



**Edition Tsunami**

**Le Manuel Du Généraliste**  
**Hépatogastro-entérologie**

**Tiré Des AKOS Traité**

# ANUSCOPIE

## RECTOSIGMOÏDOSCOPIE RIGIDE

A PARIENTE

**L'**anuscopie et la rectosigmoïdoscopie rigide sont des examens simples, riches d'informations, tout à fait réalisables au cabinet du médecin généraliste.

© Elsevier, Paris.

### INDICATIONS

- Symptômes anorectaux : douleurs, émissions anormales (sang, glaires, pus), altération récente du transit ou de l'exonération (incontinence, dyschésie), prurit anal.
- Surveillance d'une maladie rectale (rectocolite hémorragique notamment).
- Réalisation de prélèvements (à visée microbiologique, biopsies pour recherche d'une maladie extrarectale [amylose, schistosomiase]).
- Extraction de corps étrangers de petite taille.
- Dépistage des tumeurs coliques, chez les personnes de plus de 45 ans, à risque « normal » (discuté).

### CONTRE-INDICATIONS

Ce sont les troubles sévères de l'hémostase, les traitements anticoagulants ou antiagrégants (seulement en cas de biopsies).

### DÉROULEMENT

L'examen sans préparation est possible et permet de savoir s'il y a des selles dans le rectum, normalement vide, et quel est leur aspect. Un lavement évacuateur simple (type Normacol®) peut être nécessaire.

- Malade en décubitus latéral gauche, cuisses fléchies, fesses au-delà du rebord de la table, ou bien position genu-pectorale, reins creusés, joue à plat sur la table, genoux au bord de la table.

- Inspection de la marge anale, déplissement des plis radiés, palpation de la région périanale et périnéale, puis toucher (doigtier, lubrifiant) doux, pour obtenir la décontraction du sphincter anal. Étude de la loge prostatique et de l'espace rétrorectal. En cas de contracture, il existe habituellement une fissure, et l'anuscopie est impossible sans anesthésie sphinctérienne.

- Insertion douce d'un anoscope à usage unique, relié à la source de lumière, bien lubrifié, d'abord vers l'avant, puis, après 3-4 cm, vers l'arrière. Retrait

du mandrin, puis inspection en retirant doucement l'anoscope, et en faisant pousser le patient.

- Insertion douce d'un rectosigmoïdoscope à usage unique, orienté vers l'avant sur 3-4 cm, puis retrait du mandrin, adaptation de la source de lumière, et poursuite de la progression sous contrôle de la vue, jusqu'à la jonction rectosigmoïdienne, située vers 15 cm, et habituellement franchie. Inspection lente en retirant l'endoscope et en déplissant les valvules, avec une attention particulière pour la face postérieure basse de l'ampoule, et en faisant pousser. Possibilité de biopsies et de prélèvements.

### COMPLICATIONS

- Douleurs : elles doivent être minimales.
- Perforation et hémorragies exceptionnelles (biopsies, extraction de corps étrangers).

*Cotation* : en 1998, K 5, soit 63 F pour l'anuscopie, K 10, soit 126 F pour la rectosigmoïdoscopie rigide.

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Anuscopie. Rectosigmoïdoscopie rigide. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0344, 1998, 1 p*

# BIOPSIE HÉPATIQUE PERCUTANÉE

A PATIENTE

**L**a biopsie du foie, examen invasif, reste indispensable au diagnostic de nombreuses maladies.

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

- Diagnostic d'une maladie du foie (ou d'une hépatomégalie) inexpliquée.
- Diagnostic d'une lésion focale du foie.
- Évaluation de la sévérité d'une maladie chronique du foie et surveillance de son évolution (hépatites chroniques principalement).
- Aide au diagnostic et au bilan d'extension de lymphomes.
- Aide au diagnostic de maladies métaboliques, de maladies systémiques (sarcoïdose) ou d'une fièvre de cause inconnue.
- Dépistage et surveillance de traitements potentiellement hépatotoxiques (méthotrexate).

## CONTRE-INDICATIONS

- Troubles sévères de l'hémostase (taux de prothrombine inférieur à 50 %, plaquettes inférieures à 100 000/ $\mu$ L, temps de saignement supérieur à 10 minutes par la méthode d'Ivy, fibrinolyse, traitement anticoagulant). L'aspirine et la ticlopidine doivent être arrêtées respectivement 7 et 15 jours avant l'examen.
  - Ascite abondante.
- Dans ces deux cas, la biopsie hépatique peut être effectuée par voie transveineuse après abord jugulaire interne qui permet une étude hémodynamique (mais les fragments recueillis sont plus petits). L'administration de fractions procoagulantes ou de plaquettes uniquement pour la réalisation d'une biopsie hépatique est discutable.
- Malade non coopérant (on peut avoir recours à une anesthésie générale).
  - Forte suspicion de tumeur maligne traitable par exérèse ou transplantation, du fait du risque de dissémination néoplasique.
  - Dilatation des voies biliaires intrahépatiques.

- Infection locale (cutanée, pleurale).
- Insuffisance rénale sévère et hémodialyse (biopsie transveineuse si nécessaire).
- Dymorphie hépatique, hémangiome hépatique ou tumeur immédiatement sous-capsulaire (nécessité d'une échographie préalable).
- Foie cardiaque.

## DÉROULEMENT DE L'EXAMEN (TECHNIQUE DE MENGHINI)

- Information et consentement du malade.
- Vérification des tests d'hémostase et de la détermination du groupe sanguin.
- Malade à jeun (non obligatoire pour certains). Prémédication (Atarax® ou benzodiazépine en l'absence de contre-indication), administration d' $\frac{1}{2}$  mg d'atropine par voie sous-cutanée (non obligatoire, mais l'on doit avoir de l'atropine prête à injecter).
- Malade en décubitus dorsal, voie veineuse au membre supérieur gauche étendu le long du corps, main droite derrière la nuque.
- Repérage du site de biopsie : sur la ligne axillaire moyenne, à l'intersection de la ligne xiphoidienne, à condition d'avoir une matité nette persistant en inspiration profonde, ou après repérage échographique (voire sous contrôle échographique ou tomodynamométrique en cas de lésion focale).
- Désinfection du site puis anesthésie locale à la lidocaïne à 1 %, en progressant lentement de la peau jusqu'à la capsule hépatique. Réalisation d'une petite incision (3 mm) sur le point de ponction cutanée. Introduction de l'aiguille à biopsie (montée sur une seringue de 10 mL) juste au-delà de la côte puis rinçage avec 1 mL de sérum physiologique (pour chasser d'éventuels fragments pariétaux). On demande alors au malade d'arrêter sa respiration (en inspiration), on introduit l'aiguille de 3 cm dans le foie en maintenant une aspiration

continue, puis on retire l'aiguille en maintenant l'aspiration. On applique ensuite un petit pansement compressif.

– Le prélèvement est chassé de l'aiguille sur un papier ou un carton stérile. Le ou les fragments sont fixés dans le formol tamponné à 10 % plutôt que dans le liquide de Bouin, pour examen histopathologique. Des renseignements cliniques précis doivent être fournis au laboratoire. Des fragments de biopsie peuvent être prélevés pour culture, dosages biochimiques, ultrastructure ou biologie moléculaire.

### Cas particuliers :

- en cas de biopsie peropératoire, la biopsie doit être faite à l'aiguille et non au scalpel, car la zone sous-capsulaire n'est pas représentative du foie (fibrose);
- en cas de biopsie d'une lésion focale, il est utile d'obtenir également un fragment de foie situé à distance de la lésion.

## SURVEILLANCE POSTBIOPSIE

- Le malade est maintenu au lit, en décubitus, pendant 6 à 12 heures habituellement.
- Le pouls et la tension artérielle sont mesurés deux à quatre fois la première heure, puis toutes les heures pendant 6 heures. Le malade doit signaler toute douleur, gêne respiratoire ou tout malaise.
- L'alimentation est autorisée 2 heures après l'examen en l'absence d'anomalie.
- La sortie est autorisée le soir même à condition d'une absence totale de symptôme ou d'anomalie, de la présence constante d'un accompagnant et d'un domicile proche de l'établissement de soins, le patient devant être muni des instructions et numéros de téléphone nécessaires en cas de problème. Dans les autres cas, la sortie est habituellement possible le lendemain de l'examen.

## COMPLICATIONS

Des complications sévères surviennent dans 0,5 à 1 % des cas, habituellement dans les heures qui suivent la ponction.

– Des douleurs brèves (de l'épigastre ou de l'épaule gauche le plus souvent) sont observées dans 5 à 10 % des cas, habituellement calmées par le paracétamol, et ne requièrent que rarement un morphinique.

– Un malaise vagal est assez fréquent, traité par administration d'1/2 à 1 mg d'atropine.

– Un pneumothorax est rare (perforation d'une languette pulmonaire dans le cul-de-sac pleural) et d'évolution spontanément favorable.

– Un hématome intrahépatique est assez fréquent (expliquant les douleurs). Il est exceptionnel

qu'il se rompe dans le péritoine (hémopéritoine) ou dans les voies biliaires (hémobilie). Son traitement peut alors nécessiter une embolisation par artériographie. Le risque est plus grand après ponction d'une tumeur hypervascularisée, surtout si elle n'est pas séparée de la capsule par du foie sain (ce qui est une contre-indication).

– Un choléthorax ou un cholépéritoine sont possibles en cas de cholestase extrahépatique (contre-indication).

– Un choc anaphylactique est possible en cas de ponction d'un kyste hydatique (cette complication semble plus théorique que réelle).

– La dissémination d'une tumeur maligne (primitive ou secondaire) sur le trajet de la ponction est possible. La ponction doit donc être évitée si le diagnostic est probable et que la dissémination

risque d'empêcher un traitement chirurgical curatif, notamment quand la lésion est proche de la capsule.

## LIMITES

Elles tiennent à la taille du fragment retiré, à sa localisation exacte (en cas de lésion focale), à l'hétérogénéité possible des lésions d'une maladie diffuse du foie, à la qualité des renseignements cliniques fournis et du pathologiste qui examine la biopsie.

*Cotation* : K 10, soit 126 F (inférieur au coût du matériel à usage unique utilisé !). En cas de biopsie sous échographie, K 40, soit 504 F.

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Biopsie hépatique percutanée. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0349, 1998, 2 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Chivrac D, Capron JP. Les complications de la ponction-biopsie hépatique transcutanée. *Gastroenterol Clin Biol* 1978 ; 2 : 843-150

# CHOLANGIOPANCRÉATOGRAPHIE RÉTROGRADE ENDOSCOPIQUE

A PARIENTE

**L**a cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) est une méthode invasive d'exploration des voies biliaires et des canaux pancréatiques. L'apparition d'autres méthodes moins invasives (et notamment de l'échoendoscopie) réduit de plus en plus ses indications à la thérapeutique.

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

- Suspicion d'obstacle sur les voies biliaires, dont le traitement est présumé endoscopique ou dont le traitement chirurgical est programmé à la suite de l'examen. Plus rarement, diagnostic d'une plaie des voies biliaires, d'une cholangite sclérosante ou de malformations des voies biliaires.
- Suspicion de cancer du pancréas, de pancréatite chronique (l'échoendoscopie prend ici presque toutes les indications diagnostiques), recherche de la cause d'une pancréatite aiguë, traitement endoscopique de sténoses et/ou de calculs pancréatiques.

## CONTRE-INDICATIONS

- Troubles sévères de l'hémostase.
- Chirurgie gastrique antérieure (relative, plutôt cause d'échec) ou dérivation biliodigestive non accessible.

## DÉROULEMENT

- Information et consentement du malade.
- Anesthésie générale et antibioprophylaxie.
- En salle de radiologie munie d'une table mobile et d'un excellent amplificateur de brillance.

– Malade en procubitus, introduction d'un duodénolescope (endoscope à vision latérale) jusqu'au second duodénum. Repérage de la papille puis canulation, à l'aide d'un cathéter rempli de produit de contraste, des voies pancréatiques et biliaires. Injection sous contrôle scopique. Prise de clichés au fur et à mesure du remplissage des canaux, en modifiant la position du malade si besoin. L'injection répétée de la voie pancréatique doit être évitée (augmentation du risque de pancréatite). Un fil-guide peut être utilisé.

– En cas de difficulté d'accès à la voie biliaire, des artifices (précoupe, infundibulotomie) peuvent être utilisés, mais ils augmentent les risques de complications.

– La CPRE peut permettre des prélèvements (bile, suc pancréatique pour examens cytologiques, microscopiques, dosages), des biopsies, des brossages cytologiques intracanaux, et elle représente la première étape de divers traitements (sphinctérotomie, extraction de calculs, drainage nasobiliaire, dilatation, prothèse).

## SURVEILLANCE

- Surveillance des signes vitaux.
- Le malade ne doit avoir ni douleur, ni vomissement, ni fièvre. En l'absence de symptôme et quand l'examen clinique est normal, le malade est

habituellement réalimenté dans la soirée, et le retour à domicile est possible le jour même ou le lendemain, selon les cas.

## COMPLICATIONS

– Le risque de pancréatite aiguë est de 1 à 10 % (une hyperamylasémie post-CPRE est en revanche très banale). Il est augmenté par la répétition des tentatives de canulation, l'injection répétée du canal de Wirsung et l'obtention (involontaire) d'une parenchymographie pancréatique. Le traitement est essentiellement médical.

– Le risque d'angiocholite est de 1 à 5 %. Il peut être quasiment annulé à condition d'obtenir toujours un bon drainage en cas d'obstacle biliaire.

– Les risques de perforation et d'hémorragie n'appartiennent qu'aux techniques thérapeutiques.

## RÉSULTATS

L'opacification du canal désiré est obtenue dans 90 % des cas sans artifice. L'examen est plus difficile (voire impossible) en cas de chirurgie gastrique préalable.

Cotation : K 100, soit 1 260 F pour le geste diagnostique.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0340, 1998, 1 p*

## RÉFÉRENCES

- [1] Ponsot P. Indications de la cholangiographie rétrograde endoscopique. *Concours Med* 1997 ; 119 : 1687-1691

# COLOSCOPIE

A PATIENTE

**L**a coloscopie permet d'examiner l'ensemble du côlon et l'iléon terminal. La coloscopie est, à de rares exceptions, l'examen diagnostique de première intention du côlon, et permet des gestes thérapeutiques (polypectomie, hémostase notamment).

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

- Rectorragies (avant 40 ans, en l'absence d'antécédent familial ou d'autre signe clinique, l'examen de première intention est une rectosigmoïdoscopie souple).
- Anémie microcytaire inexpiquée.
- Modification récente du transit intestinal (avec biopsies étagées systématiques s'il s'agit d'une diarrhée chronique inexpiquée).
- Test HémoCult® positif.
- Dépistage du cancer du côlon chez les sujets à haut risque.
- Surveillance de malades traités pour adénome ou cancer colique (dépistage des lésions synchrones et métachrones).
- Douleurs abdominales inexpiquées (indications réduites avant 40 ans).
- Tumeur palpable.
- Fièvre prolongée inexpiquée (ainsi que les septicémies à entérobactéries et les abcès du foie).
- Diagnostic et bilan d'extension d'une maladie inflammatoire de l'intestin ou d'un lymphome.
- Surveillance de l'évolution d'une maladie inflammatoire intestinale et dépistage de lésions précancéreuses.
- Diagnostic (et parfois traitement) des hémorragies abondantes, émises par l'anus, après élimination d'une cause haute.
- Indications thérapeutiques (polypectomie, hémostase endoscopique, réduction de volvulus du sigmoïde, aspiration d'une distension colique, dilatation de sténoses, ablation de petits corps étrangers), éventuellement peropérateurs.

## CONTRE-INDICATIONS

- Suspicion de perforation digestive et de péritonite.
- Suspicion de sigmoïdite aiguë.
- Colectasie aiguë au cours d'une colite.
- Suspicion de sténose : l'examen est possible, mais avec une préparation exclusive par voie basse (lavements).
- Troubles sévères de l'hémostase, traitements anticoagulants et antiagrégants. L'aspirine et la ticlopidine doivent être arrêtées, respectivement 7 et 15 jours avant l'examen, les antivitamines K relayées par l'héparine sous-cutanée.
- Contre-indications générales (infarctus récent, insuffisance respiratoire sévère, etc), à mettre en balance avec l'indication de l'examen.

## DÉROULEMENT

- Information et consentement du malade.
- La préparation intestinale est essentielle : en l'absence de suspicion d'occlusion, on associe un régime sans fibres, la veille de l'examen, et l'ingestion, à partir de 16 h, de 4 L de solution de PEG 4 000 (Colopeg®, Fortrans®, Klean-Prep®), à raison d'environ 1 L par heure (en cas de nausées, ralentir l'ingestion et prendre un suppositoire de Pimpéran®).
- L'utilisation de laxatifs sécrétagogues (exemple : X-Prep®) est moins efficace et a plus d'effets secondaires. Elle doit être associée à une hydratation orale (environ 2 L), et à l'apport de potassium, et

terminée par un ou deux lavements. Elle est préférée par certains malades. En cas de suspicion d'occlusion, seule une préparation par lavements est possible. Le malade est généralement hospitalisé le matin de l'examen.

- Anesthésie générale (consultation préalable) dans la plupart des cas.
- Malade en décubitus latéral gauche ou en décubitus dorsal. Après inspection de la marge anale et toucher rectal, introduction du coloscope, puis progression sous contrôle de la vue (la technique de progression est plus complexe qu'en endoscopie haute), jusque dans le caecum. La fossette appendiculaire et la valvule de Bauhin doivent être clairement identifiées, et la valvule, si possible, franchie (critères de complétion de l'examen).
- L'essentiel de l'examen diagnostique est fait au retrait, lent, de l'appareil.
- La coloscopie permet des prélèvements (biopsies, polypectomies) pour examen histologique et parfois microbiologique.
- L'ablation endoscopique des polypes peut se faire par biopsie simple (polype lenticulaire), biopsie et électrocoagulation à la pince chaude (petits polypes sessiles, sauf dans le côlon droit), exérèse à l'anse diathermique (polypes pédiculés ou polypes sessiles, après injection sous-tumorale de sérum adrénaliné [strip-biopsy]). Les polypes doivent être récupérés pour examen histologique.
- La prévention de l'endocardite bactérienne est nécessaire en cas de prothèse valvulaire, de cardiopathie congénitale cyanogène, d'antécédent d'endocardite, et recommandable en cas de valvulopathie, de prothèse vasculaire, de cardiomyopathie obstructive ou d'immuno-dépression. On utilise l'association d'amoxicilline et

de gentamicine (2 g intraveineux et 1,5 mg intramusculaire ou intraveineux respectivement), ou de vancomycine (1 g intraveineux) ou de teicoplanine (400 mg intraveineux) et de gentamicine en cas d'allergie aux bêta-lactamines, en répétant l'amoxicilline 6 heures plus tard. L'antibiothérapie peut être prolongée en cas d'acte thérapeutique.

### SURVEILLANCE POST-EXAMEN

- Surveillance des signes vitaux.
- Le malade ne doit avoir ni douleur, ni rectorragie, ni fièvre, et doit pouvoir évacuer facilement les gaz après l'examen. En l'absence de symptôme, et quand l'examen clinique est normal, le malade est habituellement réalimenté avant son retour à domicile (accompagné) le jour même.

### COMPLICATIONS

La préparation per os peut causer une occlusion aiguë ou une perforation s'il existe une sténose sous-jacente. Les préparations par laxatifs sécrétagogues peuvent causer déshydratation et hypokaliémie.

Les perforations (0,15-2 %) peuvent être dues au coloscope (sigmoïde), ou à une polypectomie. Il existe une contracture et un pneumopéritoine. Elles nécessitent un traitement chirurgical qui peut être coelioscopique.

Les hémorragies (0,03-3 %) ne compliquent que les polypectomies. Elles sont, le plus souvent, traitées endoscopiquement. Une hémorragie retardée (vers les cinquième, sixième ou septième jours en général) peut se produire (chute d'escarre), dont le patient doit être prévenu.

Le syndrome postpolypectomie (douleur et fièvre résolutive en 1 ou 2 jours, sous diète et antibiothérapie), correspond probablement à une microperforation bouchée, ou à une coagulation transmurale de la paroi colique.

### RÉSULTATS

En l'absence de sténose ou de chirurgie préalable, la coloscopie est totale dans 95 % des cas. En matière de tumeur, des faux-négatifs sont possibles, notamment en cas de préparation imparfaite, ou d'identification insuffisante du caecum.

*Cotation* : en 1998, K 80, soit 1 008 F, K 100, soit 1 260 F en cas de polypectomie. Le coût total moyen incluant l'hospitalisation est de 4 000 F environ.

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Coloscopie. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0346, 1998, 2 p*

### RÉFÉRENCES

[1] ANDEM. Endoscopies digestives basses. Recommandations et références médicales. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 881-896

# DILATATION DE STÉNOSES ŒSOPHAGIENNES

A PARIENTE

**C**es techniques sont très utiles, bien codifiées, efficaces et peu dangereuses.

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

- Sténoses peptiques.
- Sténoses caustiques (y compris les sténoses après sclérose de varices œsophagiennes).
- Sténoses postradiques.
- Sténoses tumorales intrinsèques (tumeurs œsophagiennes), ou extrinsèques (tumeurs bronchiques, médiastinites néoplasiques).
  - Anneaux et membranes œsophagiens (la technique alternative est l'incision diathermique perendoscopique).

## CONTRE-INDICATIONS

- Troubles sévères de l'hémostase, traitements anticoagulants et antiagrégants (à arrêter).
- Varices œsophagiennes (relative).
- Diverticules œsophagiens (relative).
- Pathologie évoluée du rachis cervical (relative).

## DÉROULEMENT

- Information et consentement du malade.
- Malade à jeun, perfusé, surveillé (oxymétrie, électrocardiogramme). Sédation vigile ou anesthésie générale, selon les équipes.

– Antibioprophylaxie, en cas de risque d'endocardite chez les malades porteurs de prothèses vasculaires ou immunodéprimés, et en cas de cancer.

– Endoscopie simple, jusqu'au pôle supérieur de la sténose (pose d'un repère métallique, collé sur la peau, contrôlé en scopie), passage d'un fil-guide souple dans la sténose, poussé dans l'estomac sous contrôle scopique.

– Retrait de l'endoscope et passage, sur le fil-guide, de bougies de Savary, de diamètre croissant.

Alternativement, on peut utiliser, à condition d'une sténose rectiligne de cathétérisme facile, un ballonnet de dilatation de 10 à 15 mm de diamètre, gonflé 1 minute à 3-4 atm, monté sur un cathéter passé dans le canal opérateur de l'endoscope, ou bien un ballonnet de même type, mais passé sur un fil-guide, après retrait de l'endoscope, la dilatation étant faite sous contrôle radiologique.

– Après la dilatation, contrôle endoscopique permettant le franchissement de la sténose et de nouvelles biopsies, si le diagnostic n'était pas établi.

## SURVEILLANCE POSTDILATATION

Le malade est laissé à jeun, et il lui est demandé d'appeler en cas de douleur. Les signes vitaux sont surveillés.

Un cliché thoracique et un transit œsophagien aux hydrosolubles ne sont généralement demandés qu'en cas de suspicion de perforation.

En l'absence de complication, le malade peut sortir de l'hôpital le soir même ou le lendemain matin, après un repas normal.

Un traitement spécifique associé est habituellement nécessaire (inhibiteur de la pompe à protons en cas de sténose peptique, chimioradiothérapie en cas de cancer de l'œsophage par exemple).

## COMPLICATIONS

Une perforation survient dans moins de 1 % des cas (plus en cas de sténose néoplasique ou radique). Elle se manifeste par des douleurs à irradiation postérieure. La fièvre est plus tardive. Un pneumomédiastin peut être visible sur le cliché thoracique. La perforation est vue sur le transit œsophagien aux hydrosolubles. Le traitement est chirurgical ou médical, selon la taille de la perforation et le contexte clinique.

Une pneumopathie d'inhalation doit être prévenue.

Une bactériémie est possible.

Les hémorragies abondantes sont rares.

Cotation : en 1998, K 50, soit 630 F.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Dilatation de sténoses œsophagiennes. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0328, 1998, 1 p



# DILATATION ŒSOPHAGIENNE POUR ACHALASIE

A PARIENTE

**L**a dilatation pneumatique est le traitement non chirurgical de référence de l'achalasia.

© Elsevier, Paris.

## INDICATION

L'achalasia doit avoir été diagnostiquée avec certitude (endoscopie et manométrie).

## CONTRE-INDICATIONS

Ce sont les troubles sévères de l'hémostase, les varices œsophagiennes, les diverticules épiphréniques.

## DÉROULEMENT

- Information du malade.
- Malade à jeun, perfusé, surveillé (oxymétrie, électrocardiogramme [ECG]). Sédation vigile ou anesthésie générale, selon les équipes.
- Évacuation de l'œsophage à l'aide d'une sonde gastrique de gros calibre, si besoin.
- Endoscopie simple, franchissement du cardia repéré en scopie par un repère métallique collé sur la peau, passage d'un fil-guide. Retrait de l'endoscope, et passage d'un ballon monté sur cathéter (de 30 à

40 mm de diamètre), poussé sur le fil-guide jusque dans l'estomac. Placement du ballon à cheval sur le cardia (repère), puis gonflement du ballon à 200-300 mmHg, pendant 1 minute.

