pas l'utilisation de chélateurs des acides biliaires pour le SII-D***	Conditionnelle	Très faible
L'ACG recommande l'utilisation de ***Rifaximine pour le SII-D***	Forte	Modéré
L'ACG recommande l'utilisation d'***alosetron soit utilisé pour femmes avec SII-D avec des symptômes sévères*** qui ont résisté au traitement conventionnel	Conditionnelle	Faible
L'ACG suggère d'utiliser des ***agonistes/antagonistes opioïdes mixtes pour le SII-D***	Conditionnelle	Modéré
L'ACG recommande l'utilisation d'***antidépresseurs tricycliques***	Forte	Modéré
L'ACG suggère d'utiliser des ***psychothérapies dirigées sur l'intestin***	Conditionnelle	Très faible
En utilisant les preuves actuellement disponibles, l'ACG ***déconseille la transplantation de microbiote fécal***	Forte	Très faible

Tableau 2 : Résumé des recommandations de l'ACG 2020 concernant le traitement du SII

Conclusion :

-Le diagnostic de SII est un diagnostic positif clinique reposant sur les symptomes et non diagnostic d'exlusion en limitant les explorations.
-La coloscopie n'est pas recommandée chez les sujets de moins de 45 ans sans signes d'alarme.
-Il est important de bien classer les patients en sous-type le transit pour améliorer la prise en charge.
-La transplantation du microbiote fécal n'est pas un traitement validé et reste du domaine de la recherche.

Référence :

(1).Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Func- tional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. mai 2016;150(6):1257-61.
(2). Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. Gastroenterology. 18 févr 2016;150:1393-407.
(3). Palsson OS, Whitehead W, Törnblom H, Sperber AD, Simren M. Prevalence of Rome IV Functional Bowel Disorders Among Adults in the United States, Canada, and the United Kingdom. Gastroenterology. 2020;158(5):1262-1273. e3.
(4). Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. Lancet. 3 nov 2001;358(9292):1504-8.
(5).Canavan C, Card T, West J. The incidence of other gastroenterological disease following diagnosis of irritable bowel syndrome in the UK: a cohort study. PLoS One. 2014;9(9):e106478.
(6).Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepres- sants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2019;114(1):21-39.
(7). Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A Randomized Controlled Trial Comparing the Low FODMAP Diet vs. Modified NICE Guidelines in US Adults with IBS-D. Am J Gastroenterol. déc 2016;111(12):1824-32.
(8).Mottackiet al, Aliment PharmacolTher2016; Wong et al, Gastroenterology2011
(9).Lembo et al, NEJM 2016 ;Harinsteinet al, Aliment PharmacolTher 2017
(10).Rao Am J Gastro 2012 ;Johnston, Gastroenterology2010
(11).Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. Gastroenterology. mars 2018;154(4):1140-1171.e1.

I. Introduction :

-La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune secondaire à l'ingestion de gluten, complexe moléculaire insoluble, obtenu par lavage à l'eau, des farines de céréales. [1]
-La maladie cœliaque résulte de l'interaction entre le gluten et des facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux.
-Le tableau clinique classique est fait de diarrhées chroniques avec syndrome de malabsorption. Cependant, de plus en plus de cas sont révélés par des formes extradigestives, pauci- symptomatiques voire silencieuses découvertes à l'occasion d'un dépistage où d'une endoscopie digestive haute réalisée pour une autre indication.
-La confirmation du diagnostic se fait par la combinaison d'arguments cliniques à une sérologie positive, le plus souvent des anticorps anti transglutaminase tissulaire (Ac anti-transglutaminase) type Ig A, un aspect endoscopique parfois évocateur et une histologie en faveur de maladie cœliaque. [2]
-Le traitement repose sur un régime sans gluten (RSG) à vie et une correction des déficits nutritionnels avec un suivi à vie.

II. Épidémiologie :

-La prévalence :
➔ estimée entre 1/500 et 1/100 en Europe
➔Aux Etats- Unis, elle est estimée entre 0,5 à 1% de la population générale.[3]
➔prévalence globale de la MC chez les populations européennes est proche de 1% (1:100) et peut être plus élevé dans le Nord.[4]
-Elle affecte essentiellement les sujets de type caucasien.
-Rare : les Noirs africains.
-La maladie cœliaque a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance, soit à l'âge adulte le plus souvent entre 20 et 40 ans.
-La majorité des diagnostics se font actuellement à l'âge adulte et les formes à révélation tardive sont en constante augmentation.[5]
-Cette maladie est deux à trois fois plus fréquente chez la femme.[6]

III. Physiopathologie :

-La maladie cœliaque résulte de l'interaction entre le gluten et des **facteurs immunologiques, génétiques** et **environnementaux**. Le gluten est le complexe moléculaire insoluble, obtenu par lavage à l'eau des farines de céréales. Les fractions protéiques du gluten de blé sont les prolamines et la gluténine. La fraction du gluten soluble dans l'alcool constitue les prolamines dont fait partie la gliadine. Celle-ci, par sa résistance aux enzymes duodéno-pancréatiques, est

susceptible d'induire des lésions intestinales chez les sujets prédisposés. [1]

-La maladie cœliaque est liée au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). L'HLA DQ2 est retrouvée chez 95 % des cœliaques et l'HLA DQ8 chez les 5 % restant. La concordance pour la maladie entre frères germains (non jumeaux) HLA identiques est de l'ordre de 30 %, alors qu'elle n'est que de 70 % entre jumeaux homozygotes. Cela suggère, dans la susceptibilité à la MCA, d'autres facteurs génétiques surajoutés au système HLA. [7]
-Des facteurs **environnementaux** auraient un rôle important dans le développement de la maladie cœliaque.
-Les fractions de gliadine vont induire **une réponse immunitaire** qui favorise une réaction inflammatoire, principalement dans l'intestin grêle proximal, caractérisée par une infiltration de la lamina propria et de l'épithélium par des cellules inflammatoires et une atrophie villeuse. Cette réponse immunitaire dépend à la fois du système immunitaire inné et du système immunitaire adaptatif.[8]

IV. Diagnostic positif :

A. Clinique : [9]

a. Maladie coeliaque classique :

➔Signes digestifs :

-Diarrhée de malabsorption :90% :
➔selles volumineuses,
➔poids > 400 g /24H,
➔jaunâtres ou grisâtres,
➔graisseuses et fétides, en bouse de vache, d'aspects variable liquidiennes, aqueuses pâteuses ou moulées. ➔Généralement chronique, parfois intermittente
➔ alternant avec transit normal ou constipation +++
-Parfois constipation chronique +++ (déroutante)
-Météorisme abdominal : 60% : flatulences
-Douleurs abdominales 60% : parfois symptomatique d'une complication (Syndrome koenig)

➔Signes extra-digestifs :

-Générales : Asthénie (85%), amaigrissement (75%) ,retard staturo-pondérale chez l'enfant.
-Œdèmes (formes graves) : hypoalbuminémie, Alopécie, cheveux fins et cassants : carence fer ,Aphtose buccale récidivante ,Hippocratisme digital, Glossite (10%), stomatite ,Hyperpigmentation cutanée (22%) Hyperkératose, Sécheresse cutanée et peau glabre.
-Génitales : Aménorrhée, spanioménorrhée,Puberté tardive, ménopause précoce Infertilité, Fausse couche, avortements à répétition ,chez l'homme : impuissance, baisse libido, stérilité
-Neuromusculaires : Crampes musculaires,paresthésie : hypocalcémie, hypomagnésimie, atrophie musculaire Ataxie, Atteinte périphérique : carence vit B12, Épilepsie, calcifications cérébrales
-Psychiques : Dépression, Irritabilité, troubles du sommeil, Troubles de l'attention

-Ostéo-articulaires : Douleurs osseuses, Fracture spontanée : déficit calcium, vitamine D, Arthrite
-Hématologiques : Syndrome anémique : Déficit en Fer, Acide folique, Vit B12 syndrome hémorragique ; purpura ecchymoses : vit K

b. Maladie coeliaque non classique :

- se révélant par des signes ne se rapportant pas à la malabsorption. Les patients avec une maladie monosymptomatique (autre que la diarrhée et la stéatorrhée) ont en général une maladie ceoliaque non classique.

➔ **Ces deux formes représentent la MC symptomatique**

c. Maladie coeliaque infra-clinique :

-Elle est définie comme une maladie qui est au dessous des seuils de détection clinique sans signes ou symptômes orientant vers une cette pathologie.

e.Maladie coeliaque potentielle :

-Elle désigne les patients ayant un risque accru de développer une maladie ceoliaque vu la positivité de la sérologie mais avec une muqueuse duodénale normale.
-Ces différentes formes représentent schématiquement « l'iceberg cœliaque » figure1.

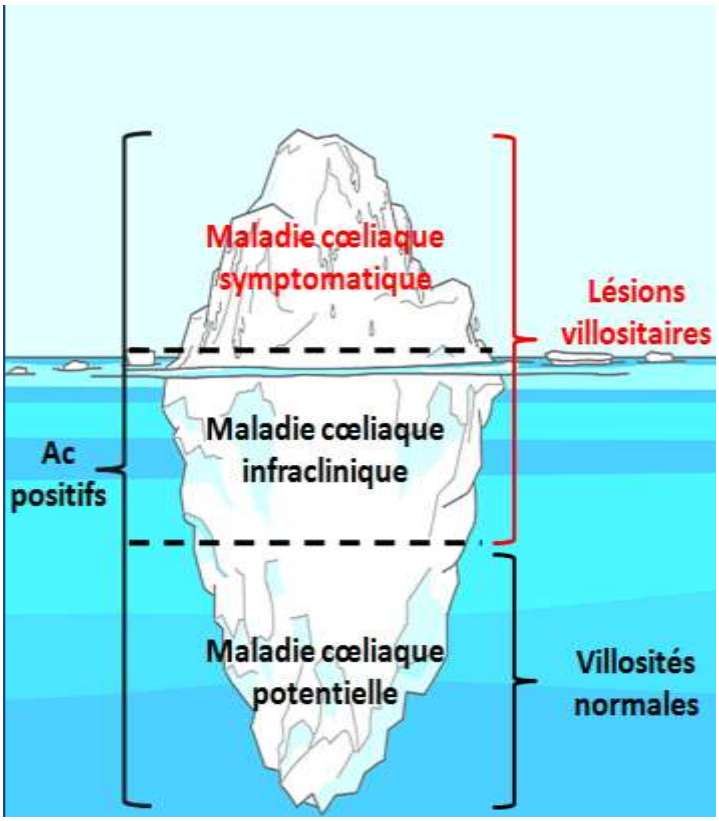


Figure1 : Iceberg cœliaque

B.Paraclinique :

1. Biologie :

1.1. Signes biologiques de carence :

- NFS : Anémie hypochrome microcytaire ferriprive par carence martiale
  Anémie macrocytaire (si malabsorption de folate + vit B12)
-Ferritinémie : Basse et du taux de fer sérique.
-Hypocalcémie, hypophosphorémie, hypocalciurie hypophosphaturie et hypomagnésémie
-Baisse TP + facteurs de la coagulation par carence en vit. K : II, VII, X (facteur V Normal).
-Hypocholestérolémie, HypoTriglycéridémie
- Electrophorèse PP : hypoprotidémie hypoalbuminémie avec baisse des gamma-globulines
- Carence en vitamines liposolubles : ADEK
-Bilan hépatique : cytolyse minime chronique
-Augmentation des PAL : d'origine osseuse

1.2. Marqueurs sérologiques :

Ac anti-transglutaminase tissulaire (ELISA):

➔Sensibilité à plus de 97% et spécificité à plus de 94-96 %

➔Recommandés en première intention : coût faible, facilité et fiabilité `

➔Les Ac anti tTG type IgA : plus sensibles que les IgG en absence de déficit en IgA

➔:Faux négatifs :

- Déficit en IgA
- Age < 2 ans

Ac anti-endomysium (EMA) (IFI):

➔Les plus sensibles (> 90%), spécificité 95-100% = le test le spécifique

➔Test de confirmation : type IgA, IgG

➔techniques plus couteuses que Ac transglutaminases

➔Préconisés en 2ème intention - Faux négatifs : déficit en IgA+++ à IgG / < 2 ans

Ac antigliadines déamidées :

-Une approche alternative consiste à inclure des tests basés sur les Ig A et les Ig G, tels que les Ac anti-DGP type Ig G [10]

NB :La négativité des sérologies n'élimine pas à cout sur le diagnostic ➔possibilité de forme séronégative

2. Endoscopie :

-L'endoscopie digestive haute avec la réalisation de biopsies duodénales est primordiale pour le diagnostic de la MC de l'adulte. [11] Une ou deux biopsies du bulbe duodénal (position 9 heures ou 12 heures), et au moins 4 biopsies de la partie distale du duodénum. Des biopsies

du jéjunum proximal peuvent également être réalisées si possible.[12]
-Les signes évocateurs sont : l'effacement des plis duodénaux , l'aspect festonné « scalloping » de la muqueuse duodénale -Figure 2-; fissures ou crevasses de la muqueuse; aspect en mosaïque et bulbe micronodulaire.[13] La présence de ces signes endoscopiques est fortement évocatrices malgré qu'ils ne soit pas spécifiques.[14]

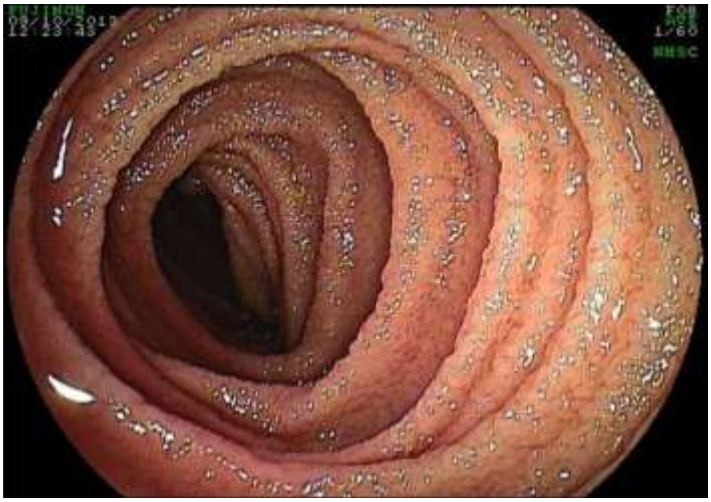


Figure 2 : Aspect crénelé de la muqueuse duodénale (Image prise au court d'une entéroscopie haute réalisée par le service d'hépato- gastroentérologie du CHU HASSAN II de Fès)

3-Histologie :

-Les critères histologiques permettant d'évoquer le diagnostic de MC sur une biopsie intestinale associent au niveau de la muqueuse, une atrophie villositaire (AV) de degré variable et une augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux (LIE).
-la limite de 25 LIE/100 entérocytes est retenue comme seuil d'hyperlymphocytose intra-épithéliale.[14]

4-Génétique :

-Le typage HLA représente un outil utile en particulier pour une maladie cœliaque potentielle ; Il permet de suggérer ou rejeter le diagnostic.
-Demander dans certaines situations : [15]
➔ Résultats histologiques des biopsies duodénales classés Marsh 1 – 2 chez les patients séronégatifs ➔Évaluation des patients sous RSG chez qui aucun test de MC n'a été effectué auparavant
➔ Patients présentant une sérologie et une histologie spécifiques de la maladie cœliaque divergentes ➔Patients avec suspicion de MC réfractaire avec un diagnostic initial de MC incertain
➔Patients atteints du syndrome de Down

5- Vidéocapsule endoscopique : Après avoir éliminé une sténose intestinale Appréciation de l'étendue et de la sévérité des lésions intestinales

➔ Indications :

-Forte suspicion de maladie ceoliaque avec sérologie positive mais histologie normale ou douteuse .

-Absence d'amélioration ou réapparition des symptômes malgré régime sans gluten
-Devant des symptomes d'alarme :Recherche de complications (Jéjunite ulcérative, lymphome ou adénocarcinome)
-Inconvénients : Absence de preuve histologique : « le gold standard » pour le diagnostic de la maladie ceoliaque chez l'adulte.

6. Entéroscopie double ballon : Elle a les mêmes indications de la vidéocapsule endoscopiue avec, en plus, l'avantage de pouvoir réaliser des biopsies pour études histologiques, immuno-histochimie et biologie moléculaire.

IV. Diagnostic différentiel :

Devant un syndrome de malabsorption :
➔ Causes pré-entérocytaires : insuffisance pancréatique, Cholestase, Pullulation microbienne du grêle, mucoviscidose, DPC
➔ Entérocytaires : Tuberculose intestinale, Déficit immunitaire en immunoglobulines , Lambliase, Whipple, Crohn, Grêle radique, Lymphome
➔Post entérocytaires : Lymphangiectasies primitives ou secondaires

Devant une atrophie villositaire :
- Intolérance au protéines de lait de vache
- Maladie de Crohn
- Cause dys-immunitaires :déficit en IgA ,Hypogammaglobulinémie, HIV,
- Causes infectieuses : Tuberculose, giardiase, sprue tropicale, cryptosporidiose ,
- Causes iatrogènes : entérite radique, médicamenteuse (néomycine), lymphome, hypogammaglobulinémie, atrophie villositaire iléale primitive

VI. Maladies associées :

-Chez les patients cœliaques, un diagnostic tôt avec une histoire familiale d'auto-immunité sont un facteur de risque pour le développement d'autres maladies auto-immunes, tandis que le régime sans gluten a un effet protecteur. [16]

a. Thyroïdites auto-immunes :

La physiopathologie de la coexistence de ces deux pathologies n'est pas connue malgré qu'elles partagent les mêmes haplotypes HLA. [17]

b. Diabète de type I :
La prévalence du diabète insulinodépendant est significativement plus élevée au cours de la maladie coeliaque [18].

c. Dermatite herpétiforme (DH) et autres atteintes dermatologiques :

La dermatite herpétiforme est une manifestation cutanée associée à l'entéropathie auto-immune inflammatoire secondaire à l'ingestion de gluten qu'est la maladie cœliaque.
A l'inverse, la dermatite herpétiforme est rare chez les malades cœliaques.[19]

d. Pathologies auto-immunes hépatobiliaires :

Plusieurs études ont mis en évidence l'association entre maladie cœliaque et pathologies auto-immunes hépatiques tel que la cholangite biliaire primitive (CBP), l'hépatite auto-immune (HAI) et la cholangite sclérosante primitive (CSP).[20]

e. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) :

La MC et les MICI sont des pathologies inflammatoires du tractus gastro-intestinal ayant des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux dans leurs physiopathologies. [21]

VII. Complications :

Sprue réfractaire :

La résistance vraie ou sprue réfractaire :
- La sprue réfractaire est définie par l'absence d'amélioration clinique et la persistance de l'atrophie villositaire après un an de RSG bien suivi et en l'absence d'affection maligne macroscopique. Il en existe deux types qu'il faut classer en analysant les LIE par immuno-marquage, cytométrie de flux et recherche d'un réarrangement clonal du T-Cell Receptor (TCR).[22]

La sprue réfractaire de type I :
- Les lésions histologiques de la sprue réfractaire de type 1 sont similaires à celles de la MC active, mais ne régressent pas sous un régime sans gluten bien suivi d'au moins 12 mois. Elles associent une atrophie villositaire de degré variable, partielle à totale, une inflammation du chorion et une augmentation des LIE de phénotype normal, CD3+ CD8+. Il n'y a pas de prolifération clonale. [22] Le pronostic de la sprue réfractaire de type I est meilleur que celui de la sprue réfractaire de type II

La sprue réfractaire de type II :
-La sprue réfractaire de type 2 correspond à un lymphome T intraépithélial pouvant se compliquer dans près de 40 % des cas d'un lymphome invasif. Néanmoins, son aspect morphologique est le même que celui d'une MC classique ou d'une sprue réfractaire de type 1. Seul le phénotype des LIE et une étude de clonalité permettent de les distinguer des 2 autres entités.

La sprue pseudo-réfractaire :

Souvent secondaire après une réponse initiale parfois spectaculaire au RSG. Elle est induite par des écarts, quelquefois involontaires mais plus souvent inavoués. Réversible pendant la première année

La duodéno-jéjunite ulcéreuse :

La duodéno-jéjunite ulcéreuse est exceptionnelle. Elle est retrouvée chez 28 à 67 % des patients ayant une sprue réfractaire respectivement de type I ou de type II. Les biopsies ou les pièces de résection montrent un infiltrat inflammatoire polymorphe non spécifique dépourvu de grandes cellules T. Elle peut se compliquer d'une sténose, d'une perforation et/ou d'un lymphome T invasif. [18]

Complications malignes :

La prévalence des lésions malignes au cours de la maladie ceoliaque non traitée est d'environ 10 %. La mortalité d'une population cœliaque est significativement augmentée par rapport à la population générale. Les critères associés à ce sur-risque sont le diagnostic tardif de la maladie, la non-observance du RSG et la sévérité du syndrome de malabsorption [23]. Le lymphome malin non hodgkinien (LMNH) de l'intestin grêle est la complication maligne la plus connue.

VIII. Traitement :

A-Objectifs :

- Correction des anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie.
- Prévention des complications néoplasiques à long terme

B- Moyens :

- L'exclusion complète et définitive à vie du gluten est la base du traitement de la MC.
- Supprimer tous les aliments contenants les céréales toxiques (Blé, orge, seigle,)
- leur substitution par d'autres céréales : le riz et le maïs.[24]
-Vérifier l'absence de gluten dans les produits alimentaires, les médicaments, les produits cosmétologiques et les dentifrices (les produits pouvant être ingérés).
-Eviter la contamination des aliments par du gluten lors de leur préparation
-Adhérer aux associations de malades cœliaques
- Collaboration avec les diététiciens / informer éduquer risque de malignité s.[24]
-Corticoïdes ou immunosuppresseurs (Azathioprine, Ciclosporine) : Sprue réfractaire type II, ulcérations jéjuno-iléales.
-Chimiothérapie : lymphome
-Chirurgie : complications

➔**Perspectives thérapeutiques** : thérapie ciblée

➔ Modification du blé : développement du blé moins toxique pour éliminer les peptides toxiques.
➔ Enzymes de digestion du gluten : Favoriser la digestion du gluten en ajoutant des enzymes digestives ➔Vaccination anti peptides / gluten (phase 1)

IX. Évolution-surveillance :

Surveillance sous RSG :
➔Clinique :
- Amélioration rapide en 2 semaines environ avec prise pondérale +++
- Evaluation à 3 mois et 6 mois.

➔Biologique :
-Les tests d'absorption se normalisent en 3 à 6 mois
-La diminution, ou mieux la disparition, des Ac initialement positifs est un bon moyen de la surveillance de l'observance et de l'efficacité du régime.
-Le délai moyen de négativation des anticorps est de 6-12 mois. (IgA)
-La sérologie de contrôle se fait après 6 mois à 1an de régime sans gluten. (chaque 6 mois à 12 mois jusqu'à négativationè a refaire si symptome)

➔Histologique :
-L'AV se répare de bas en haut en 12 – 24 mois.
- 30 % des adultes auront une persistance de l'atrophie partielle minime.
-Le 1er contrôle endoscopique et histologique doit se faire après 1 an de régime sans gluten

➔Ostéodensitométrie : Dès le diagnostic (surtout age > 50 ans+ facteurs d'ostéoporose) et à 1 an

Non amélioration sous régime sans gluten(20%) : Eliminer :
- Non observance du régime sans gluten
- Complications : sprue réfractaire, jéjunoiléite ulcérative,Lymphome / adénocarcinome grêlique (nouvelles explorations, biopsie)

- Formes sévères avec atrophie irréversible
- Reconsidérer le diagnostic de maladie ceoliaque ou association de pathologies : TFI colite microscopique intolérance lactose / fructose , colonisation bactérienne chronique intestinale …

X. Pronostic :

L'espérance de vie des patients ayant une maladie ceoliaque non compliquée avoisine celle de la population générale Le pronostic de la maladie ceoliaque résistante est surtout lié à celui de ses complications et, en particulier, la sprue réfractaire de type 2 et le lymphome T intestinal.

Conclusion:

Auparavant, le diagnostic de maladie ceoliaque était suspecté devant un syndrome de malabsorption mais il est à présent clairement établi que le diagnostic de la maladie ceoliaque doit être évoqué devant des tableaux cliniques frustes ou extradigestifs. Bien que le diagnostic définitif repose toujours sur la mise en évidence des signes histologiques caractéristiques à la biopsie duodéno-jéjunale, nous disposons aujourd'hui d'outils sérologiques permettant de cibler au mieux les indications de la biopsie. Le traitement repose sur l'exclusion stricte et définitive du gluten, qui, en attendant des nouvelles stratégies thérapeutiques actuellement en

développement est le seul traitement capable de prévenir les complications à court et long terme de la maladie ceoliaque.

Référence :

(1).J. S. Trier, « Celiac sprue », N. Engl. J. Med., vol. 325, no 24, p. 1709-1719, déc.1991
(2).I. Parzanese et al., « Celiac disease: From pathophysiology to treatment », World J. Gastrointest. Pathophysiol., vol. 8, no 2, p. 27, 2017, doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.27.
(3).« NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease », NIH Consens. State Sci. Statements, vol. 21, no 1, p. 1-23, juin 2004.
(4).J. F. Ludvigsson et J. A. Murray, « Epidemiology of Celiac Disease », Gastroenterol. Clin. North Am., vol. 48, no 1, p. 1- 18, mars 2019, doi: 10.1016/j.gtc.2018.09.004.
(5).S. D. Rampertab, N. Pooran, P. Brar, P. Singh, et P. H. R. Green, « Trends in the Presentation of Celiac Disease », Am. J. Med., vol. 119, no 4, p. 355.e9-355.e14, avr. 2006, doi: 10.1016/j.amjmed.2005.08.044.
(6).J. R. Glissen Brown et P. Singh, « Coeliac disease », Paediatr. Int. Child Health, vol. 39, no 1, p. 23-31, janv. 2019, doi: 10.1080/20469047.2018.1504431.
(7). L. Greco et al., « Genome Search in Celiac Disease », Am. J. Hum. Genet., vol. 62, no 3, p. 669-675, mars 1998, doi: 10.1086/301754.
(8). E. M. Nilsen et al., « Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease », Gastroenterology, vol. 115, no 3, p
(9).J. F. Ludvigsson et al., « The Oslo definitions for coeliac disease and related terms », Gut, vol. 62, no 1, p. 43-52, janv. 2013, doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
(10).A. Rubio-Tapia, I. D. Hill, C. P. Kelly, A. H. Calderwood, et J. A. Murray, « ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease »:, Am. J. Gastroenterol., vol. 108, no 5, p. 656-676, mai 2013, doi: 10.1038/ajg.2013.79.
(11).S. Beg et al., « Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS) », Gut, vol. 66, no 11, p. 1886-1899, nov. 2017, doi: 10.1136/gutjnl-2017-314109.
(12).Y. Dai, Q. Zhang, A. M. Olofson, N. Jhala, et X. Liu, « Celiac Disease: Updates on Pathology and Differential Diagnosis », Adv. Anat. Pathol., vol. 26, no 5, p. 292-312, sept. 2019, doi: 10.1097/PAP.0000000000000242.
(13).S. K. Lee et P. H. . Green, « Endoscopy in celiac disease »:, Curr. Opin. Gastroenterol., vol. 21, no 5, p. 589-594, sept. 2005, doi: 10.1097/01.mog.0000174218.00333.19. [25] A. S. Oxentenko et A. Rubio-Tapia, « Celiac Disease », Mayo Clin. Proc., vol. 94, no 12, p. 2556-2571, déc. 2019, doi: 10.1016/j.mayocp.2019.02.019.
(14).K. Rostami et al., « ROC-king onwards: intraepithelial lymphocyte counts, distribution & role in coeliac disease mucosal interpretation », Gut, vol. 66, no 12, p. 2080-2086, déc. 2017, doi: 10.1136/gutjnl-2017-314297.

(15).C. L. Ch'ng, M. K. Jones, et J. G. C. Kingham, « Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease », Clin. Med. Res., vol. 5, no 3, p. 184-192, oct. 2007, doi: 10.3121/cmr.2007.738.
(16). G. K. Makharia et al. « Celiac disease: variations of presentations in adults », Indian J Gastroenterol.; 26(4):162-6, Jul-Aug 2007.
(17).P. H. R. Green et D. J. McMahon, « Characteristics of Adult Celiac Disease in the USA: Results of a National Survey », vol. 96, no 1, p. 6, 2001.
(18).S. Lepers, S. Couignoux, J.-F. Colombel, et S. Dubucquoi, « La maladie cœliaque de

l'adulte : aspects nouveaux », Rev. Médecine Interne, vol. 25, no 1, p. 22-34, janv. 2004, doi: 10.1016/j.revmed.2003.10.001.
(19).Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. Am J Clin Dermatol. 2003;4(1):13-20. doi:10.2165/00128071-200304010-00002 (20).E. Lauret et L. Rodrigo, « Celiac Disease and Autoimmune- Associated Conditions », BioMed Res. Int., vol. 2013, p. 1-17, 2013, doi: 10.1155/2013/127589.
(21).D. Kocsis et al., « Prevalence of inflammatory bowel disease among coeliac disease patients in a Hungarian coeliac centre », BMC Gastroenterol., vol. 15, no 1, déc. 2015, doi: 10.1186/s12876-015-0370-7.
(22).V. Verkarre et N. Brousse, « Le diagnostic histologique de la maladie cœliaque et de ses complications », La Lettre de l'Hépato-gastroentérologue • Vol.
(23).J. R. Glissen Brown et P. Singh, « Coeliac disease », Paediatr. Int. Child Health, vol. 39, no 1, p. 23-31, janv. 2019, doi: 10.1080/20469047.2018.1504431.
(24).K. Vahedi, Y. Bouhnik, et C. Matuchansky, « Maladie cœliaque de l'adulte »

I. Introduction :

- La tuberculose intestinale correspond à la localisation du **Mycobacterium tuberculosis** au niveau de l'intestin.
- Cette affection reste un problème d'actualité vu sa fréquence élevée dans les pays en voie de développement et de sa recrudescence dans les pays industrialisés. Ceci est lie, en partie, à l'avènement et à l'extension du syndrome de l'immunodéficience acquise (VIH).[1]
-Tous les segments du tube digestif peuvent être atteints avec une prédominance au niveau de la région iléo-caecale.
-Elle se caractérise par son grand polymorphisme : clinique, radiologique et par les difficultés diagnostiques.
-Le traitement repose sur les anti-bacillaires.
-La chirurgie est réservée aux cas avec doute diagnostic et formes compliquées.
-Intérêt de la prévention : vaccination et amélioration des conditions de vie.

II. Épidémiologie :

-Fréquente dans les pays en voie de développement ou elle sévit à l'état endémique
-La prévalence selon le sexe est identique chez les hommes et les femmes [2]
-Atteint plus fréquemment l'adulte jeune : 20-40 ans
-Tuberculose pulmonaire concomitante : rare 20%
-Facteurs favorisants : alcoolisme [3], diabète, corticothérapie, bas niveau socio-économique, immunodépression

III. Physiopathologie :

L'atteinte tuberculeuse de l'abdomen peut se faire par différentes voies :

-La voie hématogène :est le mode de propagation le plus fréquent. Cette bacillémie expliquerait les différentes localisations tuberculeuses. En effet, elle rend compte de l'atteinte aussi bien des organes abdominaux que des méninges, du cerveau, du rein, des articulations ou de l'os ;
-La voie exogène : la contamination abdominale s'effectue par absorption de produit laitier souillé, plus rarement à partir des viandes d'animaux atteints de tuberculose bovine ;
-La voie endogène : l'atteinte abdominale est secondaire à la déglutition de crachats bacilliferes riches en bacille de Koch (BK), provenant des voies aeriennes supérieures (larynx, pharynx, amygdale) ;
-La voie lymphatique : l'atteinte abdominale se fait par voie rétrograde à partir des ganglions mésentériques
-la diffusion par contiguité : elle est surtout prédominante dans l'atteinte péritonéale à partir des ganglions ou à partir des organes génitaux féminins.
-**Au cours de la tuberculose gastro-intestinale,** la région iléo-coecal est la plus fréquemment atteinte avec 64% des cas, du fait d'une stase à ce niveau, de l'augmentation de l'absorption des electrolytes d'un ralentissement de l'activité de la digestion et d'une abondance en tissu lympohoide [4].
➔Dans les zones de stase, le Bacille Kock colonise la profondeur des glandes de la sous-muqueuse et produit une réaction inflammatoire.
➔Les phagocytes entrainent des micro-organismes vers les plaques de Peyer de la sous muqueuse, produisant une réaction inflammatoire avec formation d'un follicule à cellules

épithéliales et à lymphocytes, puis survient la nécrose de ce granulome qui libère le BK et qui va pénétrer dans les lymphocytes intra-muraux et les ganglions de voisinages
➔On peut trouver une endartérite qui empêche l'afflux de sang local, causant un œdème + nécrose
➔L'épaississement pariétal est dû à une hyperplasie lymphoïde, à l'infiltration cellulaire et à l'œdème

➔L'inflammation étant devenue transmurale, des tubercules apparaissent sur la séreuse intestinale

Le germe le plus en cause de la tuberculose abdominale est le Mycobacterium tuberculosis. La prévalence de Mycobacterium avium est en train d'augmenter avec l'augmentation de la prévalence du sida

IV. Anatomopathologie :

La présentation sur le plan anatomopathologique diffère selon la localisation. Ainsi, au cours de la tuberculose gastro-intestinale, quatre formes macroscopiques sont décrites [4,5] :

➔La forme ulcéreuse : il s'agit de pertes de substances uniques ou multiples, peu profondes, atteignant rarement la musculeuse, séparées par des zones de muqueuse saine, à contours irréguliers et à bords décollés, et dont le fond présente un aspect purulent avec des grumeaux caséeux. Ces ulcérations correspondent à des lésions assez récentes et évolutives

➔La forme hypertrophique : elle traduit une inflammation chronique réalisant un aspect pseudotumoral.
Elle est le plus souvent observée au niveau de la région cæcale et iléocæcale, ou au niveau du tube digestif haut. Elle est secondaire à l'hyperplasie scléreuse ou sclérolipomateuse ;

➔La forme ulcéro-hypertrophique : elle associe les deux formes décrites précédemment ;

➔La forme sténosante : rencontrée surtout sur l'intestin grêle, les sténoses sont en général annulaires et peu étendues. Elles sont la conséquence de la sclérose réactionnelle tuberculeuse.

V. Diagnostic positif :

A. Clinique : Forme iléo-caecale :

-Interrogatoire : Recherche la notion de contage tuberculeux, antécédent de tuberculose, bas niveau socioéconomique
-Signes fonctionnels :
- Signes généraux : asthénie, anorexie, fièvre, amaigrissement (65-75%), sueurs nocturnes, aménorrhée.
- Signes digestifs :
  - Douleur de la fosse iliaque droite ou péri-ombilicales (90%), parfois syndrome de Koenig.
  - Troubles du transit : Diarrhée liquidienne, constipation, ou alternance diarrhée/constipation.

- Nausées, vomissements.

- Recherche d'autres signes extradigestifs : toux, douleur thoracique
- Peut-être révélé par une complication [6,7] :
  - Perforation
  - Fistule (5%)
  - Syndrome de malabsorption
  - Occlusion intestinale (20% des malades)
  - Hémorragie digestive

-Examen clinique :

- Sensibilité, empâtement, ou masse de la fosse iliaque droite
- Rechercher d'autres localisations associées : ADP périphériques, ascite (signant l'atteinte péritonéale, syndrome d'épanchement pleural.

B. Paraclinique :

a.Biologie :

-VS accélérée.
-NFS : anémie hypochrome microcytaire inflammatoire, hyperleucocytose, ou lymphopénie.
-IDR à la tuberculine peut être positive.
-La recherche de bacille de kock dans les selles est inutile.
-Signes biologiques d'un syndrome de malabsorption (hypocalcémie, hypo-albuminémie, hypocholestérolémie, hypo-triglycéridémie, hypoglycémie).

b.Radiologie :

- **Radio thorax** : à la recherche d'une TBK pulmonaire associée dans 20% des cas.
  - **ASP** face **:**
  - Calcification ganglionnaire.
  - Recherche de complications :
    - NHA si occlusion.
    - Pneumopéritoine si perforation.
- **Opacifications barytées** : [8]
  - Troubles fonctionnels du grêle : hypotonie, hypokinésie.
  - Sténose courte et rigide de la DAI responsable de dilatation d'amont.
  - Valvule de Bauhin : rigide, étroite et incontinente.
  - Rétraction caecale en bourse.
  - Ulcérations : taches irrégulières parfois entourés d'un bourrelet.
  - Fistule : Borgnes ou communiquant avec un organe de voisinage digestif ou extra digestif. Le trajet fistuleux est +/- long, rectiligne, tortueux et ramifié.
- **Echographie abdominale :**
  - Epaississement pariétal digestif réalisant l'image en « sandwich ».
  - Mobilité : absente ou diminuée des anses.
  - Agglutination des anses et leur accolement à la paroi constitue une masse.
  - Collection : abcédée. [9]
  - Ascite : si atteinte péritonéale associée.
  - ADP abdominales profondes (atteinte ganglionnaire).

- **Entéroscanner :** [10]
  - Epaississement mural et circonférentiel réduisant la lumière en regard.
  - Atteinte mésentérique : Densification de la graisse mésentérique.
  - ADP locorégionale à caractère nécrosé (centre hypo-dense).
  - Fistules, abcès
- **IRM :**
  - Etude de l'étendu des lésions + épaississement pariétal.
  - Permet également de visualiser les fistules + abcès.

c.Endoscopie :

-Coloscopie : Place majeur dans le diagnostic.

- Forme typique :
  - Caecum est déformé et rétracté
  - La valvule est souvent sténosée, infranchissable
  - Atteinte colique est mono ou plurisegmentaire, avec intervalle de muqueuse saine
- Lésions observées :
  - Ulcérations : peu profondes, transvalvulaires, à bords irréguliers, entourés d'une muqueuse œdématiée inflammatoire
  - Aspect pseudopolypoide.
- Biopsies systématiques (au moins 6) doivent être réalisées dans le fond + pourtour des ulcérations :
- Coloration Ziehl Nielsen + culture
- Recherche de BK par PCR

-Etude anatomo-pathologique :granulome + nécrose caséeuse

-Entéroscopie : Ulcérations, multiples érosions, biopsies.

-Vidéocapsule endoscopique :

- Réalisée après avoir éliminé une sténose.
- Permet de voir des lésions
- Mais ne peut pas faire de biopsies

-Laparoscopie : si atteinte péritonéale associée :

- Granulations blanchâtres, hyperhémie péritonéale, adhérence inflammatoire
- Biopsies systématique

VI. Formes cliniques :

-Tuberculose oesophagienne :

-Localisation rare

-Touche le tiers moyen de l'oesophage

-Clinique : odynophagie, nausées, vomissements , hématémese , toux

-Diagnostic : fibroscopie oeso-gastroduodénale, écho-endoscopie

-Tuberculose gastrique :

-Localisation rare souvent associé à atteinte pulmonaire (surtout chez les immunodéprimés)

-Épigastralgies type ulcéreuse,vomissements , hématemese

-Diagnostic : fibroscopie oeso-gastroduodénale , écho-endoscopie

-**Tuberculose recto-colique :**

-Localisation rare surtout chez les immunodéprimés[11]
-Syndrome rectal, syndrome dysentérique.
-Examen endoscopique : ulcérations multiples.
-Diagnostic différentiel : recto-colite hémorragique
-Diagnostic : biopsies+++

-**Tuberculose duodéno-jéjunale :** (très rare) : Tableau occlusif souvent, parfois sténose biliaire ou pancréatique

-**Tuberculose anale :**

-Peut se présenter sous forme de fistule, fissure, ulcère solitaire, ou lésions hypertrophiques
-Diagnostic différentiel : MAP de la maladie de Crohn, carcinome épidermoïde, lésion syphilitique
-Biopsie : diagnostic positif

VII. Complications :

-Perforation : plus fréquemment en péritoine cloisonné, rarement dans péritoine libre.
-Occlusion : complication la plus fréquente, souvent précédée d'un syndrome sub-occlusif.
-Hémorragie intestinale : saignement minime, rarement ou exceptionnellement massive.
-Malabsorption : fréquemment associés : plusieurs mécanismes :
→ Diminution de la surface d'absorption en raison de l'étendue des ulcérations.
→ Atteinte lymphatique.
→ Formation de fistule.
→ Syndrome de l'anse stagnante due à la sténose.
-Fistule : entérocutanés ou avec des organes de voisinage digestifs ou extra-digestifs
-Amylose : complication tardive, syndrome oedemato-ascitique + syndrome néphrotique,

VIII. Diagnostic différentiel :

-Maladie de Crohn : surtout l'iléite terminale. Tableau clinique souvent similaire
-Cancer colique : tuberculose dans sa forme sténosante ou pseudotumorale
-Amœbome colique : contexte clinique, sérologie amibienne, traitement antiamibien>> amélioration
-LNH intestinal.
-Appendicite pseudotumorale.
-Yersiniose.

IX. Traitement :

A. Objectifs :

-Guérir le malade
-éviter les séquelles.

B. Moyens :

-Mesures hygiéno-diététiques :

-Repos.

-Régime hypercalorique et pauvre en résidu si atteinte colique étendue.

-Antispasmodiques si forme douloureuse.

-Traitement médical antibacillaire :

Les molécules :

- Isoniazide :
  - Posologie : 5mg/Kg/j.
  - Effets secondaires : hépatique, digestif, neurologique
- Rifampicine :
  - Posologie : 10mg/Kg/j.
  - Effets secondaires : troubles digestifs, réactions allergiques, troubles hématologiques, hépatiques, réactions cutanées vasomotrices
- Pyrazinamide :
  - Posologie : 30 mg/Kg/j.
  - Effets secondaires : troubles digestifs, hyperuricémie, hépatotoxicité+++
- Ethambutol :
  - Posologie : 20 mg/Kg/j.
  - Effets secondaires : Névrite rétrobulbaire, neuropathie périphérique, rash cutané, troubles hépatiques
- Streptomycine :
  - Posologie : 15 mg/kg/j sans dépasser 1g/j en IM.
  - Actuellement réservé aux formes méningées et neuroméningées

Phase initiale : 4 antibacillaires R-H-Z-E pendant 2 mois, existe actuellement sous forme d'un seul comprimé (ERIP K4) 6j/7, prescrit en fonction du poids :

- Poids <37 Kg : 2cp.
- 37< Poids < 57 Kg: 3cp.
- Poids > 57 Kg : 4cp.

Phase d'entretien : 4 mois de 2 antibacillaires 6J/7

-Le traitement doit être prolongé suffisamment longtemps pour agir sur les bactéries à croissance espacée ou intermittente

-Traitement chirurgical : indiqué si :

➔Complication : de perforations, d'abcédation, de fistulisation, d'hémorragie massive ou de sténose complète

➔Doute diagnostic

➔Il doit etre le plus conservateur possible

C. Surveillance :

-Efficacité thérapeutique : état général, poids, signes cliniques.

-L'hépatotoxicité étant la complication la plus fréquente, il est important de réaliser des explorations fonctionnelles hépatiques complètes, ainsi qu'une sérologie des hépatites virales B et C, surtout en zone d'endémie, et une sérologie rétrovirale. D'autres examens

sont réalisés en fonction du contexte (hémogramme, créatininémie, uricémie, examen ophtalmologique, test de grossesse). Une surveillance des transaminases d'abord hebdomadaire le premier mois, puis mensuelle, doit être effectuée.
-Dans la tuberculose du tube digestif, l'imagerie permet d'évaluer l'évolution des sténoses et des épaississements de la paroi digestive. Un contrôle endoscopique pour évaluer la cicatrisation des lésions est une excellente méthode pour juger de l'efficacité du traitement et peut être réalisé au bout de deux à trois mois [12].

X. Prévention :

-Vaccination [13]
-Dépistage familial + entourage
-Amélioration des conditions de vie
-Hospitalisation des formes bacillifères
-Port de masque protecteur (personnel)
-Pasteurisation du lait
-Hygiène alimentaire

Conclusion :

-Le carrefour ileo-cæcal est la localisation la plus importante de la tuberculose intestinale.
- Le principal diagnostic différentiel est la maladie de Crohn.
-Le traitement de la tuberculose intestinale est essentiellement médical.
-Le traitement chirurgical est réservé aux complications.

Référence :

(1).Wagner KR, Bishai WR. Issues in the treatment of Mycobacterium tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. AIDS 2001 ; 15 (Suppl. 5) : S203-12.
(2).Ismail M, Azam G. Abdominal tuberculosis. Medicine Today 2016;28(1):39–45.
(3).Choi EH, Coyle WJ. Gastrointestinal tuberculosis. Microbiol Spectrum 2016;4(6). TNMI7-0014-2016.
(4).Rathi P, Gambhire P. Abdominal tuberculosis. J Assoc Physicians India 2016;64(2):38–47.
(5).Ben Chaabane N, Ben Mansour W, Hellara O, Melki W, Loghmeri H, Bdioui F, et al. La tuberculose gastro-intestinale. Hepato Gastro 2012;19:28–35.
(6). Nagi B, Lal A, Kochhar R, et al. Perforations and fistulae in gastro-intestinal tuberculosis. Acta Radiol 2002 ; 43 : 501-6.

(7). Briley CA Jr, Jackson DC, Johnsrude IS, et al. Acute gastro-intestinal hemorrhage of small-bowel origin. Radiology 1980 ; 136 : 317-9.
(8). Nakano H, Jaramillo E, Watanabe M, et al. Intestinal tuberculosis: findings on double contrast barium enema. Gastrointest Radiol 1992 ; 17 : 108-14.
(9). Pereira JM, Madureira AJ, Vieira A, et al. Abdominal tuberculosis: Imaging features. Eur J Radiol 2005 ; 55 : 173-80.
(10). Yang ZG, Min PQ, Sone S, et al. Tuberculosis versus lymphomas in the abdominal lymph nodes : evaluation with contrast-enhanced CT. AJR 1999 ; 172 : 619-23.
(11).ebi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. World J Gastroen- terol 2014;20(40):14831–40.
(12).Mandavdhare HS, Singh H, Sharma V. Recent advances in the diag- nosis and

management of abdominal tuberculosis. EMJ Gastroenterol 2017;6(1):52–60.
(13).Organisation mondiale de la santé. Tuberculose. www.who.int/fr/ news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis.

I. Introduction :

-Les maladies inflammatoires cryptogénétiques des intestins (MICI) sont des maladies inflammatoires chroniques de causes inconnues.

-Elles comprennent trois entités la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn et les colites indéterminées.

-La maladie de crohn peut atteindre tous les segments du tube digestif, mais touchant avec prédilection le colon avec l'iléon terminal, les adolescents et l'adulte jeunes.

-Évolution par poussées entrecoupées de périodes de rémission.

-L'étiologie de la maladie de crohn est encore indéterminée mais les lésions intestinales sont associées à une activation non régulée du système immunitaire muqueux dont le déclenchement est multifactoriel.

-Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques endoscopiques, radiologiques et histologiques.

-Le but du traitement est le contrôle rapide des symptômes puis le maintien de la rémission par un traitement d'entretien. Le recours plus large aux immunosuppresseurs a permis de limiter l'usage des corticoïdes. L'arrivée des thérapeutiques biologiques, dominées par l'anti-TNFα a eu un impact positif sur la prise en charge de la MC. Cependant la chirurgie est souvent nécessaire en cas de complications ou de résistance au traitement médical.

II. Épidémiologie :

-L'incidence de la MC en Europe atteint 40 000 nouveaux cas par an.

-La prévalence moyenne de la maladie de crohn en Europe est proche de 200/105 habitants.

-La RCH reste plus fréquente que la maladie de crohn sauf dans certains pays dont la France.

-L'incidence de la MC en France (Nord-Ouest) a augmenté de 5,0 en 1990 à 8,0 en 2006-2008 (+29 %) puis s'est stabilisée jusqu'en 2017 (dernières données validées de ce Registre)

-Age :

- Peut survenir à tout âge.
- Prédomine chez l'adulte jeune.
- Pic d'incidence entre 20 et 30 ans, puis décroissance rapide.
- Plus fréquente chez la population pédiatrique.

-Sexe : prédominance féminine, sex ratio = 1 :3.

III. Physiopathologie :

A. Facteurs étiopathogéniques :

a. Facteurs environnementaux :

1.Tabagisme :

- Clairement établi, surtout chez la femme.
- Mécanisme : modifications de la micro circulation pariétale intestinale. Ceci serait à l'origine de micro thromboses, susceptibles d'aggraver les lésions de vascularites.
- Effets :
  - Augmente le risque d'apparition de la maladie.
  - Augmente le nombre des poussées et des complications.
  - Augmente le recours aux immunosuppresseurs et à la chirurgie.
  - Augmente le risque de récidive post opératoire.
- Le risque ne disparait qu'après 3 à 4 ans de sevrage.
- La tabac n'est pas un facteur déclenchant mais modulateur de l'inflammation.

2.Appendicectomie :

- Les patients ayant une atteinte iléo-caecale ont plus souvent une appendicectomie dans les mois ou les années précédant le diagnostic, suggérant que l'indication chirurgicale est portée pour une maladie de Crohn ignorée. Dans la plupart des séries.
- L'appendicectomie n'a pas de rôle protecteur contre la maladie de Crohn.

3.Alimentation : [1,2]

- Aucun aliment n'est clairement incriminé.
- Effet protecteur : fruits, légumes, fibres.
- Effet délétère : viandes rouges, sucres raffinés, graisses.

4.Facteurs psychiques : Le stress professionnel n'influence également pas la survenue d'une MICI. [3]

5.L'activité physique :Une activité physique importante protège contre la survenue d'une maladie de Crohn. [4]

6.Contraception orale : possible association au développement de la maladie, mais n'a pas d'influence sur son évolutivité.

7.AINS : révèlent et déclenchent les poussées.

8.Les maladies infantiles et les vaccinations [4] :

Il n'y a pas d'association entre la survenue d'une MICI et un antécédent de rougeole, d'oreillons ou de rubéole, ni avec la vaccination contre ces affections ou contre la diphtérie et le tétanos.

9.Les antibiotiques :

Les antibiotiques même reçus par la mère pendant la grossesse augmentent le risque de survenue ultérieure de maladie de Crohn,Ils peuvent modifier le microbiote et amplifier la dysbiose trouvée en cas de maladie de Crohn.

b. Facteurs génétiques :

- Arguments en faveur :
  - La fréquence des formes familiales.
  - La concordance élevée chez les jumeaux monozygotes. [5]
  - L'association à certaines maladies génétiques : syndrome de Turcot, syndrome de Turner[6].
- La confirmation de l'origine génétique :
  - A été rapportée en 2001.
  - Découverte du 1er gène de susceptibilité de la maladie : NOD2/CARD15 situé sur le chromosome 16.[7]
  - 3 mutations ont été observées, et qui sont liées à :
    - Début précoce de la maladie.
    - Fréquence des formes iléales sténosantes.
    - Présence plus fréquentes des ASCA.

c.Facteurs infectieux :

Le microbiote :[8,9,10]

- C'est l'ensemble des bactéries vivant dans le tube digestif en symbiose avec l'organisme et ayant comme rôle :
  - La dégradation des composés alimentaires indigestibles.
  - La protection du tube digestif contre les micro-organismes pathogènes.
  - La stimulation permanente des cellules immunitaires pour permettre leur développement et leur maturation.
- Au cours des MICI :
  - Diminution de la biodiversité de ce microbiote.
  - Dysbiose : réduction quantitative et qualitative des espèces bactériennes symbiotiques.
  - Stimulation excessives des cellules immunitaires.
- Le microbiote est un facteur inducteur et amplificateur de l'inflammation intestinale.

- Plusieurs facteurs infectieux ont été impliqués dans la genèse des MICI : mycobactérium paratuberculosis, la rougeole, E coli, listeria, bactérioïdes, klebsielle…
- Le diagnostic inaugural d'une MICI est plus fréquemment posé au décours d'une infection gastro-intestinale aigue, sans qu'aucun agent infectieux n'ait été mis en évidence.

B. Immuno-pathogénie :

- L'origine de la maladie de Crohn reste inconnue.
- La maladie de Crohn se caractérise par des anomalies de la régulation de la réponse immunitaire au sein de la muqueuse intestinale, sous l'action de plusieurs facteurs.

- L'inflammation de la muqueuse résulte d'une cascade d'événements cellulaires :
  - Simulation et présentation antigénique :
  - L'activation du système immunitaire est déclenchée par une réponse dirigée contre un ou plusieurs antigènes.
  - La flore intestinale est incriminée dans l'induction de l'inflammation.
  - Les macrophages et les entérocytes sont les cellules présentatrices d'antigène aux lymphocytes T CD4+.
- Orientation de la réponse immunitaire : on distingue 2 types de sécrétion de cytokines par les LT CD4 activé :
  - Type 1 : ou profil TH1, associé aux lésions chroniques.
  - Type 2 : ou profil TH2, associé aux lésions aigues survenant après une résection iléale.
- Production des cytokines :
  - Augmentation de la synthèse des cytokines pro-inflammatoire.
  - Diminution de la production des cytokines anti inflammatoires.
  - Production du TNFα, caractérisé par :
    - Un effet inflammatoire à large spectre.
    - Sa production accrue au cours des MICI.
- Recrutement des cellules inflammatoires : succession de plusieurs étapes :
  - Recrutement des molécules d'adhésion exprimées à la surface des cellules endothéliales.
  - Ces molécules permettent l'adhérence des leucocytes à la surface des cellules endothéliales.
  - Les leucocytes infiltrent ensuite la muqueuse par diapédèse.
  - Puis ils migrent dans la sous muqueuse et la muqueuse.
- Lésions et réparation tissulaire :
  - C'est l'étape finale.
  - Les lésions muqueuses : par l'action des métabolites de l'acide arachidonique (leucotriènes, prostaglandines, thromboxane) et les radicaux libres.
  - Réparation de l'épithélium lésé : par les facteurs de croissance et des acides gras à chaine courtes.

III.Anatomopathologie :

1. Macroscopie :

- Topographie des lésions :
  - Peut atteindre l'ensemble du tube digestif de la bouche jusqu'à l'anus :
  - Iléo-colique : 1/3 à 1/2.
  - Grêlique pure : 1/3.
  - Colique pure : 1/3.
  - Atteinte rectale : dans 50% des cas.
  - Manifestations ano-périnéales : 1/3 à 1/2.
  - Lésions gastroduodénales : 10 – 15% en association avec une autre localisation, <3% isolées.
- Les types des lésions :
  - Erythème : polymorphe, en bande, en plaque.

- Ulcérations muqueuses : aphtoïdes, à l'emporte-pièce ou longitudinales, en regard du versant mésentérique.
- Aspect en pavé : aspect en relief de la muqueuse séparé par des fissures longitudinales et transversales.
- Sténoses : fréquentes au niveau de l'intestin grêle.
- Fistules : faisant communiquer le tube digestif avec la peau, la cavité abdominale ou d'autres organes creux.
- Pseudopolypes.
- Sclérolipomatose.

- Caractéristiques des lésions :
  - Discontinues, segmentaires avec des intervalles de muqueuse saine.
  - Asymétriques et hétérogènes.
  - Coexistence des lésions d'âges différents.

2. Microscopie :

- Les lésions inflammatoires sont transmurales et discontinues.
- Granulome épithéloïde sans nécrose caséeuse : caractéristique mais inconstant (<30% des cas).
- Infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire de la lamina propria avec plasmocytose basale.
- Distorsion glandulaire des cryptes.
- Irrégularité des villosités du grêle.
- Sclérolipomatose.
- Fistule.
- Perte de substance muqueuse.

V. Histoire naturelle et classification :

De l'ulcération aphtoide à la fistule ou la sténose

1.Évolution anatomique :

1.1. Evolution endoscopique post-opératoire :

La lésion inaugurale (8éme jours) :Infiltrat inflammatoire ➔Ulcérations aphtoides➔lésions creusantes➔Sténose➔Fistule➔Apparition des symptomes cliniques 2-3 ans suivant récidive endoscopique.

1.2. Evolution chez les malades non opérés :

La tendance habituelle est vers la destruction du tissu malade, l'observation à long terme des lésions buccales (lèvres, gencives) et des lésions anopérinéales montre que des lésions anatomiques même sévères sont toujours susceptibles de régresser, laissant derrière elle des cicatrices fibreuses inactives.

Une sténose éteinte, indemne de lésions inflammatoires actives, peut rester intacte et

silencieuse des années. Une fistule peut se fermer.

1.3. Classifications :

La classification de Montréal :

➔Age au diagnostic :

- ✓ A1 : < 17 ans.
- ✓ A2 : entre 17 et 40 ans.
- ✓ A3 : > 40 ans.

➔Topographie :

- ✓ L1 : Les formes iléales pures ;
- ✓ L2 : Les formes coliques pures ;
- ✓ L3 : Les formes iléo-coliques ;
- ✓ L4 : Les formes hautes
- ✓ En cas de forme iléale, colique, ou iléocolique associée à une localisation proximale, on code L1 (ou L2, ou L3) + L4.

➔Phénotype :3 phénotypes : [11]

- ✓ B1 : inflammatoire.
- ✓ B2 : sténosant.
- ✓ B3 : Pénétrant

- ✓ Présence de lésion ano-périnéales : p.

2 . Evolution clinique :

2.1. Sémiologie des poussées :

- L'évolution se fait le plus souvent par poussées entrecoupées de phases de rémission, plus rarement sur un mode continu, chronique actif [12].
-L'expression clinique des poussées dépend du siège des lésions et de l'intensité de la réponse inflammatoire.
-1/3 des patients développent à un moment ou un autre des manifestations extra- digestives, les plus fréquentes étant les localisations articulaires, cutanées (érythème noueux, pyoderma), buccales (aphtose) et oculaires. Le parallélisme anatomo-clinique est très relatif.

2.2. Le risque de chirurgie :

La chirurgie d'exérèse intestinale est quasi- inéluctable, avec un risque cumulé à 20 ans supérieur à 80%.

2.3. Effets des traitements :

Le traitement immunosuppresseur permet de contrôler l'activité à long terme de la maladie dans près d'1 cas sur 2, mais cet effet est seulement suspensif.

2.4. La chirurgie a-t-elle un rôle ? :

Elle ne permet pas de guérir la maladie, Il faut donc concevoir la chirurgie comme soit le traitement électif des complications, soit une aide au traitement médical.

V. Diagnostic positif:

A. Clinique :

- **Antécédents :**
  - Voyage récent.
  - Prise médicamenteuse.
  - Appendicectomie.
  - Antécédents familiaux de MICI.
  - Tabagisme.
- **Signes fonctionnels :**
  - Douleur de la fosse iliaque droite à type de spasme ou de crampes.
  - Syndrome pseudo appendiculaire.
  - Syndrome de koenig.
  - La diarrhée : fréquente, souvent liquidienne ou glaireuse.
  - Les rectorragies : moins fréquentes et moins abondantes que dans la RCH.
  - Complication : syndrome occlusif, fistule.
  - Parfois : découverte fortuite asymptomatique sur une imagerie.
- **Signes généraux :**
  - Asthénie, anorexie, amaigrissement.
  - Fièvre souvent modérée, fréquente lors des poussées.
  - Retard staturo-pondéral chez l'enfant.
- **Signes physiques :**
  - L'examen clinique peut être normal.
  - Sensibilité abdominale.
  - Orifice fistuleux.
  - Empâtement ou masse de la fosse iliaque droite témoignant d'une agglutination des anses.
  - L'inspection de la marge anale et les touchers pelviens : atteinte ano périnéale.

- Signes de malabsorption : OMI, fente musculaire, peau sèche, cheveux altérés, ongles cassants, stomatite…
- Lésions extra digestives associées : œil rouge, raideur du rachis, érythème noueux…

B. Signes biologiques :

- **Bilan du retentissement :**
  - Bilan hydro électrolytique : insuffisance rénale fonctionnelle, dyskaliémie, dysnatrémie.
  - Syndrome de malabsorption : hypoalbuminémie, hypocalcémie, hypoglycémie, hypocholestérolémie, TP bas.
- **Syndrome inflammatoire :**
  - NFS : anémie hypochrome microcytaire ferriprive ou inflammatoire, anémie macrocytaire par alabsorption de la vitamine B12, thrombocytose.
  - CRP et VS élevées.
  - Fibrinogène élevé.
  - Calprotectine fécale :
    - Utile pour distinguer les MICI du syndrome de l'intestin irritable.
    - Permet de juger la réponse au traitement et de prédire les rechutes.
- **Bilan pour éliminer les diagnostics différentiels :**
  - Examens parasitologiques des selles + coproculture : systématique devant toute poussée.
  - Recherche de clostridium difficile +++.
  - Sérologie de yersinia : en cas d'iléite terminale.
  - Sérologie HIV.
- **Sérologie :**
  - Présence des ASCA et absence des PANCA.
  - Bonne spécificité, mais faible sensibilité pour le diagnostic d'une colite inclassée (n'est pas recommandée).

C. Signes endoscopiques :

- **Iléo-coloscopie (examen de 1ère ligne) :**
  - Permet :
    - Le diagnostic positif et différentiel.
    - Le diagnostic topographique.
    - L'évaluation de la sévérité de la maladie.
    - Le dépistage de la dysplasie et du cancer.
    - Le traitement endoscopique des sténoses courtes.
  - Les principales lésions endoscopiques :
    - Lésions évolutives :
      - Erythème, œdème.
      - Ulcérations de profondeur variable.
      - Sténoses inflammatoires, fistules.
    - Lésions cicatricielles :
      - Cicatrices d'ulcération.
      - Pseudo polypes avec parfois des ponts muqueux.
      - Sténoses cicatricielles.

- Muqueuse atrophique, lisse, pâle, avec des vaisseaux visibles.

Lésions de gravité :

- Ulcérations creusantes et étendues mettant à nu la musculeuse.
- Décollement muqueux.
- Ulcérations en puits.

- Biopsies iléo coliques pour l'étude anatomo-pathologique :
  - Biopsie des lésions.
  - Biopsies coliques étagées systématiques en zone saine et pathologique.

- **Fibroscopie œsogastroduodénale :**
  - Lors du bilan initial.
  - En cas de signes d'appel.
  - Biopsies gastro duodénales systématiques.

- **Autres examens endoscopiques :**
  - Vidéo capsule endoscopique : en cas d'une forte suspicion de la maladie de Crohn avec une imagerie normale.
  - Entéroscopie : en cas de non disponibilité de la VCE, permet de réaliser des biopsies.
  - Echo endoscopie rectale : en cas de manifestations ano-périnéales.

D.Signes radiologiques :

- **ASP** : permet le dépistage des complications en cas de forme sévères : colestasie, perforation.
- **Echographie et TDM abdominale :**
  - Epaississement pariétal.
  - Abcès.
  - Fistules.
  - Agglutination des anses.
  - Complications.
- **Entéroscanner ou au mieux entéro IRM :**
  - Permet le diagnostic des lésions grêliques inaccessibles à l'iléo coloscopie.
  - Peut montrer : ulcérations, sténoses, fistules.
  - L'IRM est l'examen de choix en cas de maladie de Crohn, du fait de ses performances diagnostiques et de son caractère non irradiant.

VI. Diagnostic différentiel :

- **Tuberculose iléo caecale** : [13 ;14]
  - Pose un problème de diagnostic différentiel surtout en l'absence d'autres localisations tuberculeuses :
  - Les 2 pathologies sont fréquentes au Maroc.
  - Grande similitude clinique et radiologique.
  - La présence d'un granulome épithélio-giganto-cellulaire dans les deux affections.
  - Le diagnostic repose sur la mise en évidence du BK dans les biopsies par culture ou PCR, ou la présence d'une nécrose caséeuse.

- Quand le diagnostic n'est pas possible, un traitement anti bacillaire d'épreuve peut être envisagé.

- **Lymphome intestinal** : Altérations de l'état général profonde, ADP périphériques et profondes.
- **Colites infectieuses :**
  - Virales : CMV, HSV, HIV.
  - Bactériennes : yersiniose, salmonellose.
  - Parasitaire : amibiase.
- Maladie de Behcet, entérolupus.
- Maladies génétiques rares : Les maladies granulomateuses chroniques (MGC) sont caractérisées par un déficit fonctionnel congénital des cellules phagocytaires

VII.Diagnostic de gravité :

Au cours de la maladie de Crohn, trois scores endoscopiques sont disponibles : le CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity), le SES-CD (Simplified Endoscopic Score of Crohn's Disease) et le score de Rutgeerts.

1.Le CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) : Tableau1

1. Tout d'abord, il faut évaluer sur chacun des segments explorés, la présence des lésions élémentaires reproductibles du CDEIS, en pratique, toutes les lésions actives et cicatricielles observées et marquer d'une croix sur la ligne du dessous l'évaluation de l'extension des lésions.

2. Au sein de ces lésions, il faut repérer les ulcérations, et procéder de même que ci-dessus. 3. Au sein des ulcérations, il faut marquer 6 points pour chaque segment comportant des ulcérations superficielles. A noter que les ulcérations aphtoides ne sont pas consdéréées comme des ulcérations et ne doivent pas être notées 6 points !

4. Au sein des ulcérations, il faut marquer 12 points pour chaque segment comportant des ulcérations profondes franches (il y a le plus souvent coexistence ulcérations superficielles et profondes et donc on note 6 + 12)

2.Le SES-CD (Simplified Endoscopic Score of Crohn's Disease) :

Il comporte 4 paramètres : taille des ulcérations, surface ulcérée, surface lésée, présence d'une sténose. Chaque paramètre est côté de 0 à 3 pour chacun des cinq segments digestifs. Ce score est fortement corrélé au CDEIS et est plus facile d'utilisation

➔A l'heure actuelle, les limites de ces scores sont bien connues, mais ils restent les références notamment dans tous les essais thérapeutiques.

Iléon	lésions ulcérations	0 % 50 % 100 % I____I I _I
Cæcum et côlon droit	lésions ulcérations	I____I I _I
Transverse	lésions ulcérations	I____I I _I
Sigmoïde et côlon gauche	lésions ulcérations	I____I I _I
Rectum	lésions ulcérations	I____I I _I

	Surface des lésions (0-10 cm)	Surface des ulcérations (0-10 cm)	Ulcérations superficielles Noter 6 si présentes	Ulcérations profondes Noter 12 si présentes	
Iléon					
Caecum et Côlon droit					
Transverse					
Côlon gauche et sigmoide					
Rectum					

TOTAL (somme de toutes les cases)	=	[_ _]
TOTAL/nombre de segments explorés		[_ _]
+ 3 si sténose ulcérée	+	[_ _]
et + 3 si sténose non ulcérée	+	[_ _]
CDEIS*		[_ _]

Tableau 1 : Fiche de recueil de l'indice CDEIS

3.le score de Rutgeerts :

- Décrit les lésions iléales et anastomotiques en post opératoire.
- Prédit le risque de récidive clinique lors d'une colonoscopie réalisée à 6 mois en post opératoire.

Stade i,0 :	absence de lésions
Stade i,1 :	ulcérations iléales aphtoïdes peu nombreuses (□ 5)
Stade i,2 :	ulcérations aphtoïdes multiples (> 5) avec muqueuse intercalaire normale ou zones isolées de lésions plus larges ou lésions confinées à l'anastomose (sur moins de 1 cm de long)
Stade i,3 :	iléite aphtoïde diffuse avec muqueuse intercalaire inflammatoire
Stade i,4 :	iléite diffuse avec ulcérations plus larges, nodules et/ou sténose

Tableau 2 : Le score endoscopique de Rutgeerts

VII. Formes cliniques :

1. Formes topographiques :

- **Maladie de Crohn ano-périnéale :**
  - Touchent le 1/3 des patients.
  - Plus fréquente en cas d'atteinte rectale.
  - Connait une évolution chronique.
  - S'accompagne d'un retard de la cicatrisation et la tendance à la récidive.
  - Indolores dans la majorité des cas.
  - Leur complexité pose un problème thérapeutique.
  - Peuvent être classées en :
    - Lésions primaires d'origine inflammatoire : ulcérations, fissures, pseudo marisques inflammatoires.
    - Secondaires : résultent des lésions primaires ; fistules et abcès.
    - Tertiaires : résultent des lésions primaires et secondaires ; sténoses anales et ano-rectales.

- **Maladie de Crohn localisée au colon (20 à 30% des cas) :**
  - Diarrhées glairo-sanglantes, rectorragies.
  - Lésions coliques avec intervalles de muqueuse sains.
  - Diagnostic différentiel :
    - RCH.
    - Tumeur colique.
    - Colite ischémique, radique, pseudo-membraneuse, micoscopique.

- **Maladie de Crohn localisée au grêle (30 à 40% des cas) :**
  - Syndrome de malabsorption.
  - Syndrome de Koenig.
  - Anémie inflammatoire ou ferriprive.
  - Diagnostics différentiels : lymphome, entéropathie, tuberculose….

- **Localisations hautes gastriques ou œsophagiennes :**
  - Epigastralgies.
  - Odynophagie.
  - Vomissement.
  - Dyspepsie.
  - Histologie : gastrite granulomateuse.

2. Formes avec manifestations extra-digestives :

- Les manifestations extra-digestives sont fréquentes, multiples, parfois révélatrices.
- Nécessitent une PEC multidisciplinaire.
- Dominées par les atteintes articulaires, cutanéo-muqueuses et oculaires.
- Evolution :
  - Souvent parallèle à l'activité de la maladie.
  - Peut évoluer pour leur propre compte.
  - Parfois révélatrices.

- Prévalence élevée si maladie ancienne, étendue, atteinte colique.
- Les principales manifestations sont :
  - **Manifestations ostéoarticulaires :** les plus fréquentes.
    - Atteinte axiale : évolution indépendante de la MICI, représentées par la sacro-iléite isolée et SPA.
    - Atteinte périphérique : fait de mono ou Oligo-arthrites, elle coïncide avec la poussée. Le Salazopyrine est efficace sur les lésions articulaires et les lésions intestinales.
    - Autres : L'ostéoarthropathie hypertrophiante, poly chondrite atrophiante, l'ostéonécrose induite par les corticoïdes.
  - **Manifestations cutanéo-muqueuses :**
    - Erythème noueux, aphtose buccale, pyoderma gangrenosum.
    - Autres : épidermolyse bulleuse acquise, vascularite leucocytoclasique, sd de Sweet….
  - **Manifestations ophtalmologiques :**
    - Episclérite, uvéite antérieure, kératite, papillite, choroïdite, vascularite rétinienne…
    - Cataracte et glaucome : cortico-induite.
  - **Manifestations hépatobiliaires :**
    - Cholangite sclérosante primitive : principale manifestation.
    - Stéatose, hépatite auto-immune, cholangite biliaire primitive, hépatite médicamenteuse.
  - **Manifestations hématologiques et vasculaires :**
    - Anémie hémolytique auto-immune , vascularite cutanée…
    - Complications thromboemboliques : sont moins fréquente que dans la maladie de crohn, prévention en cas de poussée sévère par HBPM.
  - **Manifestations neurologiques :** rares
    - Souvent rattachées à une carence vitaminique ou thérapeutique (Métronidazole)
    - Rares cas de neuropathie périphérique sensitive et distale dans la maladie de Crohn.
  - **Manifestations pancréatiques :** Pancréatite auto-immune, Pancréatite post traitement: Imurel, 5ASA.
  - **Manifestations rénales :**
    - Glomérulonéphrite : risque d'insuffisance rénale chronique.
    - Amylose : secondaire à 10 ans d'évolution.
  - **Manifestations broncho-pulmonaires :** Dilatation de bronches, bronchite chronique, vascularite pulmonaire, pneumopathie interstitielle.
  - **Manifestations Cardio-vasculaires :** péricardite, endocardite infectieuse.
  - **Manifestations endocriniennes :** hyperthyroïdie, thyroïdite auto-immune.

3.Formes selon le terrain :

- **Maladie de Crohn de l'enfant :**
  - Retard staturo-pondéral qui est le principal motif de consultation.
  - Risque élevé du cancer colorectal.

- Effets secondaires des corticoïdes au long court.

- **Maladie de Crohn et grossesse :**
  - L'hypofertilité est multifactorielle :
  - Extension du processus inflammatoire aux trompes.
  - Adhérences post-opératoires.
  - Baisse de la libido.
  - Il est conseillé de programmer la grossesse quand la maladie est quiescente.
  - Quand la maladie est active : risque d'avortement, de mort fœtale, de prématurité et d'hypotrophie.

VIII. Evolution – complications :

1. Evolution :

- **L'évolution** de la maladie se fait par poussées entrecoupées de rémissions.
- **La fréquence** et la gravité des poussées sont imprévisibles.
- **On distingue 3 profils d'évolution :**
  - Evolution aigue ou subaigue : poussées sévères, urgence médico-chirurgicale, mortalité élevée.
    - Rechutes peu fréquentes : ≤ 1/an.
    - Rechutes fréquentes : > 1/an.
  - Evolution chronique intermittente : poussées de gravité imprévisible, entrecoupées de rémission fréquente.
  -
  - Evolution subaigue chronique : poussée continue de plus de 6 mois, souvent source des complications.
- **Les facteurs prédictifs de la gravité :**
  - L'âge jeune au moment du diagnostic.
  - Les localisations ano-périnéales et grêliques.
  - La nécessité initiale d'une corticothérapie intra veineuse.
  - L'absence de cicatrisation muqueuse endoscopique après 12 mois de traitement.
  - Maladie fortement active pendant 3 ans.
- **Le recours à un traitement chirurgical :**
  - Est important au cours des 2 premières années.
  - Est majoré par :
    - L'atteinte iléale.
    - Le tabac.
    - Les ASCA +.
    - La présence de la mutation NOD2 CARD15.
  - Le risque de la stomie définitive est compris entre 5 et 15% après 20 ans d'évolution.

2. Complications :

- **Mortalité :**
  - Est augmentée par rapport à la population générale.
  - RR : 1,5 – 2.

- **Fistule (20 – 40%) :**
  - Complication fréquente.
  - Secondaire au caractère transmural de l'inflammation.
  - On distingue 2 types de fistules :
    - Externe : fistule entéro-cutanée, peuvent survenir au décours d'un drainage d'abcès, laparotomie exploratrice ou d'une appendicectomie.
    - Interne : tube digestif (entéro-entérique ou entéro-coliques), organes de voisinage (vessie, vagin…).
- **Abcès (15 – 20%):**
  - Se manifeste par des signes locaux et généraux des suppurations profondes.
  - C'est l'évolution des fistules borgnes.
  - Localisations :
    - Abcès intra-péritonéaux :
      - Siège de prédilection : la fosse iliaque droite.
      - Tableau pseudo-appendiculaire.
    - Abcès extra-péritonéaux :
      - Abcès du psoas.
      - Abcès péri-rectal ou péri-anal.
- **Sténoses :**
  - Peuvent être inflammatoires ou fibreuses.
  - Siègent essentiellement au niveau de la dernière anse iléale.
  - Se manifestent par un syndrome de Koenig.
  - Peuvent entrainer une occlusion.
- **Occlusion :**
  - Accident évolutif fréquent.
  - Survient essentiellement en cas de la forme iléale.
  - Mécanismes :
    - Sténose cicatricielle.
    - Sténose inflammatoire.
    - Occlusion sur brides.
- **Colite aigue grave :**
  - Urgence médico-chirurgicale mettant en jeu le pronostic vital.
  - Inaugurale dans 20%.
  - Plus fréquente au cours de la RCH que dans la maladie de crohn.
- **Colectasie :**
  - Complication rare mais grave.
  - Définition : diamètre du colon gauche > 5cm **ou** diamètre du colon transverse ou gauche > 6 cm sur l'ASP.
  - Le traitement est chirurgical.
- **Perforation :** rare, presque exclusivement grêlique.
- **Hémorragie digestive** : rare, le traitement est chirurgical.
- **Cancer :** le risque est 2,5 à 5,6 fois > à la population générale.
- **Complications osseuses :** ostéoporose, ostéomalacie…

X. Traitement :

A. But :

- **Dans l'immédiat :**
  - Traiter la poussée.
  - Assurer la rémission clinique.
  - Corriger les troubles nutritionnels et hydroélectrolytiques.
- **A long terme :**
  - Cicatrisation muqueuse enodoscopique (CME).
  - Eviter les rechutes et les récidives.
  - Améliorer la qualité de vie.

B. Moyens :

1.Traitement médical :

a. Corticoïdes :

- Le traitement le plus efficace au cours des poussées.
- Inhibent la production des paramètres de la réponse inflammatoire.
  - **Voies d'administration et posologie :**
    - **Voie orale :**
      - Prednisone / prednisolone : 1mg/kg/j pendant 4 à 6 semaines, puis dégression de 10mg/semaine jusqu'à la moitié de la dose, puis dégression de 5mg/semaine jusqu'à l'arrêt (prise matinale++).
      - Budesonide : 9mg/j, action topique, faible passage systémique, peu d'effets secondaires.
    - **Voie locale :**
      - Bétaméthazone en lavement ou mousse.
      - Non disponible au Maroc.
      - Alternative : 40 mg de prednisolone/100cc d'eau/j avec dégression progressive.
    - **Voie parentérale:** Solumédrol

- **Effets secondaires :** ostéonécrose aseptique, cataracte, vergeture, diabète, retard de croissance, myopathie, ostéoporose.
- **Mesures d'accompagnement :**
  - Traitement adjuvent : supplémentation orale : Ca2+, vit D.
  - Régime hypo sucré hypo salé.
  - Activité physique.
  - Prise matinale unique.
- **Grossesse :** corticoïdes possibles.

b. Immunosuppresseurs :

- **Azathioprine et 6 mercaptopurines (Imurel® / purinethol®) :**
  - Utilisé comme un traitement de fond et d'entretien.
  - Modes d'action : inhibition des différents mécanismes immunologiques.
  - Bilan pré-immunosuppresseur : obligatoire.
  - Posologie :

  - Azathioprine: 2-2,5mg/kg/j.
  - 6 mercaptopurines: 1-1,5mg/kg/j.
- Délai d'action : long, 3-6mois (6-9 mois→échec).
- Durée du traitement : 4 ans en moyenne.
- Effets secondaires : nausées, vomissements, leucopénie, neutropénie, macrocytose, pancréatite aigüe, hépatite.
- Surveillance : bilan hépatique et NFS :
  - Toutes les semaines pendant un mois.
  - Puis tous les mois pendant 3 mois.
  - Puis tous les 3 mois.
  - En cas d'épigastralgies importantes : dosage de la lipasémie.
- Contre-indications :
  - Cancer évolutif.
  - Infection par HIV mal contrôlée.
  - Association à l'alopurinol.

■ **Ciclosporine (Neoral®) :**
- Mode d'action : inhibe la prolifération et l'activation des cellules T *helper*.
- Avantage : action rapide en quelques jours.
- Intérêt : dans formes sévères résistantes aux corticoïdes.
- Voie orale et voie parentérale.
- Dose : 2mg/kg/J en IV.
- La voie IV ne doit pas dépasser 10 jours →passage à la voie orale ou locale.
- Effets secondaires secondaires : paresthésies, hypertrichose, hypocholestéroléme, HTA, nausées, néphrotoxicité, crises convulsives, infections, anomalies hépatiques.
- Surveillance : ciclosporinémie, magnésémie, bilan lipidique, HTA, bilan hépatique et rénal.
- Elle n'a plus ou exceptionnellement d'indication dans le traitement de la maladie de crohn.

■ **Méthotrexate :**
- Inhibiteur d'acide folique.
- Dose :
  - Induction : 25 mg/semaine en IM.
  - Entretien : 15 mg/semaine en IM.
- Doit être associé à l'aide folique et à la contraception.
- Traitement de fond en seconde ligne après l'échec des thiopurines.

■ **Autres :** mucophénolate mofétil (Cellcept®), tacrolimus.

c. Les biothérapies :

■ **Immunomodulateurs :**
- **Infliximab** (Remicade®) biosimilaires (®Remsima**):**
  - Anticorps monoclonal chimérique humanisé contre TNFα.
  - **Posologie :** 5mg/Kg.
    - Traitement d'induction à S0, S2 et S6.
    - Traitement d'entretien chez le répondeurs par une perfusion toutes les 8 semaines.

- Contre-indications :
  - Infection sévère ou tuberculose évolutive.
  - Insuffisance cardiaque congestive sévère.
  -
  - Sclérose en plaque.
  - Néoplasie évolutive ou récente (<5ans).
  - Grossesse évolutive.
- **NB :** pour prévenir les Ac anti-Infliximab, associer un traitement immunosuppresseur.

- **Adalimumab (Humira®)** :
  - Anticorps monoclonal 100% humain recombinant.
  - Induction : 80/160 mg à : S0 et S2
  - Entretien : 40 mg / 2 semaine.
- **Golimumab (simponi®) :**
  - Ac monoclonal humain.
  - Posologie :
    - Traitement d'attaque : S0 (200 mg) et S2 (100 mg) en SC.
    - Traitement d'entretien :
      - Poids < 80 kg : injections de 50 mg toutes les 4 semaines.
      - Poids > 80 kg : injection de 100 mg toutes les 4 semaines.
- **Vedolizumab (Entyvio®).**
  - un anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine α4β7.
  - Posologie :
    - Perfusion IV de 300 *mg*à S0,*et S6 S2* .
    - P*uis* 300mg *.semaines 8 toutes les*
- **Ustekinumab (Stelara®) :**
  - anticorps monoclonal dirigé contre les interleukines 12 et 23.
  - Posologie :
    - Injection sous-cutanée de 45 mg à S0.
    - Injection sous-cutanée de 45 mg à S4.
    - Puis toutes les 12 semaines.

2.Traitement chirurgical :

- C'est un traitement non curatif, qui expose au risque de récidive.
- Il doit être le plus économe possible, afin d'éviter le risque du syndrome du grêle court.
- Types de chirurgie : résection, dérivation, chirurgie proctologique, structuroplasties.
- Indications :

➔Manifestations ano-périnéales.
➔Échec du traitement médical.
➔Forme sténosante résistante au traitement médical.
➔Formes compliquées : fistule, péritonite, occlusion…
➔Colite aigue grave résistante au traitement.

3.Traitement endoscopique : dilatation des sténoses.

C. Indications :

1. Stratégies thérapeutiques :

- **Stratégie *step-up* :**
  - La plus utilisée actuellement.
  - Consiste à traiter par paliers : corticothérapie, puis immunosuppresseurs, puis biothérapies.
- **Stratégie *step-down* :**
  - Moins utilisée mais a prouvé également son efficacité.
  - Consiste à débuter directement par les immunosuppresseurs et les biothérapies.
- **Le choix de la stratégie dépend de :**
  - La localisation.
  - L'activité.
  - La sévérité.
  - La présence des complications.
  - La présence des facteurs de mauvais pronostic.
- **Les facteurs de mauvais pronostic :**
  - Age jeune au moment du diagnostic.
  - L'atteinte digestive haute.
  - L'atteinte iléale sévère.
  - L'atteinte étendue du grêle.
  - L'atteinte rectale sévère.
  - La présence de manifestations ano-périnéales.
  - La présence des lésions endoscopiques de gravité.

2. Définitions *(selon l'ECCO) :*

- **La maladie active :**
  - Activité minime : 150 < CDAI < 220.
  - Activité modérée : 220 < CDAI < 450.
  - Activité sévère : > 450 (score maximal à 600).
- **La rémission :** CDAI < 150.
- **La rechute :**
  - Poussée symptomatique chez un patient avec une maladie de Crohn établie, en rémission clinique spontanément ou après un traitement.
  - En pratique : elle doit être confirmée par la biologie, la radiologie et l'endoscopie.
- **La réponse thérapeutique :** diminution du CDAI de plus de 100 points.
- **La récidive :** réapparition des lésions après une résection chirurgicale.
- **La cortico-résistance :** maladie active malgré une prise de 0,75mg/kg/j de corticothérapie pendant 4 semaines.
- **La cortico-dépendance :**
  - Impossibilité de réduire la dose de corticothérapie < 10mg/j dans les 3 mois suivant le début du traitement par corticothérapie.
  - Ou rechute dans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement par corticothérapie.

Algorithme thérapeutique [15]

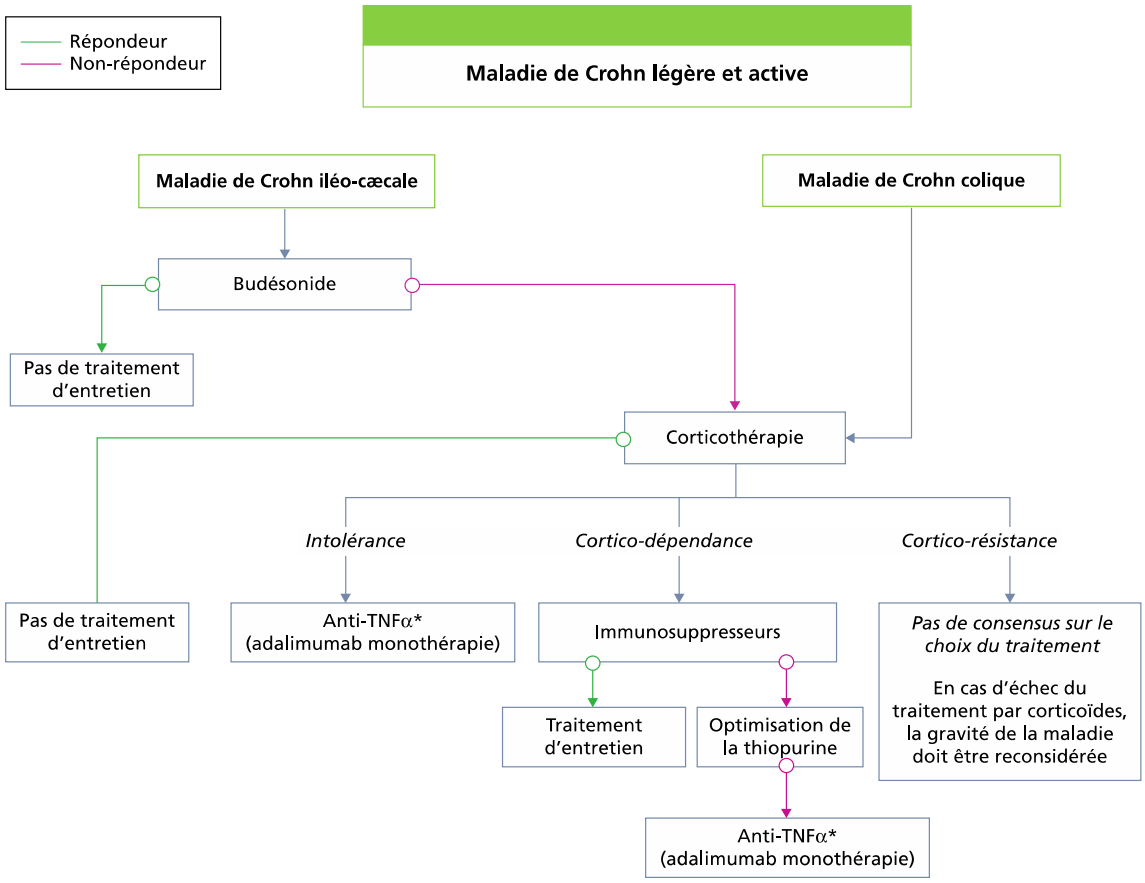


Figure 1 : Maladie de Crohn légère, active et non compliquée. Algorithme thérapeutique pour une première poussée avec un indice de Harvey-Bradshaw < 8 et sans facteur de mauvais pronostic. *L'anti-TNFa n'est pas indiqué pour la maladie de Crohn légère ; TNFa, facteur de nécrose tumorale alpha.

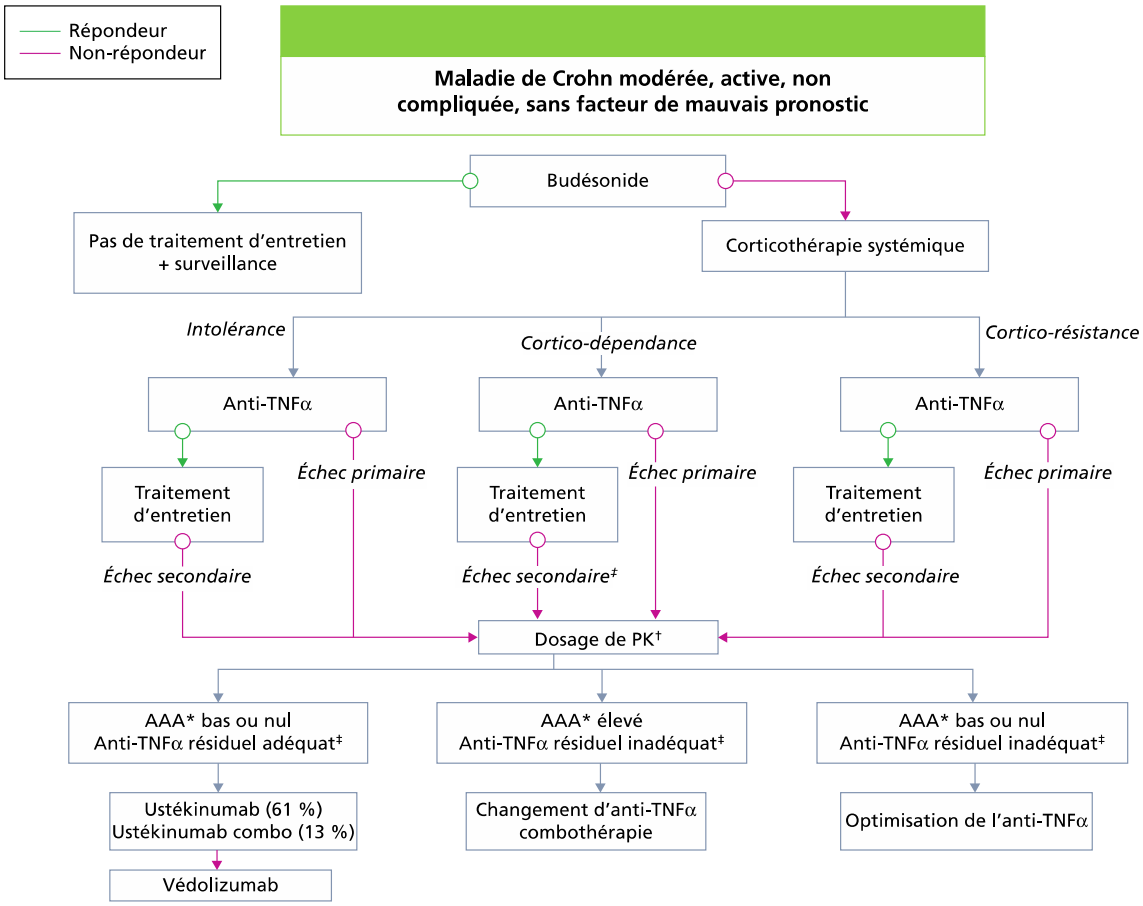


Figure 2 :Maladie de Crohn modérée, active et non compliquée sans facteur de mauvais pronostic

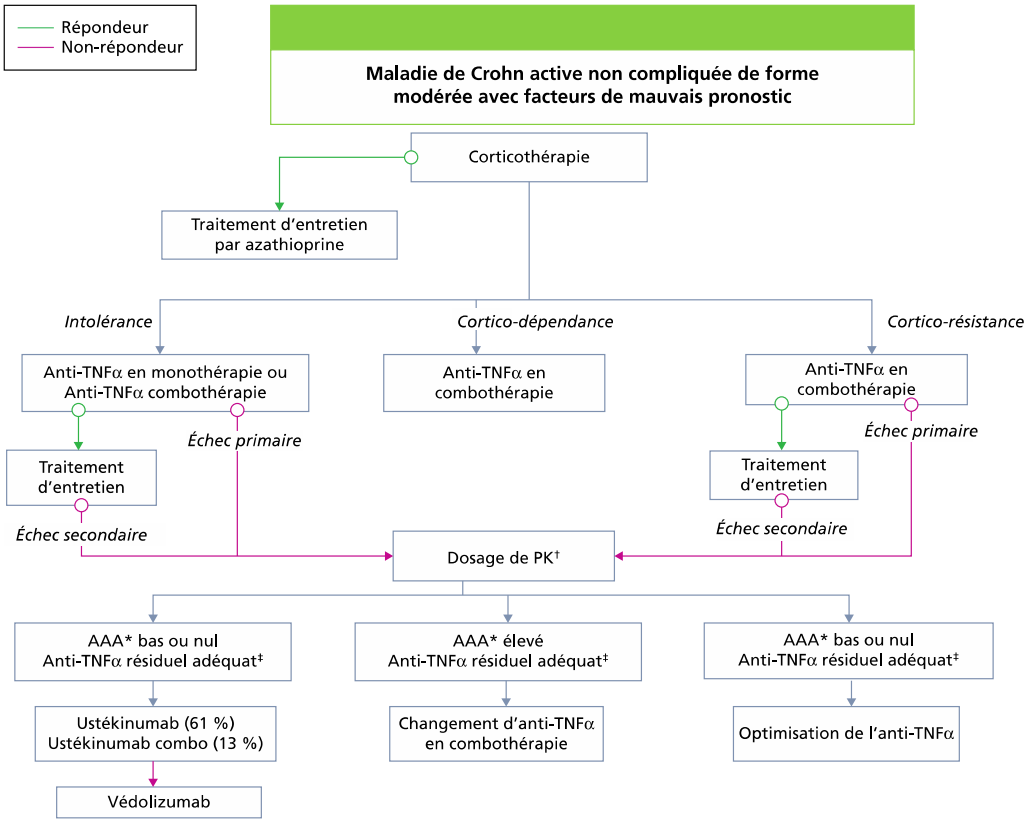


Figure 3 : Maladie de Crohn modérée, active, non compliquée avec facteurs de mauvais pronostic.

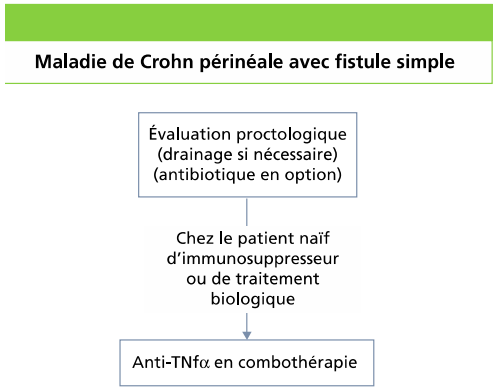


Figure 4 : Maladie de Crohn périnéale avec fistule simple.

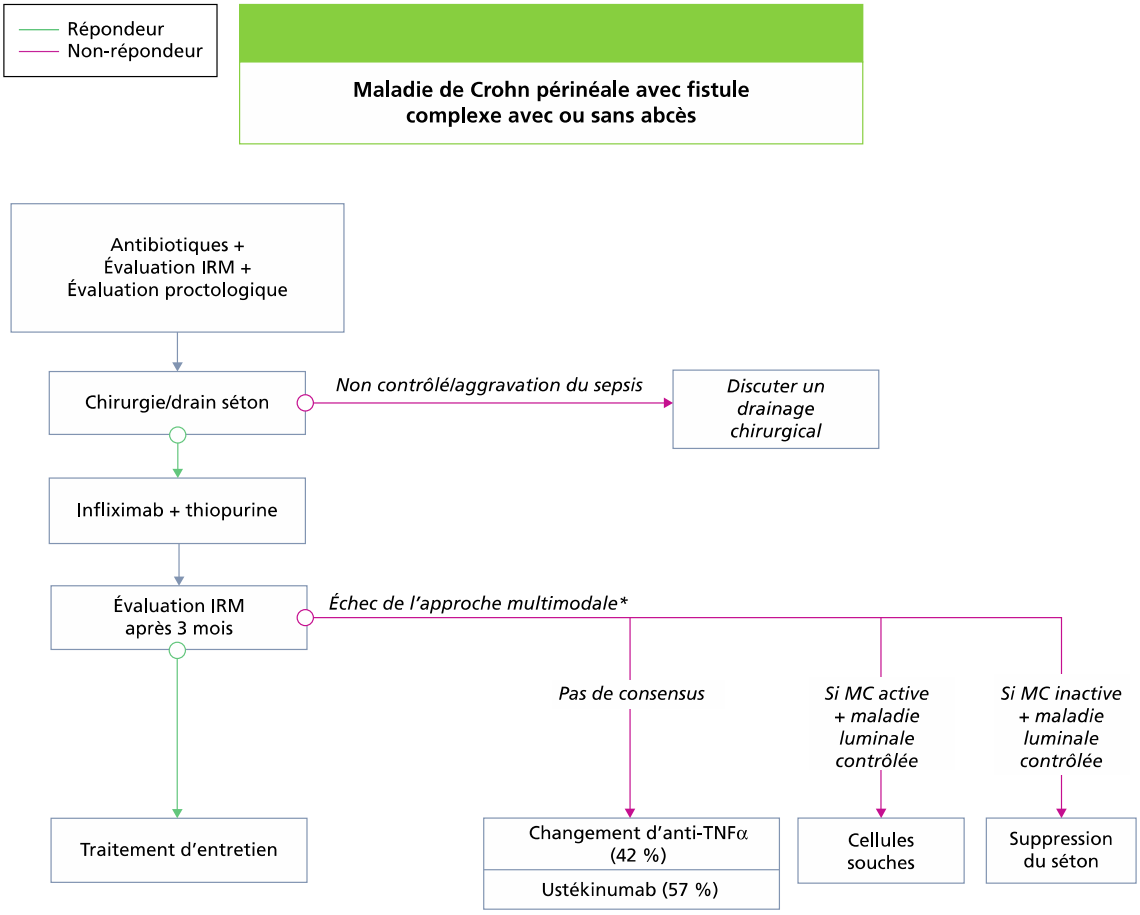


Figure 5 : Maladie de Crohn périnéale avec fistule complexe avec ou sans abcès. *L'échec du traitement a été défini comme un écoulement/suintement des fistules et/ou présence d'un abcès et/ou hypersignal T2 sur le tracé de la fistule. CD, maladie de Crohn ; IRM, imagerie par résonance magnétique. TNFa, facteur de nécrose tumorale alpha.