## SURVEILLANCE POSTDILATATION

Le malade est laissé à jeun, et est instruit d'appeler en cas de douleur. Les signes vitaux sont surveillés.

Un cliché thoracique, un transit œsophagien aux hydrosolubles, ne sont généralement demandés qu'en cas de suspicion de perforation.

En l'absence de complication, le malade peut sortir le soir même ou le lendemain matin, après un repas normal.

Une réduction importante ( $\geq 10$  mmHg) de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage après dilatation prédit un excellent résultat.

## COMPLICATIONS

Une perforation (du bord gauche, suscardiale) survient dans 2-6% des cas. Elle est favorisée par

des symptômes anciens, un œsophage peu dilaté, et l'existence de contractions de grande amplitude. Elle se manifeste par des douleurs à irradiation dorsale. La fièvre est plus tardive. Un pneumomédiastin peut être visible sur le cliché thoracique. La perforation est vue sur le transit œsophagien aux hydrosolubles. Le traitement est chirurgical ou médical, en fonction de la taille de la perforation.

Une pneumopathie d'inhalation doit être soigneusement prévenue.

Les hémorragies importantes sont rares.

## RÉSULTATS

La disparition, ou la très forte diminution de la dysphagie, est obtenue dans 70-80% des cas. En cas de résultat symptomatique insuffisant, un transit œsophagien et une nouvelle manométrie sont indiqués. Selon les cas, on proposera, soit une nouvelle séance de dilatation avec un ballon de diamètre supérieur, soit un traitement chirurgical.

Cotation : en 1998, K 50, soit 630 F.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Dilatation œsophagienne pour achalasia. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0326, 1998, 1 p*

# ÉCHOENDOSCOPIE DIGESTIVE HAUTE

A PARIENTE

L'échoendoscopie, examen essentiellement diagnostique, est toujours un examen de seconde intention faisant suite soit à une endoscopie digestive haute, soit à une échographie ou à un scanner. Cet examen est fortement opérateur-dépendant.

Une sonde d'échographie, linéaire ou rotative, est fixée à l'extrémité d'un endoscope et permet une analyse précise de la paroi digestive et des organes contigus, limitée à 3-4 cm autour de la sonde. Un ballonnet gonflé d'eau permet la transmission du faisceau ultrasonore.

## INDICATIONS

**Tumeurs sous-muqueuses œsogastroduodénales** : l'examen fait le diagnostic différentiel avec les compressions extrinsèques et apporte souvent des renseignements sur la nature de la lésion.

**Cancers de l'œsophage et du cardia** : l'échoendoscopie est indiquée si le bilan de première ligne n'a pas montré d'extension contre-indiquant la chirurgie.

**Cancers de l'estomac** : l'échoendoscopie n'est pas indispensable à la décision thérapeutique, sauf pour les cancers supposés superficiels que l'on voudrait traiter endoscopiquement, les limites plastiques (diagnostic, extension œsophagienne et duodénale) et les lymphomes.

L'échoendoscopie n'a pas d'intérêt pour le diagnostic différentiel ulcère/cancer de l'estomac.

**Pathologie biliopancréatique** : l'échoendoscopie est l'examen le plus sensible et le plus spécifique

pour le diagnostic de lithiase vésiculaire et cholédocienne. Elle est également l'examen le plus sensible et le plus spécifique pour la détection et le bilan locorégional d'extension des tumeurs biliopancréatiques. Elle est indiquée :

- en cas de forte suspicion clinique de lithiase vésiculaire, lorsque deux échographies de bonne qualité n'ont pu montrer de calcul ;
- en cas de suspicion de lithiase cholédocienne, avant une cholécystectomie coelioscopique ;
- pour éliminer avec certitude une cause obstructive à une cholestase ;
- en cas de suspicion de cholestase extrahépatique sans cause retrouvée ;
- lorsque la clinique et l'échographie suggèrent un obstacle hilaire, l'échoendoscopie n'est habituellement pas indiquée ;
- pour le diagnostic et le bilan d'extension locorégional des cancers du pancréas exocrine (sauf si l'on connaît déjà une extension métastatique) ;
- pour la recherche d'une tumeur endocrine du pancréas révélée par un syndrome hormonal ou une métastase (gastrinome, insulinoïdome notamment) ;
- pour le diagnostic différentiel d'une tumeur pancréatique supposée bénigne : l'échoendoscopie permet avec sécurité le diagnostic de cystadénome séreux (microkystique).

Des biopsies échoguidées sont possibles (tumeurs, adénopathies), ainsi qu'une alcoolisation splanchnique (pour le traitement antalgique des tumeurs du pancréas).

## CONTRE-INDICATIONS

Ce sont celles de l'endoscopie digestive haute.

## DÉROULEMENT DE L'EXAMEN

Malade informé, consentant, ayant eu une consultation anesthésique préalable.

À jeun depuis 12 heures.

Sous anesthésie générale légère, en décubitus latéral gauche.

Endoscopie première pour repérer les lésions éventuelles et les difficultés techniques.

Puis introduction douce et progression sous contrôle de la vue et/ou échographique.

Examen au retour, selon un plan systématique. On peut être amené à injecter de l'eau. Réalisation possible de photographies et d'enregistrement.

Durée moyenne : 30 minutes.

## COMPLICATIONS

Perforations : exceptionnelles, compliquent essentiellement l'exploration des sténoses tumorales œsophagiennes.

Après biopsie pancréatique : hémorragies, pancréatite aiguë (5 %).

*Cotation* (par assimilation) : K 67, soit 844,20 F, pour l'échoendoscopie œsogastrique, K 82, soit 1 033,20 F, pour l'échoendoscopie duodénale, biliaire et pancréatique.

*Alexandre Pariente : Ancien chef de service-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Échoendoscopie digestive haute. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0338, 1998, 1 p*

# ÉCHOENDOSCOPIE RECTALE

A PARIENTE

Cet examen utilise soit un échoendoscope rigide, spécialement conçu, soit un échoendoscope souple (identique à celui utilisé pour l'échoendoscopie digestive haute).

## INDICATIONS

### ● Bilan d'extension des cancers

Bilan d'extension locale des **cancers de l'ampoule rectale** (aide à l'indication de la radiothérapie préopératoire) : l'échoendoscopie est l'examen le plus sensible et le plus spécifique pour déterminer l'extension dans et au-delà de la paroi, rechercher des adénopathies juxtatumorales et un envahissement des organes de voisinage (vagin, prostate, vésicules séminales, vessie).

Bilan d'extension locale des **carcinomes épidermoïdes de l'anus**.

Évaluation de l'extension pariétale de **tumeurs** pour lesquelles un traitement conservateur est envisagé (tumeurs vilieuses rectales et petits cancers du bas rectum).

### ● Autres indications

Diagnostic de l'**incontinence fécale** : l'échoendoscopie est le meilleur examen pour le diagnostic des ruptures sphinctériennes.

Diagnostic de l'**endométriose rectosigmoïdienne**.

L'intérêt de l'échoendoscopie dans les suppurations périanales est limité.

Les indications diagnostiques gynécologiques et urologiques ne sont pas envisagées ici.

## DÉROULEMENT DE L'EXAMEN

Malade informé et consentant.

Préparation par un ou deux lavements type Normacol®.

Toucher rectal puis rectosigmoïdoscopie de repérage.

Introduction et progression jusqu'à la charnière rectosigmoïdienne. Repérage des vaisseaux iliaques internes gauches, puis examen en redescendant vers la marge anale. On peut s'aider d'injection d'eau, faire des clichés et enregistrer.

## COMPLICATIONS

Nulles.

Cotation : K 45 soit 567 F.

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Échoendoscopie rectale. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0347, 1998, 1 p*

# ÉCHOGRAPHIE ABDOMINALE

A PATIENTE

**L'**échographie est un examen extrêmement utile en pathologie digestive. Son innocuité et son coût assez réduit expliquent une certaine surprescription, elle-même à l'origine d'examens supplémentaires, dont les risques et les coûts sont bien supérieurs. Elle peut être complétée par l'utilisation de l'imagerie doppler (vaisseaux), et par la possibilité de diriger des prélèvements (ponctions, biopsies). L'examen est opérateur-dépendant. Il peut être limité par des difficultés techniques (morphotype, gaz) et doit être orienté par une demande écrite précise du clinicien.

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

### ● Lithiase biliaire

L'échographie est l'examen morphologique de première intention devant une douleur biliaire.

La sensibilité et la spécificité de l'échographie pour le diagnostic de lithiase vésiculaire sont de l'ordre de 95 %.

En revanche, elles sont moins bonnes pour le diagnostic de lithiase cholédocienne.

Pour le diagnostic de cholécystite aiguë, elles sont de 90 à 95 %.

### ● Cholestase

L'échographie est l'examen morphologique de première intention devant une cholestase. L'existence d'un obstacle est certaine quand il existe une dilatation des voies biliaires, et l'examen permet souvent de préciser le niveau, mais moins souvent la cause de l'obstacle.

Les voies biliaires peuvent ne pas être dilatées alors même que la cholestase est due à un obstacle, notamment en cas de lithiase cholédocienne (mais aussi de sténose postopératoire, de cholangiocarcinome infiltrant ou de cholangite sclérosante).

L'échographie peut également montrer des causes intrahépatiques de cholestases (tumeurs, abcès).

### ● Maladies du foie

L'échographie est l'examen morphologique de première intention en cas de suspicion de cirrhose du foie et/ou d'hypertension portale : recherche de dysmorphie hépatique, diagnostic d'hypertension portale et d'un obstacle éventuel, recherche de l'ascite, détection du carcinome hépatocellulaire.

L'échographie est l'examen morphologique de première intention pour la recherche de tumeurs primitive ou secondaire du foie (sensibilité autour de 80 %).

Dans le cas de tumeurs bénignes, l'échographie permet facilement d'établir le diagnostic de kyste simple, de kyste hydatique, d'hémangiome (en cas de petites lésions typiques chez des malades asymptomatiques), dans la majorité des cas sans

nécessité de recours à d'autres examens d'imagerie. Pour les autres tumeurs bénignes, l'échographie est l'examen qui permet habituellement de découvrir leur existence, mais pas de préciser leur nature.

L'échographie est l'examen de première intention pour l'exploration du foie et des voies biliaires en cas de fièvre prolongée (recherche d'abcès, de tumeurs, de lithiase, etc).

### ● Maladies du pancréas

L'échographie est l'examen de première intention pour la recherche d'une tumeur du pancréas. La sensibilité est de l'ordre de 70 %. Des signes indirects (dilatations canalaies) sont aussi possibles. Si l'examen n'est pas informatif et que la suspicion clinique est forte, d'autres examens sont nécessaires.

L'échographie succède aux clichés d'abdomen sans préparation en cas de suspicion de pancréatite chronique. Sa normalité n'exclut pas le diagnostic.

En cas de pancréatite aiguë, l'échographie est très utile, au début, à l'étude des voies biliaires, mais le scanner est nécessaire au diagnostic positif, à l'évaluation de la gravité et à la recherche des complications.

### ● Maladies du péritoine

L'échographie est le meilleur examen pour la reconnaissance et la localisation d'un épanchement de faible abondance.

En revanche, elle est assez peu performante pour le diagnostic de carcinose péritonéale.

### ● Maladies du tube digestif

#### Appendicite

L'échographie est utile au diagnostic d'appendicite, dans les cas difficiles, surtout chez l'enfant (car l'appendice est presque toujours vu) et chez la femme (diagnostic des affections gynécologiques). Le scanner pourrait avoir des performances supérieures chez les sujets âgés et en cas de surcharge pondérale.

#### Sigmoïdite

L'échographie est moins performante que le scanner, mais peut quand même souvent suggérer le diagnostic.

### Maladies du tube digestif

L'échographie peut reconnaître un épaississement de la paroi du tube digestif et ainsi aider à apprécier la nature d'une masse abdominale (estomac, intestin).

### ● Maladies de la rate

L'échographie est l'examen de première intention pour l'étude de la rate, mais ses performances diagnostiques sont imparfaites.

### ● Maladies gynécologiques

L'échographie est l'examen de première intention pour le diagnostic des maladies des trompes, des ovaires et de l'utérus. L'examen par sonde endovaginale est souvent nécessaire.

### ● Masse palpable abdominale

L'échographie est l'examen morphologique de première intention et c'est elle qui localise le mieux le point de départ de la tumeur et les plans de clivage éventuels.

### ● Bilan d'extension et surveillance des cancers

L'échographie est l'examen de première intention pour la recherche de métastases hépatiques (mais aussi d'adénopathies), à cause de son coût et de sa tolérance, bien que ses performances soient inférieures à celles du scanner.

En cas de cancer du côlon, une échographie est recommandée tous les 6 mois, pendant 3 ans, après traitement à visée curative chez les malades pouvant bénéficier d'un traitement spécifique.

Pour surveiller les métastases hépatiques sous traitement, le scanner est préférable, en raison de la meilleure comparabilité des images.

## NON-INDICATIONS

Les non-indications de l'échographie n'ont pas d'intérêt pour le diagnostic et exposent à la découverte de pathologies bénignes fréquentes (lithiase vésiculaire, kystes et hémangiomes

hépatiques), qui peuvent être anxiogènes, source d'examen, voire de traitements inutiles, donc d'une morbidité iatrogène induite.

**Douleurs de l'hypocondre droit** n'ayant pas les caractères d'une douleur biliaire, notamment d'origine intestinale (durée faible, paroxysmes, soulagement par des borborygmes, des gaz ou des selles), ou d'origine pariétale (déclenchement par les

mouvements, provoquées par un examen clinique orienté [manœuvre de Cyriax, manœuvre de Maigne]).

**Troubles fonctionnels digestifs**, s'ils surviennent chez un sujet jeune, en l'absence d'exposition toxique, d'altération de l'état général ou d'anomalies de l'examen clinique.

**Migraine.**

**Anomalies des enzymes hépatiques sériques.** L'augmentation de la gamma-GT, découverte lors d'un examen de santé chez un sujet asymptomatique, à condition qu'elle soit modérée, stable et isolée, n'indique une échographie que si elle ne régresse pas après éviction de causes vraisemblables (alcool, médicaments, surcharge pondérale).

---

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Échographie abdominale. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0351, 1998, 2 p*

---

R É F É R E N C E S

---

[1] Menu Y, Amouretti M. Échographie abdominale (pelvis exclu) en première intention : indications. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 329-342

# ENDOSCOPIE DIGESTIVE HAUTE

A PATIENTE

**S**ouvent improprement appelée fibroscopie (ce qui veut dire vision des fibres), l'endoscopie digestive haute (à l'exception de la cholangiopancreatographie rétrograde, et de l'entérocopie), est une technique incontournable pour le diagnostic et le traitement de nombreuses maladies digestives.

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

### ● Indications diagnostiques

– **Douleurs épigastriques** ou pyrosis résistant et surtout récidivant après l'arrêt de traitements symptomatiques. Cette indication est à la fois la plus fréquente et la plus discutée. Les arguments classiques en faveur de l'endoscopie (douleurs nocturnes, ou typiquement ulcéreuses, association à des vomissements, âge supérieur à 45 ans, amaigrissement, anémie, dysphagie, examen clinique anormal), ne sont ni assez sensibles, ni assez spécifiques. En cas de douleurs épigastriques, on a proposé, plus récemment, de ne faire d'endoscopie que chez les malades ayant une sérologie positive pour *Helicobacter pylori* (voire d'essayer d'éradiquer d'abord l'infection, et de ne faire d'endoscopie qu'en cas de persistance des symptômes), ou lorsque la symptomatologie résiste ou récidive dans l'année. Le rendement de l'endoscopie est particulièrement faible, en cas de dyspepsie de type moteur (ballonnement, lenteur de digestion, nausées). En cas de prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), on peut d'abord traiter symptomatiquement et ne faire d'endoscopie qu'en cas de symptômes persistants ou de critères de gravité vus. En pratique, peu de malades dont les symptômes sont suffisamment persistants échappent à cet examen. Il importe qu'il ne soit pas ensuite répété abusivement.

- **Vomissements persistants.**
- **Dysphagie** : indication impérative.
- **Hématémèse ou méléna** : indication impérative.
- **Anémie par carence martiale** (indication impérative, sauf chez la femme jeune où elle est discutée, après le rôle des pertes menstruelles) : des

biopsies duodénales sont indispensables en l'absence de lésion expliquant l'anémie (recherche de maladie coeliaque notamment).

– **Anémie macrocytaire** (carence en vitamine B<sub>12</sub> et/ou en folates) : des biopsies duodénales (recherche de maladie coeliaque notamment) et fundiques (recherche de gastrite atrophique) sont indispensables.

– **Suspicion de malabsorption intestinale.**

– **Recherche de signes d'hypertension portale** : évaluation d'une hépatopathie, d'une splénomégalie, etc.

– **Ingestion** de caustiques ou de corps étrangers (urgence).

– **Altération générale inexpiquée** : amaigrissement, fièvre au long cours.

– **Surveillance de lésions bénignes**, après traitement : ulcère duodéal (non, sauf complication ou persistance des symptômes sous traitement), ulcère gastrique (toujours), œsophagite (en cas de lésions initialement sévères, de résistance à une dose « normale » d'inhibiteur de la pompe à protons, ou avant indication opératoire).

– **Surveillance et dépistage de tumeurs et de lésions précancéreuses** : gastrite atrophique (discuté), après exérèse d'adénomes ou de cancers gastriques, moignon de gastrectomie (discuté, à partir de 15 ans après l'intervention), endobrachyœsophage de type « spécialisé » (discuté), achalasia cardiaque avec dilatation œsophagienne (discuté), cancer épidermoïde de l'oropharynx ou de la cavité buccale (impératif), sténose caustique de l'œsophage (discuté), polypose adénomateuse familiale (polypes duodénaux).

### ● Indications thérapeutiques

- Elles augmentent.
- Hémostase endoscopique des ulcères, des angiodysplasies.

– Hémostase endoscopique des varices œsophagiennes (et plus rarement gastriques) : sclérose, ligature élastique, pour hémostase d'urgence ou en prophylaxie secondaire.

– Dilatation de sténoses œsophagiennes : peptiques, néoplasiques, radiques, achalasia.

– Pose de prothèses œsophagiennes.

– Désobstruction tumorale œsophagienne palliative.

– Extraction de corps étrangers.

– Exérèse de petites tumeurs : polypectomie, mucosectomie.

– Gastrostomie perendoscopique.

– Pose de sondes d'alimentation duodéno-jéjunales.

## CONTRE-INDICATIONS

### ● Contre-indications absolues

- Suspicion de perforation.
- Luxation atloïdoaxoïdienne.

### ● Contre-indications relatives

- Choc.
- Hypoxémie et/ou dyspnée sévères.
- Infarctus du myocarde récent.
- Troubles de conscience (sauf intubation trachéale).
- Malade non coopérant (anesthésie éventuelle).
- Troubles sévères de l'hémostase, traitements anticoagulants et antiagrégants (contre-indiquent surtout les biopsies et les gestes vulnérants).
- Diverticule cervical (de Zenker).
- Anévrisme de l'aorte thoracique.

## DÉROULEMENT DE L'EXAMEN

- Patient informé et consentant.
- À jeun depuis 6 heures (ou aspiration œsogastrique préalable, en cas d'urgence ou de stase).
- En décubitus latéral gauche, porteur d'une voie veineuse à droite.
- En cas de malade à risque ou d'utilisation de sédation, oxygénation par sonde nasale, oxymétrie, électrocardiogramme continu.
- Anesthésie pharyngée à la lidocaïne (spray ou gelée).
- Réalisation ou non d'une sédation consciente, voire d'une anesthésie générale (non coopération, hémorragie digestive, endoscopie thérapeutique), selon les cas.
- Après explication du déroulement de l'examen, la tête du malade étant maintenue en demi-flexion par l'aide, introduction de l'endoscope à travers l'hypopharynx, soit à l'aveugle (guidé par les doigts de la main gauche de l'examineur), soit sous contrôle permanent de la vue, l'ouverture du cricopharyngien étant déclenchée par la déglutition. Les dents du patient serrent un cale-dents. Pendant l'examen, on demande au patient de laisser couler sa salive et de respirer lentement et amplement par la bouche.
- On fait ensuite progresser, lentement, l'endoscope sous contrôle permanent de la vue le

long de l'œsophage. On passe lentement le cardia, puis, après avoir éventuellement aspiré le liquide présent dans la grosse tubérosité, on gonfle modérément l'estomac pour progresser dans le corps, puis l'antrum gastrique, jusqu'au pylore. Celui-ci est franchi avec douceur, puis le genu superius est franchi, par un mouvement de rotation et de béquillage de l'endoscope poussé jusqu'à la partie moyenne du second duodénum.

- L'examen est ensuite mené de façon rétrograde, en n'oubliant aucune zone. Dans l'estomac, une manœuvre de rétrovision est indispensable pour examiner convenablement la petite courbure angulaire, la grosse tubérosité et le cardia. Des biopsies sont faites, si nécessaires, en fin d'examen.

- Après l'examen, le patient est laissé en décubitus latéral gauche quelques minutes (ou si sédation, jusqu'au réveil). L'alimentation est permise (sauf cas particulier) 30 à 60 minutes après l'examen (risque de fausse route liée à l'anesthésie locale).

- Prophylaxie de l'endocardite bactérienne en cas de prothèse valvulaire, de cardiopathie congénitale cyanogène, d'antécédent d'endocardite, et, éventuellement, de valvulopathie et de cardiomyopathie obstructive (si geste thérapeutique associé), par ingestion, dans l'heure précédant l'examen, d'amoxicilline 3 g per os (ou pristinamycine 1 g en cas d'allergie).

## COMPLICATIONS

- Les complications de l'endoscopie haute diagnostique sont rares (autour de 0,1 %), la mortalité inférieure à 5 pour 10 000 patients.

- Liées à la sédation : arrêt respiratoire, diminution retardée de la vigilance (le malade ne doit pas conduire ni rentrer seul chez lui après l'examen).

- Inhalation : prévention par le jeûne, l'aspiration œsogastrique, le décubitus latéral gauche strict.

- Perforation (moins de 1/1 000 pour l'endoscopie diagnostique), généralement du pharynx ou du haut œsophage (traitement médical).

- Hémorragie : après biopsie, exérèse, ou d'une lésion ayant déjà saigné (varice œsophagienne, ulcère..).

- Bactériémies et endocardite : sans doute rarissimes en cas d'endoscopie diagnostique.

- Transmission d'infections bactériennes et virales : doit être totalement prévenue par l'application stricte des règles de décontamination-désinfection. La suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob contre-indique l'endoscopie (oblige à la destruction de l'endoscope).

*Cotation : K 50, soit 630 F.*

---

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau Cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Endoscopie digestive haute. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0320, 1998, 2 p*

# GASTROSTOMIE PERCUTANÉE ENDOSCOPIQUE

A PARIENTE

**L**a gastrostomie percutanée a presque totalement remplacé la gastrostomie chirurgicale en raison de sa simplicité et de sa moindre morbidité.

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

Les indications à la gastrostomie sont toutes les affections pouvant bénéficier d'une nutrition entérale prolongée à condition que l'espérance de vie soit supérieure à 1 mois : pathologie neurologique avec troubles graves de la déglutition, dénutritions sévères avec anorexie, démences chroniques, dénutritions et dysphagies des cancers (notamment œsophagiens et oto-rhino-laryngologiques si la technique est possible).

## CONTRE-INDICATIONS

Les contre-indications comprennent les lésions pariétales abdominales au site prévu pour la gastrostomie, les troubles sévères de l'hémostase, une impossibilité de transillumination pariétale, une ascite, une sténose œsophagienne ou gastrique, une intervention gastrique antérieure (relative) et une hypertension portale.

## TECHNIQUE (TRACTION)

Il faut expliquer la technique et ses risques et obtenir le consentement du malade ou de ses proches.

Sous anesthésie générale brève ou sous anesthésie locale, chez un malade à jeun, on pratique :

- l'endoscopie et l'insufflation gastrique ;
- le repérage par transillumination du point de ponction cutanée ;
- l'introduction percutanée d'un trocart dans l'estomac, sous contrôle endoscopique ;
- le passage d'un fil métallique dans le trocart, récupéré dans l'estomac avec une pince à biopsie et sorti par la bouche ;
- l'attachement de l'extrémité du fil à la sonde de gastrostomie qui est ensuite tirée par la bouche dans l'estomac, puis à travers la peau jusqu'à ce que la collerette interne de la gastrostomie soit appliquée sur la face antérieure de l'estomac ;
- la fixation à la peau en traction modérée (à l'aide d'un système coulissant) ;

- la section du tube externe et le raccordement à un bouchon.

L'antibioprophylaxie est commencée le jour même, ainsi que les soins d'hygiène quotidiens (savon doux, séchage). Le trajet est organisé en 7 à 15 jours.

La gastrostomie peut être changée à l'aide de sondes à ballonnets, ou enlevée sans nouvelle endoscopie.