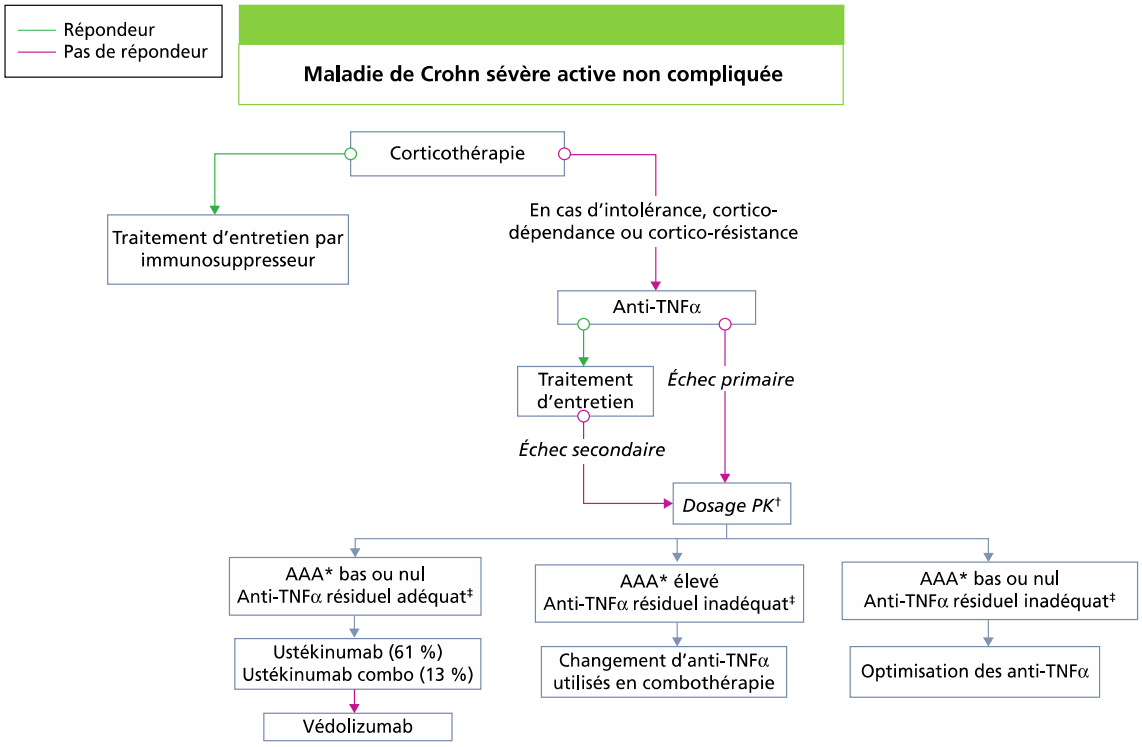


Figure 6 : Maladie de Crohn sévère évolutive et non compliquée. Algorithme thérapeutique pour une première poussée chez un patient naïf au traitement et présentant une atteinte iléocolique droite.

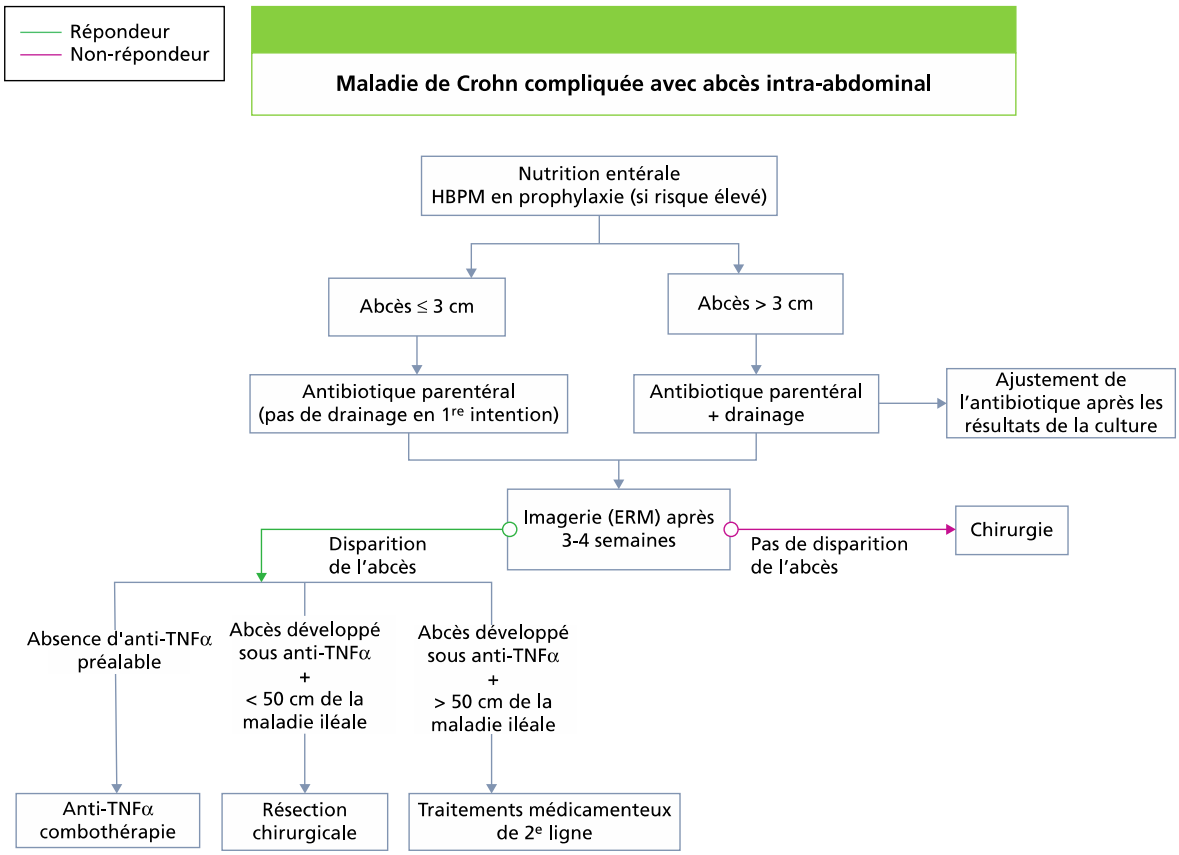


Figure 7 : Maladie de Crohn compliquée avec abcès intra-abdominal.

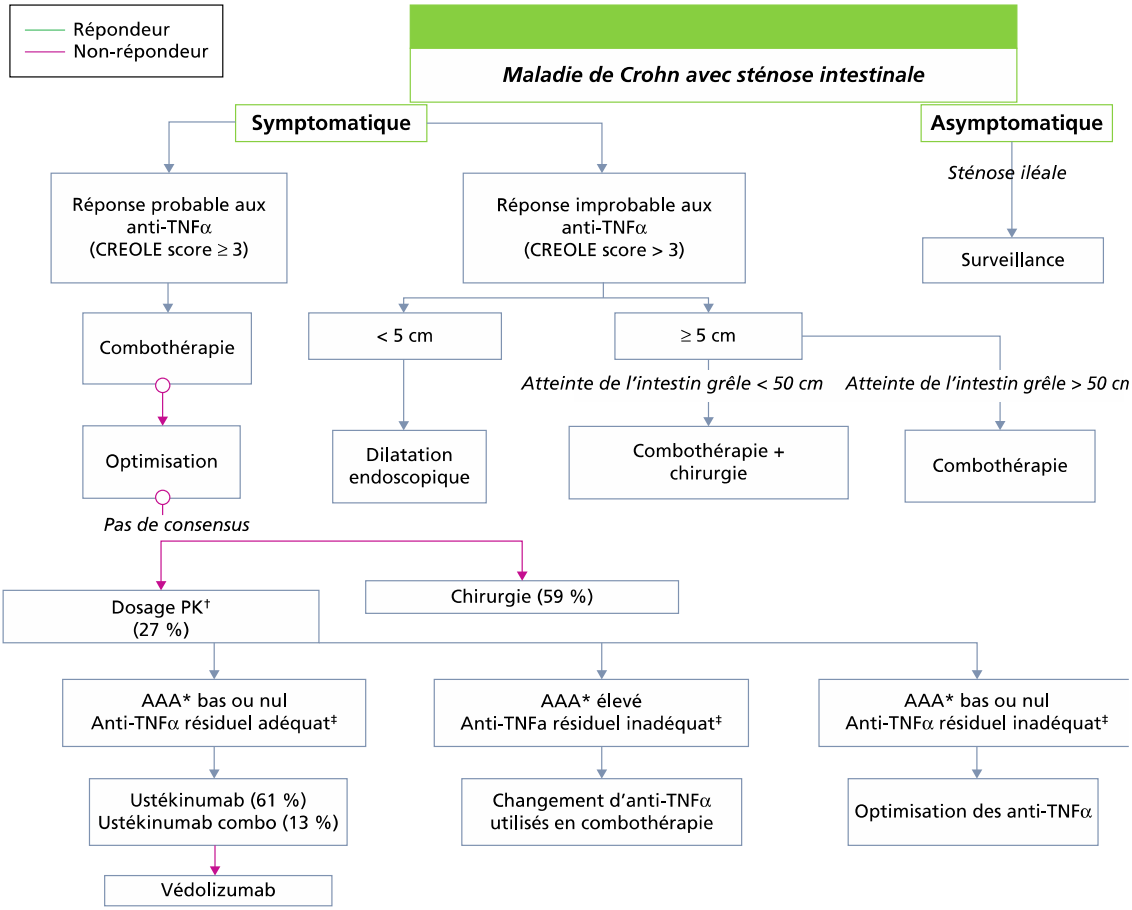


Figure 8 : Maladie de Crohn avec sténose intestinale. Algorithme thérapeutique.

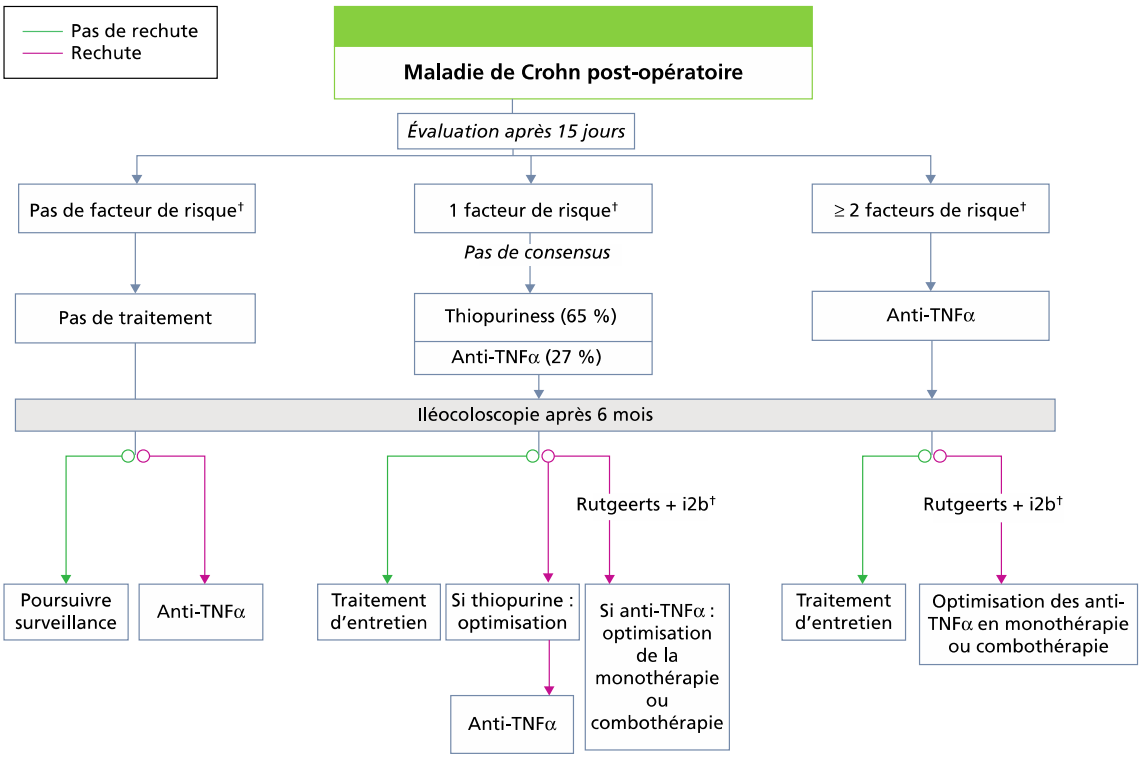


Figure 9 : Maladie de Crohn post-opératoire. Algorithme thérapeutique.

XI.Surveillance :

- **Régulière :**
  - Tous les 3 mois au début de la maladie.
  - Puis tous les 6 mois.
- **Moyens :**
  - NFS - Plaquettes.
  - CRP.
  - Calprotectine fécale.
- **Intérêt :**
  - Information et soutien psychologique.
  - Traitement précoce des poussées.
  - Dépistage précoce des complications.
- **Iléo-colonoscopie :**
  - À 6 – 9 mois : pour juger de l'efficacité thérapeutique.
  - À 8 – 10 : pour dépister le cancer colo-rectal.

Conclusion :

-La maladie de crohn est une maladie chronique évoluant par poussées alternant avec des phases de rémission.
-Il n'existe pas de traitement médical curatif de la maladie de crohn, mais les traitements actuels permettent, le plus souvent, un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante.

-La prise en charge de la maladie dépend de son activité, de la localisation des atteintes et de la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic.
-Une surveillance régulière doit être instaurer chez les malades afin d'éviter les complications

Référence :

(1). Andersen V, Olsen A, Carbonnel F, Tjonneland A, Vogel U. Diet and risk of inflammatory bowel disease. Dig Liv Dis 2012 ; 44 : 185-94.
(2). Opstelten JL, Leenders M, Dik VK, et al. Dairy products, dietary calcium, and risk of inflammatory bowel disease: results from a European prospective cohort investigation. Inflamm Bowel Dis 2016 ; 22 : 1403-11.
(3). Maunder RG. Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease: evaluation, synthesis, and future directions. Inflamm Bowel Dis 2005 ; 11 : 600-8.
(4). Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. Gastroenterology 2019 ; 157 : 647-59.
(5).Khor B et al. Genetics and pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. Nature 2011; 474: 307-17.
(6).Gaya DR et al. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? Lancet 2006; 367: 1271-84.
(7).Inohara N, Nunez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. Nat Rev Immunol. 2003; 3(5):371-82.
(8).Sokol H, Seksik P. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases: time to connect with the host. Curr Opin Gastroenterol 2010;26(4):327-31.
(9).Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105(43):16731-6.
(10).Sokol H, Leducq V, Aschard H et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. Gut. 2016 Feb 3. pii:gutjnl- 2015-310746. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310746.
(11).COSNES J, GOWER-ROUSSEAU C, SEKSIK P, CORTOT A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2011; 140: 1785-94
(12).LOFTUS EV Jr, SCHOENFELD P, SANDBORN WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 51-60.
(13).Pulimood AB, Amarapurkar DN, Ghoshal U, Phillip M, Pai CG, Reddy DN, Nagi B, Ramakrishna BS. Differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis in India in 2010. World J Gastroenterol 2011;17:433-43.
(14).Pulimood AB, Ramakrishna BS, Kurian G, Peter S, Patra S, Mathan VI, Mathan MM. Endoscopic mucosal biopsies are useful in distinguishing granulomatous colitis due to Crohn's disease from tuberculosis. Gut 1999;45:537-41.
(15).Aurélien Amiot1 Guillaume Bouguen2 Guillaume Bonnaud3 Yoram Bouhnik4 Hervé Hagège5 Laurent Peyrin-Biroulet6 ,Revue de l'HGE 2021.

CAT devant une RCH

I. Introduction :

-Définition : La rectocolite hémorragique (RCH) est une affection chronique dont la cause n'est actuellement pas connue et dont la physiopathologie est caractérisée par une réponse inflammatoire inappropriée au sein du côlon et du rectum sous l'influence de facteurs environnementaux chez des sujets ayant une prédisposition génétique. [1,2]

- Les lésions sont typiquement inflammatoires, superficielles continues, atteignant le rectum et à un degré variable une partie ou la totalité du colon, sans intervalle de muqueuse saine, respectant le grêle.

- Elle évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémission.

-Diagnostic : repose sur un faisceau d'arguments : cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques, radiologiques, évolutifs.

-Touche essentiellement l'adulte jeune avec légère prédominance masculine

-Le choix de la stratégie thérapeutique et sa surveillance dépendent de la localisation et de la sévérité de l'atteinte. [3]

-Il n'existe pour le moment aucun traitement permettant d'obtenir une guérison

II. Epidémiologie : [4]

- Faible prédominance masculine

- Tout âge mais présence de 2 pics :

    - Pic entre 30 et 40 ans puis décroissance rapide.

    - 2ème pic à 50-60 ans, Formes pédiatriques < 10%

- L'incidence de la RCH est

    - Plus élevée que celle de la MC.

    - Plus élevée chez les juifs

    - Voisine entre le Maghreb et l'Europe du Sud

- En Europe, le gradient Nord (forte incidence) - Sud (faible incidence) semble s'effacer au profit d'un gradient Ouest-Est.

Au Maroc nous ne disposons d'aucun chiffre.

III. Physiopathologie : (figure 1)

Une réponse immunitaire inappropriée vis-à-vis des constituants de la flore intestinale survenant sur un terrain génétique prédisposé, correspondant à une rupture de tolérance orale à certains antigènes bactériens de la flore commensale digestive, constitue l'hypothèse physiopathologique la plus couramment admise. Cette rupture de la tolérance muqueuse s'explique par un déséquilibre entre d'une part les cytokines pro et anti-inflammatoires et d'autre part entre les cellules effectrices et les cellules régulatrices.

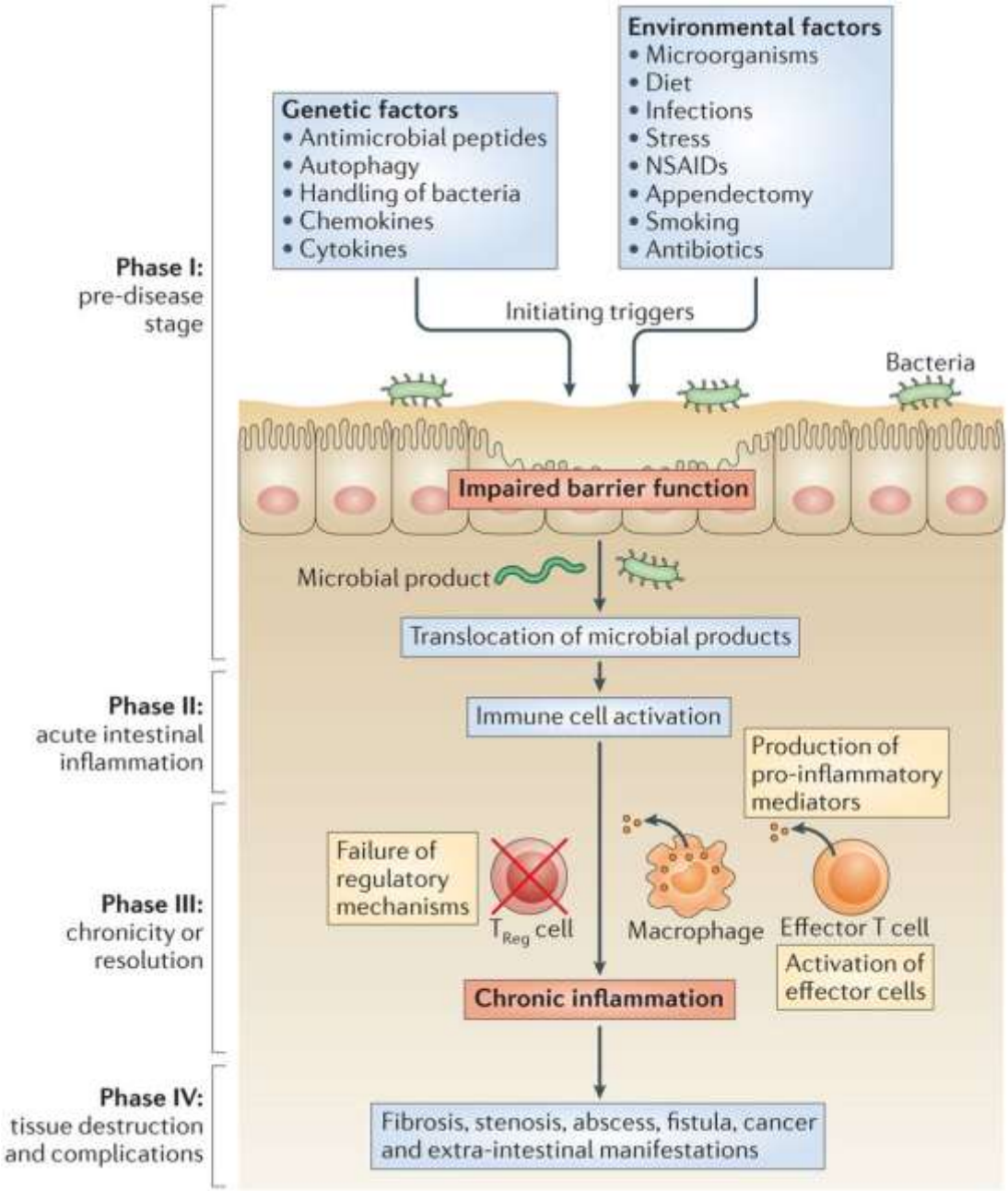


Figure 1 : Principaux facteurs intervenant dans la physiopathologie des MICI

(d'après Neurath, 2014).

IV. Diagnostic positif : [3]

Repose sur un faisceau d'arguments (épidémiologiques, cliniques, biologiques, morphologiques histologiques et évolutifs)

1. Clinique : TDD poussée modérée de RCH gauche non compliquée

Début souvent progressif, parfois brutal/ complications.

Un facteur déclenchant est parfois retrouvé : choc psychologique, prise médicamenteuse, infection intestinale…

a/ signes fonctionnels :

Diarrhée chronique : selles liquides, pâteuses ou glairo-sanglante, plusieurs selles/jour diurnes et nocturnes.

Rectorragies : isolées, ou émissions glairosanglantes

Douleurs abdominales : rares au début de la maladie, surtout si atteinte distale. Modérées, FIG ou diffuses.

Syndrome rectal : épreintes, ténesmes, faux besoins.

b/ signes généraux :

Fébricule, asthénie, amaigrissement.

c/Manifestations extra-digestives :

Rhumatologiques : arthralgies, arthrites, SPA.

Cutanées : érythème noueux, pyoderma gangrenosum.

Ophtalmologiques : épisclérite, sclérite, uvéite, conjonctivite.

Thromboemboliques

Hépatobiliaires : CSP, HAI

d/ Examen clinique : souvent pauvre

Abdomen légèrement sensible, parfois météorisé.

TR : périnée et marge anale sans anomalie, muqueuse rectale granitée, pseudopolypes. Sang au retrait du doigtier.

Recherche de signes extra-digestifs (cutanés, articulaires)

2. Biologie : Aucun examen n'est spécifique.

-NFS : anémie(carentielle ou inflammatoire), hyperleucocytose neutrophile, thrombocytose

-CRP : syndrome inflammatoire biologique (peu rentable dans les rectites)

-Ionogramme sanguin : évalue le retentissement

-Bilan martial, vitamine D, albuminémie

-Bilan hépatique complet.

-Calprotectine fécale : argument en faveur de l'organicité de la diarrhée.

-Coproculture, parasitologie des selles, toxines A et B des clostridiodes difficile : éliminent une cause infectieuse.

-Bilan phtysio : BK crachats, quantiféron, IDR à la tuberculine (pays d'endémie).

Sérologie HIV.

Sérologies pANCA, ASCA : non recommandées , peuvent aider au diagnostic différentiel entre Crohn et RCH = ASCA – ANCA +

3. Endoscopie : (8)

L'iléocoloscopie avec biopsies segmentaires incluant le rectum reste le gold standard pour établir le diagnostic. En cas de poussée sévère, une **rectosigmoïdoscopie souple** suffit pour évaluer la gravité.

CI si colectasie/ perforation/ est stoppée dès identification de signes de gravité endoscopiques.

Elle permet le diagnostic positif, précise la topographie des lésions, élimine les diagnostics différentiels par la réalisation de biopsies étagées, évalue la gravité des lésions en se basant sur les sous scores endoscopiques (MAYO, UCEIS ++)

Tableau 1 : lésions endoscopiques au cours de la RCH (8)

	RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE
Lésions élémentaires	
• Erythème	+++
• Diminution (ou disparition) de la vascularisation	+++
• Aspect granité, friable	+++
• Aspect pavimenteux	-
• Pseudo-polypes	+++
• Ulcérations aphtoïdes	-
• Ulcérations superficielles	+
• Ulcérations profondes	-
• Sténoses	+
• Pont muqueux	++
Topographie des lésions	
• Atteinte rectale	++++
• Lésions symétrique et continues	++++
• Asymétrie par plages	-
• Intervalles de muqueuse saine	-
• Ulcérations iléales	-

Item	Aspect	Score
Trame vasculaire	Normal	0
	Diminution	1
	Disparition	2
Saignement	Absent	0
	Points ou stries coagulées, lavables	1
	Sang frais luminal peu abondant	2
	Sang frais luminal abondant et/ou Saignement spontané	3
Erosions et ulcérations	Absentes	0
	< 5 mm, superficielles	1
	> 5 mm, enduit fibrineux	2
	Creusantes	3
Total		0 - 8

Cicatrisation muqueuse = 0
Lésions sévères ≥ 6

Figure 2 : score UCEIS (7)

4. Histologie (9)

	RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE
• Inflammation	Muqueuse et sous muqueuse
• Epaisseur de la sous muqueuse	Normale ou diminuée
• Lésions	Diffuses, homogènes
• Abcès cryptiques	Nombreux
• Granulomes épithélioïdes	absents
• Mucosécrétion	Fréquemment réduite
• Hyperplasie lymphoïde	Focale : muqueuse et surface de la sous muqueuse
• Métaplasie des cellules de Paneth	rare
• Lymphoplasmocytose basale	+++

5. Examens radiologiques (3)

a. Abdomen sans préparation :

- Dans les situations d'urgence

- Diagnostic de colectasie (diamètre du colon transverse >7 cm)

- Perforation (pneumopéritoine)

b. Échographie abdominale :

- Épaississement de la paroi colique avec augmentation de la vascularisation pariétale à l'écho doppler témoignant de l'activité de la RCH.

- En cas de suspicion de péritonite par perforation : épanchement péritonéal.

c. TDM abdominopelvienne

Utile pour diagnostic de perforation et qu'un pneumopéritoine n'est pas décelé de manière évidente par l'ASP.

V. Classification (3)

1. En fonction de la localisation

Classification de Montréal.

E1	Rectite	Atteinte limitée au rectum
E2	RCH gauche	Atteinte ne dépassant pas l'angle gauche
E3	RCH étendue	Atteinte dépassant l'angle gauche incluant les pancolites

2. En fonction de l'activité et la sévérité de la maladie

Divers indices ont été proposés pour quantifier la sévérité de la RCH dont aucun n'a été validé. Les deux plus utilisés sont :

a. Index de Truelove et Witts :

Il repose sur des critères clinico-biologiques.

Il permet de distinguer 3 formes d'intensité croissante :

- Activité légère : < 4 selles/j, sans manifestations systémiques, une VS normale

- Activité modérée : plus de 4 selles/j avec des manifestations systémiques mineures

- Activité sévère : > 6 selles sanglantes/j avec manifestations systémiques.

b. Critères d'Oxford modifiés :

* Plus sensibles que les précédents, ils prennent en compte le nombre des selles et au moins l'un des 4 autres critères de Truelove et Witts et une albuminémie < 35g/l

* Il est raisonnable de définir une poussée sévère par l'un des indices clinico-biologiques précédents associé à au moins un des 2 critères suivants :

- Critère évolutif : une poussée résistante à une corticothérapie orale à forte dose de 5j, CRP>50 ?

- Des critères endoscopiques de gravité : ulcérations profondes ou étendues, décollements muqueux avec ou sans ulcérations en puits.

Ces trois critères de sévérité (clinico-biologiques, évolutifs et endoscopiques) sont loin de toujours coïncider chez un même malade, surtout s'il reçoit des corticoïdes. Dans ce cas la primauté va aux données endoscopiques.

c. Score de Mayo

- Indice d'activité clinico-endoscopique, le plus utilisé à ce jour surtout dans les essais thérapeutiques

- Il est basé sur quatre items :

• Nombre des selles, • Présence de sang dans les selles • Activité endoscopique• Et évaluation globale par le clinicien.

Le score varie de 0 à 12 points

d. Score de Lichtiger :

- Score dérivé des critères de Truelove et Witts,

- il est proposé pour le diagnostic et le suivi sous traitement médical des CAG

- Une poussée sévère est définie à partir d'un score > 10

- Le score varie de 0 à 21 points et la réponse clinique est définie par un score de moins de 10 points 2 jours consécutifs et une diminution d'au moins 3 points par rapport au score initial.

- La rémission est définie par un score inférieur ou égal à 3.

e. Ulcerative colitis endoscopic index score UCEIS

- Indice d'activité endoscopique validé par un groupe d'expert international

- Prédictif de sévérité endoscopique globale

- Bonne concordance inter-observateur

- Le score final est celui du segment le plus atteint

- Score à 0 = cicatrisation muqueuse Score .lésions sévère s: 6≤

f. **Autre scores** : index de Powel tick, index d'activité clinique et index endoscopique de Rachilewitz…

VII. Formes cliniques : (3)

A- Formes topographiques :

- Définie par l'extension macroscopique maximale à la colonoscopie

- Influence le TTT et modalités de surveillance

- Extension peut progresser ou régresser dans le temps.

Classée en :

E1	rectite	atteinte limitée au rectum au-dessous de la charnière recto-sigmoïdienne
E2	Gauche	Atteinte ne dépassant pas l'ACG Colite distale incluant recto sigmoïdite
E3	Etendue	Atteinte dépassant l'ACG Incluant formes pancolitiques (20%)

B- Formes avec manifestations extra-digestives :

Les manifestations extra-digestives sont fréquentes, multiples, parfois révélatrices

Nécessitent une PEC multidisciplinaire

Dominées par les atteintes articulaires, cutanéomuqueuses et oculaires

Évolution :

- Souvent parallèle à l'activité de la maladie

- Peut évoluer pour leur propre compte

- Parfois révélatrices

Prévalence élevée si maladie ancienne, étendue, atteinte colique.

Manifestations cutanéomuqueuses : aphtes buccaux, érythème noueux, pyoderma gangrenosum, syndrome de Sweet.

Manifestations ophtalmologiques : épisclérite, sclérite, uvéite antérieure, kératite, cataracte et glaucome (cortico induits)

Manifestations hépatobiliaires : cholangite sclérosante primitive, HAI, CBP, lithiase biliaire, stéatose hépatique, HNR (induite par les analogues de purines AZA ou purinethol, principal signe biologique d'alarme thrombopénie<100000/mm3)

Manifestations hématologiques et vasculaires : anémie hémolytique auto-immune, PTA, vascularite cutanée, complications thromboemboliques.

Manifestations neurologiques : souvent rattachées à une carence vitaminique ou un traitement (métronidazole)

Manifestations pancréatiques : pancréatite auto-immune, médicamenteuse (AZA, 5ASA)

Manifestations rénales : glomérulonéphrite, amylose.

Manifestations broncho-pulmonaires : DDB, bronchite chronique, PID, vascularite pulmonaire

C-Formes selon le terrain :

1- RCH et grossesse :

- La chirurgie avec anastomose iléo-anale ↓fertilité

- le risque de rechute au cours de la grossesse est d'environ 20 à 25 % si la RCH est inactive au moment de la conception, mais d'au moins 50 % si la maladie est active au moment de la conception.

- Conseiller une grossesse au cours de rémission+++ : ↓↓ le risque de poussée pendant la grossesse

- RCH quiescente : influence peu la grossesse/ si maladie active ➔Risque de prématurité, d'avortement, MFIU, RCIU.

2- RCH de l'enfant :

- Généralement après 10 ans

- Retentissement sur la croissance, la maturation osseuse et sexuelle

- Risque plus ↑↑de cancer

- Corticoïdes : administration prudente = leur effet ralentissant sur la croissance.

- si chirurgie : colectomie avec conservation rectale et anastomose iléo rectale (éviter risque infertilité)

VIII. Evolution et complications

A-Evolution :

Mode intermittent (90%) avec une alternance de poussées et de rémissions.

Rémission prolongée : 10% des cas, Après 10 ans de suivi : 50% des patients sont en rémission.

On distingue :

- Evolution indolente : pas de rechute en 5 ans
- Modérée : > 2 rechutes en 5 ans, mais < 1 rechute par an
- Agressive : au moins une rechute par an durant 5 ans

Le risque d'extension d'une rectite ou d'une rectosigmoïdite au-delà de l'angle colique gauche est d'environ 30% après 12 ans d'évolution (favorisé par âge jeune + association CSP).

B-Complications

1-Mortalité

Pas de mortalité surajoutée en dehors des formes compliquées

2-CAG : révélatrices dans 15% des cas voir CAT devant une CAG

Définie par :

- Cliniquement : > 5 selles avec au moins 1 des critères de Truelove et Witts
- Bilan en urgence : NFS, CRP, ionogramme, bilan hépatique, copro (CD), KOP (CA), ASP (colectasie perforation), écho abdominale, recto sigmoidoscopie souple insufflation minime
- Critères endoscopique de gravité : décollement muqueux, ulcérations profondes en puits, ulcérations creusantes et étendues (>10% de la surface de la muqueuse) confluentes mettant à nu la musculeuse.

3-Colectasie ou mégacôlon toxique :

État préperforatif urgence thérapeutique. (Perforation et péritonite stercorale)

Déf=

- Dilatation colique non obstructive, totale ou segmentaire > = 5,5cm
- + signes de toxicité systémique

Présence sur l'ASP d'une dilatation gazeuse du colon transverse + perte des haustrations

Favorisé par : troubles ioniques (hypoK, hypoMg), opiacés, ralentisseurs de transit, préparation colique.

4- Perforation :

Elle peut compliquer une colectasie

Les signes de péritonite peuvent être masqués par les corticoïdes : péritonite asthénique

Diagnostic = ASP en position debout qui objective un pneumopéritoine.

5- Hémorragie massive : Rare (1%)

Rectorragies abondantes responsables d'une anémie aigue (Hg < 6g/dl) et /ou nécessitant des transfusions abondantes ou répétées

Le traitement est chirurgical.

6- Cancer colorectal et dysplasie (11)

Facteurs de risque de CCR :

-durée d'évolution > 7-8 ans

-extension de la maladie : la pancolite augmente de 5 à 15 fois le risque de ccr

-CSP : indépendamment du risque de cholangiocarcinome, la présence de CSP augmete le risque de CCR de près de 4 fois par rapport à la population générale.

-Inflammation intestinale chronique

-Âge avancé

-Sexe masculin

-ATCD familiaux de CCR

-Sténose ou présence de lésions macroscopiques persistantes (pseudo polypes)

Recommandation : coloscopie +biopsies étagées + chromo endoscopie

Si la chromo endoscopie n'est pas disponible : 4 biopsies en cadre systématiquement tous les 10cm, ainsi que sur toute lésion suspecte, tout le colon.

Rythme =

Niveau de risque	Facteurs de risque	Surveillance
Faible	Faible activité endoscopique et/ou histologique inflammation Extension de la colite <50%	Tous les 5 ans
Intermédiaire	Pancolite avec faible activité endoscopique et/ou histologique Antécédent de cancer colorectal au premier degré (plus de 50 ans)	Tous les 2-3 ans
Elevé	Pancolite avec activité modéré à sévère (endoscopique et/ou histologique) Antécédent de cancer colorectal au premier degré (moins de 50 ans) Cholangite sclérosante primitive Sténose dans les 5 dernières années Dysplasie dans les 5 dernières années sans prise en charge chirurgicale	Annuelle

IX. Traitement :

Définitions :

Rémission : deep remission

- Clinique : absence complète de symptômes cliniques : < = 3 selles par jour sans saignement sans impériosité

- Biologique

- cicatrisation endoscopique (bonne corrélation avec l'amélioration clinique : endoscopie non nécessaire) / Score de mayo <=1

- histologique : inflammation résiduelle avec disparition distorsion cryptique ➔muqueuse normale

Maladie quiescente : absence d'inflammation à l'histologie

Réponse :

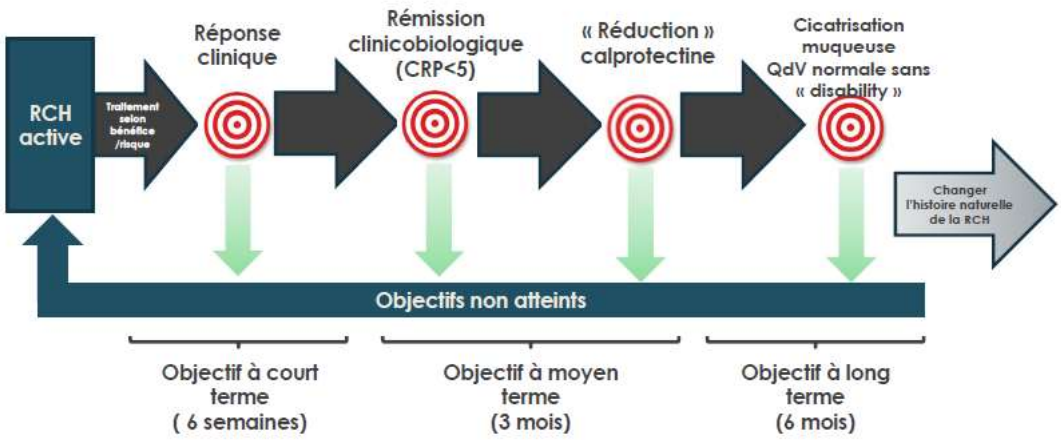
- amélioration clinique et endoscopique
- en fonction du score d'activité utilisé : MAYO (> 30%) ou du sous score endoscopique

Rechute :

- poussée symptomatique chez un patient en rémission clinique spontanée ou par TTT
- saignement +/- augmentation nbre de selle + anomalies endoscopiques

Rechute précoce : rechute dans les 3 mois

A. BUT : (10)



B. MOYENS :

1/Mesures hygiéno-diététiques :

Régime méditerranéen, éviter les aliments ultra-transformés, diminution des viandes rouges, augmentation des acides gras oméga 3, diminution des graisses saturées, acides gras en trans, édulcorants, émulsifiants…

Activité physique

2/Médicaux :

Traitement d'induction :

a/ 5ASA (acides 5 aminosalicylés)

Action anti-inflammatoire locale directe sur le grêle et le colon.

Mésalazine, olsalazine, sulfasalazine. : plusieurs formes galéniques (comprimés, suppositoires, lavements)

Disponible au Maroc : pentasa 500mg (cp), pentasa lavement 1g, suppositoire 1g , salcrozine 500mg cp

posologie optimale **: voie intra rectal 1g/j**, **voie orale 4g/j** (dose minimale efficace 2g/j)

b/ corticoïdes

Voie orale : prednisone, prednisolone. Posologie : 0,75 à 1mg/ kg /jour d'équivalent prednisone (40mg en général) en une prise matinale maintenue jusqu'à la rémission (au moins 2 semaines à 7 semaines maximum) puis réduction progressive de 10 mg / 7j j jusqu'à demi dose puis 5mg/ 7j jusqu'à l'arrêt.

Voie parentérale : Solumédrol® (méthylprédnisolone)

Voie rectale : Surtout la bétaméthasone (Betnesol) en lavements .Mousses rectales d'acétate d'hydrocortisone (100 mg) (Colofoam, Proctocort). En cas de non disponibilité : prednisolone à la dose de 40 à 60mg/j dans 40- 100 ml d'eau tiède/ SS 0,9% prescrit en lavements

Supplémentation calcique, bilan infectieux pré ttt , ostéodensitométrie ++

c/ Les immunosuppresseurs :

azathioprine (Imurel®) ou son métabolite la 6-mercaptopurine (Purinéthol®) : l'Imurel® > Purinéthol® (biodisponibilité par VO)

Posologie: AZA : 2 – 2,5 mg/kg/j 6-MP : 1 – 1,5 mg/kg/j

Durée : Durée totale moy de 4 ans recommandée. Echec jugé après 6 mois

La ciclosporine : IS sélectif de la réaction Im* cellulaire (production IL2)

Présentations : Sandimmum* IV ; Neoral* Ecoral* peros

Posologie : 2 à 4 mg/kg/j en IV adaptée aux dosages de ciclosporinémie (taux cible 200 ng/ml) pendant 8 jours puis relais per os à 4-5mg/kg/j pdt 3 mois

Relai par l'Imurel car prolonge la rémission induite par la ciclosporine : bridge

Suivi biologique systématique : idem analogues des purines +++

CI: Grossesse ; Allaitement, Insuffisance. hépatique sévère ; Vaccins vivants atténués

Le méthotrexate : Méthotrexate®

Propriétés : immunosuppressives et anti-inflammatoires

Posologie : 25 mg / sem en IM ou SC pendant 3 mois puis 15 mg / sem pdt 40 sem

Y associer : contraception stricte + acide folique

Indication : échec ou intolérance à l'Imurel/Purinéthol

Suivi biologique systématique

CI: Grossesse ; Allaitement, Ins. hépatique sévère ; Vaccins vivants atténués

Autres : Tacrolimus

d/Les biothérapies

Anti TNF a : 3 molécules : Infliximab (Remicade*) +++ Adalimumab (Humira*) golimumab (simponi*)
Certolizumab pegol (Cimzia*),
Biosimilaires
Anti intégrine α4β7: védolizumab
Ustekinumab en 3ème ligne

e/Les petites molécules

Anti JAK : Tofacitinib, Filgotinib

f/ Les antibiotiques

Métronidazole, ciprofloxacine, vancomycine, fidaxomycine

3/Endoscopiques :

Les traitements endoscopiques s'adressent aux sténoses symptomatiques, accessibles par endoscopie et relativement courtes, classiquement d'une longueur inférieure à 4 centimètres. Les sténoses anastomotiques sont l'indication de choix, car souvent courtes et axiales, donc faciles à cathétériser.

4/ Chirurgie

enlever l'ensemble de la muqueuse colorectale malade ou susceptible de le devenir (=l'idéal).

= Coloproctectomie

Enlève tous les segments potentiellement lésés

Elimine le risque de cancer colorectal

Complications: incontinence anale, pochites, infertilité

Techniques : 3 techniques :

Coloproctectomie totale avec une anastomose iléo-anale AIA + réservoir en J

TTT de référence

Avantage : conservation de la fonction sphinctérienne

CI : mauvais état sphinctérien

Effets indésirables : limitation de la fertilité (surtout chez la femme !!)

Résultats :

Morbidité : Dysfonctionnement génital, Nombre de selles élevé au début

Pochite +++ : la plus fréquente : augmentation du nombre de selles pfs sanglantes avec lésions endoscopiques et histologiques rappelant RCH / examen au gastroscope

(? MC, iatrogène, muqueuse rectale persistante : cuffitis, pochite collagène, ischémie, infection CD/CMV, prise AINS)

Pouchite disease activity index (PDAI)

TTT : pochite aigue ATB (cipro metro) CTC probiotique topique 5 ASA / pochite chronique réfractaire : IS ou anti TNF

Mortalité : minime 0,5%.

Coloprotectomie totale avec iléostomie définitive

Sacrifice de la fonction sphinctérienne

Effets indésirables: prolapsus, éventration péristomiale

Colectomie totale avec anastomose iléo rectale

Parfois discussion d'une proctectomie secondaire

Avantage :

Evite les inconvénients d'une iléostomie et les complications pelviennes de la proctectomie.

Technique simple

Résultats fonctionnels>>>AIA

Inconvénients :

Risque de poursuite évolutive de la maladie / rectite chronique

Rectite invalidante. microrectie

Nécessite un TTT local permanent

Risque de cancer ➔surveillance endoscopique + biopsies à vie++

Indications limitées : sujets âgés, doute diagnostique avec MC, femme désireuse de grossesse

Si chirurgie en urgence:

Colectomie subtotale avec double stomie (iléostomie et sigmoidostomie).

Le rétablissement de la continuité 3 mois après en AIA ou AIR

C. Indications : ECCO 2022

Dépendent de la topographie, de la gravité et de l'évolutivité de la maladie (fréquence des rechutes, réponses aux, TTT préalable, EII, MEI)

1- Traitement de poussée

□□« RCH distale »:

A. Poussées légères à modérées :

5-ASA suppositoire = 1g/j pendant 2 à 4 semaines

Si réponse : traitement d'entretien

Si échec + Lésions non étendues :

o 5-ASA lavement + 5-ASA per os 4g/j en mono prise

o Ou corticoïde local pendant 28j

o Ou alternance d'aminosalicylés + corticoïdes locaux

o En cas de rectite ou de recto sigmoïdite réfractaire aux 5-ASA, il convient tout d'abord d'éliminer des causes simples d'échec :

-une mauvaise observance ;

-une mauvaise utilisation des topiques ;

-une durée insuffisante de traitement (inférieure à 8 semaines) ;

-une extension méconnue de la RCH en amont ;

-un diagnostic différentiel (constipation opiniâtre, sténose colorectale, cancer colorectal, surinfection, syndrome de l'intestin irritable, maladie de Crohn, cancer, ulcère solitaire du rectum, prolapsus rectal).

En cas de rectite réfractaire, le recours à une corticothérapie systémique, à un immunosuppresseur et/ou à une biothérapie doit être envisagé

CTC locale d'emblée si intolérance 5 ASA locaux.

□□« RCH gauche » :

5ASA locaux lavement/ mousse 1g/j (2g/4ASA) + 5 ASA oral >= 2,4g/j si minime/ 4,8g/j si modérée

Si réponse : TTT entretien

Si échec/ intolérance 5 ASA : CTC orale 40 à 60 mg/jour pendant une à deux semaines, suivi par une décroissance progressive de 5 à 10 mg toutes les unes à deux semaines, pour une durée totale maximale de 6 à 8 semaines est un schéma approprié

- Si poussée modérée : possibilité de CTC orale d'emblée
- 5ASA local > CTC locaux (traitement 2ème intention ou intolérance 5ASA)
- 5ASA oral : mono prise = prise fractionnée, bonne tolérance

□□« RCH pancolite» :

Le traitement de la RCH pancolique, légère à modérée, repose sur l'association de 5-ASA en lavement (1 g/jour) et per os (4 g/jour) (pdt 4 à 8 sem)

- Si réponse : TTT d'entretien
- Si échec/ intolérance 5ASA : CTC orale

B. Poussées sévère/ CAG: voir CAT devant CAG

Corticothérapie intraveineuse (0,8 mg/kg/jour sans dépasser 60 mg/ jour d'équivalent méthylprednisolone) pour une durée maximale de 7 jours associée à des mesures d'accompagnement (réhydratation, rééquilibration hydro électrolytique, héparine de bas poids moléculaire, support nutritionnel et antibiothérapie le cas échéant). Une prise en charge médico-chirurgicale conjointe est indispensable.

Par ailleurs, il est indispensable d'associer les mesures suivantes :

-réhydratation et rééquilibration hydro électrolytique intraveineuse ;

-rectosigmoïdoscopie pour évaluer la sévérité des lésions endoscopiques et réaliser des biopsies pour éliminer une surinfection notamment à CMV ;

-bilan microbiologique comportant une coproculture, une recherche de toxine de Clostridium difficile (GDH) et éventuellement une parasitologie des selles, ainsi qu'une PCR CMV sanguine ;

-prévention thromboembolique par héparine de bas poids moléculaire (risque fort);

-assistance nutritive en cas de dénutrition voie entérale en première intention et par voie parentérale en cas de contre-indication;

-arrêt des médicaments pouvant aggraver la colite (anticholinergiques, morphiniques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, anti diarrhéiques) ;

-traitements topiques possibles (5-ASA et/ou corticoïdes) ;

-antibiothérapie seulement en cas de suspicion d'infection ;

-transfusion de culots globulaires et supplémentation en fer intraveineux en ciblant un taux d'hémoglobine de 8-10 g/dL

Evaluation à J3 (score d'Oxford modifié, score de Lichtiger) si échec de la corticothérapie passage au traitement de deuxième ligne

Les trois options possibles en traitement de deuxième ligne sont la ciclosporine intraveineuse, le tacrolimus et l'infliximab. Dans tous les cas, l'efficacité de la deuxième ligne devra être évaluée 4 à 7 jours après l'instauration du traitement. La colectomie en urgence est recommandée en l'absence de réponse après 4-7 jours de traitement de deuxième ligne.

2- TTT d'entretien (prévention des rechutes):

Objectif : obtention d'une rémission clinique et une cicatrisation muqueuse durable sans corticoïdes.

Les aminosalicylés :

- Traitement de 1ère ligne des formes répondant aux 5ASA/CTC (oraux ou locaux)

Rectite : 1g X 3 par semaine (suppositoire). Le traitement à la demande est également une option.

RCH gauche : traitement local + ajout 5ASA oral 2g/j

RCH étendue: 2g/j de 5ASA oral en mono prise

Durée du traitement : le traitement doit être prolongé de nombreuses années étant donné son intérêt dans la prévention du CCR

L'AZA et 6MP :

Les thiopurines sont recommandées dans le traitement d'entretien de la RCH légère à modérée :

-lorsque la maladie est insuffisamment contrôlée par les 5-ASA à pleine dose

-en cas de corticodépendance

-après réponse à un traitement d'induction par ciclosporine ou au tacrolimus en cas de corticorésistance.

- Durée : pas de recommandations, en général au moins 4 ans de rémission.

Les biothérapies :

En cas de réponse à un traitement d'induction par anti-TNF, un traitement d'entretien par le même anti-TNF est indiqué (avec ou sans thiopurine associée, selon le type d'anti-TNF utilisé)

- Védolizumab en première intention et en cas d'échec des anti-TNF

-Ustekinumab, Tofacitinib en 2ème ligne en cas d'échec d'un traitement anti-TNF alpha

VII. Surveillance :

La surveillance est clinique, biologique, endoscopique

Clinique : nombre de selles, syndrome rectal, douleurs abdominales, poids, anamnèse infectieuse.

Biologie : CRP, calprotectine fécale, dosage des métabolites, drug monitoring et dosage des auto-anticorps chez les patients sous biothérapies

Endoscopie : 3 à 6 mois après initiation d'un traitement.

Surveillance biologique :	
Thiopurines[1]	NFS-Plaquettes 1/semaine pendant 1 mois, puis 1/mois pendant 3 mois, puis 1/trimestre mois. BH 1/mois pendant 3 mois puis 1/trimestre mois
Méthotrexate[a]	NFS, plaquettes, créatinine, BH : 1/semaine pendant 1 mois, puis tous les 2 mois
Biothérapies	Pas de recommandation. Surveillance biologique à la semaine 2 puis 1/mois pendant 3 mois puis 1/trimestre peut être proposée
Tofacitinib[b]	NFS/Créatinine/BH avant la fin du 1er mois, 3eme mois 1/trimestre Bilan lipidique : à 3 mois puis 1/trimestre
Bilan nutritionnel	Poids à chaque consultation Dosage B12 annuel en cas de résection iléale Dosage B9 Bilan martial : 1/trimestre en cas de maladie active, 1/6-12 mois en cas de rémission clinique Calcémie/vitamine D : surveillance en cas de maladie active
Surveillance endoscopique :	
Recherche cicatrisation muqueuse[c]	Crohn : coloscopie 6 à 9 mois après initiation d'un traitement RCH : rectosigmoïdoscopie 3 à 6 mois après initiation d'un traitement
Dépistage dysplasie/CCR	Intervalles selon facteurs de risque : durée d'évolution, étendue de la maladie, cholangite sclérosante primitive, antécédents familiaux de CCR, inflammation chronique macroscopique ou microscopique, une sténose colique, jeune âge au diagnostic, antécédent personnel de dysplasie
Prise en charge globale :	
Vaccination	Selon recommandations calendrier vaccinal Vaccination grippe annuelle Vaccination pneumocoque recommandée
Tabac	Évaluer la consommation tabagique à chaque consultation et encourager le sevrage. Proposer consultation spécialisée et substitut nicotinique.
Gynécologie	Dépistage annuel du cancer du col chez les patientes immunodéprimées
Dermatologie	Consultation de dépistage systématique. Intervalle selon avis dermatologique. Information systématique sur les règles d'exposition solaire.
Ostéodensitométrie	En cas de signe d'ostéoporose, corticothérapie > 3 mois consécutifs, à une dose > 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone
Risque cardiovasculaire	Dépistage des facteurs de risque cardiovasculaires. Information des patients et du médecin traitant. Consultation spécialisée si besoin.
Sexualité/fertilité/désir de grossesse	Interrogatoire annuel. Consultation spécialisée si besoin
Alimentation	Interrogatoire à chaque consultation

Fumerv et al. I

VIII. Conclusion :

La compréhension de la physiopathologie de la RCH permet d'espérer pour bientôt l'avènement de thérapeutiques plus finement ciblés.

Abréviations :

RCH : Endobrachyoesophage
ADK : Adénocarcinome
5ASA : 5 AMINOSALICYLIQUE ACIDE
AZA : azathioprine
MEV : mise en évidence

Référence :

(1). Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut 1996 ; 39 : 690-7.
(2) Burisch J, Pedersen N, čukovic´ -čavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut 2014 ; 63 : 588-97.
(3) A. Buisson, G. Bommelaer, L. Peyrin-Biroulet Rectocolite hémorragique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique, EMC Gastro-entérologie, Volume 7 n°4 octobre 2012
(4) NG SC, BERNSTEIN NC, VATN M, LAKATOS PL, LOFTUS EV. TYSK C et a l 2013 . Geographical variability and environmental risk factors in, Inflammatory Bowel Disease Gut ;62 :630 - 49 .
(5) Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a meta-analysis of published case-control studies. Am J Gastroenterol 2000 ; 95 : 171-6.
(6) Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. J Crohns Colitis 2014 ; 8 : 717-25.
(7) Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. Gastroenterology 2013 ; 145(5) : 987-95.
(8) Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third european evidencebased consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1 : definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance,surgery, and ileo-anal pouch disorders. J Crohns Colitis 2017 ; 11 : 649-70.
(9) Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakaus-kiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis 2008;2:1–23.
(10) Turner et al, Gastroenterology 2021; 160: 1570-1583.
(11) ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. Maaser C. et al, J Crohns Colitis. 2019 Feb 1;13(2):144-164. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113
(12) ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical TreatmentJournal of Crohn's and Colitis, Volume 16, Issue 1, January 2022, Pages 2–17, https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178
(13) Recommandations de pratique pour le diagnostic et la prise en charge de la rectocolite hémorragique (version courte), Hépato-Gastro & Oncologie Digestive, Volume 29, numéro 3, Mars 2022

Gastroentéropathies exsudatives

I.Introduction :

-La Gastro-entéropathie exsudative désigne une perte excessive de protéines plasmatiques dans le tube digestif.
-Cette exsudation digestive peut être causée soit par un obstacle au drainage lymphatique intestinal, soit par une altération de la barrière épithéliale.
-Le tableau clinique associe volontiers **une diarrhée chronique** et un **syndrome œdémateux**.
-On peut également observer un **lymphœdème**, des **complications infectieuses** secondaires à une lymphopénie ou une hypogammaglobulinémie, et des complications **thromboemboliques**.
- Le diagnostic repose sur la mesure de la clairance fécale de l'alpha-1 antitrypsine. Parfois primitive dans le cadre d'une maladie de Waldmann (lymphangiectasies intestinales primitives) mais plus souvent secondaire, elle nécessite la réalisation d'un bilan endoscopique et morphologique qui permet de confirmer l'origine de la fuite protéique, d'en évaluer l'étendue et la cause.
-La prise en charge repose sur un régime hyperprotidique et hypolipidique avec supplémentation en en triglycérides à chaîne moyenne.

II.Physiopathologie :

1/En situation physiologique :

Une quantité importante de protéines est sécrétée dans la lumière digestive et s'ajoute aux protéines issues de l'alimentation. Ces protéines proviennent essentiellement des sécrétions du tube digestif (sécrétion gastrique, sécrétion entérocytaire, desquamation entérocytaire, etc.) et des sécrétions bilio-pancréatiques [1]. La majorité de ces protéines est dégradée en acides aminés par les enzymes digestives et bactériennes puis réabsorbée, le reste étant excrété dans les selles (10g de proteines par jour). Par contre, seule une faible proportion des protéines plasmatiques est exsudée dans le tube digestif.

2/Au cours de la gastroentéropathie exsudative :

-En cas de GEE, les pertes protéiques intestinales peuvent modifier cette homéostasie et induire une diminution des taux plasmatiques protéiques.

-L'exsudation protéique peut être causée par deux mécanismes distincts :

- Une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale, soit par perte de substance muqueuse avec ulcérations macroscopiques, aboutissant à une fuite dans la lumière d'un exsudat de protéines à prédominance inflammatoires, soit par des lésions muqueuses sans ulcérations macroscopiques aboutissant à une fuite de protéines plasmatiques ;
- Une augmentation de la pression hydrostatique dans l'interstitium aboutissant à une fuite de lymphe [2]. Plus l'exsudation est importante et plus la déperdition plasmatique est marquée.

- Au cours de la GEE les pertes digestives se font indépendamment de leur poids moléculaire.
- En réponse à l'augmentation du catabolisme ➔Une augmentation compensatrice de la

synthèse protéique. cette compensation est inégale et dépend du turn-over de chaque protéine dans l'organisme.
- De facon schématique, plus les protéines auront une demi-vie longue et plus leurs taux plasmatiques seront affectés par l'exsudation digestive [3].
- L'existence d'une insuffisance hépatique ou d'un syndrome inflammatoire peut également affecter l'expression biologique de la GEE.
-Au cours de la GEE, on observe classiquement :

➔ Une hypoalbuminémie (demi-vie de 20 jours), associée à une baisse de la pression oncotique et à un hyperaldostéronisme secondaire responsables d'un syndrome œdémateux pouvant aller jusqu'à l'anasarque

➔Une hypogammaglobulinémie touchant les sous-classes IgG-1, - 2 et -4 qui peut mimer un déficit immunitaire primitif.

➔ Une réduction modérée des taux plasmatiques de fibrinogène, de pré-albumine, de transferrine, d'IgM et d'IgA (demi-vie courte). À l'inverse, les taux plasmatiques des protéines à demi-vie très courte ne sont pas affectés (hormones polypeptidiques, facteurs de coagulation, IgE, etc.).

➔En cas de fuite lymphatique, on observe une déperdition non compensée de lipoprotéines, de VLDL et de lymphocytes circulants, qui peut se traduire par une hypocholestérolémie et une lymphopénie. Le déficit lymphocytaire portera alors essentiellement sur les lymphocytes T CD4+ et T CD45RA+ (naïfs) qui peut mimer un déficit immunitaire primitif [4,5].

III.Diagnostic positif :

A.Tableau clinique :

1.Circonstances de découvertes :

-Affection prédisposante (MICI,ceoliaque,Waldamann,cardiopathie…)
-Bilan étiologique de diarrhée chronique
-Symptomatologie clinique évocatrice
-Anomalies biologique : Hypoalbuminémie,lymphopénie,hypogammaglobulinémie

2.Clinique :

-Les signes cliniques dépendent du mécanisme physiopathologique et de l'intensité de la perte proteique.
-Les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes
-Les signes cliniques sont présents dans les formes sévéres :

➔Oedémes déclives,blancs,mous,prenant le godet,parfois une anasarque

➔Une ascite chyleuse : fuites digestives d'origine lymphatique,peut s'associer aux oedemes qui sont parfois asymétriques,prenant l'aspect de lymphoedéme d'un membre supérieur ou inférieur

➔Diarrhée chronique,douleur abdominale

➔Stéatorrhée

-Signes cliniques en rapport avec la maladie causale [6,7].

B.Paraclinique :

1.Dans le cadre de diagnostic positif :

➔Examen d'orientation :

-Une NFS
- ionogramme sanguin avec le dosage de la calcémie, de la phosphorémie et de la magnésémie,
-Vitesse de sédimentation (VS), protéine C-réactive (CRP)
-Taux de prothrombine (TP),
-électrophorèse et dosage pondéral des immunoglobulines
-Bilan lipidique
- Anticorps anti-transglutaminase de type IgA, vitamines B9 et B12, ferritinémie et capacité de fixation de la transferrine.
-En cas de suspicion de malabsorption associée : un dosage de la stéatorrhée des 24 heures et des dosages ciblés de micronutriments seront réalisés.
- En cas d'hypoalbuminémie isolée, une protéinurie des 24 heures sera réalisée pour éliminer une cause rénale.
-En cas de diarrhée ou de contexte d'immunodépression, une coproculture avec recherche de la toxine A/B de Clostridium difficile et un examen parasitologique des selles pourront être pratiqués.

-Tout épanchement séreux doit être ponctionné. Le caractère chyleux d'un épanchement peut être affirmé par un aspect lactescent, le caractère exsudatif (taux de protides > 30 g/L) et riche en lymphocytes mais surtout par une concentration en triglycérides élevée (au moins deux fois supé- rieure à celle du plasma) [1,2].

➔Examen de confirmation :

-Le diagnostic de GEE est donc réalisé par la mesure de la clairance fécale de l'alpha1antitrypsine (alpha1-AT) [8].
-L'alpha1-AT est une anti-protéase de 50kDa synthétisée par le foie et physiologiquement présente dans le plasma
-Elle est faiblement excrétée et réabsorbée dans le tube digestif.
- L'alpha1-AT est résistante à la protéolyse intestinale et colique qu'elle soit enzymatique ou bactérienne. Sa clairance fécale, calculée à partir d'un dosage plasmatique et d'un dosage fécal
-Examen réalisé sur 3 jours consécutifs : Normal si inférieure à 24 mL par jour [9] , **un débit élevé est le témoin d'une GEE**
-Il faut noter que la mesure de la clairance fécale de l'alpha1-AT peut être faussement négative en cas de fuite protéique purement gastrique du fait d'une destruction de l'alpha1-AT à pH acide. Dans cette situation, il est possible de mesurer la clairance de l'alpha1-AT après suppression de l'acidité gastrique par un inhibiteur de la pompe à protons [9,10].

2.Dans le cadre de diagnostic étiologique :

➔Exploration endoscopique :

FOGD+iléocoloscopie : Elles permettent la recherche :

➔Lymphangiectasies (dilatations des canaux chylifères, le plus souvent localisées au niveau de l'intestin grêle, sous la forme de points blanchâtres, millimétriques, plans ou surélevés, souvent coalescents ou d'aspect villositaire)

➔Ulcérations de la muqueuse digestive et d'éléments endoscopiques pouvant guider le diagnostic étiologique (Fig. 2 et 3)

➔ Des biopsies per-endoscopiques doivent être. Un complément d'exploration endoscopique peut alors être proposé d'abord à l'aide d'une vidéocapsule endoscopique de l'intestin grêle qui permet l'exploration de la totalité de l'intestin grêle et éventuellement par une entéroscopie guidée pour la réalisation de biopsies [11,12].

➔Exploration radiologique :

➔TDM thoracique : à la recherche d'obstacle lympohatique
➔Entéro-scanner ou entéro-IRM : est peu performante compte tenu d'un épaississement non spécifique de la paroi digestive qui s'intègre dans le cadre du syndrome œdémateux. Il peut néanmoins être réalisé lorsqu'il existe des arguments pour une lésion focale de l'intestin grêle (syndrome de masse ou syndrome de jonction grêle plat–grêle dilaté, par exemple).
➔ Une échocardiographie avec examen Doppler doit être réalisée de principe pour éliminer une cause cardiaque.
➔La lymphographie pédieuse bilatérale n'a pas d'intérêt direct (absence d'opacification des lymphatiques digestifs) ; elle est douloureuse et peu reproductible [13,14]. Elle permet éventuellement de mettre en évidence des anomalies associées du système lymphatique des membres inférieurs et du canal thoracique [15,16].
➔ Scintigraphies lymphatiques à l'albumine et au dextran marqués au 99mTc peut être utile pour visualiser la fuite lymphatique sous réserve des limitations inhérentes à la scintigraphie et d'une accessibilité limitée.
➔Lymphographie-IRM permet également de visualiser les anomalies du système lymphatique et apparaît comme une méthode d'avenir pour l'exploration des patients atteints de GEE [17,18].

IV.Étiologies :

➔Rupture de la barrière muqueuse sans perte de substance (ulcérations) :

-Maladie de Ménétrier et autres gastropathies à gros plis
-Maladie de Whipple
-Sprue tropicale
-Gastro-entérites allergiques
-Entérites à éosinophiles
-Entérocolites infectieuses : bactériennes, virales (dont VIH), parasitaires (giardiase) Colites microscopiques
-Adénomes villeux et polyposes
-Pullulation microbienne du grêle
-Atteintes intestinales au cours des maladies de système : purpura rhumatoïde, lupus

érythémateux disséminé, amylose, mastocytose, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, sarcoïdose

➔Rupture de la barrière muqueuse avec perte de substance (ulcérations) :

-Entérocolites infectieuses : bactériennes (Clostridium difficile, Shigella spp.), virales, parasitaires
-Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique)
-Maladie de Behcet
-Gastroentérite à éosinophiles
-Réaction du greffon contre l'hôte
-Entérocolites radiques
-Amylose digestive
-Tumeurs ulcérées malignes ou bénignes du tube digestif
-Maladie des chaînes alpha, sarcome de Kaposi, macroglobulinémie de Waldenström
-Maladie ulcéreuse gastroduodénale

➔Obstruction lymphatique ou élévation de la pression lymphatique :

-Obstacles lymphatiques : hémopathies lymphoïdes, carcinose péritonéale, tuberculose ou sarcoïdose mésentérique, maladie de Whipple, mésentérite rétractile, fibrose rétropéritonéale
-Hyperpression veineuse en aval du canal thoracique : thrombose veineuse (veine sous-clavière gauche, veine cave supérieure ou veines porto-mésentériques), péricardite constrictive, insuffisance cardiaque droite, communication interauriculaire, intervention de Fontan
-Lymphangiectasies primitives (maladie de Waldmann)

VI.Diagnostic différentiels :

-Devant un syndrome oedémateux et une hypo-albuminémie :
➔Une perte urinaire : syndrome néphrotique
➔Pertes digestives : malabsorpbtion
➔Défaut de synthése : hépathopathie chroniques,dénutrition proteiques et maladies inflammatoires
-Devant les diarrhées chroniques : toutes les causes de diarrhées chroniques

VII.Évolution-complication :

-L'évolution dépend de la prise en charge de la maladie causale, sous régime d'exlusion de graisses bien maintenu : disparition des symptomes cliniques et des signes biologiques
-Les complications :
➔Complications nutritionnelles (carences)
➔Complications infectieuses : CMV,Tuberculose
➔Complications thromobo-emboliques

➔Complications tumorales : Lymphome de type B

VIII.Traitement :

A.Objectifs :

-Limiter les pertes
- Controler l'étiologie

B.Moyens et indications :

1.Traitement étiologique :

-Le traitement de la maladie causale ou du mécanisme est capital [19].
- Il peut s'agir par exemple du traitement d'une insuffisance cardiaque, une péricardiotomie, de la fermeture d'un shunt cavo-pulmonaire, une dérivation par shunt intrahépatique voire une transplantation hépatique en cas d'hypertension portale, par corticoïdes et immunosuppresseurs en cas de lupus érythémateux certain ou d'un grand syndrome inflammatoire associé [19, 20, 21].
-Une résection de lésions de l'intestin grêle peut être proposée quand elles sont peu étendues, par exemple en cas de maladie de Crohn résistante au traitement médical incluant des immunomodulateurs.

2.Traitement symptomatique :

-Un régime hypolipidique et hyperprotidique avec un enrichissement en triglycérides à chaînes moyennes (Liprocil® 0,5 à 1,5 g/kg/jour) est la principale arme thérapeutique [22].
-Son efficacité si elle est démontrée nécessite néanmoins plusieurs semaines de traitement avant de pouvoir objectiver une amélioration clinico-biologique.
- La supplémentation protéique (jusqu'à 3 g/kg/j) est réalisée par le biais de conseils diététiques et éventuellement à l'aide de suppléments commerciaux. En l'absence de réponse au régime, il convient tout d'abord de proposer une nouvelle évaluation diététique.
-En cas de résistance avérée, une assistance nutritive par voie entérale, et dans de rares cas par voie parentérale est indiquée [23].
- Une supplémentation en vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K) ainsi qu'en acides gras essentiels est indispensable et doit faire l'objet d'une surveillance régulière.
-La prise en charge des œdèmes est essentielle. Celle des œdèmes liés à la rétention hydrosodée n'est pas spécifique et associe une restriction sodée et l'utilisation des diurétiques de facon prudente. La perfusion d'albumine peut être proposée en cas d'anasarque ou d'épanchement séreux localisé symptomatique ou en cas d'hypoalbuminémie profonde
-Les diurétiques ont peu d'efficacité sur le lymphœdème. Une hygiène rigoureuse est de mise dans les zones de lymphœdème compte tenu du risque d'infection locale.
-L'utilisation d'une héparinothérapie ou de fibrinolytiques permettrait d'augmenter la perméabilité lymphatique et donc de réduire la pression lymphatique splanchnique.
L'octréotide via une vasoconstriction splanchnique et une réduction de l'absorption des triglycérides pourrait offrir également un bénéfice clinique [15].

Conclusion :

De nombreuses entéropathies peuvent se manifester par une perte digestive anormale de protéines responsables d'hypoalbuminémie. Leur diagnostic étiologique est essentiel pour tenter d'en traiter la cause et repose très largement sur l'endoscopie. C'est souvent l'intestin lui-même qui est le siège de la maladie causale mais parfois l'intestin n'est que victime d'une hyperpression d'aval dans le système de son drainage lymphatique ou veineux.

Abréviations :

GEE : Gastro-enthéropathie exsudative

Références :

(1).Marteau P. Gastroentéropathies exsudatives. In: Traité de Gastroentérologie. Flammarion: Rambaud J.-C.; 2000.
(2).Dray X, Vahedi K, Rousseau S, Lavergne-Slove A, Boudiaf M, Marteau P. Gas-troentéropathies exsudatives. EMC Gastroentérologie. Elsevier SAS, Paris 2006 [9-057-A-010].
(3).Takeda H, Ishihama K, Fukui T, Fujishima S, Orii T, Nakazawa Y, et al. Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy. Hepatogas- troenterology 2003;50:1963–5.
(4).Fuss IJ, Strober W, Cuccherini BA, Pearlstein GR, Bossuyt X, Brown M, et al. Intestinal lymphangiectasia, a disease characterized by selective loss of naive CD45RA+ lymphocytes into the gastrointestinal tract. Eur J Immunol 1998;28:4275–85.
(5). Heresbach D, Raoul JL, Genetet N, Noret P, Siproudhis L, Ramée MP, et al. Immunological study in primary intestinal lymphangiectasia. Digestion 1994;55:59–64.
(6). Freeman HJ, Nimmo M. Intestinal lymphangiectasia in adults. World J Gastrointest Oncol 2011;3:19–23.
(7).Ingle SB, Hinge Ingle CR. Primary intestinal lymphangiectasia: mini- review. World J Clin Cases 2014;2:528–33.
(8). BernierJJ,FlorentC,DesmazuresC,AymesC,L'HirondelC.Diagnosisofprotein- losing enteropathy by gastrointestinal clearance of alpha1-antitrypsin. Lancet
(9).1978;2:763–4. [16] Florent C, L'Hirondel C, Desmazures C, Aymes C, Bernier JJ. Intestinal clearance of alpha 1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. Gastroenterology 1981;81:777–80.
(10).TakedaH,NishiseS,FurukawaM,NagashimaR,ShinzawaH,TakahashiT.Fecal clearance of alpha1-antitrypsin with lansoprazole can detect protein-losing gastropathy. Dig Dis Sci 1999;44(11):2313–8.
(11). ChamouardP,Nehme-SchusterH,SimlerJ-M,FinckG,BaumannR,PasqualiJ-L. Videocapsule endoscopy is useful for the diagnosis of intestinal lymphangiec-tasia. Dig Liver Dis 2006;38:699–703.
(12).Vignes S, Bellanger J. [Videocapsule endoscopy as a useful tool to diagnose primary intestinal lymphangiectasia]. Rev Med Interne 2007;28:173–5.
(13).Baulieu F, Baulieu JL, Mesny J, Ducouret N, Benhamou AC, Barsotti J, et al. Visualization of the thoracic duct by lymphoscintigraphy. Eur J Nucl Med 1987;13:264–5
(14).Pui MH, Yueh TC. Lymphoscintigraphy in chyluria, chyloperitoneum and chylothorax. J Nucl Med 1998;39:1292–6
(15). Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease).

Orphanet J Rare Dis 2008;3:5.
(16).WaldmannTA.Protein-losingenteropathy.Gastroenterology1966;50:422–43.
(17). Arrivé L, Azizi L, Lewin M, Hoeffel C, Monnier-Cholley L, Lacombe C, et al. MR lymphography of abdominal and retroperitoneal lymphatic vessels. AJR Am J
(18).Roentgenol 2007;189:1051–8. [29] Liu N-F, Lu Q, Wang C-G, Zhou J-G. Magnetic resonance imaging as a new method to diagnose protein losing enteropathy. Lymphology 2008;41:111–5.
(19).Freeman J, Nimmo M. Intestinal lymphangiectasia in adults. World J Gastrointest Oncol 2011;3:19–23.
(20).Kelly B, Mohanakumar S, Hjortdal VE. Diagnosis and management of lymphatic disorders in congenital heart disease. Curr Cardiol Rep 2020;22:164, doi: 10.1007/s11886-020-01405-y.
(21).Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and hepatic disease in syste- mic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 2018;44:165–75, doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.011.
(22). Jeffries GH, Chapman A, Sleisenger MH. Low-fat diet in intestinal lymphangiec-tasia. Its effect on albumin metabolism. N Engl J Med 1964;270:761–6.
(23).Aoyagi K, Iida M, Matsumoto T, Sakisaka S. Enteral nutrition as a primary therapy for intestinal lymphangiectasia: value of elemental diet and poly- meric diet compared with total parenteral nutrition. Dig Dis Sci 2005;50:467–70.

Servicee d'HGE	**CAT devant un Ag hbs positif**	CHU HASSAN II FES

I-Introduction :

-L'hépatite B est un problème de santé public majeur à l'échelle mondiale.

-Le virus de l'hépatite B (VHB) est l'une des causes les plus fréquentes de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

-Le risque de passage à la chronicité augmente si la contamination se fait tôt dans la vie et chez les immunodéprimés.

-C'est une affection souvent asymptomatique qui se transmet essentiellement par voie sanguine et sexuelle.

-Les traitements actuels permettent de contrôler la réplication virale mais ne permettent pas d'éliminer le virus du fait de la persistance de l'ADN circulaire covalent clos (ADNccc) dans le noyau des hépatocytes infectés.

-La prévention de cette affection est possible grâce à la vaccination.

II-Épidémiologie :

1-Dans le monde :

-En 2017, le VHB est responsable de plus de 887 000 décès/an.

-Trois grandes zones d'endémie sont délimitées en fonction du niveau de prévalence du portage de l'AgHBs correspondant à des modes de transmission et niveaux de risque distincts.

➔Zone de forte endémie : prévalence de l'AgHBs ≥ 8% (45% de la population mondiale) : Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-Est, Chine méridionale, Bassin Amazonien.

➔Zone d'endémie intermédiaire : prévalence de l'AgHBs entre 2% et 8% (: pays du Proche Orient, Amérique Centrale et du Sud, Asie Centrale, sous-continent Indien, certains pays d'Europe du Sud et de l'Est.

➔Zone de faible endémie : prévalence de l'AgHBs < 2% (12% de la population mondiale) : Pays industrialisés : Europe de l'Ouest et du Nord, Amérique du Nord, Australie.

2-Au Maroc: Pays d'endémie intermédiaire [1]

➔L'OMS estime la prévalence de l'HVB à 2,5% en population générale.

➔Génotype D : 97%

III-Rappel virologique :

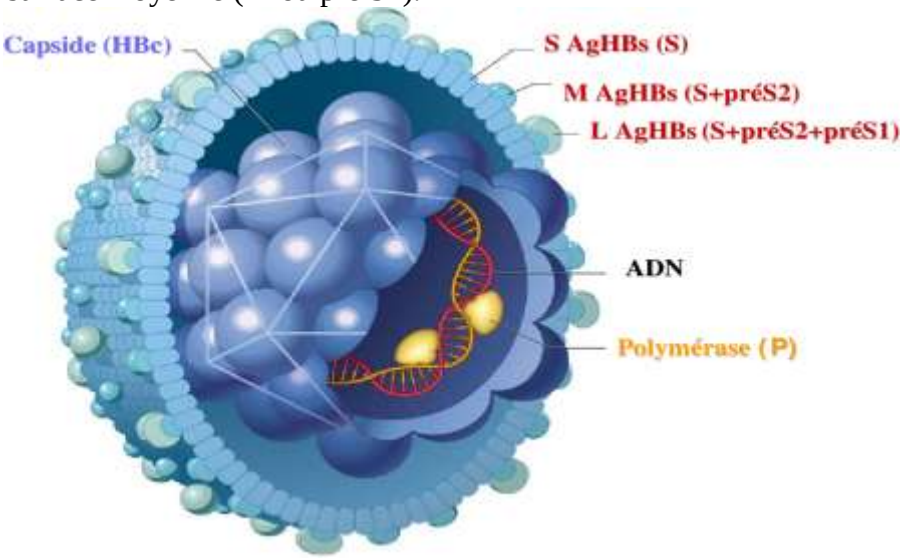
A. Structure générale :

-Le Virus de l'HVB est un virus à ADN de petite taille (42 nm) appartenant à la famille des hépadnaviridaes.
-Il se compose d'une nucléocapside enveloppée par une bicouche lipidique contenant les protéines de surface (AgHBs, Proteine L, Proteine M).

B. Organisation du génome :

-Le génome est un ADN circulaire partiellement double brin et non fermé, composé d'un brin complet (L ou -) et d'un brin incomplet (S ou +).
-Il possède 4 gènes **S, C, P et X** qui se chevauchent pour amplifier les capacités d'expression du génome.

-Ces gènes codent pour les protéines virales suivantes :
Gene C : AgHBe et AgHBc.
Gene P : polymérase virale avec une activité reverse transcriptase.
Gene X : AgHBx instable avec une demi-vie courte.
Gene S : AgHBs, protéine de surface majeure S, protéine de surface grande (L ou pré S1) et protéine de surface moyenne (M ou pré S2).



C. Diversité et variabilité du génome viral :

1/sous types :

-Variabilité dans le déterminant de l'Ag de surface ; 4 sous types : adw, adr, ayw, ayr .

2/génotype :

-10 génotypes viraux dénommés de A à J

-Intérêt épidémiologique puisqu'ils présentent une répartition géographique distincte.

3 /Mutations ponctuelles :

- Mutation pré C : Elle entraine l'arrêt de l'expression de l'Ag Hbe, sans arrêt de la réplication virale (l'ADN viral+), elle est à l'origine de mutant préC. A noter que l'Ac anti Hbe est (+) et le taux de rémission spontanée est faible.

- Mutation de résistance du traitement antiviral.

D. Modes de transmission :

-**Parentérale :** post-transfusionnelle, personnel de santé, hémodialyse, toxicomanie, usage de matériel non stérilisé.
-**Sexuelle** : VHB est une IST.
-**Verticale "mère-enfant"** : pendant la grossesse (T2 et surtout T3), lors de l'accouchement et après l'accouchement par le lait maternel ou contact avec des excoriations ou des abcès sur le mamelon.
Intra-familiale : par l'usage de matériel contondant à usage multiple.
-**Autres :** possibles via la salive, la sueur, les urines, ou percutané par égratignures.
-Inconnue (20 à 30%).

E. Cycle viral :

- Pénétration du virus dans l'hépatocyte

- Le génome est transporté vers le noyau où il est transformé en ADN ccc (ADN super-enroulé) qui sert de matrice pour la transcription des ARN messagers, qui sont traduit en protéines virales, l'un de ces ARN messagers ARN génomique qui contient l'ensemble de l'information génétique va être encapsidé.

- Après encapsidation, l'ARN génomique subit une transcription inverse formant de l'ADN encapsidé qui, après empaquetage dans l'enveloppe virale, reconstitue un virion complet, qui va passer dans le sang et peut infecter de nouveaux hépatocytes.

F. Marqueurs virologiques :

-**Ag HBs** : Apparait 2 à 4 semaines après la contamination, c'est un marqueur d'une infection en cours, sa persistance au-delà de 6 mois définit le passage à la chronicité.

-**Ac antiHBs** : Marqueur d'une guérison ou vaccination, il apparait quelques semaines après disparition de l'Ag HBs, sa présence confère une immunité protectrice.

-**Ag HBe** : Marqueur de réplication virale, peut être absent chez le mutant pré C.

-**Ac anti Hbe** : Sa présence n'élimine pas une réplication virale chez le mutant pré C.

-**Ag HBc** : Il a un faible intérêt en pratique, car il est non détectable dans le sérum ; il est présent dans l'hépatocyte.

-**Ac anti HBc** : C'est un marqueur d'un contact récent (IgM+) ou ancien (IgG+) avec le virus : les Ac antiHBc type IgM signent dans la majorité des cas une hépatite virale aigue mais ils peuvent également se voir lors d'une réactivation virale chez un patient chronique.

G.ADN viral :

-C'est un marqueur de réplication virale,
-Le taux d'ADN est un élément essentiel pour l'indication thérapeutique et le suivi sous traitement.

-Il faut utiliser une PCR en temps réel quantitative : spécifique et de sensibilité élevée (résultats exprimé en UI/ml).

IV-Histoire naturelle :

-L'infection chronique par le virus de l'hépatite B est un processus dynamique résultant de l'interaction entre la réplication virale et la réponse immune de l'hôte. Elle est schématiquement subdivisée en **5 phases** (tableau I).Ces 5 phases ne sont pas nécessairement séquentielles. Cette nouvelle nomenclature [2], ne permet, toutefois pas de classer certains patients malgré un monitorage régulier de l'AgHBe, de la charge virale et de l'ALAT. Ces derniers devront avoir une prise en charge individualisée.

-Phase 1 : infection chronique Ag HBe positif (antérieurement appelée phase d'immunotolérance) :

-Caractérisée par la présence de l'Ag HBe dans le sang avec une charge virale B très élevée (> 107 UI/mL), un taux d'ALAT constamment normal (< 40UI/L) et des lésions hépatiques minimes ou absentes sur le plan histologique mais une intégration importante de l'ADN du VHB et une expansion clonale hépatocytaire.

-Durant cette phase, le taux de perte spontanée de l'AgHBe est très faible et les patients sont fortement contagieux.

-**Phase 2 : hépatite chronique B AgHBe positif :** Caractérisée par la présence de l'AgHBe dans le sang, une charge virale B élevée (entre 104 et 107 UI/mL), un taux d'ALAT élevé avec une inflammation modérée ou sévère au niveau du foie et une fibrogénèse accélérée. Cette phase survient plusieurs années après la phase précédente et est plus fréquente et/ou rapidement atteinte si l'infection a lieu à l'âge adulte.

L'évolution de cette phase est variable, certains patients finissent par avoir une séroconversion HBe avec une suppression de la réplication virale et entrent donc en phase d'infection chronique Ag HBe négatif alors que d'autres évoluent vers l'hépatite chronique Ag HBe négatif.

-**Phase 3 : infection chronique B à Ag HBe négatif (anciennement appelé portage inactif)** : Caractérisée par la présence de l'anticorps HBe, une charge virale indétectable ou faible (< 2000 UI/mL) et un taux d'ALAT constamment normal (< 40 UI/L). La charge virale peut toutefois être plus élevée (entre 2000 et 20000 UI/mL) chez certains patients. Sur le plan histologique, des changements minimes persistants sont typiques de cette phase. L'antigénémie HBs est dans la plupart des cas < 1000 UI/L. Ces patients ont un risque faible mais non nul de progression vers la cirrhose ou le CHC. La perte de l'Ag HBs et/ou la séroconversion HBs peut survenir spontanément chez 1-3% des patients par an. La progression vers l'hépatite chronique peut aussi se voir.

-**Phase 4 : hépatite chronique B AgHBe négatif** : Caractérisée par l'absence de l'AgHBe dans le sang, la présence de l'anticorps anti-HBe, une charge virale modérée ou élevée et des taux d'ALAT fluctuants. L'examen anatomo-pathologique du foie montre des lésions nécrotico- inflammatoires et de la fibrose. Sur le plan virologique, l'infection est dominée par des variants ayant contracté une mutation pré c ou c laquelle altère ou abolie l'expression de l'AgHBe. Cette phase est associée à un faible taux de rémission spontanée de la maladie

-**Phase 5 : phase de la perte de l'Ag HBs** : Caractérisée par l'absence de l'AgHBs dans le sang, la positivité de l'anticorps anti-HBc. L'Ac anti-HBs peut être détectable ou non. Durant cette phase, les patients ont des taux d'ALAT normaux et un ADN viral, en général, indétectable. L'ADN viral super-enroulé (ccc DNA) peut être retrouvé au niveau du foie. La perte de l'AgHBs survenant avant l'installation de la cirrhose est associée à un faible risque de progression vers la cirrhose, la décompensation et la survenue de carcinome hépatocellulaire. Toutefois, les patients restent à risque de développer un CHC si la cirrhose est déjà installée avant la perte de l'AgHBs indiquant la poursuite de la surveillance dans ce cas. Une réactivation virale peut se voir en cas d'une immunosuppression chez ces patients.

Nouvelle terminologie	Phase 1 Infection chronique AgHBe +	Phase 2 Hépatite chronique AgHBe+	Phase 3 Infection chronique AgHBe -	Phase 4 Hépatite B chronique AgHBe-	Phase 5 Perte de l'Ag HBs
Ancienne terminologie	Immunotolérance	Clairance immune	Portage inactif	Hépatite chronique AgHBe -	Ag HBs-/anti-HBc+
CVB (UI/mL)	$> 10^7$	$10^4 - 10^7$	< 2000	> 2000	Indétectable ou faible
ALAT	Normales	Élevées	Normales	Élevées ou fluctuantes	Normale
Activité/fibrose	Absentes ou minimes	Modérées ou sévères	Absentes	Modérées ou sévères	Absentes

Tableau1: Histoire naturelle de l'infection virale B selon les critères biochimiques, virologiques et histologiques

V-Physiopathologie :

- Le virus de l'HVB n'est pas cythopathogène, la physiopathologie du VHB est immunomédiée.
- Les lésions hépatoctaires sont principalement dues à l'attaque de cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxique (CD8) reconnaissant principalement les Ag HBc mais aussi l'enveloppe virale présentée par les Ag du complexe HLA.
- L'élimination virale résulte de l'action concentrée de la lyse des cellules infectés par les lymphocytes cytotoxiques et les cytokines inflammatoires (INFδ) produit par les cellules NK et NKT

- Lorsqu'un conflit s'installe entre la réplication virale et la réponse immune de l'organisme, il aboutit à la constitution des lésions chroniques nécrotico- inflammatoires du foie.
-Les manifestations extra hépatiques sont dues aux dépôts de complexes immuns circulants impliquant les Ag viraux et les Ac spécifiques anti HVB.

V-Diagnostic positif :

Tableau clinique : Hépatite B chronique :

1- Circonstances de découverte

HVB chronique asymptomatique +++ Situation habituelle

- Découverte fortuite de l'Ag Hbs : lors d'un don de sang, bilan de grossesse, dépistage familial, perturbation des tests hépatiques, sujets à risque.
- Persistance de l'Ag Hbs dans le suivi d'une HVB aigue.

HVB chronique symptomatique

Manifestations hépatiques non spécifiques, communes à toute hépatite chronique

- Sub-ictère ou prurit
- Douleurs de l'hypochondre droit atypiques souvent modérées et intermittentes
- Cirrhose compensée ou décompensée

Manifestations extra-hépatiques

- **Asthénie** ++:Symptôme le plus fréquemment rapporté mais non spécifique à l'HVB avec intensité variable dans le temps chez un même malade et d'un malade à l'autre.
- **PAN** +++: 1à 2%. Complexs immmuns circulants Hbs/anti Hbs, dépôts artères moyens et petits calibre.
- **Glomérulopathie par dépôts de complexes immuns** +++ : la GEM est l'atteinte la plus fréquente, un traitement antiviral efficace permet la rémission.
- **Les autres manifestations extra hépatiques** sont :
  - Cryoglobulinémie
  - Purpura rhumatoïde ;
  - Mononévrite, polynévrite, polyradiculonévrite, syndrome de Guillan barré
  - Myalgies ; Arthralgies de type inflammatoires simulant une purpura ruhmatoide
  - Chez le jeune enfant : acrodermatite papuleuse ou Syndrome de Gianitti-Crosti
  - Phénomène de Raynaud ; Syndrome Sec
  - Auto anticorps (+): AAN , AML, anti-cardiolipine
  - Porphyries cutanées tardives
  - Érythème noueux
  - Thrombopénie

2-Examen clinique:

-Souvent pauvre ;

-Hépatomégalie modérée, signes d'HTP, d'insuffisance hépato-cellulaire ;

-Signes extra-hépatique.

3-Examen paraclinique

a. Biologie

➔Bilan hépatique

- Transaminases :
  - Les ALAT constituent un indice biologique d'activité++++
  - Augmentées modérée 1,5N à 5N de façon prolongée
  - Rapport ALAT/ ASAT > 1 sauf si cirrhose
- PAL : Souvent normal ou peu augmentée
- GGT : augmentée 1à 3x la Normale
- Bilirubine : normale ou légèrement ↑
- EPP : Albumine normale (sauf si cirrhose)
- Gama globulines : peuvent être modérément augmenté en l'absence de cirrhose, bloc βγ
- TP – facteur V : Sont normaux, diminués si cirrhose.
- Fonction rénale

➔Sérologie

- Tests directs : mettent en évidence le virus ou l'un de ces constituants :
- Ag Hbs> 6 mois, Ag Hbe, ADN viral
- Tests indirects : mettent en évidence les marqueurs sériques témoignant le contact direct avec le virus.
  - Ac Hbc IgG, AC anti HBs, Ac anti HBe

- HVB= Infection sexuellement transmissible → Sérologie VHD, HVC, HIV, TPHA/ VDRL systématiques.

b. Radiologie :

➔Echographie abdominale

-Le plus souvent normale, hépatomégalie

-Signes d'HTP : Splénomégalie > 12cm et un Tronc porte > 13 cm sont évocateurs d'une maladie déjà avancée voire d'une cirrhose constituée.

-Nodule de carcinome hépato-cellulaire, ascite

c. Évaluation de la fibrose :

➔Tests Non Invasifs d'évaluation de la fibrose (TNIF) :

-Les récentes recommandations de l'EASL-ALEH [3] suggèrent d'utiliser les Tests Non Invasifs d'évaluation de la Fibrose (TNIF) pour connaître la sévérité des lésions hépatiques chez les patients porteurs de l'AgHBs et ainsi différencier l'infection de l'hépatite chronique

due au VHB.

1/ Élastométrie (Fibroscan®) :

-Chez un patient AgHBs positif, l'élastométrie permet d'exclure la présence d'une fibrose significative quand le seuil est inférieur à **6 kPa.** À l'inverse, un seuil supérieur à **9 kPa** si les transaminases sont normales et supérieur à 12 kPa si les transaminases sont élevées, permet de suspecter une fibrose sévère (lésions pré-cirrhotiques ou cirrhose).
-Attention, la mesure de l'élasticité hépatique ne peut être interprétée si les transaminases sont supérieures à **5 fois la limite supérieure de la normale** et le patient doit être à jeun depuis au moins deux heures. De plus, la présence d'une cholestase extra hépatique et/ ou une insuffisance cardiaque droite ne permet pas d'interpréter correctement la valeur du Fibroscan® [3].

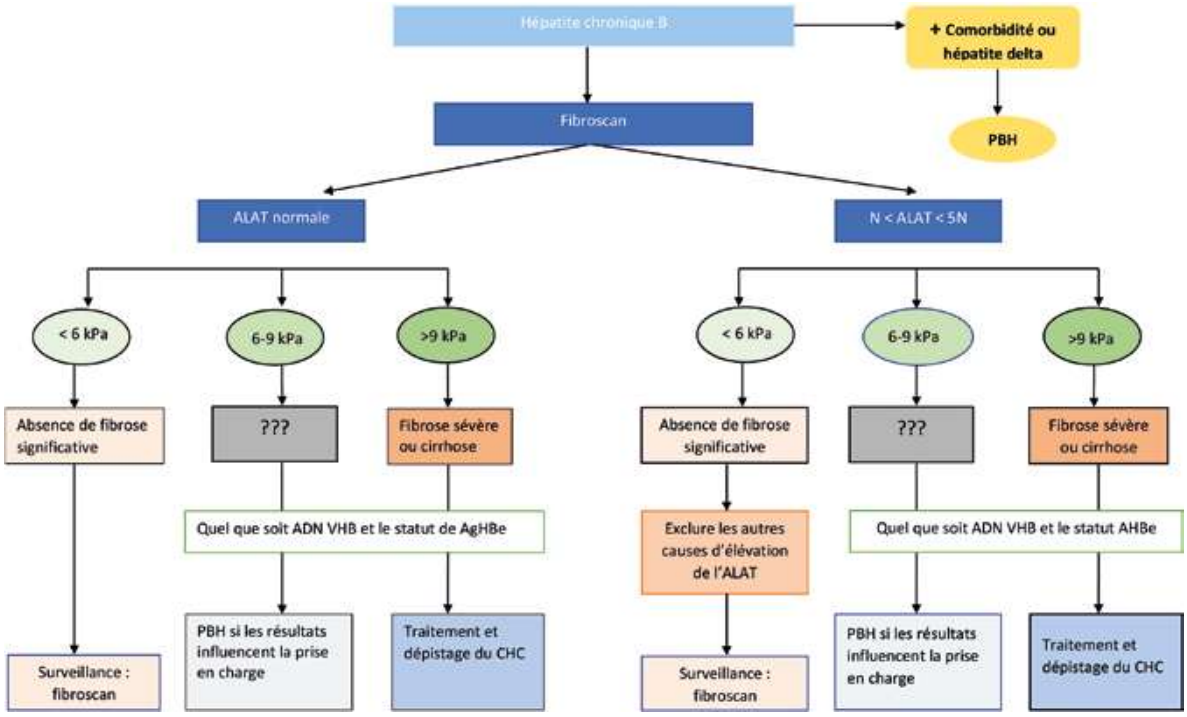
2/ Les marqueurs sanguins :

-Il n'y a pas vraiment de seuil établi pour diagnostiquer une fibrose significative avec les autres TNIF (FibroTest®, Fibromètre® APRI® et FIB4) de façon consensuelle même si le FibroTest® < 0.28 est associé à un très faible risque d'évènement hépatique à long terme ce qui peut être intéressant dans le diagnostic d'infection chronique VHB AgHBe négatif [4].
-Le FIB4, quand il est inférieur à 1,30, permet d'exclure une fibrose importante dans 90 % des cas mais comme tous les scores comprenant l'âge, ce score peut être surestimé [5].
-La conférence de Baveno VII a défini la présence de lésions fibrose sévère (F3) et cirrhose (F4) réunies sous le terme de maladie chronique du foie compensée (cACLD), par un Fibroscan® ≥ 10 kPa à deux reprises ou associé à des valeurs de FIB 4 ≥ 2,67 ou un FibroTest® ≥ 0,58 pour les maladies virales [6].

➔Ponction biopsie hépatique :

-Place de la ponction biopsie hépatique (PBH) Le plus souvent, il n'y a pas besoin de biopsie hépatique chez les malades infectés par le VHB. Ainsi, la PBH n'est pas nécessaire chez les malades avec une cirrhose cliniquement évidente ou chez ceux dont l'indication du traitement ne dépend pas de la sévérité de l'activité ou de la fibrose hépatique.
-La PBH est recommandée si le résultat de la biopsie hépatique influence la prise en charge du patient (indication de traitement ou dépistagedu CHC) [7,8]. (Tableau 1) :

Tableau 1 : Fibroscan ou PBH ?



VI-Diagnostic différentiel :

A/ Devant une hépatite aigue :

- Autres hépatites virales aigues : A, D, C, E, CMV, HSV
- Hépatite médicamenteuse, alcoolique.
- Foie cardiaque.
- Obstacle biliaire.
- Poussée aigue B sur hépatopathie chronique B.