## COMPLICATIONS

Elles sont mineures dans 15 % des cas, majeures dans 2 % des cas, et entraînent la mort dans 0,5 % des cas. Les principales sont l'infection cutanéopariétale, la péritonite (si la paroi gastrique n'est pas assez appliquée sur la paroi abdominale antérieure), le bourgeon charnu cutané (nitratage), la migration colique (interposition initiale méconnue) et le reflux avec inhalation.

Cotation : K 80, soit 1 008 F.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Gastrostomie percutanée endoscopique. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0334, 1998, 1 p*

## RÉFÉRENCES

- [1] Barrioz T, Besson I, Beau P, Morichau-Beauchant M. La gastrostomie percutanée. *Hepato-Gastro* 1995 ; 2 : 439-245



# LAPAROSCOPIE DIAGNOSTIQUE

A PARIENTE

**L**a laparoscopie (cœlioscopie) reste irremplaçable pour le diagnostic des maladies du péritoine et pour la détection de lésions superficielles du foie.

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

- Recherche et biopsie de lésions focales du péritoine (tumeurs, tuberculose notamment).
- Biopsie dirigée du foie (cette indication a beaucoup diminué depuis l'échographie). Elle reste utile en cas de lésions superficielles non visibles à l'échographie (métastases, granulomes).
- Bilan d'opérabilité de cancers intra-abdominaux.
- Suspicion de maladie génitale chez la femme.
- Diagnostic macroscopique de cirrhose (ce diagnostic peut être sous-estimé par la biopsie percutanée).
- Diagnostic des abdomens aigus et des traumatismes abdominaux.

## CONTRE-INDICATIONS

- Troubles sévères de l'hémostase.
- Péritonite et occlusion intestinale.
- Infection de la paroi abdominale.
- Cicatrices abdominales multiples (relative).
- Insuffisance cardiaque ou respiratoire.

## DÉROULEMENT

- Malade informé et consentant.
- Neuroleptanalgie ou anesthésie générale avec surveillance continue des signes vitaux.
- Malade en décubitus dorsal. Désinfection de la paroi abdominale. Après anesthésie locale (en l'absence d'anesthésie générale), ponction péritonéale dans la fosse iliaque gauche, évacuation de l'ascite si besoin, puis réalisation douce du pneumopéritoine à l'aide d'une aiguille à pneumopéritoine. Repérage du point de pénétration du trocart du laparoscope (autour de l'ombilic, sauf cicatrice ou suspicion de veines anormales [cirrhose]), incision de la peau, puis introduction du trocart. Ablation du mandrin, remplacé par l'optique du laparoscope. Inspection successive du péritoine, du diaphragme, de la surface du foie, de la vésicule biliaire, de la rate, de l'épiploon et du mésentère, puis des organes pelviens. Réalisation éventuelle de prélèvements et de biopsies en fin d'examen. Évacuation du pneumopéritoine et suture de l'orifice d'entrée du laparoscope. Confection d'un pansement compressif.

## SURVEILLANCE

Le malade est laissé à jeun une demi-journée. Les signes vitaux sont surveillés comme pour une biopsie hépatique. En l'absence de symptôme ou de complication, l'alimentation est permise après 6 heures, et la sortie a lieu le lendemain.

## COMPLICATIONS

- Des complications mineures sont possibles : hématome au point de ponction, douleurs interscapulaires.
  - Des complications majeures sont possibles (2 %) : en dehors de celles liées à la biopsie hépatique, on peut observer des hémorragies (blessure vasculaire), des perforations d'organe creux (grêle, côlon), qui nécessitent un geste chirurgical, une péritonite, une embolie gazeuse (évitée par un pneumopéritoine réalisé au gaz carbonique).
- Cotation* : K 30, soit 378 F, plus K 10, soit 126 F, en cas de biopsie.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Laparoscopie diagnostique. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0350, 1998, 1 p*

# MANOMÉTRIE ŒSOPHAGIENNE

A PARIENTE

**L**a manométrie œsophagienne est une technique d'enregistrement de l'activité motrice de l'œsophage, utilisée pour le diagnostic des troubles moteurs de l'œsophage.

© 1999, Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Cette technique permet d'étudier le péristaltisme œsophagien déclenché par la déglutition, la pression de repos du sphincter inférieur de l'œsophage et sa relaxation lors de la déglutition. L'utilisation des orifices de perfusion disposés sur la sonde de manométrie permet aussi de réaliser des tests de provocation (distension avec un ballon, perfusion d'acide chlorhydrique 0,1 N) pour aider au diagnostic de douleurs thoraciques atypiques.

Une endoscopie doit toujours avoir été faite avant un examen manométrique.

## INDICATIONS

Dysphagies sans obstacle décelable à l'endoscopie et au transit œsophagien.

Douleurs thoraciques pseudoangineuses (après élimination d'une insuffisance coronaire et d'une œsophagite par reflux).

Recherche de troubles moteurs œsophagiens pour aider au diagnostic de sclérodermie

systémique, de pseudo-obstruction intestinale, de polymyosite.

Bilan préopératoire d'un reflux gastro-œsophagien.

Évaluation de l'efficacité d'une dilatation pneumatique pour achalasie.

## CONTRE-INDICATIONS

Mauvaise coopération du malade.

Obstruction nasopharyngée ou du haut œsophage.

Hypertonie vagale dangereuse (cardiopathie instable par exemple).

Prudence en cas de diverticules œsophagiens.

## DÉROULEMENT DE L'EXAMEN

Malade à jeun depuis plus de 6 heures, informé et consentant.

Arrêt préalable des médicaments susceptibles de modifier la motricité œsophagienne.

En décubitus latéral gauche, introduction par la narine, après anesthésie locale à la lidocaïne, d'une sonde à quatre ou huit cathéters (perfusés à débit constant), reliée à un système de mesure et d'enregistrement des pressions, jusque dans l'estomac, puis retrait lent de la sonde. Repérage sur chacun des capteurs, étagés en hauteur, du sphincter inférieur de l'œsophage, au retrait de la sonde. Une fois la sonde entièrement située dans l'œsophage, étude du péristaltisme œsophagien au cours de dix déglutitions d'eau (5 mL) successives.

Les tests de stimulation, si nécessaires, sont réalisés en fin d'examen.

La durée moyenne de l'examen est de 20 à 30 minutes. La reprise des activités normales est immédiate.

## COMPLICATIONS

Elles sont inexistantes pour la manométrie habituelle.

Réactions vagales possibles lors de la distension œsophagienne au ballonnet.

Cotation : K40, soit 544 F.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Pariente A. Manométrie œsophagienne. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0324, 1999, 1 p*

# NUTRITION ENTÉRALE À DOMICILE

A PARIENTE

**L**a nutrition entérale est une technique simple, utile, qui doit être surveillée par le médecin généraliste (la prescription initiale est faite par un spécialiste hospitalier).

© Elsevier, Paris.

## INDICATION

La nutrition entérale est utile chaque fois que la nutrition orale est impossible (sténose œsophagienne, troubles de conscience ou de déglutition par exemple), ou insuffisante (anorexie), pour une période de temps prolongée, à condition que son bénéfice soit probable pour le malade.

## RÉALISATION

Elle peut être réalisée à l'aide soit d'une sonde nasogastrique, soit d'une gastrostomie percutanée.

Les **sondes nasogastriques** sont peu confortables pour le malade et peuvent provoquer irritation nasale, infection oto-rhino-laryngologique et obstruction nasale.

Lorsque la nutrition entérale doit être prolongée, en l'absence de contre-indication, la pose d'une **gastrostomie percutanée** est nécessaire. Elle est habituellement mise en route à l'hôpital, puis poursuivie si nécessaire au domicile.

Il faut apporter 30-40 kcal/kg/j, dont 60 % de calories non protéiques d'origine glucidique, et 40 % d'origine lipidique, avec un rapport caloricoazoté de

120-130 kcal/g d'azote. La ration hydrique, les apports en électrolytes, vitamines et oligoéléments, sont adaptés aux besoins du malade, notamment en cas de pertes digestives anormales.

Le mélange utilisé est habituellement un mélange polymérique standard, l'apport calorique étant de 1 kcal/mL, l'osmolarité autour de 250-300 mOsm/L, sans lactose et peu salé<sup>1</sup>.

Une supplémentation vitaminique n'est pas habituellement nécessaire pour un apport supérieur à 1 500 kcal/j.

L'administration peut se faire par simple gravité, ou à l'aide d'un régulateur de débit, en bolus, de façon continue ou discontinue, diurne et/ou nocturne en fonction des cas, sans dépasser un débit de 3 mL/min, toujours en position assise ou au moins tête surélevée. L'utilisation d'une nutripompe doit être exceptionnelle.

La tubulure doit être rincée à la seringue avec 50 mL d'eau avant et après chaque branchement, et après l'administration de médicaments (au mieux sous forme dissoute).

<sup>1</sup> D'autres mélanges sont utilisables : pauvres en glucides pour les insuffisants respiratoires chroniques sévères, semi-élémentaires (prédigérés) pour les malades ayant un grêle court, sans lactose, enrichis en fibres, etc.

## COMPLICATIONS

Les principales complications sont la diarrhée (administration trop rapide, surtout médicaments associés, rarement actuellement contamination bactérienne du mélange), la constipation (qui peut justifier un essai de mélanges enrichis en fibres avec cependant un risque plus élevé d'obstruction des sondes), l'inhalation bronchique (position, administration conjointe éventuelle de prokinétiques), l'hyponatrémie (due soit à l'apport salé trop faible, soit à un traitement associé [diurétique notamment]).

## PRISE EN CHARGE

La nutrition entérale à domicile est prise en charge par l'assurance maladie hors budget global (circulaire 88 ABM G2 du 24 novembre 1988 modifiée en juillet 1993) dans des indications limitées. Les produits et le matériel doivent être prescrits par un praticien hospitalier habilité. Ils sont fournis au patient par la pharmacie hospitalière que la sécurité sociale règle directement (la nécessité réglementaire de prescription d'une nutripompe, pour que la prise en charge soit acceptée, peut habituellement être contournée par des accords directs entre centres hospitaliers et caisses d'assurance maladie).

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Nutrition entérale à domicile. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0336, 1998, 1 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Barrioz T, Besson I, Beau P, Moricheau-Beauchamp M. La gastrostomie percutanée endoscopique. *Hepato-Gastro* 1995 ; 5 : 439-445

[2] Lalaude O, Guédon C. Aspects pratiques de la nutrition entérale. *Hepato-Gastro* 1997 ; 4 : 217-223

# PH-MÉTRIE ŒSOPHAGIENNE

A PARIENTE

**L**a pH-métrie œsophagienne est une technique d'enregistrement continu de la concentration acide dans l'œsophage. C'est le test objectif le plus sensible de détection du reflux gastro-œsophagien toujours pratiqué après une endoscopie.

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

Recherche de reflux gastro-œsophagien en l'absence de symptômes typiques ou d'œsophagite érosive ou ulcérée vue en endoscopie (notamment douleurs thoraciques atypiques, manifestations respiratoires et oto-rhino-laryngologiques du reflux).

Résistance d'une œsophagite au traitement (examen fait sous traitement).

Bilan préopératoire d'un reflux gastro-œsophagien (l'examen n'est nécessaire qu'en l'absence d'œsophagite érosive ou ulcérée).

Contrôle postopératoire (en cas d'échec symptomatique).

## CONTRE-INDICATIONS

Mauvaise coopération du malade.

Obstruction nasopharyngée ou du haut œsophage.

Hypertonie vagale dangereuse (par exemple cardiopathie instable).

## DÉROULEMENT

Malade à jeun depuis plus de 4 heures, informé et consentant.

Arrêt préalable des médicaments susceptibles de modifier la sécrétion gastrique (48 heures pour les anti-H<sub>2</sub>, 7 jours pour les inhibiteurs de la pompe à protons) ou la motricité œsophagienne (sauf pour un contrôle sous traitement).

Après calibration du système d'enregistrement, le malade étant en position assise, introduction par la narine, après anesthésie locale à l'aide de lidocaïne en spray, d'une électrode fine (1 à 2 mm) qui est poussée jusque dans l'estomac, puis retirée lentement jusqu'à ce que le pH s'élève brutalement (habituellement de 1-2 à 5-6) ; l'électrode est alors retirée de 5 cm, puis fixée à l'aile du nez et reliée au boîtier d'enregistrement fixé à la ceinture. Le cardia peut avoir été repéré au préalable par manométrie ou radioscopie.

L'enregistrement est habituellement mené sur 24 heures, dans les conditions de vie normales du malade qui dispose d'un bouton sur le boîtier d'enregistrement pour « marquer » les événements (brûlure, douleur, toux...). Les heures des repas et des changements de position (debout, couché) doivent être notées. Le tabac est autorisé. Le malade ne doit boire que de l'eau entre les repas.

Les données mises en mémoire dans le boîtier d'enregistrement sont transférées dans un ordinateur. L'analyse du tracé est visuelle, puis quantifiée.

## VALEURS NORMALES

On calcule habituellement le temps total passé à pH inférieur à 4 (*n* : inférieur à 5 %), le nombre d'épisodes de reflux (*n* : moins de 50) et le nombre d'épisodes de reflux prolongés pendant plus de 5 minutes (*n* : moins de 4).

La recherche d'une concordance temporelle entre les symptômes ressentis et la survenue d'épisodes de reflux est essentielle pour l'établissement d'une relation causale entre reflux et manifestations atypiques... à condition que l'événement se produise (au mieux plusieurs fois) pendant l'enregistrement.

Les erreurs d'interprétation par excès ou par défaut les plus courantes sont dues à la mauvaise position de l'électrode.

## COMPLICATIONS

Elles sont inexistantes. L'électrode peut cependant être mal tolérée.

Cotation : K50, soit 630 F, pour une pH-métrie de 24 heures.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. pH-métrie œsophagienne. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0322, 1999, 1 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Galmiche JP, Scarpignato C. Esophageal pH monitoring. *Front Gastrointest Res* 1994 ; 22 : 71-108

# PONCTION D'ASCITE

A PARIENTE

**C**e geste simple peut être réalisé au cabinet ou à domicile par le médecin généraliste.

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

- Diagnostic positif et étiologique des épanchements péritonéaux.
- Évacuation d'une ascite gênante.

## CONTRE-INDICATIONS

- Troubles sévères de l'hémostase (relative).
- Occlusion intestinale.
- Infection de la paroi abdominale.
- Cicatrices abdominales multiples (relative).
- Mauvaise coopération (relative).

## DÉROULEMENT

- Malade informé et consentant.
- Matériel nécessaire : gants, désinfectant iodé, compresses stériles, Xylocaïne® à 1 %, seringue de 10 mL et aiguilles pour anesthésie (aiguille intradermique, aiguille intramusculaire), seringue de 20 mL et aiguilles pour ponction (G16) de 4 cm (ou aiguille à ponction lombaire G16 si la paroi est épaisse), tubes (héparine-lithium pour la cytologie, sec stérile pour la chimie et la bactériologie), flacon pour hémoculture aéroanaérobie, tubulure de perfusion, bocal pour recueillir le liquide et adhésif en cas d'évacuation.

- Malade en décubitus dorsal ou en léger décubitus latéral gauche, vessie vidée. Après désinfection cutanée, point de ponction en pleine matité, aux deux tiers externes d'une ligne joignant l'ombilic à l'épine iliaque antérosupérieure gauche, ou sur la ligne médiane, au milieu de la ligne ombilicopubienne (sauf cicatrice). Après anesthésie locale menée jusqu'au péritoine, introduction douce de l'aiguille, un peu au-delà du péritoine (ressaut), puis aspiration de 20 mL d'ascite à répartir dans les tubes. Après retrait de l'aiguille, compression puis pansement et décubitus latéral droit (pour prévenir une fuite au point de ponction).

- En cas d'échec, utiliser l'échographie pour diriger la ponction.
- Pour l'évacuation, adaptation de la tubulure de perfusion débarrassée de son extrémité proximale, fixation à la peau du malade et au bocal. L'évacuation par gravité est habituellement suffisante. En cas d'évacuation supérieure ou égale à 3 L, une perfusion d'albumine (6 g/L d'ascite prélevée) ou de macromolécules (0,5 L/3 L d'ascite, par exemple sous forme d'Elohes®, en ne dépassant pas 1 L) est nécessaire pour prévenir une hypovolémie.

## ANALYSES

- Sur une première ponction diagnostique, on demande, en routine, le dosage des protéines et de

l'amylase, la numération formule des éléments figurés, un examen direct et une culture (aéroanaérobie nécessitant l'ensemencement d'au moins 10 mL de liquide directement dans un flacon d'hémoculture aérobie et anaérobie [les infections d'ascite sont habituellement paucimicrobiennes], éventuellement recherche de bacilles de Koch), ainsi qu'un examen cytopathologique. D'autres dosages ou recherches peuvent être utiles (albumine, triglycérides, lactico-déshydrogénase, antigène carcinoembryonnaire, etc).

- En cas de ponctions itératives évacuatrices (ascite réfractaire), les examens sont réduits à la numération-formule, et à la culture (recherche d'infection bactérienne).

## COMPLICATIONS

Elles sont exceptionnelles (1 %) : hématome de la paroi, hémorragie intrapéritonéale (par blessure vasculaire). Le risque d'infection de l'ascite, de dehors en dedans, est quasi nul. Le risque d'infection de l'ascite par ponction accidentelle de l'intestin est mineur (nécessité d'antibiothérapie si l'on recueille du suc digestif).

Cotation : K 10, soit 126 F.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Ponction d'ascite. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0348, 1998, 1 p

# POSE DE PROTHÈSES ŒSOPHAGIENNES

A PARIENTE

## INDICATIONS

- Traitement palliatif des sténoses tumorales de l'œsophage lorsque la dysphagie persiste malgré un traitement endoscopique et systémique (radiochimiothérapie).
- Fistule œsotrachéale ou œsobronchique spontanée ou postradiochimiothérapique.

## CONTRE-INDICATIONS

- Troubles sévères de l'hémostase.
- Varices œsophagiennes (relative).
- Diverticule œsophagien (relative).
- Pathologie évoluée du rachis cervical (relative).
- Envahissement trachéal important (risque d'asphyxie). Nécessité de pose préalable d'une prothèse trachéale.
- Pôle supérieur de la tumeur trop proche de la bouche œsophagienne.

## DÉROULEMENT

- Information du malade.
- Malade à jeun, perfusé, surveillé (oxymétrie, électrocardiogramme). Sédation vigile ou anesthésie générale selon les équipes.
- Antibiotrophylaxie.
- Endoscopie trachéobronchique préalable.

- Endoscopie simple jusqu'au pôle supérieur de la sténose (pose d'un repère métallique collé sur la peau, contrôlé en scopie), passage d'un fil-guide souple dans la sténose, poussé dans l'estomac sous contrôle scopique, puis dilatation œsophagienne (bougies ou ballonnet) jusqu'au calibre désiré, en fonction de la prothèse utilisée.

- Repérage endoscopique/radioscopique du pôle inférieur de la sténose (repère métallique collé sur la peau).

- Pose, à l'aide du dispositif adéquat, soit d'une prothèse en polyvinyle rigide, soit d'une prothèse métallique expansible, couverte (fistule) ou non, de longueur et de calibre adaptés.

- Contrôle endoscopique après la pose, avec ou sans franchissement de la prothèse selon les cas.

## SURVEILLANCE

- Le malade est laissé à jeun et il lui est demandé d'appeler en cas de douleur. Les signes vitaux sont surveillés.

- Un cliché thoracique et un transit œsophagien aux hydrosolubles sont pratiqués après réveil complet.

- En l'absence de complication, le malade peut boire le jour même, puis reçoit une alimentation mixée les premiers jours. Il peut ensuite avoir une alimentation presque normale (éviction des aliments fibreux ; viande hachée ou finement coupée). Chaque repas est suivi d'une ingestion de liquide, et la position assise est maintenue au moins 1 heure.

- Un traitement antiscrétroire (inhibiteur de la pompe à protons) est administré si la prothèse franchit le cardia.

## COMPLICATIONS

- Une perforation survient dans 1 à 5 % des cas. Elle se manifeste par des douleurs à irradiation dorsale. La fièvre est plus tardive. Un pneumomédiastin peut être visible sur le cliché thoracique. La perforation est vue sur le transit œsophagien aux hydrosolubles. Le traitement est médical.

- Une pneumopathie d'inhalation doit être soigneusement prévenue. Une compression trachéale nécessite le retrait immédiat de la prothèse ou la pose conjointe d'une prothèse trachéale.

- Une bactériémie est possible.

- Les hémorragies sont habituellement mineures.

- Des douleurs par compression médiastinale sont plus fréquentes avec les prothèses expansibles.

- La prothèse peut migrer (notamment si la sténose régresse).

- Les prothèses peuvent être obstruées par des aliments (traitement endoscopique) ou par la croissance tumorale (prothèses expansibles non couvertes, pôle supérieur ou inférieur de prothèses plastiques : désobstruction par électrocoagulation ou laser, pose d'une nouvelle prothèse).

*Cotation* : KC 80, soit 1 080 F, plus le prix de la prothèse (environ 500 F pour les prothèses plastiques, 5 000 F pour les prothèses expansibles).

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Pose de prothèses œsophagiennes. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0330, 1998, 1 p*

# QUELLES SONT LES INDICATIONS RATIONNELLES DE LA COLOSCOPIE ET DE L'ENTÉROSCOPIE ?

A PARIENTE, P BERTHELEMY, R AROTÇARENA

**L**a coloscopie en 2000 est, dans la grande majorité des cas, le meilleur examen diagnostique des maladies du gros intestin. Elle n'est cependant pas une arme absolue : dans des mains expérimentées, elle ne permet l'examen de la totalité du côlon que dans 95-98 % des cas, et « rate » des lésions (5 % des polypes, et parfois quelques cancers). De plus, elle n'est pas totalement dénuée de risques (perforation, hémorragie, risque anesthésique) et son coût est élevé.

L'entéroscopie reste un examen de seconde intention destiné à l'exploration des saignements inexplicables.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** coloscopie, entéroscopie, cancer colorectal, dépistage, rectorragies, anémie ferriprive, test Hemocult®, melena, troubles fonctionnels intestinaux, endoscopie thérapeutique.

## COLOSCOPIE

Les indications de la coloscopie dépendent pour beaucoup de l'épidémiologie des maladies intestinales et notamment des tumeurs du côlon. Plus que les symptômes, c'est bien l'épidémiologie qui définit le rendement diagnostique de la coloscopie en matière de cancers colorectaux<sup>[3]</sup>. S'il existe une prédominance masculine (le risque cumulé sur toute la vie est estimé à 3,6 % chez l'homme et 1,6 % chez la femme), l'âge reste le principal facteur prédictif : les cancers diagnostiqués avant 50 ans restent rares (environ 6 % des cas), et la fréquence double chaque décennie de 40 à 80 ans. Ainsi, l'âge moyen au diagnostic est-il d'environ 70 ans. Les antécédents familiaux ajoutent une information utile : ainsi, le risque de cancer double quand un parent du premier degré est lui-même atteint de cancer colorectal, et quadruple lorsque ce parent a moins de 45 ans au moment du diagnostic de cancer, ou lorsque deux parents sont atteints ; le risque semble également doublé quand un parent est atteint d'adénome avant 60 ans, ou s'il s'agit de gros adénomes. Le risque est considérable en cas de polyposse adénomateuse familiale (PAF) et dans le syndrome de cancer du côlon non polyposique héréditaire (HNPCC ou syndrome de Lynch), à transmission autosomique dominante (un cas sur deux dans la famille, pratiquement 100 % de risque de cancer du côlon chez les porteurs de l'anomalie génétique responsable). En dehors des rectorragies, aucun symptôme « intestinal » (douleurs chroniques, météorisme, troubles du transit modérés) n'augmente le risque de découvrir des tumeurs du côlon, si l'on tient compte des autres facteurs de risque.

Lorsqu'on fait une coloscopie à des hommes asymptomatiques, sans antécédent familial de tumeur colorectale, âgés de plus de 50 ans, on peut s'attendre à trouver un cancer dans 1 % des cas, un petit adénome dans 27 % des cas, un adénome à haut risque (plus de 1 cm, villosité et/ou en dysplasie de haut grade) dans 10 % des cas ; la prévalence des lésions

« avancées » (adénomes à haut risque et cancers) passe de 6 % entre 50 et 59 ans à 13 % entre 70 et 75 ans<sup>[8]</sup>. On peut s'attendre à un rendement moitié moindre chez les femmes<sup>[9]</sup>. Il n'est donc pas raisonnable, en dehors de contexte familial particulier (cf infra), de faire une coloscopie pour rechercher une tumeur du côlon avant 45-50 ans. Enfin, certains contextes cliniques contre-indiquent le geste.

**Contre-indications à la coloscopie**  
 – **Générales (relatives) :** *insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère, infarctus du myocarde récent, troubles de l'hémostase, traitements antiagrégants et anticoagulants.*  
 – **Locales (absolues) :** *suspicion de perforation, de fistule ou de sigmoïdite diverticulaire. En cas de suspicion d'occlusion, préparation exclusivement par voie basse et examen seulement si indispensable après un lavement opaque ou si décision de traitement endoscopique.*

### ● Rectorragies

Les rectorragies de faible abondance, accompagnant les selles, sont habituellement de cause anorectale bénigne (hémorroïdes thrombosées, proctites, anite simple, fissure, prolapsus rectal), plus rarement d'un cancer de l'anus. Elles sont révélatrices dans 30 % des cas de cancer, plus souvent rectosigmoïdien ou colique gauche, et peuvent être dues à de gros polypes. D'autres causes sont possibles (rectites, notamment). L'inspection de la marge anale, un toucher rectal et une rectosigmoïdoscopie sont toujours nécessaires. Une coloscopie est indiquée après 50 ans, ou en cas de lésions rectosigmoïdiennes (adénomes, rectite par exemple).