B/ Devant une hépatite chronique :

- Hépatite virale C.
- Hépatite médicamenteuse.
- Hépatite alcoolique.
- Hépatite auto-immune.
- Maladie de surcharge : Wilson, hémochromatose.
- Cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive.
- Déficit en alpha1 antitrypsine

VII-Traitement :

1.Objectifs :

- Arrêter la réplication virale et diminuer l'activité de l'hépatite chronique B
- Obtenir la séroconversion Hbs
- Arrêter la progression de la fibrose
- Prévenir l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire

2.Moyens :

- **INF α standard** : n'est plus utilisée actuellement
- **PEG INF α2a (Pegasys* 180 µg)** :
    - PegIFNα peut être considéré comme un traitement initial pour les patients avec une légère à modérée hépatite chronique B HBeAg positif ou négative
    - La durée standard du traitement dure 48 semaines
    - Le traitement au-delà de la semaine 48 S peut être bénéfique pour certains patients atteints d'hépatite B HBeAg négatif
    - Dose : 180 µg/semaine pendant 1an
    - Absence de résistance et taux augmentation de séroconversion HBe et HBs
    - **Contre-indication :**
        - Hypersensibilité à l'INF
        - Dépression sévère
        - Epilepsie
        - Grossesse
        - Cirrhose décompensée
        - Cytopénie sévère
        - IDM récent
    - **Effets secondaires :**
        - Généraux : Syndrome pseudogrippal
        - Digestifs
        - Hématologiques : thrombopénie, neutropénie
        - Cutanés : prurit, réaction en point d'injection, psoriasis, alopécie
        - Psychiatrique : dépression
        - Autoimmuns : dysthyroidie, aggravation de diabète, pancréatite
        - Cardiaque : arythmie
        - Autres : hypoacousie, Troubles visuels
- **Analogues nucléosidiques :**
    - **Lamivudine (Zeffix® cp) :**
        - Analogue d'action rapide, bien toléré et autorisé en cas de grossesse mais résistance génotypique importante

- Dose : **100mg /j per os**
- Durée : **prolongée**
- Facteurs prédictifs de bonne réponse : Transaminases > 3N, charge virale faible

o **Entécavir (Baraclude /Opavir®) :**
- Dose : 0,5 mg/j chez les naïfs et 1 mg/j si résistance à la lamivudine
- Moins de résistance après 3 ans du traitement
- Réaction croisée avec lamivudine, acidose lactique

o **Telbivudine (Sébivo®) :**
- Dose : 600mg/j peros
- EI : myopathie , neupaathie
- Résistance< lamivudine

- **Analogues nucléotidiques :**

o **Adéfovir dipivoxil (Hepsera®) cp :**
- Dose : 10 mg/j
- Durée prolongée
- Traitement de 1ère ligne d'HVB en monothérapie ou en association
- Actif sur les mutants résistants à la lamivudine
- Effets secondaires :
  - Néphrotoxicité si dose > 30mg/J
  - Risque d'acidose lactique
  - Emergence de souches résistantes (18% à 4 ans)
- CI : grossesse et allaitement

o **Ténofovir (Viread/Tefovir®) :**
- 300 mg /j
- AMM pour la co-infection virale VHB et HIV et pour les mutants d'échappement à la lamivudine

- **Autres analogues (**phase II/III) : Emtricitabine, clévudine…

3.Indications :

-L'indication de traiter est basée sur la combinaison de 3 critères [9]:

- Le taux d'ADN du VHB
- Le taux d'ALAT
- La sévérité de la maladie hépatique

-Un traitement antiviral est donc à initier dans les situations suivantes :

- Hépatite chronique à Ag HBe positif ou Ag HBe négatif défini par une charge virale

-DNA VHB > 2000UI/ml, un taux d'ALAT élevé et au moins une nécro-inflammation ou une fibrose hépatique modérée.

-Cirrhose compensée ou décompensée avec taux détectable d'ADN du VHB, indépendamment du taux d'ALAT.

-ADN du VHB > 20 000 UI /ml et ALAT> 2 fois la normale indépendamment du degré de fibrose (recours à une méthode non invasive pour évaluer le degré de fibrose)

- Infection chronique du VHB à Ag HBe positif chez les patients de plus de 30 ans indépendamment de la sévérité des lésions histologiques hépatiques. Cette recommandation récente a pour but de diminuer le risque d'évolution vers le CHC, qui semble favorisée par une multiplication virale longtemps forte.

- Infection chronique du VHB à Ag HBe positif ou négatif présentant un antécédent familial de CHC ou de cirrhose, de manifestations extra hépatiques.

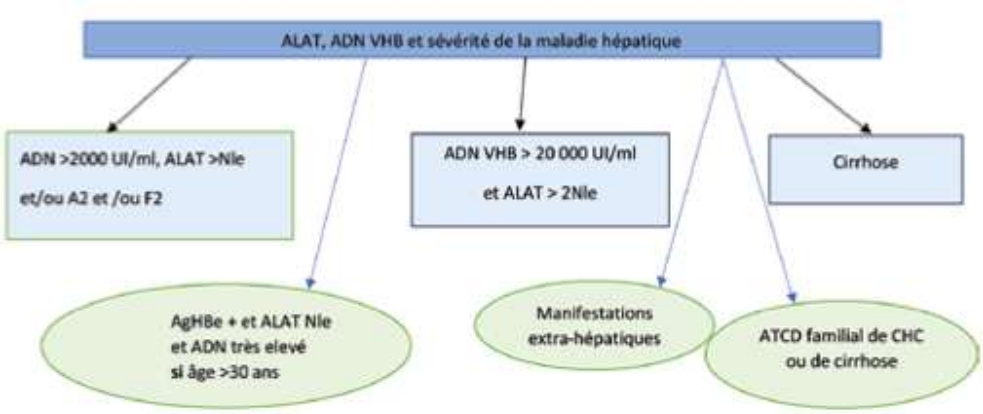


Tableau 2 : Indications thérapeutiques [2].

4.La réponse au traitement : EASL 2017

-Réponse virologique : ADN indétectable évaluée à 3 mois ou à 6 mois de traitement par PCR ayant une limite de détection de 10 UI/ml (ADN HVB <20 UI/ml) (ADN indétectable évaluée chaque 3 à 6 mois)

-Non réponse virologique primaire : Baisse de la charge virale **de moins de 1 log** à 3 mois de TTT

-Réponse virologique partielle : baisse de la charge virale de plus de **1 log** qui reste détectable après **au moins 24 semaines** de TTT chez un patient compliant.

-Echappement virologique: augmentation de la charge virale de plus de 1 log au dessus du nadir (valeur la plus basse de la charge virale obtenue durant le TTT) ou augmentation **à 100 UI/ml si PCR indétectable.** Il peut précéder l'échappement biochimique (↑ ALAT) Doit faire rechercher un défaut d'observance et l'émergence de variant viraux résistants au traitement.

-Résistance aux analogues : due à une non réponse primaire **ou** à un échappement, elle est caractérisée par la sélection de variants du VHB avec des substitutions d'acides aminés qui

confèrent une susceptibilité réduite aux NA administrés

-Réponse complète : Réponse virale soutenue associée à une perte de l'Ag HBs

5. Cas particulier :

a / Cirrhose décompensée

-C'est une indication à un traitement immédiatement par Analogues nucléos(t)idiques (INF PEG est contre indiqué)
-La dose d'entécavir est de 1 mg/jour chez ces patients (0,5 mg en cas de cirrhose compensée).
-En cas de traitement par TDF, il n'y a pas de modification de dose.
-Le patient doit avoir une surveillance régulière de la tolérance du traitement en raison d'un risque d'acidose lactique ou d'insuffisance rénale. Enfin, il faut discuter l'indication d'une transplantation hépatique avec un centre expert pour ces malades.

b / Hépatite aiguë B :

-En cas d'hépatite aiguë B : Plus de 95 % des adultes qui font une hépatite aiguë due au VHB, ne requièrent

pas de traitement spécifique puisqu'ils guérissent spontanément.
-L'EASL recommande de traiter par Analogues nucléos(t)idiques les patients ayant une hépatite B aiguë sévère, caractérisée par des troubles de la coagulation (INR > 1,5), une évolution longue (ictère > 4 semaines) et/ ou s'il existe des signes d'insuffisance hépatocellulaire aiguë. Ces patients doivent être évalués pour une éventuelle transplantation hépatique.

c / Les malades transplantés :

-La transplantation hépatique est la dernière option thérapeutique envisageable chez les patients ayant une cirrhose VHB décompensée ou un carcinome hépato-cellulaire. Les patients transplantés doivent recevoir ou poursuivre un traitement par analogues nucléos(t)idiques de même qu'une prophylaxie passive par immunoglobulines spécifiques anti-HBs en prévention de la récidive virale sur le greffon.

d/ Patients dialysés et transplantés rénaux :

- Les patients dialysés ayant une **hépatite chronique VHB** doivent être traités par analogues nucléos(t)idiques (L'entécavir est recommandé chez ces malades et la dose doit être ajustée en cas de DFG < 50 ml/mn).
- Tous les patients transplantés rénaux avec un AgHBs positif doivent recevoir un traitement par NUC quel que soit le stade de l'infection (L'entécavir doit être prescrit de première intention chez ces malades, contre-indication : L'IFN PEG) [10].
-Le patient dialysé ou le greffé rénal AgHBs négatif mais Ac anti-HBc positif, ne requièrent pas de traitement mais une surveillance de l'AgHBs pour identifier une réapparition de l'AgHBs et de débuter un traitement selon les modalités ci-dessus [2].

e/ Grossesse : EASL 2017

-Le dépistage de l'Ag HBs au cours du premier trimestre de la grossesse est fortement recommandé.

-Pour les femmes enceintes atteintes d'une hépatite chronique B et d'une fibrose avancée ou d'une cirrhose, le traitement par TDF est recommandé
-Chez les femmes enceintes déjà traitées par NA, le TDF devrait TDF devrait être poursuivi, tandis que l'ETV ou d'autres NA devraient être remplacés par le TDF
- Chez toutes les femmes enceintes présentant des taux élevés d'ADN du VHB([200 000 UI/ml) ou des niveaux d'Ag HBs [4 log10 UI/ml,la prophylaxie antivirale par TDF doit débuter à la semaine 24-28 de la gestation et se poursuivre jusqu'à la fin de la grossesse.
-L'allaitement n'est pas contre-indiqué chez les femmes HBsAg-positives non traitées ou sous traitement ou prophylaxie à base de TDF.

f/ Co-infection VHB/VIH :

-L'infection par le VIH non traité modifie l'histoire naturelle de l'infection par le VHB et aggrave globalement le pronostic de l'hépatite chronique B. Elle augmente à la fois le risque de passage à la chronicité du VHB, la réplication virale VHB et la fréquence de la réactivation virale. Elle augmente le risque de progression de la fibrose, d'une cirrhose et du risque de carcinome hépato-cellulaire[11].
-Les recommandations européennes AIDS recommandent de traiter tous les patients coinfectés VHB/HIV, par un traitement antirétroviral indépendamment du taux de CD4, incluant le ténofovir qui a une activité sur le VIH et le VHB [2,11] D'autres facteurs comme les coinfections par le VHC ou VHD, la consommation d'alcool, la présence d'une NASH sont aussi des facteurs indépendants d'aggravation de la fibrose.
-L'interféron pégylé n'a pas d'indication chez les patients coin- fectés VIH-VHB en dehors de la co-infection VIH-VHB-VHD.

g/ Les professionnels de santé :

Les professionnels de santé pratiquant des actes à risques d'accident d'exposition au sang ayant une infection chronique VHB avec un ADN VHB> 200 UI/ml peuvent être traités par NUC en dehors de toute indication hépatologique afin de réduire le risque de trans- mission [2].

h/ Traitement préemptif :

- Traitement en fonction du risque de réactivation / en fonction du traitement indiqué
- **Patients séronégatifs :** Vaccination
- **Patients AgHBs+ :**
  -ETV/TDF/TAF en traitement ou en prophylaxie
  -Si prophylaxie : à maintenir au moins 12 mois après arret / 18 mois si Rituximab
  -Monitoring : ALAT/ADN chaque 3-6 mois durant le traitement au moins 12 mois après arret de la prophylaxie
- **Patients AgHbs- et antiHbc+ :**
  a. ADN+ : traiter comme Ag Hbs +
  b. ADN-:

➔Médicaments haut risque : (anti CD20, dérivé d'antracycline, corticothérapie forte dose > 4 semaine) Prophylaxie prolongée de 18 mois avec Surveillance 12 mois après arret
➔Modéré ou faible risque : Traitement préemptif recommandée, risque de réapparition Ag

HBs = séroconversion Ou surveiller Ag HBs/ ADN chaque 1-3 mois

6.Surveillance :

a/Surveillance des patients non traités : EASL 2017

-Les patients âgés de moins de 30 ans, ayant une infection chronique AgHBe positif, qui ne remplissent aucune des indications de traitement, doivent avoir une surveillance de l'ALAT tous les 3 mois, de l'ADN du VHB tous les 6 à 12 mois et une évaluation de la fibrose une fois par an.

-Chez les patients ayant une infection chronique AgHBe négatif, avec ADN VHB < 2 000 UI/ml, des transaminases normales et un Fibroscan® < 6 kPa et en l'absence d'indi- cation à un traitement préemptif, il conviendra de faire une surveillance des transaminases et de l'ADN VHB une fois par an et une évaluation de la fibrose tous les 3 ans si le taux de l'AgHBs est inférieur à 1 000 UI/ml. Si le taux de l'AgHBs est supérieur à 1000 UI/ml, un dosage des tran- saminases et de l'ADN VHB devra être fait tous les 6 mois et une évaluation de la fibrose tous les 2 ans [12,13].

b/Surveillance des patients traités par NUC :

-Tous les patients traités par NUC doivent avoir un dosage de l'ALAT et de l'ADN VHB tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois.
-La présence de l'AgHBs doit être vérifiée tous les ans si l'ADN du VHB reste indétectable et chez les patients qui éliminent AgHBs, une recherche d'Ac anti-HBs doit être faite tous les 6 mois [14].
-L'EASL recommande une surveillance échographique du foie tous les 6 mois associée à un dosage

d'alpha-fœto-protéine chez les patients à risque de carcinome hépato-cellulaire traités par analogues nucléos(t)idiques.
- Les patients à risque d'insuffisance rénale traités par n'importe quel analogues nucléos(t)idiques.
et tous les patients traités par TDF quel que soit le risque rénal, doivent avoir une surveillance de la fonction rénale comprenant un dosage sérique de la créatinine et des phosphates, tous les 3 mois la première année et tous les 6 mois ensuite.
- Les patients sous TDF à risque de développement et/ ou présentant une maladie rénale ou osseuse sous-jacente doivent être switcher avec de l'ETV [2].

7.Prophylaxie:

1. Vaccination contre l'HVB : Seul moyen prophylactique le plus efficace, il protège contre le virus delta. **2. Séro-prévention :** (immunisation passive : non disponible au Maroc) : Elle Permet une protection immédiate durant 6 semaines, doit être associée à la vaccination.

3. Prévention de la transmission périnatale

4. Mesures hygiéniques :

- Eviter la transmission sexuelle : préservatif

- Eviter la transmission parentérale : éviction des donneurs de sang porteurs Ag Hbs. matériels à usage unique et stérilisation

- Ports de gants lors de gestes invasifs par le personnel de santé

- Eviter la transmission périnatale : dépistage systématique des femmes enceintes et vaccination systématiques de nouveau-né.

Conclusion :

-Problème de santé publique à l'échelle mondiale

-Actuellement, évolution rapide des modalités de prise en charge thérapeutique grâce à de nouveaux antiviraux dotés d'une efficacité plus puissante avec des profils de tolérance favorables.

-Prévention grâce à la vaccination qui est efficace.

Références :

(1). Enquête nationale de séroprévalence des hépatites virales 2019 Principaux résultats https://www. sante.gov.ma/Publications/Etudes_enquete/Documents/2022/Brochure_Etude-HV_VF.pdf
(2).European association for the study of the liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017; 67(2):370-398.
(3). EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015; 63:237-264.
(4). Poynard T, Vergniol J, Ngo Y, Foucher J, Thibault V, Munteanu M, et al. Staging chronic hepatitis B into seven categories defining inactive carriers and assessing treatment impact using a fibrosis biomarker (Fibrotest) and elastography (Fibroscan). J hepatol 2014; 61: 994-1003.
(5). McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. Am J Gastroenterol. 2017; 112: 740-751
(6). Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. J Hepatol. 2022; 76: 959-974.
(7). European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017; 67:370-398.
(8). Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chronique du foie sous la coordination du Pr Victor DE LÉDINGHEN. https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/ DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf.
(9).Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. Gut

2008;57:84-90.
(10).European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57 :167-185.
(11).European AIDS Clinical Society. Treatment Guidelines 2016; 8:1. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf.
(12).Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. J Hepatol 2012; 57:196–202.
(13).Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. J Hepatol 2017; 66: 398–411.
(14).Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chronique du foie sous la coordination du Pr Victor DE LÉDINGHEN. https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/ DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf.

Service d'HGE	**CAT devant une cholestase**	CHU HASSAN II FES

I. Introduction :

-La cholestase est une situation clinique fréquente en pratique quotidienne.
-Elle peut être évoquée devant des signes cliniques (ictère, prurit), ou biologiques (augmentation des phosphatases alcalines [PAL], des GGT).
-La cholestase peut être isolée ou associée à d'autres anomalies clinico-biologiques qui peuvent accompagner ou révéler une maladie hépatobiliaire.
-La démarche diagnostique est grandement facilitée par l'échographie abdominale.
-De nouvelles techniques d'imagerie médicale, notamment la cholangiographie par résonance magnétique et l'écho-endoscopie, sont plus sensibles que la tomodensitométrie.
-Le cathétérisme rétrograde par voie endoscopique ne garde que des indications à visée thérapeutique.
-On distingue habituellement les cholestases intrahépatiques, des cholestases extra-hépatiques.

II. Diagnostic positif :

1/Clinique :

- le prurit et l'ictère sont les manifestations essentielles.
- C'est un signe majeur mais inconstant de la cholestase survenant chez 20 à 50 % des malades ictériques et chez la plupart des malades ayant une cholangite biliaire primitive (CBP) [1,2].
-L'ictère se caractérise par une coloration jaune des conjonctives et des téguments.
-Dans l'ictère d'allure cholestatiques : Les urines sont foncées, les selles sont décolorées.
-L'ictère n'est pas constant au cours de la cholestase. Il peut apparaître très tardivement des semaines, voire des années après comme au cours de la cholangite biliaire primitive.
-Certains signes témoignent de l'évolution chronique de la cholestase :

- La malabsorption de la vitamine D et du calcium peuvent être responsable d'une ostéomalacie
- La malabsorption de la vitamine k peut être responsable du syndrome hémorragique
- La malabsorption de la vitamine A peut être responsable d'un trouble de la vision nocturne, et chez les enfants d'une kérato-conjonctivite.
- Chez les enfants, la malabsorption de la vitamine E peut être responsable de désordres nerveux.

-Signes associées :

- Des xanthomes sous cutanés en rapport avec une hypercholestérolémie. Ils se développent particulièrement au niveau des paupières, sur la face d'extension du coude ou du genou, sur les fesses et sur les plis de la paume des mains.
- Le prurit généralisé est fréquent.
- Diarrhée de type stéatorrhée.
- La cholestase peut être incomplète anictérique. Dans ce cas, le diagnostic repose sur les signes biologiques.

2/Biologie :

- **La cholestase peut être ictérique** (bilirubinémie supérieure à 25 µmol/l) ou **an-ictérique**.
- **Le syndrome de cholestase associe :**

- Une élévation de la BT, principalement dans sa forme conjuguée.
- Une élévation du taux de la PAL > 1,5 fois la limite supérieure de la normale et gamma-glutamyl transférase (GGT) > 3 fois la limite supérieure de la normale +/- l'élévation 5'nucléotidase.
- Une élévation de la cholestérolémie.
- Une élévation des acides biliaires sériques (dosage non fait en routine).

III. Diagnostic étiologique :

A. Enquête diagnostique :

a. L'interrogatoire :

- L'âge, le sexe, la profession.
- Les ATCD personnels, médicaux et chirurgicaux : maladie générale, intoxication médicamenteuse, et/ou alcoolique.
- Les caractéristiques de l'ictère :
  - Le mode d'installation et évolution.
  - Les signes associés : phase pré-ictérique, syndrome pseudo-grippal, fièvre, AEG, prurit, syndrome hémorragique, mélénas, signes de cholestase chronique.

b. L'examen clinique :

-l'examen physique Peut etre complétement normal
-l'examen abdominal peut trouver : une douleur type biliaire ou pancréatique
-L'examen clinique peut révéler un signe de Courvoisier, des signes d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale, comme une ascite, une splénomégalie, des angiomes stellaires, ou une gynécomastie. Certains éléments suggèrent l'étiologie néoplasique comme un gros foie nodulaire et douloureux, une vésicule palpable, des adénopathies sus-claviculaires
-l'examen clinique peut trouver un prurit avec des lésions de grattage
-il faut également chercher une hépatomégalie avec ses caractéristiques :

- **En cas de cholestase extra-hépatique** : Hépatomégalie indolore, bord inférieur mousse, face antérieure lisse.
- **En cas de cholestase intra-hépatique :** Hépatomégalie dure avec un bord antérieur tranchant.

-Toucher rectal, examen des aires ganglionnaires.

c. Les examens complémentaires :

- **Examens de 1ère intention :**
  - **La biologie:**
    - ASAT, ALAT, PAL, GGT,Bilirubine totale , Bilirubine directe
    - NFS
    - Cholestérol sérique.
    - Electrophorèse des protéines sériques.
    - TP avec facteur V.
  - **l'échographie abdominale :**
    - Est systématique, c'est l'examen clé.

- permet l'examen des voies biliaires intra et extra-hépatiques.
- Une dilatation des voies biliaires intra ou extra-hépatique .
- L'absence de dilatation des voies biliaires est en faveur d'une cholestase intra-hépatique,
- Permet également de rechercher : nodule hépatique, dysmorphie hépatique, masse pancréatique…

- **Le scanner abdominale :** il peut être réalisé en cas de cholestase extra-hépatique lorsque l'échographie ne permet pas un examen correct du pancréas.

- **Les examens de deuxième intention :**
  - **Bilan biologique :** sérologies virales, bilan auto-immun, bilan de surcharge,
  - **Bili-IRM :** Examen de référence en cas de cholestase sans dilatation des voies biliaires à l'échographie
  - **Ponction biopsie-hépatique :** Indiquée en cas de cholestase intra-hépatique.
  - **L'écho-endoscopie :** en cas de suspicion d'une tumeur du carrefour bilio-pancréatique, permet de réaliser les biopsies.

  - **La cholongiographie :**
    - Par CPRE ou par voie trans-pariétale.
    - Permet l'opacification des voies biliaires.
    - Actuellement, elle n'est plus utilisée comme moyen diagnostic.
    - Elle est utilisée en cas de geste thérapeutique.
  - **Autres :** en fonction de l'orientation étiologique : écho-coeur, écho-doppler, FOGD…

B. Etiologies :

➔Atteinte des voies biliaires :

1/Grosses voies biliaires :

➔Obstacle luminal :
lithiase , parasite

➔Tumeur :
Tumeur bénigne
Cancer des voies biliaires du pancréas,cystadénocarcinome,métastase endobiliaire

➔Sténose bénigne :
Cholangite sclérosante primitive
Cholangite à IgG4/pancréatite auto-immune
Sténoe post-opératoire

2/Petites voies biliaires :

-Cirrhose biliaire primitive
-Cholangite immuno-allergique
-Ductopénie idiopathique
-Syndrome d'Alagille
-Syndrome LPAC,PFIC3(ABCB4)
-Mucoviscidose

➔Sans atteinte des voies biliaires :

➔Atteintes génétiques :

-PFIC (ATP8B1,ABCB11,ABCB4)
-BRIC (FIC1,BSEP)
-ICP (FIC1,BSEP,MDR3)

➔Atteintes acquises :

-Inflammation/infection
*systémique
*hépatite aigue (virale,autoimmune,immuno-allergique)
*Cirrhose
-Xenobiotiques

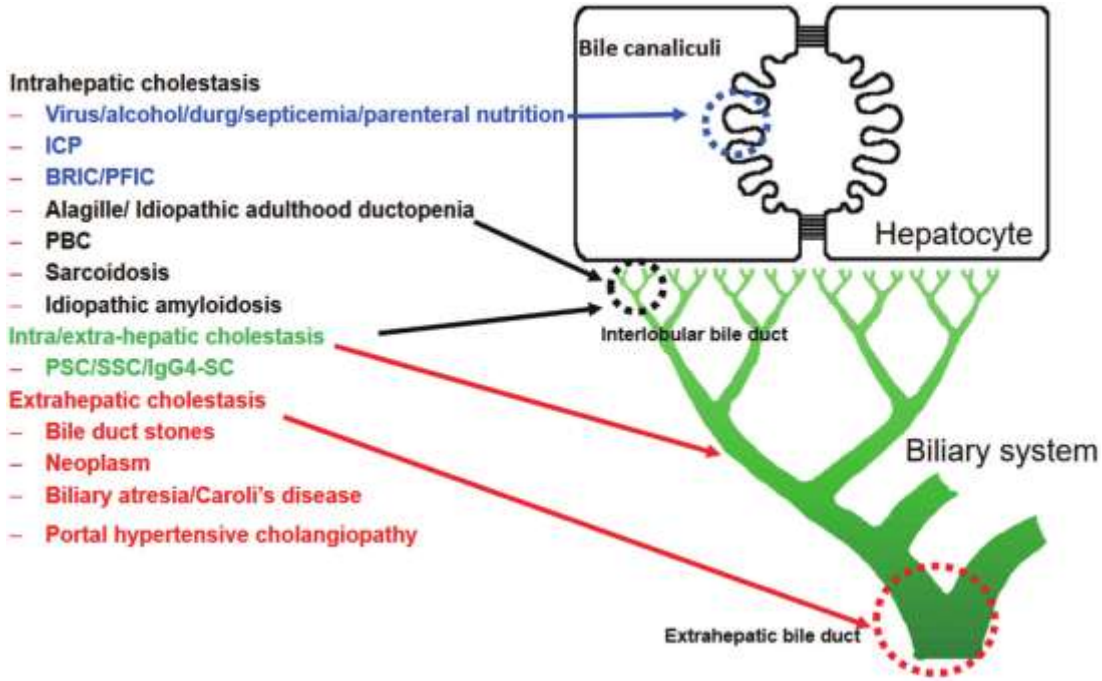


Schéma 1 : Localisation des lésions responsable de maladies cholestatiques. [7]

IV. Traitement :

- L'objectif du traitement est de réduire les symptômes cliniques et les lésions hépatiques causés par la cholestase. Les principaux médicaments sont l'UDCA, la cholestyramine, l'acide obéticholique et les fibrates [4,5]

A.Les moyens :

1.AUDC :

-Remplace les acides biliaires toxiques lipophiles et détergents et favorise la sécrétion de la bile et la régulation immunitaire
- Diminue l'absorption iléale des acides biliaires toxiques & favorisant leur excrétion biliaire.
- Augmente la fluidité de la bile + effet direct cytoprotecteur sur les hépatocytes.

- Effet immuno-modulateur : Diminution l'expression des Ag HLA de classe II au niveau des cellules biliaires et hépatocytaires.

2.Acide obéticholique :

- C'est un agoniste du récepteur X des farnésoïdes (FXR) qui inhibe indirectement l'expression du cytochrome 7A1 (CY- P7A1) et la synthèse des acides biliaires.La dose orale recommandée est de 5 à 10 mg/jour. L'acide obeticolique doit être évité en cas de maladie hépatique avancée et décompensée.

3.Fibrate :

-Les fibrates sont des agonistes des récepteurs activés par les prolifférateurs de peroxysomes qui réduisent la synthèse des acides biliaires en inhibant l'expression d'une synthase des acides biliaires (CYP7A1). La dose recommandée pour le fénofibrate oral est de 160 à 200 mg/jour et pour le bézafibrate oral de 400 mg/jour.

4.Autres traitements :

D'autres traitements, comme l'irradiation aux ultraviolets, la dialyse à l'albumine et le drainage nasobiliaire, peuvent également être envisagés.

B. Symptomatique :

- **Prurit invalidant :**
  -Selon les recommandations de la société européenne d'hépatologie [6] :
  →1re ligne : cholestyramine (4-16 g/j) (associée éventuelle- ment à la prise d'antihistaminiques au coucher)
  →2e ligne : rifampicine (150 à 600 mg/j)
  →3e ligne: antagonistes des opiacés (naltrexone, jusqu'à 50 mg/j)
  →4e ligne: sertraline (jusqu'à 100 mg/j)
  →5e ligne : la dialyse à l'albumine (système MARS), ou encore le drain naso-biliaire.
  →Dernière ligne : la TH
- **Cholestase prolongée intra-hépatique :**
  - AUDC : 10 à 15 mg/kg/j.
  - Acides gras à chaine moyenne.
  - Supplémentation vitaminique : A, D, E,K.

Indications	Posologies
Cholangite biliaire primitive	13 à 15 mg/kg/jour
Cholangite sclérosante primitive	15 à 20 mg/kg/jour (20 mg/kg/jour max)
Cholestase intra-hépatique familiale progressive de type III	20 à 30 mg/kg/jour
Cholestase chronique de la mucoviscidose	20 à 30 mg/kg/jour
Cholestase gravidique symptomatique	10 à 20 mg/kg/jour (<1 000 mg/j)
Lithiase biliaire du syndrome LPAC (« Low Phospholipid Ass Cholelithiasis »)	≤ 5 à 10 mg/kg/jour
Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique	5 à 10 mg/kg/ jour

Tableau II : Indication de l'AUDC selon l'AMM

C.Etiologique :

- **En cas de cholestase intra-hépatique :** toujours, traitement de la maladie sous-jacente si possible, traitement des conséquences de la cholestase.
- **En cas de cholestase extra-hépatique :**
  - But : levée de l'obstacle.
  - Moyens : chirurgical ou instrumental.
  - Le choix entre les 2 moyens se fait en fonction de l'âge, le terrain et la nature de l'obstacle.

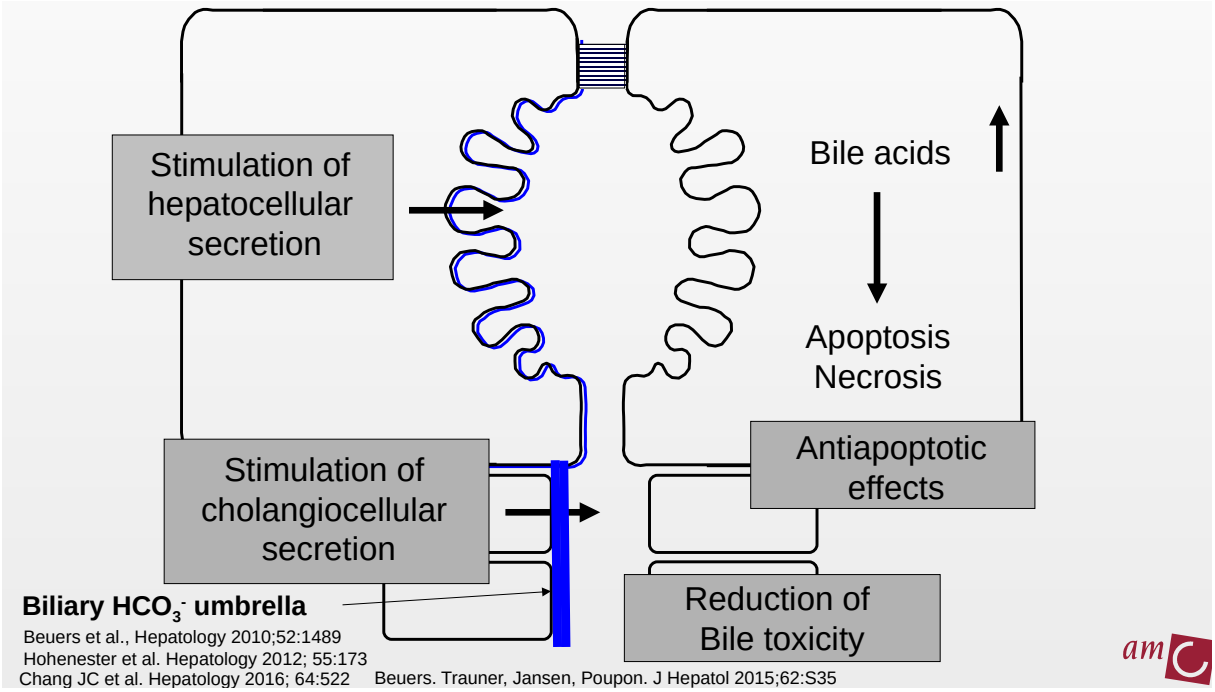


Schéma 2 : Mécanismes et sites d'action de l'AUDC dans les maladies cholestatiques.

CAT devant une cholestase

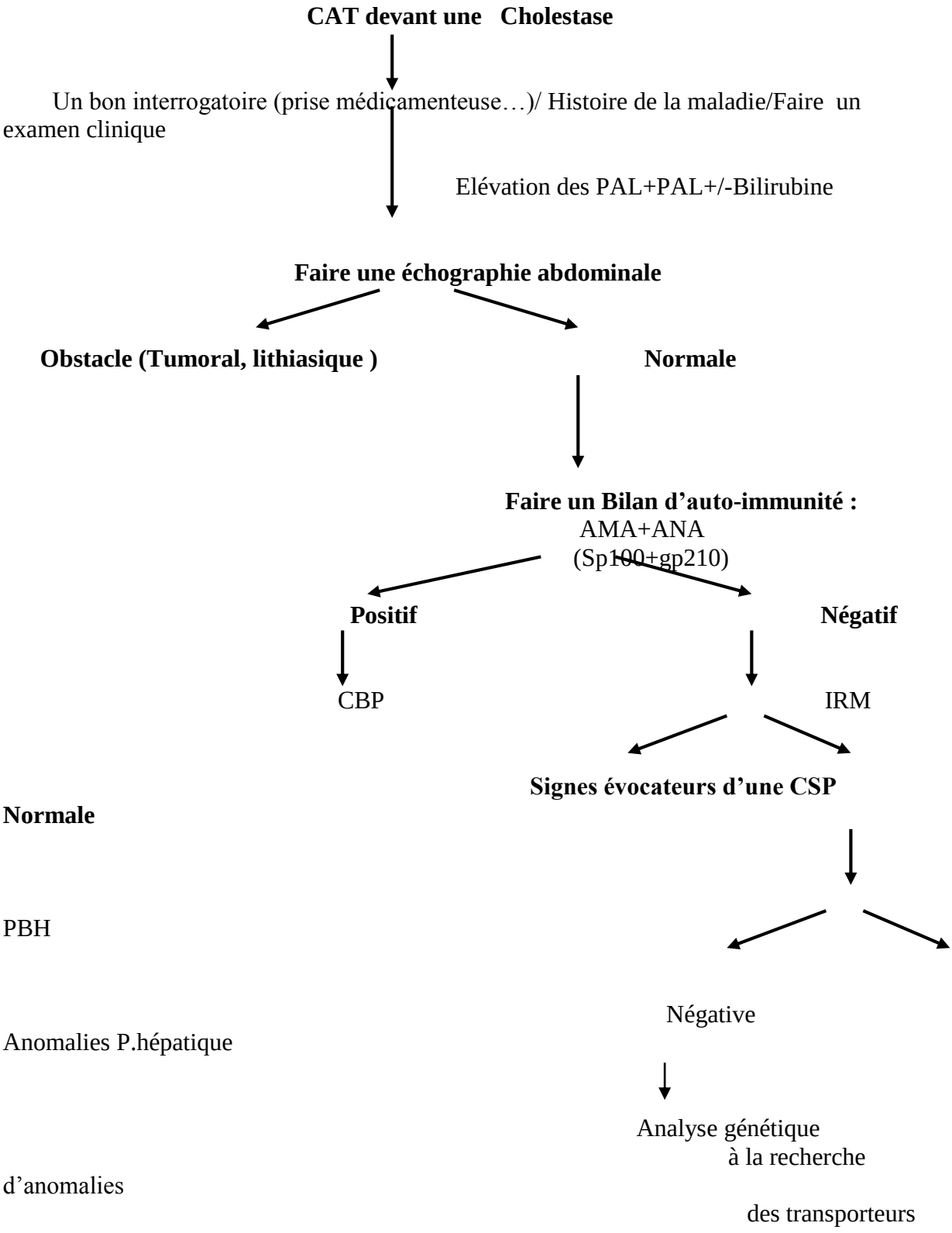


Schéma 3 : Conduite à tenir devant une cholestase

Conclusion :

-Le diagnostic étiologique d'une cholestase chronique nécessite une démarche rigoureuse.
-La cause de la cholestase est souvent identifiée par les données cliniques et des examens complémentaires non-invasifs (imagerie, biologie). Cependant le recours à la ponction biopsie hépatique peut rester nécessaire.
- Le traitement médical reste basé sur l'AUDC qui a modifié profondément le pronostic de la CBP. De nouveaux agents anti-cholestatiques sont à l'étude et une amélioration de la prise en charge est hautement probable à court terme.

Abréviations :

PFIC : *Progressive familial intrahepatic cholestasis*, cholestase familiale progressive.
BRIC :*benign recurrent intrahepatic cholestasis* ; cholestase récurrente bénigne.
ICP : pour *intrahepatic cholestasis of pregnancy*, cholestase gravidique.
LPAC :pour *low phospholipid associated cholestasis and cholelithiasis*, syndrome de la bile pauvre en phospholipides.
TH : transplantation hépatique
AUDC : Acide ursodésoxycholique
ALAT :Alanine aminotransférases
ASAT : Aspartate aminotransférases
PAL : phosphatases alcalines
GGT : gamma-glutamyl-transpeptidase

Références :

(1). Gittlen SD, Schulman ES, Maddrey WC. Raised histamine concentra- tions in chronic cholestatic liver disease. Gut 1990;31:96-9.
(2). Jones AL, Burwen SJ. The canalicular bile mystique: its end is in sight. Hepatology 1987;7:387-9.
(3).Conduite à tenir devant une cholestase postu 2019.
(4).Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. Hepatology 2002;36(3):525-531.
(5).Wagner M, Fickert P. Drug Therapies for Chronic Cholestatic Liver Diseases. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2020;60:503-527.
(6).European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009 ;51:237-267.
(7).Journal of Clinical and Translational Hepatology 2022 vol. 10(4) | 757–769.

La cholangite sclérosante primitive

l-Introduction :

- La cholangite sclérosante primitive est une maladie cholestatique chronique d'évolution très variable,atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra-hépatiques /et ou extra-hépatique, de mécanimse inconnu probalement dysimmunitaire souvent associe à une MICI.(1,2)
-Le diagnostic de la cholangite sclérosante primitive repose sur des arguments : biologique, radiologique, histologique et l'association à une colite inflammatoire.
-Les principales complications sont : la cirrhose biliaire secondaire, cholangiocarcinome, cancer colo-rectal.
-La méconnaisance de la pathogénie de la cholangite sclérosante primitive est un obstacle majeur à l'élaboration de proposition thérapeutique rationnelle.

II-Epidémiologie :

-La cholangite sclérosante primitive est une maladie du sujet jeune moins de 40 ans touchant surtout l'homme dans les 2/3 des cas.
-Maladie qui touche les non fumeurs, les fumeurs ayant un moindre risque de développer une cholangite sclérosante primitive.
-C'est une maladie rare, de prévalence inconnue , la cholangite sclérosante primitive est moins fréquente que la cholangite biliaire primitive.
-Risque accrue : cholangiocarcinome, cancer colo-rectal .

III-Physiopathologie : des hypothéses auto-immunes,génétiques,infectieuse et biliaires

➔Auto-immunes :
-Anomalies immunitaires (complexes immnues circulants,AAN,AML,PANCA)
-Association à d'autres maladies auto-immunes (RCH,Crhon,syndrome de gougerot)
➔Génétiques :
-Les parents au premier degré de malade atteints de cholangite sclérosante primitive ont un risque élévé de développer une cholangite sclérosante primitive.
-La prévalence des Ag HLA B8,HLA D3 et HLADR W52a est plus important dans la population générale
➔Infectieuses :
-Des bactéries et des virus venant du tube digestif via la veine porte pourrait déclencher un mécanisme auto-immun à l'origine de cholangite sclérosante primitive (mimétisme moléculaire).
➔Biliaires :
-Le role de transporteurs hépato-biliaires spécifiques a été évoqué à l'origine de cholangite sclérosante primitive.

VI-Diagnostic positif : Tableau 1

1/Circonstance de découverte :
-Le mode de révélation est extrêmement variable. Schématiquement le diagnostic doit être évoqué dans trois grandes circonstances :
➔symptomatologie « biliaire » (angiocholite, ictère, douleurs de l'hypocondre droit ou prurit),

➔ tableau de maladie du foie, très habituellement chronique et cholestatique (éventuellement parvenue au stade de cirrhose),
➔ anomalies des tests hépatiques chez des malades asymptomatiques (ou avec des symptômes non spécifiques : asthénie, pesanteur de l'hypochondre droit)
-Environ 50 % des patients ont des symptômes cliniques (3)

2/L'examen clinique :
-L'examen peut etre normal
-On peut retrouver une hépatomégalie, une splénomegalie,un subictére,lésions de grattage,mélanodermie,xanthelesma

-Formes évoluées : signes d'insuffisance hépato-cellulaire, signes d'HTP

3/Les examens complémentaires :

➔Biologie :

a/Bilan hépatique :
-Cholestase : on note une augmentation des phosphatases alcalines souvent plus de 3N, une augmentation des GGT, la bilirubine est normale au début tend à augmenter progressivement
-Cytolyse : les transaminases peuvent etre normales ou modérement élévées, un taux de élévés (plus de 5N) doit faire suspecter une hépatite auto-immune associé.

b/Bilan d'auto-immunité :

-Pas de marqueurs spécifiques
-Ac anti mitochondrie sont négatifs contrairement à la CBP
-Ac anti muscle lisse + Ac anti-nucléaire faiblement positifs (20-40%)
-Les Ac anti cytoplasme+pANCA sont positifs mais de spécificité médiocre.

c/Sérologie HIV+dosage des IGg4 sériques : pour éliminer une cholangite sclérosante secondaire.

Examen clinique, biologie	▪ Biologie standard et tests hépatiques usuels (bilirubine, phosphatases alcalines, transaminases, γGT, électrophorèse des protides, NFS plaquettes, TP, bilan lipidique, créatinine) ▪ IgG, IgM, IgG4, autoanticorps (pANCA, anti-noyaux, muscle lisse, microsome, mitochondries, transglutaminase,) ▪ ACE, CA 19-9, TSH, sérologie VIH
Imagerie : cholangio-IRM, idéalement 3D	
***Biopsie Hépatique* : non systématique**	Les indications formelles sont: ▪ suspicion de CSP des petits canaux biliaires (cholangio-IRM normale) ▪ augmentation importante des transaminases et/ou des IgG (association à hépatite auto-immune ?)
Endoscopie	▪ *Coloscopie* (avec biopsies systématiques) +++, si MICI non connue ▪ *Fibroscopie OGD* (si arguments pour une hypertension portale incluant plaquettes ≤ 150 000/µL et élastométrie ≥ 20 kPa)
Autres	▪ Élastométrie hépatique ▪ Ostéodensitométrie

Tableau 1 : Bilan inital de cholangite sclérosante primitive (Pr.Olivier CHAZOUILLÈRES)

➔Imagerie :

a/Echographie abdominale ou TDM abdominale :
-Epaississement de la paroi des VBIH et extra-hépatique
-Parfois dilatation modérée des VBIH
-Signes d'HTP
-normale : n'exclue pas le diagnostic de cholangite sclérosante primitive.
b/bili-IRM ou cholangio-IRM : (4,5)
-La cholangio-IRM permet de mettre en évidence des sténoses le plus souvent multiples, alternant avec des dilatations habituellement modérées, des canaux biliaires intra et/ou extra-hépatiques (figure 1).

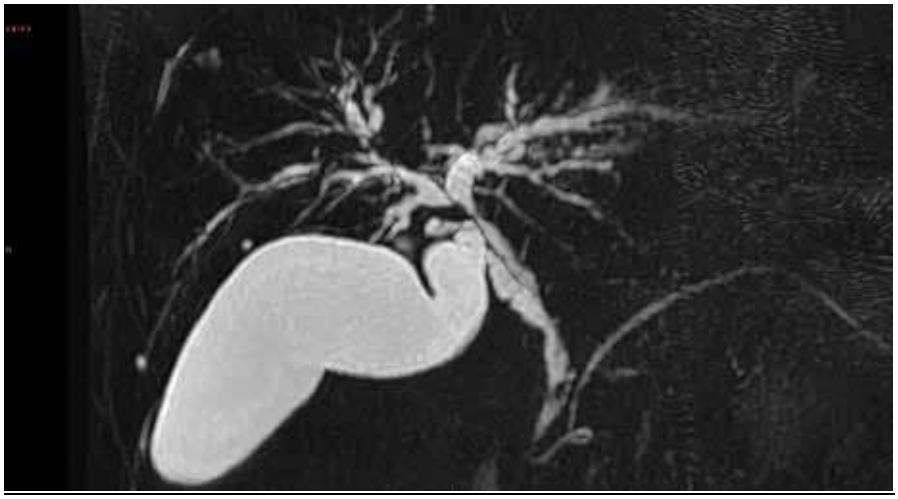


Figure 1 : Cholangio-IRM d'une CSP. Sténoses et dilatations multiples des voies biliaires intra et extra-hépatiques

➔Place restante des examens invasifs dans le diagnostic positif de CSP :

a/Endoscopie : SPY GLASS
-La CPRE n'a plus sa place à visée diagnostique mais reste indiquée à visée thérapeutique ou pour réalisation de prélèvements endo-biliaires en cas de suspicion de cholangiocarcinome (6).
-La coloscopie avec biopsies à la recherche d'une MICI est systématiquement indiquée lors du diagnostic de CSP, même en l'absence de symptômes digestifs.

b/Histologie :
-La biopsie hépatique n'est pas indispensable au diagnostic de CSP mais reste indiquée en cas de suspicion d'overlap syndrome ou de CSP des petits canaux (Bili IRM normale) (4, 5,7).
-Forme mixte cholangite sclérosante primitive – hépatite autoimmune (overlap)

VI-Manifestation extra-hépatique :

➔Maladie osseuse (ostéo-densimétrie et dosage de la vitamine D) :
La CSP est associée à un risque d'ostéoporose fracturaire .Une ostéo-densimétrie doit être réalisée au moment du diagnostic (5). Une carence en vitamine D doit être recercée et corrigée
➔Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

a/RCH :

- les RCH associées à une CSP ont les caractéristiques suivantes : il s'agit habituellement d'une pancolite (dépassement de l'angle gauche dans 90 % des cas) peu active, voire totalement quiescente.
- une coloscopie avec biopsies doit être réalisée systématiquement dans le bilan d'une CSP.
- La RCH est diagnostiquée avant la CSP dans plus de 2/3 des cas mais la séquence inverse est possible et une RCH peut même débuter après transplantation hépatique.
- pas de corrélation entre la sévérité de la RCH et la sévérité de la CSP .
-La colectomie ne semble pas modifier l'histoire naturelle de la CSP (qui peut d'ailleurs débuter après colectomie) mais pourrait diminuer le risque de récidive de la CSP après

transplantation hépatique

b/Maladie de crohn :

- Les CSP associées à une MC semblent être plus fréquemment de type « CSP des petits canaux biliaires » qu'en cas d'association à une RCH et globalement avoir un meilleur pronostic (8).

-Une iléostomie doit être évitée cez les patients ayant une CSP car peuvent se développer des varices péristomales responsables d'hémorragies de traitement très difficile.

-Chez les patients ayant une anastomose iléo-anale, le risque de pochite est augmenté en cas de CSP.

-Le risque de pochite persiste après transplantation hépatique (9).

c/CSP et néoplasie colique :

-Les sociétés européennes et américaines d'hépatologie (et d'endoscopie) ainsi que le groupe ECCO recommandent une surveillance colique tous les ans (idéalement avec chromo-endoscopie et biopsies dirigées) dès le diagnostic de CSP en cas de MICI connue (6).

V-Diagnostic de sévérité :

-Une crainte permanente est la survenue d'un cholangio-carcinome (CC) qui peut être présent dès le diagnostic de CSP (30 à 50 % des CC sont diagnostiqués dans la 1re année de connaissance de la CSP), notamment chez les patients ayant des sténoses biliaires serrées (10).

-Les seuls facteurs de risque clairement établis sont un âge plus élevé au diagnostic de CSP et un antécédent de cancer du côlon (11).

-Une cholécystectomie est recommandée pour tout polype vésiculaire > 8 mm en raison d'un risque élevé de transformation maligne (5).

VI-Complications :

1- Cholangiocarcinome :

- C'est la complication la plus grave de la maladie
- Le risque est plus important si une ancienneté plus grande , MICI associée , si dysplasie ou cancer colique.
- Le diagnostic précoce en est très difficile : une aggravation clinique ou biologique peut survenir en dehors de tout cholangiocarcinome, les anomalies radiologiques évocatrices sont inconstantes
- La stratégie de dépistage :
  *CA19-9/6mois+ ACE
  *Imagerie du foie/vésicule biliaire tous les ans
  *En cas de sténose isolée ou évolutive ➔Brossage endo-biliaire avec examen cytolgique ou un prélèvement de la bile recherchant mutation K-ras et un PET-scan

-La résection chirurgicale et la transplantation sont les seuls traitement curatives du CC, paliatifs : drainage avec mise en place de prothése.

2- Carcinome hépato-cellulaire.
3- Dégénérescence et cancer colo-rectal : L'association RCH- CSP est un facteur de risque particulier de survenue d'un adénocarcinome du colon.
4- Cirrhose biliaire secondaire : à un stade évolué avec ses complications : HTP, IHC attention aux rôles des médicaments pris pour MICI (Azathioprine, méthotrexate)
5-Autres : Angiocholite récidivantes,complications de cholestase chronique (stéatorhéee, ostéoporose)

VII.Suivi de CSP :

-Le suivi de la CSP a pour but :
→1) d'identifier les patients ayant une évolution défavorable afin d'adapter les modalités de traitement et de suivi.
→ 2) de dépister précocement les complications hépato-biliaires de la maladie notamment la survenue d'un CC, d'une cirrhose ou d'un carcinome hépatocellulaire.
→3) de reconnaître et de traiter les complications extra-hépatiques, notamment le cancer du côlon en cas de MICI associée. Les éléments de cette surveillance sont indiqués dans (le tableau 2).

Tous les 6 mois	▪ Examen clinique ▪ Tests hépatiques simples et biologie usuelle
Tous les ans	▪ Imagerie du foie et des voies biliaires (échographie par opérateur expérimenté ou mieux IRM hépatique et biliaire) avec examen attentif de la vésicule biliaire (tout « polype » doit faire discuter une cholecystectomie dont l'indication est formelle si taille ≥ 8 mm) ▪ *coloscopie* avec biopsies (si MICI associée) dès le diagnostic de CSP (tous les 5 ans si absence initiale de MICI) ▪ Élastométrie hépatique ▪ Dosage sérique vitamine D
Tous les 2 à 4 ans	▪ Ostéodensimétrie

Tableau 2 : Surveillance de la CSP

VIII.Traitement :

1/Traitement Médical :

-Acide urso-désoxycholique à dose de 15-20mg/Kg,Les posologies très fortes 28-30 mg/kg/j sont contre-indiquées.

2/Autres traitements peuvent être associés dans 2 situations :

-Sténose serrée unique ou nettement prédominante au niveau du hile ou de la voie biliaire principale, symptomatique ou avec cholestase significative : dilatation au ballonnet et/ou prothèse biliaire temporaire par voie endoscopique (discussion RCP)
-Présence d'arguments en faveur d'une hépatite auto-immune associée (en particulier, hépatite d'interface d'activité marquée) : corticoïdes (± azathioprine)

3/Transplantation hépatique :

- Le traitement chirurgical (hors cholecystectomie) se résume désormais pratiquement à la transplantation hépatique pour les formes évoluées.
- Le taux de survie à 5 ans des CSP transplantées est supérieur à 70-80 % dans les séries récentes (40).

Signes de décompensation de la cirrhose (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie digestive par hypertension portale), (Child-Pugh B ou C)
Score MELD ≥ 15, ou Bilirubinémie totale ≥ 80 µmol/l pendant au moins 6 mois (en l'absence de possibilité de traitement endoscopique)
Indications particulières à la CSP : ▪ Angiocholites sévères à répétition (en l'absence de possibilité de traitement endoscopique). ▪ Cholangiocarcinome hilaire < 3 cm sans atteinte ganglionnaire et inclus dans un protocole très strict de radio-chimiothérapie pré-TH ▪ Prurit sévère et résistant (exceptionnel)

Tableau 3 : Critères d'éligibilité à la transplantation hépatique au cours de la CSP

Conclusion :

-La CSP reste une maladie de diagnostic et de traitement difficile
-Une meilleure compréhension des mécanismes en cause est un objectif essentiel.
- Dans l'état actuel des connaissances, le traitement médical reste basé sur l'AUDC.

Abréviations :

CSP : cholangite sclérosante primitive
RCH : Recto-colite hémorragique
MC : Maladie de crohn
CC : cholangiocarcinome
AUDC :Acide urso-désoxycholique
TH : transplatation hépatique

Référence :

(1). Lazaridis KN et LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. N Engl J Med 2016;375:1161-1170.
(2). Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW et Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. Lancet 2018;391:2547-2559.
(3)Lindor KD, Kowdley KV et Harrison ME, American College of G. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol 2015;110:646-659; quiz 660.
(4). European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009;51:237-267.
(5). Lindor KD, Kowdley KV et Harrison ME, American College of G. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol 2015;110:646-659; quiz 660.
(6). European Society of Gastrointestinal E, European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. J Hepatol 2017;66:1265-1281.
(7).Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Gut 2019
(8).Weismuller TJ, Trivedi PJ, Bergquist A, Imam M, Lenzen H et al. Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis. Gastroenterology 2017;152:1975-1984 e1978
(9)Singh S, Loftus EV Jr. et Talwalkar JA. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol 2013;108:1417-1425.
(10)Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, Johnson GJ et Wittmann J. Cholangiocarcinoma

Dr. DEHOU LOUBNA

and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience. Eur J Gastroenterol Hepatol 2012;24:1051- 1058.
(11). Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2013;58:2045- 2055.
(12)European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol 2016;64:433- 485.

La cholangite Biliaire primitive

l-Introduction :

-La cholangite biliaire primitive (CBP), nouvelle dénomination de la cirrhose biliaire primitive.
-Une maladie cholestatique d'étiologie auto-immune et représente la première cause de cholestase intra-hépatique.
-Elle se caractérise par une destruction des canaux biliaires de petite taille liée à une infiltration lymphocytaire.
-La CBP affecte préférentiellement la femme (dans 90 % des cas) d'un âge médian de 55 ans au diagnostic. Ainsi, chez la femme de plus de 40 ans, la prévalence de la CBP est de 1 pour 1000 [1].
-Le traitement au début repose sur l'administration d'acide ursodésoxycholique (AUDC), et à la phase terminale la transplantation hépatique.

II-Épidémiologie :

-Maladie rare :
Prévalence : 1/1000 chez la femme de plus de 40 ans
-Ubiquitaire
-Forte prédominance féminine
-Age médian de survenue : 35-55 ans
-Pas de chiffres exactes au Maroc

III.Physiopathologie :

La physiopathologie de la CBP est complexe.

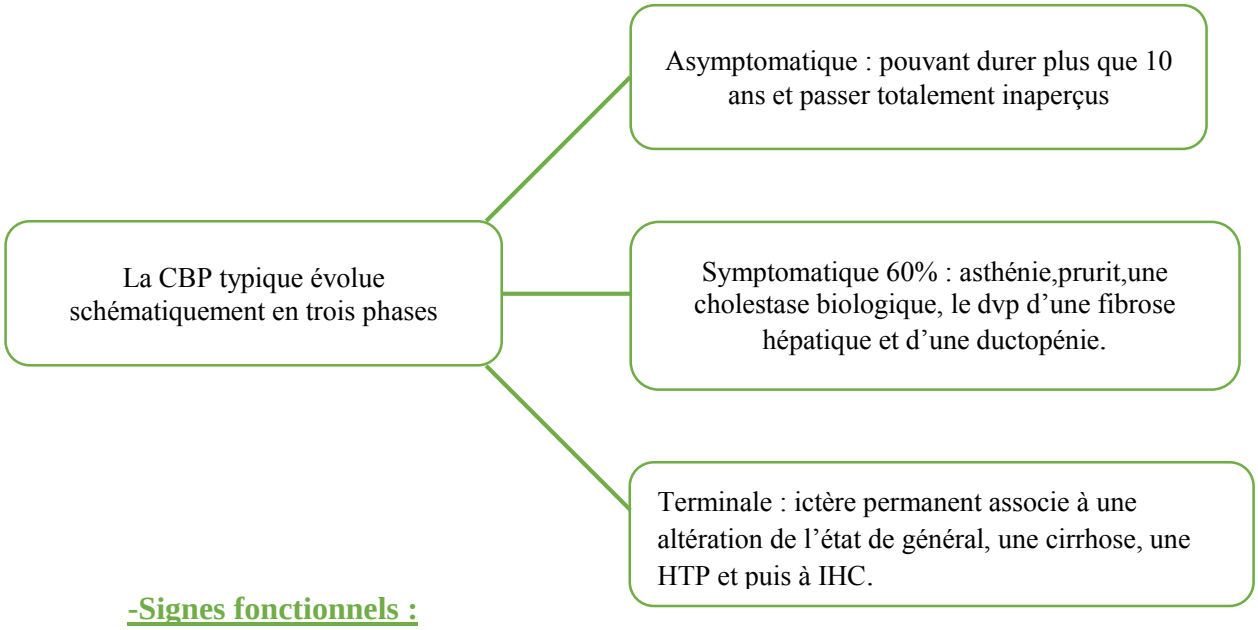
➔Facteurs immunologique :
- Elle met en jeu l'immunité innée et adaptative dirigée spécifiquement contre des antigènes de la membrane mitochondriale, exprimés anormalement à la surface des cellules biliaires (cholangiocytes), avec intervention d'auto-anticorps (anticorps anti-mitochondrie [AAM]) mais également de lymphocytes T cytotoxiques. Il est actuellement admis que la diminution de la sécrétion cholangiocytaire de bicarbonates (qui assure une protection vis-à-vis de la toxicité cellulaire intrinsèque des acides biliaires) joue un rôle précoce majeur, en facilitant l'entrée en sénescence et en apoptose des cholangiocytes et l'expression aberrante d'antigènes membranaires.
- La réaction immunitaire entraîne une inflammation cholangiocytaire chronique, qui aboutit à une destruction progressive des petits canaux biliaires et à une accumulation intra-hépatique des acides biliaires, définissant la cholestase. Cette accumulation des acides biliaires est toxique pour les hépatocytes, et est à l'origine de la fibrose hépatique.
➔ des facteurs génétiques et environnementaux :
Plusieurs gènes de susceptibilité ont été identifiés, incluant les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) ou des gènes de régulation de la production des cytokines pro-inflammatoires (IL-12). Il existe en outre des cas familiaux de cholangite biliaire primitive.
➔Des facteurs infectieux ont aussi été suspectés : infections urinaires à répétition [mimétisme moléculaire entre les sous-unités CPD-E2 d'Escherichia coli et de la mitochondrie humaine (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs)] voire une infection chronique par un β-rétrovirus.

➔D'autres facteurs environnementaux ont été évoqués, notamment le tabagisme et le fait de vivre près d'usines de traitement de déchets.

Ces hypothèses étiologiques ne sont pas exclusives et, globalement, la physiopathologie précise de la CBP comporte toujours beaucoup d'inconnues.

IV-Diagnostic positif :

1/Clinique :



-Signes fonctionnels :

➔Le signe fonctionnel le plus fréquent est le prurit [2] auquel peut s'associer une asthénie d'intensité variable.
➔La CBP est souvent associée à d'autres pathologies auto-immunes qui sont par ordre décroissant de fréquence : syndrome de Sjogren, dysthyroïdie auto-immune, sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, lupus et maladie cœliaque [3].

-Signes physiques :

➔ peut etre normal.
➔Signes d'HTP
➔Manifestations extra-digestives : hyperpigmentation , lichenification liée au prurit,xanthélasma.

2/Paraclinique :

-Biologie :

-Syndrome de cholestase :
➔ (élévation des phosphatases alcalines (PAL) > 1,5 fois la limite supérieure de la normale et gamma-glutamyl transférase (GGT) > 3 fois la limite supérieure de la normale) avec ou

sans augmentation de la bilirubinémie.
- cette cholestase s'associe souvent une élévation modérée de l'activité des transaminases.
-Au cours de la CBP, on note une élévation des Immunoglobulines (Ig) M
-Les autres signes biologiques peuvent être en rapport avec les complications de la cholestase chronique telles que déficit en vitamines liposolubles et hypercholestérolémie.

-Immunologie :

-Les AMA sont l'examen clef pour le diagnostic de CBP avec une sensibilité et une spécificité sont de 90 % et 97 % respectivement [2]. Le titre minimal d'anticorps anti-mitochondrie ayant une valeur diagnostique est de1/40.
-Si la recherche d'AMA est négative, il conviendra de rechercher les anticorps antinucléaires spécifiques de la CBP : les anticorps antigp210 et anti-sp100.
➔Les Ac anti-gp210 sont très spécifiques de la CBP (99 %) ; leur mise en évidence affirme donc le diagnostic, même en l'absence d'AMA ; cependant, ils ne sont présents que dans 20 à 50 % des CBP.
➔Il est maintenant bien établi que ces Ac sont des marqueurs de mauvais pronostic.

-Radiologie :

➔**Echographie abdominale :**
-Normal le plus souvent
- Eliminer un obstacle = absence de dilatation des VBIH
-Au stade de cirrhose : Rechercher les signes de dysmorphie ainsi que les signes d'HTP.
- La présence d'une lym-phadénopathie hilaire est fréquente chez les patients atteints de CBP.

➔**Bili-IRM** : s'assurer de l'absence d'obstacle sur les VB
➔**Fibroscann** :
- La mesure de l'élastométrie hépatique par le Fibroscan est une méthode validée pour le diagnostic non invasif de la fibrose au cours de la CBP [5].
-Le seuil de 9,6 kPa a été retenu pour différencier :
- une CBP débutante (≤ 9,6 kPa)
- d'une CBP avancée (> 9,6 kPa).

-Histologie : Ponction biopsie hépatique

-La biopsie hépatique est indiquée en cas d'absence d'auto-anticorps spécifiques de la CBP ou en cas de suspicion d'un overlap syndrome (transaminases élévées > 5 fois la limite supérieure de la normale, élévation des gammaglobuines ou des Ig G), CBP séronégative
-Recherche de lésions spécifiques de CBP : la cholangite destructrice non suppurée granulomateuse et la cholangite destructrice lymphocytaire.
-La biopsie hépatique a également pour but d'évaluer la sévérité de la maladie par l'appréciation de la fibrose hépatique et parla recherche d'une ductopénie.

VI. Formes cliniques :

1. CBP séronégative :

➔Absence d'AMA (en IFI & Western Blot)
➔ Aspect de CBP à la ponction-biopsie hépatique
➔Absence d'autres causes d'atteinte des petites voies biliaires :
*Cholangites médicamenteuses : phénothiazine, halopéridol, imipramine, amoxiciline-acide cavulanique
*CSP des petits canaux
*Sarcoïdose, ductopénie idiopathique, maladie de Hodgkin

Dans cette situation définie par : cholestase chronique + cholangite lymphocytaire sans AMA + présence fréquente d'AAN à titre élevé, la CBP « séronégative » est alors appelée « cholangite auto-immune » (5%) [même profil clinico-biologique, histologique et évolutif que la CBP avec AMA+].

2. Forme mixte CBP – HAI (Overlap Sd) :

- HAI peut s'associer à une CBP dans 9%
- Diagnostic retenu si : au moins 2 des critères de CBP + 2 des critères de HAI sont présents (un taux de transaminases > 5N, IgG > 2N, AML+ et des lésions inflammatoires plus marquées)
- Cause de résistance à l'AUDC+++
- La pathogénie de ces formes mixtes n'est pas bien élucidée
- Traitement combiné « AUDC + corticoïdes » ++++

VI. Diagnostic différentiel :

1/Devant des AMA positives :

-Maladies auto-immunes : Sclérodermie , maladie de Horton ,thrombopénie auto-immune,
-Hémopathies : Lymphome de Hodgkin
-Maladies infectieuses : Hépatite virale C ,Tuberculose

2/Devant une cholestase :

-cholangite sclérosante primitive : Voir CAT CSP
-Hépatite auto-immune : voir CAT HAI
-Cholangites médicamenteuses : Phénothiazine , Halopéridol…
-Hépatite virales dans sa forme cholestatique : rare , HVC, CMV

VII. Maladies associées : [10]

1. Maladie cœliaque de l'adulte :

-Il s'agit en général de formes frustes ou asymptomatiques d'où la recommandation de recherche de principe dans le bilan initial d'une CBP des « Ac anti transglutaminases »
-L'association CBP-maladie ceoliaque pourrait être responsable d'une diminution apparente d'efficacité de l'AUDC par malabsorption du médicament.

2. Lithiase biliaire: parfois symptomatique, migrant rarement dans la VBP, possibilité de formation de lithiase lors du traitement hypercholesterolemique par fibrates ,révérsible à

l'arret du traitement .

3. Syndrome SEC :

Souvent forme mineure

4. Sclérodermie ++ :

- En général dans le cadre d'un CREST Sd
- Un phénomène de Raynaud isolé est plus fréquent que le CREST complet

5. Thyroïdite auto-immune : Ac anti-thyroglobuline et/ou anti-TPO (thyreoperoxydases) avec signes d'hypothyroïdie

6. Collagénoses :

- Sérologie rhumatoïde + dans 1/4, mais Polyarthrite rhumatoide symptomatique plus rare
- Autres :dermatomyosite, connectivite mixte

7. Atteinte pulmonaire: N'est pas rare , fibrose pulmonaire , syndrome hépato-pulmonaire,

VIII. Pronostic :

La CBP est une maladie sévère évoluant vers la cirrhose biliaire secondaire et ses propres complications. Sans traitement, la survie médiane sans transplantation est estimée à 10 ans. Les facteurs de mauvais pronostic sont les suivants : l'âge jeune au diagnostic [3], le sexe masculin, le fait d'avoir des symptômes (prurit et asthénie), la bilirubinémie élevée [4,5], l'albuminémie basse.

-La fibrose hépatique est un élément fondamental pour le pronostic qu'elle soit évaluée par l'histologie ou bien par des méthodes non invasives telles que le score de fibrose ELF [6] ou l'élastométrie hépatique par le Fibroscan [7].

-La réponse au traitement est un autre élément majeur qui conditionne le pronostic [2].

-Des scores continus complexes ont été récemment développés pour évaluer le pronostic à l'échelle individuelle : le GLOBE score :en tenant compte de l'age , taux (bilirubine , plaquettes , albumine ,PAL) et le UK-PBC score [8-9]. Ces scores tiennent compte de paramètres au diagnostic et à 1 an du traitement par AUDC.

IX. Traitement :

1. BUT :

- Contrôler les symptômes de cholestase
- Corriger les déficits liés à la malabsorption.
- Ralentir la progression de la maladie surtout de la fibrose
- Au stade de cirrhose : prévenir les complications et les traiter une fois installées

2. MOYENS ET INDICATIONS :

a. Traitement spécifique :

- **Acide ursodésoxycholique AUDC** : Traitement de base +++, à vie
  - Mécanisme supposé :
    - Diminution de l'absorption iléale des acides biliaires toxiques & favorisant leur excrétion biliaire
    - Augmentation de la fluidité de la bile avec un effet direct cytoprotecteur sur les hépatocytes

- Effet immuno-modulateur : Diminution de l'expression des Ag HLA de classe II au niveau des cellules biliaires et hépatocytaires

• Présentations : plusieurs présentations

• Posologie :

→Formes précoces (stades I et II) et si bilirubinémie < 34 µmol/l (<20mg/l) : 13-15 mg/kg/j en 1 – 2 prises/j.

→Prurit, ictère, ductopénie, cirrhose compensé : Commencer à faible dose (200 mg/j) et atteindre la dose optimale en 3 à 6 mois. Sinon, risque d'aggravation de la maladie par l'augmentation brutale de la concentration sérique des acides biliaires (au stade « terminal » de la maladie, la sécrétion biliaire est en effet quasi-nulle).

• Effets secondaires : Diarrhée, douleurs abdominales, thrombocytose

• Résultats : Effet favorable sur le prurit et sur la biologie hépatique, Amélioration des lésions florides des canaux biliaires inter lobulaires et stabilisation de la ductopénie, l'AUDC retarde le recours à la TH et améliore la survie [11-12].

• Résistance à l'AUDC :

→Définition = progression de la CBP vers la cirrhose ou la phase terminale malgré un traitement bien suivi, Elle se traduit par l'absence de normalisation ou la diminition incomplète des anomalies biochimiques hépatiques sous AUDC (PAL>1.5N, GGT>3N, Transaminases>1.5N)

→ Causes :

- Mauvaise observance, posologie inappropriée
- Overlap Sd, maladie cœliaque
- Cirrhose ou ductopénie sévère
- Thyroïdite

❖ **L'acide obéticholique** : propriétés anti-cholestatique et antifibrosante. [13].

- L'acide obéticholique a désormais l'AMM pour le traitement de la CBP en deuxième intention, soit en monothérapie en cas d'intolérance à l'AUDC, soit en association à l'AUDC en cas d'absence de réponse biologique à l'AUDC
- Principal effet secondaire : Majoration du prurit+++
- L'augmentation progressive de la posologie de l'acide obéticholique (5 mg/j puis après 6 mois : 10mg/j permet de diminuer ce risque de majoration du prurit.

❖ **Fibrates :** ont une action anticholestatique impliquant un effet antiinflammatoire, une diminution de la synthèse des acides biliaires et une augmentation de la sécrétion des phospholipides [14], amélioration du prurit [15],
Les effets secondaires :une hépatotoxicité, une insuffisance rénale et la survenue de douleurs musculaires.

❖ **Corticoïdes et immunosuppresseurs :**

• **Corticothérapie :**

-Prédnisolone : 10 mg/j pendant 6 mois au minimum

-Budosénide 9mg/j (pas de bénéfice supplémentaire en cas de résistance à l'AUDC)

• **Immunosuppresseurs** (AZA, ciclosporine, MTX, colchicine)

• **Indications : Overlap syndrome**

❖ **Transplantation hépatique :** [21]
- le seul traitement curatif de la CBP, Elle est indiquée en cas de cirrhose décompensée, d'ictère avec bilirubinémie supérieure à 50 µmol/l, ou exceptionnellement en cas de prurit réfractaire.

b. Traitement symptomatique :

- Pour le traitement du prurit, les recommandations préconisent un traitement médicamenteux par paliers :cholestyramine,rifampicine, naltrexone, sertraline.
→Si échec : un traitement instrumental doit être envisagé par échanges plasmatiques ou par drainage naso-biliaires voire une transplantation hépatique en cas de prurit réfractaire.
-Correction des déficits en vitamines liposolubles induites par la cholestase chronique, notamment le déficit en vitamine D [12], une supplémentation en calcium et envitamine D est recommandée. Enfin,il faudra toujours rechercher et traiter une dysthyroïdie qui peut être associée à la CBP et qui risque d'aggraver le prurit, l'asthénie et l'ostéoporose.

XI. Surveillance :

-Dosage des enzymes hépatiques /3-6mois
-Demander un Fibroscan / an
-Dosage de la TSH /an
-Faire une ostéo-densitométrie au diagnostic puis/2ans
-Dosage des vit A, D, et K annuellement si bilirubine > 2N
- Faire une fibroscopie oeso-gastroduodénale /1-3 ans si cirrhose à la recherche de varice oesophagienne
-Echographie abdominale / 6mois si cirrhose ou score de Mayo > 4,1
➔ Critères de Paris 2 : pour évaluer la réponse à l'AUDC à un an :
➔ (PAL>1.5N, ASAT >1.5N, Bilirubine N)

Conclusion :

-Cause principale des maladies cholestatiques chroniques de l'adulte.
-Maladie rare d'étiologie indéterminée AUDC : ralentit la progression de la maladie à condition qu'il soit administré à posologie adaptée et à vie.
-Le pronostic repose sur la fibrose hépatique évaluée par le Fibroscan et sur la réponse biologique au traitement par AUDC.
- L'acide obéticholique a maintenant l'AMM en 2eme intention soit en cas d'intolérance à l'AUDC soit en cas d'absence de réponse biologique à l'AUDC.
-Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques permettra l'élaboration de thérapeutiques plus ciblées.

Abréviations :

AMA : Anticorps anti-mitochondries
CBP : Cholangite sclérosante primitive
AUDC : acide urso-désoxycholique

Références :

(1). Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, *et al.* Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. Liver Int 2014;34:e31-8.
(2).EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitisq
(3).Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic Acid. Gastroenterology 2013;144:560–569.
(4).Lammers WJ, van Buuren HR, Hirschfield GM, Janssen HL, Invernizzi P, Mason AL, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. Gastroenterology 2014;147:1338–1349.
(5).Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. Gut 1979;20:137–140.
(6).Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B, et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. Hepatology 2008;48:1549-57
(7).Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. Hepatology 2012;56:198-208.
(8). Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. Gastroenterology 2015;149:1804-1812 e4.
(9). Carbone M, Sharp SJ, Flack S, et al. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. Hepatology 2016;63:930-50
(10). Service d'Hépatologie, Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires, Hôpital Saint-Antoine, Paris,Postu 2018
(11). Corpechot C, Carrat F, Bahr A, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 2005;128:297-303.
(12). Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent longterm survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. Gastroenterology 2006;130:715-20
(17). Nevens F, Andreone P, Mazzella G, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med 2016;375:631-43.
(18). Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. Hepatology 2015;62:635-43.
(19).Reig A, Sese P, Pares A. Effects of Bezafibrate on Outcome and Pruritus in Primary Biliary

Cholangitis With SuboptimalUrsodeoxycholic Acid Response. Am J Gastroenterol 2017.
(20). Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. Hepatology 2005;41:747-52.
(21). Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. Hepatology 2001;33:22-7.

Maladie de wilson

I-Introduction :

-Dégénérescence hépato-lenticulaire = affection métabolique héréditaire caractérisée par l'accumulation de cuivre dans l'organisme prédominant au niveau du foie & système nerveux central .
-Maladie autosomique récessive qui se manifeste surtout chez l'enfant et l'adulte jeune.
-Diagnostic positif : Repose une faisceau d'arguments.
-Traitement = D-pénicillamine à vie et Transplantation hépatique à un stade avancé de la cirrhose.
-L'enquête familiale est essentielle pour dépister la maladie chez les sujets homozygotes et instituer un traitement précoce avant l'installation des signes cliniques.

II-Epidémiologie:

• Affection rare+++
• Incidence moyenne dans le monde = 1/30 000 - 1/100 000
• Plus élevé chez les : Juifs ashkénazes, Japonais, Russes, Européens du nord.
• Au Maroc, pas de chiffre mais demeure très rare.
• Age moyen : 10 – 20 ans, pas de prédominance

III-Physiopathologie:

1. Métabolisme du cuivre :

-Une alimentation classique apporte environ 3 à 4 mg de cuivre par jour. Environ 25 à 50 % du cuivre alimentaire est absorbé au niveau gastrique et intestinal (portion proximale).
-Son passage dans le système-porte fait intervenir le transporteur **ATP7A** au niveau des cellules intestinales.
-Il est acheminé vers le foie via le système porte après liaison à des protéines et aminoacides de faible poids moléculaire.
-au niveau du **foie,** le cuivre est pris en charge par une molécule chaperonne, la protéine Atox1, partenaire cytosolique spécifique du transporteur **ATP7B** (mis en évidence dans le foie, le système nerveux et le rein) qui est régulé par la quantité de cuivre intrahépatique.
-L'ATP7B normalement phosphorylée, localisée dans **l'appareil de Golgi**, incorpore le cuivre dans l'**apocéruloplasmine** pour constituer **l'holocéruloplasmine**. Lorsque les concentrations de cuivre intracellulaire augmentent, une hyperphosphorylation de l'ATP7B intervient, à l'origine d'une délocalisation de la protéine qui migre du Golgi vers le compartiment cytoplasmique permettant ainsi l'excrétion du cuivre dans la bile.

2. Dans la maladie de Wilson (Histoire naturelle) :

-Le déficit fonctionnel en **ATP7B** caractérise la MW, entraînant une surcharge en cuivre que l'hépatocyte ne peut évacuer vers la bile.
-Ce cuivre excédentaire s'accumule dans le foie, lié à une protéine de stockage appelée **métallothionéine,** et sous forme libre.
-Il n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de la concentration de la céruloplasmine sérique ou holocéruloplasmine.

-La surcharge du cuivre peut se poursuivre de nombreuses années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Cette accumulation intéresse initialement le foie. La libération de cuivre libre (non fixé à l'apocéruloplasmine) dans la circulation générale est secondairement responsable des atteintes extra-hépatiques **(Figure 1).**

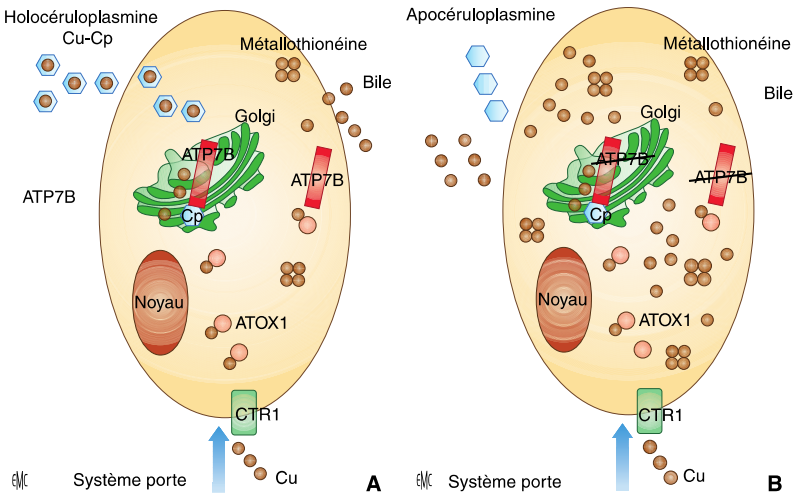


Figure 1. Transport du cuivre dans l'hépatocyte. Cu : cuivre ; Cp : céruloplasmine ; CTR1 : *copper transporter 1*.
A. Chez le sujet normal, la protéine ATP7B permet l'élimination du cuivre dans la bile et sa liaison à l'apocéruloplasmine pour former l'holocéruloplasmine circulante.
B. Chez le sujet atteint de maladie de Wilson, le déficit fonctionnel en ATP7B ne permet plus l'élimination biliaire du cuivre ; celui-ci s'accumule dans le foie fixé aux métallothionéines et sous forme libre. Il n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui entraîne une diminution de l'holocéruloplasmine circulante et la libération de cuivre sous une forme libre dans la circulation.

IV-Diagnostic positif:

A/Diagnostic clinique :

- **Manifestations hépatiques : (40%)** : Durant les 10 - 20 premières années de la vie : patient souvent asymptomatique
  - Si le traitement n'est pas entrepris à ce stade : L'atteinte hépatique évolue de 4 façons :
  - ➔**Tableau d'hépatite aigue :** asthénie, anorexie, ictère, Syndrome anémique (anémie hémolytique), hépatomégalie.
  - ➔**Tableau d'insuffisance hépatique aigue** [1] **:** Asthénie, douleurs abdominales , fièvre, ictère ; Apparition brutale : ascite, ictère, fièvre, Syndrome anémique, encéphalopathie
  - ➔**Tableau d'hépatite chronique active :** Asthénie, ictère, +/-fièvre, douleurs abdominales atypiques, ascite, aménorrhée.
  - ➔**Tableau de cirrhose compensée ou décompensée :** Hépatomégalie, signes d'Insuffisance hépatique, signes d'hypertension portale.
  - La survenue de lithiases biliaires est fréquente [2]. Après plusieurs années d'évolution, un hépatocarcinome peut se développer [3].

- **Manifestations extra-hépatiques :**

  ➔ **Manifesations neurologiques** :

-Il n'y a pas d'atteinte neurologique avant 10 ans.
-Installation insidieuse par un tremblement, une dysarthrie, une dystonie, une hypersialorrhée; et chez l'enfant ou l'adolescent, des difficultés scolaires ou de coordination, avec micrographie.
-Quatre syndromes majeurs ont été décrits : parkinsonien, pseudosclérose, dystonique, et choréique [4,5].

➔ **Manifesations psychiatriques :** Syndrome démentiel, schizophrénie, Syndrome maniaco-dépressif, irritabilité

➔**Atteinte oculaire :**

-L'anneau cornéen de Kayser-Fleischer +++ :Anneau de couleur brune ou verte, visible à la lampe à fente [6].

-La cataracte en fleur de tournesol +/- [7].

❖ **Autres manifestations :**

➔**Hématologiques**: hémolyse intra vasculaire (ictère, Syndrome anémique, urines foncée) une thrombopénie associée à une leucopénie est fréquente [8].

➔**Cardiaques**: Arythmie, insuffisance globale, cardiomyopathie

➔**Rénales :** Tubulopathie proximale, Syndrome néphrotique post traitement

➔**Ostéo-articulaires :** Douleur osseuse ou articulaire, fracture spontanée [9].

➔**Cutanées :** Hyperpigmentation, coloration bleutée des ongles

➔**Endocriniennes :** Aménorrhée secondaire, retard pubertaire, gynécomastie...

B/Diagnostic paraclinique :

1/Biologie :

A/Biologie standard :

Exploration des anomalies du bilan hépatique Il comprend :le dosage :

- Des transaminases (ASAT et ALAT) pour mettre en évidence une cytolyse .
- Des Gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée pour évaluer la cholestase .
- Du facteur V, de l'INR et du taux de prothrombine (TP) pour estimer l'insuffisance hépatocellulaire. Un bilan hépatique normal n'élimine pas une atteinte hépatique qui peut alors prendre la forme d'une stéatose ou d'une fibrose évoluant à bas bruit (intérêt du Fibroscan® systématique).

L'hémogramme : L'hémogramme est réalisé pour rechercher une cytopénie :

➔Anémie (en particulier hémolytique par effet pro-oxydatif du cuivre libre en intravasculaire), leucopénie et thrombopénie (hypersplénisme).

B/Dosage de cuivre :

- **Cuprurie des 24 H :**

➔Le dosage du cuivre urinaire des 24 heures **est crucial pour le diagnostic**. Il est le reflet de l'importance de la surcharge cuprique.

➔L'augmentation du cuivre urinaire est constante dans les formes neurologiques, supérieure à 1,6 µmol ou 100 µg par 24 heures (normale inférieure à 0,6 µmol ou 40 µg par 24 heures).

➔La cuprurie peut être élevée dans d'autres maladies de stockage du cuivre, dans les hépatopathies sévères fulminantes ou cholestatiques et lors d'une protéinurie sévère.

- Céruléoplasmine :

➔La céruloplasminémie est diminuée chez 93 % des patients avec un seuil à 0,14 g/l pour une normale entre 0,2 et 0,4 g/l. Une céruloplasminémie normale n'élimine pas le diagnostic.
➔La céruloplasminémie peut être augmentée en cas : d'inflammation ou d'infection ,chez la femme en cas de traitement œstrogénique ou de grossesse. Elle peut être abaissée chez le sujet hétérozygote sans qu'il ne développe la maladie, mais aussi en cas d'insuffisance hépatique, de malabsorption, de malnutrition, d'entéropathie exsudative, de syndrome néphrotique, de carence acquise en cuivre, de maladie de Menkes, d'anomalies de la glycosylation et d'acéruloplasminémie.

-Cuivre sérique : pas de valeur diagnostique, il est parfois utilisé pour le suivi de la maladie sous traitement.

-Cuivre échangeable :
Le cuivre échangeable a deux intérêts :
➔Il permet de calculer le REC (ratio du cuivre échangeable/ cuivre sérique total) qui est un excellent biomarqueur diagnostique avec une sensibilité et une spécificité proche de 100% pour le diagnostic de maladie de wilson lorsque sa valeur est > 18.5%. Ce REC aide à différencier les hépatopathies wilsoniennes des hépatopathies d'autre origine (NASH, auto-immune, infectieuse). De plus, le REC est d'un apport majeur dans le dépistage familial, permettant de différencier les porteurs hétérozygotes ou les sujets sains des sujets malades lorsqu'il est > 15%.
➔Au diagnostic, en absence d'anémie hémolytique, le cuivre échangeable est un marqueur de l'atteinte extra-hépatique et de sa sévérité. Une valeur > 2.08 µmol/L (soit > 132 µg/L) oriente vers une atteinte de la cornée et du cerveau (Se=86% ; Sp=94%). L'atteinte étant d'autant plus sévère cliniquement et diffuse à l'IRM cérébrale que la valeur est élevée. Une valeur élevée du cuivre échangeable au diagnostic, témoin d'une diffusion extra-hépatique, incite à être prudent dans l'instauration du traitement chélateur pour ne pas risquer d'aggraver les signes neurologiques.

2/Radiologie :

➔L'échographie doppler hépatique : est effectuée au moment de la prise en charge initiale du patient à la recherche d'une stéatose ou de stigmates de cirrhose si la maladie est plus évoluée (dysmorphie hépatique, hétérogénéité du parenchyme hépatique) et de signes d'hypertension portale (présence d'une ascite, veine porte dilatée, re-perméabilisation de la veine ombilicale, dérivations portosystémiques, hyper-artérialisation hépatique, splénomégalie).

➔ IRM cérébrale : L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un outil important de détection des lésions, les plus fréquentes étant des signaux hyperintenses en T2 dans les noyaux gris centraux [10,11]. Elles sont constantes en cas d'atteinte neurologique, mais peuvent aussi être retrouvées avant le début de tout symptôme.

3/Evaluation de la Fibrose :

L'élastometrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) et les tests biologiques non invasifs de fibrose (Fibrotest, APRI, FIB-4 etc.) sont utilisés pour évaluer le stade de fibrose hépatique et le suivi de l'évolution de la fibrose des patients atteints de MW sous traitement. Les mesures d'élasticité du Fibroscan® sont corrélées à la fibrose histologique avec un seuil de 9,9 kPa pour le stade de cirrhose.

4/Ponction biopsie du foie :
-La biopsie hépatique (Coloration de rhodanine) n'est plus systématique et est à envisager au cas par cas.
-Elle permet alors le dosage pondéral du cuivre intra-hépatocytaire qui est indiqué dans certaines formes hépatiques.
-L'image histologique peut être très variable et peut inclure une stéatose ou stéatohépatite, une infiltration inflammatoire avec fibrose progressive et cirrhose.

5/Étude génétique : L'enquête familiale est le plus souvent réalisée par étude de polymorphismes dans la région du gène *ATP7B*. Il n'y a pas de corrélation claire entre génotype et phénotype [12], bien que la mutation H1069Q ait pu être associée à une présentation neurologique tardive [13].

IV-Evolution-Complication:

1/Formes pré-symptomatiques: le traitement prévient le développement de la cirrhose et les manifestations neurologiques

2/Formes symptomatiques:

- **Sous traitement :** amélioration nette, surtout si les lésions ne sont pas avancées:
  → La fonction hépatique en 3 - 6mois
  → Les manifestations nerveuses en 1- 2ans
  → L'anneau de Kayser Fleisher disparaît en 1- 2ans
- **En l'absence de traitement :**
  - Insufissance hépato-cellulaire : Encéphalopathie hépatique
  - HTP et ses complications (hémorragie digestive, ascite, encéphalopathie hépatique)
  - Trouble de la coagulation
  -CHC (très rarement)
  -Chez la femme : aménorrhée, avortements spontanés, hypofertilité
  -Chez l'homme : retard pubertaire et gynécomastie
  - Lithiase biliaire pigmentaire, lithiase urinaire, néphrocalcinose, IR
  - Ostéoporose / fracture

V-Traitement :

A. Objectifs:

➔Au stade précoce : prévenir l'apparition des lésions irréversibles du foie et du SNC.
➔Au stade tardif : éviter l'aggravation des lésions et les complications, améliorer les symptômes et la qualité de vie.

B. Moyens :

a. Non spécifiques :

Régime pauvre en cuivre →à éviter chocolat, foie, cacahuète, cacao, champignon, coquillage

b. Médicaux :

A/Chélateurs du cuivre :

-**D- pénicillamine (Trolovol®) :** Molécule chélatrice du cuivre ionique.

➔Conduite du traitement :
- Chez l'adulte, la posologie usuelle, basée sur la pratique clinique, varie entre **900 à 1500 mg/j** en 2 à 3 prises. Cette posologie évolue en fonction du stade de la maladie ; lors de la phase de chélation active initiale, la posologie varie entre **1200 à 1800 mg** par jour. Après stabilisation de la maladie, la posologie est réduite à une dose journalière de **600 mg à 1200 mg.**
-Chez l'enfant, la posologie usuelle est de **20 à 30 mg/kg/j** (1800 mg/j au maximum) en 2 à 4 prises.

➔Effets secondaires (réversibles): Syndrome néphrotique, réactions d'hypersensibilité (fièvre, rash cutané), pancytopénie .

-**Triéthylène tétramine dihydrochloride (TRIENTINE) :**

-La trientine (DCI) ou triéthylènetriamine (TETA) est actuellement commercialisée sous forme de deux sels : le dichlorhydrate de Trientine (TETA2HCL : Cufence® 200 mg) et le tetrachlorhydrate de Trientine (TETA4HCL : Cuprior® 150 mg).
-Excellent chélateur du cuivre dénué d'effets secondaires.
-Utilisé en cas d'intolérance grave à la D- pénicillamine.
-Chez l'adulte, la dose initiale est de 900 à 2700 mg/j en deux à trois doses, puis 900 à 1500 mg en traitement d'entretien. Chez l'enfant, la dose est de 20 mg/kg par jour en deux à trois doses [14].
- Peut être utilisé en 1ère ligne.

B/Zinc (Wilzin®) :
- Diminution de l'absorption du cuivre, indiqué à la phase pré-symptomatique
- La dose est en milligramme de zinc- élément. Pour les grands enfants (plus de 50 kg) et les adultes, elle est de 50 mg trois fois par jour, à distance des repas. Pour les enfants plus jeunes, la dose est de 25 mg trois fois par jour au-dessus de 5 ans, deux fois par jour au-dessous [15,16].

C. Indications :

-Le traitement initial des patients symptomatiques est classiquement un chélateur, D-pénicillamine ou trientine, bien que certains préconisent le zinc d'emblée .
- Le traitement d'entretien et le traitement initial des patients asymptomatiques peuvent être un chélateur ou le zinc.
-Pendant la grossesse, la D-pénicillamine, la trientine ou le zinc doivent être poursuivis et ne sont pas tératogènes.

-il est recommandé de diminuer la dose de chélateur de 25 à 50 %. Si la présentation est une hépatite fulminante.

-le traitement par pénicillamine doit être commencé, s'il n'y a pas de signes d'encéphalopathie hépatique [17,18].

➔**L'amélioration clinique :** est en général lente sur plusieurs mois voire années. Elle est retardée d'au moins 3 à 6 mois après le début du traitement.

➔ **Phase d'entretien :** Le traitement d'entretien doit être poursuivi à vie. Après plusieurs années de traitement chez un patient stabilisé, et du fait de ses effets secondaires au long cours, les experts recommandent que le traitement initial par D-Pénicillamine soit changé par du zinc (Wilzin®) ou par un des sels de trientine (Cuprior® ou Cufence®) qui sont bien mieux tolérés.

➔**Transplantation hépatique :**

-C'est le seul traitement possible des formes hépatiques fulminantes ou des cirrhoses décompensées résistantes au traitement médical.

- La transplantation hépatique peut également être proposée dans les formes neurologiques sévères ou aiguës, échappant à tous les traitements médicaux

D. Surveillance :

1/Bilan biologique :

Le plus souvent réalisé en même temps que le suivi clinique, le bilan biologique de suivi dépend de la forme clinique et du traitement médical choisi :

► Chélateurs du cuivre :

- Hémogramme,
- Ionogramme sanguin avec urée et créatininémie, clairance calculée de la créatine,
- Bilan hépatique : Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, taux de prothrombine, Facteur V, alpha-foetoprotéine si cirrhose,
- Protéinurie des 24 heures (patient sous D-Pénicillamine)
- Anticorps antinucléaires
- Dosage du cuivre urinaire des 24 heures,
- Cuivre échangeable

► Sel de Zinc :

- Hémogramme,
- Ionogramme sanguin avec urée et créatininémie, clairance calculée de la créatine,
- Bilan hépatique : Gamma GT, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, taux de prothrombine, Facteur V, alpha-foetoprotéine si cirrhose,
- Lipases si douleurs abdominales
- Bilan lipidique,
- Zincémie,
- Zincurie des 24 heures
- Dosage du cuivre urinaire des 24 heures,
- Cuivre échangeable.

2/Imagerie :

➔ Imageries hépatiques : Échographie doppler hépatique
-Tous les 6 mois en cas de cirrhose ou annuelle en l'absence de cirrhose et en cas de forme neurologique (atteinte hépatique systématiquement associée).
➔IRM hépatique avec injection de Gadolinium en cas de doute sur un nodule de carcinome hépatocellulaire sur l'écho doppler hépatique.

3/Endoscopie digestive : indiquée si suspicion de cirrhose

VI.DEPISTAGE ET PRVENTION : ENQUETE FAMILIALE +++

• Lorsque le diagnostic de maladie de wilson est posé, une enquête familiale portant sur les collatéraux et les descendants doit être entreprise, comportant :
-Examen clinique minutieux avec recherche de l'anneau de Kayser Fleischer
-Mesure de : cuprurie & céruléoplasmine
• Si doute :faire une ponction biopsie hépatique.
• Le diagnostic génétique direct de la maladie de Wilson :
-permet la mise en évidence d'une mutation du gène de l'ATPase sur chacun des allèles du probant au niveau du chromosome 13 .
- Est très utile pour dépister de façon non invasive la MW dans la fratrie
- Permet de reconnaitre les homozygotes symptomatiques et asymptomatiques qui doivent etre traités , des hétérozygotes qui ne requierent aucun traitement

Conclusion :

-La maladie de wilson fait partie des rares affections héréditaires curables.
-Son diagnostic positif repose sur un faisceaux d'arguments clinique et paraclinique
-Dès que le diagnostic est posé, l'enquête familiale doit être entreprise.
-Le traitement repose essentiellement sur la D- pénicillamine à vie.

Liste des abréviations :

TH : Transplantation hépatique
IRM : imagerie par résonance magnétique.
MW : Maladie de wilson
ALAT Alanine aminotransférase
ASAT Aspartate aminotransférase
CHC : Carcinome hépato-cellulaire

Références :

(1).Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;**47**:2089–111.
(2). Walshe JM. The liver in Wilson's disease. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the Liver*. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1987. p. 1037–50.
(3).Walshe JM, Waldenström E, Sams V, Nordlinder H, Westermark K. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. *QJM* 2003;**96**:657–62.
(4).Gow PJ, Smallwood RA, Angus PW, Smith AL, Wall AJ, Sewell RB.Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades. *Gut* 2000;**46**:415–9.
(5).Walshe JM, Yealland M. Not Wilson disease: a review of misdiagnosed cases. *Q J Med* 1995;**88**:55–9.
(6).Roberts EA, Schilsky ML. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;**47**:2089–111.
(7) .Cairns JE, Williams HP, Walshe JM. "Sunflower cataract" in Wilson's disease. *Br Med J* 1969;**3**:95–6. (8).Hoogenraad T. *Wilson's disease*. Amsterdam: Internal Medical Pubi- shers; 2001.
(9).Quemeneur AS, Trocello JM, de Vernejoul MC, Woimant F, Liotˇı F. Manifestations rhumatologiques associeˇıes a`la maladie de Wilson. *Rev Rhum Monographies* 2011 doi:10.1016/j.monrhu.2011.05.002.
(10).Van Wassenaer-Van Hall HN, Van den Heuvel AG, Algra A, Hoogenrad TU, Mali WP. Wilson disease: findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1996;**198**:531–6. (11).Page RA, Davie CA, MacManus D, Miszkiel KA, Walshe JM, Miller DH, et al. Clinical correlation of brain MRI and MRS abnormalities in patients with Wilson disease. *Neurology* 2004;**63**:638–43.
(12). Riordan SM, Williams R. The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. *J Hepatol* 2001;**34**:165–71.
(13). Stapelbroek JM, Bollen CW, Van Amstel JK, Van Erpecum KJ, Van Hattum J, Van den Berg LH, et al. The H1069Q mutation in *ATP7B* is associated with late and neurological presentation in Wilson disease. *J Hepatol* 2004;**41**:758–63.
(14).Arnon R, Flores Calderon J, Schilsky M, Emre S, Shneider BL. Wilson disease in children: serum aminotransferases and urinary copper on triethylene tetramine dihydrochloride (trientine) treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;**44**:596–602.
(15). Brewer GJ, Dick RD, Johnson VD, Brunberg JA, Kluin KJ, Fink JK. Treatment of Wilson's disease with zinc. XV. Long-term follow-up studies. *J Lab Clin Med* 1998;**132**:264–78.
(16). Marcellini M, Di Ciommo V, Callea F, Devito R, Comparcola D, Comparcola MR, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study. *J Lab Clin Med* 2005;**145**:139–43.
(17). Durand F, Bernuau J, Giostra E, Mentha G, Shouval D, Degott C, et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. Gut 2001;48:849–52. (18). Santos Silva EE, Sarles J, Buts JP, Sokal EM. Successful medi- cal treatment of severely decompensated Wilson disease. *J Pediatr* 1996;**128**:285–7.

Service d'HGE	**Conduite à tenir devant une hépatite auto-immune**	CHU HASSAN II FES

l-Introduction :

- Les HAI représentent un groupe hétérogéne de maladies inflammatoires du foie caratérisées par :
  *Lésions hépatocytaires nécrotico-inflammatoire= infiltration périportale lymphoplasmocytaire en l'absence d'autres causes (virus,médicaments,toxique…)
  *La présence d'auto-AC sériques
  *Grande sensibilité au traitement corticoide
-C'est une maladie rare avec une nette prédominance féminine
-Sa pathogénie reste obscure,impliquant différents facteurs génétiques et environnementaux
-Il existe 2 principaux types d'HAI :
  *Type I : caractérisé par la présence d'Ac anti muscle lisse (la plus fréquente)
  *Type II : caractérisé par la présence d'Ac anti KLM1 (plus rare, enfant).
-**Le diagnostic positif est difficile**= Combinaison d'arguments cliniques,biologiques,sérologiques,histologiques et évolutifs , scores diagnostiques
-Biologie : **Hypergammaglobulinémie polyclonale + auto AC**
-Le traitement de choix : cortico-azathiprine
-Rechute 80% à l'arret.
-L'évolution spontanée se fait vers la cirrhose et l'IHC.

II-Epidémiologie :

- L'incidence annuelle dans les pays europeens varie de 1,07 à 1,9/100 000 habitants [1].
- Au CHU HASSAN II Fès :42 cas du 2010 jusqu'au fin 2021.
- L'HAI de type 1 est la forme la plus fréquente dans le monde (80 % des HAI).
- L'HAI de type 2 est plus fréquente dans le Sud de l'Europe que dans le Nord.
-Age de survenue : 2 pics
  *10-30 ans
  *40-60ans
-Sexe : Nette prédominance féminine avec un sex-ratio de 3,6/ 1 [2], La prédominance féminine est plus marquée chez les sujets jeunes.
-10-50% sont déjà cirrhotiques au moment du diagnostic.