Les rectorragies abondantes (et les melena, plus rarement de cause basse) indiquent, après vérification

de l'absence de cause haute (ulcère duodénal notamment), une coloscopie en urgence qui peut permettre le diagnostic et, parfois, le traitement de la lésion causale (angiodysplasie, diverticule hémorragique plus rarement que tumeur maligne ou bénigne).

### ● Test Hemocult® positif

En raison de sa faible sensibilité (50 % pour les cancers et les gros polypes), ce test ne doit pas être utilisé à l'échelon individuel (autant tirer à pile ou face). Quand il est employé dans le cadre de dépistage de masse, chez des personnes de plus de 45 ans, et se révèle positif, il indique formellement la réalisation d'une coloscopie.

### ● Anémie par carence martiale<sup>[4]</sup>

Les anémies microcytaires chroniques sont le plus souvent de cause gynécologique chez la femme avant la ménopause. Dans tous les autres cas, cette situation indique la réalisation d'une endoscopie haute avec biopsies duodénales et gastriques, et d'une coloscopie. L'anémie microcytaire est la principale circonstance de découverte des cancers du côlon droit. Chez la femme avant la ménopause, lorsque l'abondance des règles ne semble pas l'expliquer, l'endoscopie haute avec biopsies est indiquée, mais plus rarement la coloscopie (sauf s'il existe des symptômes associés : amaigrissement, diarrhée, etc).

### ● Surveillance après résection de polypes ou de cancer

Le rôle de la coloscopie est de rechercher des lésions synchrones ou métachrones, polypes ou nouveaux cancers. Les données sont suffisantes pour que des recommandations simples aient pu être établies. Des recommandations identiques à celles proposées pour les gros adénomes peuvent être adoptées après exérèse d'un cancer. Une coloscopie postopératoire précoce doit être faite si le côlon n'avait pu être examiné en totalité (occlusion, sténose non franchissable, etc).

**Indications de la coloscopie**

- Rectorragies.
- Melena sans cause digestive haute.
- Test Hémocult® positif.
- Anémie par carence martiale.
- Surveillance après résection de polypes ou de cancer.
- Recherche d'un cancer primitif.
- Diagnostic de masses abdominales.
- Recherche d'une porte d'entrée (abcès du foie, septicémie, endocardites).
- Recherche de tumeurs proximales après détection d'un adénome rectal.
- Troubles fonctionnels intestinaux et douleurs abdominales chroniques après 50 ans.
- Suspicion de maladie inflammatoire de l'intestin.
- Surveillance de maladie inflammatoire de l'intestin.
- Diarrhée aiguë ou chronique inexplicée.
- Dépistage des tumeurs chez les personnes à risque élevé ou très élevé.
- Exérèse endoscopique de tumeurs coliques.
- Dilatation de sténoses.
- Coloaspiration et détorsion de volvulus sigmoïdien.
- Désobstruction et pose de prothèse.
- Traitement de lésions vasculaires et hémorragiques.
- Extraction de corps étrangers.
- Localisation peropératoire de lésions inapparentes au chirurgien.

- **Recherche d'un cancer primitif**

La coloscopie est indiquée lorsqu'il existe des symptômes d'orientation, ou que l'histologie de la métastase (adénocarcinome lieberkuhnien) oriente vers l'origine colique. Lorsque l'état général est conservé, le pronostic des métastases hépatiques du cancer du côlon est meilleur lorsque la tumeur n'est pas laissée en place. De plus, l'information est importante pour le dépistage familial.

- **Diagnostic de tumeurs abdominales**

En cas de masse, la coloscopie est, sauf symptomatologie intestinale d'accompagnement, un examen de seconde intention après l'échographie ou le scanner.

- **Recherche d'une porte d'entrée infectieuse**

Des lésions coliques (diverticulite, tumeurs infectées) sont la porte d'entrée fréquente d'abcès du foie, de septicémies et d'endocardites (notamment à *Streptococcus bovis*). Elles peuvent être également responsables (surtout pour les cancers) d'une fièvre prolongée inexplicée.

- **Troubles fonctionnels intestinaux**

Les recommandations établies par L'Andem en 1996<sup>[1]</sup> restent tout à fait valables pour les raisons

**Recommandations pour la surveillance après résection de tumeurs colorectales**<sup>[1]</sup>

- La découverte de polypes hyperplasiques n'est pas, en soi, une indication à une coloscopie totale, soit de complément (si l'examen initial était une rectoscopie ou une rectosigmoidoscopie), soit de surveillance.
- Après la résection d'un adénome sessile de plus de 2 cm ou d'adénomes multiples (plus de cinq adénomes), une ou parfois plusieurs coloscopies supplémentaires peuvent être nécessaires pour s'assurer que leur résection a été complète.
- Surveillance après polypectomie.
- En dehors des syndromes de Lynch, de la polypose adénomateuse familiale et des polypes dégénérés :
  - la présence d'un petit adénome (< 1 cm) tubuleux unique, chez les malades à risque moyen de cancer colorectal, n'élevant pas le risque de cancer colorectal, la surveillance ultérieure ne doit pas être différente de celle de la population générale. Il est recommandé de faire une coloscopie totale de contrôle à 3 ans chez les malades avec un adénome unique de plus de 1 cm ou comportant des éléments vilieux, ou chez les patients ayant au moins deux adénomes, à condition que la coloscopie totale initiale ait été de bonne qualité. Les intervalles ultérieurs de surveillance par coloscopie totale après un examen négatif à 3 ans sont de 5 ans ;
  - la présence d'une dysplasie sévère ou de haut grade (polype non dégénéré) dans un polype réséqué en totalité ne modifie pas les recommandations de surveillance précédentes. La surveillance doit être interrompue quand il apparaît improbable que continuer la surveillance prolongera l'espérance de vie.
  - En cas de syndrome de Lynch, après résection d'un ou plusieurs adénomes, la surveillance par coloscopie totale doit être annuelle, à vie.

exposées dans l'introduction : « Le diagnostic de troubles fonctionnels intestinaux est clinique. Une exploration morphologique du côlon n'est pas nécessaire chez tous les patients consultant pour des symptômes évoquant des troubles fonctionnels intestinaux. Une première exploration morphologique du côlon est justifiée si les symptômes sont apparus après l'âge de 50 ans. Les malades atteints de troubles fonctionnels intestinaux sont considérés à risque moyen de cancer colorectal (c'est-à-dire celui de la population générale). Il n'y a pas lieu de répéter les explorations morphologiques coliques en l'absence de modification de la symptomatologie clinique. »

- **Maladies inflammatoires de l'intestin**<sup>[11]</sup>

La coloscopie avec iléoscopie et biopsies étagées est nécessaire au diagnostic positif et différentiel des maladies inflammatoires de l'intestin (rectocolite hémorragique et maladie de Crohn). Elle est également utile au diagnostic de gravité, indispensable avant toute décision chirurgicale (sauf contre-indication). Au cours des colites étendues de plus de 10 ans d'évolution, une coloscopie annuelle ou bisannuelle est recommandée pour dépister la survenue d'une dysplasie (et prévenir le cancer du côlon dont le risque est augmenté).

- **Diarrhées aiguës et chroniques inexplicées**<sup>[2]</sup>

En cas de diarrhée aiguë, des explorations sont indiquées en cas de signes de gravité, de syndrome dysentérique complet ou une diarrhée hémorragique, de terrain à risque, ou de persistance des troubles après 3 jours d'évolution. Une coloscopie courte est le plus souvent suffisante, mais doit comporter des biopsies pour examen bactériologique, en plus des examens histologiques habituels.

- **Dépistage des tumeurs colorectales chez les personnes à risque élevé ou très élevé**<sup>[5]</sup>

Les sujets à risque élevé sont les malades ayant des antécédents personnels d'adénome ou de cancer

colorectal, les malades ayant une rectocolite hémorragique étendue ou une maladie de Crohn évoluant depuis plus de 10 ans (cf supra) et les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal. Chez ces dernières, le risque de cancer double quand un parent du premier degré est lui-même atteint de cancer colorectal, et quadruple lorsque ce parent a moins de 45 ans au moment du diagnostic de cancer, ou lorsque deux parents sont atteints. Il est conseillé de faire faire une coloscopie de dépistage à partir de 45 ans, ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas index de cancer lorsque le cas index avait moins de 60 ans, ou si deux parents étaient atteints. Si la coloscopie est normale, elle peut n'être répétée qu'après 5 ans. Lorsque le cancer du cas index a été diagnostiqué après 60 ans, ou en cas de gros adénome, rien n'est conseillé mais « la demande individuelle formulée par un patient doit être appréciée dans le cadre de la relation médecin-malade, en fonction des facteurs de risque »<sup>[5]</sup>.

Les sujets à risque très élevé sont ceux appartenant à des familles de PAF et de HNPCC (ou syndrome de Lynch), tous deux transmis sur le mode autosomique dominant.

En cas de PAF, une rectosigmoidoscopie souple doit être faite à partir de l'âge de 15 ans chez tous les parents du premier degré d'un malade atteint. Si la mutation du gène APC responsable est identifiée, le dépistage est limité aux personnes qui en sont porteuses. Une proctocolectomie préventive est nécessaire chez les personnes atteintes.

En cas de syndrome HNPCC, une coloscopie totale doit être faite tous les 2 ans à partir de l'âge de 25 ans ou 5 ans avant le diagnostic du cas le plus précoce. Si la mutation des gènes de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) responsables est identifiée, le dépistage est limité aux personnes qui en sont porteuses.

- **Indications thérapeutiques**

La coloscopie est le premier moyen d'exérèse des polypes du côlon, qu'on utilise une pince à biopsie ou une pince « chaude » pour les petites lésions, une anse



## ENTÉROSCOPIE

diathermique pour les plus grosses, ou la mucoséctomie pour les lésions planes ou peu surélevées (exérèse à l'anse diathermique précédée d'injections sous-muqueuses pour surélever la lésion).

La coloscopie est utile au traitement d'occlusions basses après que leur diagnostic a été fait sur les clichés d'abdomen sans préparation, éventuellement complétés d'un lavement hydrosoluble ou d'un scanner : détorsion de volvulus sigmoïdien, coloaspiration en cas de syndrome d'Ogilvie, et plus récemment pose d'endoprothèses pour des cancers du haut rectum ou du sigmoïde en occlusion.

Il est possible de dilater (essentiellement avec des ballonnets) des sténoses : postopératoires, ou dans les maladies inflammatoires essentiellement.

La coloscopie est le premier moyen de traitement (en même temps que de diagnostic) des lésions vasculaires et hémorragiques (angiodyplasies spontanées ou radiques, diverticules, hémorragies iatrogéniques), en utilisant l'injection de sérum adrénaliné, l'électro- ou la photocoagulation, la pose de clips hémostatiques.

L'extraction de corps étrangers est souvent possible en coloscopie.

Enfin, la coloscopie peut être nécessaire en peropératoire pour localiser une lésion dont le chirurgien doit faire l'exérèse, notamment quand la coloscopie est utilisée.

### ● Conclusion

Les indications raisonnables de la coloscopie sont nombreuses. Elles se sont enrichies d'indications thérapeutiques. En attendant l'amélioration des performances, encore insuffisantes, de la coloscopie virtuelle, elle reste la technique diagnostique de référence. Son utilisation peut être améliorée : des travaux européens récents<sup>[9, 10]</sup> suggèrent qu'elle reste sous-employée par les médecins généralistes, notamment en cas de rectorragies, et suremployée par les spécialistes, notamment en cas de maladies inflammatoires de l'intestin.

L'exploration de l'intestin grêle par l'endoscopie sans laparotomie a une dizaine d'années. Elle nécessite un opérateur expérimenté, un endoscope spécial particulièrement long, une anesthésie générale et un contrôle radiologique. C'est un examen long, non dépourvu de risque. Elle reste un examen de seconde intention, après une exploration radiologique par transit baryté et/ou entéroscanner. Elle ne permet habituellement pas l'exploration de la totalité de l'intestin grêle mais seulement d'environ 1,5 m de grêle par voie haute et de 0,5 à 1 m par voie basse.

Sa principale indication est la recherche de la cause de saignements digestifs inexpliqués.

### Indications de l'entéroscopie

- Saignement digestif inexpliqué :
  - anémie microcytaire ;
  - hémorragie basse.
- Anomalie radiologique localisée de l'intestin grêle.
- Diarrhée chronique et/ou malabsorption inexpliquée.
- Lésions de l'intestin grêle liées aux AINS.
- Tumeurs de l'intestin grêle.
- Indications thérapeutiques.

### ● Saignements digestifs inexpliqués

L'entéroscopie permet de découvrir une ou plusieurs lésion(s) causale(s) dans 30-70 % des malades explorés pour une anémie ferriprive ou une hémorragie basse inexpliquées<sup>[4, 7]</sup>. Dans la moitié des cas, il s'agit cependant d'une lésion accessible aux endoscopies classiques (gastroscopie, coloscopie) et

méconnue lors du premier examen. Les principales lésions découvertes sont les angiodyplasies de l'intestin grêle, plus rarement des tumeurs. L'entéroscopie ne doit être donc proposée qu'après s'être assuré de la qualité des examens initiaux.

### ● Anomalies localisées de l'intestin grêle

En cas de sténose localisée essentiellement iléale, l'entéroscopie est indiquée pour voir et biopsier la sténose et aider à son diagnostic (maladie de Crohn, tumeur, tuberculose...) lorsque les techniques classiques ne le permettaient pas.

### ● Diarrhée chronique et malabsorption inexpliquées

Les indications sont rares : maladie cœliaque résistant au régime sans gluten, diarrhées inexpliquées chez les malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, etc.

### ● Lésions de l'intestin grêle dues AINS

Les AINS peuvent causer des lésions de l'intestin grêle, responsables d'anémies ferriprives, de pertes protéiques, de diarrhée et de douleurs abdominales. Il peut s'agir d'ulcérations et de sténoses (diaphragmes) très difficiles à démontrer radiologiquement. En cas de symptômes inexpliqués et résistant à l'arrêt du traitement (ou lorsque celui-ci est jugé indispensable), l'entéroscopie est indiquée.

### ● Tumeurs de l'intestin grêle

L'entéroscopie peut être indiquée dans le diagnostic des tumeurs jéjunales et de l'iléon distal. Elle est très utile dans le syndrome de Peutz-Jeghers (où l'intestin grêle est l'organe le plus atteint) et la PAF.

### ● Indications thérapeutiques

Les lésions vasculaires de l'intestin grêle peuvent être traitées par électrocoagulation bipolaire ou photocoagulation. L'exérèse de tumeurs polypoides, des dilatations, la pose de jéjunostomie sont également possibles.

Alexandre Pariente : Praticien hospitalier, ancien chef de clinique-assistant.  
 Philippe Berthelemy : Praticien hospitalier, ancien chef de clinique-assistant.  
 Ramuntxo Arotçarena : Assistant des Hôpitaux, ancien chef de clinique-assistant.  
 Unité d'hépatogastroentérologie, centre hospitalier, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente, P Berthelemy et R Arotçarena.

Quelles sont les indications rationnelles de la coloscopie et de l'entéroscopie ?

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0353, 2001, 3 p

## RÉFÉRENCES

[1] Andem. Endoscopies digestives basses. Recommandations et références médicales. *Gastroentérol Clin Biol* 1996 ; 20 : 881-896

[2] Beaugerie L. La démarche diagnostique. In : Rampal P, Beaugerie L, Marteau P, Corthier G éd. Colites infectieuses de l'adulte. Paris : John Libbey Eurotext, 2000 : 217-242

[3] Benhamiche AM. Cancer du côlon : épidémiologie descriptive et groupes à risque élevé. *Gastroentérol Clin Biol* 1998 ; 22 (suppl) : S3-S11

[4] Bouhnik Y, Nahon S, Landi B. Diagnostic et traitement des saignements digestifs occultes. *Gastroentérol Clin Biol* 2000 ; 24 : 317-323

[5] Conférence de consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Texte long. Texte court. *Gastroentérol Clin Biol* 1998 ; 22 : 205-218, 219-226

[6] Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge GD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 169-174

[7] Landi B, Tkoub M, Gaudric M, Guimbaud R, Cervoni JP, Chaussade S et al. Diagnostic yield of push-type enteroscopy in relation to the indication. *Gut* 1998 ; 42 : 421-425

[8] Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G, for the Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 162-168

[9] Minoli G, Meucci G, Bortoli A, Garripoli A, Gullotta R, Leo P et al. The ASGE guidelines for the appropriate use of colonoscopy in an open access system. *Gastrointest Endosc* 2000 ; 52 : 39-44

[10] Vader JP, Pache I, Froelich F, Burnand B, Schneider C, Dubois RW et al. Overuse and underuse of colonoscopy in a European primary care setting. *Gastrointest Endosc* 2000 ; 52 : 593-599

[11] Vahedi K, Bitoun A. Examens morphologiques. In : Rambaud JC éd. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Paris : John Libbey Eurotext, 1999 : 71-86

# RECTOSIGMOÏDOSCOPIE SOUPLE

A PARIENTE

**L**a rectosigmoïdoscopie souple est faite à l'aide d'un endoscope souple de 60 cm qui permet d'examiner, après une préparation simple, sans anesthésie, le rectum et le sigmoïde (en totalité ou en partie), et parfois le côlon gauche.

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

- Dépistage des tumeurs chez les sujets asymptomatiques : l'indication est discutée (cf chapitre « Cancers du côlon »).
- Rectorragies isolées chez des sujets de moins de 40 ans à risque moyen de cancer du côlon (une anémie et un test Hémocult® positif indiquent une coloscopie totale).
- Diarrhée aiguë évoquant une colite infectieuse ou parasitaire, suspicion de colite pseudomembraneuse (les lésions rectosigmoïdiennes sont quasi constantes).
- Surveillance d'une localisation basse d'une maladie inflammatoire intestinale, du moignon rectal, ou encore du réservoir iléal ou colique postcolectomie, d'une anastomose colorectale distale.
- Réduction d'un volvulus du sigmoïde.
- Complément (indispensable) d'un lavement baryté lorsque la coloscopie est impossible ou refusée.

## CONTRE-INDICATIONS

- Suspicion de sigmoïdite diverticulaire, de péritonite ou de perforation viscérale.
- Hypertonie vagale dangereuse (cardiopathie instable par exemple).

## DÉROULEMENT

- Information et consentement du malade.
- Préparation par un ou deux lavements évacuateurs (type Normacol®) dans les 2 heures précédant l'examen (inutile en cas de diarrhée aiguë).
- Antibio prophylaxie en cas de risque d'endocardite chez les malades porteurs de prothèses et chez les immunodéprimés.
- Malade en décubitus latéral gauche. Inspection de la marge anale, déplissement des plis radiés, palpation de la région périanale et périnéale, puis

toucher (doigtier, lubrifiant) doux pour obtenir la décontraction du sphincter anal. Introduction de l'endoscope lubrifié puis progression sous contrôle de la vue, avec peu d'insufflation, en sachant s'arrêter en cas de douleur.

- Il est possible de réaliser les mêmes prélèvements et gestes thérapeutiques qu'en coloscopie (cf chapitre « Coloscopie »).
- Prévention de l'endocardite bactérienne (cf chapitre « Coloscopie »).

## COMPLICATIONS

- Ce sont les mêmes que celles de la coloscopie, avec une prévalence probablement plus faible (perforations : 0,01 % ; hémorragies : 0,01 à 0,15 %).
  - En cas de biopsie, le malade doit être prévenu de la possibilité de rectorragies minimes et brèves.
- Cotation : K 30, soit 378 F.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Rectosigmoïdoscopie souple. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0345, 1998, 1 p

# SPHINCTÉROTOMIE ENDOSCOPIQUE

A PARIENTE

**C**ette technique, décrite depuis un peu plus de 20 ans, reste, pour des raisons de difficulté d'apprentissage et de nécessité d'un matériel spécifique varié et coûteux, réservée à des centres ayant un débit suffisant.

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

Les principales indications sont : le traitement de la lithiase cholédocienne, la mise en place d'une prothèse pour obstacle néoplasique, le traitement des sténoses bénignes.

## CONTRE-INDICATIONS

Ce sont les troubles de l'hémostase, les traitements anticoagulants ou antiagrégants, l'hypertension portale (relative).

## DÉROULEMENT

- Réalisation d'une cholangiographie rétrograde et d'une antibioprophylaxie.
- Remplacement du cathéter d'injection par le sphinctérotome (changement sur fil-guide ou non), si le sphinctérotome n'a pas été utilisé d'emblée.

Contrôle radiographique de la position intracholédocienne du sphinctérotome, puis retrait progressif jusqu'à ce que le fil de coupe se trouve à cheval sur l'orifice papillaire. Mise en tension douce du fil de coupe, puis sphinctérotomie à l'aide d'un courant coagulation-section.

– En cas de lithiase cholédocienne, extraction des calculs à l'aide d'un cathéter à ballonnet ou d'une sonde à panier (Dormia), éventuellement après fracture du calcul (lithotritie) s'il est trop gros. Un drain nasobiliaire peut être mis en place, dans les rares cas où l'évacuation totale des calculs est incertaine.

– En cas de sténose, franchissement de la sténose avec un fil-guide, puis dilatation et pose d'endoprothèse.

Les principaux facteurs de risque de complication sont : l'indication pour dysfonctionnement Oddien (22 % de complications contre 5 % en cas de lithiase postcholécystectomie), la présence d'une cirrhose, la difficulté de cathétérisme de la voie biliaire, la nécessité d'une précoupe et la moindre expérience de l'opérateur.

Une sténose de la sphinctérotomie se produit secondairement, dans 5 à 10 % des cas, et peut être responsable de récurrence calculueuse, de cholestase, voire de pancréatite obstructive.

Le risque de cholécystite aiguë sur vésicule lithiasique laissée en place, après sphinctérotomie efficace, est d'environ 10 %.

## COMPLICATIONS

Les complications précoces surviennent dans 10 % des cas : pancréatite aiguë (5 %) ; hémorragie (2 %) ; angiocholite (1 %) ; cholécystite (0,5 %) ; perforation (0,3 %) ; autres (1 %), avec une mortalité de 0,5 %.

## RÉSULTATS

Le taux de succès dans le traitement de la lithiase cholédocienne est de 90 % environ.

Cotation : en 1998, KC 150, soit 1 920 F.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Sphinctérotomie endoscopique. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0342, 1998, 1 p*

## RÉFÉRENCES

- [1] Sautereau D. Complications de la sphinctérotomie endoscopique. (Analyse commentée d'une étude multicentrique prospective nord-américaine portant sur 2 347 malades). *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 242-244

# TOMODENSITOMÉTRIE (SCANOGRAPHIE, SCANNER) ET IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

A PARIENTE

## PRINCIPES GÉNÉRAUX

### ● Scanner

Il utilise des rayons X, et permet de réaliser des coupes axiales transverses de 1 à 10 mm d'épaisseur, avec une résolution en densité élevée. L'image est caractérisée par sa densité. Les nouveaux scanners, dits spirales, permettent une acquisition en volume d'une région anatomique au cours d'une seule apnée, réduisant les artefacts respiratoires, améliorant les performances après injection de contraste intraveineux et permettant des reconstructions en deux et (éventuellement) en trois dimensions. Des logiciels de navigation dans l'image ont permis le développement récent de techniques d'endoscopie virtuelle. Le scanner peut permettre des biopsies dirigées et des gestes thérapeutiques (alcoolisations, destructions de tumeurs).

### ● Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique non irradiante. Elle permet l'acquisition directe de coupes dans les trois plans de l'espace. Les caractéristiques des images sont décrites en terme d'intensité du signal (on dit qu'une lésion est hyperintense ou hypo-intense). Les facteurs déterminant l'intensité du signal sont, hélas, beaucoup plus complexes que ceux qui régissent la densité au scanner, et difficiles à schématiser. Deux séquences basales, T1 et T2, sont complétées, selon les cas, par des séquences complémentaires (écho de gradient, saturation des graisses, bili-IRM, angio-IRM, etc) et par des séquences après injection de produit de contraste (gadolinium [vasculaire], particules de ferriite [tissulaire], etc).

La relative lenteur des coupes (par rapport au scanner) explique le risque accru d'artefacts liés à la respiration, à la circulation du sang ou au péristaltisme intestinal.

### ● Conduite de l'examen

La demande doit être circonscrite, la conduite de l'examen pouvant varier considérablement en fonction de l'indication. Scanner et IRM sont habituellement des examens de seconde intention (le plus souvent après une échographie). Bien que leurs indications respectives soient encore discutées et puissent dépendre de la disponibilité des machines et des opérateurs, l'IRM n'est déjà plus un examen de troisième intention et doit être demandé directement après l'échographie, dans certaines circonstances.

## CONTRE-INDICATIONS

### ● Contre-indications du scanner

- Allergie à l'iode (si l'examen est indispensable, il faut assurer une préparation antiallergique et des conditions de surveillance renforcée).
- Insuffisance rénale ou facteurs de risques d'insuffisance rénale (déshydratation, hypovolémie, diabète, insuffisance rénale).
- Non-coopération (examen sous anesthésie si nécessaire).
- Obésité majeure.

### ● Contre-indications de l'IRM

- Stimulateurs cardiaques.
- Clips neurochirurgicaux de moins d'1 mois ou de plus de 10 ans.
- Corps étrangers métalliques intra-orbitaires connus ou suspectés (polisseurs sur métaux...).
- Certaines prothèses valvulaires très anciennes et certaines prothèses cochléaires.
- Obésité majeure (l'anneau est plus petit que celui du scanner).
- Non-coopération (sédation, voire anesthésie possibles, si l'examen est essentiel) et claustrophobie sont des contre-indications relatives.

Le malade doit être également prévenu du bruit important engendré par la machine.

## INDICATIONS

### ● Tumeurs du foie

#### Tumeurs supposées bénignes

Devant une **image kystique**, l'échographie est habituellement suffisante au diagnostic de kyste biliaire. En cas de doute, avec un kyste hydatique ou une tumeur pseudokystique, le scanner est utile (calcifications, doisons, vésicules filles, étude de la paroi).

En cas de **suspicion d'angiome**, l'échographie est habituellement suffisante en cas de lésion typique (hyperéchogène homogène), généralement de petite taille, chez un malade asymptomatique et sans antécédent tumoral. Dans les autres cas, l'IRM est nécessaire : l'angiome y a, en effet, un comportement quasi spécifique pour une tumeur pleine (hyperintensité T2 persistant après répétition des échos).

En cas de **suspicion de tumeur hépatocytaire bénigne**, l'échographie est insuffisante. Les performances de l'IRM avec injection de gadolinium sont supérieures à celles du scanner, notamment pour la mise en évidence de l'étoile fibrovasculaire qui centre les hyperplasies nodulaires focales, seul signe spécifique du diagnostic différentiel avec l'adénome hépatocytaire.

#### Tumeurs supposées malignes

En cas de **suspicion de carcinome hépatocellulaire**, après l'échographie, l'IRM avec injection de gadolinium a d'autant plus d'intérêt que la tumeur est petite et supposée unique. Elle permet en effet la meilleure approche du diagnostic différentiel entre nodule de régénération et nodule tumoral. C'est le meilleur outil de caractérisation lésionnelle. En revanche, on ne connaît pas actuellement le meilleur outil du bilan d'extension intrahépatique (IRM, IRM avec ferriite, scanner après injection intra-artérielle hépatique de lipiodol ?).

En cas de **suspicion de métastase**, le scanner avec injection d'iode est le meilleur choix, après l'échographie. Il faut disposer de clichés précoces après injection (temps artériel) pour mettre en évidence l'anneau hypervasculaire caractéristique et ne pas rater des lésions (risque d'effacement secondaire).

### ● Suspicion d'abcès du foie

L'échographie peut être suffisante (et complétée d'une ponction).

Dans les cas douteux, le scanner avec injection est utile (et aide à la recherche de la porte d'entrée).

### ● Recherche d'obstacle sur les voies biliaires

Le scanner et l'IRM n'ont pas d'intérêt pour le diagnostic de lithiase vésiculaire. (L'échographie est essentielle et permet souvent un diagnostic complet.)

Le scanner n'a qu'exceptionnellement un intérêt diagnostique (visualisation d'un calcul cholédocien au cours d'une pancréatite aiguë par exemple), mais est indispensable au bilan d'extension des tumeurs des voies biliaires et du pancréas.

La cholangiographie-IRM (bili-IRM) permet la visualisation des voies biliaires, sans injection de produit de contraste, opacification rétrograde ou anesthésie. Ses principales limites sont la visualisation de petits calculs dans des voies biliaires peu dilatées et la pathologie ampullaire (où l'échoendoscopie lui est supérieure).

### ● **Pancréatite aiguë**

L'échographie est indispensable pour étudier les voies biliaires. Le scanner fournit des renseignements diagnostiques, pronostiques et permet la détection (et parfois le traitement) des complications.

### ● **Pancréatite chronique**

L'échographie et la radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP) sont les examens de première intention. Le scanner est la meilleure méthode de détection des calcifications et est utile en cas de complications (pour vérifier le caractère avasculaire d'un faux kyste par exemple).

### ● **Tumeurs du pancréas**

À condition d'un examen centré sur le pancréas, avec des clichés précoces (artériels) et tardifs après injection, le scanner hélicoïdal est un excellent examen pour le diagnostic positif et différentiel des tumeurs du pancréas, et leur bilan d'extension. Un scanner normal n'élimine cependant pas un cancer du pancréas.

### ● **Tumeurs de l'œsophage et de l'estomac**

Le scanner est indispensable au bilan d'extension des cancers de l'œsophage. L'échographie peut suffire, si les conditions techniques sont bonnes, au bilan d'extension des cancers de l'estomac.

### ● **Pathologie de l'intestin grêle (maladie de Crohn, tumeurs essentiellement)**

À condition d'une réplétion soigneuse par un produit de contraste dilué ou de l'eau (bue en grande quantité avant l'examen), le scanner (entéroscanner) est un excellent moyen d'exploration de l'intestin grêle, avec, sur le transit du grêle, l'avantage de voir la paroi et le mésentère et l'inconvénient d'un repérage (un peu) plus difficile.

### ● **Pathologie du côlon**

Le scanner est très utile au diagnostic de sigmoïdite (et à la recherche d'un abcès), des cancers

en occlusion (plus efficace que le lavement opaque classique).

### ● **Appendicite de diagnostic difficile**

Le scanner peut être très utile chez l'adulte, surtout en cas de surcharge pondérale.

### ● **Bilan d'extension des cancers digestifs**

En France, l'échographie est considérée comme l'examen de première intention. Le scanner a l'avantage d'images plus reproductibles, utiles pour la surveillance de lésions sous traitement. L'IRM (dont la sensibilité n'est pas supérieure) a une meilleure valeur de caractérisation pour les images douteuses.

### ● **Abdomens aigus**

Le scanner a une valeur considérable dans les abdomens aigus de diagnostic difficile.

### ● **Pathologie vasculaire abdominale (anévrismes aortiques, sténoses, thromboses portales, ischémie intestinale)**

Si l'échographie avec doppler n'est pas suffisante, l'angioscanner est très utile.

L'angio-IRM est une alternative intéressante pour l'examen des gros troncs. La détection des obstructions artérielles distales n'est pas possible.

### ● **Abcès, tumeurs abdominales**

Le scanner complète habituellement les données de l'échographie (qui lui est souvent supérieure pour le diagnostic topographique).

### ● **Adénopathies, pathologie rétro-péritonéale**

Le scanner est extrêmement utile et mieux adapté que l'IRM.

### ● **Pathologie du mésentère, de l'épiploon et du péritoine**

Le scanner est très utile, sauf pour les maladies du péritoine où ses performances restent limitées (mais il fournit des informations importantes sur l'atteinte éventuelle d'autres organes abdominaux).

### ● **Pathologie de la paroi**

Le scanner peut être très utile dans des cas particuliers (hernies atypiques, hématomes, tumeurs).

### ● **Traumatismes abdominaux**

Le scanner est indiqué en cas de suspicion de lésion du foie, de la rate, du pancréas, du mésentère en première intention ou après l'échographie.

### ● **Maladies de la rate**

Le scanner n'apporte que des informations limitées après l'échographie, sauf pour la pathologie vasculaire où il est très utile.

### ● **Indications pelviennes et périnéales**

Le scanner a des performances diagnostiques inférieures à celles de l'échographie (standard et endovaginale ou endorectale). L'IRM peut être utile.

#### **Erreurs à éviter**

- ✓ **Demander un scanner chaque fois qu'une échographie montre une lésion du foie.**
- ✓ **Ne pas discuter avec le radiologue avant l'examen dans un cas présumé difficile.**
- ✓ **Penser que la technique d'un scanner ou d'une IRM est toujours la même (elle doit varier considérablement en fonction de l'indication).**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Tomodensitométrie (scanographie, scanner) et imagerie par résonance magnétique. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0352, 1998, 2 p*

## R É F É R E N C E S

[1] Asselah T, Ernst O, L'Herminé C, Paris JC. Cholangiopancréatographie par IRM. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 320-327

[2] Bruel JM, Pradel J, Taourel P. Qu'attendre de la tomodensitométrie en pathologie gastro-intestinale ? *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 (n°5bis) : B140-B144

[3] Chagnon S, Duvauferrier R. Indications des examens d'imagerie 1997. Collège des enseignants de radiologie de France. *Concours Med* 1997 ; 26 (suppl) : 6-11 et 121-129

[4] Vilgrain V. Quand demander une imagerie par résonance magnétique nucléaire en pathologie hépatique ? *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 (n° 5 bis) : B134-B139

# TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE DES VARICES ŒSOPHAGIENNES

A PARIENTE

**L'**endoscopie permet de traiter les varices œsophagiennes saignant (hémostase), ou ayant saigné (prophylaxie secondaire). Ce traitement n'est pas indiqué, actuellement, pour la prophylaxie primaire (varices n'ayant jamais saigné).

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

- Varices œsophagiennes hémorragiques, quelle que soit la cause de l'hypertension portale responsable.
- Prévention (« secondaire ») de la récurrence hémorragique de varices œsophagiennes.

## CONTRE-INDICATIONS

- Malade non coopérant (anesthésie générale nécessaire).
- Choc non contrôlé.
- Trouble sévère de l'hémostase (par exemple, taux de prothrombine  $\leq 20\%$ , plaquettes  $\leq 30\,000/\text{mL}$ ).

## DÉROULEMENT DE L'EXAMEN

- Malade informé et consentant (ou son entourage, en cas de trouble de conscience).
- Malade à jeun (en cas d'hémorragie active, après évacuation et lavage gastrique à l'aide d'une sonde nasogastrique).
- Sédation consciente et oxygénothérapie, ou anesthésie générale avec intubation (nécessaire en cas d'hémorragie active).
- Monitoring continu des signes vitaux.
- Antibio prophylaxie.
- Endoscopie d'abord diagnostique, vérifiant que les varices sont la seule cause de l'hémorragie, analysant leur taille, leur siège, l'existence d'un saignement actif, de stigmata de saignement récent (clou plaquettaire), de « signes rouges » associés.
- Sclérose endoscopique : injections, à l'aide d'une aiguille rétractable à usage unique, soit d'un

produit sclérosant (Etoxisclérol® à 1 ou 2 %), intra- et paravariqueuses, au voisinage du cardia, soit d'un produit d'embolisation radiologique (Histoacryl®), intravariqueuses.

– Ligature endoscopique : pose de quatre à huit anneaux élastiques sur les varices aspirées à l'aide d'un cylindre placé à l'extrémité de l'endoscope.

Trois à six séances, à un rythme initialement hebdomadaire, sont habituellement nécessaires pour éradiquer les varices œsophagiennes. Après éradication, on réalise habituellement un contrôle endoscopique à 1 mois, 3 mois, puis tous les 6 mois. Si de nouvelles varices apparaissent, elles sont sclérosées ou ligaturées.

## SURVEILLANCE POST-THÉRAPEUTIQUE

- Surveillance continue des signes vitaux et de l'état de conscience.
- Malade laissé à jeun au moins 3 heures après le traitement, puis réalimenté avec un repas mou ou liquide.
- En l'absence de complication, en cas de traitement prophylactique, la sortie peut être autorisée le soir même.
- En cas d'examen en période hémorragique, nécessité d'hospitalisation avec surveillance intensive, et d'une prise en charge thérapeutique complète (maintien de la volémie, prévention ou traitement de l'encéphalopathie, administration de drogues vasopressives, octréotide ou terlipressine notamment).

## LIMITES

Ni la sclérose ni la ligature élastique ne sont efficaces sur les varices gastriques (à l'exception de l'entonnoir cardiaque). Les varices gastriques indiquent

soit des traitements médicamenteux, soit une embolisation endoscopique à l'Histoacryl®, soit des traitements non endoscopiques (shunt chirurgical ou transhépatique).

L'adjonction d'un traitement bêtabloqueur au traitement endoscopique réduit le risque de récurrence hémorragique (lié à la gastropathie de l'hypertension portale notamment).

## COMPLICATIONS

Plus fréquentes en situation d'urgence qu'en situation prophylactique, les complications surviennent plus souvent (sans différence de mortalité) avec la sclérose qu'avec la ligature élastique qui, pour cette raison, tend à devenir le traitement de référence. Les deux techniques peuvent se compléter.

- Hémorragie déclenchée par l'endoscope ou l'aiguille.
  - Pneumopathie d'inhalation, à prévenir.
  - Perforation a minima (épanchement pleural) ou patente (traitement médical).
  - Ulcères œsophagiens, presque constants, plus sévères avec la sclérose, rarement responsables d'hémorragies. Importants, ils font reculer la séance suivante.
  - Fièvre transitoire.
  - Odynophagie transitoire.
  - Sténose iatrogène : elle doit parfois être traitée par dilatation (cette complication est cependant indicative d'un excellent résultat sur les varices).
  - Développement de varices gastriques.
  - Thrombose portale rétrograde.
  - Anomalies transitoires des tests hépatiques.
- Cotation : en 1998, K 50, soit 630 F.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Traitement endoscopique des varices œsophagiennes. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0332, 1998, 1 p

# ABCÈS DU FOIE

A PARIENTE

**L**es abcès du foie sont des suppurations développées dans une cavité hépatique néoformée.

© Elsevier, Paris.

## QUAND PENSER À UN ABCÈS DU FOIE ?

L'association d'une fièvre élevée avec frissons, de douleurs de l'hypocondre droit et d'une altération générale est typique. Ces trois signes peuvent être dissociés.

Des troubles digestifs non spécifiques et des signes respiratoires sont possibles.

Une hépatomégalie douloureuse à la palpation ou à l'ébranlement est présente plus d'une fois sur deux. L'examen clinique général peut renseigner sur la porte d'entrée.

Il existe habituellement une polynucléose neutrophile, une augmentation de la vitesse de sédimentation, une augmentation de la gamma-GT et des phosphatases alcalines, plus souvent qu'un ictère.

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UN ABCÈS DU FOIE ?

L'**échographie** montre initialement une lésion hypodense mal limitée, puis une lésion d'allure plus liquidienne mais hétérogène, avec une paroi plus ou moins épaisse. L'**aspect scanographique** est plus spécifique : lésion arrondie hypodense avec une prise de contraste périphérique exclusive. Des lésions multiples sont observées dans un tiers des cas.

Le ou les **germe(s) responsable(s)** peuvent être isolés des hémocultures et du pus prélevé par ponction sous échographie (*tableau I*). Aucun germe n'est retrouvé dans 10 à 20 % des cas, essentiellement en cas d'antibiothérapie préalable... mais aussi d'abcès amibien ou d'abcès à champignons.

La **cause amibienne** de l'abcès est suspectée sur un antécédent de séjour, parfois lointain, en pays

### Tableau I. – Principaux germes responsables d'abcès du foie.

#### Bacilles à Gram négatif : 50 % des cas

*E coli*  
*Klebsiella*  
*Enterobacter*  
*Proteus*  
*Serratia*  
*Pseudomonas*

#### Germes anaérobies stricts : 50 % des cas

*Bacteroides fragilis*  
*C perfringens*  
*Streptocoques anaérobies*

#### Cocci à Gram positif : 20 % des cas

*Streptocoques A, D, ingroupables*  
*Staphylocoques*

#### Germes rarement responsables

*Brucelles*  
*Salmonelles*  
*Yersinia (surcharge en fer)*  
*Nocardia*  
*Actinomyces*  
*Pasteurelles*  
*Mycobactéries*  
*Champignons (hémopathies)*

Plusieurs germes sont présents dans 10 à 20 % des cas.

d'endémie (un antécédent de dysenterie est plus rare) et confirmée par la **sérologie**.

Il faut essentiellement éliminer une tumeur surinfectée ou un cancer fébrile (métastase ou carcinome hépatocellulaire par la biopsie de la coque au moindre doute) et un kyste hydatique infecté (contexte, aspect morphologique, sérologie). L'infection d'un hématome ou d'un kyste (exceptionnelle) pose le même problème qu'un abcès.

## IL FAUT RECHERCHER LA PORTE D'ENTRÉE

Ce n'est pas indispensable en cas d'abcès amibien (elle est intestinale, souvent asymptomatique). La rectosigmoïdoscopie et un prélèvement pour recherche d'amibes à l'examen direct peuvent être utiles.

Les principales voies de création d'un abcès à pyogènes sont :

- biliaire : le plus souvent angiocholite lithiasique, plus rarement tumeur, sténose postopératoire ou pancréatite (ictère, échographie, échocardiographie, cholangiographie rétrograde) ;

- portale : appendicite, diverticulite, cancer du côlon, cancer de l'estomac, maladie inflammatoire intestinale (maladie de Crohn surtout), foyers postopératoires (clinique, scanner, endoscopie, chirurgie). Une thrombose portale septique (pyléphlébite) est possible ;

- artérielle : endocardite, foyers dentaires, oto-rhino-laryngologiques, urinaires, cutanés, osseux ;

- par contiguïté : cholécystite aiguë ou cancer vésiculaire, abcès sous-phrénique, cancer de l'angle colique droit (scanner, chirurgie).

Une condition générale favorisante est possible : diabète sucré, immunodépression, surcharge en fer (abcès à *Yersinia*), hémopathies et chimiothérapies (abcès à champignons).

## COMMENT TRAITER ?

En cas d'abcès amibien, le **métronidazole** (Flagyl® : 1,5 g/j pendant 10 jours) ou ses dérivés est suffisant. Un traitement amoebicide de contact est nécessaire pour éviter les récurrences à partir de formes végétatives intestinales (Intétrix® : 4 cp/j pendant 10 jours).

La ponction et le drainage percutané ou chirurgical ne sont indiqués qu'en cas de grosse collection menaçant de se rompre, ou de persistance des symptômes malgré le traitement médical. La disparition de la lésion prend plusieurs mois à l'échographie (ce contrôle n'est pas indispensable).

En cas d'abcès à pyogènes, l'**antibiothérapie**, au début probabiliste (amoxicilline + aminoside + imidazolé, ou céphalosporine de troisième

génération + aminoside + imidazolé, ou amoxicilline-acide clavulanique + fluoroquinolone), est ensuite adaptée au(x) germe(s) isolé(s). La durée du traitement est de 2 à 8 semaines. La ponction diagnostique initiale peut être complétée d'un drainage percutané si la collection est volumineuse et/ou menace de se rompre (plèvre, péritoine), ou si la réponse clinique n'est pas rapidement favorable sous traitement médical. La porte d'entrée doit être traitée. La régression des images hépatiques est lente.

#### **Erreurs à éviter**

- ✓ **Donner des antibiotiques avant les prélèvements bactériologiques.**
- ✓ **Ne pas donner de métronidazole à tout abcès du foie (traite à la fois l'amibiase et les Bacteroides).**
- ✓ **Ne pas rechercher et traiter la porte d'entrée.**
- ✓ **Ne pas éliminer une tumeur surinfectée ou un cancer fébrile.**

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Abscès du foie. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0375, 1998, 2 p*

#### R É F É R E N C E S

[1] Hagège H, Chousterman M. Abscès hépatiques à pyogènes. Un pronostic amélioré par les progrès diagnostiques liés à l'imagerie médicale. *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 10 (335) : 21-26



# CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

A PARIENTE

**L**e dépistage de petites lésions chez des malades atteints de cirrhose augmente les possibilités thérapeutiques vis-à-vis du carcinome hépatocellulaire dont l'incidence augmente en France.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire a une incidence croissante en France, estimée à 3 cas pour 10 000 par an (due au moins en partie à une meilleure reconnaissance du vivant du malade).

## ÉTIOLOGIE

En France, le carcinome hépatocellulaire complique huit à neuf fois sur dix une cirrhose, qu'elle soit alcoolique, virale (B ou C), hémochromatose ou d'autre cause, plus rare. Dans 10 à 15 % des cas, la tumeur complique une hépatopathie non cirrhotique ou une porphyrie. Elle survient exceptionnellement sur un foie sain.

En cas de cirrhose, le sexe masculin, un âge supérieur à 50 ans, une insuffisance hépatocellulaire sévère, une infection virale B ou C, une élévation modérée de l'alphafoetoprotéine et l'existence d'une dysplasie hépatocytaire à grandes cellules sont des facteurs indépendants augmentant le risque de carcinome.

## QUAND PENSER À UN CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE ?

Le carcinome hépatocellulaire peut être dépisté au cours de la surveillance d'un malade atteint de cirrhose par la réalisation régulière (tous les 4-6 mois) d'une échographie couplée à un dosage de l'alphafoetoprotéine. L'efficacité de ce dépistage sur le gain en survie n'a cependant pas été démontré. Il est sans doute indiqué chez les malades à haut risque chez lesquels un traitement précoce serait possible (cf infra). Le taux de survenue du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose est d'environ 3 à 5 % par an et pourrait atteindre 25 % à 3 ans chez les malades à très haut risque.

Un carcinome hépatocellulaire peut être découvert à l'occasion de **symptômes** : il est alors habituellement de grande taille et/ou disséminé.

Il peut s'agir de **complications de la cirrhose** sous-jacente que le carcinome révèle une fois sur deux : hémorragie digestive, ascite, infection, ictère. L'existence d'une thrombose portale est toujours suspecte.

Il peut s'agir de **complications directement liées à la tumeur** : douleur, altération générale, fièvre, manifestations paranéoplasiques (polyglobulie, hypercalcémie, hypoglycémie), métastases (poumons, plèvre, os, surrénales), envahissement locorégional (hémopéritoine par rupture tumorale, ictère ou hémobilie par envahissement des voies biliaires, thrombose portale ou sus-hépatique).

## COMMENT DIAGNOSTIQUER LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE ?

L'**échographie** le détecte dans plus de huit cas sur dix sous forme de nodules d'échogénicité variée, toujours très suspects dans un foie cirrhotique. L'existence d'un envahissement veineux (porte ou plus rarement sus-hépatique) est un argument majeur en faveur du diagnostic. La tomodesitométrique, à condition d'un examen avant puis après l'injection intraveineuse rapide de contraste iodé, avec clichés centrés sur la tumeur (angioscanner), montre une tumeur d'hypervascularisation précoce et d'autant plus homogène que la tumeur est petite. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a probablement la meilleure sensibilité. Elle est nécessaire lorsqu'une intervention est décidée.

Les **tests hépatiques** sont exceptionnellement normaux (petit carcinome sur foie sain). En plus des anomalies liées à la cirrhose, il existe souvent une cholestase anictérique et un syndrome inflammatoire. Une « normalité paradoxale » du facteur V peut être observée.

L'**élévation de l'alphafoetoprotéine** sérique est corrélée à la taille et à la différenciation de la tumeur. Ainsi, elle est normale (inférieure à 15 ng/mL) dans 15 % des tumeurs de plus de 5 cm et dans 40 % des tumeurs de moins de 2 cm. Son élévation progressive est très suspecte. Elle peut aussi être élevée en cas de tumeurs germinales et de métastases hépatiques de cancers digestifs notamment. Une élévation mineure est assez fréquente en cas de cirrhose, surtout virale active, sans carcinome détectable. Elle est alors fluctuante. Le risque de survenue ultérieure d'un carcinome hépatocellulaire est probablement augmenté dans ces cas.

La **biopsie hépatique échoguidée** n'est indispensable que si l'alphafoetoprotéine est peu élevée, et seulement si un traitement est envisagé ou lorsque le diagnostic de cirrhose n'est pas fait

(l'existence d'une cirrhose rend le diagnostic de carcinome hépatocellulaire hautement probable devant tout nodule hépatique). Cependant, en raison du risque d'essaimage sur le trajet de l'aiguille, elle est récusée par certaines équipes chirurgicales si une résection ou une transplantation sont envisagées.

## QUEL BILAN D'EXTENSION PROPOSER ?

Un bilan d'extension n'est utile que si un traitement à visée curative (exérèse ou transplantation) est envisagé.

Il comporte la recherche de métastases (radiographie ou scanner thoracique, scanner abdominal, scintigraphie osseuse et éventuellement scanner cérébral) et la recherche de lésions multiples intrahépatiques (IRM ou scanographie 15 jours après injection intra-artérielle de Lipiodol®).

L'évaluation de la fonction hépatique (score de Child-Pugh) et la recherche de varices œsogastriques sont nécessaires.

## PRONOSTIC

Le pronostic est très sévère : globalement, la médiane de survie est inférieure à 3 mois, et la survie à 1 an est de l'ordre de 20 %.

En dehors des métastases, la présence d'une ascite ou d'un ictère et le nombre de lésions ont une valeur péjorative.

En revanche, en cas de petite tumeur et en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire importante, la survie spontanée est de 90 % à 1 an et 10 % à 3 ans.

## TRAITEMENT

### ● En l'absence de métastases décelables

En l'absence de cirrhose, les indications d'**exérèse** sont aussi larges que possible.