III. Pathogénie :

A. Facteurs impliquées

L'HAI est donc la conséquence d'une rupture de la tolérance centrale et périphérique du fait de facteurs génétiques et environnementaux.

1) Facteurs génétiques :

-Les phénotypes CMH II = HLADR3 et DR4: facteurs de risque de survenue et de sévérité de la maladie.

-Délétion du gène C /L'allèle C4Q0: 50% des HAI type I (diminution l'activité du complément) , il favoriserait une infection virale et déclencherait ainsi une pathologie auto-immune.

-Le gène TNFα :

- polymorphismes pour ce gène ont été identifiés.
- variant TNF-308A (TNF2) : associé à des MAI (PR, lupus, maladies cœliaque et à l'HAI de type I.

-Les gènes de costimulation=

- polymorphismes des gènes CTLA-4 (inhibant la prolifération lymphocytaire) ont été décrits.

2) Facteurs environnementaux : phénomènes d'auto-immunité par un mécanisme mimétisme moléculaire

-Virus :

- HVA+++, HVB et HVD
- HVC : l'infection par le VHC est associée à des marqueurs d'auto-immunité également retrouvés au cours des HAI.
- Autres virus : rougeole, herpès simplex type 1, Epstein-Barr

-Médicament et produits chimiques

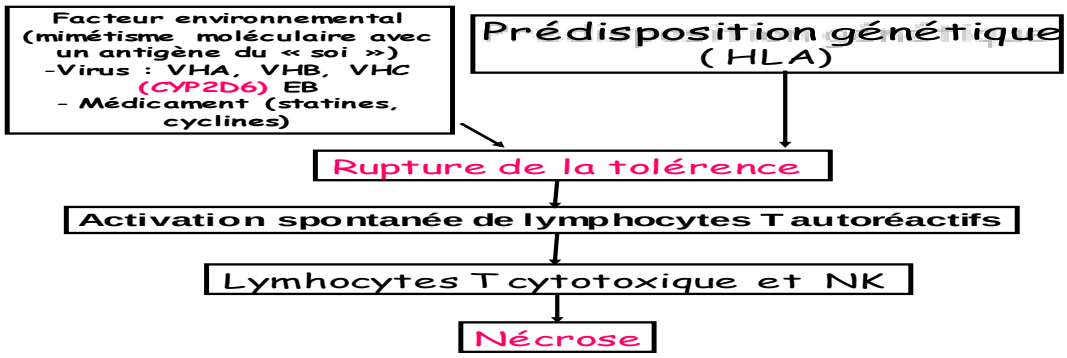
- Médicaments peuvent déclencher une réaction auto-immune mais aucun médicament en particulier n'a été identifié comme réel agent étiologique

B. Mécanisme de Rupture de la tolérance : [3,4,5]

La tolérance immune se définit par la capacité d'éliminer ou de neutraliser les cellules T auto-réactives avec 2 niveaux de contrôle :

1. Central : apoptose des cellules auto-réactives au sein du thymus.
2. Périphériques : destruction des cellules T auto-réactives ayant échappées au thymus.

Pathogénie :



IV.Diagnostic positif :

A. Modes de présentation clinique

-Dans 25 % des cas, le mode de révélation est celui d'une hépatite aiguë cytolytique parfois ictérique, inaugurale ou survenant sur un terrain d'hépatite chronique non étiquetée.

-Dans de rares cas, l'hépatite peut être fulminante ou subfulminante.

-La majorité des cas est diagnostiquée au stade d'hépatite chronique avec une évolution naturelle selon deux modes :

• une évolution fluctuante, souvent pauci-symptomatique sans exacerbation des transaminases ;

• une succession d'exacerbations aiguës plus ou moins symptomatiques espacées de quelques mois par des périodes de rémission spontanée.

-En période d'activité, les symptômes de l'HAI peuvent être : une asthénie, des douleurs au niveau de l'hypochondre droit, des myalgies et des arthralgies des petites articulations [6]. Au moment du diagnostic, un quart à un tiers des patients sont asymptomatiques [7, 8]. Le diagnostic peut donc être porté au stade de cirrhose [9].

B .Associations cliniques :[10]

-Associations de l'hépatite auto-immune (HAI) avec d'autres maladies à composante auto-immune [10]

-Atteinte extrahépatiques associées à l'HAI (présence chez 10 à 50% des patients)

➔ Fréquentes : -thyroidite de Hashimoto
-Rectocolite ulcéro-hémorragique
-Maladie coeliaque

➔Rares ou cas rapportés : -Polyarthrite rhumatoide
-Lichen plan
-Diabéte de type I
-CREST syndrome

-Purpura thrombopénique auto-immun
-Anémie hémolytique
-Vitiligo
-Alopécie

C. Éléments biologiques :

➔Bilan hépatique :

Cytolyse hépatique :

- Transaminases sont souvent élevées, d'intensité variable (souvent entre 1,5-30xN)
- ALAT +++ (sauf au stade de cirrhose)

Hypergammaglobulinemie :

- Polyclonale en particulier de type IgG
- Dosage IgG totaux >20 g/l
- Très fréquente mais non constante ➔EASL : IgG >1.5xN !!!!!

Autres :

- Bilirubinémie parfois élevée
- PAL, GGT normale ou peu élevée <2-3N (cholestase accompagnant cytolyse : mais attention aux overlaps) [11]
- Albuminémie et TP normaux ou diminué (cirrhose ou IHCA).
- Syndrome inflammatoire biologique : élévation CRP / VS

➔Bilan immunologique

1/Électrophorèse des protéines sériques :

-L'HAI est caractérisée par une élévation polyclonale des Gammaglobulines et des immunoglobulines G (IgG) situées entre 1,2 et 3 fois la valeur supérieure de la normale, et peut ensuite revenir à la normale spontanément. C'est pourquoi 5 à 10 % des HAI ont un taux normal d'IgG au moment du diagnostic [9].

2/Auto-anticorps et classification : [12,13].

Tableau 1 : Caractéristiques des deux types d'hépatite auto-immune (HAI).

Caractéristiques	HAI type 1	HAI type 2
Auto-anticorps	AAN, AML (anti-actine) Anti-SLA, pANCA	Anti-LKM1 Anti-LC
Age au diagnostic	Tout âge	Enfant et adulte jeune
Sexe	Féminin (75-80 %)	Féminin (95 %)
Sévérité clinique	Variable	Habituellement marquée
Fibrose histologique	Variable (cirrhose: 1/3 au diag)	Habituellement marquée

D. Éléments histologiques :

-L'examen anatomopathologique du foie est nécessaire au diagnostic d'HAI. Il n'existe pas de lésions pathognomoniques mais certains éléments histologiques sont très évocateurs

-Les HAI sont caratérisées par :

➔Nécrose hépatocytaire focale :

-à prédominance périportale et parcellaire <<Piece-meal necrosis>>

-Peut etre plus étendue : << une nécrose en pont >> d'un espace à l'autre ou à une VCL.

-à noter qu'il existe des formes à nette prédominance centro-lobulaire.

➔Infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire portale et périportale.

➔Activité inflammatoire.

➔Fibrose hépatique :

-Débute dans la région portale et périportale

-Dans les cas sévères, la fibrose penetre à l'intérieur du lobule réunissant EP aux VCL=Fibrose en pont <<Bridging fibrosis>>

-La fibrose est maximale = au stade de cirrhose

-L'évaluation semi-quantitative des lésions histologiques : score de Knodell/ de métavir

-Certains paramètres histologiques sont évocateurs de l'origine auto-immune :

-L'intensité de la nécrose parcellaire+hépatite d'interface

-L'abondance des plasmocytes dans l'infiltrat portal+++

-Disposition en rosettes de l'hépatocytes [14]: désorganisation des travées hépatocytaires/régénération

-Ballonisation / empéripolèse
(Mécanisme de passage intracytoplasmique de cellules lymphocytaires ou érythrocytaires, qui permet d'échapper à la destruction phagocytaire ou cannibalique et autorise des échanges très intimes entre deux cellules).

V.Score Diagnostic :`

-le diagnostic d'HAI peut être difficile ou incertain. En 1993, l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) établit un score diagnostique d'HAI qui fut révisé en 1999[15]: avant d'être simplifié en 2008. [16].

-Ce dernier est considéré comme certain quand ce score est supérieur ou égal à 7 et probable quand il est supérieur ou égal à 6. La biopsie hépatique reste recommandée, voire obligatoire [17].

Tableau 1 : Critères diagnostiques de l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG).

• **Sexe**	**masculin**	0
	féminin	+ 2
• **M. auto-immune associée**		+ 2
• **Prise de médicament**	**non**	– 4
	oui	+ 1
• **Alcool**	> 60 **g/j**	– 2
	< 25 **g/j**	+ 2
• **Marqueurs viraux**	**neg**	+ 3
	pos	– 3
• **γ-globulines**	> 20 **g/l**	+ 3
	15–20 **g/l**	+ 2
	10–15 **g/l**	+ 1
	< 10 **g/l**	0
• **Pal/ALAT ou ASAT**	< 1,5	+ 2
	1,5–3	0
	> 3	– 2

• **Auto-Ac**	> 1/80	+ 3
(AAN, AML, ALKM)	1/80	+ 2
	1/40	+ 1
	< 1/40	0
• **Anticorps anti-mitos** +		– 4
• **Histologie :**		
– **nécrose parcellaire**		+ 3
– **infil. lympho-plasmo**		+ 1
– **rosettes**		+ 1
– **aucun de ces signes**		– 5
– **« signes biliaires »**		– 3
– **autres signes**		– 3
• **Autres marqueurs :**		
– **autre autoanticorps**		+ 2
– **HLA DR3 ou DR4**		+ 1

Dg certain : > 15 **; probable :** 10 **à** 15

• **Traitement**	**réponse complète**	+ 2
	rechute à l'arrêt	+ 1

Dg certain : > 17 **; probable :** 12 **à** 17

(Alvarez et al, J Hepatol 1999)

Tableau 2 : Critères diagnostiques du sore simplifié (2008) de l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAHG) (d'après Critères diagnostiques [9]).

Variable	Seuil	Points
AAN ou AML	≥ 1/40	1
AAN ou AML Ou Anti-LKM Ou Anti-SLA	≥ 1/80 ≥ 1/40 positif	2
IgG	> N > 1,1 N	1 2
Histologie hépatique (nécessaire présence d'une hépatite)	Compatible avec HAI Typique d'HAI	1 2
Absence d'hépatite virale	oui	2

VI-Cas particuliers :

A/Hépatites auto-immunes « séronégatives »

-Il existe des cas d'HAI sans anticorps détecté (moins de 10 % des cas). Ces hépatites ont les mêmes caractéristiques (corticosensibilité, présentation clinicobiologique) que l'HAI classique et sont dites « séronégatives ».

B/Formes mixtes ou « overlap syndromes » ou syndromes de chevauchement :

-Il existe des formes associant l'HAI à une ou plusieurs maladies cholestatiques.
-L'HAI peut précéder, accompagner ou succéder à une CSP et/ou à une CBP.
-On observe alors des signes en faveur d'une HAI et des signes évoquant une maladie cholestatique : →cholestase biologique (augmentation des PAL > 2N)
→lésions histologiques évocatrices et éventuellement la présence des anti- corps spécifiques de la CBP (anticorps antimitochondries de type M2 ≥ 1/40) ou de la CSP (anomalies caractéristiques à l'imagerie par résonance magnétique [IRM] des voies biliaires et anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles [pANCA] aty- piques).
-En cas de maladie cholestatique connue (CSP ou CBP), les signes faisant suspecter une HAI associée sont :

- une cytolyse supérieure à 5N
- une élévation des IgG supérieure à 2N ou la présence d'auto- anticorps anti-muscles lisse anti-actine
- des lésions nécrotico-inflammatoires périportales.

-La place de la ponction biopsie hépatique est très importante dans le diagnostic des syndromes de chevauchement.

VII. Diagnostic différentiel :

-En cas **de présentation aiguë**, il est important d'éliminer principalement les autres hépatopathies s'accompagnant d'une cytolyse aiguë supérieure à 10N :

→ les hépatites aiguës virales A, B, C, D ou E.
→une infection à *herpes simplex virus* (HSV).
→Une hépatite médicamenteuse ou une maladie de Wilson.

-Si le mode de présentation est **celui d'une hépatite chronique**, il faut éliminer les affections chroniques : →Les hépatites virales chroniques.
→une stéatohépatite non alcoolique (NASH) ou un éthylisme chronique.

-Devant une forme **très cholestatique** « séronégative », une IRM des voies biliaires doit être faite à la recherche d'arguments morphologiques en faveur d'une CSP.

VIII. Traitement :

A. Objectifs : Rémission biologique et histologique complète: (Transaminases et IgG N, inflammation histologique nulle ou minime)

B. Indication :
-Les indications absolues à un traitement sont : [18].

- Un taux d'ASAT supérieur ou égal à 10N ou supérieur ou égal à 5N
- Le taux de Gammaglobulines est supérieur ou égal à 2N
- La présence d'une nécrose en pont à l'histologie.

-Les indications relatives sont :

- Un taux d'ASAT inférieur à 5 et/ou de Gammaglobulines inférieur à 2N.
- La présence d'une hépatite d'interface.

-La présence de symptômes cliniques constitue également une indication thérapeutique mais celle-ci est à apprécier en fonction de leur importance. En revanche, un traitement n'est pas indiqué quand les transaminases et les Gammaglobulines sont normales ou subnormales, sans symptômes, avec sur la biopsie une inflammation portale minime. Dans ces cas, une surveillance très régulière est nécessaire.

-L'European Association for the Study of the Liver (EASL) a publié de nouvelles recommandations en 2015 [19]. (**Figure 1)**

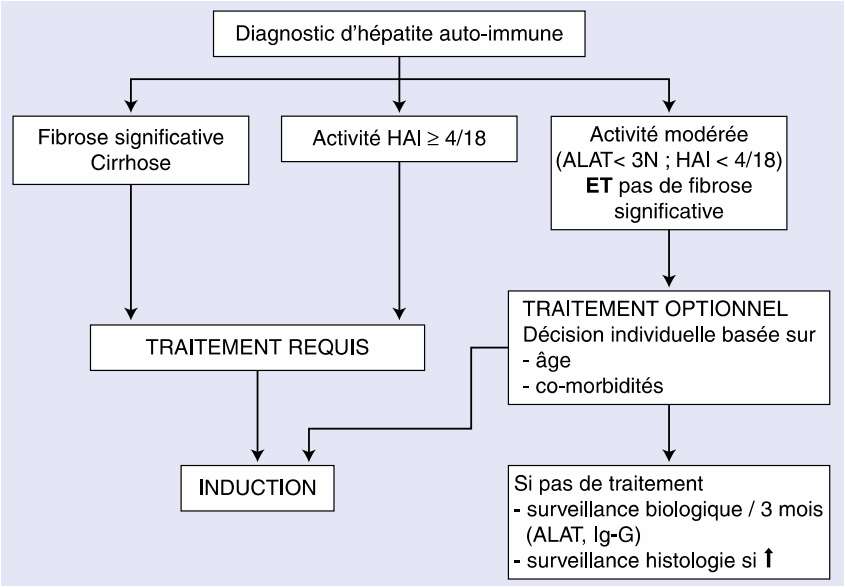


Figure 1 : Arbre décisionnel. Diagnostic de l'hépatite auto- immune (d'après [19]).

C/ Traitement initial (de la poussée) :

1/ Corticothérapie+Azathioprine :

-Le but de ce traitement est d'obtenir une rémission de la maladie. La rémission est définie par l'absence de symptômes, une bilirubinémie, des gammaglobulines et des transaminases normales ainsi qu'une histologie hépatique normale ou subnormale limitée à une inflammation minime sans hépatite d'interface [20]

-Selon l'AASLD, deux schémas de traitement d'efficacité équivalente sont proposés :

- une corticothérapie type prednisone ou prednisolone seule (60 mg/j) ;
- ou l'association d'une plus faible dose de predniso(lo)ne (30 mg/j) avec l'azathioprine (1–2 mg/kg de poids/j) (Tableau 3).

Tableau 3 : Schémas de traitements initiaux : corticothérapie seule ou bithérapie corticostéroïde-azathioprine (d'après [18]) :

	monothérapie	Traitement combiné			
		stéroïde		azathioprine	
	Predniso(lo)ne (mg/j)	Predniso(lo)ne (mg/j)	Budesonide (mg/j) hors cirrhose	USA (mg/j)	Europe (mg/kg/j)
Semaine 1	60	30	9	50	1-2
Semaine 2	40	20	9	50	1-2
Semaine 3-4	30	15	6	50	1-2
Entretient	□	10	□	50	1-2
Choix	Cytopénie	Post ménopause			
	Déficit en Thiopurine methyltransferase	Ostéoporose			
	Grossesse	Diabète incontrôlé, HTA, obésité			
	Cancer	Acné			
	Traitement < 6 mois	Instabilité			

-Les nouvelles recommandations de l'EASL proposent également la bithérapie combinée avec toutefois une introduction plus tardive de l'azathioprine **(Tableau 5).**

Week	Prednisolone (mg/day)	Azathioprine (mg/day)
1	60 (= 1 mg/kg body weight)	-
2	50	-
3	40	50
4	30	50
5	25	100*
6	20	100
7 + 8	15	100
8 + 9	12.5	100
From week 10	10	100

Tableau 5 : Schémas de traitements initiaux : thérapie combinée proposée pour un adulte de 60 kg (d'après [18]).

➔Réduction de la prednisolone à 7,5 mg/j si les aminotransférases atteignent des niveaux normaux et après trois mois à 5 mg/j, puis avec des intervalles de trois à quatre mois, selon les facteurs de risque et la réponse du patient. [a] Dose d'azathioprine de 1–2 mg/kg selon le poids corporel.

2/Budésonide (Tableau 6) :

-Corticoides à forte extraction hépatique et à faible passage systémique=forme minime sans cirrhose et si facteurs d'effets secondaires ou effets secondaires sous prednisone.

Schémas de traitements initiaux : bithérapie budésonide-azathioprine (d'après [21]).

1re période								2e période	
1er mois				2e mois				Mois 3–6	Mois 7–12
S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8		
Budésonide									
3 mg × 3/j				3 mg × 3/j, puis 3 mg × 2/j à partir de la rémission biochimique					
Azathioprine									
1 à 2 mg/kg/j selon l'investigateur									

-Indication :

➔**En premiere intention :**

-Hépatite non sévère

-Absence de cirrhose

-Effets secondaires prévisibles des corticoides

➔**En 2 éme intention :**

-Intolérance/dépendance aux corticoides chez les non cirrhotiques

D/Traitement d'entretien :

➔**Traitement combiné standard:** corticoïde + azathioprine

-Réduction des corticoïdes sur 2 à 3 mois pour atteindre une posologie ≤ 7,5 mg/j

-Remplacement par hydrocortisone 20 à 30 mg/j si traitement ≥ 3 mois

-Test synacthène

-Augmentation concomitante de l'azathioprine

➔**Traitement combiné budésonide+Azathioprine:**

-Baisse du budésonide à 6mg si normalisation des ALAT

-Puis baisse de 3mg/3mois si ALAT normales jusquà arret

-Test synacthène ?

➔Traitement corticoides seuls :

-Objectifs :dose corticoide moins de 10mg/jour si possible

-En cas d'intolérance à l'azathioprine : Mycophénolate mofétil

➔ **Mycophénolate mofétil comme traitement de 2 eme lignée :**

-Si échec ou intolérance à l'azathiprine

-Effets indésirables :Nausée, vomissements,douleur abdominale,diarhé

✓ **D/Réponse au traitement :**

➔**Réponse complète :**

-ALAT N ,AgG N,Sans effet indésirable

➔**Réponse Partielle :**

-ALAT moins 2N,Sans effet indésirable sévère

➔**En cas de dépendance aux corticoides :** se définit par la réa-ascension des ALAT avec une posologie comprise entre 7,5mg et 10mg

-Augmenter l'azathioprine à 2 mg/kg/j

-Remplacer la prednisone par le budésonide

-Remplacer la prednisone par un anticalcineurine :Ciclosporine ,Tacrolimus

➔**En HAI-non réponse ou réponse partielle :**Facteurs prédictif de mauvaise réponse:

-Age < 40 ans

-Forme aiguë ictérique

-MELD > 12

-Nécrose multilobulaire / collapsus

-Anticorps anti-SLA ou anti-LKM1

-HLA DR3

-Non amélioration biologique à J15

-Conduite à tenir : Vérifier la compliance ++++,Doser les 6-thioguanines (6-TGN) ,Vérifier l'absence de réactivation virale (CMV, HHV6, VHB) ,Revoir le diagnostic surtout dans les formes séronégatives (PBH) ,Rechercher un overlap (HAI / CBP)

-Si la compliance est bonne :

-1ère étape: augmenter posologie corticoïdes (1 mg/kg/j) et azathioprine (2,5 mg/kg/j)

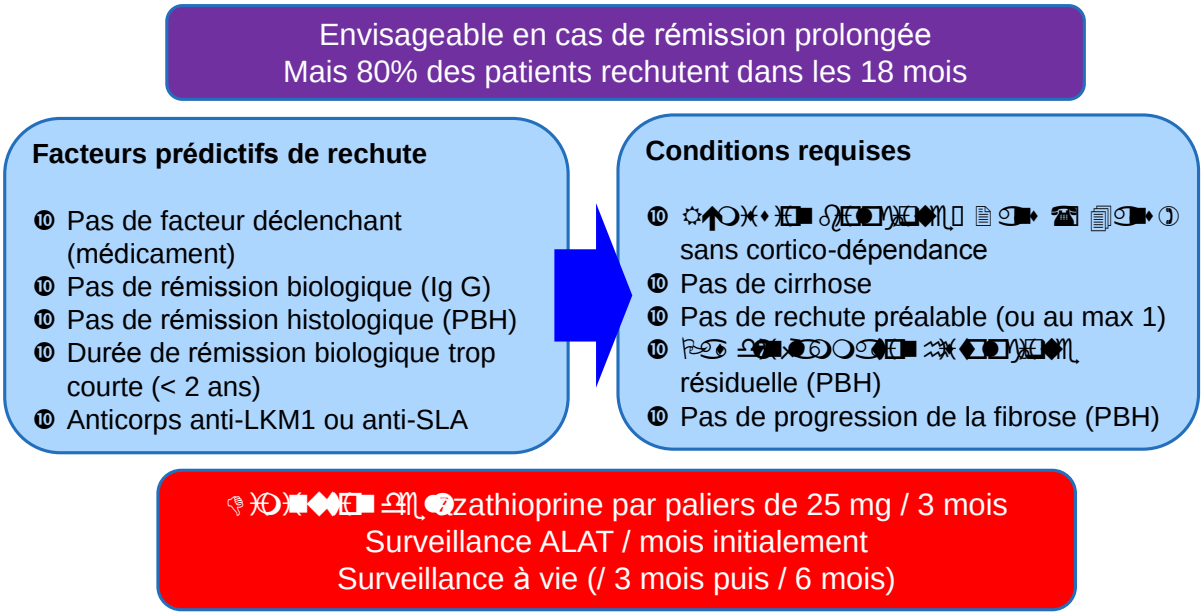
-En l'absence de réponse, discuter un traitement de 2ème ligne

-MMF + corticoïdes (surtout si 6-TGN < 230)

-Ciclosporine ou Tacrolimus ± corticoïdes

-En l'absence de réponse, discuter un traitement de 3ème ligne : Rituximab, Infleximab, Abatacept

-Transplantation hépatique dans les formes réfractaires avec ictère persistant



EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015;63:971-1004.

E/Transplantation hépatique [21]) :

-La transplantation hépatique (TH) est le traitement de choix en cas d'HAI aiguë fulminante ou de cirrhose décompensée avec un *model for end-stage liver disease* (MELD) score supérieur ou égal à 15 sans amélioration sous traitement médical [22].

-La récidive d'une HAI après TH survient dans environ 30 % des cas après une durée médiane de 4,6 années.

Conclusion :

-Le diagnostic d'HAI repose sur un ensemble d'arguments cliniques,biologiques,immunologiques et histologiques et l'exclusion d'autres causes.
-Le traitement de choix reste l'association corticothérapie+azathioprine
-L'activité histologique résiduelle est le principal facteur prédictif de révidice à l'arret.
-La place des autres immunosuppresseurs devra etre précisée par des essais controlés multicentriques

Abréviations :

HAI : hépatite auto-immune
AZP : Azathioprine
TH : transplantation hépatique
IS : Immuno-suppresseurs
IHC : Insuffisance hépato-cellulaire
CREST : calcinose,Raynaud,œsophage,sclérodactylie,télanguectasie
ALAT :Alanine aminotransférases
ASAT : Aspartate aminotransférases

Dr. DEHOU LOUBNA

PAL : phosphatases alcalines
GGT : gamma-glutamyl-transpeptidase

Références :

1. Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. Scand J Gastroenterol 1998 ; 33 : 99-103.
2. Czaja AJ, dos Santos RM, Porto A, Santrach PJ, Moore SB. Immune phenotype of chronic liver disease. Dig Dis Sci 1998 ; 43 : 2149-55.
3. Lohse AW, Weiler-Normann C, Tiegs G. Immune-mediated liver injury. *J Hepatol* 2010;**52**:136–44. 4.Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y. Cytochrome P4502D6(193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. *J Immunol* 2003;**170**:1481–9.
5. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011;**56**:958–76.
6. Czaja AJ. Current concepts in autoimmune hepatitis. Ann Hepatol 2005;4:6–24.
7.Kogan J, Safadi R, Ashur Y. Prognosis of symptomatic versus asympto- matic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. J Clin Gastroenterol 2002;35:75–81.
8.Feld JJ, Dinh H, Arenovich T. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. Hepatology 2005;42:53–62.
9. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2011;55:171–82.
10.Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 2001;**120**:1502–17.
11.Kriese S, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis. *Medicine* 2011;**39**:580–4.
12.Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepati- tis. *J Hepatol* 2000;**32**(Suppl. 1):181–97.
13. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC. Anti- body to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune chronic active hepatitis type 2. *Hepatology* 1988;**8**:1662–6.
14.Desmet VJ, Gerber M, Hoofnaagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classifi- cation of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;**19**:1513–20.
15.Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;**48**:169–76.
16.Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB. Evaluation of risk fac- tors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;**48**:863–70.
17.Lohse AW, Wiegard C. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;**25**:665–71.
18. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;**51**:2193–213
19.EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015;**63**:971–1004.
20.Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepati- tis. *Hepatology* 2002;**36**:479–97.
21.Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zucker- man E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;**139**:1198–206.

22.Ichai P, Duclos-Vallée JC, Guettier C, Hamida SB, Antonini T, Delvart V, et al.

Usefulness of corticosteroids for the treatment of severe and fulminant forms of autoiummune hepatitis. *Liver Transpl* 2007;**13**:996–1003.

I. Introduction :

-La cirrhose est le stade majeur du développement de la fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie.
-Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération [1].
-Les complications de la cirrhose sont potentiellement graves : hypertension portale (HTP), à l'origine d'hémorragie par rupture de varices œsogastriques et d'encéphalopathie hépatique, infections du liquide d'ascite, syndrome hépatorénal et carcinome hépatocellulaire.
-Bien que le diagnostic de certitude est histologique, il est possible d'évoquer la cirrhose devant : un tableau clinique, biologique ; endoscopique et d'imagerie évocateur.
-Son évolution se fait vers l'insuffisance hépato-cellulaire, l' hypertension portale et le carcinome hépato-cellulaire d'où l'importance de la prévention.
-Le traitement dépend de l'étiologie, à la phase terminale : la transplantation hépatique est le traitement idéal.

II. Épidémiologie :

-Incidence est en augmentation dans le monde.
-Au Maroc : surtout post virale.
-En Europe : post alcoolique (50-70%) puis virale.
-Pas de prédominance de sexe.
-Possibilité de cirrhose chez l'enfant.

III. Physiopathologie :

➔ Fibrogènèse hépatique :

-La fibrose hépatique est due au dépôt de constituants matriciels au niveau des espaces intercellulaires. Normalement, en l'absence de fibrose, la matrice extracellulaire (MEC) est constituée de :
➔faibles quantités de collagène, de glycoprotéines non collagéniques, de protéoglycanes et de fibres élastiques. Ces différentes molécules sont synthétisées essentiellement par les cellules stellaires hépatiques (CSH).

➔ L'agression chronique du foie provoque :

-Une destruction de cellules hépatiques
-Une augmentation des constituants de la matrice extracellulaire hépatique (MEC).
-Il existe une perte des mécanismes de régulation fibrogenèse/fibrolyse aboutissant à une augmentation de la production et/ou du dépôt des protéines matricielles (fibrogenèse) par les myofibroblastes et à une baisse de la dégradation de ces protéines (fibrolyse) par les Métalloprotéinases.
➔ La fibrose hépatique est une réponse de cicatrisation excessive à cette agression, ces modifications significatives quantitatives et qualitatives qui surviennent dans la MEC sont responsables d'une désorganisation de l'architecture hépatique à la fois sur le plan

anatomique et fonctionnel [2].

➔Conséquences physiopathologiques de la cirrhose :

1. Modifications anatomiques périsinusoidales et sinusoidale :

Le développement excessif de la fibrose a pour conséquences :

- une diminution de la perméabilité sinusoïdale par rigidification des sinusoides[3].
- une diminution de la perfusion hépatocytaire.
- une HTP par augmentation des résistances intrahépatiques par phénomène de compression essentiellement.

2. Lhypertension portale :

-L'HTP est définie par une élévation de la pression dans la veine porte au dessus de 15 mmHg ou par un gradient de pression entre le territoire portal et le territoire cave au dessus de 5 mmHg [4].

-L'augmentation des résistances intrahépatiques résulte :

➔**d'une cause mécanique** : est secondaire aux modifications anatomiques et architecturales du foie induites par la fibrose.

➔ **et de phénomènes vasoactifs** responsables d'une vasoconstriction : un déficit intrahépatique en monoxyde d'azote (NO), une substance vasodilatatrice[5,6] et une augmentation de la synthèse d'endothéline-1, un peptide vasoconstricteur [7].

-L'augmentation de la pression portale entraine :

➔Une splénomégalie congestive, qui peut être responsable d'une destruction ou d'une séquestration intrasplénique des éléments figurés du sang. Ces anomalies sanguines sont appelées hypersplénisme.

➔ Le développement de voies de dérivation entre le système porte à haute pression et les systèmes caves supérieur et inférieur à basse pression : les anastomoses porto-caves.

3. L'insuffisance hépatocellulaire :

- Les sinusoïdes jouent un rôle important dans les échanges entre le sang et les hépatocytes. La fibrose périsinusoïdale entraine une capillarisation et une rigidification des sinusoïdes aboutissant à une diminution de la perfusion hépatocytaire, Ce qui aggrave la souffrance hépatocytaire chronique, avec nécrose et apoptose des hépatocytes.

-L'insuffisance hépatocellulaire associe à divers degrés :

➔Diminution des fonctions de synthèses : qui se manifeste par une baisse du TP avec facteur V abaissé, hypoalbuminémie et hypocholestérolémie.

➔Diminution des fonctions d'épuration : qui se traduit par la diminution du catabolisme des œstrogènes (angiomes stellaires, signes d'hyperœstrogénie), la diminution de l'épuration des médicaments à élimination biliaire (adaptation des posologies), la diminution d'épuration de substances produites dans l'organisme (type ammoniaque).

➔Diminution des fonctions biliaires: qui se manifeste par un ictère à bilirubine mixte.

IV. Anatomopathologie :

-La biopsie est de moins en moins utilisé vu le progrès des moyens non invasifs pour évaluer la fibrose.

Ses intérêts dans la conduite diagnostique devant une cirrhose sont :
- Affirmer le diagnostic positif (parfois difficile en cas de cirrhose macronodulaire).
- Préciser le pronostic en recherchant notamment les lésions prénéoplasiques.
- Orienter le diagnostic étiologique, ce qui est souvent difficile car les lésions hépatiques liées à la maladie causale ont tendance à s'effacer au stade de cirrhose.

A- Aspect macroscopique :

-**Le volume du foie :** peut être hypertrophique ou atrophique ou atropho-hypertrophique
-**La consistance du foie** : ferme ou dure, à bord inférieur tranchant.
-**La surface** : est irrégulière, elle va d'un fin granité homogène à la déformation totale.
-**La coloration** : est variable, jaune clair (stéatose associée), parfois brun rouille (surcharge ferrique).
-Les nodules peuvent déterminer une :
➔Cirrhose le plus souvent micronodulaire, avec des nodules de moins de 3mm.
➔Cirrhose macronodulaire,avec des nodules de plus d e3mm

B- Aspect microscopique :

- La cirrhose a une définition histologique. C'est l'association de 3 éléments :
➔Fibrose mutilante qui remplace le parenchyme hépatique normal et prend une disposition annulaire (évaluée par score Métavir)
➔Architecture nodulaire du parenchyme hépatique.
➔Caractère diffus des lésions hépatiques.

C- Eléments pronostiques :

La dysplasie hépatocytaire, les altérations architecturales et/ou cytologiques au sein des macronodules et les modifications de la charge hépatique en fer sont significativement associées à la présence ou au développement ultérieur d'un carcinome hépato-cellulaire.

V. Diagnostic positif :

A. Circonstances de diagnostic :

- **Installation insidieuse**, sur plusieurs années

- **Fortuitement :** cirrhose compensée
  *examen clinique
  *anomalies des tests hépatiques
  *anomalies échographiques / varices oesophagiennes lors FOGD

*Marqueurs sérologique viraux positifs / don de sang
*Foie de cirrhose lors d'une intervention chirurgicale

- **lors de complications** : cirrhose décompensée, ascite et ses complications, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique, ictère, carcinome hépato-cellulaire.
- **lors d'une surveillance** d'une hépatopathie chronique.

B. Examen clinique :

- **L'examen du foie** :

Le volume du foie est variable :
-Taille peut être : normale, hépatomégalie : FH> 12 cm, atrophique FH< à 10 cm
-Parfois augmenté, hépatomégalie pouvant être diffuse ou se faire aux dépens d'un seul lobe.
-Parfois diminué : atrophie.
Ce sont surtout les caractéristiques du foie qui sont très évocatrices de la cirrhose :
-Face antérieure lisse (les micronodules étant trop petits pour être palpables) ou discrètement granuleuse (macronodules).
-Consistance ferme ou dure de la face antérieure.
-Bord inférieur régulier et tranchant, indolore.
-En l'absence de CHC, il n'y a ni masse hépatique, ni souffle, ni frottement

- **Les signes d'HTP** :

- Splénomégalie congestive.
- Circulation veineuse collatérale abdominale
- Ascite : distension abdominale avec matité déclive et mobile des flancs

- **Les signes d'insuffisance hépatocellulaire** :

- Ictère
- Asthénie : signe très sensible, mais très peu spécifique.
-Foetor hépatique : odeur douceâtre de l'haleine due à des substances aromatiques d'origine intestinale normalement détruites par le foie mais qui, en cas d'IHC, passent en circulation générale et sont éliminées par les poumons (car elles sont volatiles) et par les reins.
-Angiomes stellaires :Dilatations artériolaires sous-cutanées qui se présentent sous la forme d'un point rouge central à partir duquel irradie en étoile une couronne de petits vaisseaux.
-Erythrose palmaire exagération de la coloration rouge des éminences thénar et hypothénar.
-Ongles blancs, hippocratisme digital.

-Syndrome hémorragique : favorisé par l'hypoprothrombinémie et/ou la thrombopénie.
-Signes d'encéphalopathie hépatique : astérixis , coma ..

C. Les examens complémentaires :

1. Les examens biologiques : il n'existe aucun signe biologique spécifique de cirrhose
➔ Bilan hépatique :
-Peut être normale n'excluant pas le diagnostic de cirrhose.
-Les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, GGT, PAL) : normales ou modérément élevées.
-Bilirubinémie : normale ou élevée à prédominance conjuguée ou mixte.
-Signes biologiques d'IHC : Baisse du TP et des facteurs de coagulation synthétisés par le foie. La baisse du facteur V élimine une carence en vit K.
-Hypoalbuminémie : peu spécifique car elle peut être aussi en rapport avec une dilution plasmatique, une entéropathie exsudative, une dénutrition ou un syndrome néphrotique...
-Hypocholestérolémie.
➔Hypoglycémie et baisse du taux de l'urée sanguine.
➔L'électrophorèse des protéines sériques : Bloc béta-gamma dû à l'augmentation polyclonale de la concentration des IgA sériques.
➔ La numération formule sanguine : Anémie fréquente, modérée, normocytaire ou discrètement macrocytaire,Leucopénie et thrombopénie en cas d'hypersplénisme.

2. L'échographie abdominale + doppler :

L'échographie du foie peut montrer des signes d'hypertension portale : une splénomégalie, une augmentation du diamètre de la veine porte et un foie dysmorphique évoquant le diagnostic.

3. La FOGD :

lorsqu'elle montre des varices œsophagiennes de grade 2 ou 3, affirme l'hypertension portale, mais n'a de valeur que positive, l'absence de varice ne permettant pas d'exclure la cirrhose.

4. La biopsie hépatique :

-Est le seul élément de certitude pour le diagnostic de cirrhose, mais elle est de moins au moins indispensable.
-Peut être réalisée par voie transpariétale ou transjugulaire.
-Au plan du retentissement de la fibrose sur le foie, la classification Métavir (Tableau 1), simple, est unanimement utilisée par les anatomopathologistes.
-Elle permet : d'affirmer le diagnostic de cirrhose, de préciser quand cela est possible l'origine de la cirrhose et Peut mettre en évidence une dysplasie hépatocytaire (en particulier à grandes cellules) qui fait craindre la survenue ultérieure d'un CHC.

Tableau 1 : Classification anatomopathologique selon Métavir

Stade de fibrose	Score de fibrose Metavir
Absence de fibrose	F0
Fibrose portale sans septa	**F1**
Fibrose portale avec septas	**F2**
Fibrose septale sans cirrhose	F3
Cirrhose	F4

5. Les tests non invasifs de diagnostic de la fibrose :

➔ Élastométrie :
-a une excellente performance pour le diagnostic de cirrhose. Il permet d'apprécier l'élasticité du foie par une onde ultrasonore.
-L'importance de la fibrose, ne dépend pas de sa cause, dont le résultat est exprimé en kPa [8,9].
-Il n'est pas suffisamment sensible pour prédire la présence de varices et éviter une endoscopie [10].

➔FibroTest : donne des résultats proches de ceux de la PBH. D'autres tests et scores (Fibromètre, APRI, FORNS, score de Grenoble...) se sont développés ces dernières années, mais sont encore du domaine de validation.

VI. Diagnostic différentiel:

➔Devant une hépatomégalie :

-Cholestase prolongée.
-Foie congestif (insuffisance cardiaque droite ou globale, péricardite constrictive).
-Tumeurs hépatiques malignes ou bénignes.
-Abcès du foie.
-Kyste hydatique du foie.

➔ Devant une HTP :

- Le bloc sus-hépatique par syndrome de Budd-Chiari est rare et trompeur : souvent confondu avec une cirrhose en raison de l'association fréquente d'une ascite, d'une hépatomégalie, d'une HTP, d'une insuffisance hépato-cellulaire
- Les blocs intrahépatiques non cirrhotiques sont rares :
  -Hyperplasie nodulaire régénérative.
  -Bilharziose hépatique : le diagnostic repose principalement sur l'histologie

hépatique et rectale
-Infiltration hépatique par des cellules malignes d'origine hématologique, une mastocytose ou une amylose.

- Les blocs infrahépatiques : Thrombose portale : fibrino-cruorique , tumorale , compressive (ADP,processus)

➔ Devant une ascite :

-Syndrome néphrotique,
-Une entéropathie exsudative,
-Une malnutrition sévère,
-Un myxœdème, des maladies ovariennes (syndrome de Meig, goitre ovarien), une ascite pancréatique, une ascite chyleuse, une ascite néphrogénique, une péritonite tuberculeuse ou un cancer secondaire.

VI. Diagnostic étiologique : Les principales causes de la cirrhose sont :

1.La première cause de cirrhose au Maroc : virales surtout l'HVC.
2.Cirrhose compliquant les NASH :
3.Hépatite alcoolique :
-La première cause de cirrhose en occident.
-Co facteur aggravant les autres hépatites
-Les arguments en faveur de l'origine alcoolique de la cirrhose sont :

→ Consommation chronique quotidienne et forte d'alcool.

→ Signes cliniques: maladie de Dupuytren, hypertrophie parotidienne bilatérale, varicosités des pommettes, polynévrite des membres inférieurs.

→ Les signes biologiques sont une élévation des GGT, une macrocytose sans anémie, augmentation des IgA, une élévation modérée des transaminases avec ASAT/ALAT≥1.

→ Signes histologiques d'hépatite alcoolique.

4.Hépatites chroniques auto-immunes : Voir CAT hépatite auto-immune
5.Affections biliaires cholestatiques : Voir CAT CSP/CBP
6.Maladies héréditaires de surcharge métabolique

→Maladie de Wilson : Voir CAT Wilson.
→Hémochromatose
→Déficit en alpha 1 antitrypsine
7.**Hépatite toxique :**Méthotrexate, amiodarone, vitamine A, méthyldopa, nitrofurantoin...
8.Cirrhose cryptogénétique :
-Les cirrhoses sont dites cryptogénétiques lorsqu'aucune étiologie ne peut être mise en évidence.
-Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion.

VII. Complications :

1. Hémorragie digestive :
Voir CAT hémorragie digestive
2. Ascite : Chez environ 30% des cirrhotiques,due : HTP et/ ou insuffisance hépatocellulaire

➔ Les complications de l'ascite : Dyspnée, éventrations, hernies et la rupture de l'ombilic , Ascite réfractaire, Infection du liquide d'ascite :
3. Encéphalopathie hépatique : Voir CAT EH

4. Ictère :C'est un ictère mixte à prédominance bilirubine conjuguée Causes multiples mais surtout insuffisance hépatocellulaire.

5. Syndrome hépatorénal (SHR) : Voir CAT SHR
6. Les complications pulmonaires : 3 types :
L'hydrothorax.
L'hypertension porto-pulmonaire : définie par l'association HTAP+HTP
Syndrome hépato-pulmonaire : caractérisé par la triade (Cirrhose + hypoxie artérielle + dilatation diffuse des vaisseaux pulmonaires)
7. CHC : Voir CAT CHC
8. Complications cardiaques :30 à 60% des cirrhotiques développent une augmentation du débit cardiaque et une diminution des résistances vasculaires périphériques
9. Lithiase biliaire
10. ulcère gastrique Est observé chez 10 à 24% des cirrhotique
11. Dénutrion
12. Hyponatrémie du cirrhotique
13. Hypoglycémie
14. Complications infectieuses : infection du liquide d'ascite,pulmonaire,urinaire…

VII. Evolution-Pronostic :

➔ **Evolution** :
-En général en cas de cirrhose compensée, l'incidence annuelle d'une décompensation est de 4% et celle du CHC est de 3%.
-L'incidence annuelle du décès est d'environ 3%.
-Après la survenue d'une première décompensation, l'incidence annuelle du décès est de l'ordre de 10%.
➔ **Pronostic :** Principalement fonctions de la sévérité de la cirrhose et de la poursuite du facteur d'agression.
→La sévérité de la cirrhose peut être évaluée par les scores de **Child-Pugh** et de **MELD.**

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Modérée
Bilirubine (µmol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

La gravité est croissante de 5 à 15 ; pronostic bon lorsque le score va de 5 à 8 (classe A), réservé lorsque le score va de 7 à 9 (classe B) à très sévère, lorsque le score va de 10 à 15 (classe C).

-**Le score de MELD,** plus récent, prend en compte 3 variables : la bilirubine, l'INR, la créatininémie.

-Contrairement au score de Child-Pugh, le score de MELD est un score continu, variant de 6 à 40 points.

-La transplantation est à envisager chez les patients avec un score MELD au-delà de 11 (sauf présence de CHC).

VIII. Traitement :

1.Objectifs :

-Stabiliser l'état du foie

-Eviter / traiter les complications

-Améliorer la survie

2.Moyens et indications :

➔Traitement de la cirrhose :

1. Mesures hygiéno-diététiques :

-Arrêt d'alcool, de tabac, arrêt des médicaments et des drogues illicites.

-Hygiène bucco-dentaire et cutanée.

-Alimentation équilibrée.

-En cas d'excès de poids, une réduction pondérale doit être recherchée, ainsi qu'une normalisation du bilan lipidique et de la glycémie, surtout s'il existe une stéatose hépatique associée.

-La pratique d'une activité physique régulière et adaptée

-Eviction des médicaments hépatotoxiques : aspirine, AINS, Aminosides, adaptation des posologies en fonction du degré IHC autres médicaments

2. Traitement étiologique : En cas de cirrhose compensée, le traitement de la cause réduit fortement l'incidence des complications.

➔ Cirrhose post HVC

➔Cirrhose post HVB

➔Cirrhose alcoolique : Arrêt de l'alcool, En cas d'hépatite alcoolique grave associée, après recherche des contre-indication infectieuses, une corticothérapie (prednisolone, 40 mg/j

pendant 4 semaines) est recommandée.

➔ Stéatohépatite non alcoolique : des mesures destinées à obtenir un contrôle de la surcharge pondérale, du diabète et de la dyslipidémie sont recommandées.

➔ Cholangite biliaire primitive et cholangite sclérosante primitive : Voir CSP/CBP

➔ Hépatite auto-immune : l'association de corticoïdes et d'azathioprine est recommandée lorsque la maladie est active. Au stade de cirrhose, ce traitement a une efficacité limitée.

➔Hémochromatose : déplétion en fer par des saignées.

➔ Maladie de Wilson : chélateurs du cuivre (D-pénicillamine)

3. Prévention du risque d'hémorragie digestive en cas de varices œsophagiennes de (stades 2 ou 3) : Soit bêtabloquants non cardiosélectifs ou ligature endoscopique, avec contrôle endoscopique.

4. Vaccination

➔ Traitement des complications :

- Prise en charge de l'hémorragie digestive et prévention des récidives hémorragiques : Soit bêtabloquants non cardiosélectifs ou ligature endoscopique, avec contrôle endoscopique.
- Prise en charge de la décompensation ascitique : restriction hydrique si hyponatrémie de dilution, diurétiques, antibiothérapie si surinfection du liquide d'ascite.
- Prise en charge de la dénutrition

IX. Surveillance :

➔Examens biologiques :

-Bilirubine totale, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines et γGT, TP, albumine, NFS-plaquettes, créatinine, glycémie à jeun : semestriel.

- Alpha-fœtoprotéine (optionnel) : semestriel.

➔Examens morphologiques :

- Échographie abdominale semestrielle couplée au Doppler hépatique.

-IRM, scanner et éventuellement biopsie dirigée en cas de suspicion de CHC.

➔Endoscopie œso-gastro-duodénale :

*Systématique, Sauf si maladie compensée + l'élasticité < 20kPa et un taux de plaquettes> 150000/mm3 : Très faible risque d'avoir des varices oesophagiennes et ou gastriques qui requièrent une prophylaxie

- Surveillance annuelle de taux de plaquettes + mesures de l'élasticité hépatique
- Dépistage endoscopique seulement si Élasticité> 20kPa ou plaquettes< 150000

*Soit bétabloquants non cardiosélectifs (carvedilol+,propanolol 150mg/ jour, nadolol 80mg/j : posologie à adapter en fonction de la tolérance, maintenue à vie. L'objectif est d'obtenir une réduction de 25% ou diminution de la FC entre 55 et 65 b/min .

*Soit ligature endoscopique avec contrôle endoscopique

*En prévention secondaire : ligature + bétabloquants

Conclusion :

-La cirrhose du foie est une complication de plusieurs hépatopathies chronique dont les hépatites chroniques virales restent les plus fréquentes au Maroc.
-Ses complications sont dominées par les hémorragies digestives et la survenue d'un CHC.
-Sa prise en charge est basée sur : le traitement symptomatique, le traitement étiologique, la surveillance ,le dépistage des complications, et la transplantation hépatique.

Références :

(1). Friedman SL. Liver fibrosis — from bench to bedside. J Hepatol 2003;38(Suppl 1):S38—53.

(2). Shibayama Y, Nakata K. Localization of increased hepatic vas- cular resistance in liver cirrhosis. Hepatology 1985;5:643—8.

(3). Rockey DC, Housset CN, Friedman SL. Activation-dependent contractility of rat hepatic lipocytes in culture and in vivo. J Clin Invest 1993;92:1795—804.

(4).de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. J Hepatol 2000;33:846—52.

(5).Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothe- lial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. Hepatology 1998;28:926—31.

(6).Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase acti- vity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. Gastroenterology 1999;117:1222—8
(7).Pinzani M, Milani S, De Franco R, Grappone C, Caligiuri A, Gen- tilini A, et al. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. Gastroenterology 1996;110:534—48.
(8) .Castera L. Use of elastometry (FibroScan®) for the non-invasive staging of liver fibrosis. Gastroenterol Clin Biol 2007;31:524-30.
(9).Bosch J. Towards the non-invasive diagnosis of cirrhosis: the nuts- cirrhosis connection. J Hepatol 2009;50:4-6.
(10).Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan®) with standard laboratory tests and non-invasive scores. J Hepatol 2009;50:59-68.

Service d'HGE	**HTP : Physiopathologie, causes, diagnostic et traitement**	CHU HASSAN II FES

I. Introduction :

-L'hypertension portale (HTP) est définie par une augmentation de la pression dans le système porte.
-Elle est estimée indirectement par un gradient de pression portocave ou sus- hépatique (GPSH) supérieur à **5 mmHg** [1].
-L'HTP est considérée comme cliniquement significative quand le GPSH est supérieur à **10 mmHg** (seuil à partir duquel les varices œsophagiennes se développent)
-L'HTP est l'une des principales complications de la cirrhose, mais toutes les hépatopathies qui influencent la circulation portale peuvent entraîner une HTP.
-L'HTP joue un rôle important dans le pronostic des cirrhoses en raison de ses complications sévères et fréquentes : **hémorragie digestive** par rupture de varices œsogastriques, **ascite** et **syndrome hépatorénal**.
-Le traitement doit être à la fois symptomatique et étiologique quand cela est possible

II. Physiopathologie :

A.Physiopathologie et mécanismes de l'HTP :

1.Augmentation de la résistance vasculaire intrahépatique :

Des modifications de l'architecture hépatique, une activation des CEF contractiles périsinusoïdales et plusieurs facteurs humoraux agissant au niveau cellulaire (cellules endothéliales, CEF) participent à l'augmentation de la résistance vasculaire intrahépatique et à la diminution du flux sanguin sinusoïdal [2].

➔Modifications architecturales :

-Au cours de la cirrhose, l'augmentation de la résistance vasculaire hépatique est en partie liée au dépôt de fibrose dans l'espace de Disse et à une perte des fenêtres sinusoïdales [3,4]➔Altération des échanges entre le sang et les hépatocytes➔élevation de la vitesse du flux sanguin sinusoidal et des forces de cisaillement [5,6,7]

➔Rôle vasoactif des cellules étoilées du foie :

-Perte de fenestration des C endothéliales qui se dédifférencient avec Transformation des cellules stellaires en myofibroblastes et se comportent comme des cellules contractiles ➔Soumises à différents vasoconstricteurs – endothéline, prostanoïdes, substance P, angiotensine II, arginine vasopressine – ou vasodilatateurs – monoxyde d'azote (NO) [8,9] –, ces cellules modulent la résistance vasculaire hépatique [10].

2. L'augmentation du débit sanguin :

-L'augmentation du débit sanguin porte est le résultat d'une : vasodilatation au niveau des organes du territoire splanchnique drainé par la VP avec une diminution de la résistance à ce niveau et d'où une hypotension artérielle périphérique et une augmentation de l'index cardiaque : c'est le syndrome hyperkinétique [11].
-La diminution de la résistance vasculaire systémique et donc baisse de la pression artériel: est dues à des facteurs humoraux notamment le monoxyde d'azote (NO) [30, 31],On constate alors une activation du système nerveux sympathique, de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone et de la sécrétion de l'hormone anti-diurétique pour maintenir une pression artérielle satisfaisante. Cela conduit à une vasoconstriction, une réention hydrosodée ,une augmentation de la volémie et de l'index cardiaque ➔ce qui aggrave l'HTP.

B- conséquences physiopathologique de l'HTP :

L'HTP constitue un obstacle à l'écoulement du sang dans le système porto-cave, ayant pour conséquence :

- Une accumulation et stase sanguine dans les territoires d'amont : porte, splénique et mésentérique
- Modification de la direction du flux sanguin qui empreinte des voies de dérivation porto-cave contournant l'obstacle
- Ce qui explique : la SPM, les voies de dérivation, la modification du flux, et l'ascite

➔**Rate : SPM congestive :** Responsable d'une destruction des cellules sanguines (séquestration périphérique des cellules sanguines, les plaquettes en premier): hypersplénisme

➔**Développement des voies de dérivation porto-cave :** L'hyperpression portale s'accompagne du développement de voies de dérivations porto systémiques. Ces anastomoses porto caves se développent principalement au niveau de 4 régions :

-**Antérieure**: avec une repérméabilisation de la veine ombilicale normalement occluse après la ligature du cordon ombilical notamment de la circulation collatérale abdominale ;
-**Supérieur** : anastomose entre veine coronaire stomachique et veine azygos. Cela explique le développement des varices œsophagiennes et gastriques
-**Inferieur**: via la veine mésentérique inférieure et les veines rectales à l'origine de varices rectales.
-**Postérieur :** par anastomoses spléno-surrénalo-rénales : varices rénales gauches.

➔**Modification du flux :** qui devient hèpatofuge avec dilatation des veines du système porte à l'écho-doppler

➔**Ascite :** L'ascite liée aussi bien à l'HTP et à l'IHC

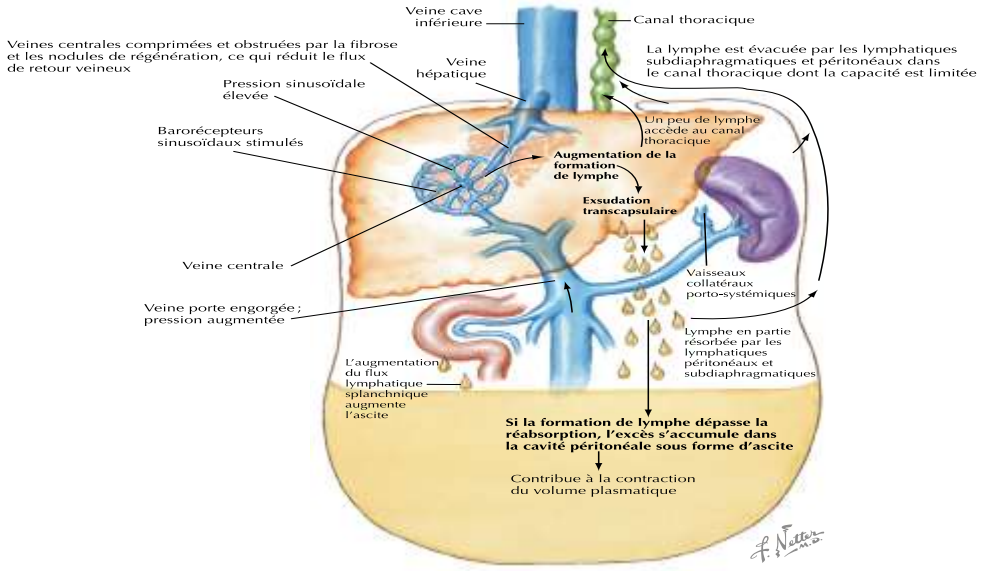


Schéma1 : Montrant la physiopathologie de la formation d'ascite.

➔ **Syndrome hépatorénal :** Au niveau rénal, la vasodilatation artérielle est associée à une stimulation des mécanismes vasoconstricteurs à la fois généraux et locaux, entraînant une rétention d'eau et de sodium. Ces mécanismes physiopathologiques poussés à l'extrême aboutissent au syndrome hépatorénal.

➔ **Syndrome hépatopulmonaire :** Des anomalies vasculaires pulmonaires sont fréquentes chez les patients atteints de cirrhose et peuvent parfois augmenter la morbidité ou la mortalité de cette affection.

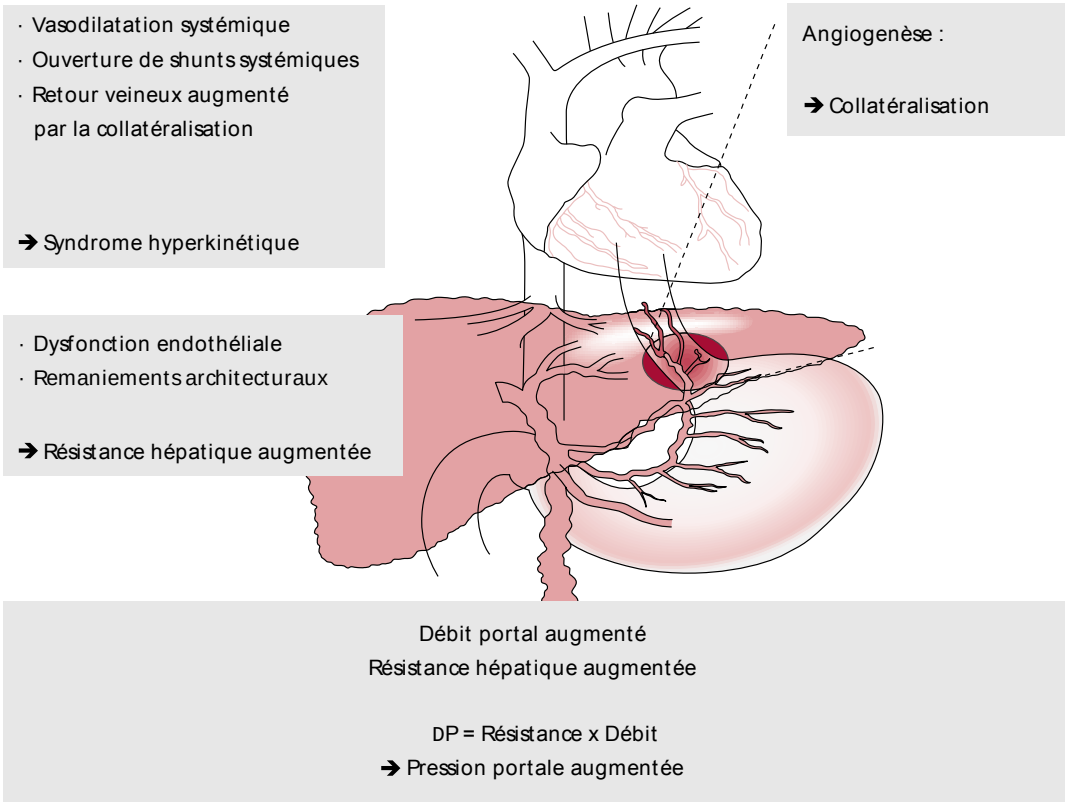


Figure 1 : Modifications hémodynamiques hépatiques, splanchniques et systémiques chez le patient cirrhotique.

III. Diagnostic positif :

1.Clinique :

➔Examen clinique :

Dans les formes évoluées, l'HTP se traduit par des signes cliniques : splénomégalie, circulation veineuse collatérale péri-ombilicale, ascite, voire hémorragie digestive par rupture de varices. Néanmoins, dans la majeure partie des cas, l'HTP est infra-clinique et seuls les examens complémentaires permettent de l'évaluer.

2.Paraclinique :

➔Bilan biologique :

Les anomalies au bilan biologique ne sont pas spécifiques. Une thrombopénie est fréquente, secondaire à l'hypersplénisme. L'ensemble des lignées sanguines peuvent etre touchées, se traduisant par une pancytopénie périphérique.

➔Imagerie :

Les signes **écho-Doppler** suivants peuvent etre trouvés au cours de l'HTP : splénomégalie, ascite, circulation collatérale porto-cave, ralentissement voire inversion du flux porte, dilatation du tronc portal, démodulation du flux dans les veines hépatiques.

L'échographie-Doppler permet également le diagnostic de la cause de l'HTP en cas de thrombose portale ou de thrombose des veines hépatiques.

Le scanner et **l'IRM** sont utiles pour étudier le système veineux portal et cartographier les shunts porto-systèmiques.

➔Endoscopie œsogastroduodénale :

a.varices :

1- œsophage :

-Leur siège : tiers inférieur de l'œsophage ; naissent au niveau de la jonction oeso-gastrique vers le haut jusqu'au niveau de la crosse azygos

-Trois stades :

- Stade I : cordon disparaissant à l'insufflation
- Stade II : varices ne disparaissant pas l'insufflation mais non confluentes
- Stade III : varices confluentes ne disparaissant pas l'insufflation

- Signes rouges= des petits spots vasculaires à la surface des varices
- Le risque hémorragique est lié à : la taille des VO, signes rouges en regard, la sévérité de l'hépatopathie sous jacente.

2 - Estomac :

4 types de varices gastriques :

-Varices oesophago-gastriques (GOV) :

- Type 1 (GOV 1) : varices en prolongement d'un cordon de VO le long de la petite courbure
- Type 2 (GOV2) : varices en prolongement d'un cordon de VO le long de la grande courbure gastrique

-Varices gastriques isolées (IGV) :

-Type 1 (IGV 1) : varice gastrique isolée fundique à distance du cardia ; varice isolée de

-Type 2 (IGV 2) : varice gastrique isolée à distance du fundus (exceptionnelle).

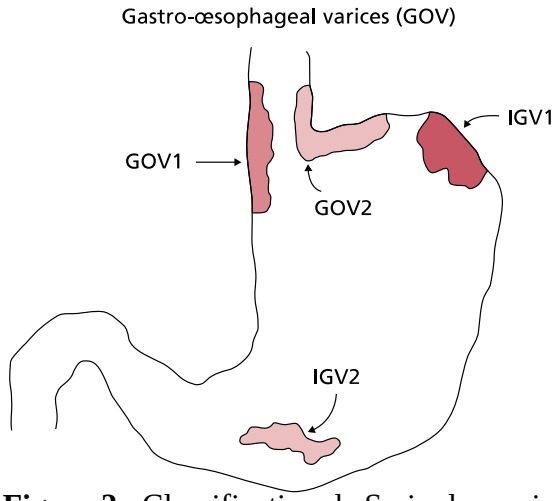


Figure 2 : Classification de Sarin des varices gastriques

b.autres lésions :gastropathie congestive /ectasies vasculaires /ulcères et les érosions …

3- ectopiques : Duodénales, Jéjuno-iléales, colique surtout rectale.

➔**Étude hémodynamique :** n'est pas réalisé en pratique courante

➔**Élastométrie :**

-Les tests de fibrose permettraient d'identifier un sous groupe de patients chez lesquels il n'existe pas d'http cliniquement significative ou de varices oesophagiennes à risque hémorragique `
-Si patient porteur d'hépathopathie+++ :

- 2 mesures, à jeun
- 2 mesures < 10Kpa= exclusion de la maladie hépatique avancée compensée
- Entre 10-15Kpa= nécessite d'autres méthodes pour retenir http : FOGD, mesures de pression....
- > 15Kpa= on retient une hépatopathie chronique avancée compensée

-Le plus important, ces tests nous permettent de classer les maladies en 2 catégories :

- Faible risque d'avoir les VO
- Risque important d'avoir les VO

IV. Étiologies :

Hypertension portale infra-hépatique :

1/ compression extrinsèque de la veine porte :Kc pancréas, Pancréatite chronique,cancer de l'estomac, ADP tuberculeuses, Kyste Hydatique du Foie.

2/ invasion néoplasique CHC+++

3/ Thrombose de la veine porte :

Syndrome myéloproliferatif, Syndrome des anti phospholipides

Déficit en protéine C ou S ou anti thrombine III

Contraceptifs oraux, Hémoglobinurie paroxystique nocturne,

Foyers infectieux dans le territoire de la veine porte (appendicite, colite, crohn)

Phlébite de la veine ombilicale chez le nouveau né

Traumatisme chirurgical de la veine porte.

Hypertension portale intrahépatique

➔Sinusoïdale
-Cirrhoses (quelle que soit l'étiologie)
-Fibrose périsinusoïdale (hypervitaminose A, hépatite alcoolique aiguë, hépatite chronique active, hémochromatose génétique)
-Péliose hépatique
-Maladies hépatiques infiltrantes (amyloïdose, infiltration hépatique par les cellules malignes, mastocytose systémique, hépatites aiguës et hépatites chroniques actives, stéatohépatite aiguë gravidique)
-Fibrose hépatique congénitale
➔Présinusoïdale
-Schistosomiase hépatique
-Hyperplasie nodulaire régénérative
-Cholangite biliaire primitive
-Obstruction biliaire chronique
-Sclérose hépatoportale

-Sarcoïdose hépatique
-Maladie de Rendu-Osler
➔Post-sinusoïdale
-Ingestion d'alcaloïdes de la pyrrolizidine
-Irradiation hépatique
-Substances antinéoplasiques,
-préparation à la greffe de moelle osseuse

Hypertension portale posthépatique
-Syndrome de Budd-Chiari
-Thrombose et malformations de la veine cave inférieure (segment thoracique)
-Diaphragme cave
-Péricardite cnstrictive
-Myocardiopathie congestive sévère

V. Diagnostic différentiel :

- Devant une splénomégalie : infectieuse (sépticemie, parasitaires, virales), hématologiques, tumorales, inflammatoires, maladies de surcharge
- Devant une encéphalopathie : troubles métaboliques, neurologiques, toxiques
- Devant une ascite : tuberculose péritonéale, IC, IR, malabsorption, tumoral
- Devant une hémorragie digestive : autres causes d'hémorragie digestive tel que l'ulcére gastro-duodénale, tumoral

VI. Complications :

Isolées ou association entre elles

A/ hémorragie digestive :

-Mécanisme par rupture des VO le plus souvent = augmentation taille de la varice et pression pariétale + amincissement de la paroi

- ou par gastropathie hypertensive
- Varices ectopiques/ Varices rectales
- Un ulcére gastro-duodénal reste possible comme autre étiologie de l'hémorragie chez un patient porteur d'une HTP

Elle peut être minime et répétée, ou massive et brutale menaçant le pronostic vital (15 -25% de mortalité à 6S)

Le risque hémorragique

- La taille des VO
- Présence de signes rouges
- Importance de l'HTP (Pression >=12 mmHg)
- Troubles de la crase sanguine
- Sévérité de la cirrhose si cause htp, Prise AINS, AAS

B/ Ascite +++ :

Complication fréquente au cours de l'HTP sur cirrhose.

1- Complications mécaniques :

- Dyspnée par compressions diaphragmatique et/ou épanchement pleural = hydrothorax
- Mise en tension d'éventration ou de hernies ombilicales ou inguinales.
- Rupture de l'ombilic.

2- Infection du liquide de l'ascite : Complique surtout les ascites d'origine cirrhotique et peut mettre en jeu le PC vital.

3-Complications pulmonaires :

- ✓ Syndrome hépato pulmonaire : cirrhose, hypoxie artérielle , dilatation des veines pulmonaires
- ✓ Hydrothorax droit
- ✓ Hypertension porto pulmonaire : HTP +HTAP
- ✓ Shunt droit gauche
- ✓ Hypoxémie

4- Syndrome Hépato rénal

C/ Encéphalopathie hépatique : Favorisé par le shunt porto cave.

D/ hypersplénisme

VII. Traitement :

A. Objectifs :

- Traiter l'étiologie
- Prévenir et Traiter les complications
- Surveillance optimale

B. Moyens et indications :

1.Traitement étiologique.

Dès que possible

2.Traitement des complications :

a/ hémorragie digestive par rupture des VO :

Hospitalisation en unité de réanimation hépatologique

Objectifs : Restaurer la volémie ,contrôler le saignement et prévention de la récidive précoce,éviter cascade / autres complications (antibioprophylaxie ,améliorer la survie

Modalités (EASL 2018)

- Mise en condition initiale + 1ère mesures = Instaurer et débuter la prise en charge avant de confirmer endoscopiquement l'origine du saignement +++
  - 2 VVP gros calibres
  - Evaluer le retentissement HD clinique (signe de choc : TA, FC, marbrures…) et biologique (Hb, hte, IRF)
  - Rétablir la volémie : Transfusion si nécessaire avec objectif 8 (sauf cardiaque ou terrain particulier 10), remplissage avec de l'albumine (surtout si ascite)
  - Traitement vasoactif :
    - Induction hypotension portale
    - TTT vasoactif avant LVO : diminue risque de saignement actif au moment FOGD +Facilite le geste LVO
    - Améliore la survie
    - Somatostatine (analogue : sandostatine : 2amp dans 22 cc de SS 9/1000 à passer en SAP à raison de 3cc/H chaque 8h), vasopressine et ses dérivés, octréotide
    - Durée : jusqu'à 5jours

- Prévenir :
  - Encéphalopathie hépatique : lactulose
  - Infection / ATBioprophylaxie :
    - Ceftriaxone (1 g/J) □ CD, sous prophylaxie /quinolone, hôpital + prévalence élevée d'infections bactériennes résistantes aux quinolones
    - Autres situations : quinolone / VO : norfloxacine 400mg/j
- IPP : discuté : si origine ulcéreuse non confirmée et si ascite concomittante (ILA)
- Autres mesures
  - Pas de médicaments néphrotoxiques (aminosides, AINS)
  - Pas de paracenthèse +++
  - Vasodilatateurs et autres hypotenseurs

➢ **Exploration +geste** :

- Endoscopie d'urgence = FOGD le plus tôt possible, dans les 12 h si patient stable sur le plan hémodynamique + geste d'hémostase dès que l'HTP est confirmée

-Au terme de cette prise en charge

- Succès ➔prophylaxie II aire
- Echec / récidive précoce
  - Discuter TIPS (radiologique +++, chirurgical)
  - Peu de données sur intérêt embolisation sélective des collatérales spléno gastro rénales.

b/ Ascite:

1. **Restriction hydrique** controversée ne doit être discutée qu'en cas d'hyponatrémie < 125 mmol/l et enl'absence d'insuffisance rénale.
2. **Régime hyposodé : 2 à 3 g/j**
3. **Diurétiques :**
   a. **Spironolactone :** traitement de première intention, **100mg/j jusqu'à 400mg/j**
   b. **Furosémide :** 40 à 80 mg/j jusqu'à 160mg/l
   c. **Effets secondaires** des diurétiques :

-> surveillance clinique quotidienne biologique hebdomadaire :

- Insuffisance rénale — Encéphalopathie hépatique
- Hyponatrémie — Hypo/Hyperkaliémie
- Crampes musculaires — Gynécomastie

-> Surveillance du traitement par diurétique :

-Clinique : chaque jour : Poids / tour de taille / œdème / Diurèse / TA / EH / DHS

-Biologiques : chaque semaine : Ionogramme sanguin et urinaire ; Fonction rénale

4. **Paracentèses évacuatrices :**

- Indiquées : si ascite tendue avec gène fonctionnelle ou résistance au traitement (régime + diurétiques)

- Entre 2 et 5 litres d'ascite évacuée pas besoin de compensation
- Si > 5litres : Albumine humaine 20% 14g tous les 2litres.

5. **Dérivation péritonéo-jugulaire :**

- Traitement des ascites réfractaires ou récidivantes

6- **Transplantation hépatique :** Traitement de choix l'HTP et de la Cirrhose

Modalités thérapeutiques :

1. **1ère poussée :**

- **Recherche d'un facteur déclenchant :** Apports sodés excessifs / Médicaments favorisants la rétention sodée (AINS/ vasodilatateurs / métoclopramide) / Poussée évolutive de la maladie causale / Hémorragie digestive / Infections /Carcinome hépatocellulaire
- **2 schémas thérapeutiques ?? :**
  - TTT séquentiel : spironolactone 100mg/j → dose max 400mg/j furosémide 40mg/j → dose max 160mg/j
  - TTT combiné : Spironolactone 100mg/j +furosémide 40mg/j

↓ 3 à 4 jours

Dose max spironolactone 400mg/j +furosémide 160mg/j

- Quand arrêter le traitement : **Quand arrêter les diurétiques :**
  - Perte pondérale > 1 Kg/j — Diurèse > 2000 cc/j
  - **EH** — Hypotension importante- DSH
  - Assèchement de l'ascite — **Infection du liquide d'ascite**
  - Insuffisance rénale - Hypo – hyperkaliémie- Hyponatrémie < 120 mEq/l

2. **Ascite réfractaire :**

- Définition : Ascite qui ne peut être éliminé ou récidive rapidement malgré traitement médical.
- Traitement : le seul traitement curatif est la transplantation hépatique.
- Si l'attente d'une **TH** est > 6mois : **TIPS**
- Si l'attente est < 6 mois : **ponctions évacuatrices + expansion volumique**

3. **Infection du liquide d'ascite :** Le traitement est fondé sur l'antibiothérapie :

- Céfotaxime en IVD 1g/6h x 5 à 7jours

  Ou Augmentin 1g/8h x 7jours (1er jour en IV avec relais possible per os)Ou ofloxacine 200mg x 2 /j X 7 jours
- **Perfusion d'albumine** à J1 1,5 g/kg répétée à 1g/kg à J3.
- L'efficacité du traitement est vérifiée à 48 heures par une nouvelle ponction qui doit montrer une diminution d'au moins50% du taux de PNN.
- **Après une première ILA, l'antibiotique recommandé est la norfloxacine (400 mg/24 h)**. Dans cette situation, la **durée dutraitement n'est pas consensuelle (4 à 20 mois).**
- Réévaluer l'éventualité d'une transplantation hépatique. Le pronostic vital après infection spontanée du liquide d'ascite esten effet de 50% environ à 6 mois.

c/ Encéphalopathie hépatique:

-Interdiction des médicaments sédatifs.

-Prévenir systématiquement l'encéphalopathie au cours des hémorragies digestives par l'administration de lactulose ou de lactitol per os ou en lavement.

-Le traitement de la cause déclenchante est essentiel +++

d/ Syndrome hépato-rénal: voir CAT SHR

VII. Prévention des complications :

Prévention de la survenue de l'hémorragie digestive / récidive hémorragique.

Moyens :

-S'assurer du traitement contrôle facteur étiologique

-Surveillance sans traitement

-Bétabloquant : si pas de contre-indication cardiaque ou pulmonaire :

➔Carvedilol(6,25mg *2)(en prophylaxie Iaire , propanolol (80 à 160à mg/J) nadolol

➔Surveillance efficacité : diminution de 25% du débit cardiaque initial ou une FC 55 et 65 bpm

➔Tolérance : pas de bradycardie sévère ni d'hypotension < 90mmHg

➔Arreter les betabloquants : intolérance, hémorragie, infection, sepsis, hyponatrémie< 130 mmol/l, augmentation creatinine >15g/l, dysfonction cardiaque (reprendre après gestion).

➔Présence d'ascite concomittante : n'est pas une contre-indication aux BBNCS/ usage de fortes doses à éviter > 80mg/j/ carvédilol : non (aggravation hypovolémie) / arret si ascite réfractaire

-Ligature des VO Colle/ sclérothérapie

Quand chercher VO :

- Les patients avec une cirrhose compensée mais une contre-indication ou une intolérance aux ß-bloquants doivent avoir une endoscopie de dépistage des VO quand l'élasticité hépatique est ≥ 20 kPa ou quand les plaquettes sont ≤ 150 G/L.

-Les patients qui n'ont pas eu besoin de l'endoscopie de dépistage (critères de Baveno favorables) peuvent être suivis annuellement par élastométrie et numération plaquettaire. Si l'élasticité augmente ≥ 20 kPa ou si la numération plaquettaire diminue (≤ 150 G/L), l'endoscopie de dépistage des VO doit être réalisée.

Tableau I. Rythme de surveillance du dépistage des VO

	Facteur étiologique	Rythme de surveillance endoscopique
Maladie compensée Pas de VO	Contrôlé Pas de comorbidité	3 ans
	Non contrôlé	2 ans
Maladie compensée Petite VO	Contrôlé Pas de comorbidité	2 ans
	Non contrôlé	1 an

Tableau II. Recommandations pour la prévention primaire

Endoscopie	Traitement
Pas de VO	Traitement étiologique Pas de β-bloquant
VO de petite taille Sans signe rouge	Traitement étiologique Peuvent être traités par β-bloquant
VO de petite taille Avec signe rouge Ou Child-Pugh C	Traitement étiologique Peuvent être traités par β-bloquant
VO de grande taille	Traitement étiologique β-bloquant ou ligature
Varices gastriques (IGV1/GOV2)	Traitement étiologique β-bloquant / *encollage endoscopique*

Prophylaxie pré-primaire : pas d'indication au traitement.

Prophylaxie primaire : patient n'as jamais saigné, avec détection de varices à haut risque

➔Indiqué : Varices grade II et III VO grade I + signes rouges et/ ou child B et C ,Varices gastriques

➔Modalités :

- o Bétabloquants en l'absence de contre-indication (ECG systématique)
- o carvédilol en premiére intention à dose progressive

o Alternative en cas de contre-indication ou mauvaise observance thérapeutique : Ligature de VO/ colle VG ; si VO grade I : la surveillance.

➔Mais préférence BBNCS

Prévention secondaire : après un épisode hémorragique BBNCS + ligature L'association réduit le risque de resaignement.

VIII. Pronostic :

Dépend à la fois :

-De la maladie causale

-Des complications propres à l'HTP et la maladie causale.

-Généralement, les HTP par bloc infa-hépatique isole, donc sur foie sain, semblent avoir un meilleur pronostic.

Références :

(1).de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. J Hepatol 2000;33: 846-52.
(2).Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hyperten- sion. Gastroenterology 1998;114:344-51.
(3).Iwakiri Y, Grisham M, Shah V. Vascular biology and pathobiology of the liver: Report of a single-topic symposium. Hepatology 2008;47: 1754-63.
(4).Lee SS, Hadengue A, Girod C, Braillon A, Lebrec D. Reduction of intrahepatic vascular space in the pathogenesis of portal hypertension. In vitro and in vivo studies in the rat. Gastroenterology 1987;93: 157-61.
(5).Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. Hepatology 2002;35: 478-91.
(6).Buga GM, Gold ME, Fukuto JM, Ignarro LJ. Shear stress-induced release of nitric oxide from endothelial cells grown on beads. Hyper- tension 1991;17:187-93.
(7).Ranjan V, Xiao Z, Diamond SL. Constitutive NOS expression in cultured endothelial cells is elevated by fluid shear stress. Am J Physiol 1995;269:H550-H555.
(8).Moore K. Endothelin and vascular function in liver disease. Gut 2004; 53:159-61.
(9).Rockey DC. Hepatic fibrosis, stellate cells, and portal hypertension. Clin Liver Dis 2006;10:459-79 (vii-viii).
(10).Lebrec D, Moreau R. Progress in portal hypertension. Gastroenterol Clin Biol 2009;33:799-810. (11).Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. Hepatology 2006; 43(2suppl1):S121-S131.
(12).Tsai MH, Iwakiri Y, Cadelina G, Sessa WC, Groszmann RJ. Mesenteric vasoconstriction triggers nitric oxide overproduction in the superior mesenteric artery of portal hypertensive rats. Gastroenterology 2003; 125:1452-61.
(13).Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-Tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility. J Clin Invest 1999;104:1223-33.

Conduite à tenir devant une thrombose porte

I. Introduction :

-Une thrombose veineuse portale (TVP) récente est une obstruction cruorique, totale ou partielle, de la veine porte et/ou d'une de ses branches, droite ou gauche, plus ou moins étendue au réseau spléno-mésentérique.
-L'absence de reperméabilisation conduit au développement d'un réseau veineux collatéral porto-porte séquellaire appelé cavernome porte (ou TVP chronique) à partir des plexus paracholédochal et épicholédochal.
-La TVP complique le plus souvent une cirrhose. Dans ce cas, un diagnostic différentiel important est l'envahissement tumoral de la veine porte par un carcinome hépatocellulaire (CHC) [2].
- En dehors de la cirrhose, de multiples facteurs de risque sont identifiés.
La conduite à tenir en cas de thrombose de la veine porte comporte plusieurs étapes :

- Affirmer le diagnostic,
- Tenter de dater la thrombose,
- Faire le diagnostic étiologique
- Proposer un traitement.

II. Physiopathologie de la TVP:

A- Mécanisme de l'obstruction de la veine porte :3 mécanismes d'Obstruction totale ou partielle

- La thrombose :
  - Thrombus cruorique stérile = Thrombophilie et hypercoagulabilité (60%)
  - Ou Thrombus infecté
  - Ou Thrombus par obstruction néoplasique
  - Mécanisme locaux ou généraux ou inconnu
  - Selon la théorie de Virchow, la survenue d'une thrombose vasculaire implique la présence d'un ou plusieurs élément(s) de la triade suivante : hypercoagulabilité, stase veineuse, lésions endothéliales.
- Envahissement de la lumière par une tumeur de voisinage (CHC +++) :peut s'accompagner par une thrombose cruorique
- Constriction de la veine porte par une tumeur de voisinage (pancréas et VB)

B- Conséquences :
-Thrombose porte aigue :

- En amont du thrombus : peu d'effet sur l'intestin tant qu'il n'y a pas d'extension aux arcades veineuses mésentériques (à ce moment-là risque d'ischémie →infarctus mésentérique)
- En aval : pas de retentissement hépatique
- Apparition de quelques veines collatérales porto portes quelques jours =>2 mois après (cavernome) passage à la chronicité

-Thrombose porte chronique :

- En absence de perméabilisation

- La veine thrombosée sera remplacée par une circulation veineuse collatérale porto portale= véritable cavernome portal qui contourne le thrombus
- Veines débutent en amont du thrombus et s'abouchent en aval
- =>compensation pour maintenir l'apport sanguin nécessaire

-Cas particulier TVP Chez le cirrhotique : -La constitution de la TVP résulte d'un déséquilibre entre les protéines anticoagulantes et procoagulantes au cours de la cirrhose. [6] (Tableau 1)

- État favorisant survenue de thrombose : diminution acquise de la protéine C, et élévation du taux de FVIII.
- Ralentissement / inversion du flux portal =>stase sanguine
- Lésions endothéliales préexistantes

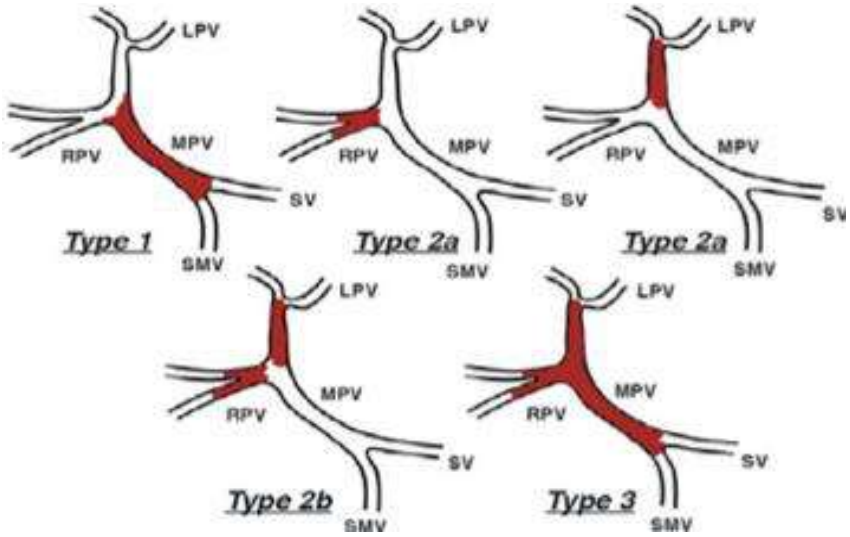
➔Facteurs de risque

- Un âge avancé
- Ancienneté de la cirrhose
- Maladie sévère (cirrhose Child B ou C)
- Antécédents d'hémorragie digestive par rupture de varices œso-gastriques

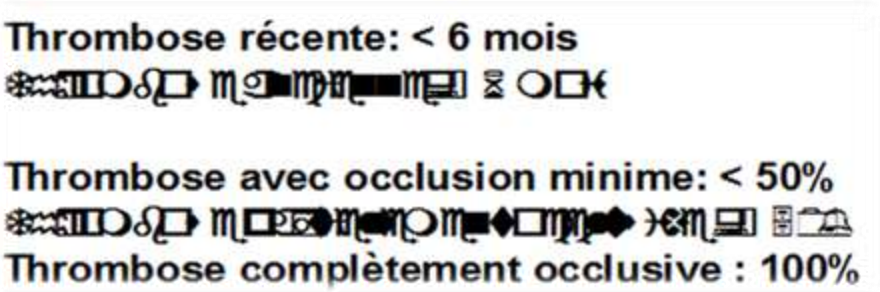
Facteurs anticoagulants	Facteurs procoagulants
Hémostase primaire	
Thrombopénie	**Augmentation du taux de facteur von Willebrand**
Diminution de production de thrombopoïétine	**Diminution du taux d'ADAMTS 13**
Coagulation	
Diminution des facteurs II, V, VII, IX, X, et XI.	**Augmentation du facteur VIII**
Déficit en vitamine K	**Diminution du taux de protéine C, de protéine S, d'antithrombine**
Hypofibrinogénémie	
Fibrinolyse	
Augmentation du taux d'activateur du plasminogène (tPA)	**Diminution du taux de plasminogène**

Tableau 1 : résumant les principaux facteurs intervenant dans la constitution de la TVP au cours de la cirrhose

III. Classifications :



Sarin et al. Gastroenterology 2016 [7]



Northup PG et al. Hepatology 2021,De Franchis et al. J Hepatol 2022 (in press) [8]

VI. En présence de cirrhose :

A/Diagnostic clinique :

-La TVP cruorique est fréquemment asymptomatique et son diagnostic fortuit.
-Les signes cliniques sont aspécifiques à type de :

- ➔ fièvre
- ➔ douleur abdominale
- ➔ nausées et/ou vomissement
- ➔diarrhée parfois sanglante en cas d'extension mésentérique.

- Il faut l'évoquer en cas de complication telle qu'une hémorragie de l'hypertension portale ou la survenue d'une ascite.
-Elle survient plus souvent en cas de cirrhose sévère, **Child B** ou **C de Pugh.**

B/Diagnostic paraclinique :

1-Echo-doppler :

-*L'échographie doppler* est l'examen de référence pour la détection de la TVP [1].
-Cette détection se fait en même temps que le dépistage du CHC, tous les 6 mois.
-Sa sensibilité est de 88-98 % pour les TVP complètes, mais est moins bonne pour les TVP partielles (50 %), spléniques ou mésentériques. Sa spécificité est de 80-100 %.

2- scanner Abdominal :

-En quatre temps (sans injection, artériel, portal précoce et tardif) doit confirmer le diagnostic de TVP [1].
-Permet de mettre en évidence les caractéristiques de la dysmorphie hépatique
-Le caractère spontanément hyperdense du thrombus riche en protéines est en faveur d'une TVP cruorique récente [2].
-Ecarter le diagnostic différentiel : l'envahissement tumoral de la VP caractérisé par une hyper- artérialisation du thrombus et un élargissement du diamètre de la veine porte [3,4].

3-L'imagerie par résonnance magnétique (IRM)
-L'association de 2 des 3 critères proposés par Sandrasegaran et al [5] (diamètre tumoral > 5 cm, distance tumeur- thrombus < 2 cm, prise de contraste à la phase artérielle au niveau de la TVP), a une sensibilité et une spécificité proches de celles de l'échographie de contraste pour le diagnostic d'envahissement tumoral de la veine porte.

En cas de doute, l'élévation de l'alphafœto-protéine peut orienter vers une origine tumorale ou une biopsie du thrombus peut être envisagée.

V. Traitement :

A/ Indications : [9]
On traite la TVP chez le patient cirrhotique si :
-TVP symptomatique quelle que soit l'extension
-TVP récente (< 6 mois),complète ou partielle (> 50%)
-Patients inscrits sur liste de transplantation hépatique (TH)
-Patients candidats potentiels à une TH quels que soient le degré et l'extension de la thrombose

B/Quels anticoagulants : [10]

-HBPM initialement :

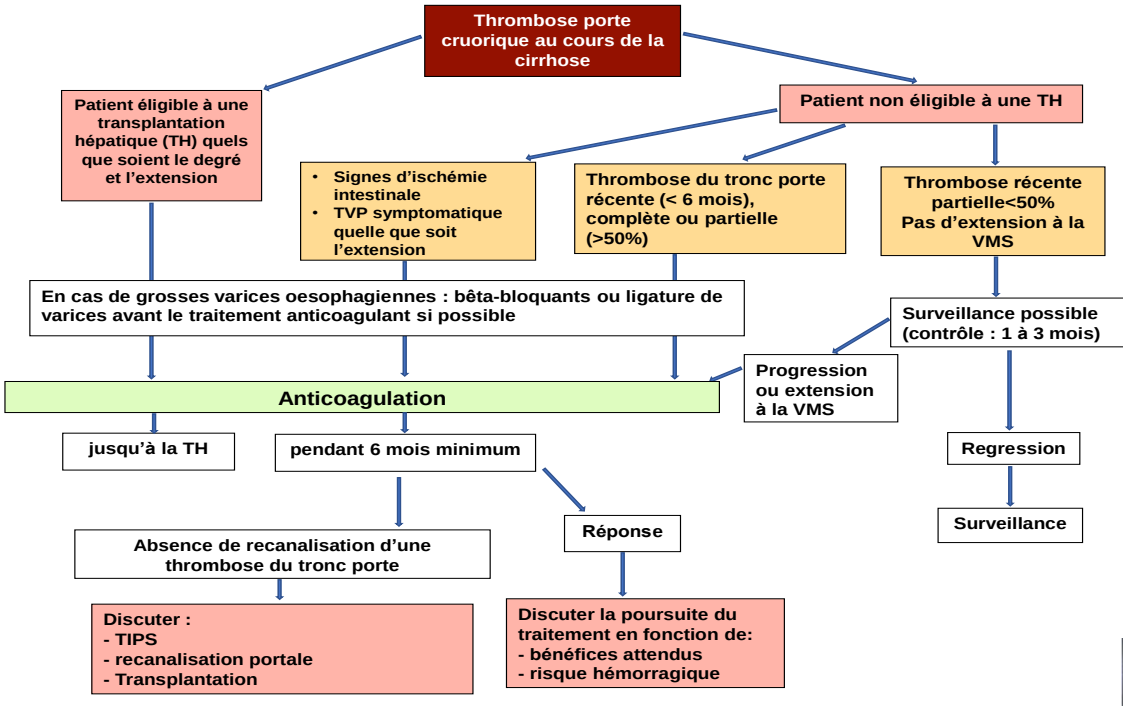
➔Si insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/mn) : héparine calcique.
➔Pas de surveillance de l'activité anti-Xa :
- Difficulté d'interprétation du fait de la cirrhose
- Risque en cas d'ajustement

➔Surveillance des plaquettes : risque de thrombopénie à l'héparine possible

-Relais par **AVK** (coumadine) lorsque cela est possible :
➔ Objectif INR:2-3
- **AOD** possibles si **Child-Pugh A**

C/Durée de l'anticoagulation : [11]

-Patients inscrit sur la liste de la TH : jusqu'à la TH
-Autres patients : Au moins 6 mois
-En cas de thrombophilie (rare) : traitement au long cours
-Pas de thrombophilie : discuter la poursuite au cas par cas, peser périodiquement le rapport bénéfices /risques
-Récidive après repérméabilisation complète: 38%



Arbre décisionnel résumant la conduite à tenir devant une thrombose porte chez le patient cirrhotique

VI. En absence de cirrhose :

A/Diagnostic positif :

-La TVP cruorique récente sans cirrhose est fréquemment symptomatique.
- La majorité des patients présente une douleur abdominale aiguë dont l'intensité peut varier expliquant que le diagnostic puisse être fait tardivement et fortuitement au stade de cavernome [12].
-Une ascite radiologique est présente chez la moitié des patients.
-La complication la plus redoutable est : L'ischémie mésentérique
-Les tests hépatiques sont perturbés.

-Un syndrome inflammatoire systémique.
-Une biopsie hépatique doit être envisagée en cas de suspicion de maladie hépatique chronique (maladie vasculaire porto-sinusoïdale).

B/Diagnostic paraclinique :

1/Echo-doppler :

-L'échographie doppler est souvent faite en première intention pour explorer une douleur abdominale. En cas de TVP aiguë, un thrombus hyper ou anéchogène peut être vu au stade très précoce. Les signes en faveur d'une TVP chronique sont un réseau de dérivations collatérales.

2/ Scanner abdominal :

-En quatre temps est l'examen de référence dans ce contexte.
-Le radiologue doit être informé de la suspicion diagnostique.
- Interet :

- Diagnostic positif de la TVP aiguë : chercher des signes en faveur du caractère aigue (ou chronique) et apprécier l'extension intrahépatique, mésentérique et splénique de la thrombose
- Diagnostic étiologique : chercher une cause locale comme un foyer infectieux ou une tumeur
- Diagnostic des complications : chercher des signes évocateurs de la complication principale qu'est l'ischémie mésentérique.
- Evaluer l'état du foie : hépatopathie sous jacente , signes d'HTP

3/ Cholangio-IRM :

-Utile en cas de suspicion de cholangiopathie portale. Cette atteinte, due à la compression ou l'ischémie des voies biliaires
-Elle peut apparaitre dans les 6 à 12 mois après une thrombose porte aiguë et peut se manifester par une cholestase biologique. Des nodules de type « HNF-like » sont fréquemment trouvés [13].

C/Bilan étiologique :

-La recherche d'une thrombophilie doit être systématique.
-Une cause locale est recherchée sur le scanner initial et par la réalisation à distance d'une colonoscopie.
-En absence de cause évidente, Une biopsie hépatique permet de mettre en évidence une maladie porto- sinusoïdale dans environ 20 % des cas, en particulier si les tests hépatiques sont modifiés ou si le foie est dysmorphique à l'imagerie.

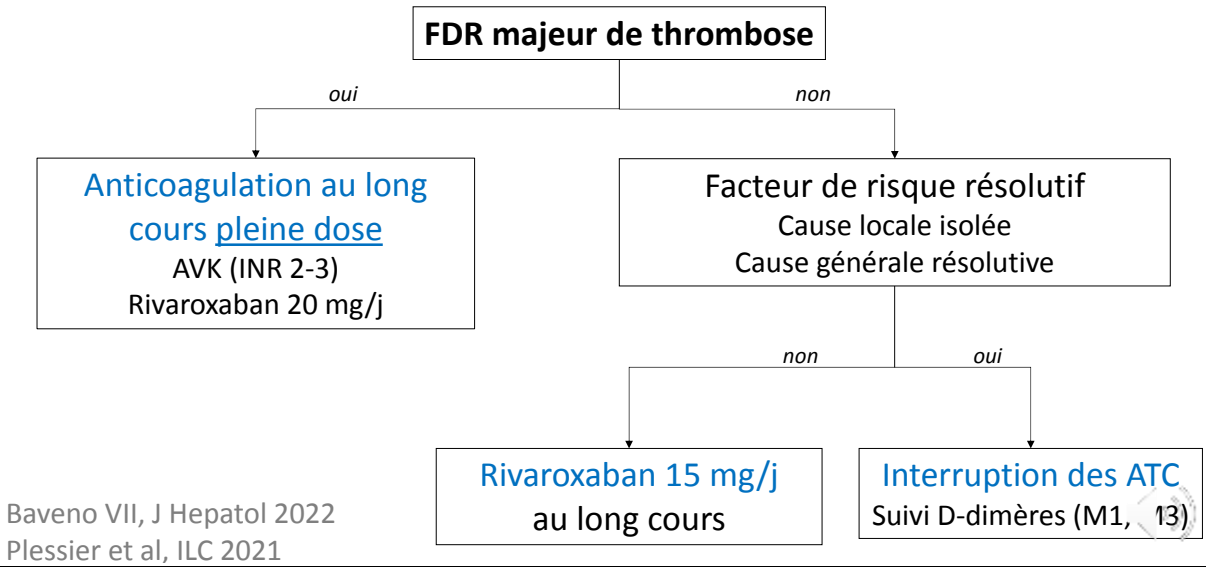
V-Traitement :

➔Thrombose récente :

-Anticoagulation en urgence : HBPM
-HNF à éviter : risque de thrombopénie induite à l'héparine difficile à équilibrer
-Relais par anticoagulation orale 6 mois minimum AVK (INR entre 2 et 3) ou Anticoagulants oraux directs

➔Thrombose chronique :

- Les Facteurs de risques majeur de thrombose :
  →Syndrome mélo-prolifératif
  → Hémoglobinurie paroxystique nocturne
  →Maladie de Behcet
  →Syndrome des anti-phospholipides
  →ATCD personnel ou familial au 1er degré de TVP spontanée



Baveno VII, J Hepatol 2022
Plessier et al, ILC 2021

Conclusion :

- Au cours de la cirrhose, le risque thrombotique est parfois supérieur au risque hémorragique. Le risque de thrombose de la veine porte augmente avec la sévérité de l'hypertension portale et de l'insuffisance hépatocellulaire.
-Au cours de la cirrhose, le traitement de la thrombose splanchnique aiguë est indiqué chez un patient ayant un projet de transplantation hépatique (TH). Chez les non candidats à la TH, il est indiqué en cas de thrombose récente avec extension à la veine mésentérique supérieure en particulier en cas de signes d'ischémie intestinale.
-Le traitement débute habituellement par une HBPM, relayée rapidement par un AVK. Les anticoagulants oraux directs peuvent être prescrits lorsque la cirrhose est classée stade A de Child-Pugh.
-En cas d'hypertension portale non cirrhotique associée à une thrombose portale, une thrombophilie est le plus souvent en cause et justifie d'un traitement anticoagulant au long cours.
-Le traitement des varices oesophagiennes doit précéder si possible l'introduction du traitement anticoagulant. Il ne semble pas exister d'augmentation significative du risque hémorragique en cas de ligature sous traitement par AVK ou HBPM.

Dr. DEHOU LOUBNA

Abréviations :

TVP : Thrombose veineuse portale
CHC : Carcinome hépato-cellulaire
HBPM : Héparine à bas poids moléculaire
AVK : Anti-vitamine K
AOD : Anticogulants oraux directs
ATCD : Antécédants
TH : Transplantation hépatique

Références :

(1). EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. J Hepatol. 2016 Jan;64(1):179-202.
(2). Berzigotti A, García-Criado A, Darnell A, García-Pagán JC. Imaging in clinical decision-making for portal vein thrombosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 May;11(5):308-16.
(3).Tublin ME, Dodd III GD, Baron RL. Benign and Malignant Portal Vein Thrombosis: Differentiation by CT Characteristics. AJR. 1997;168:719-23.
(4). Rossi S, Ghittoni G, Ravetta V, Torello Viera F, Rosa L, Serassi M et al. Contrast-enhanced ultrasonography and spiral computed tomography in the detection and characterization of portal vein thrombosis compli- cating hepatocellular carcinoma.Eur Radiol. 2008;18:1749-56.
(5). Sandrasegaran K, Tahir B, Nutakki K, Akisik FM, Bodanapally, Tann M et al. Usefulness of conventional MRI sequences and dif- fusion-weighted imaging in differentiating malignant from benign portal vein thrombus in cirrhotic patients. AJR. 2013;201:1211-19.
(6).Tripodi et al. N Engl J Med 2011 Turco et al. J HEP Rep 2019
(7). Sarin et al. Gastroenterology 2016.
(8).Northup PG et al. Hepatology 2021,De Franchis et al. J Hepatol 2022 (in press)
(9). De Franchis et al. Baveno VII- Reniewing consensus in portal hypertension J Hepatol 2022 (in press)
(10).Bechmann et al. Liver Int 2011,Senzolo et al. J Hepatol 2021 ,De Franchis et al. J Hepatol 2022 (in press)
(11).Delgado et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2012 ,De Franchis et al. J Hepatol 2022 (in press)
(12).Plessier A, Darwish MS, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, *et al*. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter fol- low-up study. Hepatology 2010;51:210-218.
(13). Marin D, Galluzzo A, Plessier A, Brancatelli G, Valla D, Vilgrain V. Focal nodular hyper- plasia-like lesions in patients with cavernous transformation of the portal vein: prevalence, MR findings and natural history. Eur. Radiol. 2011;21:2074–2082.

I. Introduction :

-Le SHR est une maladie fréquente représentant environ un tiers des AKI (IRA) chez les patients cirrhotiques décompensés hospitalisés pour une complication de la pathologie hépatique
-Il peut se développer spontanément, mais souvent il est secondaire à des facteurs déclenchants.
-Le diagnostic positif repose sur des critères clinico-biologiques bien établis.
-La transplantation hépatique est le traitement de choix.
-Le pronostic très sévère de cette complication de la cirrhose impose d'en connaitre les facteurs déclenchants, de les prévenir et de les traiter précocement.

II. Physiopathologie : [1,2,3]

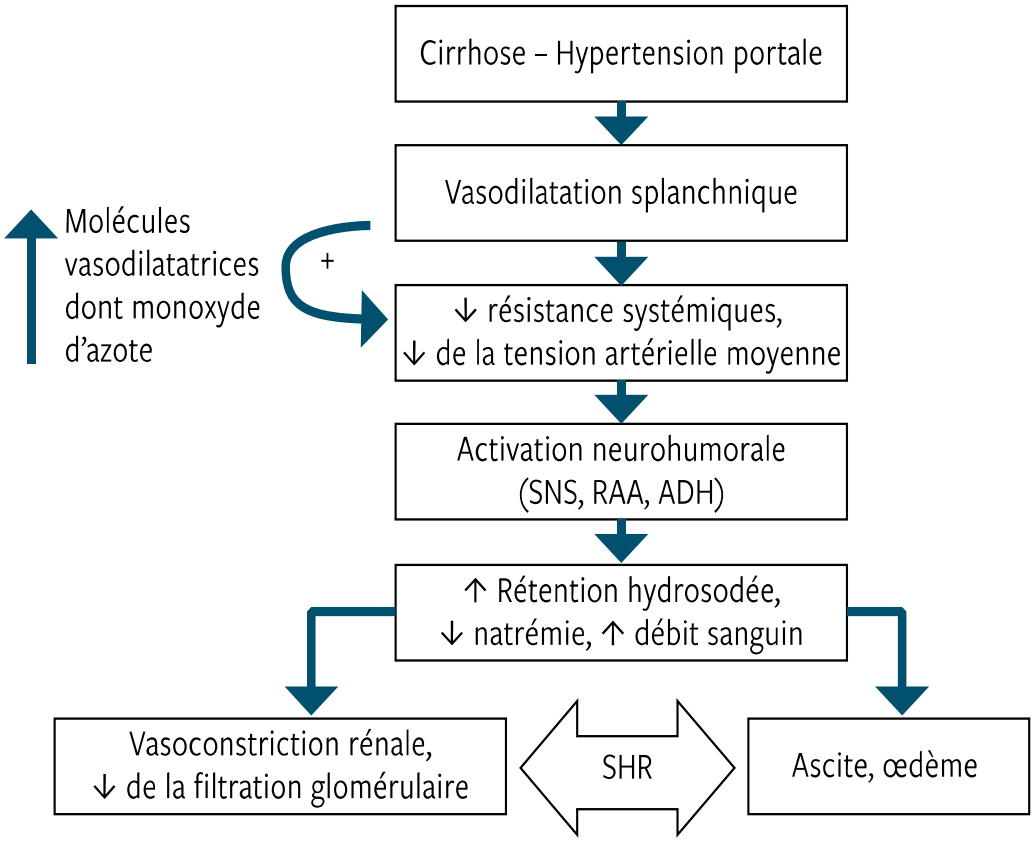
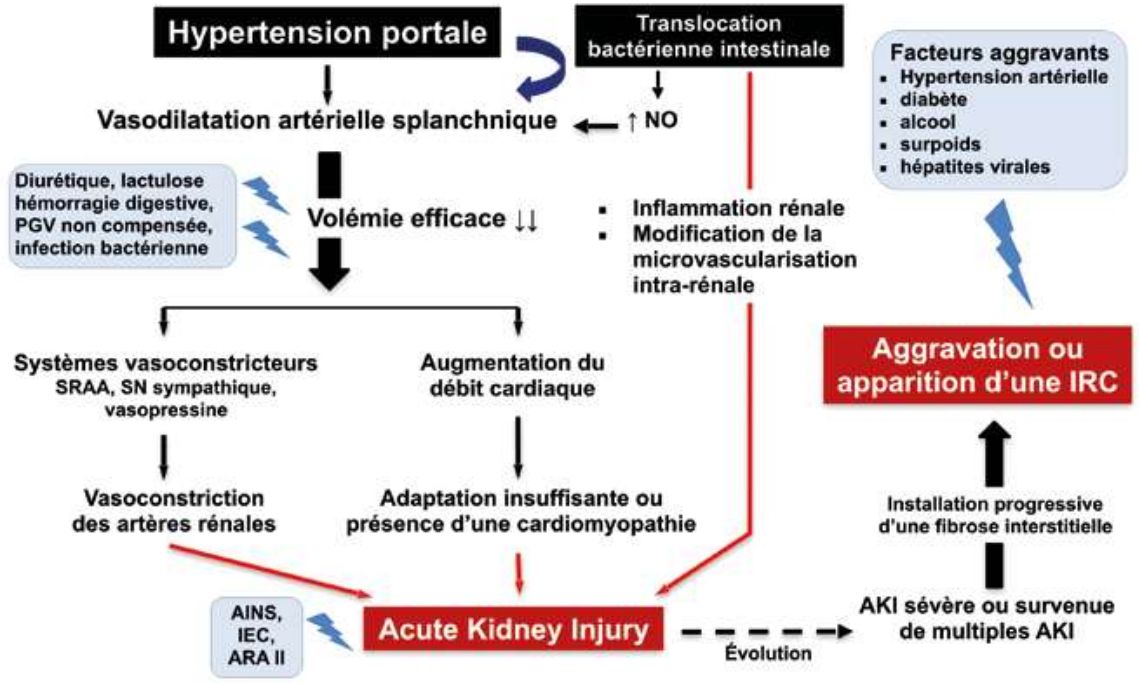


Schéma1 : Résumant les differentes facteurs intervenant dans la physiopathologie du SHR.

Figure 1 : principaux mécanismes physiopathologiques contribuant à l'aggravation de la fonction rénale au cours de la cirrhose (figure adaptée d'après Francoz C *et al.* [27].)



Les encadrés bleus correspondent aux facteurs précipitants ou aggravants de l'insuffisance rénale. AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ARA II, antagonistes du récepteur 1 de l'angiotensine II ; IEC, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; IRC, insuffisance rénale chronique ; NO, monoxyde d'azote ; PGV, paracentèses de grand volume ; SN, système nerveux ; SRAA, système rénine-angiotensine-aldostérone.

→ **La figure 1** : Résume les principaux mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'IRA du patient cirrhotique.

III. Conduite à tenir diagnostique:

Devant une IRA chez un cirrhotique avec ascite il faut établir le diagnostic positif du SHR, connaitre son type et chercher ses facteurs déclenchants.

1. Diagnostic positif :

a. L'interrogatoire : est une étape primordiale. Il doit être minutieux et rechercher :

- Des antécédents personnels et familiaux.
- L'étiologie de l'hépatopathie chronique.
- Une exposition récente à des traitements médicamenteux néphrotoxiques ou à des produits de contraste radiologique.
- La notion d'une extériorisation (hémorragie, vomissements, diarrhée).
- La notion d'hématurie macroscopique.

b. L'examen clinique : doit chercher :

- Constantes vitales :
    - Peuvent révéler un état de choc.

- L'hyperthermie ou l'hypothermie orientent vers une infection.

- L'apparition d'une hypertension artérielle, inhabituelle dans la cirrhose, suggère une glomérulonéphrite.

- La diurèse : une anurie suggèrera plus une atteinte post-rénale.
- Un purpura, des arthralgies, un syndrome de Raynaud ou des ulcères des membres inférieurs orientent vers une néphropathie cryoglobulinémique.

c. Le bilan sanguin :

- Fonction rénale : créatininémie avec calcul de débit de filtration glomérulaire.
- NFS : Anémie,ou hyperleucocytose (infection).
- CRP : à la recherche de sepsis
- Recherche de cryoglobulines sériques si contexte clinique surtout si cirrhose post virale C.

d. L'analyse des urines : à la recherche d'une hématurie, protéinurie de 24h,ECBU

e. L'échographie vésico-rénale: pour éliminer une obstruction.

f. La ponction biopsie rénale : le plus souvent elle n'est pas nécessaire au diagnostic, et doit être réalisée par voie transjugulaire vu les troubles d'hémostase fréquents chez les cirrhotiques décompensés.

2. Critères diagnostiques:

-Le diagnostic et l'évaluation de la sévérité de l'IRA, classée en trois stades de gravité croissante, repose désormais sur une nouvelle classification (Table 1) [1]

Définition de l'insuffisance rénale aiguë	Augmentation de la créatininémie ≥ 0,3 mg/dL (26,5 µmol/L) dans les 48 heures suivant l'admission ou > 1,5 fois la créatininémie basale mesurée dans les 7 jours précédents
Stade 1 Stade 1A Stade 1B	Augmentation de la créatininémie ≥ 0,3 mg/dL (26,5 µmol/L) ou > 1,5 à 2 fois la créatininémie basale Créatininémie au diagnostic < 15 mg/L (133 µmol/L) Créatininémie au diagnostic ≥ 15 mg/L (133 µmol/L)
Stade 2	Augmentation de la créatininémie > 2 à 3 fois la créatininémie basale
Stade 3	Augmentation de la créatininémie > 3 fois la créatininémie basale ou ≥ 40 mg/L (354 µmol/L) ou début d'épuration extra-rénale

Tableau 1 : Classification modifiée de l'insuffisance rénale aiguë chez les patients atteints de cirrhose, d'après Angeli P et al. [4]

-Dans la nouvelle classification de l'IRA, le terme SHR-1 a été abandonné et le SHR fait partie intégrante des IRA (il porte alors l'acronyme « HRS-AKI » pour « hepatorenal syndrome-AKI »).
-Les nouveaux critères définissant le SHR (Table 2) ont fait disparaître la notion de seuil de créatininémie, permettant ainsi d'identifier et de traiter plus précocement ces patients.

Présence d'une cirrhose avec ascite
Diagnostic d'une IRA selon les critères du Club International de l'Ascite (cf. Table 1)
Absence de choc
Absence de réponse au remplissage deux jours de suite par albumine (1 g/kg) et après arrêt des diurétiques
Absence d'utilisation récente de produits néphrotoxiques (AINS, aminosides, agent de contraste iodé, etc.)
Absence de néphropathie organique définie par : - Protéinurie/24 h < 500 mg - Hématurie < 50 globules rouges / champ
Absence d'une IRA post-rénale - Pas d'obstacle sur les voies urinaires à l'échographie

Tableau 2 : Critères diagnostiques du syndrome hépatorénal associé à l'insuffisance rénale aiguë

4.Facteurs déclenchants :

-Les facteurs précipitants de l'IRA [20] sont essentiellement représentés par :
➔Les infections bactériennes (surtout l'infection spontanée du liquide d'ascite).
➔Les hémorragies digestives.
➔Les ponctions d'ascite de grand volume (> 4-5 litres) en l'absence de compensation par l'administration d'albumine.
➔Une diurèse excessive induite par les diurétiques ou une diarrhée associée à la prise de lactulose peuvent aussi être à l'origine de l'IRA.
-Il est important de noter que l'existence d'une maladie rénale chronique sous-jacente augmente le risque de survenue d'une IRA et, qu'à l'inverse, la répétition d'épisodes d'IRA et/ou la survenue d'une IRA sévère augmente le risque de développer une maladie rénale chronique.

4. Diagnostic différentiel : Toutes les autres causes d'IRA.

- **Glomérulonéphrites ou vascularites** : Présence d'anomalies du sédiment urinaire : protéinurie, hématurie (interêt de la PBR).
- **Nécrose tubulaire aigue** : Notion de prise de médicament néphrotoxique (aminosides), sepsis, hémorragie.
- **Autres causes d'IRA fonctionnelle** : Déshydratation (vomissements, diarrhée), hémorragie, prise d'AINS.

III. Traitement :

1/Principes généraux :

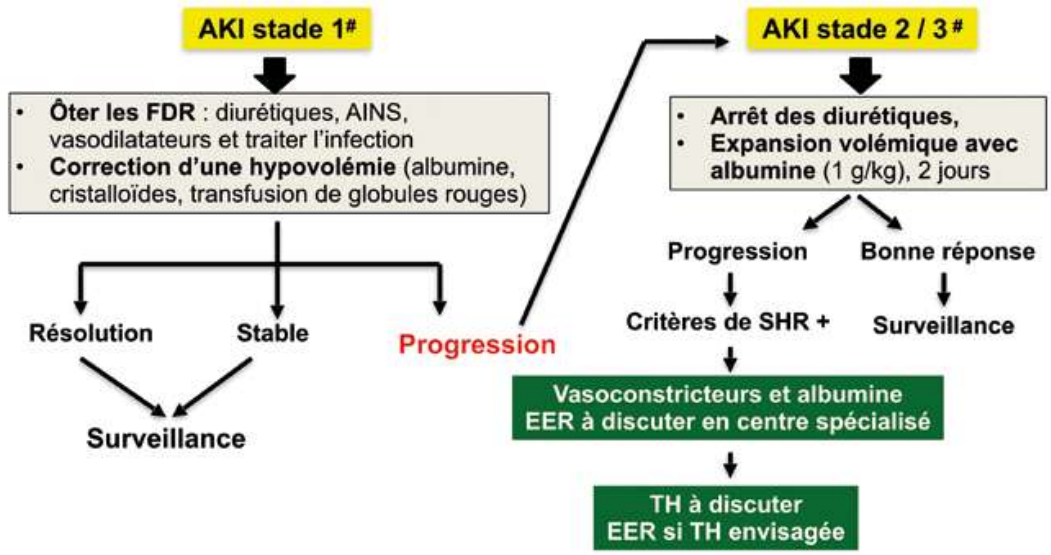
a) Éviction des médicaments susceptibles d'aggraver l'hypovolémie (les bêta-bloquants peuvent être arrêtés transitoirement) ou la fonction rénale (diurétiques surtout, anti-inflammatoires non stéroïdiens, vasodilatateurs) ;

b) Expansion volémique par des cristalloïdes, albumine et transfusion de globules rouges selon les besoins ;

c) Recherche d'une infection bactérienne débutante et la traiter sans délai.

➔La prise en charge de l'IRA est guidée par le stade de l'IRA, indépendamment de la cause. Conformément au nouvel algorithme (Figure 2),

Figure 2 : algorithme de prise en charge de l'IRA chez le patient cirrhotique (figure adaptée selon Angeli P *et al* [*1*])



: voir table 1 pour la définition des stades d'insuffisance rénale aiguë (ou « AKI »).
AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; AKI, acute kidney injury ; EER, épuration extra-rénale ; FDR, facteurs de risque ; SHR, syndrome hépatorénal ; TH, transplantation hépatique

1- Traitement médical : vasoconstricteurs et albumine :

Les vasoconstricteurs sont administrés dans un but de contrer la vasodilatation splanchnique. Ils sont associés, dans la plupart des cas, à un remplissage vasculaire par de l'albumine. Ils peuvent induire des complications cardiovasculaires et ischémiques ce qui impose une surveillance étroite

-Terlipressine : Dose : 0.5 à 2 mg/4H pendant 7 à 14 jours. (Elle peut être administrée par bolus intraveineux (0,5 à 1 mg × 4–6/j jusqu'à 2 mg × 4–6/j) ou en perfusion continue avec une dose de départ de 2 mg/24 h pouvant être majorée jusqu'à 12 mg/j en cas d'absence de réponse)

- Permet une diminution de la créatinine sérique dans environ 35% des patients. Son effet sur la survie n'a pas été démontrer.
- Effets secondaires : la diarrhée ou des événements cardiovasculaires tels qu'une ischémie mésentérique ou un œdème aigu pulmonaire (OAP)
- Les travaux les plus récents suggèrent que le taux d'amélioration de la fonction rénale (que la réponse soit complète ou partielle) varie de 64 à 76 % [31, 32].

➔Associée à la terlipressine, l'albumine est prescrite à la dose de 20-40 g/jr. La mesure de la pression veineuse centrale reste un élément de surveillance intéressant permettant de guider au mieux la stratégie thérapeutique ; ainsi, une pression veineuse centrale > 15 mmHg autorise la suspension (au moins temporaire) des perfusions d'albumine.

-Autres : noradrénaline e 0,5 mg/h jusqu'à 3 mg/h associée à l'utilisation d'albumine La posologie de la noradrénaline était augmentée progressivement pour atteindre une majoration de la pression artérielle moyenne de 10 mmHg ou une augmentation de la diurèse à plus de 200 ml et l'association midodrine et octréotide (7,5 mg/8 h à 12,5 mg/8 h de midodrine et 100 µg/8 h à 200 µg/8 h d'octréotide) semblent également efficaces Cette association est toutefois moins efficace que le traitement de référence et n'est donc pas à proposer en première intention.

2-Épuration extrarénale (EER) :

-Malgré un pronostic très péjoratif, les experts ont estimé que l'EER dans le cadre d'une AKI chez un patient cirrhotique n'est pas contre-indiquée à condition que celle-ci soit de courte durée et intégrée dans un projet thérapeutique tel qu'une TH et/ou dans le contexte d'un facteur déclenchant réversible sous traitement comme un sepsis
-Les indications d'EER sont les mêmes que pour les autres causes d'IRA dans la population générale et principalement en cas de signe de gravité : acidose métabolique sévère, hyperkaliémie menaçante, anasarque avec OAP
-Une EER de durée prolongée avant transplantation est un facteur prédictif d'absence de normalisation de la fonction rénale après transplantation
-Si une EER est indiquée, elle pourra être discutée au cas par cas selon le pronostic du patient évalué par un score de défaillance d'organes (détaillé dans le paragraphe suivant) et d'autres paramètres (réversibilité de la pathologie rénale, âge, comorbidités, volonté du patient)

3- Dialyse extracorporelle à l'albumine = MARS :

-Un système de dialyse ayant la particularité d'utiliser un dialysat enrichi en albumine, ce qui pourrait aider à épurer certaines substances liées à l'albumine surtout les cytokines pro-inflammatoires.
-Il semble améliorer la fonction rénale en attendant la transplantation hépatique.

4- Shunt intra-hépatique porto-systémique (TIPS) :

Deux études de faible effectif observaient que le TIPS diminuait l'activation des systèmes vasoconstricteurs endogènes et améliorait la fonction rénale chez environ 60 % des patients avec un SHR [38, 39]; toutefois, ces études excluaient les patients ayant des contre-indications habituelles au TIPS : bilirubinémie > 5 mg/dl (85 µmol/l), score de Child-Pugh ≥ 12 ou présence d'une encéphalopathie. En pratique, le TIPS ne semble donc pas recommandé car le rationnel scientifique est limité et la faisabilité de cette procédure reste difficile en routine.

5-Transplantation hépatique :

La TH est le traitement de choix pour les patients ayant un SHR car le pronostic de ces patients est mauvais, même en cas de réponse au traite- ment médical. Classiquement, le SHR est réversible après une TH isolée.

6-Traitement préventif :

a/Ponction de plus de 5 litres du liquide d'ascite induit le plus souvent en absence d'une compensation par albumine à un dysfonctionnement rénal d'où l'intert de perfusion d'albumine à dose de 8g/litre.
b/En cas d'infection spontanée de liquide d'ascite (ILA), l'administration d'albumine (1,5 g/kg à J1 et 1 g/kg à J3) conjointement à l'antibiothérapie réduit significativement le risque de survenue d'une insuffisance rénale.
c/Une antibioprophylaxie empirique est recommandée chez les patients cirrhotiques ayant une hémorragie digestive pour prévenir les risques d'infection bactérienne et de re-saignement qui peuvent entraîner une IRA.

IV-Pronostic :

Le pronostic à court terme est variable selon les études, mais est meilleur chez les patients répondeurs au traitement médical avec par exemple une survie à trois mois de 70 contre 41 % dans l'étude de Cavallin et al. Cependant, même en cas de réponse complète, la mortalité reste élevée du fait de la sévérité de la cirrhose sous-jacente sur laquelle le traitement du SHR n'a pas d'impact. En conséquence, indépendamment de la réponse au traitement médical, la survenue d'un SHR devra faire discuter le transfert du patient vers un centre de TH.

Conclusion :

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë est fréquente au cours de la cirrhose et nécessite un diagnostic et un traitement rapide pour améliorer le pronostic de ces patients. L'utilisation de biomarqueurs d'atteinte tubulaire pourrait permettre dans un avenir proche de discerner l'IRA en lien avec un SHR (HRS-AKI) de l'IRA associée à la NTA. Des traitements alternatifs mériteraient d'être développés dans le SHR car seulement 50 % des patients répondent au traitement terlipressine-albumine.

Abréviations :

IRA : insuffisance rénale aigue
SHR :Syndrome hépato-rénal
SRAA : Systéme rénine angiotensine-aldostérone
NTA : Nécrose tubulaire aigue
TH :Transplantation hépatique

Références :

(1). Laffi G, La Villa G, Pinzani M, *et al*. Arachidonic acid derivatives and renal function in liver cirrhosis. Semin Nephrol 1997 ;17 :530-48.
(2).Wong F, Villamil A, Angeli P, et al. The mid- term outcome in patients with decompen- sated cirrhosis and diastolic dysfunction. Hepatology 2012;56:946A.
(3).Shah N, Mohamed FE, Jover-Cobos M, et al. Increased renal expression and uri- nary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. Liver Int 2013;33:398-409.
(4). European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines for the management of patients with decom- pensated cirrhosis. J Hepatol 2018; 69:406- 460.

(5). Israelsen M, Krag A, Allegretti AS, et al. Terlipressin versus other vasoac- tive drugs for hepatorenal syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;9:CD011532.
(6). Cavallin M, Piano S, Romano A, et al. Terlipressin given by continuous intrave- nous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: A randomized controlled study. Hepatology 2016;63:983–92.

I. Introduction :

- Le carcinome hépatocellulaire (CHC) ou **carcinome primitif du foie** est une **tumeur épithéliale maligne développée à partir des cellules parenchymateuses hépatiques.**
- Le CHC est :
  - **De loin le plus fréquent des cancers primitifs du foie (80 à 90%)**.
  - 6ème cancer le plus fréquent dans le monde (le cinquième cancer chez l'homme et le huitième chez la femme)
  - Il représente la quatrième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon et le cancer de l'estomac.
- Dans **plus de 90%** des cas, il survient **sur un foie de cirrhose principalement post virale B et C** expliquant ainsi son **pronostic sombre.**
- **Intérêt du dépistage chez les sujets à risques** permettant un traitement précoce et efficace.
- Les progrès thérapeutiques actuels sont dominés par les **avancées du traitement percutané.**

II. Epidémiologie :

1/ Incidence / Prévalence :

- Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente le cancer primitif du foie le plus fréquent (90% des tumeurs primitives malignes hépatiques, très loin devant le cholangio-carcinome et l'angiosarcome).
- Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) : 6 ème cancer le plus fréquent au monde,il constitue la 4 eme cause de mortalité par cancer [1].
- L'Afrique subsaharienne et l'Asie représentent des zones géographiques de très forte endémie : il est estimé que 80% des cas de CHC y surviennent
- L'hépatite virale B chronique (souvent associée à une exposition à l'aflatoxine B1) y représente la cause la plus fréquente de CHC [2,3].
- Les principales causes de CHC sont la consommation chronique d'alcool, l'hépatite virale C et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) [4].

2/ Sexe : L'homme est plus touché que la femme. [1]

III.Physiopathologie moléculaire de la carcinogénése hépatique : [5]

Principaux mécanismes moléculaires de la carcinogenèse hépatique. **L'érosion télomérique** qui est observée aux stades prénéoplasiques (cirrhose) induit une activation des contrôles du cycle cellulaire et de l'apoptose ce qui restreint les capacités prolifératives des hépatocytes. Ceci peut conduire en retour à la sélection de cellules présentant des altérations de ces contrôles. De plus, l'érosion télomérique est responsable d'une **instabilité chromosomique** qui peut être accélérée par la perte des contrôles du cycle cellulaire et de l'apoptose. Parmi les altérations du contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose, les voies qui concernent **p53, Rb et IGF-2R/TGF-b** sont fréquemment altérées au cours de l'hépatocarcinogenèse. L'activation

de **voies oncogéniques** telles que celles impliquant Wnt/b-caténine et PI-3K/AKT/PTEN est également rapportée. Enfin, l'activation de la télomérase qui est une étape essentielle de l'immortalisation des cellules tumorales est observée. Les protéines dont l'expression et/ou l'activité est augmentée au cours du carcinome hépatocellulaire sont représentées en rouge tandis que les protéines dont l'expression et/ou l'activité est inhibée sont représentées en vert. HDPR1 : *Dapper homolog 1* ; IRS : *insuline-like growth factor*.

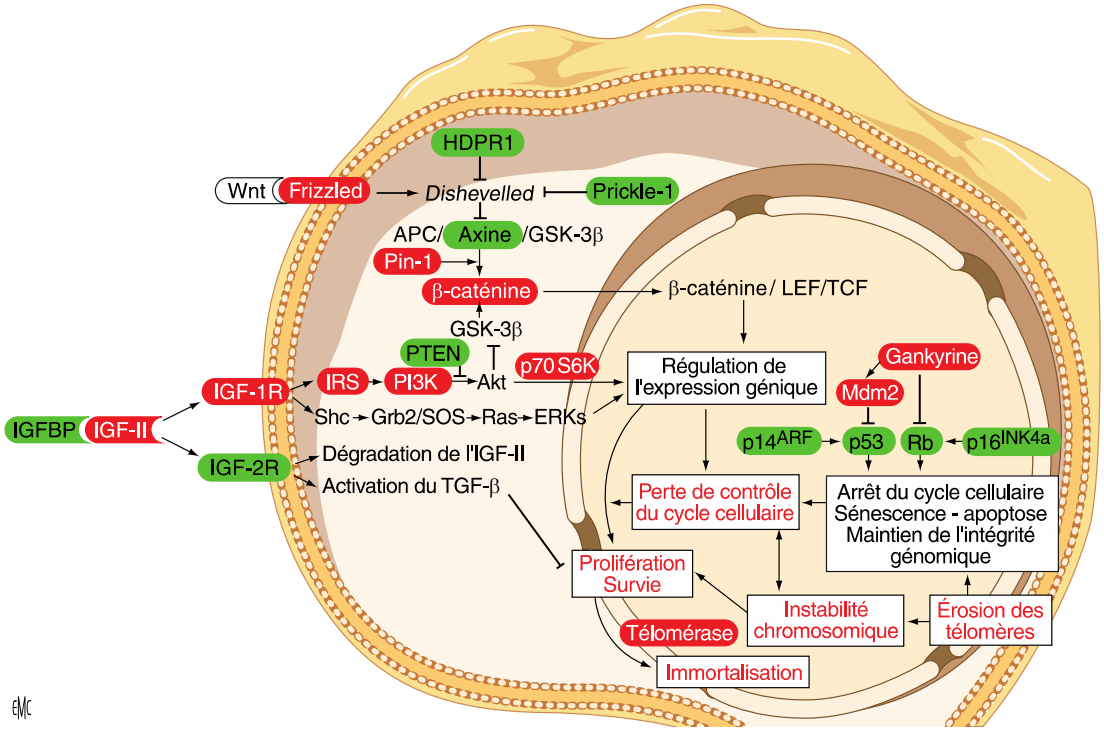


Figure 1 : Schéma résumant les différentes étapes de mécanismes de la carcinogénèse hépatique

IV. Diagnostic positif :

A. Circonstances de découvertes :

1- CHC asymptomatique :

- Fortuite : Découverte échographique lors pour une autre indication
- Dépistage chez un patient cirrhotique ou porteur d'hépatite virale lors du suivi échographique

2- CHC symptomatique : traduisant une tumeur déjà évoluée.

- Altération de l'état général, amaigrissement
- Syndrome tumoral :
  - Au niveau du foie : masse abdominale, douleur chronique ou aigue, HMG irrégulière, nodulaire, dure, sensible, signes hépatopathie sous-jacente.
  - Métastases extra-hépatiques, exceptionnellement révélatrices (douleurs osseuses, rachidiennes), thrombose porte
- Décompensation d'une cirrhose :
  - Apparition d'une ascite malgré traitement adapté
  - Ictère, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique

- Syndrome paranéoplasique (polyglobulie, hypoglycémie, hypercalcémie)
- Fièvre

B. Examens physique :

- Hépatomégalie dure à bord inférieur tranchant.
- Auscultation de l'aire hépatique : souffle systolique provoqué par des fistules artério-portales intra tumorales et ou un frottement péritonéal
- Signes d'HTP et/ou IHC.
- L'examen peut être normal en dehors de toute cirrhose

C. Examens paracliniques :

a.Biologie

1. Signes biologiques de cirrhose :

-Biologie (TP, albuminémie, bilirubinémie, ALAT/ASAT)
-Child-Pugh
-MELD
-Recherche de l'étiologie
-Evaluation de l'HTP
-Si résection envisagée : évaluation du volume restant par volumétrie

2. Dissociation TP-facteur V :

Ré-ascension du facteur V chez un cirrhotique est très suspecte.

3. Syndromes paranéoplasiques :

- Polyglobulie en rapport avec la sécrétion d'EPO par la tumeur.
- Hypercalcémie en rapport avec la sécrétion de PTH-rp par la tumeur.
- Hypoglycémie en rapport avec la consommation de glucose par la tumeur.

4. Marqueurs tumoraux :

Alpha-foeto-proteine : - taux normal 0-20 ng/ml, élevé > 400ng/ml

- Augmentation de l'AFP sensibilité et spécificité imparfaite.
- L'augmentation Progressive sur plusieurs dosages à une grande valeur diagnostique.
- Ne figure plus dans les algorithmes diagnostic mais il reste un marqueur pronostic pour le suivi des CHC avec AFP élevé initialement.
- Augmentation proportionnelle à la taille tumorale.

ACE : diagnostic différentiel de CHC avec métastase hépatique d'un cancer digestif en particulier un cancer du colon métastatique

AFU (alphafucosidase) : Augmente dans le CHC, sensible mais moins spécifique que l'AFP

b.Imagerie : Apport triple : Diagnostic, bilan d'extension et évaluation thérapeutique.

1.Échographie : son rôle est essentiellement dans le dépistage précoce du CHC chez le cirrhotique

- Aspects variables :

. Forme nodulaire : nodules uniques ou multiples, échogénicité variable
. Forme infiltrante : plage hétérogène mal limitée avec extension veineuse

- Précise taille, échogénécité, nombre, siège, compression, refoulement, extension (Tronc porte, veines sus hépatiques, métastase)
- Recherche les Signes d'hépatopathie (cirrhose, HTP)
- couplée au Doppler : Troc porte, artérialisation du flux porte en cas de shunt A-V intra tumoral
- Biopsies dirigées en l'absence de contre-indication,Guider le traitement percutané du CHC +++

Limite : Tumeur de petite taille, iso échogène, infiltrante, dôme ; foie très hétérogène

2. Angioscanner (Scanner multi barrette) : Le signe le plus évocateur de CHC est l'existence d'un nodule hypervascularisé au temps artériel précoce (wash-in) avec lavage (wash-out : hypodensité ou hypointensité par rapport au parenchyme hépatique non tumoral) à la phase portale ou à la phase tardive par rapport au parenchyme non-tumoral [6]; cet aspect correspond à des nodules « déportalisés » ayant un apport artériel exclusif ; cette diminution du rehaussement au temps portal par rapport au foie non-tumoral est à distinguer d'une simple diminution du signal par rapport au temps artériel, qui peut être observée dans presque toutes les tumeurs hépatiques bénignes et malignes.

3. IRM hépatique :

Semble être légèrement supérieure au scanner en termes de sensibilité pour la détection et la caractérisation des nodules, permettant notamment de distinguer nodule de régénération et nodule cancéreux [7].

4. Échographie de contraste :

- Le plus récent des examens permettant de caractériser la vascularisation d'un nodule.
- Sa sensibilité pour dépister l'hyper-vascularisation à la phase artérielle est supérieure à celle du scanner.
- L'échographie de contraste n'est pas adaptée au bilan d'extension du fait de son incapacité actuelle à étudier l'ensemble du foie.

D.Ponction-biopsie hépatique :

-Écho ou scanno guidée, fragments de foie tumoral et non tumoral
-En absence de contre-indication et quand le dc de CHC parait incertain et en absence de cirrhose
-Permet de : ➔Poser le diagnostic (marqueurs moléculaires de CHC augmente la performance de la biopsie)
➔Préciser le degré de différenciation
➔état du parenchyme adjacent
-Risques : risque hémorragique, d'essaimage tumoral sur le trajet de la ponction [8]

V. Diagnostic différentiel :

Se pose à l'imagerie (écho et TDM) : Toute lésion focale du foie doit être différenciée d'un CHC.

- Nodule de régénération : Diagnostic difficile avec un petit CHC ; intérêt de l'IRM
- Foyer sain dans un foie stéatosique
- Métastase hépatique : -Foie non cirrhotique, AFP : Normal, ACE, CA 19.9 : augmenté,
  -Imagerie : rehaussement périphérique après injection du produit de contraste.
- Tumeur maligne primitive :
  - Cholangio-carcinome : Foie sain, AFP : Normal, Ictère, Intérêt,Bili-IRM
  - Angiosarcome : Foie sain, localisations multiples, Métastases précoces, Diagnostic : histologique.
- Tumeurs bénignes :
  - Adénome : Femme sous contraceptifs oraux, Foie sain, diagnostic différentiel difficile
  - Hyperplasie nodulaire focale : Femme, Fortuite, Cicatrice centrale fibreuse hyper-intense en T2
  - Hémangiome, CHC hyperéchogène de petite taille, TDM/IRM : prise de contraste centripète.
- Abcès hépatique/ CHC nécrosé, Fièvre, hyper leucocytose, altération de l'état général, lésion nodulaire, biopsie : diagnostic.

V. Étiologies :

1- Cirrhose +++:

- La cirrhose qu'elle qu'en soit l'étiologie est le FDR majeur de survenue de CHC
- Le CHC survient dans plus de 90% sur un foie de cirrhose
- Facteurs favorisants :
  - Age > 50 ans,
  - Sexe masculin,
  - La sévérité de l'atteinte hépatique (IHC),
  - AFP élevé ou fluctuante,
  - Thrombopénie,
  - Charge virale HVB élevée,
  - Origine virale de la cirrhose.
  - Tabagisme

• Certaines cirrhoses (CBP, CBIIaire, cirrhose auto-immune) sont associées à un risque plus faible de CHC

• Pour les cirrhoses métaboliques, le risque est + élevé pour la porphyrie cutanée tardive, thyrosinémie, les NASH, moindre pour l'hémochromatose et exceptionnel pour le Wilson (cuivre protégerait du risque de Kc) et le déficit en alpha 1 antitrypsine.

• Le risque de CHC persiste même lorsque le facteur étiologique de la cirrhose a été supprimé.

2- <u>VHB +++</u>

• Rôle oncologique majeur du VHB dans la genèse du CHC survient sur foie cirrhotique ou non.

• Facteurs de risques :
  - Age avancé
  - La charge virale élevée
  - Le génotype C
  - Coinfection VHC/VHD/HIV

• Si cirrhose, risque accru si activité initiale importante, multiplication virale persistante, âge avancé, mutant pré C, épisodes de réactivation récurrente, co-infection chronique par VHD ou VHC et immunodépression, alcoolisme et le sd dysmétabolique.

• Possibilité de survenue de CHC sur foie non cirrhotique ; mécanisme :
  - Mutagénèse intentionnelle +++ : l'ADN du virus B peut s'intégrer dans le génome de l'hépatocyte et ainsi initier le processus néoplasique.
  - Transactivation des gènes cellulaires
  - Interactions protéiques
  - Inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs

3- <u>VHC</u>

• Facteur étiologique majeur de carcinogenèse par le biais d'installation d'une cirrhose ; la cirrhose virale C se complique de CHC dans 20-40%, 30 ans après contamination

• Les facteurs favorisants : génotype 1b/ coinfection HVB/ HIV

4- <u>Facteurs toxiques</u>

- Alcool : La carcinogénèse passe essentiellement par le biais de la cirrhose.
- Aflatoxine +++ mycotoxine produite par l'Aspergillus Flavus. Rôle carcinogène par une mutation sur le gène P53
- Stéroïdes anabolisants et contraceptifs oraux : peuvent induire la formation d'adénome et de CHC
- Thorotrast : Produit de contraste radiologique hépato carcinogène
- Tabac ➔ favorise l'action des antiviraux
- Pesticides

5- <u>Les facteurs métaboliques :</u>

- Diabète et insulino-résistance
- NASH
- Hémochromatose
- Déficit en α1 antitrypsine
- Porphyrie cutanée tardive

6- Facteurs dysimmunitaire : HAI, CBP, CHC

7- Facteurs génétiques :

⇨ Mutations : Certaines mutations génétiques semblent associées à un risque accru de CHC(EGF)

⇨ Autres anomalies génétiques : sont retrouvées au cours du CHC

- Hyperploidie
- Perte et réarrangement du matériel chromosomique du ch X
- Mutation pnctuelle et amplification génique

8- CHC sur foie sain : rare. Absence de FDR identifiés.

VII. Évolution-complication :

-Vitesse de croissance du CHC : très variable Croissance au début lente (Temps de dédoublement 1 an ou plus) puis rapide.

-Complications :

- Ictère : Obstruction des voies biliaires intra ou extra hépatiques.
- Ascite : obstruction de la veine porte ou invasion péritonéale.
- Hémopéritoine aigu par rupture tumoral
- Envahissement du diaphragme et des plèvres
- Compression veine cave inférieure.
- Métastases : poumon, péritoine, surrénales, os, cerveau
- Infection : abcès « cancer fébrile »

VIII.Classification pronostiques/Bilan pré-thérapeutiques :

La proposition thérapeutique doit être élaborée en RCP en fonction de trois critères, l'extension tumorale, l'état du foie non tumoral et l'état général du patient.

A- L'évaluation du foie non tumoral :

-Évaluation du degré de fibrose

-Bilan étiologique de l'hépatopathie, les indications thérapeutiques

-Cirrhose ou Métavir F3 :

- Évaluation de la sévérité de l'hépatopathie : bilan clinique et biologique (TP, albumine, Bilirubine, transaminases)
- Détermination du score de Child Pugh
- Score de MELD : Bilirubine +INR+ Créatinine

-Score d'ALBI et recherche de signes d'hypertension portale

-Lorsqu'une résection est envisagée, le volume de foie restant est évalué par volumétrie

-Certains y ajoutent des tests « fonctionnels » clairance du vert d'indocyanine) et/ou l'évaluation de l'hypertrophie du futur foie restant au décours d'une embolisation portale, et/ou, en l'absence de signes endoscopiques d'hypertension portale, une mesure de la pression portale par cathétérisme sus-hépatique

B- Bilan d'extension :

-Examen clinique
-AFP
-IRM abdominale
-Scanner thoracique ou scanner thoraco-abdominal (avec injection de produit de contraste), afin de préciser la morphologie tumorale (localisation, nombre et taille des lésions, présence d'une capsule et/ou de tumeurs
« filles »), la vascularisation portale et sus-hépatique, l'existence d'adénopathies ou de métastases viscérales (poumons, os, surrénales…), et le retentissement sur les voies biliaires. Le scanner permet le calcul des volumes hépatiques.

-Aucun examen d'imagerie ne détecte les CHC de très
petite taille, fréquemment associés aux tumeurs visibles.
-Scanner cérébral et scintigraphie osseuse : en cas de point d'appel clinique.

C- Bilan général :

-Etat général (grade OMS) ;
-Comorbidités et cancers liés au terrain en particulier en cas de cirrhose alcoolique et/ou de tabagisme associé, notamment si une transplantation est envisagée : insuffisance cardiaque et respiratoire, cancers broncho-pulmonaires, ORL et du tractus digestif supérieur.
-Eléments du syndrome dysmétabolique (HTA, diabète, dyslipidémie) et ses complications (en particulier les coronaropathies), doivent être recherchés car fréquemment associés au CHC et sources possibles de difficultés dans la prise en charge (risque opératoire, traitement par anti-agrégants plaquettaires, stents actifs…)
-Un bilan préopératoire en concertation avec l'anesthésiste (EFR, gazométrie, ECG, échocardiographie, scintigraphie myocardique…) doit être effectué si la chirurgie est envisagée ; les contre-indications au sorafénib doivent être recherchées en cas d'orientation vers un traitement palliatif.
-Si un traitement systémique est envisagé des contre-indications aux traitement antiangiogènes et/ou à l'immunothérapie seront recherchées

D- **Classification** :

Variables	Résultats
Tumeur primitive	
Tx	Non évaluable.
T0	Pas de tumeur primitive évidente.
T1	Tumeur unique ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension sans envahissement vasculaire.
T2	Tumeur unique ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension avec envahissement vasculaire *ou* tumeurs multiples localisées à un seul lobe hépatique ≤ 2 cm dans leurs plus grandes dimensions sans envahissement vasculaire *ou* tumeur solitaire > 2 cm dans sa plus grande dimension sans envahissement vasculaire.
T3	Tumeur unique > 2 cm dans sa plus grande dimension avec envahissement vasculaire *ou* tumeurs multiples localisées à un seul lobe ≤ 2 cm dans leurs plus grandes dimensions avec envahissement vasculaire *ou* tumeurs multiples localisées à un seul lobe dont une > 2 cm dans sa plus grande dimension avec ou sans envahissement vasculaire.
T4	Tumeurs multiples dans les deux lobes *ou* tumeur(s) envahissant une des branches principales de la veine porte ou une (les) veine(s) hépatique(s) *ou* avec envahissement d'organes adjacents autres que la vésicule biliaire *ou* avec envahissement du péritoine viscéral.
Adénopathies régionales	
Nx	Non évaluables.
N1	Pas d'adénopathie régionale métastatique.
N2	Adénopathies régionales métastatiques.
Métastases à distance	
M0	Pas de métastase.
M1	Métastase(s) à distance.

Tableau 1: Classification TNM

Classification Okuda : Il s'agit d'une classification relativement ancienne, établie à partir d'une étude rétrospective, fréquemment utilisée dans les essais thérapeutiques [9].

Stade I : 0 pt **II** : 1-2 pt **III** : 3-4 pt

Critères/points (pt)	0 pt	1 pt
Envahissement tumoral hépatique	< 50 %	≥ 50 %
Ascite cliniquement perceptible	0	+
Albuminémie (g/l)	≥ 30	< 30
Bilirubinémie (µmol/l)	≤ 50	> 50

Tableau 2 : Classification Okuda

CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) (tableau 3) :Cette classification a été établie à partir d'une large étude rétrospective italienne en 1998 [10]. et a été validée ultérieurement par une étude prospective [11]. Sa valeur pronostique paraît supérieure à celle des classifications de Child-Pugh, d'Okuda et TNM.

Variable	Résultat	Score
Classe de Child-Pugh	A B C	0 1 2
Morphologie tumorale	Uninodulaire et extension ≤ 50 % Multinodulaire et extension ≤ 50 % Diffuse ou extension > 50 %	0 1 2
AFP (µg/l)	< 400 ≥ 400	0 1
Thrombose portale (échographie)	Non Oui	0 1

Score total : de 0 à 6.

Classification BCLC : actuellement la plus utilisée

Stade	**Test de performance PST (OMS)**	**Child-pugh**	**Stade de la tumeur**
0 (very early)	0	A	unique<2cm ou cis
A (early)	0	A-B	2<Unique<3 ou 3 nodules<3cm
B (intermédiaire)	0	A-B	Multinodulaire
C (avancé)	1-2	A-B	Envahissement portal, ADP, métastases
D (terminal)	3-4	C	Indifférente

Score AFP : Le score AFP utilisé pour sélectionner les patients évalués pour CHC en vue d'une transplantation et probabilités correspondantes de récidive et de survie post-greffe
➔Si score supérieur à 2, TH après score AFP redevient <2 après traitement de CHC.

	Score
Diamètre max (cm)	
≤ 3	0
3-6	1
> 6	4
Nombre de nodules	
1-3	0
≥ 4	2
AFP (µg/l)	
≤ 100	0
100-1000	2
> 1000	3
Score AFP	= Σ Scores variables

IX. Traitement :

A.Objectifs :

- Traitement curatif : détruit la tumeur, prévient récidive, améliore la survie
- Traitement palliatif : améliore qualité de vie, contrôle l'évolution de la tumeur

B.Moyens :

1.Traitements curatifs :

a.Chirurgie :

1/ Transplantation hépatique = Traitement idéal +++ : permet de traitement simultanément le

CHC et la cirrhose

- Critères de MILAN [12] : seuls les CHC de petites tailles : CHC strictement localisé au niveau du foie
  - Soit nodule unique < 5 cm de diamètre
  - Soit sous forme de 2 à 3 nodules < 3 cm de diamètre
  - En l'absence de thrombose porte ou hépatique

  ➔Elle est actuellement admise comme étant le seul TRT curatif à long terme.
- CI absolues : âge avancé>70 ans, état physiologique, co-morbidités, intoxication alcoolique active, refus d'un traitement au long cours, Réplication virale B,thrombose portale, métastases extra-hépatiques
- Avantages :
  - Traitement de la cirrhose et Traitement de la tumeur
  - Récidives moins fréquentes 4 à 20%
  - Survie à 5 ans de 80%
- Limites : nombre limité des greffons, coût élevé ; délai d'attente long et risque de progression tumorale

b. Résection :

CHC sur cirrhose : Taux de survie sans récidive : 65%

-Conditions :

- Cirrhose CHILD A
- Evaluation du volume du foie restant : au moins 40% sinon embolisation portale droite pour hypertrophie du foie gauche
- Degré d'HTP [13] (varices œsophagiennes, splénomégalie avec thrombopénie inférieure à 100 000/ mm 3 ou gradient de pression sus-hépatique supérieur ou égal à 10 mmHg)
-
- Résection anatomique avec marges de 2 cm [14]
- La présence d'une thrombose porte néoplasique homolatérale n'est pas une contre-indication sauf si atteinte convergence ou tronc porte
- Contre-indication : atrophie, Insuffisance hépatique, child B- C.
- Geste : tumorectomie, segmentectomie, lobectomie, hépatectomie partielle.

CHC sur foie non cirrhotique

-En l'absence de fibrose importante du foie non tumoral, la résection est le traitement de référence et les possibilités sont plus importantes qu'en cas de cirrhose, même pour les grosses tumeurs.

b.Destruction percutané :

Alcoolisation=Radiofréquence si Tm<2cm

- **Alcoolisation**

-Permet le traitement uniquement des lésions démontrées par l'imagerie

-Contre-indications :

- Plaquettes < 50 000/mm3
- Taux de prothrombine < 50%
- Les tumeurs du dôme hépatique = difficilement accessibles
- Le traitement des tumeurs sous-capsulaires expose au risque d'hémopéritoine

Les séances doivent être répétées lorsque de petits volumes d'alcool sont injectés (1 à 2 ml), l'injection de grands volumes d'alcool diminuant le nombre de séances mais nécessitant le plus souvent une anesthésie générale en raison de son caractère douloureux; enfin, la distribution intra-tumorale de l'alcool est aléatoire, en raison de la présence de septa fibreux

- **Radiofréquence**

-Tm < 3 cm

-Accessible à la ponction sous échographie ou scanner

-Contre-indications :

- Proximité du hile et des grosses voies biliaires
- Une anastomose bilio-digestive
- Une ascite importante

- Plaquettes < 50 000/mm3
- Taux de prothrombine < 50%

c.Radiothérapie

-La radiothérapie est réservée aux patients avec CHC unique ou paucinodulaire non accessibles à la résection chirurgicale, la transplantation et la radiofréquence. Elle s'applique aux lésions < 10 cm, bien qu'au-delà de 5 cm, il semble exister un risque plus important d'hépatite radique.

d.Traitement adjuvant :

-Pas de preuve pour recommander actuellement un traitement adjuvant [15]. Il est recommandé de proposer aux patients la participation aux essais cliniques en cours évaluant l'intérêt de l'immunothérapie (seule ou en association) dans le traitement adjuvant après résection ou destruction percutanée.

-En revanche, la prise en charge parallèle de l'hépatopathie chronique améliore son pronostic et pourrait réduire le risque de récidive tumorale. Cette prise en charge concerne le traitement étiologique, les comorbidités et, en cas de cirrhose, la prévention des complications de l'hypertension portale

2.Traitements curatifs :

a.Chimio-embolisation artérielle :

-Principe : obtenir au cours d'une artériographie sélective, par l'injection d'une substance type spongel obstruant les artères nourricières de la tumeur, une nécrose ischémique de celle-ci.

- Chimio embolisation lipiodolée : injecter dans le même temps un antimitotique (habituellement adriamycine ou cisplatine) dilué dans du Lipiodol

-Indications :

- Cirrhose CHILD A ou B7[13].
- OMS 0-1
- CHC évolué en pratique multinodulaire
- Forme nodulaire de plus de 5 cm
- En l'absence de métastases
- Absence d'anomalies significatives du flux portal, la thrombose porte segmentaire ne constitue pas une contre-indication.
- En attente de la transplantation

b.Radiothérapie interne sélective :

-Ce traitement consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'Yttrium-90, associant une embolisation et une radiothérapie « interne » par rayonnement β-. En l'absence de réel effet d'embolisation (justifiant d'utiliser le terme de radiothérapie interne sélective plutôt que le terme radioembolisation), l'existence d'une extension vasculaire n'est pas une contre-indication au traitement.

-Indications :

-

- CHC de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des patients ayant un état général conservé, une function hépatique préservée et qui ne sont pas éligibles ou en échec au sorafénib
- Discussion en RCP de l'indication

-Contre-indication :

- Child > B7
- Hyperbilirubinémie>35 umol/l
- Ascite Clinique / Shunt digestif
- Envahissement hépatique majeur > 50 %
- Thrombose porte tronculaire
- Maladie extra-hépatique significative

c.Traitements systémiques :

-Indications :

- BCLC B (multifocal hors Milan sans métastases ni thrombose porte tumorale) après échec de CEL
- BCLC C (métastases ou thrombose porte tumorale)
- 1ère ligne : Atezolizumab + bevacizumab
- 2ème ligne ou plus (après progression ou intolérance) : Sorafénib, Lenvatinib, Cabozantinib, Regorafenib, Ramucirumab si AFP>400 ng/ml

-Effets secondaires Atezolizumab + bevacizumab

- Surveillance des effets 2aires immunomédiés (Atezolizumab)
- Surveilance de l'HTA, lésions rénales et thromboses/hémorragies (bevacizumab)

C.Indications :

CHC sur cirrhose :

La discussion se fait à partir de 2 critères principaux : l'extension tumorale et l'état anatomique et fonctionnel du foie.

I. CHC accessible à un traitement curateur :

- **Child A**

-Transplantation hépatique

Rechercher les contre-indications :

- Age > 70 ans
- Métastase extra hépatique y compris ganglionnaire
- Maladie extra hépatique sévère
- Infection VIH non contrôlée
- Obstruction portale néoplasique
- Refus ou non compliance du patient.

-Destruction percutanée ou résection

⇨ Si contre-indication à la transplantation

Critères permettant de choisir entre destruction percutanée et résection chirurgicale en cas de petit carcinome hépatocellulaire			
		Destruction percutanée	Résection
Nombre et taille des nodules tumoraux	Nodule unique	≤ 3 cm	3 à 5 cm
	≥ 2 nodules	2 ou 3 nodules situés dans des zones éloignées	2 ou 3 nodules situés dans le même segment
Localisation des nodules tumoraux		Profonde	Superficielle
Fonction hépatique		Bonne [a]	Excellente [b]
Hypertension portale		Oui	Non

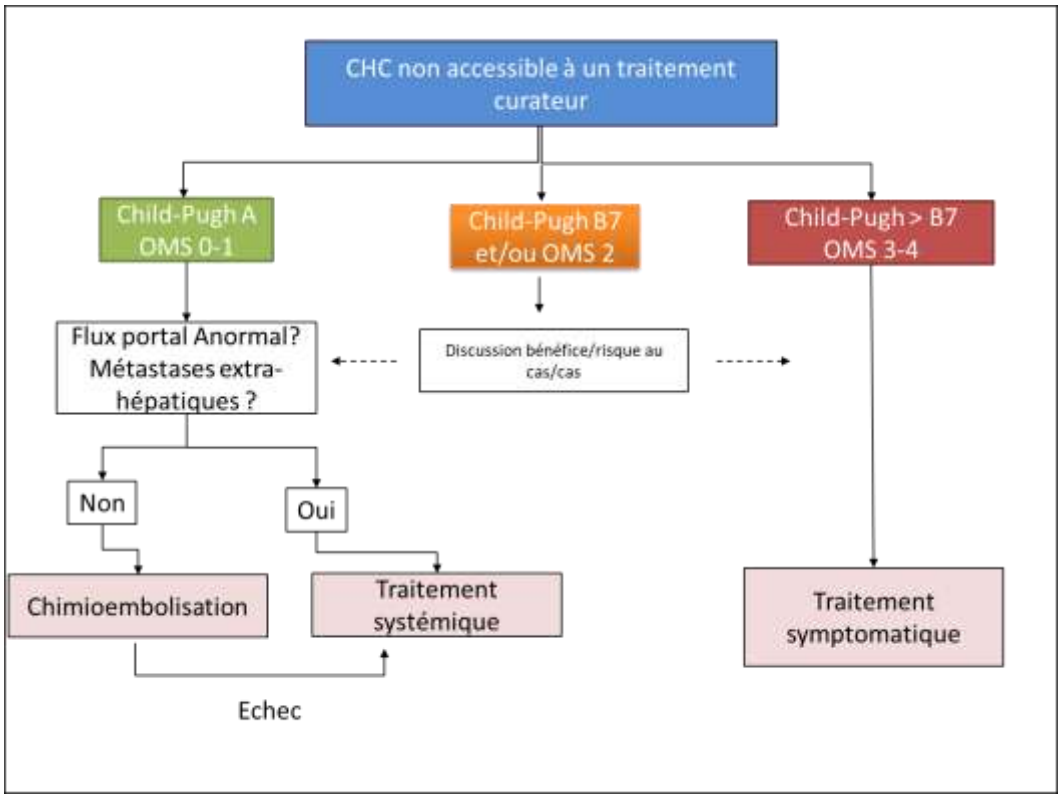
[a] Malades appartenant principalement à la classe A de Child-Pugh.
[b] Critères à définir.

- Child B et C

Le problème thérapeutique : sévérité de la cirrhose et non le CHC.

- Transplantation hépatique (TH)
- Si contre-indication à la TH : destruction percutanée pour les malades de la classe B ≤7de Child-Pugh en l'absence d'ascite importante
- Lorsqu'un traitement étiologique est possible (sevrage alcoolique, éradication virale C, contrôle de la réplication virale B…), la cirrhose peut s'améliorer et la discussion thérapeutique vis-à-vis du CHC peut être réévaluée

CHC non curable :



Certaines caractéristiques tumorales :

- Grande taille (> 7 cm)
- Nombre de lésions (> 7 nodules)
- Caractère infiltrant / hypovasculaire)rendent certains patients mauvais candidats à la chimioembolisation. Ces patients pourraient être orientés préférentiellement vers des traitements systémiques ou vers les essais cliniques dédiés.

Traitement de première ligne

- Atézolizumab (1200 mg) et bévacizumab (15 mg/kg) toutes les 3 semaines.

Si contre-indication à l'association atézolizumab-bévacizumab :

- Sorafénib : 800mg par jour en deux prises en continu.
- Lenvatinib : 12 mg par jour si > 60 kg et 8 mg par jour si poids < 60 kg. Son utilisation en cas d'intolérance (toxicité grade 3/4) non contrôlable précoce au sorafénib pourra être discutée.

XI. Surveillance:

A/Après transplantation :

Les modalités seront discutées avec le centre de transplantation.
• Il convient de surveiller les patients de manière étroite durant les 2 premières années durant lesquelles le taux de récidive est le plus élevé.
• Les sites extra hépatiques (en particulier le poumon) sont les plus fréquemment atteints lors d'une récidive.
• Les modalités de surveillance pourront être adaptées selon les risques individuels de récidive (taille et nombre de tumeurs, envahissement vasculaire, degré de différenciation tumorale, AFP).

B/Après résection :

Le taux élevé de récidive sous forme essentiellement hépatique uni- ou pauci-nodulaire justifie une surveillance étroite :
• Clinique + biologie (test hépatiques et AFP) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois
• Scanner thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans ;
• Imagerie hépatique : on distingue deux périodes successives.

1. Surveillance post-thérapeutique

IRM (ou à défaut TDM) hépatique - échographie du foie par un opérateur entraîné en alternance
tous les 3 mois pendant 2 (à 3) ans.

2. Après cette surveillance, détection de nouveaux CHC

Deux OPTIONS possibles
a) IRM (ou à défaut TDM) hépatique tous les 6 mois à vie
b) Échographie hépatique tous les 6 mois à vie.

C/Après destruction percutanée

• Clinique + biologie (test hépatiques et AFP) tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois ;
• Scanner thoracique tous les 6 mois pendant 2 ans ;
• Imagerie hépatique : on distingue deux périodes successives.

1. Surveillance post-thérapeutique

• IRM hépatique à M1 puis IRM (ou à défaut TDM) hépatique - échographie du foie par un opérateur entraîné en alternance tous les 3 mois pendant 2 (à 3) ans.

2. Après cette surveillance, détection de nouveaux CHC

Deux attitudes possibles :
a) IRM (ou à défaut TDM) hépatique tous les 6 mois à vie
b) Echographie hépatique tous les 6 mois à vie

D/Après radiothérapie stéréotaxique ou de conformation

Une IRM est souhaitable

• Ne doit pas être programmée trop précocement (plutôt 3 mois après la fin de l'irradiation).
• La sémiologie radiologique doit être affinée car il est souvent difficile de différencier la persistance de tissu tumoral viable avec une réaction d'hépatite post-radique périlésionnelle.
• La poursuite de la surveillance n'est pas standardisée mais pourrait être identique à celle préconisée après destruction per-cutanée.

E/Après chimioembolisation

• Contrôle 4 à 6 semaines après une séance ;
• avec évaluation clinique et biologique (tests hépatiques et AFP) ;
• IRM hépatique (+ scanner sans injection en cas de chimioembolisation lipiodolée)
• étant donné l'hétérogénéité des pratiques, les modalités de surveillance seront adaptées au cas par cas et en fonction du rythme des sessions.

F/Après Radiothérapie Interne Sélective

Une IRM est souhaitable.
• Ne doit pas être programmée trop précocement (plutôt 3 mois après la fin de l'irradiation).
• La poursuite de la surveillance n'est pas standardisée mais pourrait être identique à celle préconisée après destruction per-cutanée.

G/En cas de traitement systémique)

• Une surveillance clinique + biologie (test hépatiques et AFP) est recommandée tous les mois.
• Imagerie tous les 2 à 3 mois par scanner thoraco-abdomino-pelvien ou IRM hépatique et scanner thoracique.
• En cas de progression sous immunothérapie, une imagerie en coupe à 1 mois est conseillée pour confirmer la progression.

XII.Pronostic :

Les éléments de mauvais pronostic :

- Terrain
- Macroscopiquement : une tumeur encapsulée, multiples, de grande taille
- Microscopiquement : indifférenciée, mixte, invasion microvasculaire
- Une extension vasculaire
- Le caractère infiltrant de la tumeur
- AFP> 1000microg/l
- Ou une évolutivité rapide jugée sur l'imagerie et/ ou l'augmentation de l'AFP

XI.Dépistage-prévention :

Prévention primaire : vise l'éradication de l'agent responsable de l'hépatopathie qu'il soit toxique (alcool, fer) ou viral (B et C) , vaccination HVB
Dépistage :

- Foie de cirrhose quel que soit l'étiologie.
- HVB, HVC chroniques , fibrose évoluée
  - Moyens : Echographie (pas de AFP car non sensible)
  - Rythme : 6 mois si cirrhose, 12 mois si pas de cirrhose
  - Intérêt : Le dépistage augmente le nombre de tumeurs de petite taille pouvant être guéries

Conclusion :

-Le CHC, tumeur rapidement mortelle au stade symptomatique survient avec une incidence élevée dans une population ciblée, celle des malades atteints de cirrhose post virale B et ou C.
-Le plus souvent asymptomatique, de découverte fortuite
-Diagnostic facile surtout chez un cirrhotique connu faisant apparaître un nodule hépatique à l'échographie avec confirmation de son caractère vasculaire à l'angioscanner ou à l'IRM.
-Le dépistage périodique fait appel à l'échographie qui permet de faire le diagnostic de plus en plus souvent à un stade précoce où la tumeur est potentiellement curable.

Dr. DEHOU LOUBNA

Abréviations:

CHC : Carcinome hépato-cellulaire
AFP : Alpha foeto-proteine
ACE : L'antigène carcinoembryonnaire
HTP : hypertension portale
ALAT :Alanine aminotransférases
ASAT : Aspartate aminotransférases
TH : Transplantation hépatique

Références :

(1). Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. [En ligne]. Disponible sur: https://gco.iarc.fr/today.
(2). McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005;19:3-23.
(3). Raza SA, Clifford GM, Franceschi S. Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. Br J Cancer 2007;96:1127-34.
(4). Llovet JM, Ducreux M. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012;56:908-43.
(5).Carcinome hépatocellulaire : épidémiologie, physiopathologie et diagnostic : Doi : 10.1016/S1155-1976(09)26600-9
(6).EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2018 Jul;69(1):182-23
(7).Colli, A., M. Fraquelli, G. Casazza, S. Massironi, A. Colucci, D. Conte and P. Duca (2006). "Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review." Am J Gastroenterol101(3): 513- 523.
(8).Stigliano, R., L. Marelli, D. Yu, N. Davies, D. Patch and A. K. Burroughs (2007). "Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC." Cancer Treat Rev33(5): 437-447.
(9).Okuda K, Ohtushi T, Obata H et al. (1985) Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Cancer 56: 918-28
(10).The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators (1998) A new prognostic system for hepatocellular carcinoma. Hepatology 28: 751-5
(11).The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators (2000) Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatology 31: 840-5
(12).Mazzaferro , V., E. Regalia , R. Doci , S. Andreola , A. Pulvirenti , F. Bozzetti , F. Montalto , M. Ammatuna , A. Morabito and L. Gennari (1996). "Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis." New England Journal of Medicine334(11): 693-700.
(13).Bruix, J. and M. Sherman (2005). "Management of hepatocellular carcinoma." Hepatology42(5): 1208-1236.
(14).96.Shi, J., E. C. Lai, N. Li, W. X. Guo, J. Xue, W. Y. Lau, M. C. Wu and S. Q. Cheng (2010). "Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus." Ann Surg Oncol17(8): 2073-2080.

Dr. DEHOU LOUBNA

(15).Bolondi, L., S. Gaiani, N. Celli, R. Golfieri, W. F. Grigioni, S. Leoni, A. M. Venturi and F. Piscaglia (2005). "Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma." Hepatology42(1): 27-34.

Kyste hydatique du foie

I-Introduction :

-L'EK, dénomination officielle remplaçant celle de kyste hydatique [1], est une cestodose larvaire due au développement dans le foie de la forme immature, ou métacestode, d'Echinococcus granulosus (E.G) sensu lato [1-2].
-On en distingue essentiellement deux formes :

→l'échinococcose **cystique** ou **hydatidose**, due à **Echinicoccus granulosus**, seule étudiée ici
→l'échinococcose alvéolaire, due à E. multilocularis.

-La découverte des lésions hépatiques survient souvent de nombreuses années après la contamination.
-Le diagnostic repose essentiellement sur les données morphologiques en échographie permettant, de plus, avec la classification actuelle de l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS), de préciser le stade évolutif du métacestode.

II-Epidémiologie :

-Problème de santé publique
-Anthropozoonose due au développement chez l'homme de la larve d'Echinococcus granulosus granulosus.
-Répartition : pays du bassin méditerranéen, d'Afrique du Nord, d'Amérique latine, en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Chine et en Europe centrale.
-Les quatre pays réputés pour leur hyperendémicité hydatique sont l'Uruguay (32/100 000), l'Argentine (21/100 000), la Tunisie (15/ 100 000) et le Maroc (7,2/100 000). Mais, le principal foyer d'hydatidose humaine est en Afrique subsaharienne, au Kenya.

III-le Cycle parasitaire et structure :

-Le cycle évolutif d'E. g sensu lato fait intervenir des hôtes définitifs, hébergeant le parasite adulte dans leur intestin ; il s'agit habituellement de chiens. Les hôtes intermédiaires habituels, développant la maladie larvaire hépatique, sont **des herbivores**, habituellement des **ovins** ou des **caprins**. Les chiens se contaminent en dévorant les viscères de ces derniers. Dans le tube digestif du chien, les **protoscolex** pour- suivent leur maturation pour aboutir à la formation des tænias. Le dernier anneau contient une multitude d'œufs, libérés dans le milieu extérieur avec les fèces de ces chiens. Les hôtes intermédiaires habituels se contaminent en ingérant des végétaux souillés par les déjections infectantes. Sous l'action des sucs digestifs, l'œuf libère une oncosphère qui pénètre dans la muqueuse digestive et gagne le foie par la circulation portale. Installé au sein du parenchyme hépatique, sa maturation larvaire va se poursuivre, aboutissant à la genèse de l'hydatide dont la croissance est extrêmement lente. Le cycle se referme lorsque, après abattage, les viscères des HI infectés sont consommés par des chiens. L'homme intervient dans ce cycle comme HI accidentel et impasse parasitaire. La contamination se fait au contact de chiens parasités ou par consommation d'eau ou de végétaux souillés par des déjections infectantes. Dans les pays musulmans, la contamination est favorisée par l'abattage rituel des moutons [2].

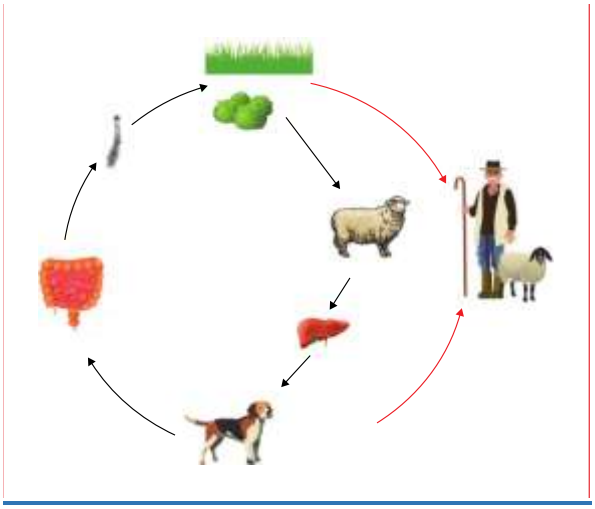


Figure 1 : Cycle d'Echinococcus granulosus et modes de contamination possibles pour l'homme, hôte intermédiaire accidentel et impasse parasitaire (flèches rouges).

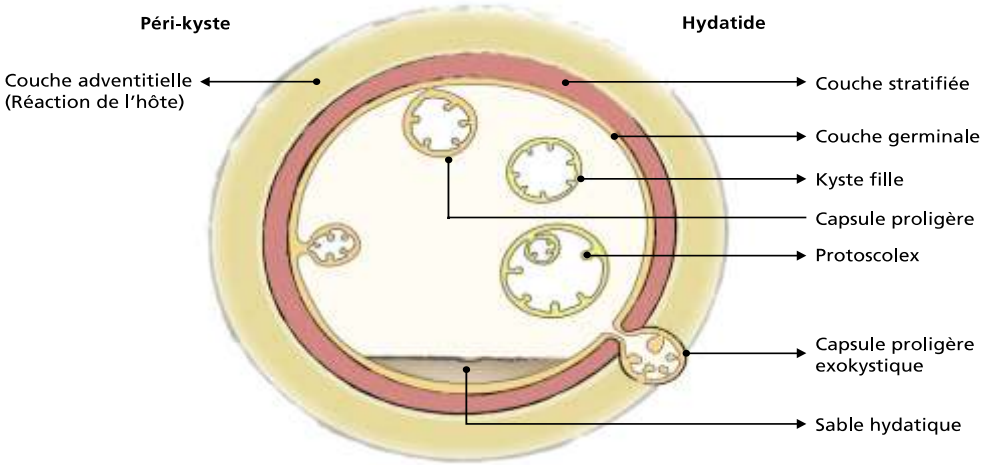


Figure 2 :Structure schématique d'un kyste d'échinococcose kystique.

IV. Diagnostic :

A/Diagnostic clinique :

-Il repose sur l'anamnèse, le contexte épidémiologique et les données d'imagerie échographique. La sérologie spécifique manque de sensibilité et joue un rôle secondaire.
-Le foie est l'organe le plus souvent touché (50 à 70 % des cas) [2, 3, 4]. La localisation du kyste se fait préférentiellement dans le lobe droit (60 % des cas).
-Souvent asymptomatique.
-Découvert par examen systématique (radiographie, échographie) fait pour une symptomatologie banale ou lors d'enquêtes de prévalence.
-La forme habituelle est la forme tumorale (kyste > 10 cm de diamètre) avec une sensation de pesanteur de l'hypocondre droit, une hépatomégalie, une tuméfaction abdominale indolore, lisse, déformant la paroi.

-Les formes compliquées sont :

→ Rupture biliaire, thoracique, péritonéale, digestive ou cutanée. La fistule kysto-biliaire est la plus fréquente entraînant : douleurs abdominales, hépatomégalie, fièvre, angiocholite, ictère, prurit avec risque d'angiocholite urémigène, de septicémie, de choc septique ;

→Compression : ictère (voies biliaires), syndrome de Budd-Chiari (veines sus- hépatiques)

→Suppuration : abcès hépatique dû à l'infection du contenu du kyste.

B/Diagnostic morphologique :

1/ Echographie abdominale :

C'est l'examen-clé pour établir le diagnostic d'EKH [5].

EK « ACTIVE »		EK « EN TRANSITION »		EK « EN TRANSITION »	
					
CE1 (Gharbi I)	**CE2 (Gharbi III)**	**CE3a (Gharbi II)**	**CE3b (Gharbi III)**	**CE4 (Gharbi IV)**	**CE5 (Gharbi V)**
Kyste anéchogène Paroi arrondie, limites nettes. « Signe de la neige »: échos fins intra-kystique **Sable hydatique Dédoublement de la paroi**	Kyste multivésiculaire Rempli de kystes filles **Aspect « en rosette»** **Cloisons en « rayons de roue »**	**Détachement de la membrane interne partiel ou complet flottant dans la cavité kystique :** **« *Water lily sign*» (signe de nénuphar)**	Kyste à contenu hétérogène en partie solide **Persistance de kystes filles**	Contenu hypo-ou plus souvent hyperéchogène et hétérogène Aspect en « boule de laine » Absence de kystes filles	Kyste à paroi épaisse, calcifiée en grande partie ou totalement
< 5 cm : ABZ > 5 cm : PAIR + ABZ ou chirurgie + ABZ	CHIRURGIE + ABZ	< 5 cm : ABZ > 5 cm : PAIR + ABZ ou chirurgie + ABZ	< 5 cm : WW ? ABZ ? > 5 cm : chirurgie + ABZ	WW	WW

Figure 3 : Classification échographique de l'OMS [22] : cinq stades CE1 à CE5. Les signes pathognomoniques sont en gras. L'encadré bleu précise les options thérapeutiques. ABZ : albendazole ; PAIR : traitement percutané par Ponction-Aspiration-Injection-Réaspiration ; WW : Watch and Wait.

2/ IRM hépatique :

-Imagerie par résonance magnétique (IRM): pour les stades CE1 à CE4, elle se révèle très performante pour le bilan étiologique d'un kyste n'ayant pas pu être formellement identifié comme étant une EK en échographie.

-Elle peut être couplée à une cholangio-IRM en fonction du contexte clinique pour chercher une éven- tuelle communication avec l'arbre biliaire.

3/ TDM hépatique : Elle est performante pour le repérage des calcifications pariétales, en particulier pour le stade CE5. C'est par ailleurs un examen indispensable si une indication opératoire est envisagée.

C/ Diagnostic biologique :

1/ Signes non spécifiques :

-L'éosinophilie sanguine est habituellement normale. Une élévation modérée peut être observée dans environ 10 % des cas [2].
-Les tests hépatiques sont habituellement normaux. Leur perturbation (cytolyse et/ou cholestase) peut traduire une complication biliaire. La surinfection du kyste s'accompagne de signes biologiques inflammatoires.

2/ La sérologie spécifique :

-On dispose de tests de première ligne (hémagglutination indirecte, ELISA avec des antigènes d'E. g) qui manquent de sensibilité [4, 6] : la sérologie peut être négative dans 30 à 58 % des cas pour les kystes CE1, dans plus de la moitié des cas lorsqu'il s'agit de kystes inactifs CE4/CE5 [7, 8].
- Meilleures sensibilités pour les stades CE2 et CE3 [7, 8].
-Le test de confirmation (Western-Blot) est plus sensible.

3/Ponction écho-guidée à visée diagnostique :

-Classiquement formellement proscrite ➔ principalement en risque de réaction anaphylactique.
-Indication : discutée collégialement dans les exceptionnelles situations pour lesquelles les étapes précédentes n'ont pas permis de conclure, sous couvert d'un encadrement par ABZ.
-Diagnostic : mise en évidence d'éléments figurés parasitaires. Une partie du prélèvement peut être utilement réservée pour un diagnostic moléculaire (PCR E. g)

V.Traitement

A/Traitement médical :

Albendazole (Verzol, Zentel, Azol) [9]

- Posologie : 10 à 15mg/kg/j en deux prises
  prises pendant un repas contenant une matière grasse (permettant de favoriser son absorption digestive).
- Indications et durée :
  - Traitement pré-opératoire Pendant 56 jours
  - Traitement post-opératoire
    Ne pas administrer moins de 56 jours.
  - Encadrement chimiothérapique du drainage percutané [10, 11].
    Débuter le traitement entre 6 heures et 4 jours avant la ponction
    A poursuivre pendant 1 mois
  - Traitement chimiothérapique chez les patients inopérables
    Pendant 3 à 6 mois
  - Pas d'interet dans les kystes de grande taille avec menace de rupture.
- Contre-indications :
  - Femme en période d'activité génitale en l'absence de contraception efficace

- Hypersensibilité à l'un des composants
- Hypersensibilité aux benzimidazolés
- Allaitement
- Grossesse

B/Traitement percutané :

- Indications :
  - kyste de type CE1 et CE3a [10, 11].
  - Pour les kystes de type CE2 et CE3b, le traitement reste chirurgical dans beaucoup de centres.
- Contre-indications :
  - kystes inaccessibles
  - localisations superficielles.
- Deux modalités:
  - 1ère : Vise à détruire la couche germinale : comprend quatre méthodes, la **PAIR** (Ponction Aspiration Injection Re-aspiration), la **PAI** (Ponction AspirationInjection d'agent protoscolecide sans aspiration), la **DPAI** (Ponction Aspiration Injection Drainage) et la radiofréquence. La **radiofréquence** et la PAI restent des méthodes peu utilisées et non bien évaluées.

  - 2ème : évacuation du kyste
    PEVAC(Ponction évacuation)
    MoCaT (technique modifiée de cathétérisation et de drainage)

- Modalités techniques :

➔ **PAIR** :

- Ponctionner le kyste sous contrôle échographique à travers le parenchyme hépatique par une aiguille 18-20 gauge,
- Aspirer le liquide hydatique
- Injecter un agent protoscolécide tel que l'alcool absolu ou le sérum salé hypertonique 20-30 %.

➔ **DPAI :**

- PAIR CI si fistule biliaire risque de cholangite après injection du produit scolecide
- Le volume total injecté représente en moyenne 30 % du volume aspiré. L'agent protoscolécide sera aspiré après 20 à 30 minutes. La procédure est réalisée sous prophylaxie par ABZ habituellement débuté la veille. Le drainage est pratiqué généralement pour des kystes volumineux ou infectés, on utilise des drains en queue-de-cochon 6-8 Fr. Pour les procédures visant à vider le contenu du kyste le calibre du drain utilisé est de 10-12 Fr avec irrigation répétée de la cavité au sérum salé isotonique.

– Suivi :
Le suivi est fait essentiellement par l'échographie.
→À court terme, les critères d'efficacité immédiate sont la séparation de l'endokyste du périkyste pour les kystes CE1.
→ À long terme (3-12 mois) : les principaux aspects échographiques témoignant du succès du traitement sont la diminution progressive de la taille, l'aspect pseudo-tumoral ou, rarement, la disparition du kyste.

C/Traitement chirurgical :

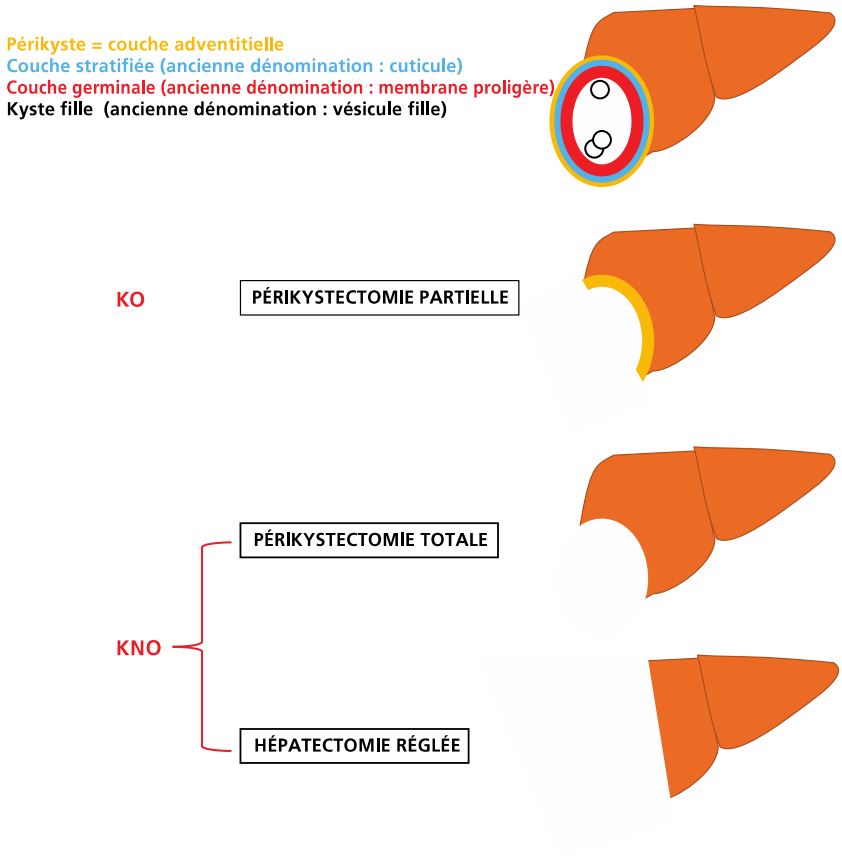


Figure 9 : Description des différentes approches chirurgicales. KO : kyste ouvert. KNO : kyste non ouvert.

Conclusion :

-L'EKH se caractérise par une extrême diversité dans sa présentation, allant de la découverte fortuite à un tableau clinique bruyant pouvant compromettre le pronostic vital.
-Il en est de même pour sa prise en charge pour laquelle peuvent, selon la situation, être proposés une simple surveillance ou un traitement combinant, selon le cas, parasitostatique, techniques instrumentales et chirurgie.
- L'hépato-gastroentérologue est en première ligne à chacune de ces étapes à l'issue desquelles les décisions bénéficient grandement d'une réflexion pluridisciplinaire.
-De nombreuses inconnues persistent, tant sur l'histoire naturelle de l'EKH que sur sa prise en charge.

-Des études prospectives multicentriques sont indispensables pour progresser.

Abréviations :

L'échinococcose kystique : EK
Albendazole : ABZ

Références :

(1). Vuitton DA, Mc Manus DP, Rogan MT, et al. International consensus on terminology in the field of echinococcosis. Parasite 2020 : 27 : 41.
(2).Bastid C. Kyste hydatique du foie. EMC Hepatol 7-023-A-10.
(3). Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: advances in the 21st century. Clin Microbiol Rev 2019 ; 32 : 1-39.
(4). Rinaldi F, Brunetti E, Neumayr A, et al. Cystic echinococcosis of the liver: a primer for hepatologists. World J Hepatol 2014 ; 6 : 293-305
(5). Brunetti E, Tamarozzi F, Macpherson C, et al. Ultrasound and cystic echinococcosis. Ultrasound Int Open 2018 ; 4 : E70-E78.
(6). Siles-Lucas M, Casulli A, Conraths FJ, et al. Laboratory diagnosis of Echinococcus spp. In human patients and infected animals. Adv Parasitol 2017 ; 96 : 159-257.
(7). Lissandrin R, Tamarozzi F, Piccoli L, et al. Factors influencing the serological response in hepatic Echinococcus granulosus infection. Am J Trop Med Hyg 2016 ; 94 : 166-71.
(8). Tamarozzi F, Silva R, Fittipaldo V.A, et al. Serology for the diagnosis of human hepatic cystic echinococcosis and its relation with cyst staging: A systematic review of the literature with meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 2021 ; 15 : e0009370
(9).Velasco-Tirado V, Alonso-Sardon M, Lopez-Bernus A, et al. Medical treatment of cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2018 ; 18 : 306.
(10).Kern P, Menezes da Silva A, Akhan O, et al. The echinococcoses: diagnosis, clinical management and burden of disease. Adv Parasitol 2017 ; 96 : 259-369.
(11).Brunetti E, Kern P, Vuitton DA. Working panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Acta Trop 2010 ; 114 : 1-6.

I. Introduction :

-La lithiase biliaire correspond à la présence d'un ou plusieurs calculs dans les voies biliaires ; c'est-à-dire dans la vésicule biliaire (VB), dans la voie biliaire principale (VBP) et/ ou dans les voies biliaires intrahépatiques (VBIH)
- Le calcul biliaire correspond à l'élément solide et mobile présent de façon anormale dans les voies biliaires :

- Il peut être de nature, de taille, de localisation et de traduction clinique variable
- Il est constitué principalement de cholestérol (dans 95 % des cas), de bilirubine (5 % des cas) ou d'un mélange des deux,
- Il peut être de localisation vésiculaire, canalaire, intra et/ ou extra-hépatique,
- Il peut être asymptomatique, symptomatique (colique hépatique) ou compliqué (cholécystite, pancréatite ou angiocholite).

-La colique hépatique est la forme symptomatique non compliquée de la lithiase biliaire.
-Les examens d'imagerie pour en faire le diagnostic sont multiples.
-Une lithiase vésiculaire symptomatique ou compliquée impose la cholécystectomie, de préférence par cœlioscopie.
-Le traitement médical n'est indiqué qu'en cas de contre-indication ou de refus absolu de l'intervention chirurgicale.

II. Épidémiologie :

- Grande variabilité ethnique et géographique de la lithiase biliaire liée notamment à la prévalence élevée de certaines parasitoses (Asie) ou maladies hémolytiques (Afrique) ou de variantes génétiques (Amérindiens) dans certaines régions du globe.

-Pays occidentaux, les facteurs de risque de survenue : **La lithiase cholestérolique** sont connus de longue date : sexe féminin (x 3), obésité (x 2) et âge avancé

-Prévalence en France est de 20% pour les sujets de plus de 65 ans.
-Facteurs favorisants de la **lithogénése** :

-La grossesse,
-La perte de poids rapide et la nutrition entérale ou parentérale prolongée,
-L'insulino-résistance et le diabète de type 2,
-La diminution du HDL cholestérol,
-La carence en vitamine C,
-Le traitement au long cours par somatostatine,
-L'alimentation occidentale de type « fastfood »,
-La sédentarité, la constipation chronique et certaines formes de l'apoliproprotéines E.

III. Physiopathologie :

A/ Lithiase cholestérolique :

1. Composition de la bile normale :

➔ Schématiquement, la bile contient trois composants principaux, en dehors de l'eau et des sels minéraux qui représentent 95 % de la bile :

-Deux sont insolubles : le cholestérol essentiellement, qui est sous forme libre, et des

phospholipides (principalement de la lécithine) ;

-Un est amphipathe : les sels biliaires (un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe).

2. Micelles : [1,2]

-À partir d'une certaine concentration de sels biliaires dite concentration micellaire critique, les sels biliaires tendent à former des agrégats de molécules appelés micelles.
-Les molécules de sels biliaires sont agencées en sphère et tournent leur pôle hydrophobe vers l'intérieur du micelle .
-Les micelles forment ainsi en leur sein un milieu hydrophobe dans lequel s'incorporent les molécules de cholestérol et des phospholipides. En augmentant la taille des micelles, les phopholipides favorisent la mise en suspension du cholestérol.

3. Lithogenèse

a/ Pour que le cholestérol reste en solution micellaire (figure 1) :

-Il est nécessaire que les trois composants cités de la bile soient présents dans des proportions relatives maintenues dans des limites bien déterminées.

-Cela peut être exprimé en coordonnée triangulaire.

-Dans la zone A, la proportion est de trois éléments (phospholipides, acides biliaires et cholestérol) qui permettent la solubilisation de la totalité du cholestérol présent. En dehors de cette zone, dite zone micellaire, c'est-à-dire dans la zone B, il existe des cristaux de cholestérol hors solution, hors micelle. Cette bile est sursaturée en cholestérol. La formation de lithiase se fait à partir de ces biles sursaturées en cholestérol.

b/ Les anomalies observées au cours de la lithiase vésiculaire sont :

-Une bile saturée en cholestérol.

-Une baisse du pool total des acides biliaires, sans que leur sécrétion soit anormale.

-L'anomalie principale semble être un excès de cholestérol par rapport aux acides biliaires

-L'augmentation de la sécrétion de cholestérol par les hépatocytes étant elle-même probablement secondaire à une augmentation de la synthèse du cholestérol. L'anomalie serait donc hépatocytaire.

c/La vésicule pourrait intervenir en permettant la stase de la bile sursaturée en cholestérol et un phénomène physique de prise en masse des cristaux de cholestérol.

B/ Lithiase pigmentaire :

1.Pigments biliaires :

-La bilirubine libre, issue du catabolisme médullaire de l'hème de l'hémoglobine, est captée par les hépatocytes, puis glycuroconjuguée. Cette conjugaison la rend soluble en milieu aqueux. Elle est ensuite excrétée dans la bile. Une petite fraction de bilirubine est excrétée sous forme libre.

2. Lithogenèse

-Au cours des infections de la voie biliaire [3] (qui peuvent se faire de façon a ou pauci-symptomatique), certaines bactéries contenant des glycuronidases sont capables de déconjuguer la bilirubine, formant de la bilirubine libre qui précipite.
-Au cours des anémies hémolytiques (drépanocytose par exemple, anémies hémolytiques chroniques), l'augmentation du catabolisme de l'hémoglobine majore la fraction excrétée sous forme libre de bilirubine, qui précipite.

-Facteurs Favorisants :

- ✓ Âge
- ✓ Hyperhémolyse
- ✓ Cirrhose
- ✓ Calculs bruns (bilirubinate de calcium) : toutes causes de stase biliaire ± infection chronique
- ✓ Sténose des voies biliaires
- ✓ Dilatation congénitale des voies biliaires
- ✓ Anastomose biliodigestive
- ✓ Diverticules duodénaux
- ✓ Cholangite sclérosante (?)
- ✓ Infection bactérienne des voies biliaires (?)

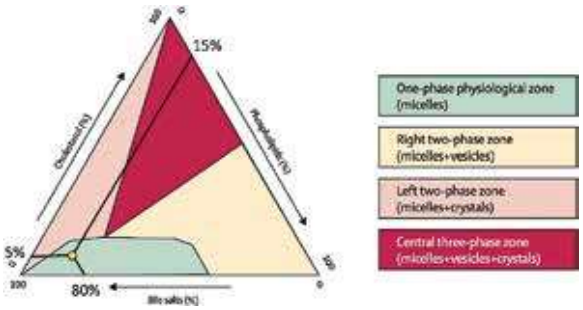


Figure1 : Diagramme de ternaire de Small

IV. Diagnostic positif :

1. Lithiase vésiculaire asymptomatique :

-La lithiase vésiculaire asymptomatique se définit comme une lithiase vésiculaire n'ayant déterminé aucune complication ni aucune douleur biliaire.

-Elle est découverte de façon fortuite à la suite d'une échographie vésiculaire.

-Du fait de l'usage fréquent de l'échographie, la plupart des cas de lithiase vésiculaire reconnue sont asymptomatiques.

-Souvent, les malades ont des symptômes non spécifiques : céphalées, troubles dyspeptiques, flatulence, nausées, vomissement, trouble du transit. Ces symptômes n'ont

aucun rapport avec la lithiase vésiculaire et donc ne constituent en rien une indication opératoire.

2. Lithiase vésiculaire symptomatique : colique hépatique

a) Circonstance de découverte :

- Prédominance féminine
- C'est une douleur intense :
  - Siège dans l'hypochondre droit ou dans l'épigastre
  - Irradie en arrière en faisant le tour du thorax (en hémiceinture) et en haut vers l'omoplate et l'épaule droite
  - Permanente avec des renforcements paroxystiques. Elle peut s'accompagner de nausées, de vomissements
  - Rien ne la soulage ; la malade bouge le moins possible. Elle inhibe l'inspiration profonde. La patiente respire superficiellement
  - Déclenchée par un repas gras (très inconstant). Le maximum de la douleur n'est pas d'emblée mais survient en un quart d'heure à une heure
  - Elle est volontiers nocturne ;
  - Elle dure de 10 minutes à 5 heures (moins de 6 heures).

b) Examen clinique :

– L'interrogatoire précise :

- L'histoire de la maladie : crises antérieures, nombre et durée, retentissement socio-professionnel, traitements déjà effectués (modalité, efficacité, durée), complications (fièvre, ictère) ;
- La prise de contraceptifs oraux ;
- Antécédents personnels : cirrhose, obésité ;
- Antécédents familiaux de lithiases biliaires.

– L'examen physique montre :

- Une diminution de la respiration abdominale (colique intense) ;
- Une sensibilité de l'hypochondre droit à la palpation qui inhibe l'inspiration (signe de Murphy)
- Une reproduction de la douleur colique hépatique par la palpation. Il peut exister une défense antalgique qui cède au bout de quelques instants ;
- L'examen est par ailleurs complet ; on pèse la malade et, en cas d'obésité, on fait le bilan des autres facteurs de risque, notamment cardio-vasculaire.
- Présence de fièvre.

c) Examens complémentaires :

➔**Biologie :**

-Le bilan biologique: NFS et bilan hépatique: est le plus souvent normal en dehors de complications.
-En cas de complications: on trouve une hyperleucocytose, cytolyse, cholestase, élévation de CRP…

➔**Imagerie :**

-**L'échographie abdominale** [4,5] : C'est l'examen clé, simple, l'échographie objective des calculs, même de petite taille, en montrant des calculs hyperéchogènes intra-vésiculaires, arrondis, mobiles, avec un cône d'ombre postérieur [4,5,6,7] . Elle permet aussi d'apprécie simultanément : l'épaisseur de la paroi vésiculaire (inférieure ou égale à 3 mm), et l'absence d'anomalie de la voie biliaire principale.

-Autres examens :

- Écho-endoscopie : L'écho endoscopie devient alors le 2e examen de référence car plus sensible (98 %), notamment pour les petits calculs vésiculaires [8] mais surtout pour les localisations atypiques (voie biliaire principale ou voie biliaire intra-hépatique).
- IRM : également un examen dont la performance s'approche de celle de l'écho-endoscopie pour ce qui est de ses localisations cholédociennes et vésiculaires, notamment lorsque la voie biliaire principale est dilatée. La bili IRM a donc sa place après l'échographie initiale si une écho-endoscopie n'est pas réalisable dans l'immédiat.
- TDM : Le scanner abdominal a une très mauvaise sensibilité pour le diagnostic de lithiase biliaire. Son seul intérêt réside dans l'évaluation de la gravité de la pancréatite biliaire (à la 72e heure).

d) Recherche de critères en faveur d'une migration lithiasique :
-Critères anamnestiques : recherche d'un antécédent d'ictère cutanéo-muqueux, de selles décolorées, d'urines foncées ou de pancréatite aiguë.
- Critères biologiques : élévation des ALAT [9] , élévation de la lipasémie.
- Critères échographiques : dilatation des voies biliaires extra-hépatique, visualisation du calcul dans la voie biliaire principale.

VI. Complications :

1. cholécystite aigue :

-La cholécystite aiguë lithiasique est provoquée par l'obstruction brutale du canal cystique par un calcul. Cette obstruction entraîne une distension de la vésicule qui est à l'origine de la douleur.

-Le diagnostic est avant tout clinique :

➔Douleur à point de départ épigastrique dans 2/3 des cas.
➔Douleur au niveau de l'hypochondre droit
➔L'inhibition respiratoire entraîne une respiration rapide et superficielle.
➔Fièvre à 38–38,5 ◦ C et des nausées- vomissements.

-À l'examen, il existe une défense douloureuse de l'hypocondre droit qui empêche habituellement de sentir la grosse vésicule tendue [10].

-Bilan biologique : hyperleucocytose avec polynucléose. Les tests fonctionnels hépatiques et l'amylase sont normaux ou peu élevés

-L'échographie est l'examen de référence pour confirmer le diagnostic de cholécystite aiguë lithiasique [11]. Elle confirme le diagnostic en montrant les signes caractéristiques de la cholécystite aiguë lithiasique :

➔Calcul bloqué dans le collet vésiculaire avec distension de la vésicule.
➔Épaississement de la paroi vésiculaire qui fait plus de 4mm.

2.Cholécystite chronique :

-C'est une inflammation chronique de la paroi vésiculaire

-La cholécystite chronique est habituellement découverte à l'occasion d'une colique hépatique ou de troubles dyspeptiques sans rapport avec la maladie vésiculaire.

-L'échographie qui montre une lithiase vésiculaire dans une vésicule rétractée et aux parois épaissies
(vésicule « scléroatrophique »)

-Il existe un risque important de transformation maligne.

3.Cancer de la vésicule biliaire :

-Le cancer de la vésicule biliaire est habituellement considéré comme une complication de la lithiase vésiculaire.

-Il a été suggéré que les lésions de cholécystite chronique prédisposaient à la transformation maligne

-Lorsque ce cancer, souvent infiltrant, entraîne des symptômes, c'est qu'il a envahi un organe de voisinage : le foie, le pédicule hépatique, le duodénum ou le côlon. Selon les cas, ce sera le diagnostic de douleurs ou d'une masse de l'hypocondre droit, d'un ictère, de nausées ou de vomissements.

- Échographie et tomodensitométrie montrent une masse dans laquelle il est sou- vent difficile de reconnaître la vésicule biliaire et la lithiase.

-L'échoendoscopie peut contribuer utilement au diagnostic et au bilan d'extension du cancer de la vésicule.

3. Pancréatite aigue biliaire

4.Angiocholite

VII. Diagnostic différentiels :

La douleur biliaire peut faire discuter, selon son siège, ses irradiations, ses signes d'accompagnement :

➔Un angor quand la douleur est épigastrique ou rétrosternale ;
➔Une poussée hyperalgique d'un ulcère gastroduodénal ;
➔Une pancréatite ;
➔Une occlusion intestinale quand les vomissements sont abondants ;
➔Une douleur rhumatologique (costale, scapulaire, rachidienne)quand la douleur siège au niveau thoracique, scapulaire ou dorsal.
On élimine plus facilement une colique néphrétique ou des douleurs de troubles fonctionnels intestinaux

VIII. Autres formes :

-**Microlithiase** : les calculs sont multiples et de très petite taille (< 3 mm). Ils migrent plus facilement. La migration est typiquement marquée par une douleur de colique hépatique, volontiers persistante, accompagnée d'un fébricule. Biologiquement, il existe une élévation des ASAT, voire de la lipasémie. Au maximum, il s'agit d'une pancréatite aiguë biliaire, dont la majorité est due à une microlithiase. Ces microcalculs peuvent être difficiles à voir en échographie (intérêt de l'échoendoscopie ++).