En cas de cirrhose, la **transplantation hépatique** doit toujours être discutée en présence d'une petite tumeur unique (inférieure à 5 cm) ou de petites tumeurs peu nombreuses (moins de trois), a fortiori

en cas d'insuffisance hépatique et/ou d'hypertension portale sévère, en l'absence de contre-indications générales (cf chapitre « Transplantation hépatique »).

En cas d'impossibilité, la **résection** est indiquée face à une cirrhose Child A si le sacrifice hépatique n'est pas trop important. Sa mortalité est de 5 à 10 %, et le risque de récurrence est supérieur à 50 % à 3 ans.

L'**alcoolisation percutanée** est généralement possible pour les mêmes tumeurs que celles opérables et le reste, à condition d'une hémostase convenable (taux de prothrombine supérieur à 40 %, plaquettes supérieures à 50 000/ $\mu$ L), chez les malades Child B et même Child C pour certains. La mortalité est très faible. Les principales complications sont l'hémopéritoine et l'essaimage sur le trajet de ponction. Une douleur postinjection est fréquente. Plusieurs séances sont habituellement nécessaires pour obtenir la nécrose d'un nodule tumoral. Une surveillance trimestrielle est maintenue, et une récurrence ou d'éventuels nouveaux nodules sont traités de la même façon. Les résultats sont comparables à ceux de la chirurgie d'exérèse, avec le même risque de récurrence.

#### ● **En cas de métastases et/ou de contre-indications aux traitements précédents**

Seul un traitement palliatif est possible. La place de la chimioembolisation (sauf à titre de préparation préopératoire ou prétransplantation) et des traitements hormonaux (tamoxifène) doit être précisée par des essais.

Des traitements préventifs du carcinome hépatocellulaire, administrables aux malades atteints de cirrhose, sont en cours d'évaluation.

### AUTRES TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES NON KYSTIQUES DU FOIE

Le **carcinome fibrolamellaire** est une tumeur rare, développée sur foie sain, atteignant des sujets plus jeunes, souvent des femmes. Il a une évolution assez lente et peut se calcifier. L'aspect histopathologique est très particulier. Le traitement repose sur l'exérèse ou sur la transplantation en cas de tumeurs multiples.

La **dégénérescence des adénomes hépatocytaires** est possible et justifie leur exérèse.

Le **cholangiocarcinome intrahépatique** peut être histologiquement difficile à différencier d'une métastase. Il représente 10 % des cancers primitifs du foie. Il peut compliquer une malformation congénitale des voies biliaires (dilatation kystique des voies biliaires), une cholangite sclérosante primitive ou une lithiase intrahépatique. La seule chance de guérison est l'exérèse chirurgicale.

L'**hémangioendothéliome épithélioïde** est une tumeur maligne très rare atteignant également l'homme et la femme jeunes, développée à partir des cellules sinusoidales et d'évolution assez lente

#### **Erreurs à ne pas commettre**

- ✓ **Ne pas dépister le carcinome hépatocellulaire chez un malade cirrhotique Child A pouvant bénéficier de traitements à visée curative.**
- ✓ **Éliminer le diagnostic de carcinome hépatocellulaire parce que l'alphafœtoprotéine est normale.**
- ✓ **Négliger une lésion focale chez un malade atteint de cirrhose.**
- ✓ **Faire une biopsie superflue (grosse tumeur sous-capsulaire chez un malade cirrhotique par exemple).**
- ✓ **Émettre un pronostic désespéré à court terme devant un petit carcinome découvert par hasard chez un malade ayant une cirrhose compensée.**

malgré la présence fréquente, dès le diagnostic, de métastases cutanées et pulmonaires.

L'**angiosarcome primitif du foie** est exceptionnel et peut compliquer une exposition passée au thorotrast ou au chlorure de vinyle. La résection est rarement possible et le pronostic extrêmement sombre.

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Carcinome hépatocellulaire. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0387, 1998, 2 p*

### R É F É R E N C E S

[1] Ganne N, Christidis C, Beaugrand M. Où en est-on du dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les malades cirrhotiques ? *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 10 (331) : 24-25

[2] Le Bail B, Bioulac-Sage P, Tran Van, Nhieu J, Zafrani ES. Approche actuelle de la carcinogenèse hépatique. De la cirrhose au carcinome hépatocellulaire. *Ann Pathol* 1995 ; 15 : 332-347

[3] Masliah C. Traitement du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose. *Hepato-Gastro* 1997 ; 4 : 325-340

[4] Rougier P, Ducreux M. Traitements non chirurgicaux des carcinomes hépatocellulaires. *Concours Med* 1997 ; 119 : 1983-1989

# DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE DU FOIE

P CALÈS, F OBERTI, C PILETTE, P LAURET

**D**eux tiers des cirrhoses seraient révélées au stade des complications ; un diagnostic précoce permettrait la mise en œuvre d'un traitement étiologique et une prévention efficace des complications hémorragiques. En présence d'un foie ferme et d'un taux de prothrombine (TP) inférieur à 85 %, le diagnostic de cirrhose peut être confirmé par la présence de varices... ou par la biopsie hépatique.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Le diagnostic de référence de la cirrhose est l'examen histopathologique puisque la définition de la cirrhose est histologique : processus diffus caractérisé par de la fibrose et la transformation de l'architecture normale en nodules d'hépatocytes de structure anormale<sup>[6]</sup>. En fait, le diagnostic doit être envisagé sous plusieurs aspects cliniques car la ponction-biopsie hépatique a ses limites (acceptabilité, vulnérance et faux négatifs) et, la cirrhose étant souvent une maladie latente, le diagnostic doit être évoqué lors de circonstances cliniques très variées. Dans cette mise au point, l'accent sera mis sur les éléments de diagnostic précoce de la cirrhose et les signes ayant la meilleure valeur informationnelle.

## CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Le diagnostic est souvent tardif ou méconnu. La cirrhose est une affection qui au début est souvent peu ou pas symptomatique. Les signes cliniques précoces sont soit fréquents mais aspécifiques soit plutôt spécifiques du foie mais assez rares (tableau I)<sup>[6]</sup>. Ceci explique que la cirrhose soit souvent diagnostiquée au stade des complications. **Parmi les cirrhoses connues, deux sur trois seraient révélées au stade de complications.** De même, parmi les complications de la cirrhose, l'hémorragie digestive révélerait la cirrhose une fois sur trois<sup>[3]</sup> et le carcinome hépatocellulaire une fois sur deux<sup>[2]</sup>. Dans une étude danoise autopsique, on notait 4,5 % de cirrhoses mais un tiers d'entre elles étaient méconnues<sup>[7]</sup>.

Au stade des complications, s'il est alors relativement aisé de faire le diagnostic, le clinicien a

**Tableau I. – Signes cliniques précoces (%) au cours des cirrhoses alcoolique et virale C<sup>[6]</sup>.**

	Alcool	Virus C
Asthénie, dyspepsie	80	30
Douleurs abdominales	25	30
Diminution de la libido	60	rare
Ictère	20	10
Prurit	rare	rare
Fièvre	5-10	rare
Cédèmes	50	20-30
Hémorragie digestive	25	10-20
Pigmentation	25	rare
Angiomes stellaires	50	30
Dupuytren	10-30	rare
Gynécomastie	20-30	rare
Hépatomégalie	90	50
Splénomégalie	20	50

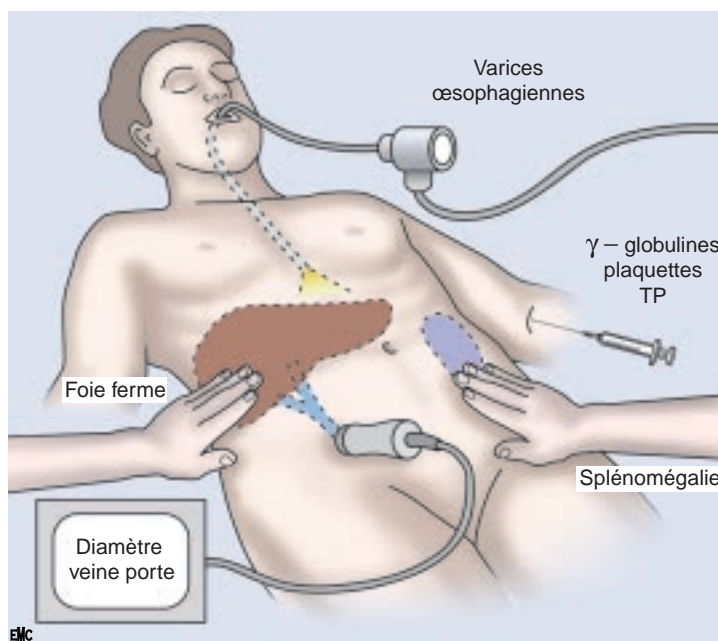
le sentiment d'être sollicité un peu tard. Mais il est possible de faire un diagnostic précoce de la cirrhose (fig 1).

## DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA CIRRHOSE

La question qui se pose au clinicien est double : quand et comment diagnostiquer précocement une cirrhose ? Quand ? Le plus tôt possible, le mieux étant même avant le stade de cirrhose. Comment ? Par les moyens les plus simples en terme d'acceptabilité. Toutefois, il est possible d'individualiser dans la population générale des populations à risque selon deux approches :

- d'après l'identification de la cause principalement, en premier lieu l'alcoolisme et les populations à risque d'hépatite virale : transfusions, toxicomanies... ;

- selon une découverte « fortuite » d'une anomalie clinique ou biologique hépatique à l'occasion d'un bilan de santé ou pratiqué pour une autre raison. En effet, la plupart des maladies chroniques du foie, surtout celles s'accompagnant d'une cytololyse sont susceptibles d'évoluer vers une



**1** Signes ayant la meilleure performance diagnostique indépendante pour la cirrhose. TP : taux de prothrombine.

cirrhose. En pratique, entrent dans ce cadre les augmentations chroniques des transaminases sériques supérieures à 1,5 fois la limite supérieure de la normale.

## MOYENS DIAGNOSTIQUES

### ● Moyens non invasifs

#### Clinique

Les signes cliniques de la cirrhose sont la conséquence des modifications morphologiques du foie, de l'insuffisance hépatique et de l'hypertension portale (tableau II).

L'hépatomégalie est un terme consacré par l'usage ; en fait, le foie n'est pas toujours hypertrophié mais ce qui est caractéristique est sa consistance ferme et son bord inférieur tranchant.

L'insuffisance hépatique peut se manifester par un ictère, une encéphalopathie hépatique (astérisis, confusion), des troubles endocriniens (aménorrhée, impuissance) ou des troubles cutanés en particulier au niveau des mains qui sont intéressants car adaptés au dépistage. Ainsi, la présence d'angiome stellaire ou d'érythrose palmaire ou d'une pigmentation des chevilles a une sensibilité supérieure ou égale à 50 % (présente dans 50 % des cirrhoses) et une spécificité supérieure ou égale à 85 % (en leur présence, la probabilité de cirrhose est de 85 %) pour la cirrhose [1].

L'hypertension portale se manifeste par une ascite, une circulation veineuse collatérale abdominale et une splénomégalie.

La reproductibilité de ces signes, évaluée par la concordance interobservateurs, était satisfaisante pour la splénomégalie, les angiomes stellaires mais controversée pour l'hépatomégalie [18, 5].

La performance diagnostique (c'est-à-dire le pourcentage de malades bien classés ou la somme des vrais positifs et des vrais négatifs) de ces signes a été testée dans un groupe de malades alcooliques avec ou sans hépatopathie. Parmi les signes ne témoignant pas d'une décompensation, les signes suivants avaient une valeur significative pour le diagnostic de cirrhose : splénomégalie, angiomes stellaires, circulation collatérale abdominale, ictère, et les modifications du foie, les trois premiers étant les plus informatifs car ayant une valeur diagnostique indépendante des autres [5] (c'est-à-dire que chacun

**Tableau II. – Signes cliniques évocateurs de cirrhose.**

Hépatomégalie  
Angiome stellaire  
Érythrose palmaire  
Aménorrhée  
Impuissance, gynécomastie  
Ictère  
Encéphalopathie hépatique  
Ascite  
Hémorragie digestive  
Circulation collatérale abdominale  
Splénomégalie

**Tableau III. – Signes biologiques sanguins évocateurs de cirrhose.**

Hypoalbuminémie  
Hypergammaglobulinémie  
Bloc  $\beta$ - $\gamma$ -globulines  
Anémie ou thrombopénie ou neutropénie ou pancytopenie  
Urémie diminuée  
Hypocholestérolémie  
Baisse du taux de prothrombine

des trois signes contribue à la performance diagnostique, l'apport des autres signes étant non significatif). **Dans une population de malades avec hépatopathie chronique (définie par des transaminases supérieures à deux fois la limite supérieure de la normale depuis plus de 6 mois) de causes diverses, les signes suivants avaient une valeur diagnostique significative pour la cirrhose : âge supérieur à 50 ans, foie ferme, splénomégalie (longueur splénique supérieure à 13 cm), présence d'angiomes stellaires et/ou d'érythrose palmaire** [18].

#### Biologie

De très nombreuses anomalies biologiques ont été décrites au cours de la cirrhose dont les plus communes sont rapportées dans le tableau III. Parmi les tests hépatiques conventionnels, une valeur diagnostique significative était observée dans une étude pour les tests sanguins suivants : albumine, TP, gammaglobulines et nombre de plaquettes [18].

Parmi les tests non conventionnels, il est licite de signaler l'intérêt des marqueurs sériques de fibrose (les plus classiques étant : propeptide du procollagène III [PIIIP], hyaluronate, laminine), le plus performant étant le hyaluronate mais ce test est onéreux (BR 140 soit 252 francs) et non disponible en pratique. Il faut noter que l'apolipoprotéine A I (apo-A I) et l'alpha-2-macroglobuline [2] sont de bons marqueurs de fibrose hépatique et de cirrhose chez les malades alcooliques. **Dans notre expérience, le TP (B20 soit 36 francs) est un marqueur de fibrose aussi performant que le hyaluronate. Contrairement à l'information répandue de normalité supérieure ou égale à 70 %, le TP est en faveur d'une fibrose hépatique chez les sujets avec hépatopathie chronique dès qu'il est inférieur à 92 %** [13].

#### Imagerie radiologique

Tous les examens radiologiques (artériographie, échographie, scanner, imagerie par résonance magnétique) du foie ont une sensibilité qui permet d'évoquer le diagnostic de cirrhose. Toutefois, seul l'intérêt de l'échographie pour le diagnostic de cirrhose est à noter en pratique clinique. Il y a deux catégories de signes qui permettent d'évoquer la cirrhose :

- des signes directs, c'est-à-dire des anomalies morphologiques hépatiques : l'hypertrophie du lobe caudé (segment I), l'hétérogénéité diffuse du parenchyme et la surface nodulaire diffuse ;
- les signes d'hypertension portale : ascite (l'échographie permet de détecter une minime

quantité d'ascite insoupçonnée par l'examen clinique), splénomégalie, circulation collatérale et dilatation de la veine porte.

Dans les différentes études réalisées, la valeur informationnelle de cette sémiologie était évaluée de façon controversée notamment pour la sensibilité qui variait de 12,5 à 95 % [2]. La meilleure sensibilité a été observée avec une sémiologie relativement sophistiquée et fastidieuse telle que la mesure de trois dimensions du laube caudé ; de plus, la variabilité interobservateurs de cette sémiologie est perfectible [19]. En revanche, la spécificité de cette sémiologie était généralement excellente [2]. **Dans l'ensemble, il semble que l'échographie permette de bien classer trois malades sur quatre pour le diagnostic de cirrhose.**

L'échographie doppler est un examen potentiellement très intéressant pour le diagnostic de cirrhose vu la multiplicité des anomalies vasculaires. La sensibilité pour le diagnostic de cirrhose est de 66 % et la spécificité de 90 % [2].

#### Endoscopie

**La présence de varices œsophagiennes est un signe assez spécifique de cirrhose dans les pays développés. Ainsi, sa valeur prédictive positive est de 98 % [2] (si un sujet a ce signe, la probabilité de cirrhose est de 98 %).** Il existe une nouvelle sémiologie de l'hypertension portale au cours de la cirrhose, surtout la gastropathie d'hypertension portale ou congestive, dont le principal signe est l'aspect en « mosaïque ». La sensibilité de ce signe varie de 72 à 94 %, et la spécificité est de plus de 90 % pour la cirrhose. L'évaluation des varices œsophagiennes permet de bien classer (performance diagnostique) 88 % des malades avec hépatopathie chronique, et la « mosaïque » gastrique permet un petit gain significatif à 92 % [13]. La performance diagnostique de l'échoendoscopie est inférieure à celle de l'endoscopie. L'endoscopie est pénalisée par son acceptabilité variable, mais elle fait partie du bilan précoce de la cirrhose dans le cadre de la prévention primaire de la rupture de varice.

#### Ensemble des examens cliniques et paracliniques

Nous venons de voir que nombre de signes avaient une bonne spécificité mais une sensibilité médiocre. Il n'y a donc pas d'examen permettant à lui seul le diagnostic de cirrhose. Il est donc licite de recourir à plusieurs examens à la fois. Nous disposons de cinq études.

La **première étude**, française, a été réalisée chez 779 malades alcooliques. La technique statistique utilisée a permis de sélectionner neuf des 50 variables cliniques et biologiques étudiées : ascite, splénomégalie, angiomes stellaires, âge, TP, apo-A 1 et  $\beta$ +  $\gamma$ -globulines. La performance diagnostique (pourcentage de malades bien classés) de ces neuf variables pour la cirrhose était de 93 %, la valeur prédictive positive de 89 % et la valeur prédictive négative de 94 % (si un sujet n'a pas ces signes, la probabilité de ne pas avoir de cirrhose est de 94 %) [15].

La **deuxième étude**, italienne (1984-1985), a été réalisée chez 277 malades avec aspartate

aminotransférase (ASAT) supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale, sans décompensation, ayant tous un examen histologique hépatique [18]. Les signes ayant une valeur diagnostique indépendante étaient : foie ferme, thrombopénie (plaquettes inférieures à 140 G/L), et un diamètre de veine porte supérieur ou égal à 13 mm avec absence de variation respiratoire des vaisseaux portes. Un score établi à partir de ces trois variables permettait une sensibilité de 50 % et une performance diagnostique de 70 % pour la cirrhose.

La **troisième étude**, italienne, a été réalisée chez 412 malades atteints d'hépatopathie compensée à l'aide de 18 variables [11]. À l'aide d'une combinaison de trois variables (surface hépatique irrégulière,  $\gamma$ -globulines supérieures ou égales à 24 g/L, diamètre de la veine porte supérieur ou égal à 14 mm), le pourcentage de malades bien classés était de 70 %.

La **quatrième étude**, également italienne, réalisée chez 114 malades avec alanine-aminotransférase (ALAT) supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale, a individualisé trois variables prédictives indépendantes : nombre de plaquettes diminué, longueur splénique augmentée, et vitesse maximale du flux portal réduite ; la valeur prédictive positive de deux signes était de 98 %, et la valeur prédictive négative des trois signes (tous normaux) était de 96 % [4]. La performance diagnostique de la vitesse maximale du flux portal était de 88 %, prise isolément, et de 95 % en association des deux autres variables. L'échodoppler semblerait donc intéressant, cependant nous n'avons pas retrouvé, dans notre expérience [13], une bonne performance diagnostique pour la vélocimétrie portale, peut-être parce que cet examen est entaché d'une mauvaise concordance interobservateurs.

Dans **notre expérience**, parmi 63 variables cliniques, biologiques, échographiques et endoscopiques testées chez 243 malades avec hépatopathie chronique, trois variables ont une valeur diagnostique indépendante pour la cirrhose, par ordre décroissant : hyaluronate (ou TP), varices œsophagiennes et foie ferme avec une performance diagnostique de 91 % [13]. **Autrement dit, en présence d'un foie ferme et d'un TP inférieur à 85 %, le diagnostic de cirrhose peut être confirmé par la présence de varices... ou par la biopsie hépatique.**

### ● Moyens invasifs

#### Ponction-biopsie hépatique

L'examen histopathologique d'un fragment hépatique, le plus souvent prélevé par ponction-biopsie percutanée est l'examen de référence. D'après le prélèvement, on peut considérer la cirrhose comme :

- certaine en présence d'au moins un nodule régénératif entouré de fibrose ;
- probable en présence d'au moins deux des critères suivants : fragmentation du spécimen, fibrose entourant la plus grande partie du fragment,

#### Synthèse

*La valeur diagnostique indépendante de la thrombopénie et de la splénomégalie est retrouvée dans trois de ces cinq principales études, celle du foie ferme, des gammaglobulines et du diamètre de la veine porte dans deux études. Toutefois ces études ne sont pas comparables car les populations sont différentes et le nombre de variables testées variait de 15 à 63. Il semble possible de bien classer 70 à 95 % des malades avec hépatopathie pour le diagnostic de cirrhose par des moyens non invasifs.*

distorsion du réseau de réticuline, signes de régénération ;

- possible en présence d'une architecture remaniée ou d'une fibrose intralobulaire [18]. Ces derniers critères sont souvent ceux observés sur des fragments prélevés par voie transjugulaire.

Il s'agit d'un examen souvent considéré comme fiable. Mais cette fiabilité peut être prise en défaut pour le diagnostic de cirrhose. Ainsi le taux de faux négatifs des biopsies effectuées à l'aveugle par voie transpariétale ou au cours d'une laparoscopie est en moyenne de 24 % [12]. Le taux de faux négatifs est lié principalement à l'erreur d'échantillonnage (absence de lésion caractéristique dans la zone biopsiée, par exemple le centre d'un grand nodule de régénération) et accessoirement à l'erreur de l'observateur [16]. En effet, une ponction-biopsie hépatique représente 1/200 000 de la masse du foie et ce fragment n'est pas suffisamment représentatif en particulier dans les cirrhoses macronodulaires. Il est à noter que la biopsie chirurgicale a été accusée de faux positifs car l'évaluation de la fibrose pourrait être majorée par le caractère superficiel de la biopsie (proximité de la capsule). Quand le fragment est recueilli par voie transjugulaire, le diagnostic de cirrhose est plus difficile car requérant plus d'expérience. Ainsi, le spécimen hépatique était non fragmenté ou assez long pour un diagnostic chez seulement 64 % des malades avec fibrose ou cirrhose [9]. Cependant, la voie transjugulaire est souvent nécessaire au cours de la cirrhose dans les circonstances suivantes : troubles significatifs de la coagulation (TP inférieur à 50 %, plaquettes inférieures à 70 G/L, allongement du temps de céphaline activé supérieur à 10 secondes), ascite et atrophie. De plus, la mesure d'un gradient de pression hépatique supérieure à 12 mmHg permet de suspecter une cirrhose (différence de pression entre la veine sus-hépatique et la veine porte, cette dernière étant estimée par un cathéter en position bloquée à l'extrémité distale d'une veine hépatique).

La biopsie est-elle indispensable ? Cette question se pose chez tous les patients avec hépatopathie chronique. L'intérêt de la biopsie est double : préciser la cause et l'intensité des lésions en particulier la

présence d'une cirrhose. Certains auteurs pensent qu'elle est nécessaire au diagnostic étiologique puisque, dans une étude réalisée chez des sujets à forte consommation d'alcool, la biopsie révélait que 37 % des hépatopathies n'étaient pas liées à l'alcool [10]. En revanche, dans une étude plus récente, le diagnostic clinique prébiopsique de maladie alcoolique du foie avait une sensibilité de 79 % et une spécificité de 98 %, la référence étant le diagnostic histologique de maladie alcoolique du foie [17]. Mais dans ce cas, la clinique est-elle fiable pour apprécier l'intensité des lésions ? Dans une étude réalisée chez 172 malades avec hépatopathie alcoolique, la sensibilité du diagnostic prébiopsique était globalement de 81 % pour le diagnostic histologique de cirrhose, et de 100 % chez les malades pour lesquels le clinicien se disait certain du diagnostic. Quant à la sensibilité du diagnostic prébiopsique d'hépatite alcoolique, elle était de 91 %. Les auteurs en concluaient que la biopsie était rarement nécessaire pour établir le diagnostic de cirrhose et d'hépatite alcoolique quand le clinicien en était certain [8].

**En définitive, d'un point de vue académique, la biopsie est nécessaire pour prouver le diagnostic de cirrhose. D'un point de vue pragmatique, elle est d'autant plus nécessaire que la maladie est vue précocement et qu'il y a un doute diagnostique sur l'intensité des lésions (degré de fibrose et de distorsion) et sa cause.** Ainsi, la biopsie peut permettre de préciser certaines situations comme, par exemple, une hémochromatose génétique chez un buveur excessif.

#### Laparoscopie

Le diagnostic repose sur l'inspection de la surface du foie qui est nodulaire au cours de la cirrhose. Le taux de faux négatifs est en moyenne de 9 % [14]. Toutefois, la supériorité de l'inspection laparoscopique sur la biopsie guidée par laparoscopie n'a pas été démontrée dans une étude récente [2]. En fait, c'est l'association de l'inspection et de la biopsie guidée au cours d'une laparoscopie qui augmente la sensibilité à 98-100 % [14].