-**Le sludge vésiculaire** : il s'agit d'un aspect échographique réalisé par une bile échogène, mobile, stagnant dans la partie déclive de la vésicule (sludge, en anglais, signifie boue). Ce serait le premier temps réversible de la lithogenèse.

-**Lithiase intra-hépatique :LPAC syndrome :**

-Un syndrome LPAC doit être suspecté sur les critères suivants [57, 58] :

➔Début des symptômes biliaires avant 30ans ce qui est tout à fait inhabituel pour la lithiase biliaire commune. Il s'agit souvent d'épisodes récidivants de migration lithiasique
➔Antécédents familiaux de lithiase biliaire avant 30 ans

➔Récidive des symptômes biliaires après cholécystectomie ;
➔Arguments pour une lithiase intrahépatique en échographie : petits calculs intrahépatiques, aspect en « queues de comète » traduisant des dépôts cholestéroliques dans la paroi des voies biliaires intrahépatique.

IX. Traitement :

Bien qu'un traitement quotidien et prolongé par AUDC soit connu pour limiter la lithogénèse cholestérolique, et même parfois de faire disparaître les calculs déjà formés, son indication en traitement préventif ou curatif n'est pas recommandée, hormis dans quelques rares situations.

Le traitement de la lithiase biliaire est principalement chirurgical et/ ou endoscopique.

Prévention primaire de la lithiase biliaire :

➔Parmi les nombreuses situations médicales favorisant la formation de lithiase biliaire, seules 2 sont reconnues comme pouvant justifier préventif d'un traitement pharmacologie (avec un niveau de preuve très faible) : l'amaigrissement rapide après chirurgie bariatrique (500 mg par jour d'AUDC jusqu'à stabilisation du poids) et le traitement au long cours par les analogues de la somatostatine.

➔Dans les autres situations tels que l'obésité, le diabète de type 2, le traitement hormonal substitutif de la ménopause, la nutrition parentérale, aucun traitement pharmacologique n'est à proposer.

➔Vésicule lithiasique asymptomatique : pas d'indication soit pour un traitement médical ou chirurgical.

Prévention de la complication de la lithiase biliaire :

➔Lorsqu'une lithiase biliaire devient symptomatique ou se complique, une cholécystectomie est alors clairement indiquée afin de limiter le risque de récidive.

➔Lorsqu'il existe un calcul de la VBP principale, une extraction de celui-ci est nécessaire, soit par voie endoscopique (avant ou après le geste chirurgical), soit chirurgicalement par cholédocotomie pendant la cholécystectomie.

➔Bien qu'après l'extraction d'un calcul de la VBP, une récidive soit observée dans 5 à 20 % des cas, aucun traitement pharmacologique n'est indiqué, car ces récidives restent le plus souvent accessibles à une extraction endoscopique. De plus aucune étude, ou essai contrôlé, n'a pu montrer une efficacité de l'AUDC en termes de prévention de la récidive.

➔Lorsque la lithiase est intrahépatique ou cholédocienne, le risque de complication est majeur et une prise en charge thérapeutique doit être envisagée.

➔Lorsque le calcul intrahépatique est unique, une extraction endoscopique ou une hépatectomie doit être discutée en fonction de la localisation de ce dernier.

➔Lorsque la lithiase intra-hépatique est faite de nombreux calculs, comme dans le LPAC syndrome mais également dans la maladie de Caroli, un traitement médical par AUDC est nécessaire. La dose est alors de 8 à 12 mg/kg/j au long cours.

Conclusion :

-Les facteurs de risques principaux de la lithiase biliaire sont l'age le sexe féminin , la sédentarité,l'obésité,l'insulino-résistance et l'amaigrissement rapide

-La lithiase vésiculaire asymptomatique ne doit conduire à aucun traitement

-La lithiase vésiculaire symptomatique ou des voies biliaires justifie de discuter un traitement chirurgical et ou endoscopique

Dr. DEHOU LOUBNA

-Une lithiase biliaire diagnostiquée avant l'age de 30 ans doit faire évoquer un syndrome LPAC

-Dans la maladie lithiasique,les indications validées de l'acide urso-desoxycholique sont le syndrome LPAC et la maladie de caroli

Références :

(1).Admirand WH, Small DM. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man. J Clin Invest 1968;47:1043-52.
(2).Montet JC, Lindheimer M. Solubilisation et précipitation du cholestérol biliaire. Mécanismes de dissolution des calculs cholestéroliques. Gastroenterol Clin Biol 1984;8:62-9.
(3).Trotman BW. Formation of pigment gallstones. In: Cohen S, Soloway RD, editors. Gallstones. New York: Churchill Livingstone; 1985. p. 299-307.
(4).Régent D, Laurent V, Meyer-Bisch L, Barbary-Lefèvre C, Corby- Ciprian S, Mathias J. La douleur biliaire : comment la reconnaître ? Comment l'explorer ? J Radiol 2006;87:413–29.
(5).Bellin MF, Noubeg ML, Zins M, Vilgrain V. Lithiase biliaire. In: Vil- grain V, Regent D, editors. Imagerie de l'abdomen. Paris: Flammarion; 2010. p. 319–41.
(6).Cooperberg PL, Burhenne HZ. Real-time ultrasonography: diagnostic technique of choice in calculous gallbladder disease. N Engl J Med 1980;302:1277–81.
(7).Cooperberg PL, Gibney RG. Imaging of the gallbladder. Radiology 1987;163:605–13.
(8).Dahan P, Andant C, Lévy P, Amouyal P, Amouyal G, Dumont M, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and microscopic examination of duodenal bile in the diagnosis of cholecystolithia- sis in 45 patients with normal conventional ultrasonography. Gut 1996;38:277–81. (9).Anciaux ML, Pelletier G, Attali P, Meduri B, Liguory C, Etienne JP. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. Dig Dis Sci 1986;31:449–53.
(10).EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. Hepatol 2016;65:146–81.
(11).Draghi F, Ferrozzi G, Calliada F, Solcia M, Madonia L, Campani R. Power Doppler ultrasound of gallbladder wall vascularization in inflammation: clinical implications. Eur Radiol 2000;10:1587–90.
(12). Rosmorduc O, Hermerlin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. Gastroente- rology 2003;125:452–9.
(13). Benzimra J, Derhy S, Rosmorduc O, Menu Y, Poupon R, Arrivé L. Hepatobiliary anomalies associated with ABCB4/MDR3 deficiency in adults: a pictorial essay. Insights Imaging 2013;4:331–8

CAT devant une pancréatite chronique

I. Introduction :

-La pancréatite chronique (PC) se définit comme une **inflammation chronique du pancréas** aboutissant à une **fibrose progressive** du parenchyme pancréatique et entraînant, à la longue, une **destruction** irréversible plus ou moins complète de la glande pancréatique.
-Elle se caractérise par des manifestations douloureuses chroniques, une malabsorption avec diarrhée, un diabète et un risque de cancer pancréatique [1,2].
-Ce processus affecte d'abord le tissu exocrine, responsable de la sécrétion enzymatique pancréatique, puis le tissu endocrine, responsable de la sécrétion d'hormones destinées à la glycorégulation.
-Le diagnostic de PC repose sur la présence **d'anomalies canalaires typiques** à l'imagerie, de calcifications pancréatiques, d'une insuffisance pancréatique exocrine ou sur une pièce histologique (présence de fibrose au sein du parenchyme).
- La PC est **d'origine alcoolique** est la principale cause en occident
-L'évolution de la PC se fait par poussées aigues (oedémateuses et nécrotiques).

II. Épidémiologie :

-Son incidence dans l'étude de Xiao et al., était de 10 cas (95 % Cl 8-12) pour 100 000 par an [3].
-Nette prédominance masculine 6 à 9 hommes pour 1 femme (surtout pour la PC alcoolique).
-Age de prédilection : 35 à 44 ans
-L'étiologie principale de la PC est la consommation d'alcool qui est responsable de 60 à 90% des PC en occident
-Pas de chiffres disponibles au Maroc

III. Facteurs de risque et mécanismes physiopathologiques:

1.Alcoolisme chronique :

L'alcool exerce un réel rôle direct toxique sur le parenchyme pancréatique, mais l'intervention d'autres facteurs de susceptibilité est nécessaire. Dans ce contexte en 2013, Whit- comb et al. ont mis en évidence des variants du gène CLDN2, plus fréquents au cours de la pancréatite alcoolique. Ce gène se situe sur le chromosome sexuel X et code pour la protéine claudine-2, anormalement située dans les cellules acinaires. Ce gène lié à l'X expliquerait la plus forte prévalence des PC dues à un alcoolisme chronique chez les hommes[4].
Il faut savoir ne pas conclure trop rapidement à une origine alcoolique, notamment en cas de :
➔Tableaux atypiques : consommation supérieure à 50 g/j depuis moins de dix ans ;
➔PA sur PC alcoolique ancienne asymptomatique depuis de nombreuses années. Il faut chercher une cause surajoutée, et notamment l'apparition d'une tumeur ;
➔Survenue tardive d'une première PA au cours d'une intoxication alcoolique ancienne toujours asymptomatique. Il faut savoir chercher une origine tumorale ;
➔PC précoce au cours d'une intoxication alcoolique chronique récente. Il faut chercher des facteurs favorisants associés : génétiques, un tabagisme actif important, une variation anatomique canalaire, une tumeur bénigne (ou non), kystique (ou non).

2. Pancréatite Auto-immune :

-Physiopathologie mal connue
-Les PAI de types1 ou 2 selon un faisceau d'arguments histologiques, biologiques et

morphologiques[5,6]:

➔Les PAI de type 1 sont caractérisées par un infiltrat lymphoplasmocytaire péricanalaire, une fibrose, des veinulites oblitérantes, un infiltrat positif pour les IgG4 en immunohistochimie. La présentation clinique peut être liée soit à l'atteinte de la glande pancréatique (ictère par compression de la voie biliaire principale, forme pseudo-tumorale, PA [plus rare], diabète, IPE, etc.), soit à une atteinte extrapancréatique fréquente et multiple. Les IgG4 sériques peuvent être normales
➔les PAI de type 2, correspondent aux pancréatites idiopathiques centrocanalaires caractérisées par des lésions spécifiques granulocytaires épithéliales (GEL), un infiltrat abondant de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de plasmocytes. Cet infiltrat est négatif pour les IgG4. PA récidivantes isolées rarement nécrosantes, ictère possible mais rare. Aucune technique d'imagerie ne permet de porter le diagnostic de PAI de manière définitive.

3.Pancréatite génétique :

- Les principales mutations identifiées sont : PRSS, SPINK 1 et CFTR
• Les mutations du gène du trypsinogène cationique (PRSS1) sont responsables des pancréatites héréditaires de transmission autosomique dominante.
• Les autres facteurs génétiques favorisent la survenue de PC et sont transmis selon un mode récessif :
➔Le gène SPINK 1 :Code pour une protéine inhibant l'activation du trypsinogène. En cas de mutation, il n'y a plus d'inactivation et l'autodigestion du pancréas par la trypsine peut se produire.
➔Le gène CFTR : Impliqué dans la mucoviscidose. Les mutations de ce gène rendent le suc pancréatique plus acide, ce qui conduit à la formation de bouchons protéiques par augmentation de la viscosité des mucines.

4.Causes obstructives :

La recherche d'une tumeur à l'origine d'une PC doit être une priorité après avoir éliminé une cause alcoolique, surtout en cas de première poussée chez un patient de plus de 50 ans. Il faut impérativement réaliser une scanographie, une IRM pancréatique et une échoendoscopie en cas de doute diagnostique. La PC dans ce contexte est secondaire à l'obstruction canalaire due à la tumeur. Les tumeurs peuvent être bénignes ou malignes, kystiques ou non.

5. Pancréatites dysmétaboliques :

➔L'hypertriglycéridémie est à l'origine de PA, sévères dans 50 % des cas, et représente 1,3 à 3,8 % de l'ensemble des PA. Cette hypertriglycéridémie peut être primaire (familiale ou sans cause secondaire retrouvée) ou secondaire notamment à l'alcoolisme, au diabète, aux médicaments hyperlipémiants [7]. Dans la plupart des cas, l'hypertriglycéridémie est majeure, supérieure à 10 mmol/l [8].
➔Les PC secondaires à une hypercalcémie ont été constatées essentiellement au cours de l'hyperparathyroïdie.

IV. Diagnostic positif:

A. Clinique :

a. Signes fonctionnels :

1. La douleur :

La douleur, épigastrique, transfixiante, déclenchée par l'alimentation ou la prise d'alcool est un des signes principaux de la PC :

• Elle peut être due à une poussée aiguë, à la PC sans poussée aiguë, à une complication comme un pseudokyste (voir la définition plus bas), une sténose digestive ou une compression de la voie biliaire principale ;

• Le profil clinique de la douleur est varié : douleur aiguë durant quelques heures à quelques jours, douleur post-prandiale survenant par épisodes durant de quelques jours à quelques semaines, douleur fluctuante évoluant sur plusieurs mois, douleur sourde permanente ;

• Souvent associée à un amaigrissement secondaire à une appréhension de la prise alimentaire mais aussi favorisée par la dénutrition liée à l'alcoolisme ;

• Après 10–20 ans d'évolution, la douleur disparaît en même temps qu'apparaissent les complications à type d'insuffisance exocrine ou endocrine .

2. La pancréatite aigue :

-Il s'agit d'une forme fréquente de révélation de la PC.
-La probabilité de survenue de la PA est de 40 à 50 % dans les cinq premières années d'évolution de la PC alcoolique.
-La pancréatite aiguë peut elle-même se compliquer avec toutes les conséquences locales et générales.

b. Signes physiques :

➔Examen clinique :

-Souvent normal, contrastant avec l'intensité de la douleur
-Sensibilité épigastrique
-Signes de dénutrition
-Signes d'éthylisme chronique (hypertrophie parotidienne bilatatérale, varicosités des pommettes...)
-Complications :
- Masse abdominale (pseudokyste)
- Signes de cholestase (subictère)
- Complications de l'éthylisme chronique : "delirium tremens", démence alcoolique.

B. Paraclinique :

a. Bilan biologique :peu spécifique au stade de début

• Lipasémie : sérique est normale dans les Pancréatite chronique. Son augmentation doit faire rechercher:

➔Poussée de pancréatite aiguë.
➔Fistule pancréatique interne.

• Insuffisance pancréatique exorine :
o Stéatorrhée:
➔ sa mise en évidence nécessite un régime riche en graisses (100 g/j en plus du repas habituel) qui se déroule sur 72 heures.
➔Le test est anormal si les selles contiennent plus de 7g de graisses par jour.
o Dosage de l'élastase fécale : l'examen de référence il ne détecte cependant que des cas «modérés» et sévères. Des valeurs < 200 µg/g suggèrent une insuffisance pancréatique exocrine.
oTest à la sécrétine : performant mais invasif (intubation de la papille de Vater)
• **Insuffisance pancréatique endocrine** : diabète (Glycémie à jeun, Hb glyquée)
• **Tests hépatiques :** Souvent normaux, parfois cholestase (F. évoluées)

b. Bilan radiologique :

TDM abdominale C-/C+ :

-L'examen principal de dépistage de la PC :

➔Sans injection : Permet de montrer la présence de calcifications intra-canalaires, avec une sensibilité intéressante pour les PC modérées et sévères.
➔Avec injection :Il permet d'identifier les phénomènes inflammatoires chez les patients douloureux, les complications (vasculaires, pseudokystes...)
➔Diagnostic différentiel : rechercher un cancer pancréatique.
➔Limite : Sa sensibilité reste mauvaise pour la PC débutante

Cholangio-pancréato IRM abdominale :

-L'examen de référence pour identifier les anomalies canalaires pancréatiques et permettre le diagnostic de PC.
-L'intérêt de l'IRM : Diagnostic des formes débutantes et sa spécificité pour les pancréatites aiguës auto immunes.
-Elle permet de mettre en évidence avec précision les anomalies canalaires comme le faisait la CPRE, ainsi que la présence de calculs, de pseudokystes ou encore le degré de fibrose sur les séquences en diffusion [9,10].

c. Bilan endoscopique :

CPRE :

-Une excellente sensibilité et une spécificité proche de 100%
-Elle permet : de préciser les anomalies canalaires en détaillant les mesures, irrégularités, sténoses et dilatations du canal de Wirsung et des branches collatérales observées dans la PC et en gradant leur sévérité selon la même classification[11].

Écho-endoscopie :

L'intérêt majeur de l'échoendoscopie pourrait être la ponction et l'obtention d'une preuve histologique, d'une orientation étiologique et d'une évaluation de la sévérité, à la lumière de la biopsie hépatique, et des résultats excellents de la ponction des masses pancréatiques.

d- Tests génétiques :

ndiqués (après avoir éliminer les autres causes) :

➔PRSS 1 : chez un sujet symptomatique ayant :

-plus de 2 épisodes de pancréatite aiguë sans autre cause
-Pancréatite chronique idiopathique (exhaustivité du bilan non précisée)
-Histoire familiale de pancréatite chez un apparenté 1er ou 2ème degrés
-Protocole de recherche

➔PINK 1 et CFTR : pas de consensus

VI. Diagnostic différentiel :

Cancer pancréatique :

-Formes pseudo-tumorale de la PC
-Intérêt de la cytoponction sous écho-endoscopie
-Parfois, c'est la chirurgie d'exérèse avec étude histologique qui élucide le diagnostic

Tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses du pancréas (TIPMP) :

-Peuvent se manifester par une PA récidivante
-Le Diagnostic différentiel se pose surtout avec la PC débutante
-Diagnostic : TDM, EES, CPRE et surtoutl'IRM

Affections Douloureuses abdominales :

- Ulcére gastro-duodénal
- Insuffisance mésentérique chronique
- Lithiase biliaire : fréquente au cours de la pancréatite chronique avec possibilité de pancréatite aigue.

VI. Évolution-complication :

Peuvent être révélatrices de la PC, on distingue :

- Les complications précoces, favorisées par les poussées aigues.
- Les complications tardives, en rapport avec une fibrose cicatricielle du pancréas.

Service d'HGE	**CAT devant une pancréatite chronique**	CHU HASSAN II FES

A. Les complications précoces :

1- Les poussées de PA :

- Sont observées dans la moitié des cas, et surviennent surtout dans les cinq premières années d'évolution.
- La nécrose est rarement extensive, limitée par la sclérose, ce qui favorise la formation des pseudo-kystes.

2- Les pseudo-kystes :

- Un pseudo-kyste est une collection liquidienne organisée intra ou extra pancréatique qui contient du suc pancréatique pur ou de la nécrose liquéfiée. Le pseudo-kyste n'a pas d'épithélium propre et est limité par une paroi fibreuse et granuleuse.
- Le diagnostic repose sur l'imagerie : TDM et/ou échographie
- les complications sont représentées par :

✓ La compression des organes de voisinage : VBP, duodénum, axe veineux spléno-portal.
✓ La rupture dans un organe creux ou dans une séreuse (péritoine, plèvre, péricarde).
✓ L'hémorragie par érosion vasculaire ou par pseudo-anévrysme.
✓ L'infection.

3- Le retentissement sur les organes de voisinage :

a. Compression de la voie biliaire principale :

- Mécanisme : compression par un pseudo-kyste ou par la fibrose ou par l'inflammation.
- Circonstances de découverte :
  ✓ Ictère sans fièvre, d'installation progressive.
  ✓ Cholestase biologique anictérique.
- L'échographie montre la dilatation des VBIH et VBEH.
- Les risques évolutifs :
  ✓ La cirrhose biliaire secondaire.
  ✓ Rarement l'angiocholite.

b. Compression du duodénum :

- Complication rare, souvent associée à une compression de la VBP.
- Mécanisme : compression par pseudo-kyste ou par la fibrose ou par l'inflammation.
- Circonstances de découverte : vomissements chroniques abondants postprandiaux tardifs.
- Diagnostic : FOGD, TOGD.

c. Hypertension portale segmentaire :

- Mécanisme : compression ou thrombose au niveau de l'axe spléno-portal.
- Circonstances de découverte : splénomégalie, circulation veineuse collatérale, hémorragie digestive par rupture de cardio-tubérositaires.
- Diagnostic: FOGD, TDM, écho-doppler.

d. Hémorragie digestive:

- Wirsungorragie.
- Ulcère duodénal ou gastrique fréquents chez les patients atteints de PC.

- Rupture de varices cardio-tubérositaires, rarement varice oesophagienne.

B. Les complications tardives :

1- L'insuffisance pancréatique :

- Est secondaire à la destruction du parenchyme par la fibrose, les phénomènes inflammatoires ou parfois une résectionpancréatique.
- L'insuffisance pancréatique endocrine : **le diabète** [12,13].
- L'insuffisance pancréatique exocrine : **la maldigestion** [14].

✓ Par malabsorption des graisses, des vitamines liposolubles, du cholestérol et des protéines.
✓ Se manifeste par une diarrhée chronique pâteuse flottante et très nauséabonde.
✓ Le diagnostic repose actuellement sur le **dosage de l'élastase 1 fécale.**

2- Le cancer du pancréas : [15].
Le risque absolu est faible **(<5%)**. De ce fait, il **ne justifie pas de surveillance particulière**

VII. Traitement :

A. Objectifs:

-Traitement de la douleur.
-Traitement des complications.

B.Règles hygiéno-diététiques :

- Arrêt complet et définitif de l'alcool. Et prévention du délirium tremens.
- Sevrage tabagique.
- Correction des carences.
- Régime hypercalorique si dénutrition, hypoglucidique en cas de diabète...

C. Traitement de la douleur chronique : (douleur est multifactorielle)

Sevrage alcoolique : indispensable +++
- Permet d'obtenir la disparition des douleurs dans la moitié des cas en supprimant l'effet stimulant de l'alcool sur la sécrétion pancréatique.

Antalgiques :
- Aspirine et AINS ne sont pas recommandés.
- Le traitement antalgique est débuté avec des antalgiques non morphiniques de palier 1 (paracétamol) mais les morphiniques sont souvent nécessaires :
  - Les antalgiques de palier 2 sont le traitement de choix : codéine, tramadol
  - Le recours au palier 3 : morphine (crise hyperlagique en milieu hospitalier)

Extraits pancréatiques : - Auraient une efficacité antalgique par mise au repos de la sécrétion pancréatique.

Drainage canalaire endoscopique :

- L'obstruction du canal pancréatique principal peut être due à une sténose papillaire ou à une sténose canalaire d'origine fibreuse et/ou lithiasique.
- Le traitement endoscopique peut être proposé en cas d'obstacle canalaire avec des douleurs chroniques récidivantes : ➔**Sphinctérotomie pancréatique** : Son intérêt principal est de permettre l'accès au canal pancréatique principal. Dans les cas de sténose papillaire isolée, elle peut être efficace sur la douleur.

➔**Dilatation de sténose** : La sténose canalaire fibreuse peut être levée par une dilatation par ballonnet ou par des bougies de calibre croissant. Mais son efficacité est transitoire et elle doit être associée pour un calibrage prolongé à la mise en place de prothèses.

➔**Endo-prothèse pancréatique** : Ces prothèses pancréatiques sont en plastique. Elles doivent être changées systématiquement tous les 3 à 4mois pour une durée totale de 6mois à 1 an.

➔**Extraction de calculs pancréatiques ou LEC** : L'obstruction lithiasique du canal pancréatique principal ne peut que rarement être traitée par l'extraction transpapillaire des calculs pancréatiques après sphinctérotomie car contrairement aux calculs biliaires, les calculs pancréatiques sont généralement impactés dans les canaux et/ou situés en amont d'une sténose. C'est la raison pour laquelle le traitement des calculs pancréatiques obstructifs repose essentiellement sur la lithotritie extracorporelle.

Neurolyse coeliaque :

-L'inflammation des plexus nerveux péripancréatiques est l'un des facteurs physiopathologiques de la douleur au cours des PC. L'injection d'alcool ou de stéroïdes a été proposée. Elle peut être administrée sous contrôle fluoroscopique, scannographique ou échoendoscopique (plus performante).

-Les stéroïdes doivent êtres préférés à l'alcool. Les résultats sont de 55% d'amélioration à court terme et seulement 10% d'amélioration durable.

Chirurgie :

- Les interventions destinées à traiter la douleur au cours de la PC se répartissent en interventions de dérivation et interventions d'exérèse.

➔Dérivation chirurgicale du canal de wirsung dans une anse jéjunale en Y.
➔DPC qui traite efficacement les douleurs dans 70 à 90% des cas ou résection segmentaire.

D. Traitement de l'insuffisance pancréatique :

- La prise en charge de l'insuffisance pancréatique exocrine associe :
➔Régime alimentaire normolipidique auquel peut être ajoutée une supplémentation en vitamines liposolubles.
➔La substitution enzymatique : extraits pancréatiques :

✓ Les préparations enzymatiques les plus dosées contiennent 25000 UI de lipase par gélule. § Ex : Créon

12000 et 25000 Eurobiol 25000

- ✓ La posologie habituellement recommandée est de 2 à 3 gélules par repas (doivent être pris au milieu des principaux repas, non à jeun).
- ✓ Leur effet peut être potentialisé par les IPP (les enzymes pancréatiques sont activés à PH alcalin)

-Traitement de l'insuffisance pancréatique endocrine

E. Traitement des complications :

Pseudokystes pancréatiques : Seuls les pseudokystes symptomatiques ou compliqués doivent être traités. En effet, la régression spontanée du PDK est possible, d'autant plus qu'il est de petite taille et d'apparition récente.

1/Endoscopique :

➔**Drainage transmural** (= à travers la paroi digestive): kystoduodénostomie ou kystogastrostomie. De préférence sous échoendoscopie, il est effectué en présence de trois conditions :

- Distance entre pseudokystes et la paroi digestive<1cm.
- Absence de CVC sur le trajet de laponction.
- Bombement du pseudokystes dans la lumière digestive.

➔**Drainage transpapillaire :**

- communicant avec le canal de Wirsung.
-Mise en place d'une prothèse pendant 3 à 5 mois.

2/Radiologique:

- Ponction-évacuation.
- Drainage sous-cutané.
- Radio-embolisation.

3/Chirurgical: dérivation ou résection.

VIII. Surveillance :

-Le rythme n'est pas défini Moyens :

➔ Clinique : Consommation d'alcool, douleur abdominale, poids, dépistage complications : masse abdominale, ictère, diarrhée, diabète...

➔Biologie : bilan hépatique, suivi diabète ,Pas d'indication à surveiller les enzymes pancréatiques.

➔Morphologique : échographie abdominale régulière +++, échoendoscopie, TDM

-Il faut surtout rechercher et dépister régulièrement des complications de l'intoxication alcoolo-tabagique : cause principale de mortalité de la pancréatite chronique d'origine alcoolique

-Pas de dépistage de cancer sauf dans PC héréditaires mais ni rythme ni moyen n'est défini

Pronostic :

-La PC engage rarement le pronostic vital. La mortalité par la PC est faible. Elle est liée aux :

➔Complications post-opératoires et au diabète+++

➔Surtout aux conséquences de l'intoxication alcoolo-tabagique chronique : maladies cardio-vasculaires, cirrhose hépatique, carcinomes épidermoides (ORL, pulmonaire, oesophagien)

Référence :

(1). Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. N Engl J Med. 1 juin 1995;332(22):1482-90. (2). Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroen- terology. févr 2001;120(3):682-707.
(3).Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, Asrani VM, Wind- sor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. Lancet Gastroenterol Hepatol. sept 2016;1(1):45-55.
(4).Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. Nat Genet 2012;44:1349–54.
(5).Deshpande V, Gupta R, Sainani N. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. Am J Surg Pathol 2011;35:26–35.
(6).Levy MJ, Smyrk TC, Takahashi N. Idiopathic duct-centric pancreatitis: disease description and endoscopic ultrasonography-guided trucut biopsy diagnosis. Pancreatology 2011;11:76–80.
(7).Durrington PN. Secondary hyperlipemia. Br Med Bull 1990;46: 1005–24.
(8).Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 1990;19:783–91.
(9).Choueiri NE, Balci NC, Alkaade S, Burton FR. Advanced imaging of chronic pancreatitis. Curr Gastroenterol Rep. avr 2010;12(2):114-20.
(10).Hansen TM, Nilsson M, Gram M, Frøkjær JB. Morphological and functional evaluation of chronic pancreatitis with magnetic resonance imaging. World J Gastroenterol. 14 nov 2013;19(42):7241-6. 1
(11).Axon AT, Classen M, Cotton PB, Cremer M, Freeny PC, Lees WR. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. Gut. oct 1984;25(10):1107-12.
(12). ZhuX,LiuD,WeiQ,LinH,ZhiM,Chen Y, et al. New-Onset Diabetes Mellitus After Chronic Pancreatitis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. Pancreas. août 2019;48(7):868-75.
(13).Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Gastroenterology. nov 2000;119(5):1324-32.
(14).Shandro BM, Ritehnia J, Chen J, Nagarajah R, Poullis A. The investi- gation and management of pancreatic exocrine insufficiency: A retro- spective cohort study. Clin Med. nov 2020;20(6):535-40.
(15).Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, Elitsur Y, Gates LK, Perrault J, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hered- itary Pancreatitis Study Group. J Natl Cancer Inst. 19 mars 1997;89(6):442-6.

Service d'HGE	**CAT devant une pancréatite chronique**	CHU HASSAN II FES

Dr. DAHOU LOUBNA

Service d'HGE	CAT devant un cancer du pancréas	CHU HASSAN II FES

I. Introduction :

-C'est l'une des tumeurs solides les plus agressives, souvent découverte à un stade localement avancé ou métastatique.

-2**ème** **cancer digestif** au monde

-Dans la majorité des cas, il s'agit d'un **adénocarcinome du pancréas (95% des cas)**, qui est développé à partir des cellules du pancréas exocrine.

-Le seul traitement curatif est **la chirurgie** possible dans moins de 20% des cas. [1]

-Le pronostic est sombre avec une survie à 5ans autour de 5% du fait :

➔ Latence clinique

➔Rapidité de l'extension locorégionale métastatique.

II. Épidémiologie :

- ✓ Prévalence : (plus élevée dans les pays développés)
  - ➔Monde : 2% des cancers, 10% des cancers digestifs
  - ➔Maroc : 4eme cancer digestif
  - ➔4ème cause de décès par cancer en Europe en 2014 o Race noir : semble la plus touchée.
- ✓ Age :80% entre 60 – 80 ans, rare avant 45 ans
- ✓ Sexe : prédominance masculine, sex-ratio1.5-3.

III. Anathomopathologie :

A. Rappel anatomo-histologique :

-Pancréas : glande **exocrine et endocrine**, de siège retro-péritonéal, parcourue de canal excréteur « Wirsung » qui reçoit la partie inférieure de la VBP et formé de lobules.

-Chaque **lobule** au fort grossissement est constitué d'**acini** qui sont des glandes tubulo-interstitielle ; entre les acinis, il existe le pancréas endocrine constitué de petits **ilots dits de Langerhans**

B. Macroscopie :

-Siege : - Tête : 75%

-Corps+ queue du pancréas : 20%

-Diffus : 10%

- Taille : tumeur le plus souvent volumineuse au stade de diagnostic surtout en corporeo-caudal

-**Aspect :** tumeur volumineuse jaune blanchâtre à la coupe parfois calcifié avec remaniement nécrotico-hémorragique ou squirrheuse, indurée, rarement molle friable . la forme kystique est exceptionnelle.

C. Microscopie :

-**Adénocarcinome :** 95% bien, moyennement ou peu différentié

→Canalaire++++ :

- Ductulaire +++
- Mucineux, adenosquameux, en bague à chaton
- Acineux : **Autres :** TNE, lymphome, Tm mésenchymateuse, métastase.

D. Extension :

1. Extension locorégionale :

-Tumeur céphalique : duodénum, VB, VBP, estomac, péritoine

-Tumeur corporeo-caudal: péritoine, estomac, rate,surrénale gauche,

-Corps: envahissement du plexus cœliaque = douleur solaire

2. Extension ganglionnaire :

-Tumuer céphalique : chaines pancréatico-duodénales, retro-duodénales, des pédicules hépatiques, mésentériques sup et cœliaque

-Tumeur corporéo-caudale : chaines péri-pancréatiques et les pédicules cœliaques et spléniques

3. Extension vasculaire :pédicule mésentérique supérieur et à la (AMS,VMS,TSM,VS>>htp)

4. Extension à distance : hépatique, péritonéale+++, pulmonaire, osseuse

E. Classification TNM :

Tableau 1 : Classification TNM

Catégorie T	Taille de la tumeur, mesurée dans sa plus grande dimension	*Modifications par rapport à la 7ème classification**
T1	***Tumeur ≤ 2 cm*** T1a Tumeur ≤ 0,5 cm T1b Tumeur > 0,5 cm et < 1 cm T1c Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm	
T2	***Tumeur > 2 et ≤ 4 cm***	***Basée sur la taille et non pas sur l'invasion extra-pancréatique (avantage : plus objective, meilleure corrélation avec la survie)***
T3	***Tumeur > 4 cm***	
T4	Tumeur envahissant l'axe cœliaque l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune	Basée sur l'envahissement des artères et non pas la notion de résécabilité

Catégorie N	Adénopathies régionales (subdivision dans la nouvelle classification)	
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale	
N1	***1 à 3 ganglions régionaux métastatiques***	***Distinction N1/N2.***
N2	***≥ 4 ganglions régionaux métastatiques***	
Catégorie M	**Métastases à distance *(pas de changement)***	
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Présence de métastase(s) à distance	

IV. Diagnostic positif:

1.Signes Clinique :

-Le type et la chronologie des manifestations cliniques dépendent principalement du site de la tumeur primitive et de son stade au diagnostic [2]
-Les symptômes les plus fréquents, fatigue, anorexie et amaigrissement, sont tardifs et non spécifiques.
➔ **Une douleur** intense (nécessitant des antalgiques de palier 3), abdominale à irradiation postérieure et/ou dorsale, est évocatrice d'une tumeur non résécable par envahissement cœliaque et associée à un mauvais pronostic [2,3].
➔**L'ictère** est un signe parfois précoce quand il est causé par une tumeur céphalique obstruant la voie biliaire principale (VBP) [2].
➔**Un diabète** soit récent (< 2 ans), causé par l'adénocarcinome du pancréas , paranéoplasique ou par obstruction canalaire avec atrophie pancréatique d'amont), soit ancien (facteur de risque, mieux documenté pour le diabète de type II), est présent dans 50% des cas [4,5]. Ainsi, un diabète inaugural ou la décompensation d'un diabète ancien peuvent révéler un AP.
➔**D'autres modes de révélation** sont plus rares : pancréatite aiguë, événement thrombo-embolique, occlusion intestinale, hémorragie digestive, diarrhée par maldigestion, ascite, anxiété/dépression ou panniculite (syndrome de Weber- Christian).
-Il importe de préciser par l'interrogatoire les **antécédents personnels et familiaux de cancers** (recherche d'une forme familiale de cancer du pancréas).

2.Examen clinique :peut être normal

-Mauvais état général, amaigrissement
-Ictère cutaneo-muqueux, lésions cutanées de grattage
- HPM, grosse VB distendue (loi de courvoisier terrier)
-Masse épigastrique dure, fixe, peu sensible
-CVC, SPM
-Ascite
-ADP : ganglion de troisier

-TR : nodules péritonéaux.
-Pleurésie

3.Examens complémentaires :

A. Biologie :

-Aucun bilan n'est spécifique
-L'antigène carbohydrate 19-9 (CA 19-9) n'a pas les performances diagnostiques exigées pour être un marqueur fiable. ➔Sa sensibilité et sa spécificité sont de 80 % et 80 %-90 %, respectivement, chez les patients symptomatiques, mais sa valeur prédictive positive est insuffisante pour le diagnostic ou le dépistage de l'adénocarcinome pancréatique [6].

B. Morphologique :

a. Échographie abdominale :

1ère intention devant ictère ou douleur :

-Masse focale souvent hypoéchogène mal limitée, de siège variable, parfois nécrose ou collection

-Signes indirects : dilatation Wirsung, VBIH, ou VBP, grosse vésicule.

-Signes d'envahissement : thrombose porte, métastases hépatiques, ascite.

-Limite: Opérateur dépendant/ Tm < 3cm/peu d'intérêt pour bilan de résécabilité

b. TDM abdominale C-/C+:

-L'examen de référence pour évaluer le stade tumoral et juger de la résécabilité tumorale éventuelle est la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) en coupes fines avec injection de produit de contraste.
-Les adénocarcinome pancréatiques, tant au niveau de la tumeur primitive que des métastases, sont typiquement hypodenses à la phase artérielle et isodenses/faiblement rehaussées à la phase portale. Des reconstructions doivent être réalisées en complément de l'acquisition pour l'étude vasculaire.

c. IRM hépatique :

-L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec séquences de cholangio-pancréatographie est une alternative aussi sensible et spécifique que la TDM pour le bilan diagnostique et d'extension de l'AP à l'étage abdominal, mais est moins utilisée en raison de son coût et de sa disponibilité plus limitée [7].
-Il est recommandé de réaliser une IRM hépatique au diagnostic de tout AP localisé (résécable, de résécabilité limite ou localement avancé après traitement d'induction) avant chirurgie pour s'assurer de l'absence de métastases hépatiques infra-centimétriques.

d. TEP scan (Tomographie par émission de positrons) : Intérêt non démontré, si nodule pulmonaire douteux avec possibilité de résection R0

C. Endoscopique :

a. Écho-endoscopie :

-Si l'écho-endoscopie (EE) digestive haute a pour principal intérêt de permettre la réalisation de prélèvements à visée cytologique ou histologique , elle peut aussi apporter des informations complémentaires à la TDM concernant l'extension locorégionale.

-Elle ne constitue pas l'examen de référence pour l'évaluation de l'atteinte vasculaire.

b. CPRE : La CPRE ne présente qu'un intérêt thérapeutique afin de drainer une sténose biliaire.

D. Laparoscopie :

-La laparoscopie permet de détecter et de biopsier de petites métastases péritonéales et/ou hépatiques et de modifier la stratégie thérapeutique chez un nombre limité de patients avec tumeur supposée résécable à l'issue d'un bilan d'imagerie moderne et rigoureusement interprété [8,9].

-Si elle n'est pas systématique, elle peut être discutée dans les cas suivants :

- ➔ avant la résection d'une volumineuse tumeur du corps ou de la queue,
- ➔et/ou en cas de taux élevé de CA 19-9 (seuil > 130 à 400 U/mL),
- ➔ ou lorsqu'un traitement néoadjuvant ou d'induction est envisagé

E. Preuve histologique :

-Les biopsies doivent être réalisées sur le site tumoral le plus facile d'accèset en privilégiant, pour le pancréas, la voie échoendoscopique à l'abord transpariétal sous contrôle TDM [10].

-Elle est indiquée dans trois situations :

- ➔Doute diagnostique avec une lésion bénigne ;
- ➔Tumeur non résécable mais sans métastase facilement accessible par voie transpariétale, pour avoir une preuve histologique avant de débuter le traitement médical ;
- ➔Tumeur potentiellement résécable si un traitement néoadjuvant est envisagé.

D. Génétique :

- Mutation de l'oncogène K-ras retrouvée dans (70 à 95%) des cancers du pancréas.
- Recherchée dans le matériel de cytoponction pancréatique soit pour le diagnostic Différentiel devant un doute diagnostic avec pancréatite chronique pseudo-tumorale ou pour le choix du protocole de chimiothérapie, mais pas de pratique courante.

VI. Diagnostic différentiel :

-Formes ictériques : Lithiase de a VBP, Cancer de la VBP, Hepatopathie cholestatique, Ampullome Watérien, Pancréatite.

-Formes douloureuse : IDM, Pancréatite chronique, ulcère compliqué.
-Formes inflammatoires : Pancréatite auto-immune, pancréatite chronique pseudo-tumorale
-Formes infectieuses : abcès pancréatique
-Autres tumeurs du pancréas :
- Tumeur endocrine : insulinome, gastrinome, vipome, somatostatinome ;
- Bénignes : adénome, cystadenomemucineux ou séreux ;
- Métastases pancréatiques d'un autre cancer

VII. Dépistage :

Le dépistage est indiqué chez les sujets ayant un risque théorique cumulé d'AP > 5 % ou risque relatif ≥ 5 :
➔ ayant ≥2 apparentés atteints d'AP dont ≥1 au premier degré,
➔ou ayant une mutation germinale d'un gène de prédisposition et ≥2 apparentés atteint d'un AP ou ≥1 au premier degré,
➔ ou un syndrome de Peutz-Jeghers
➔et éligibles à une éventuelle résection pancréatique (espérance de vie théorique, co-mordibités)
➔et après discussion des avantages potentiels et risques d'un tel dépistage

VIII. Bilan pré-thérapeutique :

A. Bilan d'extension :

1. Clinique :
Masse, Ascite, HMG, ADP, pleurésie, nodules péritonéaux au toucher rectal
2. TDM TAP spiralée+++ : < 1 mois, 1ère intention, bilan d'extension locorégional et général : extension vasculaire, organes de voisinage et à distance datant de moins d'un mois.
3.CA19,9 : pronostic et suivi.
4.L'écho-endoscopie: 2ème intention, tumeur < 2cm, extension veineuse douteuse à la TDM surtout si preuve cytologique nécessaire
5.Scintigraphie osseuse, TDM cérébrale : si signes d'appel
6.IRM si suspicion de micrométastase hépatiques ou contre-indication à la TDM.

B. Critères de résécabilité : Seulement 10 % des cancer pancréas sont résécables.

Contre-indication traitement curatif :
-Métastases hépatiques ou péritonéales, quelque soit le nombre ou la taille
-Envahissement artériel : AMS, branches du tronc cœliaque sauf la splénique, aorte
-Envahissement ganglionnaire à distance (hile hépatique, racine du mésentère, rétro-péritonéal ou inter-aorticocave) rétro-péritoine : douleurs dorsales
-Envahissement du plexus cœliaque
-Envahissement des structures adjacentes comme l'estomac, le côlon, les reins, les surrénales et le rachis

-L'infiltration postérieure (lame rétro-portale, envahissement de la gaine de l'artère mésentérique ou de l'adventice aortique, etc...)ne permet pas une résection à visée curative.
-L'envahissement veineux n'est pas contre-indication à DPC

C. Bilan d'opérabilité :

-Évaluation de l'état général (OMS), état nutritionnel
-Évaluation des fonctions respiratoires, cardiovasculaire, rénale et hépatique.
-2 ordres de contre-indication opératoires : quand la probabilité de mortalité post op est sup à 10% (c'est le cas si présence d'une défaillance viscérale) ou si métaastase viscérale ou carcinose car la médiane de survie est alors entre 3 et 6 mois.

IX. Traitement:

A. Objectifs :

- Traitement curatif de la tumeur
- Éviter la récidive
- Améliorer la survie et la qualité de vie.

B. Moyens :

1.Traitement symptomatique
2.Chirurgie :
➔**Curative :**
- Le seul traitement à visée curative
- Cancer tête : Duodeno-pancreatectomie céphalique DPC (exérèse en bloc du cadre duodénal, la tête du pancréas, l'antre, le cholédoque et la VB avec l'exérèse des relais ganglionaires pré et retroduodénaux pancréatiques) + rétablissement digestif par anastomose pancréatique-gastrique, ou pancréatico-jéjunale
- Corps et queue : Spléno-pancréatectomie caudale

- Duodeno-pancreatectomie totale : foyers multiples, TIPMP diffus dégénéré, pancréas friable
- + curage ganglionnaire: pas d'intérêt de la lymphadenectomie étendue, mais au moins 10 ganglions.
- + examen extemporanée vu la fréquence d'envahissement de tranche de section.

➔**Palliative :**
- Ictère : dérivation biliaire (anastomose cholédoco-duodénale ou cholédoco-jéjunale)
- Sténose duodénale : gastro-jejunostomie
- Douleurs : alcoolisation cœliaque.

3.Chimiothérapie :
➔**Neoadjuvante :** pas d'indication pour les tumeurs résecables mais comme traitement d'induction pour les tumeurs borderline pour les rendre réseccables : Gemcitabine
➔**Adjuvante :** après chirurgie curative le stade TNM par Gemcitabine ou 5FU

➔**Palliative :** cancer métastatique, localement avancé. De référence : Nab-paclitaxel /Gemcitabine ou Gemcitabine monothérapie+++/ ou Folfirinox (si moins de 75ans, OMS 0- 1, bil normale)

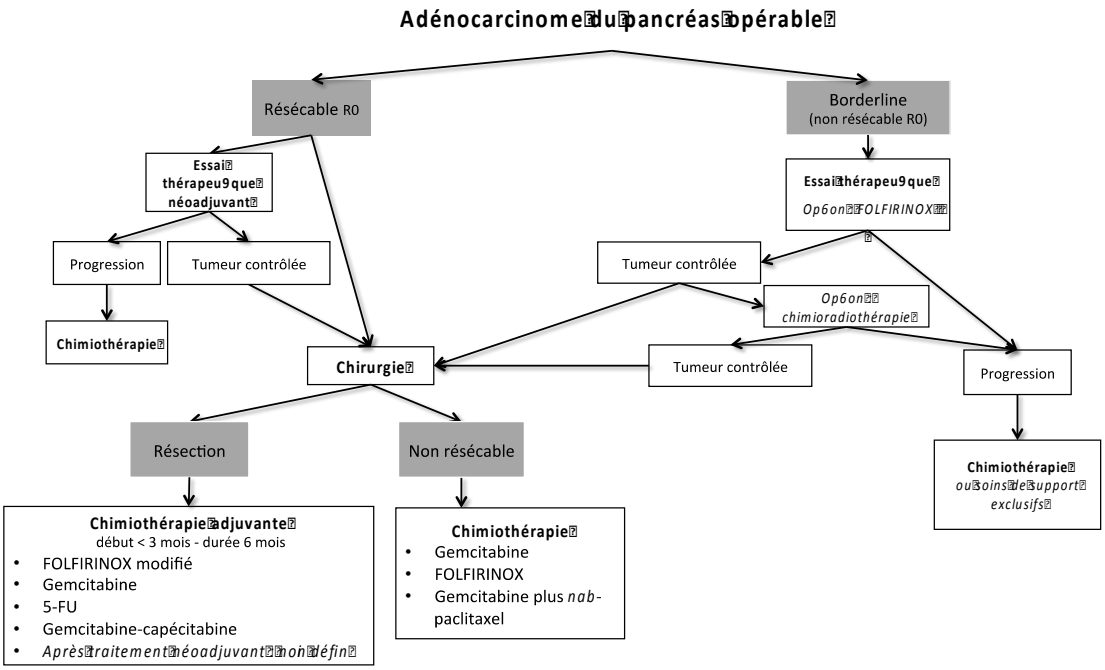
4.Radiothérapie : Exclusive à visée antalgique
Radio-chimiothérapie : en adjuvant si marge + (R1/R2) peut se discuter après une chimiothérapie.

5.Traitement endoscopique :
- Prothèse biliaire : pour drainage biliaire (métallique ou plastique)
- Prothèse duodénale : sténose duodénale.

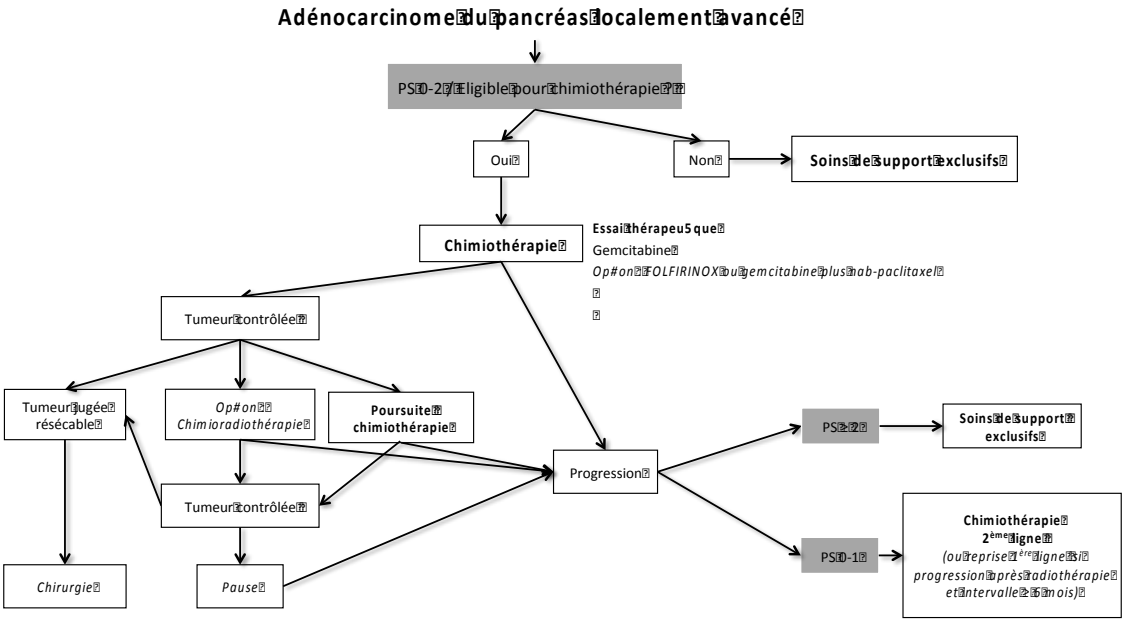
6.Traitement de la douleur :
-Le traitemennt médicamenteux antalgique (paliers : paracétamol ➔morphine)
-Neurolyse du plexus cœliaque : radiologique ou sous écho-endoscopie.

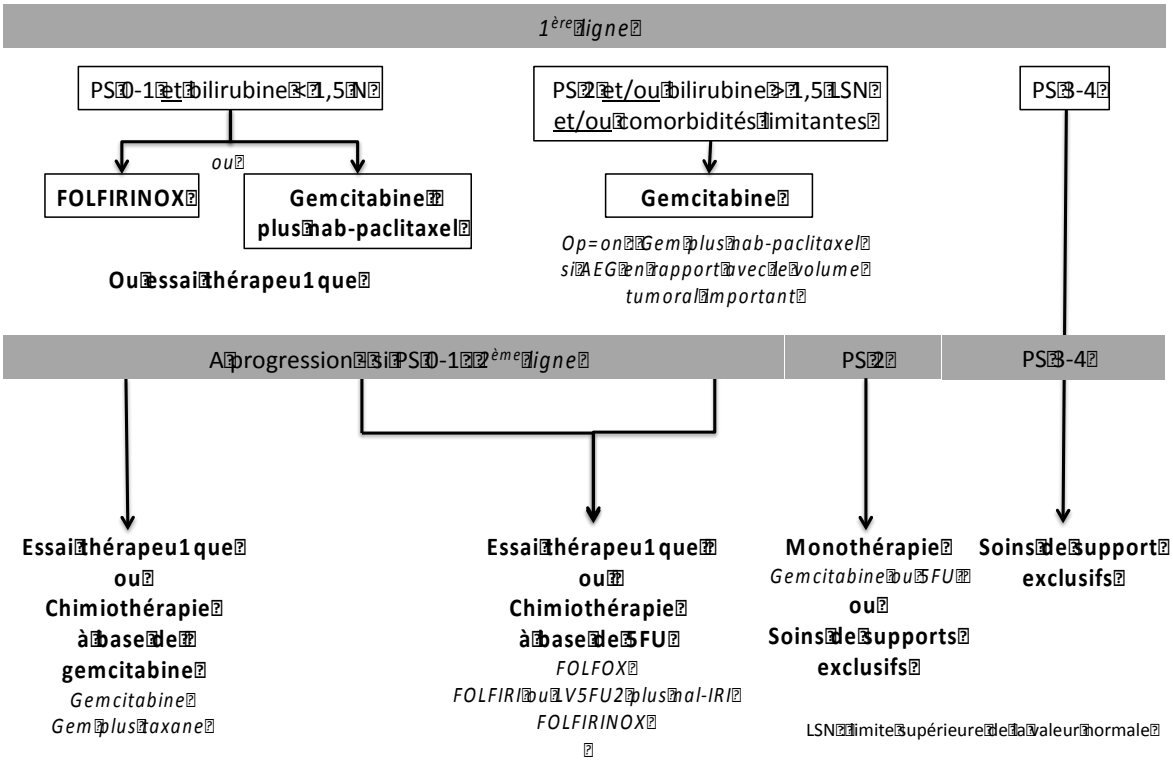
C. Indications : Arbres décisionnels :Algorithmes [11].

Algorithme 1 - Traitements pour cancer résécable ou borderline



Algorithme 2 - Traitements pour cancer localement avancé





XI. Pronostic :

-Médiocre
-Survie à 5 ans autour de 5% tous stades confondus. 20% de survie à 5 ans si tumeur <2cm et après chirurgie R0, 1% si tumeur> à 2cm.
-Les facteurs de mauvais pronostic : Chirurgie R1-R2, localisation corporéo-caudale, envahissement ganglionnaire N+, volume tumoral, CA19,9 élevé , âge > 65 ans, altération de l'état général

XI. Conclusion :

-Cancer pancréas : pronostic sombre
- Souvent diagnostic tardif
- La preuve histologique n'est pas nécessaire si tumeur résecable d'emblée
- Traitement curatif n'est possible que dans 10 à 20% des cas
- Sevrage tabagique+++
- Survie à 5 ans autour de 5%.

Référence:

(1).Ta R et al. The Role of Staging Laparoscopy in Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Dig Surg. 2018 Apr 12. [Epub ahead of print]. (2).94.Modolell, I., Guarner, L., & Malagelada, J. R. (1999). Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. Ann Oncol, 10 Suppl 4, 82- 84.
(3).Janssen QP, Buettner S, Suker M, Beumer BR, Addeo P, Bachellier P, Bahary N, Bekaii-Saab T, Bali MA, Besselink MG, Boone BA, Chau I, Clarke S, Dillhoff M, El-Rayes BF, Frakes JM, Grose D, Hosein PJ, Jamieson NB, Javed AA, Khan K, Kim KP, Kim SC, Kim SS, Ko AH, Lacy J, Margonis GA, McCarter MD, McKay CJ, Mellon EA, Moorcraft SY, Okada KI, Paniccia A, Parikh PJ, Peters NA, Rabl H, Samra J, Tinchon C, van Tienhoven G, van Veldhuisen E, Wang-Gillam A, Weiss MJ, Wilmink JW, Yamaue H, Homs MYV, van Eijck CHJ, Katz MHG, Groot Koerkamp B. (2019). Neoadjuvant FOLFIRINOX in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Patient- Level Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst;111(8):782-794. doi: 10.1093/jnci/djz073.Kalser, M. H., Barkin, J., & MacIntyre, J. M. (1985). Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. Cancer, 56(2), 397-402.
.Chari, S. T., Leibson, C. L., Rabe, K. G., Ransom, J., de Andrade, M., & Petersen, G. M. (2005).
(4).Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. Gastroenterology, 129(2), 504-511. doi:10.1016/j.gastro.2005.05.007
(5).Yuan, C., Rubinson, D. A., Qian, Z. R., Wu, C., Kraft, P., Bao, Y., . . . Wolpin, B. M. (2015). Survival among patients with pancreatic cancer and long- standing or recent-onset diabetes mellitus. J Clin Oncol, 33(1), 29-35. doi:10.1200/JCO.2014.57.5688

Dr. DEHOU LOUBNA

(6).Tang, S., Huang, G., Liu, J., Liu, T., Treven, L., Song, S., . . . Zhang, T. (2011). Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: a meta-analysis. Eur J Radiol, 78(1), 142-150. doi:10.1016/j.ejrad.2009.09.026

(7).Bipat, S., Phoa, S. S., van Delden, O. M., Bossuyt, P. M., Gouma, D. J., Lameris, J. S., & Stoker, J. (2005). Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. J Comput Assist Tomogr, 29(4), 438-445.

(8).Allen,V.B.,Gurusamy,K.S.,Takwoingi,Y.,Kalia,A.,&Davidson,B.R.(2016). Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer. Cochrane Database Syst Rev, 7, CD009323. doi:10.1002/14651858.CD009323.pub3

(9).Fong, Z. V., Alvino, D. M. L., Fernandez-Del Castillo, C., Mehtsun, W. T., Pergolini, I., Warshaw, A. L.,Ferrone, C. R. (2017). Reappraisal of Staging Laparoscopy for Patients with Pancreatic Adenocarcinoma: A Contemporary Analysis of 1001 Patients. Ann Surg Oncol, 24(11), 3203-3211. doi:10.1245/s10434-017-5973-5

(10).Brugge, W. R., De Witt, J., Klapman, J. B., Ashfaq, R., Shidham, V., Chhieng, D., . . . Staerkel, G. (2014). Techniques for cytologic sampling of pancreatic and bile duct lesions: The Papanicolaou Society of Cytopathology Guidelines. Cytojournal, 11(Suppl 1), 2. doi:10.4103/1742-6413.133311

(11) les algorithmes :Le Thésaurus national de cancérologie : cancer du pancréas 2021

CAT devant une fissure anale

I. Introduction :

-La fissure anale est une maladie fréquente et bénigne mais invalidante à cause de la douleur qui peut être très violente et de son évolution récidivante.
-La fissure anale (FA) est la deuxième cause de consultation en proctologie après la maladie hémorroïdaire
-Elle correspond à une ulcération de la marge anale, remontant plus ou moins haut dans le canal anal sans jamais dépasser la ligne pectinée
-Le diagnostic est le plus souvent évident cliniquement, mais peut être entravé par l'inconfort de l'examen et l'intensité des douleurs.
-On parle par convention de FA aiguë lorsqu'elle évolue depuis moins de six semaines et de FA chronique au-delà.
-Une histologie est nécessaire si la lésion est atypique : douleurs absente ou minime, aspect atone, fissure non commissurale ou remontant en amont de la ligne pectinée.
-Le traitement médical est la première ligne habituellement recommandée. La chirurgie est le traitement de recours. Son principal inconvénient est le risque d'incontinence.

II. Physiopathologie :

-Elle fait intervenir plusieurs facteurs :

➔L**e facteur mécanique :** fait intervenir un traumatisme déclenchant initial (selle volumineuse / dure) entraîné une déchirure de l'anoderme. Puis, le cercle vicieux lié à la constipation induite par la hantise de la selle douloureuse expliquerait l'absence de cicatrisation et l'évolution vers la chronicité. Le siège commissural de la FA serait dû à une moindre résistance anatomique à ce niveau [1,2] ;

➔**Le facteur sphinctérien** : fait intervenir la contracture du SI, sous dépendance neurologique autonome, dont le caractère primitif (le plus probable) ou secondaire à la douleur reste discuté [3,4]. Il faut noter l'exception de la FA du post-partum qui est volontiers commissurale antérieure et n'est pas associée à une hypertonie anale de base. Elle semble relever d'un mécanisme différent où la constipation et le traumatisme obstétrical joueraient un rôle prédominant [5]

➔**Le facteur vasculaire**, récemment mis en cause, fait intervenir un mécanisme d'ischémie artérielle.

La FA est commissurale postérieure dans 85 % des cas (région anatomique physiologiquement moins bien vascularisée)

-Au total, la pathogénie de la FA est **multifactorielle** : la FA, initialement induite par un traumatisme, siège préférentiellement au niveau de la commissure postérieure en raison de sa moindre résistance anatomique et de son hypovascularisation. Elle cicatrise spontanément en cas de pression anale de base normale ou devient une ulcération chronique de type ischémique en cas d'hypertonie, favorisée par le stress et la douleur. La cicatrisation peut alors survenir après la levée pharmacologique ou chirurgicale de la contracture sphinctérienne.

III. Diagnostic positif :

A. Clinique :

-Signes fonctionnels :

-La douleur est le symptôme principal. Elle est rythmée par " la défécation qui est quasi pathognomonique et permet d'évoquer le diagnostic dès l'interrogatoire [1, 6] :

➔ Une douleur défécatoire parfois intense,
➔ Suivie d'une courte accalmie de quelques minutes (inconstante),
➔ Une recrudescence plus ou moins prolongée (quelques minutes à plusieurs heures) dont l'intensité est

souvent rapportée comme supérieure à la douleur initiale.
-Il s'y associe fréquemment une constipation réactionnelle (qui peut aussi précéder et être causale) et des saignements à l'essuyage.
-L'hypertonie anale peut elle aussi être majorée par la douleur et avoir une part réactionnelle. L'ensemble contribue au cercle vicieux de la fissure chronique

-Signes physiques :

-Le diagnostic est posé à l'inspection de la marge anale.
-L'examen cherche une plaie anale cutanéo-muqueuse au déplissement des plis radiés de l'anus, le plus souvent au pôle postérieur [1, 6] (figure 1)
-. Elle a la forme d'une raquette dont le « manche » se prolonge dans le canal anal. Il est important de bien déplisser la marge anale et de demander au patient de pousser légèrement au risque sinon de ne pas voir la fissure.
-Le toucher anorectal n'est pas utile au diagnostic.

B. Paraclinique :

Les examens complémentaires ne sont pas nécessaires pour faire un diagnostic d'une fissure anale

V. Formes évolutives:

-l'anus préfissuraire correspond à une tendance au déchirement de la marge anale avec de multiples fissurations radiées, superficielles et hémorragiques, apparaissant au déplissement ;

-la FA aiguë est superficielle, à berges fines et fond rosé, sans marisque ni papille. Elle peut spontanément cicatriser (environ 50 % à 1 mois) avec un risque important de récidive, ou évoluer vers la FA chronique ;

-la FA chronique est creusante, mettant à nu les fibres transversales du SI, à berges scléreuses et surélevées, souvent accompagnée d'une marisque sur le versant cutané et/ou d'une papille hypertrophique implantée au niveau de la ligne pectinée. Sa probabilité de cicatrisation spontanée est faible (environ 20 % à 1 mois) et son taux de récidive élevé ;

-la FA surinfectée peut survenir quel que soit le stade de la FA et se révéler sous la forme d'un abcès sous-fissuraire puis intersphinctérien.

VI. Diagnostic différentiel :

-Maladie de Crohn.
-Pathologie tumorale (carcinome épidermoïde, adénocarcinome, mélanome, sarcome de Kaposi, maladies de Paget et de Bowen).
-Hémopathies malignes (histiocytose X, leucémie, lymphome).
-Dermatoses infectieuses (tuberculose, syphilis, chancre mou, maladie de Nicolas et Favre, herpès, cytomégalovirose, mycobactérioses atypiques, amibiase, donovanose, infection par le virus de l'immunodéficience humaine).
-Dermatoses spécifiques (lichen, eczéma, psoriasis, pemphigus, pemphigoïde bulleuse).
-Traumatisme.
-Ulcération iatrogène (après radiothérapie ou administration de suppositoires).
-Maladies de système (lupus érythémateux disséminé, maladie de Behçet, maladie de Wegener).
-Ulcérationpathomimique.

IV. Traitement :

A. Objectifs :

-Soulager la douleur par la cicatrisation de la fistule anale
-Éviter les effets indésirables
-Éviter la récidive

B. Moyens :

1.Médical :

➔En première intention :

-Il vise à soulager la douleur et à casser le cercle vicieux : douleur, hypertonie, ischémie, retard de cicatrisation

-Il associe des **laxatifs,** des **antalgiques**, des topiques à visée antalgique et cicatrisante, des myorelaxants (pour diminuer la contracture sphinctérienne et peut être aussi l'anxiété des patients).

- La correction de la constipation est l'élément essentiel. Plus rarement, la fissure anale peut être provoquée par une diarrhée aiguë. La correction de la diarrhée est alors indiquée.

-La guérison est progressive et longue (plusieurs semaines). Le patient doit en être informé du risque d'interrompre trop tôt le traitement et de conclure à tort à un échec ou à une récidive.

-Un algorithme de prise en charge est proposé (figure 1).

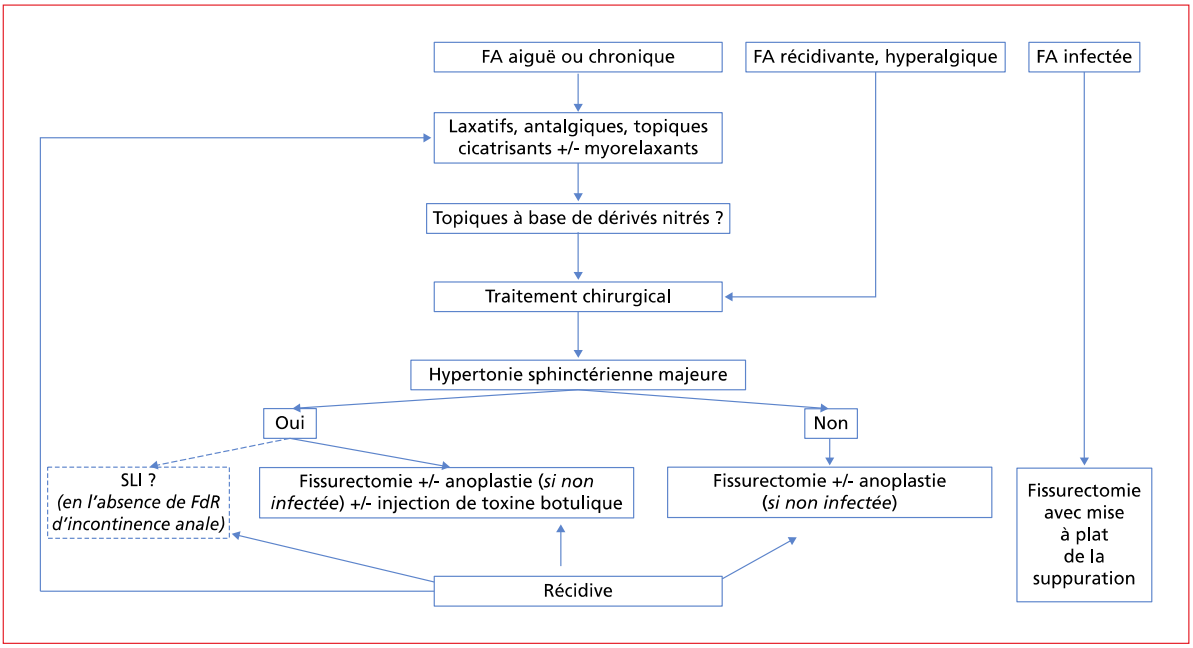


Figure 1 : Algorithme de prise en charge de la fissure anale.

➔En 2 eme intention :

-En cas d'échec du premier traitement , les dérivés nitrés peuvent etre utilisées en 2 eme lignée [1,7, 8, 9]. Les céphalées sont un effet indésirable fréquent.

-Les topiques à base d'inhibiteur calcique ont montré une efficacité qui semble équivalente aux dérivés nitrés pour le traitement de la FA chronique avec moins d'effets indésirables [7, 10].

-La toxine botulique, injectée dans le sphincter interne ou l'espace intersphinctérien, est efficace chez un patient sur deux mais expose également à un risque élevé de récidive [7, 11] et n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans cette indication.

2.Chirurgical :

-Le traitement chirurgical est proposé en cas d'échec du traitement médical, de FA **récidivante** ou d'emblée en cas de FA **infectée** ou **hyperalgique** [1,6].
-Le traitement chirurgical repose sur deux principes qui sont parfois associés. D'un côté, la diminution de la contracture sphinctérienne : c'est la sphinctérotomie latérale interne (SLI) (ou léïomyotomie latérale interne). De l'autre, l'excision d'un tissu cutané « malade » pour le remplacer par un tissu sain nouveau, apte à cicatriser : c'est la fissurectomie avec ou sans anoplastie.

a. Sphinctérotomie latérale interne :

-La SLI consiste à réaliser une section partielle du sphincter interne dans le but de lever l'hypertonie et d'améliorer la vascularisation de la région pour lui permettre de cicatriser.
-La sphinctérotomie latérale interne expose à un risque non négligeable d'incontinence anale post opératoire.

B .Fissurectomie avec ou sans anoplastie:

-Elle consiste à réséquer la fissure, en réalisant une véritable dissection sous- muqueuse du canal anal (figure 2). Le but est de permettre la régénération d'un tissu de meilleure qualité, plus apte à cicatriser.
-L'anoplastie consiste à recouvrir la plaie de fissurectomie par un lambeau cutané ou muqueux dont on a conservé le pédicule vasculaire afin d'améliorer la vascularisation locale et de hâter la cicatrisation.
-De nombreuses techniques ont été développées : anoplastie muqueuse, lambeau d'avancement cutané en V-Y, lambeau de rotation, etc.
-La durée de cicatrisation de la fissurectomie est de 8 semaines, Les principales complications post-opératoires sont les retards de cicatrisation et l'infection.

3.Et en cas de récidive après la chirurgie ? :

Il n'y a aucun consensus sur le traitement de la récidive ou de la persistance après traitement chirurgical. Le traitement médical est souvent privilégié par les auteurs et permet de guérir un certain nombre de récidives. Il semble logique de le proposer en première intention et de proposer une nouvelle chirurgie seulement en cas d'échec.

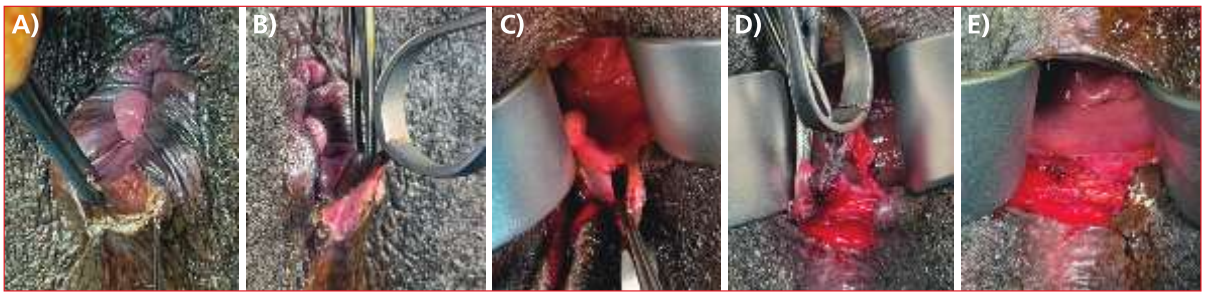


Figure 2 : Fissurectomie emportant une papille hypertrophique du canal anal, vue per-opératoire. Sphincter anal interne visible en fin d'intervention (6e) (Drs C Breton et L Spindler).

Conclusion :

La fissure anale est fréquente et invalidante. C'est une maladie bénigne mais il faut savoir évoquer en cas de présentation atypique les diagnostics différentiels parfois graves et qui nécessitent un traitement spécifique.

Le traitement médical, outre les antalgiques, repose essentiellement sur la régularisation du transit et parfois sur les dérivés nitrés en seconde intention.

En cas d'échec du traitement médical la chirurgie permet de guérir neuf patients sur dix avec un faible risque de récidive.

Référence :

(1).Higuero T. Update on the management of anal fissure. J Visc Surg 2015 ; 152 : 37-43.
(2).Beaty JS, Shashidharan M. Anal fissure. Clin Colon Rectal Surg 2016 ; 29 : 30-7.
(3).Farouk R, Duthie GS, MacGregor AB, Bartolo DC. Sustained internal sphincter hypertonia in patients with chronic anal fissure. Dis Colon Rectum 1994 ; 37 : 424-429
(4).eck JO, Staniunas RJ, Coller JA, Barrett BC, Oster ME. Computer-generated profiles of the anal canal in patients with anal fissure. Dis Colon Rectum 1995 ; 38 : 72-79
(5).Corby H, Donnelly VS, O'Herlihy C, O'Connell PR. Anal canal pressures are low in women with postpartum anal fissure. Br J Surg 1997 ; 84 : 86-88
(6).de Parades V. Dossier urgences proctologiques. Rev Prat 2017 ; 2 : 147-61.
(7).Stewart DB, Gaertner W, Glasgow S, Migaly J, Feingold D, Steele SR. Clinical practice guideline for the management of anal fissures. Dis Colon Rectum 2017 ; 60 : 7-14.
(8). Cross K, Massey E, Fowler A, Monson J. The management of anal fissure: ACPGBI position statement. Colorectal Dis 2008 ; 10 : 1-7.
(9).Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. Cochrane Database Syst Rev 2012 ; 2 : CD003431.
(10).Sanei B, Mahmoodieh M, Masoudpour H. Comparison of topical glyceryl trinitrate with diltiazem ointment for the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial. Acta Chir Belg 2009 ; 109 : 727-30.
(11). Barbeiro S, Atalaia-Martins C, Marcos P, et al. Long-term outcomes of Botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure: 5 years of follow-up. United European Gastroenterol J 2017 ; 5 : 293-7.

Service d'HGE	**CAT devant une fistule anale**	CHU HASSAN II FES

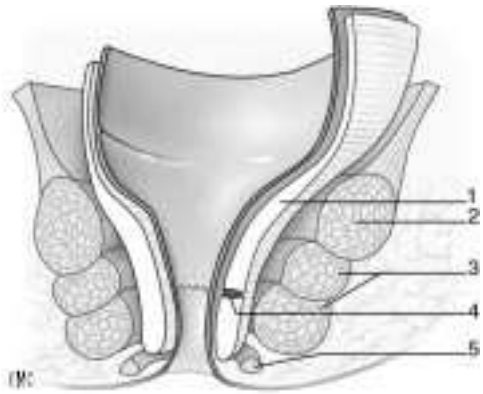
I. Introduction :

- La fistule anale est la première cause de suppuration anopérinéale. Elle est dans plus de 80 % des cas d'origine cryptoglandulaire (secondaire à l'infection d'une glande du canal anal, appelée glande d'Hermann et Desfosses).
-Les autres causes sont plus rares mais doivent etre recherchées en cas de **fistule récidivante**, **atypique** ou de **terrain évocateur** (infections à germes spécifiques, maladie de Crohn).
-Description selon : La localisation de son **orifice interne**, son extension dans **l'appareil sphinctérien** et les **espaces ano-rectaux**, ainsi que selon la localisation de son (ou ses) orifice(s) externe(s).
-Le défi de la prise en charge d'une fistule anale est complexe : drainer l'ensemble du trajet fistuleux (ce qui nécessite un temps exploratoire rigoureux), le traiter et éviter sa récidive, tout en préservant la fonction sphinctérienne.
-La fistulotomie chirurgicale est le traitement de référence du trajet fistuleux.

II. Épidémiologie :

-L'incidence annuelle de la fistule cryptoglandulaire a été évaluée dans un travail récent entre 12 et 28 sur 100 000 [1].
-Le sex-ratio est de deux à trois hommes pour une femme.
-L'âge moyen de survenue se situe entre 20 et 50 ans [2,3].

III. Rappel anatomique :



1 *Coupe anatomique de l'anorectum (frontale). 1. Sphincter interne, lisse, de l'anus ; 2. muscle puborectal ; 3. sphincter externe, strié, de l'anus (faisceaux profonds) ; 4. glandes d'Hermann et Desfosses (vues en coupe) ; 5. sphincter externe, strié, de l'anus (faisceau superficiel).*

IV.Physiopathologie :

A/Fistule cryptoglandulaire :

La fistule cryptoglandulaire répond à une définition précise (Tableau 1). En revanche, son mécanisme de formation reste hypothétique. L'infection d'une des glandes de Hermann et Desfosses serait le phénomène initiateur. Ces glandes sont au nombre de six à dix et disséminées sur la circonférence anale avec une prédominance postérieure.

a Elles ont un canal principal qui s'abouche au niveau d'une crypte de Morgagni, située au niveau de la ligne pectinée, et s'étendent vers l'espace intersphinctérien (Fig.2). Du fait de ces particularités anatomiques, la fistule cryptoglandulaire se caractérise donc par un orifice primaire d'entrée cryptique endo-anal qui se prolonge par une suppuration intersphinctérienne. À partir de cette infection localisée, la suppuration s'étend alors à travers les espaces anatomiques celluleux péri-anaux voisins. Cette phase d'extension aboutit in fine à une collection, par définition reliée à l'orifice primaire et comportant éventuellement un ou plusieurs orifices secondaires par lesquels elle peut s'évacuer (Fig. 3) [4].

Tableau 1 Critères de définition d'une fistule anale cryptoglandulaire.

Un orifice primaire cryptique
Un trajet fistuleux principal
Une ou des abcès (avec d'éventuel[s] orifice[s] secondaire[s] de drainage)
D'éventuel(s) diverticule(s)
Une absence d'agent infectieux spécifique

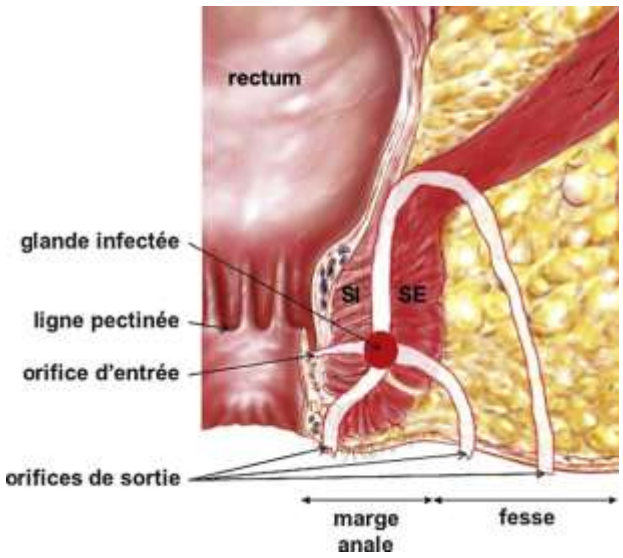


Figure 2 : Anatomie topographique simplifiée des fistules anales cryptoglandulaires. SI: sphincter interne; SE: sphincter externe [5].

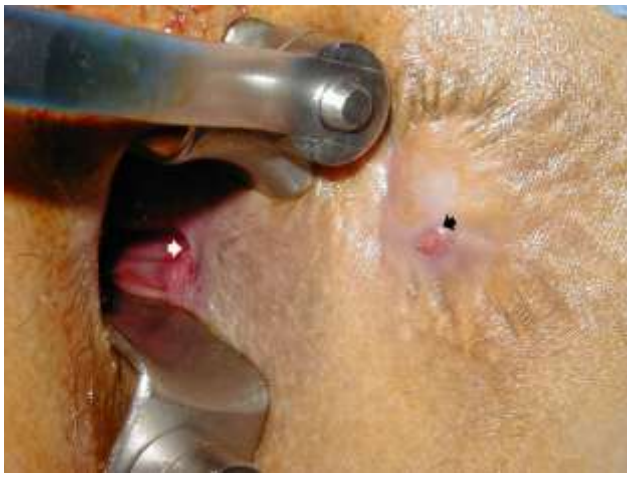


Figure 3 : Orifices primaire (flèche blanche) et secondaire (flèche noire) de fistule anale.

A/Fistule non cryptoglandulaire :

➔**Maladie de Crohn** : les fistules appartiennent dans ce cas au spectre des localisations ano-périnéales.Elles sont classées par l'association américaine de gastroentérologie (AGA) en simples ou complexes : les fistules simples sont par définition basses (superficielles, intersphinctériennes basses ou trans-sphinctériennes inférieures), avec un seul orifice externe, non abcédées, sans lésion rectale active, sans fistule recto-vaginale, ni sténose ano-rectale ; les autres fistules sont dites complexes [6]. Le point de départ de la fistule est une ulcération du canal anal ou du bas rectum

➔**Infections à germes spécifiques** : il s'agit d'une cause rare de fistule anale mais qui doit toujours etre évoquée en cas de fistule récidivante ou de lésions périnéales atypiques associéees. Le point de départ de la fistule est la lésion résultant de l'action directe du germe.Les germes pouvant notamment etre en cause sont : mycobacterium tuberculosis,les mycobactéries atypiques, Chlamydia trachomatis, Neisseria Gonorrhoeae, Actinomyces israelii. . .

➔**Causes diverses :** traumatisme obstétrical, complication post-chirurgicale, radiothérapie pelvienne, corps étrangers intra-rectaux, tumeurs malignes, etc.

IV. Manifestation clinique :

Deux situations peuvent se rencontrer.

Phase aigue :

-Peut se révéler par un abcès. La plainte principale est alors une **douleur permanente**, **insomniante** et **non rythmée** par les selles. Les signes généraux sont inconstants.
-L'examen de la marge anale :

- Normal : s'il s'agit d'un abcès intersphinctérien profond, in'tra-mural ou supralévatorien.
- Tuméfaction érythémateuse, chaude et douloureuse (figure 4), parfois centrée par un orifice avec issuede pus et dont la localisation (marge anale, peau péri-anale ou

fesse) varie selon la hauteur de la fistule.

- Au toucher anal : L'orifice interne peut etre palpé sous la forme d'une dépression ou d'un bombement de meme qu'un abcès intersphinctérien ou un diverticule intramural.
- L'anuscopie : si elle est possible, permet d'évaluer la muqueuse rectale et d'éventuellement visualiser l'orifice primaire.

-Les signes de gravité faisant craindre une complication de la suppuration (gangrène de Fournier) sont rares mais doivent etre connus :

- Terrain : diabète, prise d'AINS, immuno-depression.
- Signes généraux : fievre, altération de l'état général, choc septique. . .
- Signes loco-régionaux : douleur intense, signes fonctionnels urinaires, œdéme, crépitation sous-cutanée, nécrose extensive.

Phase chronique

-Les symptomes sont variables à type : de suintements purulents intermittents et/ou d'authentiques épisodes obstructifs douloureux.
-L'examen, on peut retrouver un orifice secondaire (papule indurée) plus ou moins productif spontanément ou à la pression digitale (figure 5). Le trajet fistuleux peut etre palpé sous la forme d'un cordon induré sous-cutané. Enfin, l'orifice interne peut etre palpé au toucher ano-rectal et/ou vu à l'anuscopie.



Figure 4 : Abcès de la marge anale



Figure 5 : Orifice secondaire de fistule anale.

-L'apport de l'imagerie : Le recours à l'imagerie dans la prise en charge des glandes cryptoglandulaires n'est pas indispensable

VI. Diagnostic différentiel:

-Fissure anale infectée
-Glande à mucus infectée
- Sinus pilonidal abcédé
-Tumeur de l'anus fistulisée
Suppurations cutanées (folliculite, furoncle, maladie de Verneuil, kyste épidermique, etc.)

V. Classification :

Deux classifications sont principalement utilisées dans la littérature.

➔**Classification de Parks [7]** : Les fistules sont décrites selon leur rapport avec le SE. On distingue ainsi, par ordre de fréquence, les fistules intersphinctériennes, trans-sphinctériennes, supra- sphinctériennes et extra-sphinctériennes (figure 6).

➔**Classification d'Arnous [8]:** Elle concerne seulement les fistules cryptoglandulaires, en distinguant trois hauteurs de trajet : trans-sphinctérien inferieur (moins de 50 % de SE sous le trajet) trans-sphinctérien supérieur (plus de 50 % du SE sous le trajet) et supra-sphinctérien.

➔Le but principal de ces classifications est d'individualiser les fistules dites « complexes », à savoir celles dont la prise en charge par fistulotomie peut etre techniquement difficile et/ou compromettre la continence. En effet, ces fistules nécessitent un traitement adapté [9].Leurs caractéristiques (Fistule haute ,Fistule rectovaginale ,Fistule antérieure chez la femme ,Fistule multi-oépéree Diverticules,Périnée irradie,Facteurs de risque d'incontinence anale)

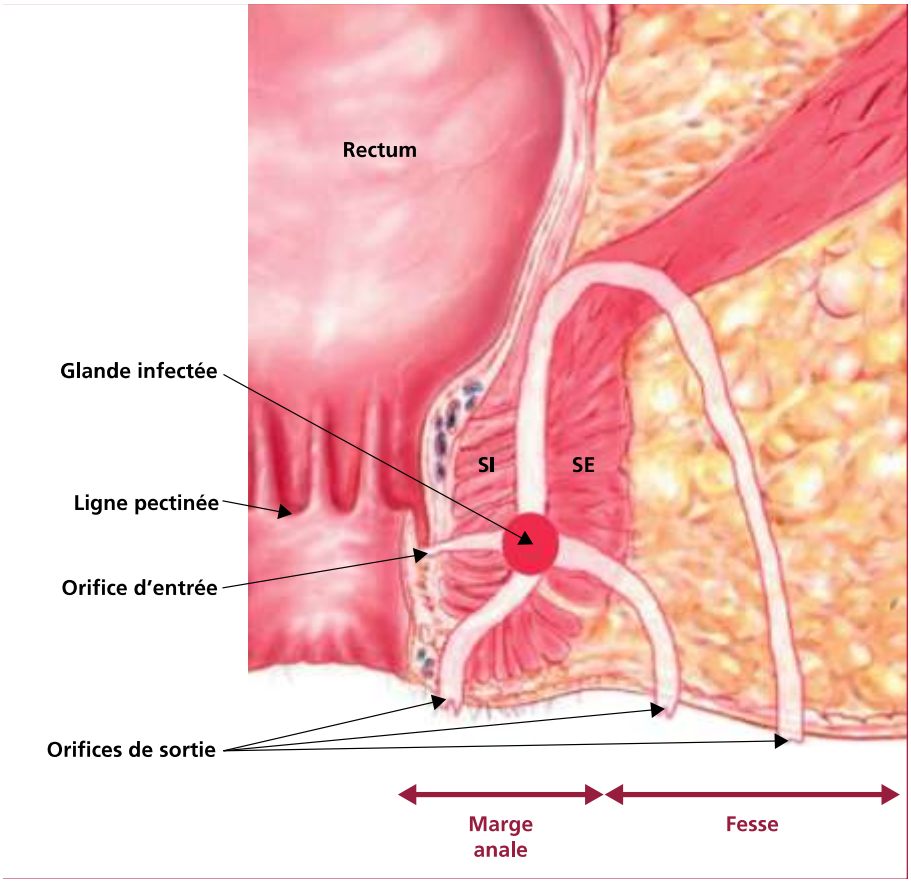


Figure 6 : Principaux trajets fistuleux (SI : sphincter interne ; SE : sphincterne externe) (extrait de « de Parades V, et al. Fistules anales cryptoglandulaires. Rev Prat 2008 ; 58 : 1775-81 »).

VI. Traitement :

1/Prise en charge de l'abcès :

-La prise en charge de l'abcès est la seule urgence thérapeutique. Elle vise à soulager la douleur et éviter l'extension de la suppuration aiguee. Le traitement consiste en une incision au bistouri.

-Dans le cas ou la suppuration est plus profonde ou inaccessible, le drainage doit se faire au bloc opératoire.

-Pas de place d'antibiothérapie couplée au drainage.

-Pas d'interet d'envoyer en culture le pus drainé sauf situations particulières (Suspicion d'infection spécifique,gangrène de Fournier,immuno-dépression)

-En cas de mise à plat d'un abcès au bloc opératoire et d'identification d'une fistule simple,une fistulotomie peut etre réalisée dans le meme temps

2/Traitement du trajet fistuleux :

Le traitement du trajet fistuleux n'est pas une urgence thérapeutique. Le choix de la technique de traitement dépend de plusieurs facteurs dont l'étiologie et la complexité de la fistule.

Dans le cas ou le traitement du trajet fistuleux n'est pas possible en un temps, une anse de drainge souple (séton) est placée dans le trajet fistuleux.

3/Fistulotomie :

C'est le traitement de référence des fistules cryptoglandulaires chez des patients à faible risque d'incontinence anale séquellaire.

4/Les traitements d'épargne sphinctérienne :

-Ils sont une alternative à la fistulotomie pour les fistules avec haut risque d'incontinence anale séquellaire (tableau 5). Le recours aux techniques d'épargne sphinctériennes nécessite d'avoir préalablement drainé et asséché le trajet fistuleux et mis à plat d'éventuels diverticules

➔**Lambeau d'avancement** :

Elle consiste en un curetage de l'orifice interne, suivi de son obturation par un lambeau de muqueuse et de musculeuse rectale, disséqué, abaissé, puis suturé (figure 7).

➔**Traitement obturateur**:

a.Colle biologique : Les colles biologiques sont fabriquées à base de fibrinogène ou de thrombine humains et d'aprotinine bovine (inhibiteur de fibronolyse). Leur injection se fait au bloc opératoire, après curetage et rincage du trajet fistuleux, de dedans en dehors via l'orifice externe.

b.Plug :Le plug est un dispositif résorbable de forme conique synthétique ou biologique (sous-muqueuse d'intestin de porc) qui est inséré dans le trajet fistuleux , il n'est plus utilisé

c.Cellules souches adipocytaires autologues

L'instillation de cellules souches adipocytaires autologues est d'introduction récente. Ces cellules souches, dérivées de tissus adipeux, pourraient permettre de réduire la réponse inflammatoire locale et favoriser la cicatrisation du trajet fistuleux.

➔**Fistula Laser Closure (FiLaC TM) :**

L'idée de cette nouvelle technique est de détruire l'épithélium du trajet fistuleux et del'obturer simul- tanément par coagulation laser.

➔**Ligature intersphinctérienne du trajet fistuleux (LIFT)** : Elle consiste à ligaturer et sectionner le trajet fistuleux dans l'espace intersphinctérien.

➔**Le clip OVESCO1 :**

Le clippage de l'orifice interne par voie intra-canalaire est une technique récente



Figure 7 : Lambeau d'avancement.

Conclusion :

-Les fistules anales rélévent d'une prise en charge diagnostique et thérapeutique spécialisée.

-Le défi du traitement est double : traiter le trajet fistuleux et préserver la continence anale.

-La fistulotomie est le traitement de référence mais doit etre évitée en cas de risque d'incontinence anale

-Les techniques d'épargne sphinctérienne sont moins risquées pour la continence mais exposent à un risque de récidive importants.

-La LIFT et le FiLac sont des techniques d'épargne prometteuses. Des études complémentaires doivent etre menées pour évaluer leurs résultats et pr_eciser leur indication.

Référence :

(1).Zanotti C, Martinez-Puente C, Pascual I, Pascual M, Herreros D, Garcia-Olmo D. An assessment of the incidence of fistula-in- ano in four countries of the European Union. Int J Colorectal Dis 2007;22:1459—62.
(2).Joy HA, Williams JG. The outcome of surgery for complex anal fistula. Colorectal Dis 2002;4:254—61.
(3).Becker A, Koltun L, Sayfan J. Simple clinical examina- tion predicts complexity of perianal fistula. Colorectal Dis 2006;8:601—4.
(4).Williams JG, Farrands PA, Williams AB, Taylor BA, Lunniss PJ, Sagar PM, et al. The treatment of anal fistula: ACPGBI position statement. Colorectal Dis 2007;9(Suppl. 4):18—50.
(5).de Parades V, Zeitoun JD, Bauer P, Atienza P. Fistules anales cryptoglandulaires. Rev Prat 2008;58:1775—82.
(6).Rizzo JA, Naig AL, Johnson EK. Anorectal abscess and fistula- in-ano: evidence-based

management. Surg Clin North Am 2010 ; 90 : 45-68.
(7). Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in- ano. Br J Surg 1976 ; 63 : 1-12.
(8). Arnous J, Denis J, Puy-Montbrun T. Les suppurations anales et p_erianales. A_ propos de 6500 cas. Concours Med 1980 ; 12 : 1715-29.
(9). Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, Goldberg SM, Madoff RD. Anal fistula surgery. Factors associated with recurrence and incontinence. Dis Colon Rectum 1996 ; 39 : 723-9.

Service d'HGE	La pathologie hémorroïdaire	CHU HASSAN II FES

I. Introduction :

-Les hémorroïdes sont des structures anatomiques normales présentes dès la vie embryonnaire.
-Les hémorroïdes sont composées de cavités sous-muqueuses remplies de sang, associant dilatations veineuses et shunts artérioveineux.
-La ligne pectinée sépare les plexus hémorroïdaires internes (HI) [au-dessus] et les hémorroïdes externes (en dessous).
-La pathologie (ou maladie) hémorroïdaire correspond à toute la symptomatologie attribuable à des plexus hémorroïdaires augmentés de volume et/ou procidents et/ou thrombosés.
-Une meilleure compréhension de la maladie permet d'améliorer sa prise en charge, mais de nombreuses interrogations demeurent, notamment quant à sa physiopathologie.

II. Épidémiologie :

-Il est difficile d'apprécier la pévalence réelle de la maladie hémorroıdaire, les études sur le sujet étant de qualité médiocre. Le taux de personnes concernées dans la population générale oscille entre moins de 5 % et plus de 80 % selon les travaux [1].
-On estime cependant : qu'il existe un pic de fréquence entre 45 et 65 ans ; que les hommes et les femmes sont également concernés.

II. Anatomie, physiologie et physiopathologie :

➔Les hémorroides sont des formations vasculaires normales de l'anus et du canal anal, émanant principalement de l'artère rectale supérieure et classiquement distribuées en trois « paquets » : **latéral gauche**, **antéro-droit** et **postéo-droit.**
-Les hémorroides internes sont situées au- dessus de la ligne pectinée, alors que les hémorroides externes sont sous-pectinéales (figure 1).
-On ignore la fonction précise des hémorroıdes, mais elles jouent très certainement un role dans la continence fine, notamment en assurant 15-20 % de la pression anale de repos [2].
-Les hémorroıdes sont considérées comme pathologiques lorsqu'elles deviennent symptomatiques ou cliniquement parlantes. Elles peuvent alors se manifester par un **prolapsus**, des **saignements** ou des **thromboses.**
➔Physiopathologie : On a longtemps évoqué une altération du tissu conjonctif qui ancre les hémorroides au sphincter interne comme un élément clé de la physiopathologie [3]. Cette fragilisation tissulaire, conjuguée à des selles dures et/ou aux efforts de poussée répétés, favoriserait le prolapsus des hémorroides internes. Le retour veineux s'en trouverait alors perturé ajoutant à la congestion et facilitant la survenue de saignements. Toutefois, des travaux récents sont venus bousculer (ou compléter ?) cette théorie, en suggérant que le primum movens serait plutot une **hypervascularisation** artérielle [4].
-**Facteurs favorisants** : Constipation, dyschésie ,diarrhée

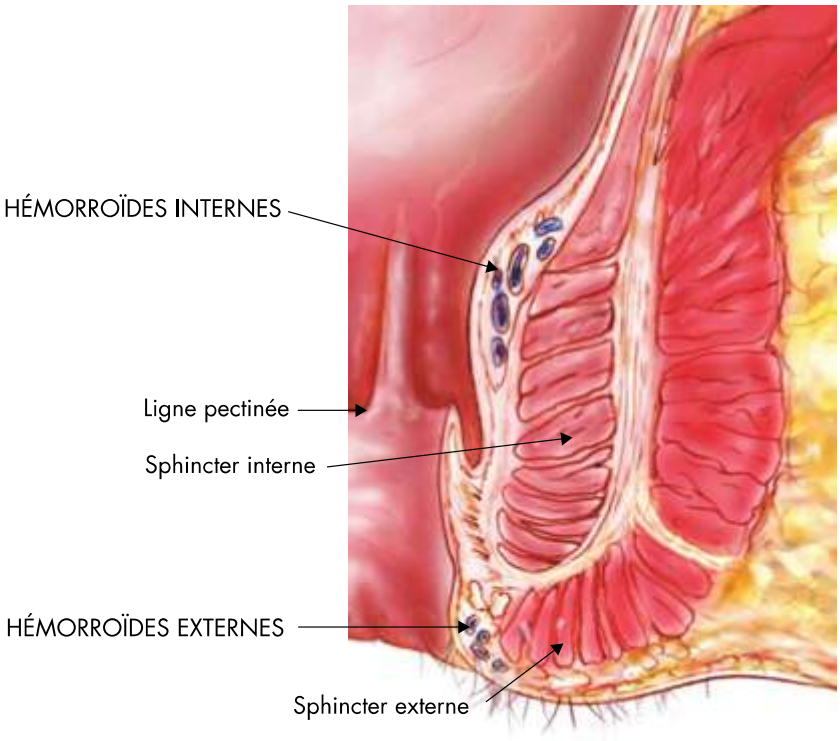


Figure 1 : Anatomie du réseau hémorroidaire.

IV. Manifestation clinique :

Le diagnostic d'une maladie hémorroidaire repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique.

A/Interrogatoire :

-Age
-Trouble de transit : constipation , diarrhée chronique
-ATCD personnels : tumeur recto-colique , de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, de chirurgie anale
-ATCD familiaux : cancer recto-colique
-Grossese

B/signes fonctionnes et physique :

-L'examen clinique incluant inspection et examen physique de la région ano-rectale doit être réalisé pour éliminer une autre pathologie ano-rectale.
-L'examen par anuscopie ou rectoscopie doit visualiser le canal anal pour faire le diagnostic positif, apprécier l'importance du prolapsus et éliminer un autre diagnostic.
-L'examen proctologique doit être réalisé dans une position adéquate pour faciliter le diagnostic. Si la plus confortable pour le patient est le décubitus latéral gauche, le genu pectorale reste une alternative souvent plus commode pour le proctologue.

1/ Hémorroïdes internes :

a. Les rectorragies : sont typiquement faites de sang rouge éclaboussant la cuvette des toilettes immédiatement après le passage de la selle.

b. La douleur :

- **poussée fluxionnaires** : Sensation de gonflement intra canalaire non rythmée par la défécation,intermittente,avec un examen local et anuscopique normal ou congestif des plexus hémorroidaires.

-Parfois non extériorisées , souvent extériorisées , pas de risque thrombo-embolique

➔Thromboses hémorroidaires internes non extériorisées :

- Douleur intra-canalaire permanente non rythmée par la défécation
- Petite masse arrondie douleureuses en grain de plomb au toucher rectal, bleutée en anuscopie

➔ Thromboses hémorroidaires internes non extériorisées :

- Localisée ou circulaire avec un prolapsus irréductible extrémement douleureux
- Souvent oeodéme réactionnel
- Coloration violacée (noiratre)
- Douleur++irradiant dans le périnée
- Sensation de prolapsus et suitement séro-hémmorragique
- Evolution vers sphacèle ou régression

c. Prolapsus :

Le prolapsus hémorroïdaire est classé en tenant compte de l'interrogatoire et de l'examen clinique. La classification la plus communément retenue pour la maladie hémorroï- daire interne est celle de **Goligher** :

➔Grade I : correspond à une procidence des plexus hémorroïdaires au travers de l'anuscope,

➔Grade II :une procidence lors d'un effort de défécation se réintégrant spontanément,

➔ Grade III : lorsque cette procidence impose une réintégration manuelle et le grade IV à une procidence permanente non réductible

d. Prurit :

Le prurit s'accompagne parfois d'un suintement plus ou moins marqué, en rapport avec la production de glaires et une moindre occlusion anale.