Le caractère invasif de ces examens (morbidité ou inconfort) ainsi que la contrainte d'une hospitalisation sont responsables du désintérêt actuel pour la laparoscopie dans de nombreux centres et de l'inadéquation de la ponction-biopsie du foie au dépistage précoce de la cirrhose.

### UTILITÉ D'UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE CIRRHOSE

Ceci peut être apprécié d'après le traitement de la cause et des complications de la cirrhose.

#### ● Traitement de la cause

**L'abstinence au cours de la cirrhose alcoolique diminue de moitié la mortalité à 5 ans.** Toutefois, il semble que le sevrage soit d'autant plus facile à

obtenir qu'il y a une complication de la cirrhose. Le traitement de la cause est également efficace au cours de l'hémochromatose génétique et des maladies auto-immunes au stade de cirrhose. En revanche, il est difficile d'arrêter la réplication d'un virus responsable d'une cirrhose.

#### ● **Traitement des complications**

Les complications hémorragiques : **il est actuellement bien démontré que l'on peut** diminuer l'incidence de la première hémorragie digestive de la cirrhose par les bêtabloquants. Le risque est maximal au cours des premières années d'évolution de la

cirrhose. L'endoscopie participe donc à la fois au diagnostic précoce de la cirrhose et au traitement préventif.

En revanche, le dépistage du carcinome hépatocellulaire tel qu'il est pratiqué actuellement (échographie et dosage de l'alphafoetoprotéine semestriels) semble peu rentable. Enfin, la connaissance d'une cirrhose permet de diminuer de nombreux risques iatrogènes (par exemple, encéphalopathie hépatique induite par les sédatifs, contre-indication des anti-inflammatoires non stéroïdiens).

## CONCLUSION

La sémiologie de la cirrhose est très riche. Le diagnostic de référence est l'examen histopathologique mais il a des limites. Il semble possible de faire un diagnostic correct de cirrhose chez plus de trois malades avec hépatopathie sur quatre, par des moyens non invasifs, avec quelques signes dont les plus performants semblent être le foie ferme, la splénomégalie, la thrombopénie, l'hypergammaglobulinémie, le TP, les varices œsophagiennes et l'augmentation du diamètre de la veine porte.

*Paul Calès : Praticien hospitalier, professeur des Universités.*

*Frédéric Oberti : Praticien hospitalo-universitaire.*

*Christophe Pilette : Chef de clinique, assistant des Hôpitaux.*

*Service d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier universitaire d'Angers, 4, rue Larrey, 49033 Angers cedex 01, France.*

*Pierre Lauret : Praticien en médecine générale,*

*21, rue Neuve-Belle, 49170 Saint-Georges-sur-Loire, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : P Calès, F Oberti, C Pilette et P Lauret. Diagnostic de la cirrhose du foie.*

*Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0370, 1998, 4 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Bories P, Mirouze D, Bertrand H, Dujois P, Michel H. Diagnostic dermatologique des cirrhoses. Intérêt de l'examen de la peau et des phanères. *Concours Med* 1986 ; 108 : 2494-2498

[2] Calès P, Oberti F. Diagnostic de la cirrhose du foie. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Hépatologie, 7-034-B-10, 1996 : 1-5

[3] Calès P, Pascal JP. Histoire naturelle des varices œsophagiennes au cours de la cirrhose (de la naissance à la rupture). *Gastroenterol Clin Biol* 1988 ; 12 : 245-254

[4] Cioni G, Tincani E, D'Alimonte P, Cristani A, Ventura P, Abbati G et al. Relevance of reduced portal flow velocity, low platelet count and enlarged spleen diameter in the non-invasive diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Eur J Med* 1993 ; 2 : 408-410

[5] Espinoza P, Ducot B, Pelletier G, Attali P, Buffet C, David B et al. Interobserver agreement in the physical diagnosis of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1987 ; 32 : 244-247

[6] Friedman SL, Millward-Sadler GH, Arthur MJP. Liver fibrosis and cirrhosis. In : Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJ eds. *Wright's. Liver and biliary disease*. London : Saunders, 1992 : 821-881

[7] Graudal N, Leth P, Marbjerg L, Galloe AM. Characteristics of cirrhosis un diagnosed during life : a comparative analysis of 73 undiagnosed cases and 149 diagnosed cases of cirrhosis, detected in 4929 consecutive autopsies. *J Int Med* 1991 ; 230 : 165-171

[8] Kryger P, Schlichting P, Dietrichson O, Juhl E. The accuracy of the clinical diagnosis in acute hepatitis and alcoholic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1983 ; 18 : 691-696

[9] Lebrec D, Goldfarb G, Degott C, Rueff B, Benhamou JP. Transvenous liver biopsy. An experience based on 1000 hepatic tissue samplings with this procedure. *Gastroenterology* 1982 ; 83 : 338-340

[10] Levin DM, Baker AL, Riddell RH, Rochman H, Boyer JL. Nonalcoholic liver disease. Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption. *Am J Med* 1979 ; 66 : 429-434

[11] Marmo R, Romano M, de Sio I, Peduto A, Caporaso N, Persico M et al. Decision-making model for a non-invasive diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1993 ; 25 : 1-8

[12] Nord JH. Biopsy diagnosis of cirrhosis : blind percutaneous versus guided direct vision techniques. *Gastrointest Endosc* 1982 ; 28 : 102-104

[13] Oberti F, Valsesia E, Maïga M, Rousselet MC, Bedossa P, Pilette C et al. Non-invasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 1609-1616

[14] Pagliaro L, Rinaldi F, Craxi A, Di Piazza S, Filippazzo G, Gatto G et al. Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guided biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective, randomized trial. *Dig Dis Sci* 1983 ; 28 : 39-43

[15] Poynard T, Aubert A, Naveau S, Bedossa P, Abella A, Chaput JC. A computer protocol to predict liver cirrhosis in drinkers. [abstract]. *J Hepatol* 1988 ; 7 Suppl 1 : 70S

[16] Soloway RD, Baggenstoss AH, Schoenfield LJ, Summerskill WH. Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy. *Dig Dis* 1971 ; 16 : 1082-1086

[17] Talley NJ, Roth A, Woods J, Hench V. Diagnostic value of liver biopsy in alcoholic liver disease. *J Clin Gastroenterol* 1988 ; 10 : 647-650

[18] Tiné F, Caltagirone M, Camma C, Cottone M, Craxi A, Filippazzo MG et al. Clinical indicants of compensated cirrhosis : a prospective study. In : Dianzani MU, Gentilini P eds. *Chronic liver damage*. Amsterdam : Elsevier, 1990 : 187-198

[19] Tissot O, Aubé C, Namour A, Blanc F, Dauver A, Calès P. Concordance inter-observateurs de la sémiologie échographique de la cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 1995 ; 19 : 291-296

# FOIE CARDIAQUE

A PARIENTE

**S**ous le nom de foie cardiaque, on désigne l'ensemble des manifestations hépatiques secondaires aux maladies cardiaques. Ces manifestations sont le plus souvent dues à la congestion hépatique, parfois à une hypoxie hépatique aiguë.

© Elsevier, Paris.

## QUAND PENSER À UN FOIE CARDIAQUE ?

Ce diagnostic doit être systématiquement envisagé, tant est grand le polymorphisme des manifestations cliniques.

Devant des **douleurs de l'hypocondre droit** ou **de l'épigastre**, sourdes, augmentées par l'effort et la pression.

Devant une **ascite** (riche en protéines) ou des œdèmes.

Devant un **ictère cholestatique isolé**.

Devant une **hépatite aiguë cytolytique**, éventuellement fulminante (due à une hypoxie hépatique).

Exceptionnellement, devant une **cirrhose cardiaque** (stade ultime de l'évolution d'insuffisances tricuspidiennes ou de péricardites constrictives).

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UN FOIE CARDIAQUE ?

C'est facile lorsque la cardiopathie est connue, qu'il existe une expansion systolique du foie, un reflux hépatojugulaire.

L'échographie est essentielle et montre, en cas de foie congestif, une dilatation des veines sus-hépatiques (éventuellement expansive) et de la veine cave inférieure, dont le calibre ne diminue plus à l'inspiration.

Ce peut être très difficile dans deux circonstances :

- dans l'**hypoxie hépatique aiguë**, quand l'insuffisance circulatoire aiguë est liée à un trouble du rythme transitoire (valeur de la notion de syncope, de cardiopathie chronique préexistante et éventuellement d'une biopsie du foie qui montre une nécrose centrolobulaire sans inflammation) ;

- dans la **péricardite constrictive** (et les cardiomyopathies restrictives), où la cardiopathie

peut être très discrète. Le diagnostic (qui nécessite un cathétérisme cardiaque droit ou une angio-IRM) peut n'être évoqué que sur l'aspect histologique de la biopsie hépatique (congestion centrolobulaire).

## COMMENT TRAITER UN FOIE CARDIAQUE ?

Le traitement est celui de la cardiopathie. La taille du foie et les symptômes régressent rapidement lorsque le traitement est efficace.

### Erreurs à éviter

- ✓ **Écarter un foie cardiaque devant une ascite riche en protéines (c'est la règle au contraire).**
- ✓ **Porter par excès le diagnostic de cirrhose chez un malade alcoolique ayant une cardiomyopathie sévère.**
- ✓ **Ne pas systématiquement évoquer le diagnostic devant une « hépatite » chez un malade de plus de 50 ans.**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Foie cardiaque. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0378, 1998, 1 p*

## RÉFÉRENCES

- [1] Henrion J, Luwaert R, Colin L, Schmitz A, Schapira M, Heller FR. Hépatite hypoxique. Étude prospective, clinique et hémodynamique de 45 épisodes. *Gastroenterol Clin Biol* 1990 ; 14 : 836-841

# FOIE ET GROSSESSE

A PATIENTE

**I** faut avoir le dosage des transaminases facile au cours de la grossesse. Douleurs abdominales et vomissements doivent toujours être pris au sérieux.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Au cours de la grossesse normale ou pathologique, on peut observer des anomalies hépatobiliaires physiologiques et des maladies spécifiques de la grossesse. La grossesse peut influencer sur la présentation ou l'évolution de maladies intercurrentes ou de maladies hépatiques préexistantes.

## MODIFICATIONS HÉPATOBIILAIRES PHYSIOLOGIQUES DE LA GROSSESSE

Des **angiomes stellaires** et une **érythrose palmaire** sont banals, liés à l'imprégnation œstrogénique et non à une insuffisance hépatique.

La **grossesse est lithogène** : une boue vésiculaire apparaît dans un tiers des grossesses et disparaît neuf fois sur dix dans l'année qui suit l'accouchement.

*L'albuminémie diminue progressivement (hémodilution), les transaminases et la gammaglutamyl-transpeptidase ( $\gamma$  GT) restent normales, alors que les phosphatases alcalines augmentent au cours des deux derniers trimestres (origine placentaire) ainsi que le fibrinogène.*

## MALADIES HÉPATOBIILAIRES SPÉCIFIQUES DE LA GROSSESSE

Ces maladies doivent être reconnues précocement, car elles menacent toutes la vie du fœtus, et deux d'entre elles, la stéatose aiguë gravidique et les lésions hépatiques de la pré-éclampsie, menacent également la vie de la mère en l'absence de diagnostic et donc de traitement.

### ● Cholestase gravidique

Elle complique, en France, **une grossesse sur 500**, et il est probable que ce risque est augmenté par l'administration de progestatifs à visée obstétricale.

Le **prurit** qui la caractérise apparaît habituellement au cours du troisième trimestre, rarement au cours du deuxième. Un ictère est inconstant (10 %) et plus tardif. Il n'y a pas d'autre symptôme, l'examen clinique est normal.

Les **transaminases** (surtout l'alanine aminotransférase [ALAT]) sont presque toujours augmentées, supérieures à dix fois la normale dans un cas sur trois, alors que la  $\gamma$  GT reste normale. La concentration sérique des acides biliaires totaux à jeun est augmentée (le degré de cette augmentation aurait une valeur pronostique). L'hémogramme est normal. Le taux de prothrombine (TP) peut être abaissé (et normalisé par l'administration parentérale de vitamine K), mais pas le facteur V. L'échographie hépatique est normale, la sérologie des hépatites aiguës virales négative. Il n'y a pas de prise médicamenteuse cholestatique (cf infra).

La prise de progestatifs doit être arrêtée. Le traitement comporte l'administration parentérale de vitamine K, l'administration vespérale de 25 à 50 mg d'hydroxyzine (Atarax®) et l'administration de colestyramine (Questran®) à raison de 8 à 16 g/j en trois à quatre prises préprandiales. L'acide ursodésoxycholique (8 à 10 mg/j) est efficace mais est déconseillé pendant la grossesse en France.

Le **pronostic maternel est toujours bon**. Il est raisonnable de contrôler la normalisation complète des tests hépatiques 2-3 mois après l'accouchement pour ne pas méconnaître une maladie hépatique cholestatique préexistante à la grossesse. **Le risque de récurrence au cours d'une grossesse ultérieure est élevé**. Une contraception orale faiblement dosée est autorisée (en surveillant éventuellement les tests hépatiques et en arrêtant immédiatement en cas de récurrence du prurit).

Les risques de prématurité et de mort fœtale in utero sont augmentés. Il s'agit donc d'une grossesse à risque où la surveillance fœtale doit être rigoureuse. L'interruption de la grossesse doit être discutée à la 36<sup>e</sup> semaine si la cholestase est sévère.

### ● Stéatose aiguë gravidique

La stéatose aiguë gravidique est une maladie rare (1/10 000 grossesses environ). Son diagnostic précoce permet habituellement de sauver la vie du fœtus et de la mère en interrompant la grossesse.

La maladie se révèle au troisième trimestre par des **vomissements, toujours très suspects à cette période**, une polyurodipsie, des douleurs généralement épigastriques, une anorexie, rarement

un ictère. Une fièvre est possible. Une hypertension artérielle (HTA), des œdèmes et une protéinurie sont présents une fois sur deux.

Il existe dès le début une **augmentation des transaminases** (souvent supérieure à dix fois la normale), une polynucléose neutrophile, souvent une thrombopénie et une hyperuricémie. La décision d'interruption de la grossesse doit être immédiatement prise et permet à ce stade une survie de 100 % chez la mère et l'enfant.

L'hyperbilirubinémie, la baisse du TP, la thrombopénie, l'anémie avec érythroblastose, l'hypoglycémie, l'insuffisance rénale et la coagulation intravasculaire disséminée sont des manifestations plus tardives, comme la survenue d'une confusion mentale puis d'un coma. **Plus l'évolution est importante, plus le risque de mort fœtale in utero augmente, mais, même si l'enfant est mort, son extraction par césarienne est nécessaire pour sauver la vie de la mère.**

Le risque de récurrence lors d'une grossesse ultérieure est très faible mais possible (surveillance au cours du dernier trimestre).

### ● Atteinte hépatique de la pré-éclampsie

La pré-éclampsie est définie par l'association à une HTA gravidique d'une protéinurie. Elle survient au troisième trimestre, souvent chez une primipare, et peut se manifester dans le post-partum. Elle peut se compliquer de lésions rénales, cérébrales et hépatiques d'origine vasculaire (dépôts de fibrine intracapillaires, éventuellement compliqués de lésions ischémiques).

L'atteinte hépatique se manifeste par des **douleurs** typiquement épigastriques ou de l'hypocondre droit, mais parfois ectopiques. Un ictère est exceptionnel. Il existe une thrombopénie, une anémie hémolytique mécanique (schizocytes), une hyperuricémie et une insuffisance rénale.

Les **transaminases** sont toujours élevées, parfois considérablement. L'association hémolyse, hypertransaminasémie, thrombopénie définit le syndrome HELLP (*Haemolysis, Elevated Liver Enzyme Low Platelets*).

L'échographie et le scanner peuvent montrer des zones d'ischémie, d'infarctus ou d'hématome sous-capsulaire (qui peuvent se rompre).

Le diagnostic doit donc être systématiquement suspecté devant des douleurs brutales au troisième



trimestre, et il est rapidement confirmé par la découverte d'une HTA, de la protéinurie et des autres anomalies biologiques.

Le diagnostic différentiel avec une stéatose aiguë gravidique (qui peut être associée) peut être difficile, voire impossible, mais n'a qu'une importance académique.

Le malade doit être pris en charge en milieu spécialisé. Les principes du traitement sont le contrôle de l'HTA, la correction de l'hypovolémie et l'interruption de la grossesse d'autant plus vite que l'on est proche du terme et que la pré-éclampsie est sévère. Le traitement des hématomes hépatiques rompus comporte l'interruption de la grossesse et une hémostase hépatique par embolisation artérielle ou chirurgie.

Le pronostic foetal est menacé (mort in utero, prématurité, hypotrophie). Le risque de récurrence lors de grossesses ultérieures est de 10 %.

### ● **Hyperemesis gravidarum**

Cette forme grave des banals vomissements gravidiques du premier trimestre associe des **vomissements incoercibles**, une **déshydratation**, et peut se compliquer d'une encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Une élévation des transaminases, parfois supérieure à dix fois la normale, est fréquente, et un ictère est possible, mais il n'y a jamais d'insuffisance hépatocellulaire.

L'évolution est favorable sous un traitement associant réhydratation, apport de vitamines B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> et de phosphore, métoclopramide, psychothérapie et éventuellement isolement.

## MALADIES HÉPATIQUES INTERCURRENTES AU COURS DE LA GROSSESSE

### ● **Hépatites virales**

Les hépatites virales communes sont la cause la plus fréquente d'ictère gravidique. La survenue d'une hépatite herpétique est assez particulière à la grossesse.

Les particularités liées à la grossesse sont indiquées dans le chapitre « Hépatites virales aiguës ».

### ● **Cholestase infectieuse**

Toute infection bactérienne (et particulièrement les infections urinaires) peut s'accompagner d'une cholestase parfois ictérique.

### ● **Lithiase biliaire**

La grossesse est lithogène (cf supra). Les complications ne semblent pas plus fréquentes qu'en dehors de la grossesse. La cholécystite aiguë est traitée médicalement (il est habituellement possible d'attendre le terme pour faire la cholécystectomie). La lithiase cholédocienne peut être traitée par sphinctérotomie endoscopique en protégeant l'utérus.

## INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LES MALADIES CHRONIQUES DU FOIE

Une grossesse est possible en cas de maladies chroniques non sévères du foie (ces dernières entraînant une aménorrhée).

Une poussée cytolytique est possible dans le post-partum en cas d'hépatite B, C ou auto-immune.

La prévention de la transmission des hépatites B et C est envisagée dans le chapitre « Hépatites virales aiguës ».

La grossesse peut favoriser la rupture de varices œsophagiennes chez les femmes ayant une hypertension portale.

La grossesse est contre-indiquée en cas de syndrome de Budd-Chiari et d'adénome hépatocyttaire.

## ATTITUDE PRATIQUE

Il faut avoir le dosage des transaminases facile au cours de la grossesse : devant un prurit ou un ictère, mais aussi en cas d'HTA ou de protéinurie, de vomissements des deux derniers trimestres, de douleurs abdominales, d'asthénie, de fièvre, de thrombopénie ou d'hyperuricémie.

Les principaux éléments du diagnostic (urgent) d'une hypertransaminasémie au cours de la grossesse sont les antécédents (obstétricaux et hépatologiques), les prises médicamenteuses, l'existence d'une HTA, d'une protéinurie, le dosage de la bilirubine, des phosphatases alcalines, de la  $\gamma$  GT, la détermination de l'hémogramme (avec plaquettes), du TP et du facteur V, de l'uricémie, de la créatininémie, des acides biliaires totaux (si ce dosage est facile à obtenir), et en cas de prurit, la sérologie des hépatites virales, l'étude cyto-bactériologique des urines et l'échographie hépatobiliaire.

**Demander conseil à un hépatologue est fortement recommandé.**

### *Erreurs à éviter*

- ✓ *Négliger des vomissements ou des douleurs abdominales apparaissant au cours des deux derniers trimestres : leur diagnostic est une urgence.*
- ✓ *Croire que le prurit est physiologique pendant la grossesse.*
- ✓ *Sous-estimer la gravité pour le fœtus de la cholestase gravidique, surtout après la 36<sup>e</sup> semaine.*
- ✓ *Poursuivre un traitement progestatif en cas de cholestase gravidique.*
- ✓ *Méconnaître une infection urinaire en cas de cholestase.*
- ✓ *Oublier la recherche (obligatoire) de l'antigène HBs au troisième trimestre.*

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Foie et grossesse. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0386, 1998, 2 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Bacq Y. La cholestase intrahépatique gravidique. *Hepato-Gastro* 1994 ; 1 : 193-108

[2] Bacq Y. Stéatose aiguë gravidique. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 109-115

# FOIE ET INFECTIONS BACTÉRIENNES ET FUNGIQUES. PÉRIHÉPATITES

A PARIENTE

**A**u cours des infections bactériennes ou fongiques, le foie peut être directement lésé par le germe responsable, ou bien fonctionner anormalement du fait de la circulation de substances diverses (toxines bactériennes et cytokines notamment). Cette atteinte peut être la source de présentations cliniques trompeuses. Les abcès du foie et les infections à mycobactéries sont envisagés ailleurs (cf chapitres « Abcès du foie » et « Granulomatoses hépatiques »).

© Elsevier, Paris.

## CHOLESTASE « PARA-INFECTIEUSE »

Au cours des infections bactériennes sévères, il est banal de constater une augmentation peu importante de la gamma-GT, des phosphatases alcalines et des transaminases (prédominant sur les aspartates aminotransférases [ASAT]), rarement un ictère. Ces anomalies sont d'autant plus fréquentes que l'infection est plus sévère, septicémique, qu'il existe une hémolyse ou une insuffisance rénale associées, ou une hépatopathie préexistante.

Ces anomalies sont notamment fréquentes au cours des pneumonies, des infections urinaires, des infections digestives à bacilles à Gram négatif et à anaérobies. Elles guérissent avec l'infection. Elles peuvent orienter à tort vers les voies biliaires comme site de l'infection.

## ATTEINTES HÉPATIQUES

Elles ont lieu au cours d'infections bactériennes particulières.

### ● **Leptospirose ictérohémorragique (maladie de Weil)**

La maladie, transmise par les déjections des rats, survient surtout en été et en automne, après exposition accidentelle (pêche, bains de rivière) ou professionnelle (égoutiers, mineurs). Elle évolue en quatre phases successives.

À la phase initiale, septicémique (fièvre élevée, frissons, céphalées, myalgies, photophobie, toux, douleurs abdominales, érythème et injection conjonctivale), le malade est prostré, avec parfois un syndrome méningé. Un syndrome hémorragique (épistaxis, purpura) est possible.

Trois à quatre jours plus tard apparaît un ictère orangé.

Lors de la troisième phase, les symptômes de la phase initiale disparaissent.

La rechute est marquée par la réascension de la température, sans réapparition des autres symptômes.

Biologiquement, existent une polynucléose neutrophile, une thrombopénie et un ictère. Les

transaminases sont peu élevées, alors que les créatine-phosphokinases (CPK) (témoignant de l'atteinte musculaire) le sont beaucoup. Une insuffisance rénale est fréquente, ainsi qu'une protéinurie.

Le diagnostic peut être fait par la recherche de leptospores dans le sang et le liquide céphalorachidien à la phase initiale, puis dans les urines, et surtout par l'ascension du titre des anticorps spécifiques (diagnostic rétrospectif).

La mortalité n'est pas négligeable et peut être due à un choc initial (vasodilatation, incompétence myocardique) et/ou à une coagulopathie sévère. Ces complications, précoces, justifient la prise en charge en milieu de soins intensifs.

Le traitement repose sur les mesures générales de réanimation. L'administration de pénicilline, aussi précoce que possible, réduit la morbidité et la mortalité. Les sujets exposés doivent être vaccinés. La maladie, professionnelle, est à déclaration obligatoire.

### ● **Rickettsioses**

Une atteinte hépatique est très fréquente au cours des rickettsioses, dont deux sont rencontrées en France.

Dans la fièvre Q (due à *Coxiella burnetii*) une hépatite granulomateuse histologiquement caractéristique est possible, ainsi qu'une hépatopathie fibrosante au cours des formes chroniques (endocardites).

Dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne (due à *Rickettsia conorii*), un exanthème généralisé succède à une fièvre élevée. La petite escarre noire de la morsure initiale de la tique peut être visible.

Le traitement repose sur les cyclines.

### ● **Bartonellose**

L'infection hépatique par *Bartonella* (ex-*Rochalimaea*) *henselae* peut être responsable, chez le sujet immunocompétent, d'une hépatite granulomateuse nécrosante, souvent associée à une atteinte splénique (complicant une classique maladie des griffes du chat) et chez le sujet immunodéprimé (sida essentiellement), par une péliose bacillaire (hépatosplénomégalie parfois douloureuse et altération de l'état général), associée presque une fois sur deux à une atteinte cutanée. Le diagnostic est fait par la sérologie et la

démonstration du bacille sur les biopsies par coloration argentique et PCR (*polymerase chain reaction*). Le traitement repose sur l'érythromycine ou la doxycycline, prolongé au moins 3 mois en cas d'immunodépression.