2/Hémorroïdes externes :

-La thrombose hémorroïdaire externe : est la seule manifestation des hémorroïdes externes : petite tuméfaction bleutée, dure, douloureuse, le plus souvent unique, située sous la peau de la marge anale. Il peut exister une réaction œdémateuse.

-L'évolution spontanée se fait soit vers la nécrose avec énucléation du thrombus, soit vers la résorption du caillot en quelques semaines, laissant comme séquelle un « sac » cutané vide appelé « marisque ».

Dr. DEHOU LOUBNA

VI. Diagnostic différentiel:

➔Devant des rectorragies :

-Un saignement hémorroidaire : c'est un diagnostic hémorroidaire : Arbre qui cache la foret
- Pathologies recto-coliques révélées par des réctorragies fréquentes ; cancer colo-rectal,polypes,colite radique

➔Devant des douleurs :

-Causes dermatologiques : dermite érosive
-Infection sexuellement transmissible
-Fissure anale,
-Abcès de la marge anale ou du canal anal
-Tumeur maligne fissurée ou surinfecté
-Endométriose

➔Devant un prolapsus :

-Condylomes (HPV)
-Tumeur bénigne
-Tumeur maligne (épidérmiode ou un mélanosarcome)
-polype pédiculé accouché par le rectum
-Prolapsus rectal

VII. Pathologies associées :

➔Fissure anale :

-Cause commune : Constipation
-Sydrome fissuraire douloureux
-Traitement médical similaire possible et gestes chirurgical traitant les deux problèmes.

➔Trouble de la statique pelvienne :

-Réctocéle,prolapsus rectal interne ou exteriorisé

-Facteur aggravant commun : Constipation

-Conséquences parfois délétères d'un geste chirurgical hémorroidaire

VI. Traitement :

1/Objectifs :

Soulager des symptômes hémorroïdaires et prévenir leur récidive.

2/Moyens :

a.Traitement médical :

Traitement locaux :

-Excipient lubrifiant et ou protecteur :
➔Rectorragies
➔Thromboses
- +/- ansthésique local +/- corticoides : si douleur et ou inflammation , thrombose

Traitement par voie générale :

-Modificateurs du transit :
-Fibres alimentaires ou mucilages : diminue de moitie le saignement, la douleur et le prolapsus , ils ont un role préventif (thrombose hémorroidaire)
-Laxatifs osmotiques,mucilages :
➔Crise aigue (thromobe, saignement)
➔Chronique : constipation résistante
-Suppositoire exénorants : dans le cas de dyschésie

Phlébotrobes :

-Agissent sur la théorie vasculaire
-Diminue significativement : douleurs anales,saignement,suitement

AINS per os :

-Si thromobose hémorroidaire :
➔ AINS (aucune données)
➔ Grossesse ; possible cure courte avant 24 SA et si allaiteemnt , CI en 3 eme trimistre de grosssesse

Antaglique périphérique :

- Si thrombose hémorroidaire : Paracetamol
  +/- codeine ou tramadol

Indications :

-Traitement au long cours : Réguler le transit
-En cas de saignement : réguler le transit (eviter la consitopation),topiques locaux ,phlébotropes
-En cas de thromobpse : réguler le transit (eviter la consitopation),topiques loicaux avec anesthésiques et ou corticou locaux : pour diminuer l'oedeme ,AINS per os +/- phlébotropes +/-Excision ou incision (il ne faut exciser THE non oedematie douleuruese)
-En cas de Prolapsus hémorroidaire :réguler le transit (eviter la consitopation),aucun interet des autres traitement médicaux sauf en cas de prolapsus fissuré c'est une indication à un traitement instrumental ou chirurgical
-Cas particulier partiriente : Thrombose
➔excision est rare
➔Si prolalapsus ou saignement: réguler le transit et taitements médicals locaux
➔AINS possible si allaitement
➔Si oedeme +++ ➔corticoide per os 3 à 5 jours

➔+/- veinotoniques
➔Topiques locaux (corticocoide et ou anesthésiques)
➔Paracetamol : +/- codeine , tramadol

b.Traitement instrumental :

➔**Principe commun :**
-Provoquer au sommet des plexus hémorroidaires internes une fibrose cicatricielle
-Conséquences doubles :
- Fixation de la muqueuse anale au plan musculaire sous jacent
- Obturation du réseau sous muqueux issu de l'artère rectale supérieure

-Trois moyens :
- Thermiques : photocoagulation infrarouges (IR), cryopthérapie,électocoagualtion bipolaire on monipolaire,thermosonde
- Mécanique ligature élastique (LE)
- Chimique : injections sclérosantes (IS)

-Réalisable sans anesthésie au cabinet médical
-Privilégier les dispositifs à usage unique+++
-Si matériel réutilisable : stérilisé après chaque utilisation selon les normes en vigueur

1/Photocoagulation infrarouge :

-Photocoaguleur à rayons infrarouges transformant en chaleur le rayonnement émis par une ampoule de tungstène focalisé sur une tige en quarts au point d'application
-Brulures circulaires de 6 mm de diamètre
-Cicatrisation en 3 semaines

2/Ligature élastique :

-Ligateur et système d'aspiration
-Élastique largué à la base du pédicule muco-hémorroidaire aspiré : Nécrose rapide des tissus ligaturés , formation d'une escarrre
-Cicatrisation en 2 à 3 semaines :Dévascularisation de la sous muqueuse anale , fibrose rétractile,réduction du volume hémorroidaire interne procident

3/Injections sclérosantes :
-Injection de chlorhydrate double de quinine et d'urée
-Injection en muqueuse glandulaire
-Nécrose tissulaire

4/Cryothérapie : Nécrose du tissu muco-hémorroidaire par le froid (de moins en moins utilisée)
➔Cryothérapie dirigée : En association à une ligature élastique , accélère le processus de nécrose
➔Cryothérapie directe brève (cryosclérose) :Application sus hémorroidaire
➔Cryochirurgie : Application plus longue,objectifs : nécrose plus profonde

➔ **Indications :**

1/Photocoagulation infrarouge :

-Saignement expliqués par une maladie hémorroidaire grade 2 et 2 après échec du traitement médical

-Efficacité de 70 à 90% à court terme puis 40% à un an

2/Ligature élastique :

-Saignement et prolapsus hémorroidaire modéré , ou limité à un seul paquet en cas d'hémorroide internes grade 2 et 3

-Efficacité à court terme de 70 à 90% se maintenant à 3 ans

3/Injections sclérosantes :

-Saignement expliqués par une maladie hémorroidaire grade 2 et 2 après échec du traitement médical

-Efficacité à court terme de 70 à 90% puis 20% à un an.

4/Cas particulier :

-Femme enceinte :

- Photocoagulation IR à éviter (risque d'hémmoragie diffirée)
- IS et LE sont contre-indiquées

-Immunodépression sévére (SIDA declaré , aplasie …)

- Photocoagulation IR possible
- IS et LE contre-indiquées

-RCH évolutive ou localisation ano-rectale de la maladie de crohn,active ou non, de coagulation sévére,de rpuse d'anticoagulants ou d'antiagrégants plaquettaires (autres que l'asprine) : photocoagulation IR,IS et LE contre-indiquées

c.Traitement chirurgical :

Une chirurgie hémorroïdaire peut être proposée en cas d'échec du traitement médical et instrumental ou d'emblée en cas de maladie hémorroïdaire de grade III circulaire et IV.

1/Hémorroidectomie :

-Efficace sur tous les types de manifestations liées à la maladie hémorroidaire recommandée quelque soit le grade de prolapsus

-Historiquement technique la plus ancienne (Milligan et Morgan 1937%) : resécrtion du tissu hémorroidaire selon les 3 axes anatomiques artériels en présérvant des ponts cutanéo-muqueux entre les plaies opératoires laissées ouvertes

-Multiples variantes :

→Plaies fermées (Ferguson 1959)

→Plaies semi fermées en recouvrant partiellement les plaies par de l'anoderme (Parks,A956)

→Plaies laissées ouvertes associée à une anoplastie opstérieure (Bellan)

-Hémorroidectomie circulaire : non recommandée
-Dilatation anale et sphinctérotomie : déconseillées

2/Longo :

-Hémoirroidopexie agrafée (ou anopexie) circulaire
-Recommandée dans le traitement de la maladie hémorroidaire interne de grade 3 et 3 : non indiquée en cas d'hémorroides externes
-Résection d'une collerette muqueuse circulaire au sommet des hémorroides internes avec une pince mécanique introduite par voie transanale

3/ la ligature des artères hémorroïdaires guidée par doppler (DGHAL) et mucopexie:

-Ligature artérielle guidée par doppler (Morinaga 1995) et mucopexie
-Recommandée en cas de maladie hémorroidaire interne grade 2 et 3
-Désartériliser les hémorroides en diminuant de facon sélective le flux artériel des plexus hémorroidaires tout en évitant de gener le retour veineux grace à un reperage doppler
-Mucopexie fixe le prolapsus hémorroidaire au dessus du canal anal

Conclusion :

-Le diagnostic de la maladie hémorroidaire implique un examen clinique prictologique (incluant l'anuscopie si possible).
-En premiere intention ;la prise en charge est médicale,en cas d'échec,le patient doit etre référé à un proctologue.
-Le traitement instrumental est indiqué en cas d'échec du traitement médical.La photocoagulation infrarouge est à privilégier en cas de rectorragies en rapport avec une maladie hémorroidaire de grade I et les ligatures élastriques en cas de grade II ou III localisé.
-La chirurgie est indiquée en cas d'échec du traitement médical et instrumental ou d'emblée en cas de maladie hémorroidaire de grade III circulaire ou de grade IV.
-La prise en charge doit également tenir compte des attentes du patient clairement informé.

Référence :

(1). Madoff RD, Fleshmann JW. Clinical Practice Committee. American Gastroenterological Association. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. Gastroen- terology 2004 ; 126 : 1463-73.
(2). Wexner SD, Baig K. The evaluation and physiologic assessment of hemorrhoidal disease: a review. Tech Coloproctol 2001 ; 5 : 165-8.
(3). Acheson AG, Scholefield JH. Management of haemorrhoids. BMJ 2008 ; 336 : 380-3.
(4). Aigner F, Bodner G, Gruber H, et al. The vascular nature of hemorrhoids. J Gastrointest Surg 2006 ; 10 : 1044-50.

CAT devant une incontinence anale

I. Introduction :

-L'incontinence anale (IA) est définie par l'impossibilité de contrôler volontairement l'émission des matières ou des gaz.
-Les principaux facteurs de risque sont :l'âge, le sexe féminin, la diarrhée chronique, le diabète, les antécédents gynéco-obstétricaux et de chirurgie ano-rectale et les maladies neurologiques.
-Le bilan étiologique repose avant tout sur un interrogatoire et un examen proctologique et général qui permettent d'identifier dans près des deux tiers des cas le mécanisme de l'IA.
-Aucune exploration complémentaire n'est indiquée en première intention en dehors d'une coloscopie en présence de facteurs de risque.
-Le traitement repose d'abord sur la régularisation du transit puis la rééducation ano-périnéale. Ce n'est qu'en cas d'échec du traitement médical que des examens seront demandés, orientés par la clinique.

II. Épidémiologie :

-L'incontinence anale (IA) est définie par l'émission répétée et involontaire de selles durant au moins trois mois chez un individu âgé de plus de quatre ans [1].
-En France : On estime à environ 5 % la prévalence de l'IA [2] dans la population générale française et jusqu'à 17 % en prenant en compte l'incontinence au gaz [3] avec une nette prédominance féminine [2, 3]. -La prévalence augmente avec l'âge.

III. Étiologies :

On distingue l'IA fonctionnelle (ou idiopathique) et l'IA secondaire (ou organique).

1/L'IA fonctionnelle :

-L'IA fonctionnelle répond aux critères de Rome III.
-Elle est définie comme le passage incontrôlé et récurrent de matières fécales pendant au moins trois mois chez un individu d'âge ! 4 ans associé à l'un des critères suivant [4] :

➔ un fonctionnement anormal de muscles normalement innervés et structurellement intacts, et/ou

➔ l'absence d'anomalies du sphincter anal et de son innervation ou la présence d'anomalies mineures ne pouvant à elles seules expliquer l'incontinence, et/ou

➔ Un transit normal ou au contraire la présence de diarrhées ou d'une constipation, et/ou

➔ L'existence de causes psychologiques. Chez la femme, elle serait secondaire à un affaiblissement de la barrière pelvienne

➔et/ou un trouble de la capacité ou sensibilité rectale (abaissement du seuil de distension induisant le besoin) [5]. Cependant, avant d'être considérée comme idiopathique, il convient d'éliminer les causes d'IA secondaires.

2/L'incontinence anale secondaire :

Les principaux facteurs de risque d'IA sont l'âge, le sexe féminin, le diabète, la diarrhée chronique (ou ! 3 selles molles/j), les impériosités fécales, la sédentarité, l'obésité, une incontinence urinaire associée, un mauvais état général, l'existence de maladies chroniques

notamment neurologiques, les antécédents de cholécystectomie, d'accouchement traumatique et de chirurgie ano-rectale [1,6,7].

VI. Démarche diagnostique :

La première étape au bilan d'une IA repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique [8,9].

1/Interrogatoire : Il faut préciser

- Antécédents et facteurs de risque :
  -Tabac
  -Maladies générales (diabète) et neurologiques
  -Prises médicamenteuses
  -Antécédents chirurgicaux (particulièrement de chirurgie anorectale)
  -Antécédents gynéco-obstétricaux
- Transit :
  -Diarrhée/constipation
  -Impériosité
  -Consistance des selles (échelle de Bristol/Figure 1)
  -Calendrier des selles
- Caractéristiques de l'IA :
  -Active, passive ou mixte
  -Ancienneté
  -Fréquence des épisodes
  -Port d'une protection
- Évaluation de la sévérité et du retentissement :
  -Score de Jorge et Wexner (Tableau1)
  -Score de Vaizey (Tableau 2)
  -Score FIQL
- Incontinence urinaire associée

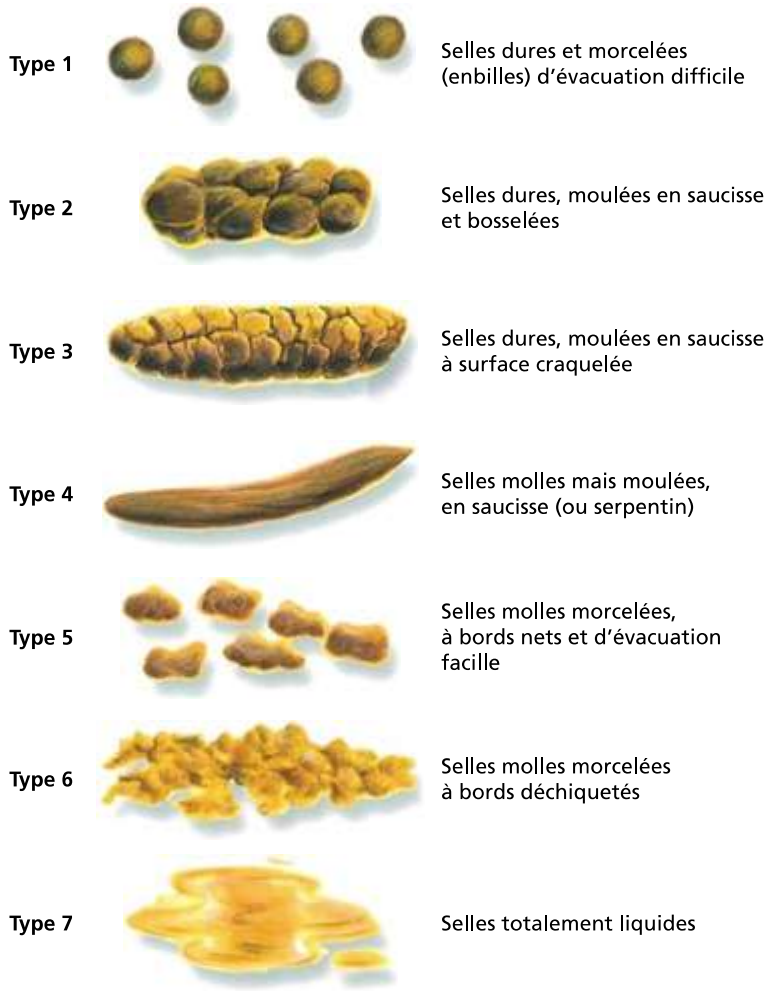


Figure 1 : Echelle de Bristol (d'après fmcgastro.org).

Fréquence des pertes	Jamais	< 1/mois	< 1/semaine et ≥ 1/mois	< 1 /jour et ≥ 1/semaine	≥ 1/jour
Solide	0	1	2	3	4
Liquide	0	1	2	3	4
Gaz	0	1	2	3	4
Protection	0	1	2	3	4
Altération de la qualité de vie	0	1	2	3	4

Le score va de 0 (absence d'incontinence anale) à 20 (incontinence anale totale).

TABLEAU 1 : Score de Jorge et Wexner.

	Jamais	Rarement	Quelquefois	Hebdomadaire	Quotidien
Incontinence aux selles solides	0	1	2	3	4
Incontinence aux selles liquides	0	1	2	3	4
Incontinence aux gaz	0	1	2	3	4
Altération de la qualité de vie	0	1	2	3	4
				Non	Oui
Nécessité de porter un tampon ou une protection				0	2
Prise d'un traitement constipant				0	2
Impossibilité de différer la défécation pendant 15 minutes				0	2

Jamais : aucun épisode dans les 4 dernières semaines. Rarement : épisode dans les 4 dernières semaines. Quelquefois : > 1 épisode dans les 4 dernières semaines, mais < 1 épisode par semaine. Hebdomadaire : 1 ou plusieurs épisodes par semaine, mais <1 par jour. Quotidiennement : 1 ou plusieurs épisodes par jour. Le score va de 0 (absence d'IA) à 22 (IA totale).

TABLEAU 2 : Score de Vaizey.

2/Examen clinique :

-L'examen clinique proctologique peut être réalisé en position genu-pectorale, en décubitus latéral ou en décubitus dorsal [10].

-Il comprend :

➔Inspection de la marge anale :

-Cicatrice (épisiotomie, fistulotomie, traumatisme)
-Asymétrie, déformation
-Disparition des plis radiés
-Raccourcissement de la distance ano-vulvaire
-Prolapsus rectal externe

➔Palpation :

-Anesthésie en selle
-Réflexe bulbo-anal

➔ le toucher ano-rectal :

-Tonus sphinctérien au repos et lors de la contraction volontaire
-Présence de selles, fécalome
-Masse endocanalaire ou rectale
-Rectocèle

➔l'anuscopie et/ou la rectoscopie rigide :Tumeur,rectite,prolapsus rectal interne

-Un examen neurologique de complément peut être utile (recherche notamment d'une anesthésie en selle).

3/Examens complémentaires :

-En première intention aucune exploration complémentaire n'est indiquée [11, 12]. Seule une coloscopie de dépistage doit être proposée en cas de signes d'alarme afin de ne pas méconnaître une maladie sous-jacente (cancer colorectal, maladie inflammatoire, etc.) [13]. En effet, les examens complémentaires ne modifient pas la prise en charge initiale qui repose

en première intention sur la régularisation du transit et l'amélioration de la consistance des selles [14].
-Les examens complémentaires ne sont réservés qu'aux échecs de la prise en charge médicale :

➔L'échographie endo-anale :

-Permet de diagnostiquer une rupture sphinctérienne
-Elle est particulierement utile chez les femmes ayant accouché par voie basse ou chez les patients avec des ATCD de chirurgie ano-rectale.

➔La manométrie ano-rectale :

- La manométrie ano-rectale est l'exploration fonctionnelle de référence pour l'évaluation des fonctions ano- rectales : pressions sphinctériennes, sensibilité et compliance rectales.
-Les différents paramètres recueillis sont résumés dans le tableau 3.

Mesures	Corrélation anatomique	Signification pathologique
Pressions sphinctériennes : – de repos – à la contraction volontaire – à la toux	Évaluation du tonus sphinctérien : – SAI – SAE – SAE	– Hypotonie de repos : Atteinte du SAI (muscle et/ou innervation) – Déficit de la contraction volontaire : atteinte du SAE (muscle et/ou innervation)
Réflexes ano-rectaux : – réflexe recto-rectal – réflexe recto-anal inhibiteur – réflexe recto-anal excitateur ou contracteur	Intégrité de la commande nerveuse et de l'arc réflexe : – Contraction rectale – SAI – SAE	Réflexes perturbés en cas de maladie neurologique (sclérose en plaques, atteinte médullaire…)
Ampoule rectale – Volume seuil de sensibilité rectale – Volume seuil de sensation de premier besoin – Volume de perception constante – Volume de distension maximum tolérable	Sensibilité rectale et capacités adaptatives du rectum	– Augmentation des volumes : mégarectum fonctionnel – Diminution des volumes seuils : rectites, microrectie, hypersensibilité rectale fonctionnelle

TABLEAU 3 : Principaux paramètres recueillis lors d'une manométrie ano-rectale chez un patient souffrant d'incontinence anale.

➔Autres explorations :

-La place des explorations électrophysiologiques dans le bilan de l'incontinence anale est limitée.
-La colpo-cysto-défécographie et défféco-IRM précisent l'existence d'un trouble de la statique pelvienne.

V. Prise en charge : Voir algorithme [8,9,15].

-Le traitement principal repose sur la correction des troubles du transit et une rééducation ano-périnéale.
-Si les symptômes persistent, malgré la correction des troubles du transit, une rééducation ano-périnéale peut être proposée [15]. La rééducation ano-périnéale par biofeedback est la plus utilisée.

-Les indications de la neuromodulation des racines sacrées sont de plus en plus larges. Elle peut être proposée aux patients souffrant d'IA d'origine neurologique, d'IA idiopathique lorsqu'aucune cause évidente n'a été trouvée et même, en cas de lésions sphinctériennes, limites : sont le trouble de la statique rectale qu'il est recommandé de corriger d'abord et l'IA peu sévère, par exemple l'IA aux gaz, qui ne relève pas de cette technique [16].

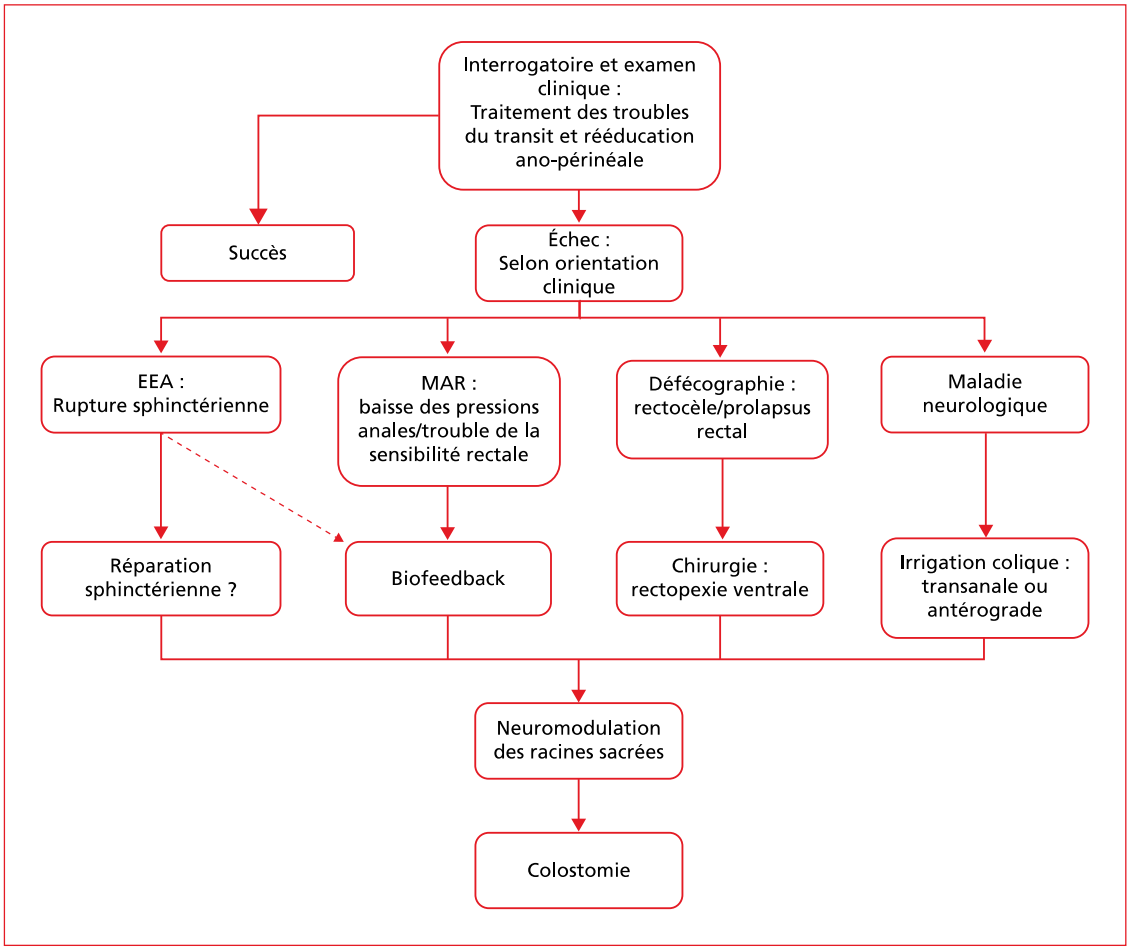


Figure 2 : Algorithme de prise en charge en fonction du résultat des explorations (d'après [15]). EEA : échographie endo-anale. MAR : manométrie ano-rectale.

Conclusion :

-La prévalence de l'incontinence fécale augmente avec l'age et est probablement sous estimée.
-L'échographie endo-anale et la manométrie anorectale sont utiles mais non indispensables lors de la prise en charge initiale
-Un traitement médical visant à régulariser le transit intestinal doit etre envisagé dès la premiere consultation
-La rééducation proposée en cas d'incontinence anale doit etre basé sur le biofeedback
-La préparation chirurgicale peut s'envisager après une rupture sphinctérienne récente d'origine obstétricale, la plupart des autres cas relèvent d'un test neuromodulation des racines sacrées.

Référence :

(1).Rao SS, Bharucha A, Chiarioni G, et al. Gastroenterology 2016 ; 150 : 1430-42. Anorectal disorders.
(2).Damon H, Guye O, Seigneurin A, et al. Prevalence of anal incontinence in adults and impact on quality of life. Gastroenterol Clin Biol 2006 ; 30 : 37-43.
(3).Siproudhis L, Pigot F, Godeberge P, et al. Defecation disorders: a French population survey. Dis Colon Rectum 2006 ; 49 : 219-27.
(4).Bharucha A, Wald A, Enck P, et al. Functional anorectal disorders. Gastroenterology 2006 ; 130 : 1510-(5).Bharucha A, Fletcher J, Harper C, et al. Relationship between symptoms and disordered continence mechanisms in women with idiopathic faecal incontinence. Gut 2005 ; 54 : 546-55.
(6).Ditah I, Devaki P, Luma H, et al. Prevalence, trends, and risk factors for fecal incontinence in United States adults, 2005-2010. Clin Gastroenterol Hepatol 2014 ; 12 : 636-43.
(7).Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. Dis Colon Rectum 1993 ; 36 : 77-97.
(8).Paquette IM, Varma MG, Kaiser AM, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' clinical practice guideline for the treatment of fecal incontinence Dis Colon Rectum 2015 ; 58 : 623-36. (9).Pucciani F, Altomare DF, Dodi G, et al. Diagnosis and treatment of faecal incontinence: consensus statement of the Italian society of colorectal surgery and the Italian association of hospital gastroenterolo- gists. Dig Liver Dis 2015 ; 47 : 628-45
(10).Felt-Bersma RJ, Poen AC, Cuesta MA, et al. Referral for anorectal function evaluation: therapeutic implications and reassurance. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999 ; 11 : 289-94.
(11).Sénéjoux A. Prise en charge initiale de l'incontinence anale. Colon Rectum 2012 ; 6 : 147-155.
(12).Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, et al. ACG clinical guideline: management of benign anorectal disorders. Am J Gastroenterol 2014 ; 109 : 1141-57.
(13).Paquette IM, Varma MG, Kaiser AM, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' clinical practice guideline for the treatment of fecal incontinence Dis Colon Rectum 2015 ; 58 : 623-36. (14).Vitton V, Soudan D, Siproudhis L, et al. Treatments of faecal incontinence: recommendations from the French national society of coloproctology. Colorectal Dis 2014 ; 16 : 159-66.
(15).Vitton V, Soudan D, Siproudhis L, et al. Treatments of faecal incontinence: recommendations from the French national society of coloproctology. Colorectal Dis 2014 ; 16 : 159-66.
(16).Fathallah N, Loriau J, Pillant-Le Moult H, et al. La neuromodulation sacrée dans l'incontinence fécale : le changement, c'est maintenant. . .. Hepato Gastro 2016 ; 23 : 861-8.

I. Introduction :

-Le cancer du canal anal est une maladie rare, affectant particulièrement des patients atteints par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou immunosupprimés. Un bilan pré-thérapeutique complet est indispensable.
-Le traitement vise à guérir le patient et à obtenir le meilleur contrôle local possible en conservant un sphincter anal fonctionnel. Il repose en général sur la radiothérapie en association à une chimiothérapie concomitante le plus souvent. Contrairement au cancer rectal, la chirurgie est en général réservée à des cas particuliers.
-Une surveillance est nécessaire pour rechercher les récidives locales ou à distance et prendre en charge les effets iatrogènes.

II. Épidémiologie :

-Les cancers du canal anal sont rares avec environ 2000 nouveaux cas par an en France.
-Ils représentent 2,5 % des cancers digestifs et 6 % des cancers ano-rectaux1,2].
-Leur incidence augmente[1], pour de multiples raisons : Le human papillomavirus (HPV) 16 est présent dans 89 % des cancers de l'anus [3].Cette augmentation est particulièrement observée chez des hommes de la quarantaine infectés par le VIH.
-Les cancers épidermoïdes du canal anal représentent 95% des cas de cancers du canal anal.
-Pour les deux sexes, les facteurs de risques sont les infections liées à l'HPV [3,4,5], la séropositivité HIV [5,6,7], l'immunosuppression [5], le tabagisme, les rapports passifs anaux, la multiplication des partenaires sexuels [7], et l'âge [7]

III. Démarche diagnostique :

1/Clinique :

a. Interrogatoire :
-Age
-Sexe
-ATCD personnels ou familiaux de cancer colo-rectal
-Rapports sexuels à risque avec partenaire multiples
-ATCD alcoolo-tabagiques

b-Signes fonctionnels :
-Les plus fréquents sont les **saignements**, le **prurit** ou la sensation voire **l'autopalpation d'un corps étranger intra-anal**. De façon plus rare, les symptômes sont plus invalidants, comme des suintements, des douleurs ou une incontinence

c-Signes physiques :

-L'examen proctologique permet d'apprécier la masse anale et de réaliser des biopsies : inspection de la marge anale, toucher rectal et si besoin toucher vaginal, palpation des aires ganglionnaires inguinales, puis anuscopie.
-Les éléments d'intérêt doivent être rapportés sur un schéma daté (siège de la tumeur, taille rapport avec le sphincter externe, le muscle puborectal et la cloison recto- vaginale, présence d'adénopathies inguinales)

d-diagnostic histologique :

- Le diagnostic anatomopathologique nécessite des biopsies multiples pour ne pas sous-estimer des lésions (secteurs en dysplasie de haut grade) et il n'est parfois pas possible d'affirmer le caractère invasif. Les macro-biopsies doivent toutefois être réalisées avec précaution en raison du risque d'atteinte sphinctérienne. L'exérèse d'une lésion à visée diagnostique et/ou de cytoréduction avant radiochimiothérapie pourrait être un facteur de mauvais pronostic et doit donc être évitée dans la mesure du possible.

-La majorité des carcinomes du canal anal et de la région péri-anale sont des carcinomes épidermoïdes

La classification de l'OMS décrit plusieurs types histologiques :

- Carcinome épidermoïde
  - carcinome verruqueux (condylome géant de Buschke)
- Adénocarcinome
- Carcinome indifférencié
- Tumeurs neuro-endocrines (NET) / Carcinome neuroendocrine (NEC)
- Tumeur mixte neuro-endocrine/non neuro-endocrine (MiNEN)
- Autres : mésenchymateuses (sarcome, mélanomes), lymphomes…

IV. Bilan d'extension locorégional et général:

L'objectif est de décrire les sites d'extension tumorale, afin d'adapter le traitement aux facteurs pronostiques et de limiter les volumes irradiés.

1.L'IRM ano-rectale : est devenue l'examen de choix pour évaluer l'extension locorégionale et ganglionnaire (figure 1). Elle est recommandée par toutes les sociétés savantes, pour ses rôles diagnostique, pronostique et pour l'aide qu'elle apporte lors du contourage avant radiothérapie [5]. Elle est plus accessible et plus performante qu'auparavant. Cet examen est toutefois opérateur-dépendant et doit donc être réalisé par un radiologue spécialisé.

2.L'échoendoscopie ano-rectale :est optionnelle dans la plupart des recommandations voire n'est pas proposée dans le bilan pré-thérapeutique, du fait de son caractère opérateur-dépendant et de son manque de sensibilité pour les petites adénopathies (< 5 mm).

3.Scanner thoracique, abdominal et pelvien, avec injection de produit de contraste, incluant la totalité des aires inguinales.

4.Imagerie métabolique par TEP au 18 FDG : Peut être intéressante pour rechercher des ganglions pelviens ou inguinaux non suspectés par l'imagerie classique en particulier pour les tumeurs T2 à T4N0 et pour les tumeurs N+ quel que soit le T [8,9,10], avec une meilleure sensibilité que celle du scanner (89-98% vs 58-76%) [10,11].

5.Frottis cervico-vaginal de dépistage et colposcopie avec coloration : systématique avant toute irradiation pelvienne chez les femmes est systématique

6.Sérologie VIH doit être systématiquement réalisée.

7.Dosage initial desSquamous Cell Carcinoma antigen (SCC) sériques : ayant un intérêt pour le suivi si élevé au moment du diagnostic [12,13,14].

➔Le bilan d'extension clinique et morphologique permet l'établissement d'un stagging clinique, selon la classification TNM clinique de l'AJCC et de l'UICC. Si l'échoendoscopie est réalisée, une stadification peut aussi être précisée, selon la classification usTNM (tableau 2).

Classification TNM clinique de l'AJCC et de l'UICC, 8e édition (2017)	usTN
T1. Tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension	usT1. Atteinte de la muqueuse et de la sous-muqueuse sans atteinte du sphincter interne
T2. Tumeur supérieure à 2 cm mais inférieure ou égale à 5 cm dans sa plus grande dimension (de 21 mm à 50 mm)	usT2. Atteinte du sphincter interne sans atteinte du sphincter externe
T3. Tumeur supérieure à 5 cm dans sa plus grande dimension	usT3. Atteinte du sphincter externe
T4. Tumeur, quelle que soit sa taille, qui envahit un ou plusieurs organes adjacents (vagin, urètre, vessie) à l'exception du rectum, de la peau périnéale, du tissu cellulaire sous-cutané et du sphincter.	usT4. Atteinte d'un organe pelvien de voisinage
N0. Pas de métastase ganglionnaire	usN0. Pas d'adénopathie suspecte
N1a. Métastases ganglionnaires inguinales et/ou dans le mésorectum et/ou iliaque interne	usN+. Adénopathie péri-rectale de 5 à 10 mm de diamètre ayant les caractères de malignité (rond, hypoéchogène, contours nets) ou mesurant plus de 10 mm de diamètre
N1b. Métastases ganglionnaires iliaques externes	
N1c. Métastases ganglionnaires iliaques externes et inguinales, dans le mésorectum et/ou iliaques internes	
M0. Pas de localisation secondaire à distance e la tumeur primitive	
M1. Métastases à distance	

Tableau 2 : Classification TNM et usTNM des cancers de l'anus.

VI. Traitement :

I. Objectifs :

-La survie sans colostomie est un élément important.

-L'appréciation du contrôle local et régional ainsi que la fonction sphinctérienne font partie des objectifs secondaires d'évaluation.

II. Moyens:

1.Radiothérapie :

➔Technique : La technique recommandée à l'heure actuelle est une technique de radiothérapie conformationnelle 3D avec modulation d'intensité quel que soit sa modalité (VMAT, Tomotherapy...), Elle est administrée si possible en un temps

➔La dose d'irradiation : elle n'est pas consensuelle

2. La chimiothérapie concomitante :

➔La chimiothérapie comporte du 5-fluorouracile (5FU) à la dose de 1000 mg/m2 par jour de J1 à J4, et de la mitomycine C à la dose de 10 mg/m2 à J1 la première et cinquième semaine de traitement le premier jour du traitement [15,16,17,18,19,20].

3. Association radiothérapie-chirurgie

Elle est envisagée devant une tumeur de grand volume, envahissant les organes de voisinage comme la prostate ou le vagin ou lorsque la conservation d'un sphincter fonctionnel n'est pas envisageable.

La chimio-radiothérapie préopératoire, ou à défaut, la radiothérapie pelvienne préopératoire précède l'amputation abdomino-périnéale d'une période d'au moins 6 semaines.

4.L'immunothérapie : semble être une des principales perspectives d'avenir, en lien avec le rôle important du système immunitaire dans la carcinogénèse viro-induite.

5.Chirurgie:

Elle consiste en une amputation abdomino-périnéale avec mise en place d'une colostomie iliaque gauche ou d'une colostomie périnéale pseudo-continente. La chirurgie peut aussi être réalisée en cas de mauvais résultats sphinctériens responsables d'incontinence anale, ou en cas de fistule recto-vaginale persistante après RCT. Elle est alors souvent programmée après une RCT néoadjuvante, qui se limite en général à 45 Gy, après au moins six semaines.

III. Indications :

-Les formes localisées sont majoritaires (85 % des cas) et sont traitées par radiothérapie seule ou associée à une chimiothérapie (5-FU-MMC).
-Les formes métastatiques ou inopérables relèvent d'une chimiothérapie exclusive.

Conclusion :

-Les biopsies réalisées lors de l'examen clinique proctologique permettent de faire le diagnostic positif du cancer de l'anus, qui est très majoritairement un carcinome épidermoïde.
-Le compte- rendu anatomopathologique doit affirmer le caractère invasif (distinction par rapport à une dysplasie de haut grade).
-Le bilan d'extension comprend une IRM ano- rectale, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, quasi systématiquement un TEP scanner, parfois un échoendoscopie (cas des petites tumeurs) et un bilan de terrain (VIH, HPV, recherche d'un trouble de la continence fécale).
-Les formes localisées sont majoritaires (85 % des cas) et sont traitées par radiothérapie seule ou associée à une chimiothérapie (5-FU-MMC).
-Les formes métastatiques ou inopérables relèvent d'une chimiothérapie exclusive. Des données récentes permettent de proposer plusieurs schémas de traitement en première ligne.
- Les thérapies ciblées (anti-EGFR) et l'immunothérapie représentent les voies d'avenir les plus avancées et sont en cours d'évaluation.

Référence :

(1).Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63:11-30.
(2).Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25 Suppl 3:iii10-iii20.
(3).Valmary-Degano S, Jacquin E, Pretet JL, Monnien F, Girardo B, Arbez-Gindre F, et al. Signature patterns of human papillomavirus type 16 in invasive anal carcinoma. Hum Pathol 2013;44:992-1002.
(4).Gross GE, Werner RN, Becker JC, Brockmeyer NH, Esser S, Hampl M, et al. S2k guideline: HPV-associated lesions of the external genital region and the anus - anogenital warts and precancerous lesions of the vulva, the penis, and the peri- and intra-anal skin (short version). J Dtsch Dermatol Ges 2018;16:242- 55.
(5). Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, de Pokomandy A, Easson AM, Stier EA. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. Int J Cancer. 2021 Jan 1;148(1):38-47. doi: 10.1002/ijc.33185. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32621759; PMCID: PMC7689909.
(6).Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, Belot A, Mary-Krause M, Duvivier C, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long- term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. J Clin Oncol 2012;30:4360-6.
(7).Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R. Tumours of the anal canal. Pathology and Genetic Tumors of the Digestive System. Pathology and Genetics 2000;2:145-55.
(8). Otto SD, Lee L, Buhr HJ, Frericks B, Hocht S, Kroesen AJ. Staging anal cancer:

prospective comparison of transanal endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging. J Gastrointest Surg 2009;13:1292-8
(9).Parikh J, Shaw A, Grant LA, Schizas AM, Datta V, Williams AB, et al. Anal carcinomas: the role of endoanal ultrasound and magnetic resonance imaging in staging, response evaluation and follow-up. Eur Radiol 2011;21:776-85.

(10).Trautmann TG, Zuger JH. Positron Emission Tomography for pretreatment staging and posttreatment evaluation in cancer of the anal canal. Mol Imaging Biol 2005;7:309-13.
(11).Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. Br J Radiol 2017;90:20170370.
(12).Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25 Suppl 3:iii10-iii20.
(13). National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2014.
(14).Goldman S, Svensson C, Bronnergard M, Glimelius B, Wallin G. Prognostic significance of serum concentration of squamous cell carcinoma antigen in anal epidermoid carcinoma. Int J Colorectal Dis 1993;8:98-102.
(15).Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, Pedersen J, Benson AB, III, Thomas CR, Jr., et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299:1914-21.
(16).Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. J Clin Oncol 1996;14:2527-39.
(17).Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, III, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. J Clin Oncol 2012;30:4344-51.
(18).Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. J Clin Oncol 1997;15:2040-9.
(19). No Authors. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. Lancet

1996;348:1049-54.
(20).Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gerard JP, Lemanski C, Francois E, Giovannini M, et al. Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial. J Clin Oncol 2012;30:1941-8.

I. Introduction :

-L'angiocholite est une infection bactérienne aigue des voies biliaires extra et/ou intrahépatiques.
-Elle complique généralement un obstacle à l'écoulement de la bile le plus souvent d'origine biliaire.
-C'est une urgence diagnostique et thérapeutique.
-Le diagnostic est évoqué devant la triade de villard
-Echographie abdominale est l'examen de premiere intention
-Son évolution est imprévisible et sa sévérité est proportionnelle à l'intensité du processus infectieux qui l'accompagne.

II.Physiopathologie et étiologies :

A. Mécanisme :

-Deux phénomènes centraux expliquent la physiopathologie des angiocholites :
→ Le premier est l'obstruction des voies biliaires par un obstacle, entraînant un arrêt de la circulation entéro-hépatique de la bile et une élévation de la pression intracanalaire. Cette dernière est elle-même responsable d'une altération de la sécrétion biliaire et entraîne un reflux bilio-veineux et bilio-lymphatique [1,2].
→ Le second est la prolifération bactérienne dans la bile : la bile est normalement stérile, bien qu'une colonisation ait pu être observée chez quelques patients non atteints d'infection des voies biliaires. La source de contamination peut être de deux origines : ascendante par la flore duodénale ou alors hématogène via le sang veineux portal [3]. L'élévation des pressions intracanalaires permet par la suite leur translocation bilio- veineuse.

B. Etiologies :

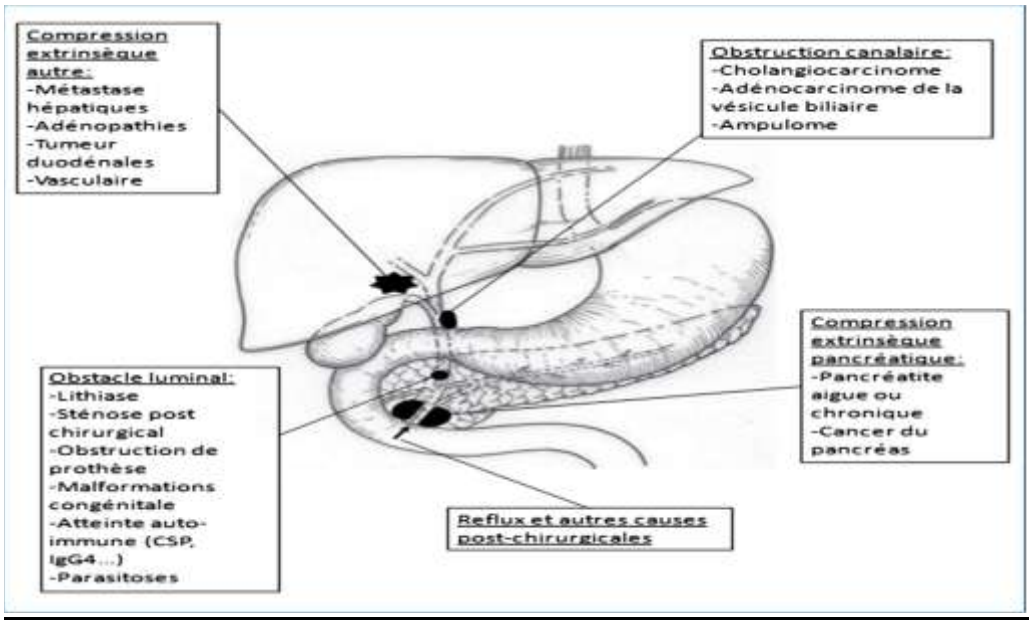


Schéma des principales causes d'angiocholite (4)

III. Diagnostic positif :

A. Clinique :

-Le diagnostic clinique des angiocholites repose classiquement sur la triade de **charcot** qui associe de 24-72h : douleur,fièvre,ictère,cependant, bien que celle-ci possède une grande spécificité (96%),sa sensibilité est très médiocre.(5)

-l'examen clinique outre ses 3 symptomes est relativement pauvre retrouve un ictère cutanéo-muqueux,sensibilité HCD droit,HMG douleureuse à bord mousse,fièvre…
→chercher les signes de gravité clinique qui nécessitent un traitement urgent :
--trouble de conscience,oligurie,signes d'hypovolémie :tachycardie,hypotension→choc septique

B. Examen complémentaire :

1/Bilan biologique :
-NFS : hyperleucytose à prédominance PNN
-Perturbation Bilan hépatique : hyperbilirubinémie,augmentation des PAL,GGT,cytolyse.
-Hémocultures : systématiques au moment des pics fébriles,positives dans 50% des cas.
-Bilan de crase : Diminution TP
-Ionogramme sanguin,recherche d'une insuffisance rénale qui est un signe de gravité.

2/Echographie abdominale : C'est l'examen de premiere intention :
-Dilatation de la VBP avec LVBP : plus de 8mm : non cholécystéctimisé,plus de 10mm cholécystéctomie
-Etiologie :Obstruction de la VBP (lithiase,Tissulaire)
-Dilatation des voies biliaires.

3/TDM abdominale : il est plus sensible et spécifique que l'échographie :
-Moins performant dans l'étude de LVBP
-Diagnostic de l'angiocholite quelque soit la cause (6)
-Recherche des complications (abcès hépatique,thrombose portale)
-Eliminer une autre étiologie devant des douleurs abdominales

4/Bili-IRM :
-Meilleure détéction des lithiase de la voie biliaire principale.
-L'IRM bilio-pancréatique est la modalité non invasive ayant le meilleur rendement diagnostique pour rechercher l'origine de l'obstacle, quelles que soient les étiologies mais plus particulièrement pour les causes malignes (sensibilité 96 %, spécificité 100 %) et les sténoses des voies biliaires. (7)

5/l'écho-endoscopie/CPRE :
-l'EE et la CPRE, réalisables si besoin lors de la même anesthésie, ont des performances proches et excellentes pour la détection des calculs et, pour la CPRE, permet la réalisation d'un geste thérapeutique.(8)

Critères	Seuil
A-Inflammation systémique	
A-1 Fièvre ou frissons	> 38 °C
A-2 Syndrome inflammatoire biologique	Leucocytes < 4 ou > 10G/L CRP ≥ 10 mg/L
B-Cholestase	
B-1 Ictère	Bilirubine totale ≥ 34 µmol/L
B-2 Anomalie du bilan hépatique	ASAT, ALAT, PAL et gamma-GT > 1,5 × LSN
C-Imagerie	
C-1 Dilatation des voies biliaires	
C-2 Preuve de l'étiologie à l'imagerie	
Diagnostic suspecté	Un item de A + un item de B ou C
Diagnostic certain	Un item de A, B et C

CRP : protéine C réactive ; ASAT : aspartate aminotransférases ; ALAT : alanine aminotransférases ; LSN : Limite supérieure de la normale.

Critères Diagnostiques de l'angiocholite :TOKYO2018

IV. Diagnostic de gravité : Score de TOKYO 2018 :

Grade	Critère	Seuil
Grade 3 : Sévère Au moins un critère	Dysfonction cardiovasculaire	Dopamine > 5 µg/kg/min ou n'importe quelle dose de noradrénaline
	Dysfonction neurologique	Trouble de la conscience
	Dysfonction respiratoire	PaO2/FiO2 < 300
	Dysfonction rénale	Créatininémie > 176 µmol/L ou oligurie
	Dysfonction hépatique	INR > 1,5
	Dysfonction hématologique	Plaquettes < 100,000/mm^3
Grade 2 : Modérée Au moins 2 critères	Leucocytes	< 4 G/L ou > 12G/L
	Fièvre	> 39 °C
	Âge	> 75 ans
	Bilirubinémie	85 µmol/L
	Hypoalbuminémie	< 0,7 × LIN
Grade 1 : Légère Aucun critère de 2 ou 3		

PaO2 : Pression partielle d'oxygène ; FiO2 : fraction inspirée en oxygène ; INR : International Normalized Ratio ; LIN : Limite inférieure de la normale.

V. Prise en charge thérapeutique :

A. Antibiothérapie :

-La gravité de l'angiocholite nécessite de débuter une antibiothérapie en urgence, et donc de la choisir de facon probabiliste dans la plupart des cas, adapté secondairement aux résultats bactériologiques :

→ATB à excrétion bilaire : exp céphalosporine 3 eme génération

→+/-antianérobiques en cas d'anastomose bilio-digestive

→Viser les entérocoques dans les formes sévères,infections nosocomiales ou immunosupression

→Durée :- 4-7 après le contrôle de l'infection (TG2018)

-3jours (societe francaise des maladies infectieuses)

-2 semaines si entérocoques ou stréptocoques

Recommandations					
	Communautaire			Présence d'une anastomose bilio-digestive	Associée au soins ou nosocomiale (dont post CPRE)
	Sans critère de gravité	Avec critère de gravité			
SFAR (2004) [45]		Amoxicilline/acide clavula-nique + gentamicine ou nétilmicine Ticarcilline/acide clavulanique Pipéracilline + Metronidazole Cefoxitime Cefotaxime ou Cef-triaxone + Metronidazole Si signes de gravité : association de gentamicine ou netilmicine			Piperacilline/ tazobactam Imipénème Ceftazidime + Metronidazole En association avec amikacine
IDSA (2010, en cours de révision)[44]				Imipenème/ Cilastatine Méropénème Doripenème Piperacilline/ Tazobactam Ciprofloxacine Levofloxacine Cefepime En association avec métronidazole	Imipénème/ Cilastatine Méropénème Doripenème Piperacilline/ Tazobactam Ciprofloxacine Levofloxacine Cefepime En association avec métronidazole et vancomycine
TG 2018 [39]	Sévérité TG grade 1 Cefazolin[a] ou Cefotiam[a] ou Cefuroxime[a] ou Ceftriaxone ou Céfotaxime (+ métronidazole si anastomose bilio-digestive) Cefmetazole[a], Céfoxitine[a] Flomoxef[a] Cefoperazone/ sulbactam Ertapenème Ciprofloxacine ou levofloxacine ou pazufloxacine ou moxifloxacine (+ Metronidazole si anastomose bilio-digestive)[b]	Sévérité TG grade 2 Ceftriaxone ou Céfotaxime Ou Cefepime Ou Cefozopran Ou Ceftazidime (+ Métronidazole si anastomose bilio-digestive) Cefoperazone/ sublactam Ertapenème Ciprofloxacine ou levofloxacine ou pazufloxacine ou moxifloxacine (+ métronidazole si anastomose bilio-digestive)[b]	Sévérité TG grade 3 Piperacilline/ tazobactam Cefepime ou Ceftazidime ou Cefozopran (+métronidazole si anastomose bilio-digestive) Imipenème/ cilastatine Méropénème Doripenème Ertapenème Aztreonam (+ métronidazole si anastomose bilio-digestive) En association avec vancomycine		Piperacilline/ tazobactam Cefepime ou Ceftazidime ou Cefozopran (+ métronidazole si anastomose bilio-digestive) Imipenème/ cilastatine Méropénème Doripenème Ertapenème Aztreonam (+ métronidazole si anastomose bilio-digestive) En association avec vancomycine

IDSA : Infectious Diseases Society of America ; SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation ; IDSA : TG 2018 : Tokyo Guidelines 2018, Se rapporter au Tableau 3 pour les critères de gravité.
[a] En fonction de l'écologie locale (< 20 % de résistance).
[b] Uniquement pour les patients allergiques aux béta-lactamines ou après antibiogramme.

Anbiothérapie probabiliste de l'angiocholite,telle que proposé par les différentes recommandations

B/Prise en charge de l'obstruction Biliaire :

-Angiocholite aigue légère (GradeI) : un traitement initial comprenant des antibiotiques est suffisant et la plupart des patients ne nécessitent pas de drainage biliaire.cependant,un drainage biliaire doit etre envisagé si un patient ne répond pas au traitement initial.

-Angiocholite modérée (Grade II) :Un drainage biliaire transhépatique endoscopique ou percutané précoce est indiqué (48h premieres heures).Si l'étiologie sous-jacente nécessite un traitement,celui-ci doit etre fourni après l'amélioration de l'état général.
-Angiocholite sévère (GradeIII) : comme l'état du patient peut se détériorer rapidement, une réponse rapide est essentielle.Un drainage biliaire transhépatique endoscopique ou percutané doit etre effectué dès que possible (12-24h),si un traitement pour l'étiologie sous-jacente est nécessaire,il doit etre fourni après l'amélioration de l'état général du patient.

Cas particulier :

-en cas d'abcès hépatique d'origine biliaire associe,la PEC consiste : ATB avec couverture des anaérobies systématiques,drainage des VB+/-drainage d'abcès,la durée d'ATB est prolongée :4semaines si abcès de petite taille ou drainé et 6semaines en absence de drainage si l'évolution clinico-radiologique est favorable

-en cas de CSP : drainage par CPRE est indiquée avec dilatation au ballonet des sténoses après avoir éliminer un CC,la pose d'un stent n'est pas systématique (9)

VII. Complication et pronostic :

-Malgré l'amélioration de la prise en charge, l'angiocholite reste une affection sévère avec une mortalité importante.(10,11,12)

-les Différents facteurs de mauvais pronostic :parmi lesquels : les dysfonctions d'organe, l'hypoalbuminémie, une obstruction intra-hépatique (13), un score de Charlson>à 3,une bilirubine > 42,5 mol/L, une obstruction néoplasique ou une antibiothérapie initiale inadaptée (14). Enfin taux bas de l'interleukine 7 associé à un taux élevé de procalcitonine (> 0,5 ng/mL) serait un facteur prédictif de mortalité (15).

- Les principales complications sont une pancréatite aiguë associée (10), le choc septique et les abcès hépatiques (10) D'autres complications plus rares peuvent survenir, telles que les thromboses de la veine porte (16), ou une endocardite infectieuse ,Un cas de méningite bactérienne a même été rapporté (17).

VIII. Conclusion :

-Urgence médico-chirurgicale

-Prise en charge multi-disciplinaire

Références :

(1)Scott-Conner CEH, Grogan JB. The pathophysiology of biliary obstruction and its effect on phagocytic and immune. Function. J Surg Res 1994;57:316—36.

(2) Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Definitions, patho- physiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007;14:15—26.

(3) ung JY, Costerton JW, Shaffer EA. Defense system in the biliary tract against bacterial infection. Dig Dis Sci 1992;37:689—96.

(4) Mukai S, Itoi T, Baron TH, et al. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guide- lines 2018. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci 2017.

(5)Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Definitions, patho- physiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007;14:15—26.

(6)Kim SW, Shin HC, Kim HC. Diagnostic performance of multi- detector CT for acute cholangitis: evaluation of a CT scoring method. Br J Radiol 2012;85:770—7.

(7) Singh A, Mann HS, Thukral CL, Singh NR. Diagnostic accuracy of mrcp as compared to ultrasound/ct in patients with obstructive jaundice. J Clin Diagn Res 2014;8:103—7.

(8)Park DH. Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage of hilar biliary obstruction. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci 2015;22:664—8.

(9)Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME, American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol 2015;110:646—59 [quiz 660].

Dr. DEHOU LOUBNA

(10)Gomi H, Takada T, Hwang T-L, et al. Updated compre- hensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. JJ Hepato-Biliary-Pancreat Sci 2017;24:310—8.
(11) Kiriyama S, Takada T, Hwang T-L, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci 2017;24: 329—37.
(12) Sun G, Han L, Yang Y, et al. Comparison of two editions of Tokyo guidelines for the management of acute cholangitis. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci 2014;21:113—9.
(13)Tagashira Y, Sakamoto N, Isogai T, et al. Impact of inade- quate initial antimicrobial therapy on mortality in patients with bacteraemic cholangitis: a retrospective cohort study. Clin Microbiol Infect 2017;23:740—7.
(15)Suwa Y, Matsuyama R, Goto K, et al. IL-7 and procalcitonin are useful biomarkers in the comprehensive evaluation of the severity of acute cholangitis. J Hepato-Biliary-Pancreatic Sci 2017;24:81—8
(16)Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a pros- pective multicenter follow-up study. Hepatology 2009;51: 210—8.
(17)Yamamoto K, Gotoda T, Kusano C, et al. Severe acute cholangi- tis with complications of bacterial meningitis associated with hearing loss. Intern Med 2015;54:1757—60.

l-Introduction :

-l'abcès hépatique est une collection infectée située à l'intérieur du parenchyme hépatique dans une cavité néoformée.
-Affection rare mais dont l'incidence en augmentation.
-Touche principalement les hommes plus de 60 ans avec plusieurs comorbidités : Diabète, IS, néoplasie digestive,TH.
-Diagnostic à la fois radiologique et microbiologique.
-le traitement repose sur l'antibiothérapie et le drainage de l'abcès, et traitement de la cause sous-jacente afin de prévenir les récidives.

II. Épidémiologie :

-légère prédominance masculine
-Age : 50-60 ans
-Terrain à risque : Diabete,ID,alcoolisme chronique,cirrhose,IRCT
- Ils sont dus à des causes biliaires.
-Le chute du taux de mortalité de 5-20%. ??

III. Physiopathologie :

Une fois le diagnostic posé,il est essentiel de comprendre le mécanisme de formation de l'abcès pour optimiser la PEC thérapeutique afin d'éviter les récidives **:Figure (1)**

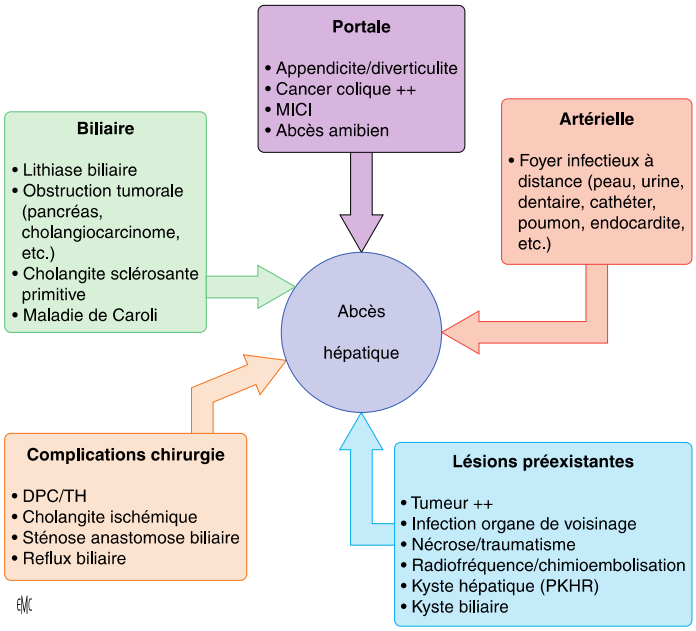


Figure 1 :(1) Principales étiologies et mécanismes de formation des abcès hépatiques. DPC : duodénopancréatectomie céphalique ; TH : transplantation hépatique ; MICI : maladie inflammatoire et chronique de l'intestin ; PKHR : polykystose hépatorénale.

IV. Diagnostic positif :

A. Interrogatoire :

-Age,sexe,comorbidité : Diabete,Alcoolisme,IR,cirrhose,IS
-**ATCD** : Tumeur colique ou hépatobiliaire,lithiase,chirurgie hépato-biliaire ou de transplantation hépatique,CPRE avec sphinctérotomie, MICI,diverticulose colique,Diarrhée
-**Signes généraux** : Fièvre,frissons,perte de poids ,asthénie, ,ictère
-**Signes digestives** :vomissements,diarrhées,douleur de l'hypochondre droit,
-**Signes extra-digestive** :Toux,dyspnée
-Un AH peut se présenter sous la forme d'une fièvre isolée ou d'un tableau de pneumopathie de la base droite, ou d'emblée par un sepsis sévère ou un choc septique (15–20 %) . (2,3,4)

B. Biologie :

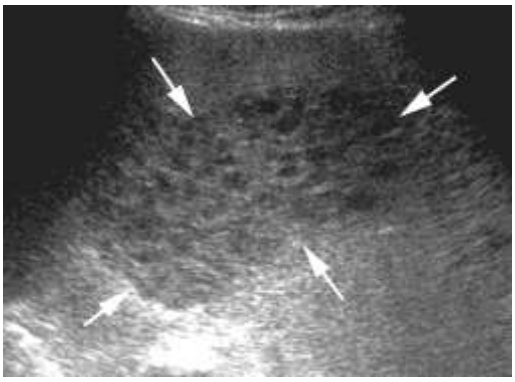
-NFS :hyperleucocytose,hyperplaquettose,anémie inflammatoire
-CRP : élevée,
-Hypo-albuminémie,procalcitonine élevée,fibrinogène
-Perturbation du Bilan hépatique :cytolyse 2N (53–71 %)(4),cholestase
-Les hémocultures : négatives dans la moitie des cas d'AH
-Ponction d'AH : examen de réfèrence
-En cas d'amibiase hépatique : Diagnostic repose sur la sérologie sanguine , la ponction de l'abcès est stérile sauf si surinfection bactérienne secondaire.
-Sérologie hydatique

C. Imagerie :

But : Diagnostic positif,rechercher une complication,orienter le diagnostic étiologique

→Radio thorax (si réalisée): ascension de la coupole diaphragmatique droite,épanchement pleural droit.
→Echographie abdominale(5) : examen sensible : souvent réalisé en première intention :**Figure2**

-phase pré-suppurative :lésion hyperéchogene à contours irréguliers
-phase suppurative : lésion hypoéchogène réguliere parfois multiloculaire entourée d'une fine capsule hyper vascularisé hyperéchogene qui est entourée d'un oedeme périphérique hypoéchogène
-L'étude doppler : doit rechercher une thrombose de la VP et VSH
-Permet l'étude des voies biliaires pour orienter le diagnostic étiologique (dilatation des VB,épaississement de la paroi de la VB)

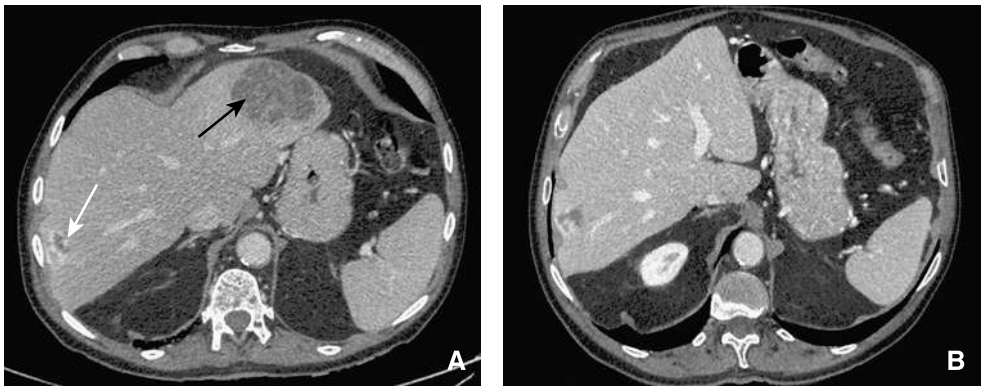


e

Figure 2 : Exemple d'abcès hépatique à pyogène

→TDM abdominale C-/C+ : Examen systématique, plus sensible++

-Phase pré-suppurative :lésion hypo dense hétérogène à contours irréguliers typiquement :rehaussement périphérique au temps artériel et en cible au temps portal.
-Phase suppurative :aspect typique dit en << cocarde>> :lésion à centre hypo-dense avec rehaussement périphérique hyper-dense et œdème péri-lésionnel hypo-dense,présence de gaz
-Diagnostic de complication : thrombose+ diagnostic étiologique.



A.Scanner hépatique injecté au temps portal montrant une formation hypodense cloisonnée du lobe gauche (flèche noire) correspondant à un abcès. Noter la lésion sous-capsulaire du lobe droit (flèche blanche) présentant un rehausse- ment discontinu. Cette lésion correspond à un hémangiome hépatique.
B. Scanner hépatique injecté au temps portal réalisé au décours du traitement. L'abcès du lobe gauche a complètement disparu. L'hémangiome est inchangé.

→IRM hépatique **: but étiologique** : n'est pas utilisée en routine, elle n'a pas montré sa supériorité par rapport à la TDM et l'échographie.

D. Endoscopie : but étiologique : FOGD+coloscopie : en absence de causes biliaires évidentes pour éliminer une néoplasie digestive.

V. Complications :

→Locales :

-Rupture de l'abcès dans les organes voisins (plèvre,péritoine,TD) soit spontanée ou suite à un drainage→Traitement chirurgical en urgence
-Thrombose portale ou VSH réactionnelle
-Pleurésie droite réactionnelle : en cas d'AH du dome hépatique

→Générale :

-Sepsis grave et choc septique
-Métastases septiques en cas d'AH à K.pneumonie : abcès pulmonaires,endophtalmie ,méningite,fascite nécrosante.

VI. Traitement :

-But : Traitement de l'abcès,traitement de la cause favorisante,éviter les récidives.
-Moyens :
→Antibiothérapie :
-En urgence après hémocultures et si possible ponction d'abcès.
-Initialement probabiliste à large spectre couvrant les BGN,anaérobies et streptocoques en contexte communautaire : C3G+métronidazole,en contexte nosocomial : viser les entérocoques, en cas de choc septique ; association à un aminoside
-Puis adaptée aux résultats du prélèvement bactériologique.
-Par voie parentérale pdt 10 à 15 jours suivi d'un relai oral pour une durée totale de 3 à 4 semaines en cas d'abcès de petite taille ou drainé de manière satisfaisante ou de 6 semaine en l'absence de drainage.
→Aspiration et drainage de l'abcès : (6,7)
-Echo ou scanno-guidé.
-Double avantage : documentation microbiologique et diminution de l'inoculum bactérien.
-La ponction aspiration consiste à aspirer le contenu de l'abcès sans mise en place d'un drain contrairement à la ponction drainage.
-Limite du drainage : Abcès profond,localisé au niveau du dome hépatique,abcès multicloisonné
- Complications du drainage : rupture dans la cavité péritonéale,hématome sous capsulaire,contamination pleurale secondaire.(8)
-CI du drainage : présence d'une ascite, une pathologie abdominale nécessitant une laparotomie d'urgence ou un abcès rompu,troubles de crase .
-Le drain doit etre déclive, rinçages quotidiens,contrôle échorgraphique 48h à 72h,peut etre retiré s'il ne donne plus, affaissement de l'abcès à l'écho, médiane d'affaissement 23jours.

→Drainage chirurgical :

-voie d'abord laparoscopique ou ceolioscopique
-Permet une exploration complète du foie,mise en place de drains de gros calibres (plus épais,débris nécrotique),rupture des cloisons au sein de l'AH , lavage de la cavité péritonéale si rupture d'abcès
-Si causes biliaires complexes : segmentectomie.
→Indications :
-ATB+drainage percutané : Abcès plus de 5cm,sepsis grave,abcès areique.

-ATB+ponction aspiration : Abcès cloisonné,abcès multiples,drainage techniquement difficile.

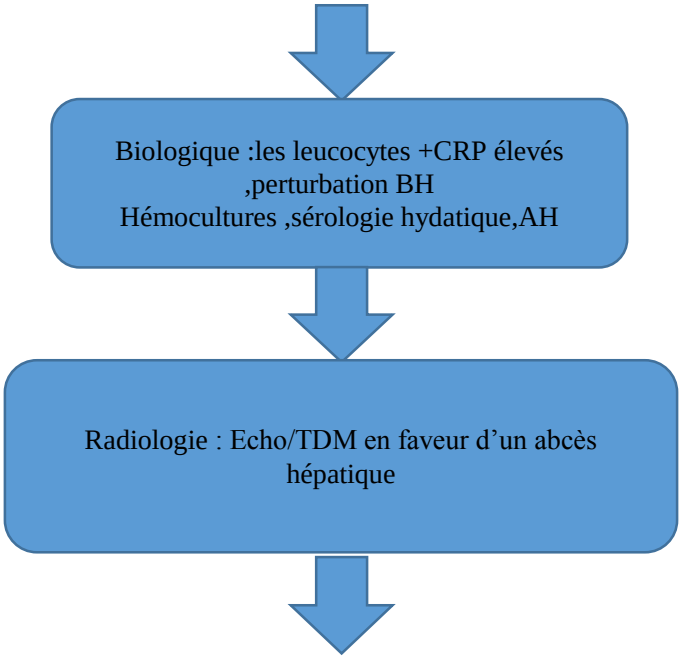
-ATB+drainage chirurgical : l'échec du drainage percutané, les abcès multiloculaires, les localisations difficiles d'accès, la rupture de l'abcès, et la mise en évidence d'une lésion sous-jacente à l'origine de l'abcès nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente. (9)

→Traitement de la cause favorisante :

-En cas d'AH biliaire : un drainage des VB par voie radiologique,chirurgicale ou endoscopique doit etre réalisé en urgence.

-La pose de prothèse métallique : si jugée nécessaire doit se réaliser dans un second temps à distance du contexte septique puis dans un 2 eme temps traiter le facteur favorisant : cholécystéctomie..

-En cas de foyer infectieux digestif : la résection chirurgicale doit etre réalisée sans délai (appen



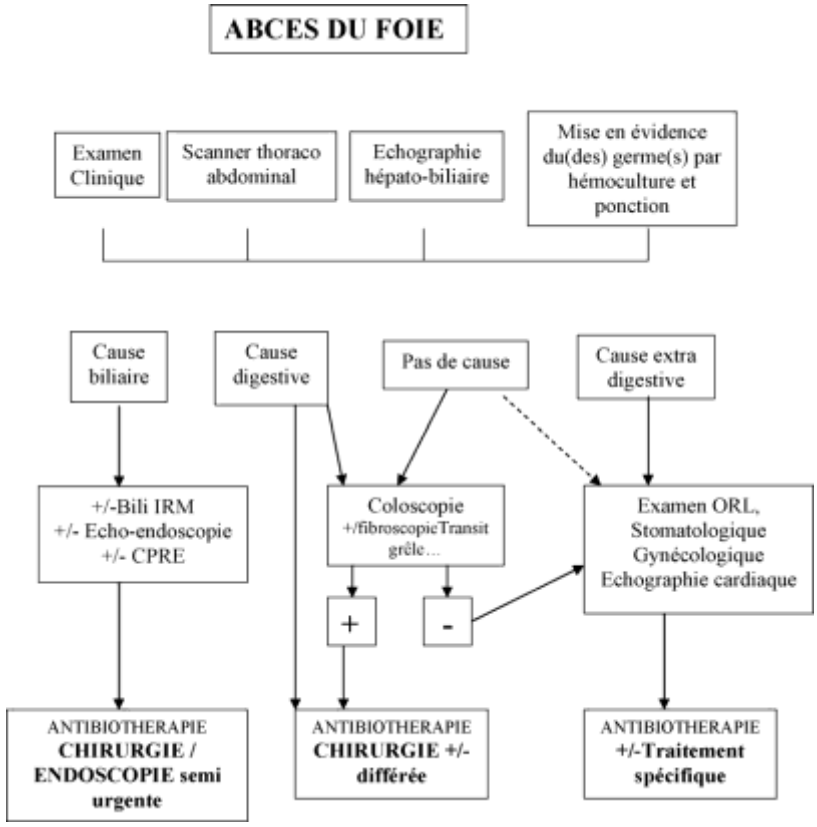


Figure 3 : Arbre décisionnel.conduite à tenir devant un abcès hépatique

Abréviations :

ID : Immunodépression
IRCT : insuffisance rénale chronique terminale
IS :immuno-supresseurs
TH :Transplantation hépatique

Réfèrences :

(1) G. Rossi, E. Lafont, B. Rossi, S. Dokmak, M. Ronot, V. Zarrouk, B. Fantin, A. Lefort EMC 2017
(2) Mavilia MG, Molina M, Wu GY. The evolving nature of hepatic abscess: a review. *J Clin Transl Hepatol* 2016;**4**:158–68.
(3) Huang CJ, Pitt HA, Lipsett PA, Osterman FA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Pyogenic hepatic abscess. Changing trends over 42 years. *Ann Surg* 1996;**223**, 600–7, 609.
(4) Rossi G, Lafont E, Gasperini L, Dokmak S, Ronot M, Rossi B, et al. Liver abscess. *Rev Med Interne* 2016;**37**:827–33
(5) Halvorsen RA, Korobkin M, Foster WL, Silverman PM, Thompson WM. The variable CT appearance of hepatic abscesses. *AJR Am J Roentgenol* 1984;**142**:941–6.
(6) Miller FJ, Ahola DT, Bretzman PA, Fillmore DJ. Percutaneous manage- ment of hepatic abscess: a perspective by interventional radiologists. *J Vasc Interv Radiol* 1997;**8**:241–7.
(7) Baek SY, Lee MG, Cho KS, Lee SC, Sung KB, Auh YH. Therapeutic per- cutaneous aspiration of hepatic abscesses: effectiveness in 25 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993;**160**:799–802.
(8) Mezhir JJ, Fong Y, Jacks LM, Getrajdman GI, Brody LA, Covey AM, et al. Current management of pyogenic liver abscess: surgery is now second-line treatment. *J Am Coll Surg* 2010;**210**:975–83.
(9) Wang W, Lee WJ, Wei PL, Chen TC, Huang MT. Laparoscopic drainage of pyogenic liver abscesses. *Surg Today* 2004;**34**:323–5.

Corps étrangers du tractus digestif supérieur chez l'adulte

I. Introduction:

-Situation fréquente en pratique
-Populations à risque +++ : enfants, sujets âgés, trouble psychiatrique ou affection œsophagienne sous-jacente
-Evaluation clinique et radiologique initiale+++
-Endoscopie dans des conditions optimales : anesthésie générale, intubation, opérateur expérimenté
-Population pédiatrique : prévention +++]

II.Diagnostic Positif :

A. Clinique :

1. L'interrogatoire:

-l'age
-ATCD: troubles psychotiques , prisonniers, Bodypacking
-l'heure prise de l'ingestion.
-Le type de corps étranger,
-le lien avec l'ingestion d'un repas,
-l'existence d'antécédents de pathologies œsophagiennes (sténoses congé-nitales, les sténoses peptiques ou caustiques, les troubles moteurs, les diverticules, les hernies hiatales et les cancers)
-les signes fonctionnels :
—>Asymptomatique: si CE a franchi l'oesophage , parfois peut persister une dysphagie ou sensation de CE.
—>Symptomatique : Douleurs rétro-sternales, odynophagie ,dysphagie,l'hypersialorrhée ou l'aphagie, y compris aux liquides, sont souvent synonymes d'obstruction œsophagienne complète.

2.L'examen clinique : Afin d'éliminer des complications :
-l'examen bucco-pharyngé : loges amygdaliennes, la base de la langue
-Palpation cervicale: Douleur à la mobilisation du squellette laryngé
-Examen pulmonaire : systématique à la recherche de signe de pneumopathie par fistule oesotracheale ou oesophagienne
-Examen abdominal : à la recherche d'une défense abdominale
-Les signes de complication à rechercher sont : fièvre, tachycardie, emphysème sous cutané, une tuméfaction cervicale, une anomalie auscultatoire pulmonaire, un syndrome occlusif, un syndrome péritonéal.

B.Paraclinique :

—>Bilan radiologique :
-Radio de thorax et un ASP de face et de profil, à compléter par un cliché centré sur le cou en cas de CE haut situé.
-Dans certains cas, un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste peut être utile en complément, notamment en cas de suspicion de complications (perforation, occlusion. . .). Le transit baryté ou aux hydrosolubles est à proscrire du fait du risque d'inhalation et d'altération de la visibilité lors de l'endoscopie.

—>Bilan ORL:

-Une collaboration avec l'équipe d'ORL est souvent nécessaire en cas de CE semblant haut situé sur les radiographies.
-Le plus souvent, les CE localisés au-dessus du muscle crico-pharyngien sont extraits avec succès à l'aide d'un laryngoscope.

—>Bilan endoscopique:
Les urgences sont définies en fonction du type de corps étranger et de sa localisation (2, 3-4), Les impactions de corps étrangers œsophagiens sont de réelles urgences, contrairement aux objets intra-gastriques :
- L'endoscopie doit être réalisée dans les 2 heures au mieux, dans les 6 heures au plus, pour les corps étrangers œsophagiens sténosants, les piles ou les objets tranchants ou pointus.
- L'endoscopie doit être réalisée dans les 24 heures pour les corps étrangers œsophagiens non sténosants.
- L'endoscopie doit être réalisée dans les 24 heures pour les corps étrangers intra-gastriques tranchants ou pointus, les aimants, les batteries, les objets longs (> 6 cm, risque au passage de l'angle duodénal) ou larges (> 2,5 cm, risque au passage du pylore ou de la valvule iléo-cæcale).
- L'endoscopie doit être réalisée dans les 72 heures pour les objets intra-gastriques de taille moyenne et mousses.
Les éléments soutenant ces recommandations européennes sont les suivants :
- Le risque de complications majeures d'un corps étranger œsophagien est multiplié par 14 au-delà de 24 heures. L'obstruction complète de l'œsophage augmente le risque d'inhalation (5).
-Le taux de perforation en lien avec les objets tranchants ou pointus a été estimé dans de nombreuses études aux alentours de 35 %.
- Les facteurs de risques de toxicité des piles sont variés et reposent sur les zones de pression sur la muqueuse pouvant engendrer une perforation ou une fistule, un courant électrique (l'étroitesse de la lumière œsophagienne fait que la muqueuse peut être en contact avec les 2 pôles en même temps) ou une blessure chimique (fuite de substances alcalines) (6).
-Une surveillance clinico-radiologique est suffisante pour les patients asymptomatiques ayant ingéré des objets « mousses » de petite taille à l'exception de piles et des aimants (NB: il faut informer les patients d'être attentifs aux signes d'alarmes et de surveiller leurs selles)

III.Traitement :

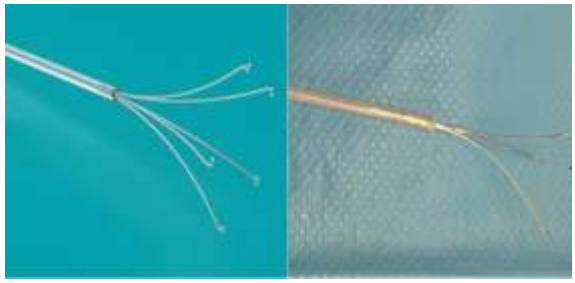
A. Moyens :

- **Equipement de protection:** Overtube, capuchon transparent
  →Objets tranchants, pointus
  →Protection des voies respiratoires, de la muqueuse œsophagienne



- **Pinces à biopsies :** En dents de rats, de crocodiles…
  → Objets petits et mous

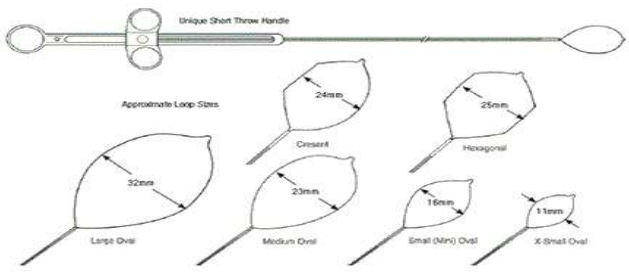
- **Pinces d'extraction:**Objets mou, bézoards alimentaires
  → Objets lourds ou dures : ne pas utiliser



- **Paniers :** Dormia, paniers d'extraction…
  → Objets ronds, aimants, pièces de monnaie….



- **Anses d'extraction :**Différents types de CE
  → Différents diamètres : 10 à 60 mm



B. Indications :

1/**Impaction alimentaire :**
→Viande, arête de poisson, os de poulet…
→Extraction urgente si hypersialorrhée ou aphagie
→Extraction dans les 24 heures dans tout les cas
→Eviter une progression agressive (œsophage pathologique : sténose œsophagienne, œsophagite à éosinophile, troubles moteurs…)
2/**Objets tranchants/pointus :**
→Extraction en urgence
→Pinces d'extraction, paniers, anse de polypectomie
→Risque de lésions muqueuses gastriques ou œsophagiennes>> Manipulations prudentes ! , utilisation d'équipement de protection
3/Objets longs/volumineux :
→Extraction si >5-6cm de long *ou* >2-2,5cm de ∅
→Stagnation intragastrique : 80%
→Perforation : 15-35%
>> Paniers, dormia, anse de polypectomie




4/Batteries :
→Enfants +++
→Perforation, lésions caustiques, nécrose…
>> Paniers, dormia, anse de polypectomie
5/**Bodypacking :**
→Pas d'extraction endoscopique : Contre indication formelle
→Risque d'overdose par rupture

Conclusion :

-l'ingestion de corps étranger est une situation fréquemment rencontrée en gastro-entérologie.
-l'évolution est souvent favorable.
-l'endoscopie permet l'extraction du CE dans la plupart des cas.
-la PEC doit englober aussi une éducation des populations à risque et une PEC psychologique en cas d'ingestion volontaire.

Références:

1.Mosca S, Manes G, Martino R, et al. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract: report on a series of 414 adult patients.. Endoscopy 2001 ; 33(8) : 692-6.
2.Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy 2016 ; 48 (5) : 489-496.
3. Haennig A, Bournet B, Jean-Pierre O et Buscail L. Conduite à tenir devant une ingestion de corps étrangers. Hépato Gastro 2011 ; 18 : 249-57.
4. Lachaux A et al. Les corps étrangers ingérés : Recommandations de la SFED. Acta endoscopica 2007 ; 37(1) : 91-3.
5.Loh KS, Tan LK, Smith JD *et al*. Complica- tions of foreign bodies in the esophagus. Otolaryngol Head NeckSurg 2000; 123: 613–16
6.Chauvin A1, Viala J, Marteau P, Hermann P et Dray X. Management and endoscopic techniques for digestive foreign body and food bolus impaction. Dig Liver Dis 2013; 45: 529-42

CAT devant une colite aigue grave

I. Introduction:

-La colite aiguë grave (CAG) est une complication de la rectocolite hémorragique (RCH), plus rarement de la maladie de Crohn colique ou des colites infectieuses.
-Une poussée sévère de RCH est observée chez 10‑15 % des malades [1].
-La CAG peut représenter une complication d'une MICI connue ou être le mode d'entrée dans la maladie.
-Elle représente une urgence médico‑chirurgicale menaçant le pronostic vital à court terme.
-La décision de colectomie doit être évoquée à tout moment de la prise en charge.

II. Définition:

-Les CAG sont définies par des critères clinico‑biologiques et n'incluent donc ni l'imagerie, ni l'endoscopie.

Scores clinico-biologiques définissant une CAG:

- Les critères de **Truelove et Witts**, établis en 1955 par l'équipe d'Oxford [2], sont toujours d'actualité. Ils ont été modifiés en1974 pour inclure l'hypoalbuminémie [3,4].
-Une poussée sévère définie selon les critères de Truelove et Witts (Tableau I), associe une diarrhée aiguë sanglante faite de 6 évacuations/24 h minimum avec au moins un des critères suivants :
—>T°≥37.5°C
—>Fréquence cardiaque ≥ 90/min
—>Hémoglobinémie ≤ 10.0 g/dl
—>Vitesse de sédimentation à la 1 re heure ≥ 30 mm (aujourd'hui remplacée par une CRP>30 mg/dL)
—>Albuminémie ≤ 35 g/L

Tableau I. Critères de Truelove et Witts modifiés

1 critère majeur	
Nombre d'évacuations sanglantes /24h	≥ 6
ET au moins 1 critère mineur	
Température	≥ 37.8
Fréquence cardiaque (/min)	≥ 90
Hémoglobulinémie (g/dl)	≥ 10.5
Vitesse de sédimentation (en mm à H1)	≥ 30
Albuminémie (g/dl)	≥ 35

-Un autre score a été établi plus récemment: le score de **Lichtiger** (Tableau II) [5,6]. Il a pour avantage d'être exclusivement clinique et de pouvoir être reproduit quotidiennement au lit du malade. -
-Une CAG est définie par un score de Lichtiger supérieur ou égal à 10. Quant à la réponse au traitement médical, elle est déterminée par l'association de 3 critères :
– un score de Lichtiger inférieur à 10
– pendant 2 jours consécutifs
– avec une baisse d'au moins 3 points par rapport au score initial

Tableau II. Score de Lichtiger

Nombre de selle par jour (En plus du nombre habituel)	0-2 0 3-4 1 5-6 2 7-9 3 10 et plus 4
Selles nocturnes	Non 0 Oui 1
Saignement rectal (% du nombre de selles)	Absent 0 < 50% 1 Plus de 50% 2 100% 3
Incontinence fécale	Non 0 Oui 1
Douleurs abdominales	Aucune 0 legere 1 Moyennes 2 Intenses 3
Etat general	Parfait 0 très bon 1 Bon 2 Moyen 3 Mauvais 4 Très mauvais 5
Douleur abdominale provoquée	Aucune 0 Légère et localisée

	1 Moyenne et diffuse 2 Importante 3
Nécessité d'un antidiarrhéique	Non 0 Oui 1

Complications :
Les complications suivantes doivent donc être recherchées chez tout patient hospitalisé pour une CAG:
– Le mégacolon toxique10 ou colectasie, défini par un diamètre du côlon transverse supérieur à 6 cm sur un cliché d'abdomen sans préparation couché ou un scanner abdominal, et des signes de toxicité systémiques
– La perforation colique
– Les abcès abdominaux
– L'hémorragie digestive sévère

III. Diagnostic positif :

A. Clinique:

Interrogatoire :
L'interrogatoire doit situer le contexte de survenue de CAG :
-Antécédent personnel ou familial de MICI
-Contage infectieux ou voyage récent en zone d'endémie amibienne
-Prise de médicaments entéro-toxiques.
-La notion d'épisode antérieur, les traitements pris par le patient (immunosuppresseurs immunomodulateurs, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiothérapie récente)

Examen clinique :
-L'examen abdominal quadrant par quadrant
-Faire un TR
-L'examen clinique devra systématiquement rechercher des signes de gravité et/ou de complications :
l'hyperthermie, la tachycardie, la défaillance hémodynamique, les signes d'irritations péritonéales et préciser l'importance du saignement digestif.

B. Paraclinique:

Bilan Biologique :
- Un bilan biologique associant une (NFS),un ionogramme sanguin, un dosage sanguin de la C Reactive Proteine (CRP),de la vitesse de sédimentation et de l'albuminémie doit être initialement réalisé.
-Devant toute CAG, il est nécessaire de chercher un agent infectieux pouvant avoir déclenché ou aggravé une poussée de MICI. Ainsi dès l'admission du malade, la recherche de Clostridium difficile et des ses toxines A et B est indispensable.
-Une réactivation du cytomégalovirus (CMV) devra également être recherchée. Son diagnostic se fait par :
–>La recherche d'une réplication virale sanguine

–>La PCR CMV sur les biopsies coliques
–>L'examen anatomopathologique immunohistochimique des biopsies coliques avec recherche d'inclusions virales (effet cytopathogène du virus)
-une coproculture avec recherche de bactéries entéropathogènes (Salmonelles, Shigelles, Klebsiella oxytoca, Campylobacter jejuni), un examen parasitologique des selles et une recherche d'amibes seront effectués systématiquement.

Bilan Radiologique:

Scanner Abdomino-pelvien:

Le scanner abdomino-pelvien doit être réalisé devant une CAG et ce dès l'admission du malade. Le scanner abdomino-pelvien permet de diagnostiquer des abcès abdominaux, d'identifier des signes de perforation colique (présence d'une pneumatose colique) et une colectasie (définie par un diamètre supérieur à 6 cm en tout point du côlon).

2. Abdomen sans préparation :

En cas d'impossibilité de réaliser le scanner,un cliché d'ASP avec trois incidences doit être réalisé [**8**]. Les clichés en position debout et couché rechercheront des signes de gravité, en particulier l'existence d'une colectasie , mais aussi de visualiser la présence d'ulcérations profondes (images en empreinte de pouce).

3.Endoscopie : photos ?

-Une coloscopie courte est le plus souvent suffisante pour chercher la présence de lésions sévères en endoscopie.
-La présence d'une dilatation colique doit inciter à la prudence en insufflant au minimum et en privilégiant le C02 (si disponible),le plus souvent limité au rectosigmoide.
-CI: présence de colectasie ,perforation ou de syndrome péritonéal
-Les lésions sévères :
–>les ulcérations creusantes
–> les ulcérations en puits
–> les décollements muqueux
–> l'abrasion muqueuse,
-l'endoscopie a plusieurs intérêts :
–> rechercher une infection concomitante (cytomégalovirus en particulier, bactéries, Clostridium Difficile, amibes).
–>guider le traitement

IV. Prise en charge :

I. Traitement Médical :

1.Corticothérapie :

-La corticothérapie en IV (régime de Truelove), est le traitement médical de référence en 1 re ligne des CAG[2].
-Elle est administrée à forte dose (0,8 mg/ kg par jour d'équivalent méthyl-prednisolone) pour une durée maximale de 5 à 7 jours.

-Elle doit être associée à la prescription d'HBPM à dose préventive et à de lavements de corticoïdes.
-La nutrition parentérale par voie centrale est formellement contre-indiquée en raison du risque infectieux élevé[4].
-Evaluation à J3 de corticothérapie :la persistance de plus de 8 selles sanglantes/24 h et

d'une CRP supérieure à 45 g/L est associée à un échec de la corticothérapie et à une colectomie dans 85 % des cas [9].
-Avant d'affirmer une cortico-résistance, il faudra éliminer :
– Une administration non optimale de la corticothérapie
– Une surinfection, à Clostridium Difficile et à CMV en particulier.
-En cas de succès à J3, la corticothérapie IV est poursuivie 2 jours de plus.
-àJ5, s'il existe une réponse au traitement, définie par une baisse du score de Lichtiger (score inférieur à 10 avec baisse supérieure à 3 points comparée au score initial)—> relai de la corticothérapie IV par voie orale à la dose de 1 mg/ kg/24 h.
-En cas de cortico-résistance, deux options doivent être envisagées : le recours à la chirurgie ou à un traitement médical de 2 eme ligne.

2. Ciclosporine:

-En cas de poussée sévère corticorésisante, l'efficacité de la ciclosporine a été prouvée (5,10)
-Administration sous forme parentérale dans un 1 er temps. Dès l'obtention d'une réponse, un relais précoce par Neoral est réalisé pour une durée totale de 3 mois.
- la corticothérapie orale doit être maintenue à une posologie stable et ce jusqu'à l'obtention de la réponse à la ciclosporine.
- La ciclosporine doit donc être considérée comme un traitement d'attaque maintenu dans l'attente de l'efficacité du traitement immunosuppresseur, dit traitement « bridge ».

3. Infliximab:

-l'inflixiamb a montré son efficacité dans de nombreuses études en cas de corticorésistance [11].
- la dose de 5 mg/ kg tous les deux mois,après un schéma d'induction de type S0-S2- S6, ce mode d'administration étant corrélé à un meilleur taux de réponse qu'une perfusion unique[12].

II.Traitement chirurgical :

-La colectomie en urgence constitue le traitement historique des CAG.
-La colectomie doit être discutée à chaque étape de la prise en charge et ne doit pas être envisagée comme le traitement de dernier recours.
-L'intervention de référence dans les colites aiguës graves se déroule en deux à trois temps :
– Colectomie sub-totale avec iléostomie et sigmoïdostomie
– Protectomie, anastomose iléo-anale et confection de réservoir iléal dans les 2 à 3 mois suivants la première intervention .
-Les séquelles fonctionnelles des anastomoses iléo-anales sont fréquentes et invalidantes :
Diarrhée avec 6-7 selles/24 h.
Fuites (40 % des cas).
Incontinence (7 % des cas).
Elles conduisent dans 5 à 10 % des cas à l'iléostomie définitive [13].
Occlusion sur bride (30 % des patients à 10 ans),
Sténose anastomotique (10 à 20 %),

Troubles sexuels (dysérection, éjaculation rétrograde).
Pochite.
Enfin, après colectomie totale avec anastomose iléo-anale, il est observé une réduction de 30 à 70 % de la fertilité chez la femme en raison d'adhérence post-opéraoires [14].Par

conséquent une colectomie subtotale avec anastomose iléo‑ rectale devra être envisagée dans les situations suivantes :

– Femme jeune désireuse de grossesse.
– Maladie de Crohn, en l'absence d'atteinte ano‑périnéale et/ou rectale sévère.

Conclusion :

-La CAG est une complication classique des MICI coliques, en particulier de la RCH, mettant en jeu le pronostic vital. Sa prise en charge thérapeutique est bien codifiée et doit être multidisciplinaire (médico‑chirurgicale) en centre hospitalier. Le traitement médical repose sur la corticothérapie intraveineuse et en cas d'échec sur l'infliximab ou la ciclosporine, le choix entre ces deux traitements devant être discuté au cas par cas. À chaque étape du traitement, l'indication de la colectomie sub‑totale doit être évaluée, en raison d'une morbi‑mortalité élevée en cas de retard à sa réalisation.

Références :

(1). Edwards, F. C. & Truelove, S. C. The course and prognosis of ulcerative colitis. Gut 1963;4:299-315.
(2).Truelove, S. C. & Witts, L. J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041-8.
(3).Truelove, S. C. & Jewell, D. P. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. Lancet 1974;1:1067-70
(4).Chapman, R. W., Selby, W. S. & Jewell, D. P. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. Gut 1986;27:1210-2.
(5). Lichtiger, S. et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N. Engl. J. Med. 1994;330:1841-5.
(6). D'Haens, G. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology 2007;132:763-86.
(7).Ananthakrishnan, A. N., McGinley, E. L. & Binion, D. G. Excess hospitalisation burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2008;57:205-10.
(8).Carbonnel, F. [Management of severe or corticosteroid resistant ulcerative colitis]. Gastroenterol. Clin. Biol. 2007;31:398-403.
(9).D'Haens, G. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology 2007;132:763-86.
(10).Van Assche, G. et al. Randomized, doubleblind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/ kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. Gastroenterology 125, 1025–31 (2003)
(11).Järnerot, G. et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology 2005;128:1805-11
(12).Kohn, A. et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. Aliment. Pharmacol. Ther. 2007;26:747-56.
(13).Lichtenstein, G. R., Cohen, R., Yamashita, B. & Diamond, R. H. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. J. Clin. Gastroenterol. 2006;40:669-77
(14).Olsen, K. O., Joelsson, M., Laurberg, S. & Oresland, T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. Br J Surg 1999;86:493-5.

I. Introduction :

-L'encéphalopathie hépatique est une urgence médicale définie comme :
Dysfonction neuropsychologique
- Aigue ou chronique
- D'origine métabolique
- causée par une IH et ou shunt porto-systémique
- potentiellement réversible
- après exclusion des autres causes organiques (cérébrales, infectieuses ou métabolique….)

-on distingue 2 entités :
- l'EH minimale et l'EH clinique

-Spectre clinique large allant d'anomalies infra-cliniques jusqu'au coma
-Pronostic : quelque soit sa gravité : toujours potentiellement réversible

II. Classification :

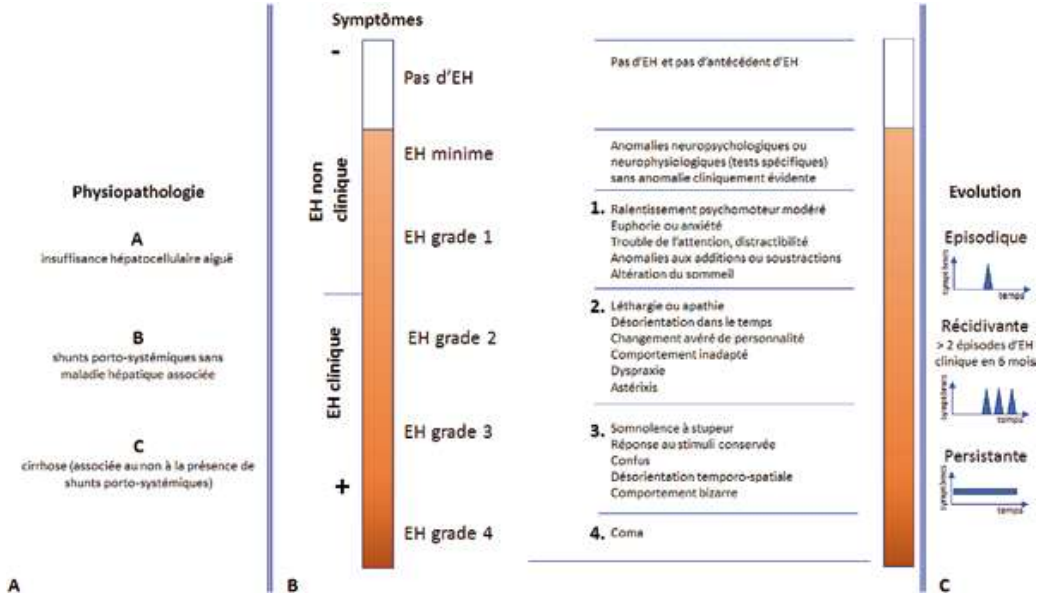


Figure 1 : A, classification physiopathologique de l'encéphalopathie hépatique ; B, classification clinique en fonction des symptômes (échelle de West-Haven) ; C, classification selon l'évolution (1)

III. Physiopathologie :

-n'est pas complètement élucidée
-nécessite la présence d'une IH et ou shunts porto-systémiques ou les deux
-Multifactorielle avec :
—>hyper-amoniémie (la plus admise++) et accumulation cérébrale d'autres substances toxiques
—>la perturbation de la neurotransmission (excès de production de l'acide Gamma-ammino-butyrique, accumulation de faux neurotransmetteurs)
—>l'augmentation de la perméabilité de la barrière hématoméningée

—>plus récemment: le role de l'infection bactérienne et de l'inflammation.

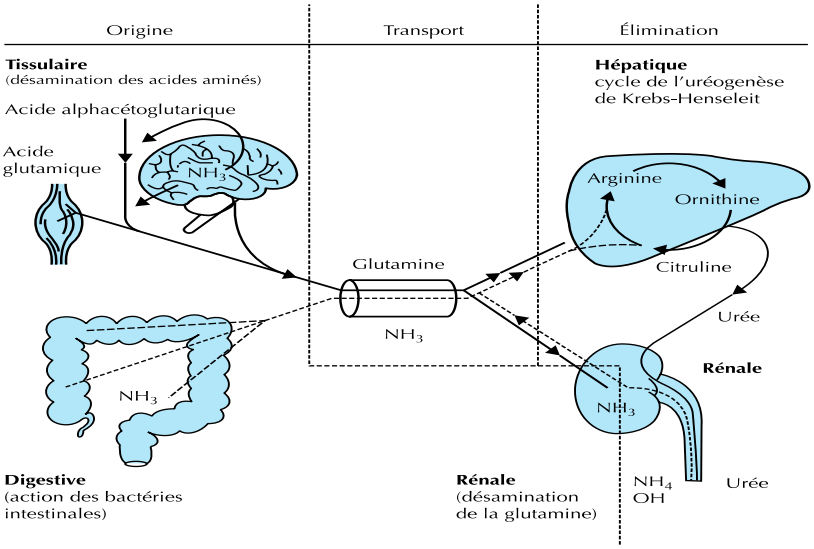


Figure 2 : Métabolisme normal de l'ammoniac (2)

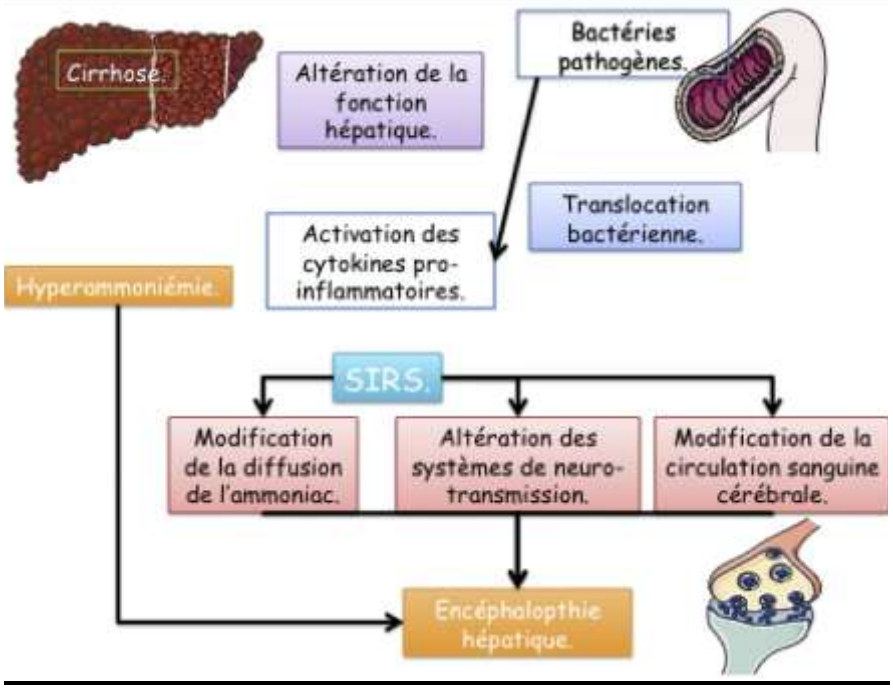


Figure 3 : physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique (3)

IV. Facteurs précipitants la survenue de l'EH :

-Apport excessif en proteines, constipation
-hémorragie gastro-intestinale
-Infection : ISLA, urinaire, pulmonaire
-Médicamenteuse : Sédatifs, barbituriques , antidépresseurs,anesthésiques,BZD
-Shunt porto-systémiques : spontanés TIPS
-Déshydratation : Restriction hydrique, effect diurétique,parencentese excessive, diarrhées
-Hypotension artérielle : hémorragie, dilatation vasculaire périphérique

-Hypoxémie artérielle
-Atteinte hépatique parenchymateuse progressive, CHC
-Troubles ioniques (hypokaliémie, hypoglycémie)
-Azotémie alcalose systémique
-Anémie transfusion sanguine

V. Diagnostic Positif :

A/Diagnostic clinique :

• Interrogatoire : avec l'entourage si patient comateux :

ATCD:

-Médicaux : épisodes d'EH,hépathopathie connue avec notion de facteurs déclenchants (cirrhose,hépatite virale ou toxique),CHC,prise médicamenteuse (diurétiques, sédatifs,antidéppresseurs,AINS,paracétamol,antituberculeux),diabète,exposition à un toxique (amanite phalloïde)
-Chirurgicaux:dérivation porto cave.
-Intoxication alcoolique
-Signes orientant vers une infection (fièvre, frissons,sx pulmonaires,sx urinaires, douleurs abdominales),hémorragie digestive extériorisée(hématomes,mélena,rectorragie,syndrome anémique)
-Mode d'installation (aigu ou progressif), évolution dans le temps.caractéristiques des troubles/mode d'installation aigu ou chronique…

- Signes fonctionnels et signes physiques :

—>en faveur de l'EH:
a/Le flapping tremor : astéries : +++
-signe capital : précoce, grande valeur
-Trouble de maintien de l'attitude : Breves interruptions du tonus musculaire qui reprend rapidement
-Surtout en position bras tendus, poignets en extension, doigts écartés
b/Troubles psychiques : comportement, confusion, fonction cognitive, sommeil…
c/Signes pyramidaux:babinski,ROTvifs polycinétiques
d/Crises convulsives…
e/Classé selon Conn et Liberthal en 4 phrases (la succession non obligatoire) (4) :

Stades	Etats de conscience	Troubles de personnalité	Troubles neurologiques
Infraclinique	Normal	Absents	Altérations neuropsycholo-giques
Stade 1	Normal/altération du rythme veille-sommeil	Ralentissement psychomoteur	Troubles de coordination et des praxies
Stade 2	Léthargie	Confusion, désorientation modérée, comportement anormal	Astérixis, ataxie
Stade 3	Somnolence mais réveillable	Désorientation marquée, comportement agressif	Astérixis, hyperréflexie
Stade 4	Coma non réveillable	Coma	Posture de décérébration

B/Diagnostic paraclinique :

a/Bilan biologique :

-NFS : anémie,hypeleucocytose,thromopénie
-Ionogramme complet :hypoglycémie,trouble HE :hyponatrémie,insuffisance rénale,hypokaliemie,alcalose métabolique)
-Bilan infectieux :CRP,ECBU,hémocultures,ponction liquide d'ascite,LBA
-prise de sédatifs : recherche toxico,urine,sang,alcool…

-Bilan hépatique : à la recherche de cytolyse+cholestase
-TP,facteur V : si moins de 30% ➔facteur de mauvais pronostic
-Eléctrophorèse des proteines : hypoalbuminémie,bloc betagamma
-test spécifiques EH : non utilisé en pratique clinique :
→peut orienter le diagnostic.
→presque toujours élevés , son taux n'est pas correlé à la gravité de l'EH.
→une cause normale d'ammoniémie remet en cause le diagnostic de l'encéphalopathie hépatique.

b/Bilan radiologique :

TDM cérébral/IRM cérébrale : surtout en première poussée, éliminer diagnostic différentiel	Echographie abdominale : état du foie (dysmoprhie,CHC)TP,VHS,VB, Splénomégalie,ascite	Radio thorax : à la recherche de pneumopathie

c/Tests neuropshychométriques :

Electro-encéphalogramme : Interet dans le diagnostic de l'EH minime ou clinique	Tests neuro-pshychométriques : Interet dans EHM : -Test d'énumération animaux : temps nécessaires : 2min max , matériels nécessaire :papier,stylo,chronométre,limite moins de 20 animaux en 1min → EHM probable
Spectroscopie par résonance magnétique : Au stade de recherche	PET scanner : Cartographie métabolique au niveau du cerveau : augmentation du métabolisme cérébral de l'ammoniaque Tommographie computérisée par émission SPECT : Quantifier la densité des récepteurs dopaminérgiques

VI. Diagnostic différentiel : (5)

Diagnostic	Outil diagnostique
Métabolique	Analyse biologique
Hypoglycémie	
Désordre hydro-électrolytique	
Hypoxémie	
Hypercapnie	
Acido-cétose	
Azotémie	
Encéphalopathies toxiques	Mesure sanguine de la concentration en alcool, activité transcétolasique érythrocytaire, réponse à la thiamine, screening toxicologique
Alcool	
Intoxication aiguë	
Syndrome de sevrage	
Syndrome de Wernicke/ Korsakoff	
Prise de drogues psycho-actives	
Dérivés salicylés	
Métaux lourds	
Lésions intra-crâniennes	Tomodensitométrie, IRM, ponction lombaire, EEG
Hémorragies intra-cérébrale, sous-durale, sous-arachnoïdiennes	
Accident vasculaire	
Tumeur cérébrale	
Abcès cérébral	
Méningite	
Encéphalite	
Épilepsie ou encéphalopathie post-critique	
Troubles neuro-psychiatriques	Test pour éliminer une origine organique

VII. Traitement :

A.recherche d'un facteur déclenchant et son traitement :

-Arret d'un traitement psychotrope diurétiques,sédatifs,bétabloquants
-Traitement d'une infection (fièvre,syndrome inflammatoire biologique)
-Hémorragie :hémostase endoscopique,médicaments vaso-actifs,Antibiothérapie préventive
-Correction des troubles hydro-élèctrolytiques : Arret des diurétiques. (6)
-désydratation,constipation

B.Les dissacharides non absorbables comme le lactulose : (7,8)

-Il permet de modifier le microbiote intestinal et la production d'ammoniaque
-Sa posologie doit etre adaptée afin d'obtenir 2 à 3 selles /jour (30 à 60ml per os)
-Traitement de prévention II de EHC et EHM= traitement de premier ligne

C. Polyéthylène gylcole : Fortrans

-Plus efficace pour le traitement de la phrase aigue des épisodes EH

D. Antibiothérapie : Rifaximine :Tixtar

-Antibiothérapie semi-synthétique à large spectre non absorbable,efficace.Son action est locale via la modulation du microbiote ➔limiter la production intestinale d'ammoniac mais aussi diminuer la translocation bactérienne qui participe à l'inflammation au cours d'EH.
-Posologie : 550mg : deux fois par jour,la posologie est de 1000mg à 1200mg répartis en 2 prises
-Indication :En prévention II, elle permet la diminution du nombre d'épisode d'EHC récurrente,ainsi que du nombre et de la durée des hospitalisations liées à l'EH, une baisse de la mortalité et une amélioration de la qualité de vie.

E. Quel régime alimentaire :

Des apports énergétiques et protéiques journaliers optimaux de 35-40 kcal/kg et 1,2-1,5 g/kg de poids idéal, respectivement doivent être administrés aux patients cirrhotiques. (6)

F. Autres mesures thérapeutiques :

le recalibrage de TIPS de l'embolisation de SPS, ou encore la dialyse à l'albumine peuvent etre proposés dans le traitement de l'EH,mais surtout lors d'une EHC sévère et ou récidivante.

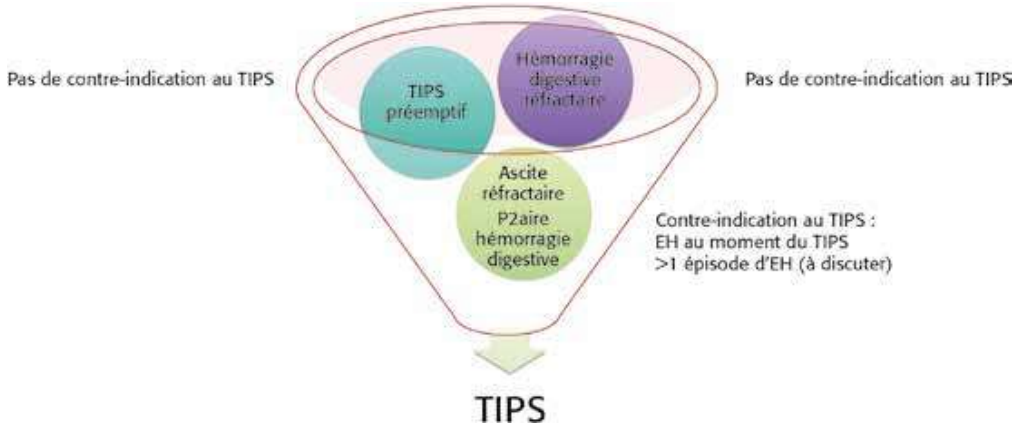


Figure 4 : EH et contre-indication au TIPS en fonction de l'indication du TIPS (1)

G. Transplantation hépatique : EH résistante à l'ensemble des traitements proposés ou récidiviantes , la TH est le traitement ultime.

H.Traitement préventif :

-Surveillance rigoureuse des traitements duirétiques
-ATB adaptée en cas d'infection et en cas d'hémorragie
-Asepsie rigoureuse lors d'une PLA, cathéter veineux…
-Interdiction des sédatifs,limiter la prescprition des IPP à leurs strictes indications validées (doses et durées).
-Traitement et prévention de la constipation.

VIII. Pronostic :

La survenue d'une EH constitue un facteur majeur de mauvais pronostic. En effet, le développement d'un premier épisode d'EH au cours de la cirrhose est un facteur de risque indépendant de mortalité avec un taux de survie cumulée à 1 an et 3 ans de respectivement 42 % et 23 % (FMC 2020)

Conclusion :

L'encepahlopathie hépatique chez les malades cirrhotiques peut prendre différents aspects Cliniques, de stade subclinique jusqu'au coma hépatique.

Son diagnostic est basé essentiellement sur l'élimination d'autres causes de trouble de conscience et la recherche de facteurs déclenchants.

Les tests neuropsychologiques peuvent être utilisés pour le diagnostic de l'encépalopathie hépatique minimale.

La prise en charge de l'encephalopathie hépatique comprend le traitement de facteurs déclenchants et la mise en route de médicaments qui visent à réduire les neurotoxines d'origine intestinales.

La transplantation hépatique doit être discutée en cas d'encephalopathie hépatique persistante malgré un traitement médical bien conduit.

Références :

(1) Dominique THABUT Groupe d'étude sur l'encéphalopathie hépatique, Brain Liver Pitié-Salpêtrière (BLIPS) ; Paris Sorbonne Université, Service d'hépato-gastroentérologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

(2) Hôpital Saint-Eloi, département d'hépatogastroentérologie, 80 avenue Augustin Fliche 34295 Montpellier Cedex 5, France pblanc34@yahoo.fr revue de l'hépatho-gastro-entérologie 2014

(3) Jalan R, Olde Damink SWM, Hayes PC, Deutz NEP, Lee A. Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflamma- tion, ammonia and cerebral blood flow. J Hepatol 2004;41(4):613–20.

(4) Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. Am J Gastroenterol 2001;96:1968-76.

(5) Riordan SM, Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1997;337(7): 473–9.

(6) Guevara M, Baccaro ME, Torre A et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-de- pendent analysis. Am J Gastroenterol 2009;104:1382-9.

(7) Amodio P, Bemeur C, Butterworth R et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Enceph-alopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. Hepatology 2013;58:325-36.

(8) Agrawal A, Sharma BC, Sharma P et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. Am J Gastroenterol 2012;107:1043-50.

(9) Sharma BC, Sharma P, Agrawal A et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. Gastroenterology 2009;137:885-91, 891.e1.

I. Introduction :

- le volvulus du côlon pelvien correspond à la torsion, selon un degré de rotation variable, de la boucle sigmoïdienne autour de l'axe de son méso.
-Cette torsion est alors responsable d'une occlusion colique de type mécanique.
-Le degré de rotation de la boucle sigmoïdienne est variable et l'on distingue morphologiquement les rotations de 180° et 360° [1, 2, 3] .le volvulus du côlon sigmoïde peut se faire selon un axe organoaxial.
-En l'absence de traitement, l'évolution spontanée, indépendamment du mécanisme, se fait vers l'ischémie puis la nécrose du segment digestif volvulé.

II. Epidémiologie :

-Le volvulus du côlon sigmoïde représente la première cause de volvulus du côlon, devant les volvulus du cæcum et du côlon transverse. Il représente actuellement la troisième cause d'occlusion colique chez l'adulte après le cancer colique et la diverticulite sigmoïdienne [1] .
-Le volvulus du sigmoïde touche généralement le sujet âgé avec un pic de fréquence estimé entre la septième et la huitième décade [1, 4, 5] dans les pays occidentaux.
-l'âge moyen des patients est plus faible en Afrique.

III. Physiopathologie :

A.Anomalie embryologique d'accolement Du point de vue embryologique :

-le côlon sigmoïde dérive de l'intestin terminal, tout comme le côlon descendant et le rectum. Au 60e jour, la rotation intestinale latéralise ces segments du côté gauche de l'embryon. L'allongement inégal des différents segments de l'intestin terminal ainsi que la disparité de leur accolement à la paroi vont conduire à la formation de l'anse sigmoïdienne. Sa longueur particulière et son absence d'accolement la prédisposent particulièrement au risque de volvulus.

B. Mécanismes :

1/Volvulus mésentérico-axial : c'est la forme classique : (Fig. 1).

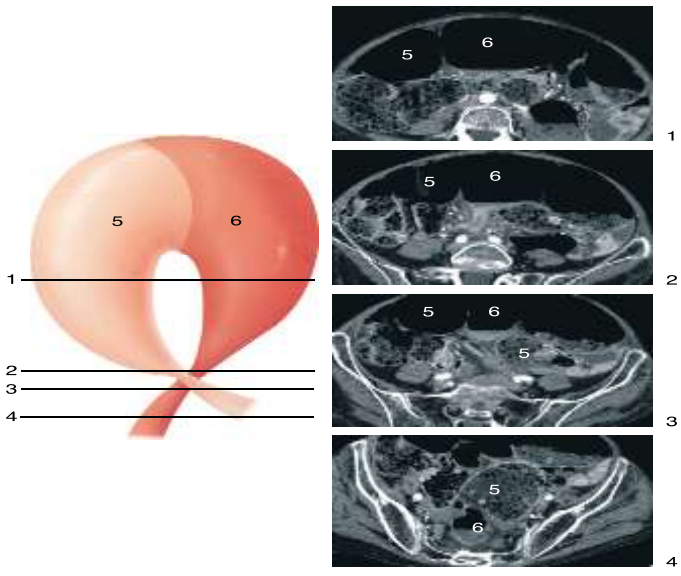


Figure 1. Volvulus mésentéricoaxial. 1 à 4. Coupes ; 5. proximal ; 6. distal.

2/ Volvulus organoaxial Bien que largement décrite pour l'estomac et le cæcum, cette forme anatomique de volvulus n'a été que récemment détaillée en ce qui concerne le sigmoïde [4, 5]. Elle représente de 25 % à 70 % des cas de volvulus du côlon pelvien selon les études. (Fig.2)

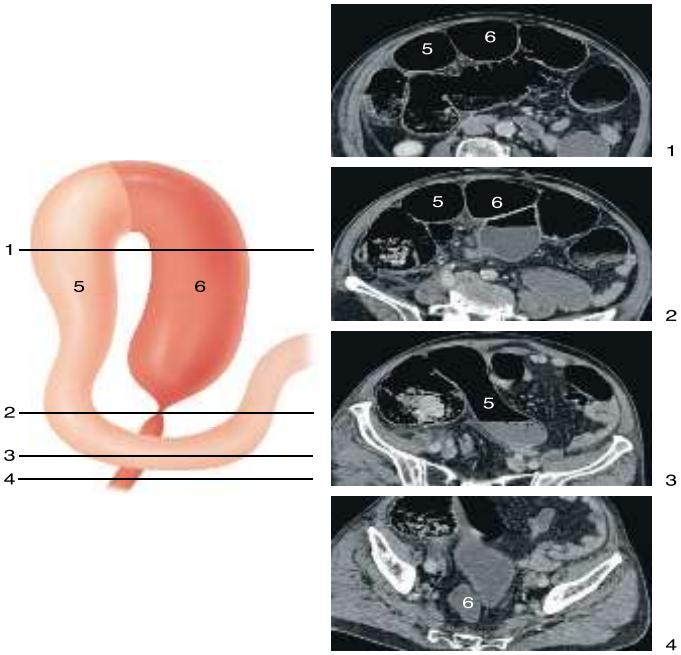


Figure 2. Volvulus organoaxial. 1 à 4. Coupes ; 5. proximal ; 6. distal.

3/Facteurs favorisants :

-Anatomiquement, le dolichomégacolon est la forme anatomique prédisposant à la survenue d'un volvulus du côlon sigmoïde
-un régime riche en fibres ou une tendance à la constipation sont associés au risque de survenue d'un volvulus.
- patients institutionnalisés ou traités pour des pathologies neuropsychiatriques [1, 3, 4, 6, 7, 8].
-La grossesse [9,10].

IV. Diagnostic :

A.Clinique :

- La douleur abdominale est brutale, localisée initialement en fosse iliaque gauche associée à un arrêt des matières et des gaz précoces et à des vomissements absents ou tardifs.
-Dans sa forme mésentérico-axiale, l'examen clinique retrouve un ballonnement volumineux, asymétrique, étendu de la fosse iliaque gauche à l'hypocondre droit, décrit sous le nom de « ballon tympanique de von Wahl ». L'anse distendue est tympanique à la percussion, inerte, et sans bruits de filtration hydroaériques retrouvés à l'auscultation.
-Dans sa forme organo-axiale, la distension colique se situe en amont du volvulus, sans dilatation segmentaire de la boucle sigmoïdienne.

-Dans les deux formes, le toucher rectal retrouve une ampoule rectale vide [1, 2, 7, 10–11].
-l'évolution se fait vers la nécrose du segment digestif volvulé en 6 à 8 heures.
-Les signes généraux sont alors plus marqués et associés à une fièvre.
-À l'examen abdominal on retrouve alors une défense traduisant le sphacèle de l'anse colique. De même, la constatation de rectorragie doit faire redouter l'ischémie ou la nécrose du côlon volvulé.

B.Paraclinique :

1/Abdomen sans préparation (ASP) : Il permet le diagnostic positif de volvulus du sigmoïde dans 37 % à 90 % des cas. L'image typique réalise une volumineuse image aérique, en arceau,
2/ Lavement opaque Examen de référence avant l'essor du scanner, à la fois diagnostique et thérapeutique ; l'aspect typique est celui d'une image effilée en cône ou incurvée latéralement en bec d'oiseau. Il est contre-indiqué en cas de souffrance digestive [22].
3/Tomodensitométrie :
Cet examen permet le diagnostic positif de volvulus du sigmoïde et renseigne sur le mécanisme causal.
- sensibilité et sa spécificité sont évaluées à plus de 95 %.
-permet de rechercher des signes de gravité tels qu'un épanchement intrapéritonéal, une pneumatose pariétale, une aéroportie ou un pneumopéritoine évoquant une perforation de l'anse sigmoïdienne.

V. Diagnostic différentiel :

-Deux diagnostics différentiels sont à évoquer sur le terrain et la présentation clinique :
→ la tumeur sténosante de la charnière avec stase et distension colique d'amont.
→ le syndrome d'Ogilvie qui correspond à une dilatation colique sans obstacle mécanique

VI. Traitement :

-La détorsion spontanée du segment volvulé est rare et ne survient que dans moins de 3 % des cas [2].
-Le traitement en urgence du volvulus du côlon sigmoïde repose sur la détorsion du segment volvulé.

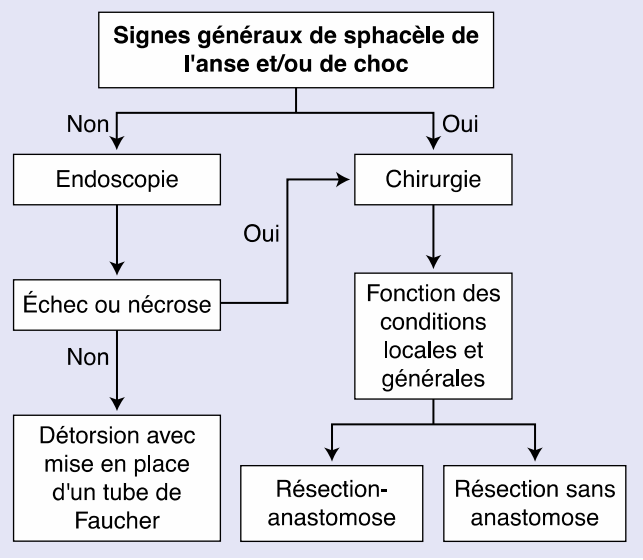


Figure 3. Arbre décisionnel. Conduite à tenir en urgence.

A/Rectosigmoidoscopie :

- Le traitement en urgence du volvulus du sigmoïde repose actuellement sur la réalisation d'une rectosigmoïdoscopie au moyen d'un coloscope souple avec mise en place d'une sonde rectale en fin de procédure car elle permet d'éviter la récidive.
-Elle permet à la fois de confirmer le diagnostic en visualisant le rétrécissement muqueux en spirale avec aspect de pseudosphincter, de déceler les lésions ischémiques préperforatives pouvant contre-indiquer sa réalisation et de réaliser le traitement par une détorsion endoscopique.
- Elle doit se faire prudemment et sans insufflation afin de ne pas aggraver la distension colique.
- le retrait se fait en aspiration afin d'exsuffler l'anse sigmoïdienne.
- Le taux de succès obtenu varie de 75 % à 90 % en fonction des séries [1, 2, 12, 13, 26].

-Les principales complications sont représentées par le risque de perforation et l'éventuelle méconnaissance de lésions ischémiques.

B/Chirurgie :

-La prise en charge chirurgicale en urgence reste grevée d'un fort taux de mortalité, pouvant atteindre 50 % selon les séries [1, 4, 7, 13].
-les indications en urgence de la chirurgie sont les échecs ou l'indisponibilité des techniques précédemment décrites, la constatation de lésions ischémiques pré-perforatives lors de la rectosigmoïdoscopie ou la perforation colique.
- La voie d'abord,sera le plus souvent une laparotomie médiane.
- Le choix entre résection-anastomose en un temps et résection sans anastomose dépend des constatations peropératoires, des comorbidités du patient et de l'expérience de l'opérateur.
➔**Intervention de Hartmann**
➔**Intervention de Bouilly-Volkmann**
➔**Résection anastomose en un temps**

C/Traitement endoscopique ou radiologique :

Ces techniques non opératoires seront simplement évoquées car leur emploi reste le fait de rares équipes. --➔**Colostomie endoscopique percutanée**
➔**Sigmoïdopexie endoscopique** :La fixation de la boucle sigmoïdienne s'effectue, dans cette technique, par l'application percutanée, sous contrôle endoscopique, de trois agrafes en forme de T (T-Fasteners) permettant de fixer le côlon sigmoïde à la paroi
➔ **Sigmoïdopexie radiologique** :Dans cette technique, semblable à la sigmoïdopexie endoscopique, les agrafes permettant la fixation du sigmoïde à la paroi sont mises en place sous contrôle scannographique ou d'imagerie par résonance magnétique (IRM)[14].

Conclusion :

-Le volvulus du côlon sigmoïde représente la troisième cause d'occlusion colique chez l'adulte.
-Le diagnostic de certitude repose sur le scanner abdominal.
-Le traitement est une urgence pour éviter la survenue de complications ischémiques et repose sur la dévolvulation perendoscopique avec mise en place systématique d'un tube de Faucher pour prévenir la récidive précoce.

Dr. DEHOU LOUBNA

-Le traitement définitif repose sur la résection sigmoïdienne non carcinologique, avec, idéalement, rétablissement dans le même temps opératoire.

Référence :

(1)Lal SK, Morgenstern R, Vinjirayer EP, Matin A. Sigmoid volvulus an update. Gastrointest Endosc Clin N Am 2006;16:175–7
(2)Bruusgaard C. Volvulus of the sigmoid colon ansitstreatment. Surgery 1947;22:466–78.
(3) Bernard C, Lubrano J, Moulin V, Mantion G, Kastler B, Delabrousse E. Apport du scannermulti-detecteurs dansl
(4)Cirocchi R, Farinella E, La Mura F, Morelli U, Trastulli S, Milani D, et al. The sigmoid volvulus: surgical timing and mortality for different clinical types. World J Emerg Surg 2010;5:1.
(5) Schwartz SI, Ellis H, Cowles Husser W. Chirurgia Addominale di R. Maingot. Padova: Piccin Nuova Libreria; 1990.
(6)Ballantyne GH, Brandner MD, Beart RW, Ilstrup DM. Volvulus of the colon. Incidence and mortality. Ann Surg 1985;202:83–92.
(7)SafioleasM,ChatziconstantinouC, FelekourasE, StamatakosM, Papaconstantinou I, Smirnis A, et al.Clinical considerations and therapeutic strategy for sigmoid volvulus in the elderly: a study of 33 cases. World J Gastroenterol 2007;13:921–4.
(8)Gattuso JM, Kamm MA. Clinical features of idiopathic megarectum and idiopathic megacolon. Gut 1997;41:93–9.
(9)Alshawi JS. Recurrent sigmoid volvulus in pregnancy: report of a case and review of the literature. Dis Colon Rectum 2005;48:1811–3.
(10) Arnold GJ, Nance FC. Volvulus of the sigmoid colon. Ann Surg 1973;177:527–37.
(11)Andersen DA. Volvulus in Western India: a clinical study of 40 cases, with particular reference to the conservative treatment of pelvic colon volvulus. Br J Surg 1956;44:132–43
(12)Oren D, Atamanalp SS, Aydinli B, Yildirgan MI, Basoglu M, Polat KY, et al. An alogorithm for the management of sigmoid colon volvulus and the safety of primary resection: experience with 827 cases. Dis Colon Rectum 2007;50:489–97.
(13)Peoples JB, McCafferty JC, Scher KS. Operative therapy for sigmoid volvulus. Identification of risk factors affecting outcome. Dis Colon Rectum 1990;33:643–6.
(14)Witherspoon P, Wright DM. Three-dimensional magnetic image guided percutaneous endoscopic sigmoidopexy for the treatment of recurrent sigmoid volvulus. Colorectal Dis 2010;12:72–3.

CAT devant une ingestion de caustique

I. Introduction :

- urgence médico-chirurgicale.
- La prise en charge doit être multidisciplinaire.
- L'endoscopie digestive haute n'a plus de place à la phase aiguë de l'ingestion.
- L'algorithme décisionnel repose désormais sur le scanner injecté avec une classification dédiée et une bonne reproductibilité inter-observateur.
-le délai écoulé entre l'ingestion et une PEC adaptée est un facteur pronostic majeur.
-La mortalité globale immédiate et retardée est environ de 10% pour les brulures graves.

II. Physiopathoplogie :

-les produits en cause : bases,acides,oxydants
-la nature de la lésion dépendra :
→PH du caustique :
-Base forte : soude,potass,ammoniac : responsable de nécrose de liquéfaction avec saponification des lipides et proteines de la paroi ce qui augmentent la diffusion en profondeur et responsable des lésions proximales et profondes
-Acide forte : HCL,acide sulforique :responsable d'une dénaturation proteique avec nécrose de coagulation qui tend à limiter la pénétration du toxique vers la profondeur et donc responsable des lésions distales et superficielles**.**
-Oxydants : PH neutre (eau de javel,permanganate de potasssuim) : dénaturation des proteines
→Sa consistance :
-liquide : atteinte préférentielle oesogastrique
-solide : atteinte de la cavité buccale avec une hypersialorrhée
→Quantité ingérée (2 gorgée = 50ml),ingestion supérieure à 150 ml d'acide ou de base forte (1 verre)= signe de gravité
→Concentration
→Durée de contact avec la muqueuse

} Importante pour induire des lésions par les Oxydants : Eau de javel

III. Prise en charge initiale :

A. Objectifs de la prise en charge initiale :

-L'enjeu initial est d'identifier les patients nécessitant une résection chirurgicale d'urgence.
-Les symptômes digestifs les plus fréquemment observés sont :les nausées et/ou vomissements, les douleurs de siège rétro-sternales et/ou abdominales et plus rarement une hématémèse. Les signes cliniques de perforation nauguraux sont exceptionnels. Les principaux facteurs biologiques prédictifs de nécrose digestive sont l'hyperleucocytose, la thrombopénie, l'élévation des transaminases, une hyperbilirubinémie, une insuffisance rénale, des troubles de l'hémostase et une acidose lactique.
-un patient peu symptomatique peut avoir des lésions digestives grave.

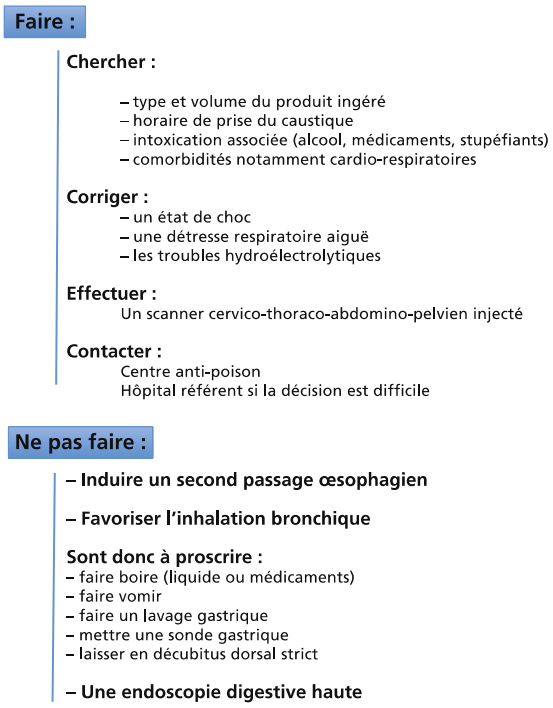


Figure 1 : CAT à la phase aigue d'une ingestion caustiques (1)

B. Quel examen pour l'évaluation de la nécrose ?

- l'algorithme décisionnel reposait initalement sur l'aspect des lésions visualisées lors d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) (6 à 24 heures) après l'ingestion du produit en l'absence de signes de cliniques de perforation. La classification de Zargar permettait d'évaluer la sévérité des lésions segment par segment selon leur degré de gravité maximal (2) (figure 2).
-La principale limite de l'endoscopie est qu'elle ne permet pas d'évaluer l'étendue de la nécrose en profondeur de la paroi digestive.
➔L'algorithme décisionnel repose donc désormais sur le scanner et il n'y a plus d'indication à réaliser une FOGD à la phase aiguë de l'ingestion.
-Une classification des lésions scannographiques aiguës œso-gastriques a été proposée (3) (figure 3). Le scanner permet également de visualiser d'éventuelles lésions par contiguïté ou des brûlures plus étendues.
-L'endoscopie reste une alternative en cas de contre-indication à l'injection de produit de contraste (insuffisance rénale, allergie), en cas de doute sur l'interprétation du scanner et en pédiatrie (pour éviter des irradiations itératives sur un terrain où les lésions sont rarement sévères).

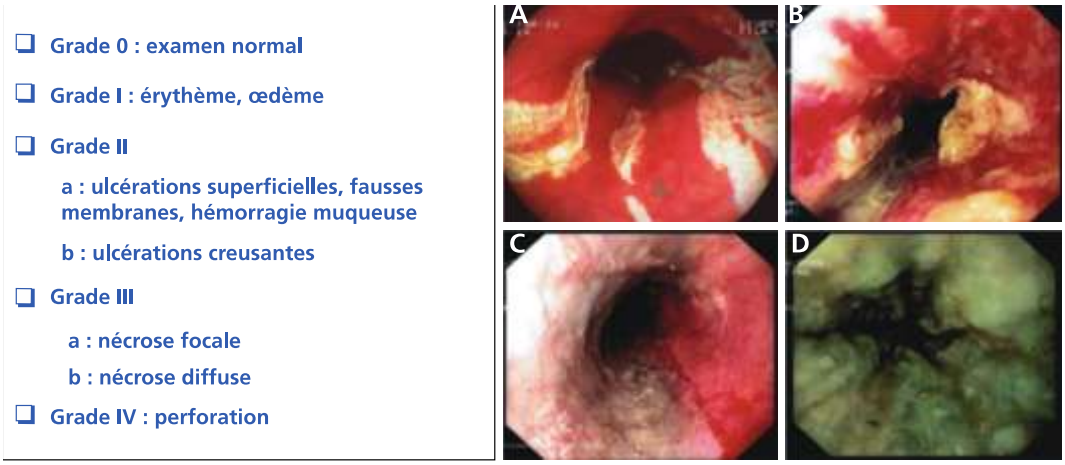


Figure 2 : Classification endoscopique de Zargar.

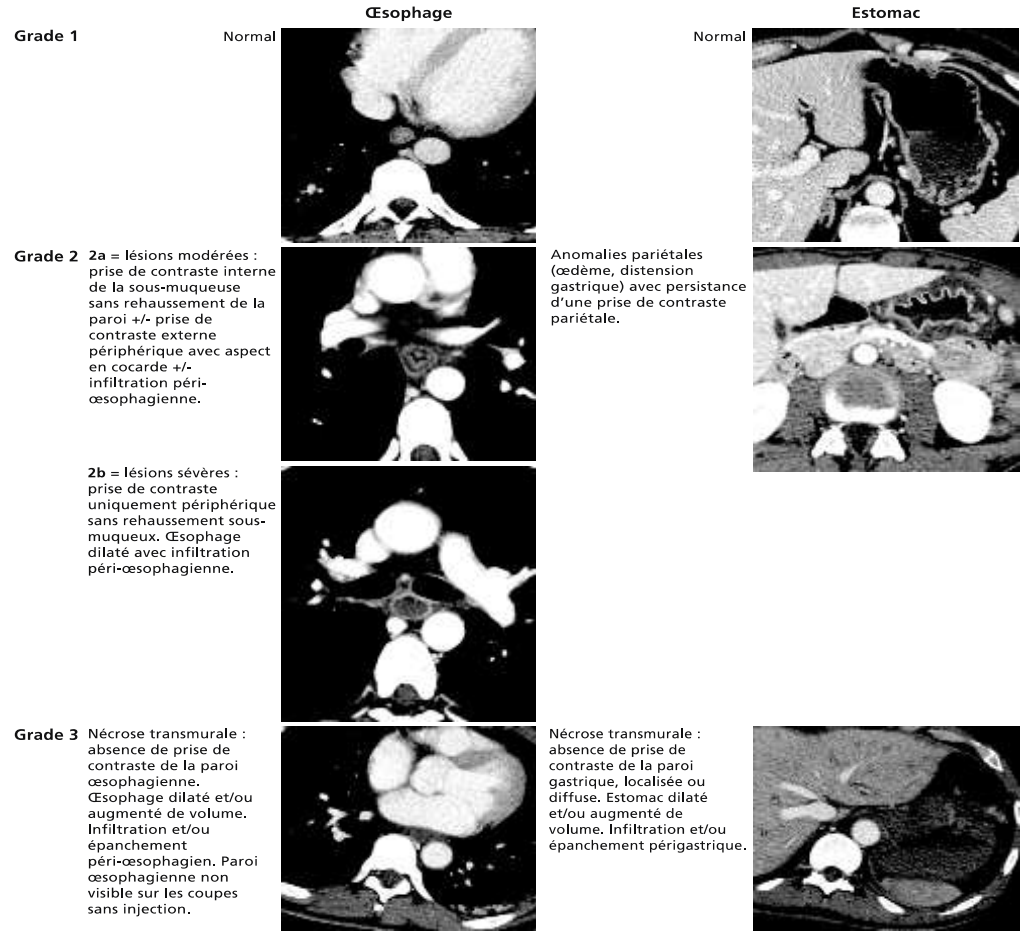


Figure 3 : Classification tomodensitométrique des lésions caustiques de l'œsophage et de l'estomac.

C. Quelle prise en charge thérapeutique initiale ?

- un stade I ou II scannographique : ¾ traitement conservateur.
- un stade III scannographique : une chirurgie d'urgence dont les modalités dépendent de l'extension des lésions (œsogastrectomie, une gastrectomie sans œsophagectomie ou une œsogastrectomie élargie aux organes de voisinage).
-Avant la chirurgie, il est nécessaire d'effectuer une fibroscopie bronchique
- Les complications post-opératoires les plus fréquentes sont respiratoires, principalement à type de pneumopathies.
-Une prise en charge ambulatoire n'est envisageable qu'en cas d'absorption accidentelle d'un produit irritant ou peu corrosif chez un patient n'ayant pas de terrain psychiatrique.
-Dans les autres cas, le lieu et la durée d'hospitalisation dépendent de la gravité des lésions, de la présence de comorbidités et de la nécessité d'une surveillance comportementale.
-La mise au repos du tube digestif longtemps considérée, sans aucun rationnel scientifique solide
- la réalimentation doit être initiée dans les 24 heures suivant l'ingestion chez les patients n'ayant pas de lésions du carrefour oro-pharyngé.
-L'administration systématique d'antibiotiques n'est pas recommandée et l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à proton bien que fréquemment prescrits n'est pas démontrée [4].

-L'évaluation psychiatrique est fondamentale chez les patients ayant ingéré un caustique à visée suicidaire et peut aboutir à une prise en charge dédiée.

-En cas de difficultés à la réalimentation(hypersialorrhée ou d'une dysphagie), il se discute soit une jéjunostomie d'alimentation soit une nutrition parentérale exclusive selon les habitudes de centre.
- Une nutrition entérale est à proscrire en raison du traumatisme direct sur la paroi œsophagienne et du risque de micro- inhalations par reflux. En dehors des difficultés à la reprise de l'alimentation qui prédisent l'évolution vers une sténose, les autres complications digestives sont rares à type de perforation secondaire, fistulisation dans un organe de voisinage et hémorragie digestive.

Conclusion :

-La centralisation de la prise en charge des lésions caustiques du tube digestif diminue la mortalité en urgence.
-La tomodensitométrie est actuellement l'examen clé pour l'évaluation en urgence de la sévérité de lésions digestives et la sélection des patients pour la chirurgie.
-La réalisation d'une endoscopie en urgence doit être réservée au rares cas ou la tomodensitométrie est contre-indiquée.

Références :

(1) Hépato-Gastro et Oncologie digestive Volume 27 _ Numéro 9 _ novembre 2020
(2) Zargar SA, Kochhar R, Nagi B, Mehta S, Mehta SK. Ingestion of corrosive acids. Spectrum of injury to upper gastrointestinal tract and natural history. Gastroenterology 1989 ; 97 (3) : 702-707.
(3) Chirica M, Bonavina L, Kelly MD, Sarfati E, Cattan P. Caustic ingestion. Lancet 2017 ; 389 (10083) : 2041-2052.
(4) Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. World J Gastroenterol 2013 ; 19(25) : 3918-30.

I. Introduction :

-Un hôpital de jour est un établissement, ou une partie d'un établissement hospitalier, qui accueille ses patients durant une matinée, un après-midi voire une journée complète, afin de réaliser des soins ou examens qui nécessitent la proximité d'un plateau technique, sans pour autant devoir être hospitalisés plusieurs jours, dans le cadre de maladies chroniques le plus souvent.

- La durée d'hospitalisation ne doit pas excéder 24 heures,Pour l'hôpital, il permet un roulement rapide des malades et plus de gestes réalisés avec un minimum d'hospitalisation.

-l'HDJ en hépato-gastro-entérologie a pour but de drainer plusieurs patients suivis pour des maladies chroniques et d'offrir un environnement sécurisé et spécialisé pour des activités telles que :

➔Perfusion de fer injectable
➔Perfusion de biothérapies
➔PBH
➔PAIR
➔CPRE

II. Protocoles :

1. CARBOXYMALTOSE FERRIQUE :

La carence en fer (carence martiale) est très fréquente au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). La carence martiale peut être responsable d'une anémie. La carence martiale même sans anémie est responsable d'un ensemble de symptômes qui peuvent altérer la qualité de vie des patients.

Au cours des MICI, trois raisons peuvent s'associer pour expliquer une carence en fer :

1. Saignement au niveau de l'intestin
2. Inflammation qui empêche l'absorption intestinale du fer.
3. Difficulté pour s'alimenter de façon équilibrée (manque d'apport de fer).

INDICATIONS :

Le carboxymaltose ferrique (Ferinject®) est une formule de fer qui s'administre par perfusion intraveineuse. Il est utilisé pour traiter une carence en fer prouvée par un bilan biologique, quand la voie orale n'est pas efficace ou mal tolérée ou ne peut être utilisée.

Le fer intraveineux a l'avantage de sa rapidité d'action et de sa bonne tolérance digestive. L'administration intraveineuse de fer doit être privilégiée chez les patients atteints de MICI active, ce d'autant qu'ils ont présenté une intolérance au fer oral, et qu'ils ont une anémie avec hémoglobine < 10g/ dl.

EFFICACITE :

Le Ferinject® a pour principal avantage d'avoir une concentration qui permet l'administration d'une forte dose de fer dans un faible volume en peu de temps (au maximum 1000 mg de fer dans 20ml en 15 minutes minimum), ce qui réduit le nombre et la durée des perfusions.

POSOLOGIE :

Le calcul de la dose totale à administrer a été simplifié. Il est basé sur le taux d'hémoglobine et le poids du patient. La dose maximale tolérée est de 20 mg/kg sans dépasser 1000 mg par perfusion et par semaine.

CALCUL DE LA DOSE DE FER CUMULEE A ADMINISTRER :

Poids	< 50 kg	50 - 70 kg
Hb < 10 g/dl	J1 : 500 mg + J8 : 500 mg + J15 : 500 mg	J1 : 1 000 mg + J8 : 500 mg
Hb >10 g/dl	J1 : 500 mg + J8 : 500 mg	J1 : 1 000 mg Pas de J8

Les patients pesant moins de 35 kg ne devront pas recevoir plus de 500 mg au total.

PRECAUTION D'EMPLOI :

Pour les doses de plus de 500 mg, la durée minimale de la perfusion est de 15 minutes.
Le patient doit être surveillé pendant l'administration de Ferinject® et après, pendant au moins 30 minutes, afin de détecter l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité.

EFFETS INDESIRABLES :

Les effets indésirables les plus souvent rencontrés sont : nausées (3 %), maux de tête, malaise, hypertension, réaction au point d'injection, anomalies biologiques (augmentation transitoire de la phosphorémie et des transaminases). Les effets indésirables peuvent survenir dans les 48 heures suivant la perfusion.

Il existe un risque faible de réaction allergique (parfois sévère) pendant la perfusion qui justifie l'administration du Ferinject® en milieu hospitalier.

CONTRE-INDICATIONS

Le Ferinject® est contre-indiqué en cas hypersensibilité à la substance active ou à un de ses excipients ou en cas d'hypersensibilité grave connue avec d'autres fers injectables. Il ne doit pas être prescrit en l'absence de carence en fer.

SURVEILLANCE ET PREVENTION DE LA RECIDIVE

Il est inutile de contrôler le taux de ferritine dans les 3 mois suivant la perfusion. Au-delà, la récidive est possible chez les patients ayant une MICI et justifie une surveillance.

2.L'INFLIXIMAB :

Indications et efficacité :

L'infliximab (Remicade®, Remsima®) fait partie de la famille des traitements anti-TNF . C'est un anticorps monoclonal agit en inhibant une protéine produite en excès au cours de la maladie de Crohn, le TNFα qui est produite par les cellules de l'organisme et favorise l'inflammation.

Dans les MICI, l' autorisation de mise sur le marché (AMM) correspond à 5 situations :

- Les adultes ayant une poussée modérée à sévère de la maladie de Crohn, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes et/ou d'un immunosuppresseur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués,
- Les malades ayant une fistule, compliquant la maladie de Crohn, lorsque les traitements habituels (antibiotiques, drainage chirurgical, immunosuppresseurs) ne sont pas suffisants, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués
- Les malades ayant une poussée modérée ou sévère de rectocolite hémorragique, en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseurs, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.
- les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans ayant une poussée sévère de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, non contrôlée malgré l'utilisation des corticoïdes, des immunosuppresseurs et d'un traitement nutritionnel, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

Modalités d'utilisation :

- L'infliximab est administré selon un schéma initial, dit « d'induction », comprenant trois perfusions aux semaines 0, 2 puis 6.
- En cas de réponse au traitement d'induction, un traitement d'entretien par des perfusions régulières d'infliximab toutes les huit semaines est proposé.
- La posologie est ajustée au poids corporel (5 mg/kg). En cas de diminution d'efficacité, la dose sera augmentée (10 mg/kg généralement) soit à raccourcissement de l'intervalle entre deux perfusions.
- L'infliximab s'administre par une perfusion intraveineuse de 2 heures lors des 3 première perfusions, puis d'1 heure si la tolérance est bonne. La durée de perfusion est parfois allongée si des phénomènes d'intolérance surviennent .
- Prémédication avec :
  - Injecter en IV lente 100 mg d'hydrocortisone 30 minutes avant la perfusion du REMICADE.
  - Injecter une ampoule d'ATARAX en IM 30 minutes avant la perfusion du REMICADE.
- Un équipement d'urgence :
  - Seringues, tubulure, intranule de gros calibre.
  - 3 ampoules d'adrénaline.

- 2 ampoules d'hydrocortisone 100 mg.
- Masque à oxygène.

- Surveillance pendant la perfusion :
  - Elle doit être continue.
  - Evaluer le pouls et la tension artérielle toutes les 30 minutes.
  - Vérifier et surveiller le débit ainsi que la voie d'abord.
  - Surveiller étroitement les patients atteints d'insuffisance cardiaques légère

Précautions d'emploi :

Il faut en particulier s'assurer de :

- L'absence d'infection :
  - La recherche notamment d'une infection par le virus de l'hépatite B, et du VIH , virus hépatite C, EBV et CMV .
  - La recherche d'une tuberculose active ou inactive « latente » , en précisant les antécédents personnels de tuberculose, d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés (intradermo-réaction à la tuberculine, radiographie pulmonaire et/ou test de détection de l'interféron-gamma)
    - Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Infliximab ne doit pas être instauré
    - Si une tuberculose inactive (« latente ») est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avant d'instaurer l'anti TNF

- L'absence de maladie cardiaque sévère (car des cas d'aggravation ont été signalés)
- L'absence de cancer au cours des 5 dernières années (par précaution, car on craint qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récidive)
- L'absence de certaines maladies neurologiques (névrite optique, sclérose en plaque) car de rares cas ont été signalés au cours de traitements par anti-TNF.

Suivi médical et risques d'effets secondaires :

1. Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité :

- Des réactions aiguës liées à la perfusion dont des réactions anaphylactiques peuvent survenir au moment (dès les premières secondes) de la perfusion ou au cours des quelques heures suivant le début de la perfusion. Lorsque ces réactions aiguës liées à la perfusion surviennent, la perfusion doit être interrompue immédiatement. Un équipement d'urgence, tel qu'adrénaline, antihistaminiques, corticoïdes ainsi qu'une assistance respiratoire doivent être disponibles.
- Les patients peuvent être préalablement traités avec, par exemple, un antihistaminique, de l'hydrocortisone et/ou du paracétamol afin de prévenir la survenue d'effets indésirables légers et transitoires.
- Lors des études cliniques, des réactions d'hypersensibilité retardée ont été rapportées. Les patients doivent être informés de la nécessité de demander immédiatement un avis médical en cas de survenue de tout effet indésirable retardé . Si après une longue période

sans traitement par infliximab, des patients sont retraités, ils doivent être étroitement surveillés vis-à-vis des signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité retardée.

⇨ **En cas de survenue de réactions à la perfusion :**

- Soit choc anaphylactique ou réaction d'hypersensibilité retardée.
- Surviennent durant les premières secondes e la perfusion ou durant les heures qui suivent.
- La perfusion doit être interrompue immédiatement.
- Deux cas de figure :

o **Réaction immédiate d'intensité faible à modérée (Urticaire ou rash cutané) :**

- Pendant la perfusion :
  - Soit diminuer le débit de la perfusion.
  - Soit arrêter la perfusion, puis après sédation des symptômes la reprendre à débit progressif :
    - 10 ml/h pendant 15 min
    - 20 ml/h pendant 15 min
    - 40 ml/h pendant 15 min
    - 80 ml/h pendant 15 min
    - 150 ml/h pendant 30 min
    - 250 ml/h pendant 30 min
  - Soit d'arrêter la perfusion.
- Dans les 2 heures qui suivent la perfusion :
  - Antihistaminque et/ouparacetamol

○ **Réaction immédiate d'intensité grave :**

- Hypotension majore et/ou choc anaphylactique !!!
- Arrêt immédiat de la perfusion.
- Instaurer de l'adrénaline et/ou de l'hydrocortisone.
- Assistance respiratoire.
- Aviser un réanimateur en urgence.
- Le produit ne doit plus être administré chez le patient.

Le patient doit rester en observation pendant 2 heures après la fin de la perfusion.

2.Infections

-Il s'agit habituellement d'infections banales, urinaires ou ORL (sinusites) par exemple
-Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive au regard des infections y compris la tuberculose avant, pendant et après le traitement par l'infliximab. L'élimination de l'infliximab pouvant prendre jusqu'à 6 mois, la surveillance doit être maintenue pendant toute cette période
-Il doit être souligné que la suppression du TNFα peut masquer les symptômes d'une infection, tels que la fièvre. -Une reconnaissance précoce de tableaux cliniques atypiques d'infections graves et de tableaux cliniques typiques d'infections rares et inhabituelles est importante dans le but de réduire les délais dans le diagnostic et le traitement

3.ADALIMUMAB :

INDICATIONS ET EFFICACITÉ :

L'Adalimumab est **un anticorps monoclonal**, humanisé à 100%. Il fait partie de la famille des traitements anti- TNF, comme l'infliximab (Rémicade®, Inflectra®, Remsima®).

Il est indiqué chez les patients adultes :

- En cas de poussée modérée à sévère de maladie de Crohn, en dépit de l'utilisation des corticoïdes et/ou d'un immunosuppresseur (ou en cas d'impossibilité de recourir à ces médicaments du fait d'effets secondaires),
- En cas de poussée de maladie de Crohn survenant chez un malade antérieurement traité avec succès par infliximab, lorsque ce traitement est devenu inefficace ou mal supporté.
- En cas de poussée modérée ou sévère de rectocolite hémorragique, en dépit d'un traitement par corticoïdes et par immunosuppresseur, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués.

MODALITÉS D'UTILISATION :

L'Adalimumab est administré selon un schéma initial, dit **d'induction, comprenant des injections aux semaines 0 et 2.**

Deux schémas d'administration sont possibles : soit une dose de 160 mg au début (S0) suivie de 80 mg après 2 semaines (S2) (dose recommandée dans la plupart des cas), soit une dose initiale de 80 mg (S0) suivie de 40 mg (S2) . En cas de réponse au traitement d'induction, un traitement d'entretien par des injections régulières d'Adalimumab **toutes les deux semaines** est ensuite généralement proposé.

Le médicament doit être conservé dans le bas du réfrigérateur (4°C) et sorti 1/2 à 1 heure avant l'injection (pour éviter la douleur lors de l'injection).

Le traitement peut être administré à domicile après une formation à la technique des injections.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Il faut en particulier s'assurer de :

- L'absence **d'infection** :
  - La recherche notamment d'une infection par le virus del'hépatite B, et du VIH , virus hépatite C, EBV et CMV .
  - La recherche d'une tuberculose active ou inactive « latente » , en précisant les antécédents personnels de tuberculose, d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés (intradermo-réaction à la tuberculine, radiographie pulmonaire et/ou test de détection de l'interféron-gamma)
    - Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Infliximab ne doit pas être instauré
    - Si une tuberculose inactive (« latente ») est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avant d'instaurer l'anti TNF
- L'absence de maladie cardiaque sévère (car des cas d'aggravation ont été signalés)
- L'absence de cancer au cours des 5 dernières années (par précaution, car on craint qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récidive)
- L'absence de certaines maladies neurologiques (névrite optique, sclérose en plaque) car de rares cas ont été signalés au cours de traitements par anti-TNF.

SUIVI MÉDICAL ET RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES :

1. INFECTIONS

L'Adalimumab agit en diminuant le TNF-α qui facilite l'inflammation mais participe aussi à la lutte contre certaines infections. Grâce à son action très sélective, le médicament ne perturbe quasiment pas les autres mécanismes de défense qui continuent à assurer la protection de l'organisme contre les microbes.

On a cependant remarqué une augmentation du risque de certaines infections. C'est en particulier le cas pour la **tuberculose** qui peut se réactiver chez des patients ayant une infection latente, non traitée.
D'autres infections ont été observées sous Adalimumab sans qu'il soit toujours certain qu'elles aient été directementen rapport avec ce traitement. D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les traitements administrés en association, tels que les corticoïdes ou les immunosuppresseurs (azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate), peuvent favoriser leur survenue. Il s'agit habituellement d'infections banales, urinaires ou ORL par exemple. Dans de rares cas, il peut s'agir d'infections en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. On parle alors d'**infections opportunistes**.

2. IMMUNISATION A L'ADALIMUMAB

Des **réactions locales au point d'injection** sont possibles. Il s'agit le plus souvent d'une rougeur localisée et/ou d'un gonflement, plus rarement d'une douleur au site de l'injection. Ces manifestations sont habituellement de courte durée et ne nécessitent pas l'interruption du traitement.
Les manifestations allergiques plus importantes sont rares avec l'Adalimumab.

3. AUTRES EFFETS INDESIRABLES :

Des éruptions sur la peau sont parfois observées au cours du traitement. Ces éruptions ressemblent à de l'eczéma ou à du psoriasis
Des céphalées peuvent survenir après les injections. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements antalgiques.
Parmi les autres effets indésirables possibles, il a été décrit :

- Des cas d'insuffisance cardiaque chez des patients ayant une maladie cardiaque sévère, des cas d'hépatite, de baisse des globules sanguins, de maladies neurologiques démyélinisantes ou de lupus (sans atteinte d'organes importants).

- Des cas de cancer chez des patients traités par l'Adalimumab. Mais, à l'exception du mélanome et des lymphomes dont le risque semble légèrement augmenté, le nombre de cas de cancer ne parait pas augmenté par comparaison à ceux survenus chez des patients ayant une MICI et n'ayant pas reçu ce traitement.

Que ce soit pour l'homme ou la femme, un traitement par Adalimumab n'a pas n'est pas associé à un trouble de la fertilité ou un risque malformatif.

4.Golimumab :

INDICATIONS ET EFFICACITE :

Le Golimumab agit en inhibant une protéine produite en excès au cours des maladies inflammatoires intestinales, le TNFα. C'est un **anticorps monoclonal** et humanisé à 100%. Le Golimumab fait partie de la famille des traitements anti-TNF.

Au cours de la rectocolite hémorragique de l'adulte, l'efficacité du Golimumab a été démontrée en comparaison au placebo (médicament inerte). **Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) et un remboursement en France en 2014, dans la rectocolite hémorragique modérée à sévère, après échec des traitements conventionnels (corticoïdes, azathioprine, 6-mercaptopurine).** Le Golimumab n'a pas fait l'objet d'études dans la maladie de Crohn justifiant l'absence d'AMM dans cette indication.
Aucune donnée n'est actuellement disponible chez l'enfant.

MODALITES D'UTILISATION :

Le Golimumab est administré par voie sous-cutanée selon un schéma initial, dit **d'induction, comprenant une injection initiale de 200 mg (2 injections de 100 mg) puis de 100 mg après 2 semaines**. Par la suite le rythme d'administration est d'une injection toutes les 4 semaines. La dose d'entretien est variable en fonction du poids : 50 mg toutes les 4 semaines pour les sujets pesant moins de 80 kgs, 100 mg toutes les 4 semaines en cas de poids supérieur ou égal à 80 kgs.

Il existe deux formulations dosées à 50 mg et à 100 mg avec pour chacune une présentation sous

forme de seringue et de stylo autoinjectable. Le médicament doit être conservé dans le bas du réfrigérateur (4°C) et sorti 1 à 2 heures avant l'injection (pour éviter la douleur lors de l'injection).

PRECAUTIONS D'EMPLOI :

Il faut en particulier s'assurer de :

- L'absence **d'infection** :
  - La recherche notamment d'une infection par le virus del'hépatite B, et du VIH , virus hépatite C, EBV et CMV .
  - La recherche d'une tuberculose active ou inactive « latente » , en précisant les antécédents personnels de tuberculose, d'éventuels contacts antérieurs avec un patient tuberculeux et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés (intradermo-réaction à la tuberculine, radiographie pulmonaire et/ou test de détection de l'interféron-gamma)
    - Si une tuberculose active est diagnostiquée, le traitement par Golimumab ne doit pas être instauré
    - Si une tuberculose inactive (« latente ») est diagnostiquée, un traitement antituberculeux adapté à une tuberculose latente doit être démarré avant d'instaurer Golimumab
- L'absence de maladie cardiaque sévère (car des cas d'aggravation ont été signalés)
- L'absence de cancer au cours des 5 dernières années (par précaution, car on craint qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récidive)
- L'absence de certaines maladies neurologiques (névrite optique, sclérose en plaque) car de rares cas ont été signalés au cours de traitements par Golimumab.

SUIVI MEDICAL ET RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES :

1. Infections

Le Golimumab agit en diminuant le TNF-α qui facilite l'inflammation mais participe aussi à la lutte contre certaines infections. Grâce à son action très sélective, le médicament ne perturbe quasiment pas les autres mécanismes de défense .

On a cependant remarqué une augmentation du risque de certaines infections. C'est en particulier le cas pour la tuberculose qui peut se réactiver chez des patients ayant une infection latente, non traitée.

2. Immunisation au Golimumab

- Des **réactions locales au point d'injection** sont possibles.
- Les manifestations allergiques plus importantes sont rares avec le Golimumab.

3. Autres effets indésirables

- Des éruptions ressemblent à de l'eczéma ou à du psoriasis sont parfois observées au cours du traitement. Souvent, un traitement à base de cortisone suffit à obtenir une guérison.

- Dans les cas les plus marqués, il faut interrompre définitivement le traitement pour que les lésions disparaissent.
- Des cas d'insuffisance cardiaque ont été chez des patients ayant une maladie cardiaque sévère, des cas d'hépatite, de baisse des globules sanguins, de maladies neurologiques démyélinisantes ou de lupus (sans atteinte d'organes importants).
- Des cas de cancer ont été observés chez des patients traités par anti-TNF mais le nombre de cas ne parait pas augmenté par comparaison à ceux survenus chez des patients ayant une MICI et n'ayant pas reçu ce traitement.

5.Ustekinumab :

INDICATIONS ET EFFICACITÉ :

Le principe actif de Stelara®, l'ustekinumab, est un anticorps monoclonal. L'ustekinumab a été conçu pour se lier à deux cytokines du système immunitaire, appelées interleukine-12 (IL-12) et interleukine-23 (IL-23). Ces cytokinesinterviennent dans l'inflammation du tube digestif et d'autres processus qui sont à l'origine de la maladie de Crohn. En bloquant leur activité, l'ustekinumab réduit l'activité du système immunitaire et les symptômes dela maladie.

Ce traitement a démontré son efficacité sur les symptômes de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique dans des études de grande ampleur chez des patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFα, ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements.

MODALITÉS D'UTILISATION :

La première administration d'ustekinumab se fait par **voie intraveineuse** en milieu hospitalier, selon une dose adaptée au poids .

Poids du patient	Dose[a]
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

[a] environ 6 mg/kg.

Ensuite, la 2ème injection se fait par **voie sous-cutanée,** 8 semaines plus tard à la dose de 90 mg, puis les injections suivantes, à la même dose, toutes les 8 à 12 semaines.
Le médicament se présente sous la forme de seringues pré-remplies. Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'auto-injecter le médicament à domicile .
Les seringues se conservent dans l'emballage et au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Avant l'injection, le médicament doit être maintenu à température ambiante (environ 30 minutes) avant administration.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débuter le traitement par ustekinumab, Il faut s'assurera de l'absence de contre-indication, au moins temporaire, telle que :

- Une infection évolutive.
- La maladie de Crohn peut se compliquer d'abcès de l'anus ou de l'intestin et il est important de s'assurer de l'absence de cette complication avant de débuter le Stelara®.
- La réalisation des tests sanguins pour le virus de l'hépatite B, hépatite C et le VIH.
- La recherche d'une tuberculose active ou inactive « latente » , en précisant les antécédents personnels de tuberculose, d'éventuels contacts antérieurs avec un patient
- Tuberculeux et les traitements immunosuppresseurs anciens et/ou en cours. Des tests appropriés (intradermo-réaction à la tuberculine, radiographie pulmonaire et/ou test de détection de l'interféron-gamma)
- L'absence de cancer au cours des 5 dernières années (par précaution, car on craint qu'une baisse d'immunité induite par le traitement ne facilite la récidive)

SUIVI MÉDICAL ET RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES :

1. **L'HYPERSENSIBILITE A L'USTEKINUMAB**

Dans les études cliniques de l'ustekinumab, des éruptions cutanées et des urticaires de type allergiques ont été observés chez moins de 1 % des patients.
Exceptionnellement des cas allergies sévères ont été décrit (gonflement du visage, des lèvres, de la bouche,difficulté à respirer ou avaler) et nécessitent l'arrêt immédiat du médicament.

2. **LES INFECTIONS**

L'ustekinumab agit en diminuant les interleukines 12 et 23 qui sont responsables de l'inflammation mais elles participent aussi à la lutte contre certaines infections. Cependant, grâce à son action très sélective, le médicament ne perturbe pas les autres mécanismes de défense qui continuent à assurer la protection de l'organisme contre les germes

Dans de rares cas, il peut s'agir d'une infection opportuniste.

3. **AUTRES EFFETS INDESIRABLES**

Des céphalées , des vertiges, des nausées, des douleurs des muscles et des articulations peuvent survenir après les injections. Ils sont passagers et peuvent nécessiter la prise ponctuelle de traitements symptomatiques.

6.Ponction biopsie hépatique :

1.Etudier le dossier du patient et revoir l'indication :

a) Interrogatoire préalable du malade :

- Antécédents personnels ou familiaux de manifestations hémorragiques.
- Prise médicamenteuse récente susceptible d'interférer avec l'hémostase. Il est recommandé d'interrompre la prise de tout médicament à activité anti-plaquettaire, acide acétyl-salicylique, anti- inflammatoires non stéroïdiens, thiénopyridines: ticlopidine, clopidogrel pendant au moins une semaine avant une PBH.
- Le traitement par AVK doit être interrompu 3 à 5 jours avant le geste invasif et la correction de l'INR vérifiée avant la PBH
- L'héparine

b) En l'absence de facteur de risque hémorragique particulier, le minimum d'examens requis avant une PBH doit comporter :

- Une numération des plaquettes
- Un temps de Quick (qui explore les facteurs II, V, VII, X et le fibrinogène) et un temps de céphaline + activateur (TCA), seul test explorant les facteurs VIII, IX et XI.

c) En cas de normalité de ces tests mais d'antécédents hémorragiques personnels ou familiaux le temps de saignement doit être mesuré. Si le temps de saignement est allongé, supérieur à 10 minutes par la méthode d'Ivy incision, il faut envisager une autre voie de ponction.

d) Une première détermination du groupe sanguin et Rhésus est recommandée.

2.Eliminer une contre-indication de la ponction biopsie transpariétale :

⇨ **Les troubles de la coagulation :**

- Le nombre des plaquettes est inférieur à 60 000 éléments /mm 3

- Le temps de Quick (TP) est inférieur à 50 %. Si le temps de Quick est inférieur à 60 % la mesuredu taux des facteurs II, V, VII + X doit être effectuée. En l'absence de déficit isolé en facteur de coagulation, un temps de Quick à 50 % autorise une PBH transpariétale à condition que le TCA mesuré simultanément soit inférieur à 1,5 fois le temps du témoin.

- Un allongement isolé du TCA (sauf si cet allongement isolé est expliqué par un déficit en facteurXII ou la présence d'antiphospholipides).

⇨ **Un obstacle biliaire extra-hépatique**
⇨ **Angiocholite et anastomoses bilio-digestives**
⇨ **L'ascite**
⇨ **L'absence de coopération du malade**
⇨ **L'impossibilité de disposer de la transfusion sanguine est une contre-indication à la PBH**
⇨ **Les kystes parasitaires**
⇨ **L'amylose**
⇨ **Foie vasculaire : foie cardiaque, péliose, maladie veino-occlusive, maladie de Rendu-Osler**
⇨ **Emphysème**
⇨ **Insuffisance rénale chronique, hémodialyse**

3.Prémédication/Sédation :

- La préparation habituelle pour la ponction biopsie du foie ne comporte généralement quel'anesthésie locale à la lidocaïne (Xylocaïneâ), en l'absence d'allergie connue. Il est également nécessaire de s'assurer de l'absence d'allergie à l'iode.
- La prescription d'antalgiques et d'anxiolytique avant la PBH n'est pas systématiquement effectuée (elle peut être discuté au cas par cas)
- la pose d'une voie veineuse périphérique de bon calibre au niveau du bras gauche.

4.Repérage échographique préalable du point de ponction :

- Il est recommandé le repérage du point de ponction immédiatement avant la biopsie.

5. Technique :

- Une échographie de moins de 6 mois, pour s'assurer de la taille du foie, de sa position ainsique de celle de la vésicule biliaire, et pour rechercher une lésion focale.
- Le malade est placé en décubitus dorsal ou en décubitus latéral gauche modéré, le brasdroit en abduction maximale.
- Les limites du foie sont déterminées par la percussion et la palpation et repérées paréchographie.
- Le point de ponction est idéalement déterminé par l'échographie, sinon il se situe en pleinematité hépatique (9ème éspace intercostale) sur la ligne médio-axillaire
- Désinfection de la peau (par exemple à la polyvidone iodée en l'absence d'allergie)
- L'espace est infiltré plan par plan à l'aide d'un anesthésique local (lidocaïne à 1%, en l'absence d'allergie et de porphyrie) jusqu'à la capsule de Glisson, l'aiguille passant au bord supérieur de la côte inférieure.
- Une petite incision cutanée est effectuée.
- L'aiguille à biopsie est introduite dans l'espace intercostal, puis le patient bloque sa respiration
- La technique varie selon le type d'aiguille. L'aiguille de Menghini modifiée est adaptée à une seringue partiellement remplie de sérum physiologique; la dépression est effectuée

- lorsque l'aiguille est dans l'espace intercostal, puis l'aiguille est rapidement enfoncée dans le foie sur une profondeur de 3 à 3,5 cm.
- L'aiguille coupante comporte un couperet qui, en coulissant, découpe une carotte hépatique.

5.Le nombre de passages :

- Un seul passage est habituellement suffisant pour obtenir un fragment biopsique de qualité satisfaisante. En cas de fragment de taille insuffisante, un passage supplémentaire peut être nécessaire, et peut augmenter la performance diagnostique, notamment en cas de cirrhose.
- Si plus de 2 passages sont nécessaires, il faut reconsidérer l'indication de la biopsie en fonction des autres facteurs de risque de complications, notamment des troubles de l'hémostase. Si la biopsie est effectuée sans aide échographique, il est recommandé après une ponction blanche d'effectuer le deuxième passage avec repérage échographique.

5.Remplir le bon de demande d'examen d'anatomie pathologique :

- Le bon de demande d'examen anatomo-pathologique doit comporter des informations clinico- biologiques pertinentes, adaptées à la situation clinique afin de guider le pathologiste dans laprise en charge de la biopsie et son interprétation. Le pathologiste aura parfois besoin d'informations complémentaires

6.Surveillance après la PBH :

- **Le malade doit rester à jeun pendant 4 heures**
- **Repos strict au lit pendant 6 heure dont une heure sur le coté latéral droit**
- La surveillance doit être fréquente au cours des **6 premières heures** quel que soit le mode d'hospitalisation. En effet, il a été montré que la très grande majorité des complications survenait dans les 6 heures qui suivent le geste.
- Le rythme précis de la surveillance ne peut être recommandé, mais doit comporter une surveillance étroite de la **pression artérielle et de la fréquence cardiaque** pendant les 2 premières heures, plus espacée pendant les 4 heures suivantes.
- En cas de PBH ambulatoire, la surveillance doit être au minimum de 6 heures après le geste, avant d'autoriser la sortie du malade.
- En cas de biopsie en hospitalisation de 24 heures, la surveillance au delà des 6 premières heuressera fonction de l'état du malade.

7.Conduite à tenir devant la survenue d'une douleur

- La douleur peut nécessiter l'administration d'un antalgique de palier I. En cas de douleur intense, ou d'inefficacité des antalgiques, ou d'anomalie de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque une complication doit être évoquée a fortiori s'il y a des signes cliniques de choc. prélèvement pour numération globulaire et deuxième détermination du groupe sanguin. En cas d'hémorragie, il faut compenser l'hypovolémie par des macromolécules, puis transfuser des culots globulaires, éventuellement des plaquettes et du plasma frais congelé, prévenir un chirurgien ou éventuellement un radiologue interventionnel.
- Une douleur intense ou retardée peut traduire un hématome intra-hépatique ou sous capsulaire, un hémopéritoine, un cholépéritoine, une perforation d'organe de voisinage, un pneumothorax. Le pneumothorax est généralement évoqué par des signes respiratoires. En cas de doute, faire une radiographie thoracique
- L'échographie est l'examen de première intention ; elle peut être normale et en cas de doute il est nécessaire de compléter par un scanner.
- Les hémorragies cessent habituellement spontanément et peuvent être traitées par la transfusion seule. Un état hémodynamique instable prolongé traduit la persistance du saignement et doit conduire à un geste d'hémostase, soit par embolisation artérielle soit par intervention chirurgicale.
- Une douleur intense ou retardée peut être la conséquence d'une plaie biliaire, à l'origine d'un cholépéritoine. Le syndrome associe une douleur abdominale aiguë intense et précoce, résistante aux antalgiques de palier I et une défense, parfois une hypotension artérielle. L'échographie réalisée en urgence met en évidence une collection intra-abdominale. Une péritonite biliaire de faible abondance peut être traitée médicalement par antalgiques et antibiotiques sous surveillance

8.Recommandations pour les jours suivant la PBH

- Les experts recommandent de s'abstenir d'effort violent ou de conduites exposant à des traumatismes et de s'abstenir de voyage dans un pays à faible niveau sanitaire pendant la semaine suivant la PBH.
- La reprise du traitement anticoagulant par antagonistes de la vitamine K devra être évitée pendant les 72 heures suivant la PBH.
- Le bénéfice d'une anticoagulation dans les 72 heures doit être soigneusement évalué par

rapport au risque hémorragique et envisagé seulement si le risque thrombotique lui est significativement supérieur.

- Reprise de l'héparine

9.Complications :

La plupart des complications de la biopsie surviennent dans les 24 premières heures après le geste. Les complications majeures surviennent dans les 3 à 6 heures.

a) Complications mineures

- La douleur
- Le malaise vagal

b) Complications majeures

- L'hématome intra-hépatique et l'hématome sous-capsulaire
- L'hémorragie intra-péritonéale
- L'hémobilie
- Complications infectieuses : angiocholite, bactériémie
- La péritonite biliaire
- Le pneumothorax
- La ponction d'autres organes (colon, rein)
- La fistule artério-veineuse
- Autres complications : Hémothorax, choc allergique aux produits administrés en particulier anesthésiques, fistule biliopleurale, fistule veinobiliaire , rupture d'aiguille] , chocs allergiques à l'iode ou à la lidocaïn

7.PAIR:

I. PRÉPARATION DU MALADE ET MESURES PROPHYLACTIQUES :

- La prévention de la dissémination secondaire du liquide hydatique : fait appel à la prescription d'albendazole avant et après le geste.
- La dose d'albendazole généralement utilisée est de 10 mg/kg/j ou 800 mg/j en deux prises.
- La durée de ce traitement : l'albendazole 3 jours avant et 3 semaines à 8 semaines après à la dose de 800 mg/j en deux prises.
- Atarax 25 mg matin et soir à débuter la veille de l'examen .
- le malade doit avoir une voie veineuse de bon calibre avec de l'adrénaline et des corticoïdes injectables disponibles dans la salle et prêt à l'emploi.
- une bonne technique avec un abord du kyste à travers le parenchyme hépatique (une bande de parenchyme hépatique d'au moins 1 cm) et jamais de ponction directe du kyste, et c'est là la meilleur manière de prévenir le choc anaphylactique et aussi la dissémination péritonéale.

II. DIFFÉRENTES TECHNIQUES

a) Ponction-aspiration-injection-réaspiration (PAIR)

- Dans des conditions d'asepsie rigoureuse
- Une anesthésie locale à la xylocaine 2%
- La ponction est généralement faite sous échographie.
- L'aiguille utilisée est généralement fine (22 G). Celle-ci doit obligatoirement traverser une bande de parenchyme hépatique avant d'arriver au niveau du kyste.
- L'aspiration du contenu du kyste permet à la fois de confirmer le diagnostic du KHF par la recherche descolex mobiles mais aussi de rechercher l'existence d'une fistule biliaire par dosage de bilirubine.
- Si un doute persiste, une kystographie peut être réalisée.
- Une fois le contenu du kyste aspiré, on injecte le produit scolicide.
- Généralement, la quantité injectée représente le tiers du volume aspiré.
- Le produit est laissé en place pendant une durée de 20 minutes puis ré-aspiré .
- L'agent scolicide utilisé : alcool absolu à 95 % , serum salé hypertonique
- Après 20 à 30 minutes, tout le contenu du kyste est aspiré
- Le liquide aspiré est soumis à un examen microscopique pour rechercher des scolex, des crochets de scolex ou des fragments de membranes. L'examen biochimique cherche l'existence de bilirubine.
- Le risque de cholangite sclérosante secondaire à l'injection de liquide scolicide a été décrit. Ce risque existe lorsqu'il y a une fistule kystobiliaire, ce qui impose la recherche de celle-ci, soit par la mise en évidence de bilirubine dans le liquide kystique, ou par kystographie. Ce risque est beaucoup plus important avec l'alcool absolu qu'avec le sérum salé hypertonique.

b) Ponction-aspiration avec drainage (PAIR-P)

- Cette technique se fait en deux temps ; le premier est similaire à la PAIR
- Le deuxième temps consiste à insérer un cathéter type *pigtail* de 5 à 9 F dans la cavité pour assurer unbon drainage. De même, en cas de suspicion de fistule, le drain permet de faire une kystographie. En l'absence de fistule biliaire, le produit scolicide est injecté, le drain est clampé pendant 20-30 minutes avant que le liquide ne soit aspiré. Le drain est retiré si la quantité du liquide recueillie après 24 heures est inférieure à 10 ml et que le contrôle échographique montre la rétraction de la cavité.
- Le choix entre la PAIR et la PAIR-PD dépend de la taille du kyste, de son siège et de la nature de son contenu. On réalise un drainage si le kyste est volumineux (>6 cm), accessible et si le matériel aspiré est épais.

III. SURVEILLANCE DES MALADES TRAITES

- Cette surveillance doit être faite sur le long terme.
- Elle est triple : clinique, radiologique et sérologique.
- C'est l'aspect échographique après traitement qui est l'élément le plus important pour apprécier l'efficacité.
- Les contrôles échographiques se font au départ tous les mois pendant les 3 à 6 premiers mois, puis plus espacés, tous les 6 mois pendant 1 an, puis tous les ans pendant au moins une durée de 3 ans
- Il existe un certain nombre de critères échographiques qui permettent d'objectiver l'efficacité du traitement percutané :
  - ✓ La séparation de la membrane proligère du cuticule ;
  - ✓ La rupture des vésicules filles pour les KHF stade III ;
  - ✓ L'aspect irrégulier et épais de la paroi du kyste ;
  - ✓ La solidification du kyste donnant un aspect pseudotumoral
  - ✓ la diminution progressive de la taille du kyste, voire sa disparition. Cette diminution est dite satisfaisante si elle dépasse 50 % de la taille initiale du kyste.

8.La cholangio-pancréatographie (CPRE)

INTRODUCTION :

La cholangio-pancréatographie (CPRE) est une technique de référence dans le diagnostic et le traitement des affections bilio-pancréatique. C'une technique qui combine l'endoscopie et la fluoroscopie, nécessitant une préparation particulière des patients avec surveillance rigoureuse de ces derniers après sa réalisation.

INDICATIONS :

- L'utilisation de la CPRE à visée purement diagnostique a nettement diminué en raison des performances des autres moyens diagnostiques (écho, TDM, IRM, échoendoscopie)
- Elle est indiquée en première intention lorsque l'option thérapeutique endoscopique a été envisagée quel que soit le diagnostic.
- En urgence : angiocholite (grave) pancréatie aigue biliaire grave (72h), association des deux
- La pathologie lithiasique de la voie biliaire principale chez des patients soit à risque chirurgical élevé, soit présentant une lithiase résiduelle

- Désobstructions biliaires ou pancréatiques néoplasiques chez des patients inopérables ou présentant une tumeur inextirpable
- La prise en charge des complications de cholécystectomie.
- Enfin, lorsque les différentes méthodes d'imagerie n'ont pas permis d'établir avec précision le diagnostic.

HOSPITALISATION :

- Validation de l'indication de la CPRE avec un sénior,puis Inscrire le patient dans le registre de CPRE en urgence
- Le patient doit être hospitalisé de préfernce la veille de l'examen, ou le même jour.
- Unité : HDJ
- Pendant 24h sauf complications.

PREPARATION - INSTALLATION DU PATIENT :

- L'interrogatoire : âge, sexe, ATCD, symptomatologie clinique, prise médicamenteuse, la notion d'allergie..
- L'examen clinique : doit être complet et minutieux
  - TA, FC, T°, FR
  - Ictère, lésions de grattage..
  - L'examen abdominal : présence de cicatrice de laparotomie, drain de kehr en place, sensibilité abdominale, masse palpable…
  - L'examen détaillé des autres appareils.
- Vérifier le bilan du patient : biologie : NFS, TP, bilan hépatique, ionogramme et fonction rénale, groupage sanguin datant de moins de 15j
- l'ECG, consultation de cardiologue
- Bilan radiologique : Rx thorax, échographie, TDM, IRM ….
- Vérifier la consultation anésthésique, la lettre du médecin référent
- Vérifier que le patient soit à jeun le jour de l'examen d'au moins 6h et n' a pas fumé
- Vérifier que le patient a une bonne voie veineuse au niveau de son bras droit avant son entrée à la salle d'examen Vérifier l'arrêt des anticoagulants ou AAP
- Vérifier l'administration des ATB si nécessaire : les patients à risque d'endocardite infectieuse

SURVEILLANCE POST CPRE :

- L'alimentation sera reprise en général le lendemain matin sauf complications
- Complications post CPRE : la pancréatite, l'angiocholite,la perforation et l'hémorragie digestive.
- Critère de surveillance : durant les 24h d'hospitalisation : TA, Fc, T°, ictère, présence de douleur abdominale, vomissements, arrêt du transit, présence de méléna
- En cas de douleur abdominale intense : demander une lipasémie (> 3N : pancréatite post CPRE) : prescrire les antalgiques + repos digestif + évaluation de la gravité
- En cas de suspicion de perforation rétropéritonale : ATB, arrêt d'alimentation, réaliser une TDM,
- concertation médicochirurgicale.

Généralités en endoscopie

Introduction :

L'endoscopie digestive permet l'exploration du tube digestif, des voies biliaires et du pancréas, et autorise de plus en plus souvent un geste thérapeutique. Les examens endoscopiques pratiqués sont :

Endoscopie œso-gastro-duodénale, aussi appelée endoscopie digestive haute ou gastroscopie
Coloscopie totale+/- avec iléoscopie Entéroscopie double-ballon
Vidéo-capsule endoscopique
Echo-endoscopie
Cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique (CPRE).

1.Principes Généraux :

Avant une endoscopie toujours penser :

• Patient à jeun
• Consultation d'anesthésie préalable si examen programmé sous anesthésie générale
• Bilan d'hémostase: plaquettes, TP, TCA (sauf pour une endoscopie œso-gastro-duodénale simple)
• Arrêt des anti-agrégants plaquettaires NON SYSTEMATIQUE+++: seulement si geste à haut risque hémorragique (on ne les arrête PAS pour: biopsies simples, polypectomie de petite taille, sphinctérotomie endoscopique pour l'aspirine
• Patient sous AVK: prévoir un relais par héparine si un geste est prévu
• Prévention de l'endocardite : non systématique, en fonction de la valvulopathie et du risque infectieux du geste (voir plus loin)
• Interrogatoire du patient pour recherche de facteurs de risque de maladie ou des signes cliniques évocateurs de Creutzfeldt-Jakob

2. ENDOSCOPIE ŒSO-GASTRO-DUODENALE:

PRINCIPE:

Explore l'œsophage, l'estomac, le duodénum (jusqu'au 2 ème duodénum) :

-Introduction de l'endoscope par la bouche, insufflation d'air pour déplisser les parois digestives (entraînant ballonnements et éructations).

-L'examen ne permet pas un bon examen de la papille qui est située au bord interne du 2 ème duodénum (elle est mieux vue avec un duodénoscope : appareil à vision latérale)

-Conditions de réalisation : Patient à jeun depuis 6 heures Examen pratiqué après une anesthésie locale (anesthésie pharyngée à la Xylocaïne®) ou générale Si patient non à jeun (examen pratiqué en urgence, par exemple pour une hémorragie digestive) :

• Perfusion d'érythromycine IVL pour vider l'estomac.
• Intubation préalable si troubles de la conscience car risque d'inhalation.

INTERETS :

Examen de référence pour le diagnostic des pathologies de la muqueuse œso-gastroduodénale : œsophagite, varices œsophagiennes, cancers de l'estomac et de l'œsophage, ulcère gastro-duodénal…

Permet la réalisation de biopsies (la pince à biopsie est introduite dans l'endoscope) et donc le diagnostic histologique de cancer du tube digestif haut.

Intérêt thérapeutique:

- Traitement des varices œsophagiennes par ligature élastique
- Traitement de l'hémorragie digestive ulcéreuse (hémostase endoscopique)
- Ablation de tumeurs superficielles du tube digestif haut
- Mise en place de prothèses digestives en cas de sténose tumorale du tube digestif haut (prothèses œsophagiennes, duodénales)
- Dilatation de sténoses œsophagiennes bénignes
- Extraction de corps étrangers ...

COMPLICATIONS :

Rares en cas d'endoscopie diagnostique:

- Perforation œsophagienne (si œsophage pathologique++ : cancer, diverticule de Zenker ...)
- Complications respiratoires (inhalation)
- Bactériémie (rare)
- Complications de l'anesthésie générale
- Risque de transmission d'agents infectieux : risque viral quasi nul, risque de transmission des prions inconnu ➔ interrogatoire préalable pour recherche de facteurs de risques ou de signes de maladie de Creutzfeldt-Jakob, séquestration de l'endoscope s'il a été utilisé chez un malade atteint Risque de complications surajoutées

si endoscopie thérapeutique:

- Perforation : polypectomie, dilatation, pose de prothèse
- Hémorragie : polypectomie
- Bactériémie : risque augmenté pour tout geste

3.ILÉO-COLOSCOPIE :

PRINCIPE :

Explore l'ensemble du cadre colique et l'iléon terminal (qui est cathétérisé à travers la valvule iléo-crecale). Introduction de l'endoscope par l'anus, insufflation d'air pour déplisser les parois digestives (entraînant souvent ballonnements et douleurs)

Conditions de réalisation :

- Préparation préalable du colon par régime sans résidus 3 à 5 jours avant et lavage intestinal par PEG® (à boire la veille± le matin avant l'examen).
- Examen réalisé le plus souvent sous anesthésie générale.
- Patient à jeun depuis 6 heures
- NB : on peut dans certains cas réaliser une coloscopie courte ou recto-sigmoïdoscopie pour explorer le rectum et le sigmoïde pas besoin d'être à jeun car pas d'anesthésie générale, préparation par lavements.

INTERETS:

Diagnostique : dépistage des cancers et polypes du colon et du rectum ++, diagnostic des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, recherche des causes coliques d'hémorragie digestive basse (diverticules, angiodysplasie)

Permet de réaliser des biopsies (d'une tumeur, d'une muqueuse pathologique ...)

Thérapeutique :

• Ablation de polypes
• Traitement des sténoses tumorales coliques par mise en place de prothèses
• Dilatation de sténoses coliques (anastomotiques, inflammatoires)
• Hémostase endoscopique d'angiodysplasies ...

COMPLICATIONS :
Perforation : Risque de 0, 1 % pour une coloscopie diagnostique, augmenté si polypectomie ou autre geste (prothèse, dilatation)
Hémorragie : si polypectomie
Complications de l'anesthésie générale
Complications infectieuses:

• Bactériémie (risque augmenté si geste)
• Risque de transmission d'agents infectieux : risque viral quasi-nul, risque de transmission des prions inconnu ➔ interrogatoire préalable pour recherche de facteurs de risque ou de signes de maladie de Creutzfeldt-Jakob, séquestration de l'endoscope s'il a été utilisé chez un malade atteint

4.EXPLORATIONS DE L'INTESTIN GRELE:

VIDEO-CAPSULE ENDOSCOPIQUE:
La vidéo-capsule mesure 2 x 1 cm, elle contient une batterie et une diode lumineuse et prend 2 photos/seconde.
Elle est ingérée après 8 heures de jeûne et éventuellement préparation intestinale par PEG® .
L'examen est réalisé en ambulatoire sans anesthésie.
Les images prises par la capsule sont transmises par le biais d'électrodes collées sur l'abdomen du patient à un boîtier porté par le patient (comme pour un Holter-ECG), puis les données du boîtier sont transférées sur un ordinateur et lues par le gastro-entérologue. La capsule est éliminée dans les selles et non récupérée.
Indications retenues:
• Hémorragie digestive sans cause retrouvée à l'endoscopie haute et la coloscopie (c'est alors maintenant l'examen de 1 ère intention dans cette situation)
• Anémie par carence martiale inexpliquée par le bilan endoscopique standard (incluant les biopsies duodénales)
• Maladie cœliaque réfractaire au régime sans gluten (recherche de lymphome du grêle)
Contre-indication : sténose du grêle+++ ➔ risque de rétention et occlusion

ENTEROSCOPIE :
Examen de 2e intention pour explorer le grêle, après la vidéo-capsule.
Réalisée sous anesthésie générale avec un entéroscope « à double ballon», qui permet de voir la totalité du grêle.
• Intérêt diagnostique: biopsies de tumeurs ou anomalies muqueuses du grêle vues en vidéo-capsule
• Intérêt thérapeutique+++ : hémostase endoscopique d'angiodysplasies du grêle, ablation de polypes du grêle
Complications: perforation, hémorragie si polypectomie, complications infectieuses identiques à celles de la coloscopie et de l'endoscopie œso-gastro-duodénale

5. ECHO-ENDOSCOPIE :

INTERETS

- Exploration de la voie biliaire principale: recherche de calcul, de tumeur
- Exploration du pancréas : recherche de tumeur, de signes et complications de la pancréatite chronique (examen de 2 e intention)
- Exploration des tumeurs digestives : évaluation de l'envahissement pariétal (« T » de la classification TNM) et ganglionnaire(« N » de la classification TNM)
- Permet la réalisation de biopsies du pancréas, de ganglions médiastinaux et abdominaux.
- Permet le drainage des pseudo-kystes pancréatiques

PRINCIPE

- Examen couplant endoscopie et échographie.
- L'écho-endoscope est un endoscope à l'extrémité duquel se trouve une sonde d'échographie avec un ballonnet qui se gonfle à l'eau pour transmettre les échos.
- L'appareil est amené dans le duodénum, comme pour une endoscopie haute standard, puis le ballonnet est gonflé et la sonde d'échographie mise en marche. On peut ainsi examiner la voie biliaire et la tête du pancréas à travers la paroi duodénale, le corps et la queue du pancréas à travers la paroi gastrique, le médiastin à travers la paroi de l'œsophage. On peut également étudier les différentes couches de la paroi de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum (muqueuse, musculeuse, séreuse).
- L'examen peut aussi être réalisé par voie basse pour étudier la paroi rectale et la région ano-périnéale.
- Des biopsies peuvent être réalisées grâce à une aiguille à biopsie introduite dans le canal opérateur de l'appareil.

Conditions de réalisation

- Patient à jeun depuis 6 heures pour l'écho-endoscopie haute
- Lavements avant l'écho-endoscopie par voie basse
- Examen pratiqué sous anesthésie générale, sauf pour l'écho-endoscopie par voie basse qui est réalisée sans anesthésie

COMPLICATION

Perforation rare Complications de l'anesthésie générale

Complications infectieuses :

- Bactériémie (risque augmenté si geste)
- Risque de transmission d'agents infectieux: risque viral quasi-nul, risque de transmission des prions inconnu ➔ interrogatoire préalable pour recherche de facteurs de risque de maladie de Creutzfeldt-Jakob, séquestration de l'endoscope s'il a été utilisé chez un malade atteint :)

Si biopsie pancréatique: risque d'hémorragie, de pancréatite aiguë

6. CHOLANGIO-PANCREATOGRAPHIE RETROGRADE PAR VOIE ENDOSCOPIQUE:

PRINCIPE:

Examen endoscopique qui permet l'exploration par voie endoscopique des voies biliaires et du canal pancréatique principal (canal de Wirsung). Associe un abord endoscopique et un

abord radiologique, il nécessite pour sa réalisation un amplificateur de brillance.

L'endoscope est amené en face de la papille située sur le bord interne du deuxième duodénum. La voie biliaire principale et le canal de Wirsung sont opacifiés à l'aide d'un cathéter introduit dans le canal opérateur de l'endoscope, à travers la papille. Des images radiologiques peuvent ensuite être obtenues.

Cet examen, à de rares exceptions, est réalisé dans un but thérapeutique uniquement, en raison de son caractère invasif. Pour le diagnostic des anomalies de la voie biliaire principale et des voies biliaires intra-hépatiques, ainsi que des canaux pancréatiques, on préfère réaliser une cholangio-IRM ou une Wirsungo-IRM, moins invasives.

Après opacification des voies biliaires à visée diagnostique, on peut réaliser une sphinctérotomie endoscopique, ou section diathermique du sphincter commun bilio-pancréatique et du sphincter propre de la voie biliaire principale. Celle-ci permet d'obtenir un accès large au canal cholédoque et d'y introduire une anse à panier pour extraire des calculs, ou de mettre en place une prothèse biliaire

INTERETS:

Les principales indications de la CPRE sont :

- Traitement de la lithiase de la voie biliaire principale (extraction des calculs à l'anse à panier ou à l'aide d'un ballon extracteur)
- Traitement des sténoses tumorales des voies biliaires (compression de la VBP distale par une tumeur de la tête du pancréas, envahissement par un cholangiocarcinome des voies biliaires)
- Plus rarement : traitement des sténoses du canal de Wirsung dans le cadre d'une pancréatite chronique calcifiante.

COMPLICATIONS:

La CPRE est un examen invasif. Ses complications propres sont:

- L'hémorragie sur les berges de la sphinctérotomie
- La pancréatite aiguë
- La perforation rétropéritonéale au moment de la sphinctérotomie
- L'angiocholite et la cholécystite aiguë si la vésicule biliaire a été opacifiée en cours d'examen
- Complications de l'anesthésie générale
- Complications infectieuses
- Bactériémie (risque augmenté si geste)
- Risque de transmission d'agents infectieux: identiques aux autres examens

Titre : Protocoles et conduites à tenir en hépato-gastro-entérologie

Sous la direction du : Professeur ABID HAKIMA

La gastro-entérologie est la spécialité médicale et interventionnelle qui se consacre à l'étude de l'appareil digestif, à ses troubles et anomalies, ainsi qu'à leur traitement. La discipline s'intéresse ainsi à différents organes (l'œsophage, l'intestin grêle, le côlon, le rectum, l'anus), mais aussi aux glandes digestives (le foie, les voies biliaires, le pancréas).

La prise en charge des patients en hépato-gastro-entérologie nécessite une maitrise des pathologies et leurs indications thérapeutiques, permettant une intervention rapide et efficace des médecins affectés au service ainsi que tout le corps médical et paramédical

Il s'agit d'une discipline en plein essor,ce qui rend la pratique quotidienne constamment modifiée par l'introduction de nouveaux dispositifs et nouvelles recommandations .

La standardisation des protocoles en fonction des recommandations établies joue un rôle essentiel pour assurer une prise en charge optimale des patients et garantir des procédures de qualité et de sécurité.

Ce travail a principalement une dimension pédagogique, visant à améliorer les compétences des intervenants au sein du service de gastrologie afin d'optimiser la prise en charge des patients.

L'objectif prinicipal de notre travail est de faciliter l'abord pédagogique des différents intervenant au sein du service de gastrologie, permettant un rappel des notions de base et la prise en charge des principales pathologies du service