### ● **Listériose**

Les atteintes hépatiques sont rares chez l'adulte, compliquant une septicémie (elle-même plus fréquente en cas de grossesse ou d'immunodépression) ou une cirrhose préexistante.

Le plus souvent, une granulomateuse est responsable d'anomalies mineures des tests hépatiques ; des abcès du foie sont possibles.

Des hépatites cytolytiques mimant une hépatite virale aiguë ont été récemment décrites, associées à une fièvre. L'existence de manifestations associées (méningite lymphocytaire), la positivité des hémocultures et le terrain permettent le diagnostic et le traitement (amoxicilline à fortes doses) d'urgence de cette maladie potentiellement létale.

### ● **Choc toxique staphylococcique**

Le choc toxique staphylococcique (CTS), dû à la toxine TSST-1 du staphylocoque doré, associe fièvre élevée, hypotension, érythrodermie maculeuse secondairement desquamante, vomissements, diarrhée, insuffisance rénale, myalgies, confusion. Il existe habituellement une polynucléose neutrophile et une thrombopénie. Les hémocultures sont négatives.

L'atteinte hépatique, habituellement réduite à une augmentation modérée des transaminases, peut être au premier plan (douleurs hépatiques, ictère, forte augmentation des transaminases).

Le traitement d'urgence comporte la réanimation du choc, une antibiothérapie antistaphylococcique et le traitement du foyer infectieux causal (tampons hygiéniques, infection postabortum, infection cutanée, plaie chirurgicale, brûlure, foyer sinusien ou osseux, infection de matériel étranger). La mortalité reste de l'ordre de 10 %.

### ● **Syphilis**

L'atteinte du foie est habituelle dans la syphilis secondaire. Fièvre et roséole peuvent faire évoquer le diagnostic. Il existe une augmentation nette des phosphatases alcalines. La sérologie permet le

diagnostic (il existe histologiquement une hépatite granulomateuse). Les atteintes hépatiques classiques de la syphilis tertiaire (gommès) et de la syphilis congénitale ne sont plus observées.

## MYCOSES

Les candidoses septicémiques, notamment chez les immunodéprimés (agranulocytose surtout) comportent souvent une atteinte hépatique due à des microabcès multiples.

L'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum* n'est observée que chez des malades ayant séjourné en zone d'endémie (Amérique du Nord et centrale). Une atteinte hépatique (hépatite granulomateuse) est possible à la phase d'invasion ou lors de formes disséminées dues à des réactivations chez des sujets immunodéprimés.

La cryptococcose disséminée observée chez les malades immunodéprimés comporte une atteinte hépatique ou biliaire (pseudocholangite sclérosante).

L'actinomycose est responsable d'hépatites granulomateuses ou d'abcès du foie secondaires à une porte d'entrée habituellement digestive (appendicite, sigmoïdite, cancer intestinal).

## PÉRIHÉPATITES

Les périhépatites sont des infections aiguës du péritoine entourant le foie, d'origine génitale.

Ce diagnostic doit être systématiquement évoqué chez une femme en période d'activité génitale, devant une douleur brutale de l'hypocondre droit augmentée par l'inspiration profonde, accompagnée d'une fièvre variable. L'examen ne montre qu'une douleur provoquée.

La notion d'une infection génitale manque souvent ; on peut retrouver un épisode génital récent (accouchement, pose ou changement d'un stérilet).

L'échographie est normale (un minime épanchement est possible), ainsi que les tests hépatiques.

Le diagnostic est affirmé par l'examen direct et la culture de prélèvements cervicovaginaux (recherche de *Chlamydia trachomatis* et de *Neisseria gonorrhoeae*) et/ou la présence d'IgM sérique anti-*Chlamydia trachomatis*. Méconnu, il peut être

fait par une coelioscopie diagnostique montrant les adhérences périhépatiques typiques en « corde à violon ».

Le traitement antibiotique (cyclines pendant 3 à 4 semaines en cas d'infection à *Chlamydia*, céphalosporine ou quinolone ou spectinomycine en cas d'infection gonococcique) doit être étendu au(x) partenaire(s).

### Erreurs à éviter

- ✓ Penser que l'association fièvre et anomalies des tests hépatiques est synonyme d'infection biliaire.
- ✓ Oublier que les douleurs de l'hypocondre droit, chez les jeunes femmes, sont souvent dues à une périhépatite.
- ✓ Attendre la certitude diagnostique du laboratoire pour traiter, en cas de suspicion de listériose ou de leptospirose.
- ✓ Oublier de doser la CPK devant un ictère fébrile (leptospirose).

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Foie et infections bactériennes et fongiques. Périhépatites. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0380, 1998, 2 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Desprez D, Blanc P, Larrey D, Gallindo G, Ramos J, Feldmann G et al. Hépatite aiguë due à une infection par *Listeria monocytogenes*. *Gastroenterol Clin Biol* 1994 ; 18 : 516-519

[2] Roulot D. Atteinte hépatique au cours de la maladie des griffes du chat. *Hepato-Gastroenterology* 1997 ; 4 : 305-310

# FOIE ET MALADIES DU SANG

A PATIENTE

**L'**atteinte du foie est fréquente et diverse au cours de nombreuses maladies du sang.

© Elsevier, Paris.

## SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

Au cours des syndromes myéloprolifératifs, l'atteinte hépatique peut être due à une infiltration par les cellules tumorales, responsable d'une hépatomégalie et d'une cholestase anictérique, d'une hypertension portale (qui peut être due à l'infiltration cellulaire sinusoidale, à une fibrose périsinusoïdale, à une hyperplasie nodulaire régénérative [notamment dans la splénomégalie myéloïde]), d'un syndrome de Budd-Chiari ou d'une thrombose portale (surtout au cours de la polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez, souvent latente au moment du diagnostic et de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne [maladie de Marchiafava-Micheli]).

## LYMPHOMES

En cas de **maladie de Hodgkin**, le foie est atteint, dans 10 % des cas, au moment du diagnostic. L'atteinte est plus fréquente et éventuellement symptomatique (cholestase le plus souvent anictérique) en cas de signes généraux (et d'atteinte médullaire et splénique). Une cholestase anictérique sans atteinte hépatique détectable est possible et régresse avec le traitement efficace de la maladie.

En cas de **lymphome non hodgkinien**, l'atteinte hépatique (infiltration portale et/ou sinusoidale) est d'autant plus fréquente que le lymphome est de bas grade de malignité. Habituellement asymptomatique, l'atteinte hépatique peut être responsable d'une cholestase, rarement icterique, voire d'une hypertension portale et/ou d'une insuffisance hépatique grave, simulant une hépatite fulminante en cas d'atteinte massive par une tumeur à développement rapide.

Des lymphomes localisés au foie, apparaissant comme une tumeur unique, sont très rares.

## LEUCÉMIES

En cas de **leucémie lymphoïde chronique**, l'atteinte hépatique est banale, généralement asymptomatique. Une majoration de l'hépatomégalie et/ou d'une cholestase peut révéler l'apparition d'un lymphome malin (syndrome de Richter).

En cas de **leucémie aiguë**, l'atteinte hépatique est banale, dont témoignent hépatomégalie et cholestase anictérique. Une infiltration massive du foie peut causer une insuffisance hépatique grave.

Dans la **leucémie à tricholeucocytes**, il existe une dilatation et une infiltration caractéristiques des sinusoides hépatiques, généralement peu symptomatiques (hépatomégalie).

## DYSGLOBULINÉMIES MONOCLONALES

Dans le **myélome multiple** et la **maladie de Waldenström**, le foie peut être infiltré par des plasmocytes tumoraux (hépatomégalie, cholestase rarement icterique, voire hypertension portale), le siège de lésions de dilatation sinusoidale, de péliose et d'hyperplasie nodulaire régénérative, de lésions d'amylose. Un ictère par atteinte spécifique des voies biliaires ou du pancréas est possible. Une ascite est fréquente dans le rare syndrome POEMS (neuropathie périphérique, hépatosplénomégalie, endocrinopathie, atteinte cutanée, dysglobulinémie monoclonale).

## MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE

L'atteinte hépatique, fréquente au cours de la mastocytose systémique, est due à l'infiltration du foie par les mastocytes et au développement de la fibrose portale et périsinusoïdale qu'ils engendrent.

Elle peut être responsable d'une cholestase, d'une hypertension portale. Le diagnostic repose sur l'existence d'autres atteintes (flush, urticaire pigmentaire, atteinte digestive) et l'examen de biopsies du foie et de la moelle, aidé de colorations spéciales.

## HISTIOCYTOSSES

### ■ *Histiocytose X*

L'atteinte est fréquente au cours des formes disséminées de la maladie. Elle peut être due à l'infiltration du foie par les histiocytes anormaux et aux lésions de fibrose des voies biliaires qu'ils peuvent entraîner, mimant une cholangite sclérosante. Le diagnostic repose sur l'existence d'autres atteintes de la maladie (peau, poumons) et si nécessaire, l'examen d'une biopsie hépatique.

### ■ *Syndrome d'activation macrophagique*

Au cours de ce syndrome qui peut être déclenché par des infections sévères ou des lymphomes notamment, l'atteinte hépatique est fréquente et peut être symptomatique (hépatomégalie, cholestase, voire insuffisance hépatique). Il existe une anémie et un syndrome inflammatoire sévères. Le diagnostic repose sur la démonstration de macrophages érythrophagiques (myélogramme, biopsie hépatique).

## ANÉMIES

Dans les **dysérythropoïèses** (thalassémies notamment), il existe une hyperbilirubinémie non conjuguée et une accumulation de fer dans le foie qui peut conduire à une maladie hépatique sévère (la déplétion du fer ne peut être actuellement obtenue que par des perfusions sous-cutanées chroniques de desferrioxamine, mais des chélateurs

du fer actifs per os sont en cours de développement). Les hépatites virales (C) sont très fréquentes chez les malades multitransfusés avant 1990.

Les **crises hépatiques** de la drépanocytose, liées à une ischémie secondaire à la falciformation, provoquent l'apparition brutale de douleurs

hépatiques, de fièvre, d'ictère et d'augmentation des transaminases. L'apparition tardive d'une hyperplasie nodulaire régénérative est possible.

Toutes les **maladies hémolytiques chroniques** peuvent se compliquer de lithiase pigmentaire qui reste le plus souvent asymptomatique. Une

cholécystectomie de principe est habituellement faite lorsqu'il existe une indication de splénectomie.

Une **surcharge hépatique en fer** est constante au cours des anémies sidéroblastiques (anémies hypochromes hypersidémiques).

---

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Foie et maladies du sang. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0383, 1998, 2 p*

---

#### R É F É R E N C E S

---

[1] Cadranel JF, Pauwels A, Lunel-Fabiani F. Manifestations hépatiques des hémopathies (en dehors des complications du traitement). *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Hépatologie, 7-031-A-10, 1989 : 1-5

# HÉMOCHROMATOSE

A PATIENTE

**L**e coefficient de saturation de la transferrine est constamment augmenté. L'homozygotie pour la mutation de C282Y du gène HFE permet d'affirmer le caractère génétique de l'hémochromatose. L'enquête familiale doit porter sur les parents, les frères, les sœurs et les enfants.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

L'hémochromatose génétique est une maladie héréditaire fréquente transmise sur le mode autosomal récessif. La prévalence des homozygotes (malades) et des hétérozygotes est respectivement de 3/1 000 et 5/100 environ en France. La surcharge en fer de l'organisme est due à une augmentation de l'absorption intestinale du fer dont le mécanisme est inconnu. Le gène responsable de la maladie vient d'être cloné, mais sa fonction n'est pas connue.

## QUAND PENSER À L'HÉMOCHROMATOSE ?

**Souvent**, en raison de la grande fréquence de la maladie et de sa curabilité.

Les signes cliniques dus à la surcharge en fer apparaissent habituellement après 30-40 ans chez l'homme et après la ménopause chez la femme.

### ● Signes discrets

Ils doivent toujours faire évoquer le diagnostic.

L'**asthénie** est quasi constante.

Les **signes ostéoarticulaires** peuvent être révélateurs, notamment chez la femme. Les arthropathies atteignant principalement les articulations métacarpophalangiennes des deux premiers doigts (arthropathies sous-chondrales), les poignets, les genoux et la symphyse pubienne (chondrocalcinose) sont fréquentes, comme l'ostéoporose qui peut se compliquer de tassements vertébraux.

L'**augmentation** modérée et isolée des **transaminases** (une à trois fois la normale), qui est habituellement la seule perturbation des tests hépatiques, peut être découverte fortuitement (bilan de santé...).

### ● Autres manifestations

Celles-ci témoignent habituellement d'une maladie déjà évoluée.

La **mélanodermie** est fréquente (absente chez les roux, souvent discrète chez les blonds).

Un **diabète** insulino-dépendant ou non est présent chez un malade sur deux, comme l'**insuffisance**

**antéhypophysaire** (exprimée essentiellement par une impuissance et une dépilation chez l'homme, une aménorrhée et une stérilité chez la femme). Une ichtyose et des anomalies unguéales sont possibles.

La **myocardiopathie** (troubles du rythme et de la conduction, insuffisance cardiaque restrictive) est présente dans un tiers des cas au moment du diagnostic.

L'**hépatopathie** se résume habituellement à une hépatomégalie isolée, sans signe d'insuffisance hépatique ni d'hypertension portale. Il n'est pas exceptionnel que le diagnostic ne soit fait qu'au stade de cirrhose, voire de carcinome hépatocellulaire.

Enfin, l'**hémochromatose** est une cause classique de crises douloureuses abdominales inexplicées.

## COMMENT ÉTABLIR LA RÉALITÉ DE LA SURCHARGE EN FER ?

Le **fer sérique** est élevé (au-delà de 25  $\mu\text{mol/L}$ ), et comme la transferrinémie est modérément abaissée, **le coefficient de saturation de la transferrine est constamment augmenté**, au-delà de 60 % chez l'homme et de 50 % chez la femme.

L'**hyperferritinémie** n'est ni constante, ni spécifique. Elle est habituellement supérieure à 1 000 ng/mL.

Les diverses causes des hyperferritinémies sont résumées dans le *tableau I*.

L'**examen de la biopsie hépatique** est le moyen le plus spécifique pour apprécier l'intensité de la surcharge en fer et ses conséquences sur le foie. La surcharge en fer (identifiée sur la coloration de Perl's) touche principalement les hépatocytes, et d'abord ceux de la région périportale. Elle peut être évaluée semi-quantitativement par un score histologique, ou biochimiquement par le dosage du fer sur un fragment de la biopsie. La concentration hépatique en fer (normalement inférieure à 36  $\mu\text{mol/g}$  de poids sec) est élevée mais doit être rapportée à l'âge (en années) : l'index ainsi défini est habituellement franchement supérieur à 2.

Sur la biopsie, on apprécie l'intensité de la fibrose (absente, portale, portale et périportale, en pont, cirrhose) et l'on recherche des zones dépourvues de fer, qui sont associées au risque d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire.

## Tableau I. – Causes des hyperferritinémies.

### Hyperferritinémies sans surcharge en fer

Syndrome inflammatoire

Cytolyse hépatique, musculaire, érythrocytaire

Cancers

Alcoolisme chronique

Causes rares : maladie de Still, maladie de Gaucher, syndrome d'activation macrophagique, hyperthyroïdie

### Hyperferritinémies avec surcharge en fer

Surcharges secondaires :

— hémolyse périphérique ou centrale, transfusions massives

— hépatopathies chroniques (alcool, hépatite C)

Surcharges primitives :

— hémochromatose génétique

— hépatosidérose dysmétabolique

Le **scanner** ne reconnaît que les surcharges majeures. L'imagerie par résonance magnétique (**IRM**) montre un hyposignal hépatique en T2 qui peut être rapporté au signal du muscle, ce rapport étant normalement légèrement supérieur à 1. Une zone circonscrite hypodense au scanner ou en hypersignal relatif à l'IRM est fortement suspecte de carcinome hépatocellulaire.

## DIAGNOSTIC DU CARACTÈRE GÉNÉTIQUE DE L'HÉMOCHROMATOSE

Il est considérablement simplifié par un test direct : la recherche de la mutation C282Y du gène HFE<sup>(1)</sup>.

En France, **plus de 95 % des sujets considérés comme hémochromatosiques sur des critères phénotypiques sont homozygotes pour cette mutation**. À l'inverse, tous les sujets homozygotes n'expriment pas une surcharge en fer, la pénétrance de la maladie étant probablement incomplète, notamment chez la femme.

Une surcharge ferrique hépatique et/ou des lésions hépatiques significatives peuvent cependant

<sup>(1)</sup> Réalisé actuellement gratuitement par plusieurs laboratoires de biologie moléculaire, dont celui du CHU Pontchaillou de Rennes.

être observées chez des **hétérozygotes** en cas de condition associée (alcoolisme chronique, porphyrie cutanée tardive, hépatosidérose dysmétabolique, présence d'une autre mutation du gène HFE [H63D] notamment).

Lorsque le sujet atteint d'une surcharge en fer n'est pas porteur de la mutation C282Y, la surcharge en fer n'est probablement pas génétique et peut être due à une hémolyse chronique et/ou à une dysmyélopoïèse (thalassémies notamment) - la surcharge peut y être très sévère - à une maladie alcoolique du foie (d'autant plus que l'on a réalisé une anastomose portocave), à une hémodialyse chronique, à une hépatite chronique C, à une atranferrinémie ou à une acéculéoplasminémie congénitale (exceptionnelles). Une surcharge en fer, habituellement modérée, découverte à l'occasion d'une hyperferritinémie sans élévation de la saturation de la transferrine n'est pas rare chez des malades obèses, hyperlipidémiques et/ou diabétiques et/ou hypertendus (hépatosidérose dysmétabolique).

Enfin, la recherche de la mutation C282Y pourrait bientôt intervenir dès le stade diagnostique si la proposition récente de l'équipe de Rennes était validée (fig 1).

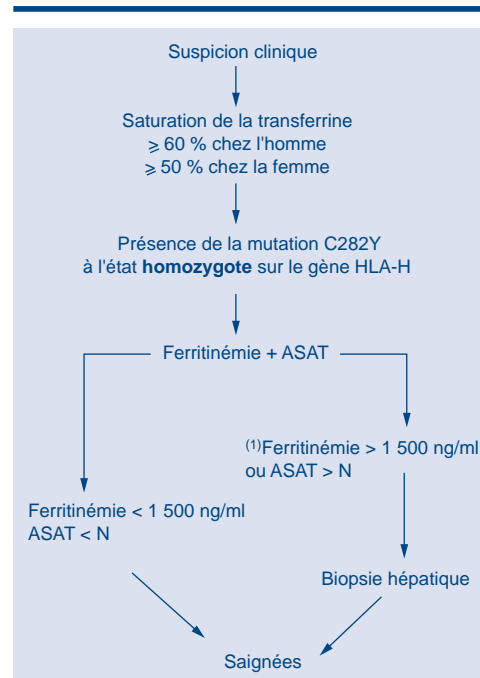
## ENQUÊTE FAMILIALE

Elle nécessite la réalisation d'un **arbre généalogique**. La fréquence de l'anomalie étant très élevée (5 % d'hétérozygotes dans la population générale), l'enquête doit porter à la fois sur les parents, les frères, les sœurs et les enfants du probant.

On recherche, chez chacun des membres de la famille, l'**existence de signes phénotypiques d'hémochromatose** (clinique, saturation de la transferrine) et la mutation C282Y observée chez le probant. Une **biopsie hépatique** est indiquée en cas de signes cliniques de maladie du foie, d'augmentation des transaminases, de condition associée (alcoolisme...), d'hyperferritinémie ou d'hyposignal IRM nets.

Tout homozygote doit être traité.

Les hétérozygotes sont habituellement sains. Il est prudent de contrôler transaminases, fer sérique et saturation, et de leur conseiller d'éviter l'alcool.



**1** Proposition de nouvelle stratégie diagnostique utilisant la recherche de mutation du gène HFE. Cette stratégie doit être validée. Si la ferritinémie est supérieure à 1 500 ng/mL et que les aspartate aminotransférases (ASAT) sont supérieures à la normale (N), la quasi-totalité des malades ont une cirrhose constituée et la biopsie pourrait être évitée.

Dans les rares cas où une hémochromatose génétique semble établie en l'absence de mutation du gène HFE, seule une enquête phénotypique est possible, et doit être régulièrement répétée si elle est normale.

### Erreurs à éviter

- ✓ Doser le fer sérique ou la ferritinémie en oubliant la saturation de la transferrine qui est le test le plus spécifique.
- ✓ Oublier de doser fer sérique et saturation devant une asthénie isolée, une augmentation des transaminases, une arthropathie, un diabète ou une cardiopathie.
- ✓ Utiliser le groupage HLA (inutile aujourd'hui).
- ✓ Saigner insuffisamment : le rythme, le volume et la durée nécessaires des saignées doivent bien être expliqués au malade avant leur mise en route.

## COMMENT TRAITER ET SURVEILLER UN MALADE HÉMOCHROMATOSIQUE ?

### Traitement

Le traitement repose sur les **saignées**<sup>(2)</sup> qui doivent être faites au rythme de 0,4 à 0,5 L par semaine tant que l'hématocrite est supérieur à 40 %. Il faut habituellement 6 mois à 2 ans pour obtenir la déplétion ferrique (ferritinémie inférieure à 50 ng/mL, fer sérique et saturation de la transferrine normaux). Un traitement d'entretien (une saignée tous les 2 à 3 mois) est ensuite nécessaire toute la vie.

Les saignées améliorent rapidement l'asthénie puis la mélanodermie, empêchent l'aggravation de la fibrose hépatique si elle existe, et peuvent améliorer la cardiopathie, le diabète et l'insuffisance gonadotrope mais pas l'arthropathie.

Le volume de chaque saignée doit être réduit (au moins initialement) en cas de cardiopathie.

### Mesures associées

L'abstinence alcoolique est nécessaire.

La vaccination contre l'hépatite B est raisonnable.

Il faut éviter la prise de vitamine C (majoration de la cytotoxicité du fer) au début du traitement.

Le diabète sucré, la cardiopathie et l'insuffisance gonadotrope peuvent requérir des mesures spécifiques.

En cas de fibrose hépatique importante (et plus encore en cas de présence de nodule dépourvu de fer), le dépistage du carcinome hépatocellulaire est nécessaire (échographie et dosage de l'alphafoetoprotéine tous les 4-6 mois).

<sup>(2)</sup> L'exonération du ticket modérateur est habituellement obtenue « hors liste ».

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Hémochromatose. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0373, 1998, 2 p

## RÉFÉRENCES

[1] Brissot P, Moirand AM, Jouannolle AM, Deugnier Y, David V. L'hémochromatose : un diagnostic en plein bouleversement. *Rev Prat Med Gen* 1997 ; 11 : 30-33

[2] Guyader D, Moirand R, Jacquelinet C, Adams P, Turlin B, David V et al. Prédiction de la cirrhose hépatique chez les patients ayant une hémochromatose homozygote C282Y. Implications concernant les indications de la biopsie hépatique. [abstract]. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : A26

[3] Moirand R, Lauvin L, Brissot P, Deugnier Y. Comment interpréter une ferritinémie ? *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 10 : 27-29

# HÉPATITE ALCOOLIQUE

A PARIENTE

**L'**hépatite alcoolique est définie histologiquement par l'association d'une nécrose hépatocytaire particulière et d'un infiltrat inflammatoire à polynucléaires neutrophiles. Il est probable que la lésion est d'origine immunitaire, l'alcool modifiant, en les rendant immunogènes, des constituants hépatocytaires. L'évolution est toujours régressive, si la maladie n'entraîne pas la mort du malade. La présentation clinique dépend à la fois de la sévérité de la poussée d'hépatite alcoolique et des lésions préexistantes.

© Elsevier, Paris.

## QUAND PENSER À UNE HÉPATITE ALCOOLIQUE ?

Chez un malade alcoolique chronique se plaignant de symptômes mineurs : anorexie, nausées, douleurs de l'hypocondre droit, amaigrissement, ou consultant pour un sevrage alcoolique ou pour une autre complication de l'alcoolisme chronique.

Devant une triade évoquant l'angiocholite (douleur de l'hypocondre droit, fièvre, ictère), succédant habituellement à une intoxication alcoolique massive, rare.

Devant des signes d'insuffisance hépatocellulaire : ictère, ascite, œdème, encéphalopathie.

En cas de complication d'une cirrhose connue (insuffisance hépatique ou hypertension portale).

## COMMENT DIAGNOSTIQUER L'HÉPATITE ALCOOLIQUE ?

L'examen peut montrer un ictère, des angiomes stellaires, une érythrose palmaire, une hépatomégalie, sensible ou non.

Des signes d'alcoolisme chronique sont fréquents : hypertrophie parotidienne, delirium ou prédelirium, polynévrite, pancréatite, maladie de Dupuytren notamment.

Une macrocytose et une thrombopénie sont banales, mais pas une polynucléose neutrophile qui est évocatrice.

L'augmentation de la gamma-GT est quasi constante et très forte. Les transaminases sont peu élevées (moins de 10 N habituellement), les ASAT (aspartate aminotransférases) plus que les ALAT (alanine aminotransférases). Les phosphatases alcalines sont normales ou peu élevées. L'hypergammaglobulinémie et un bloc  $\beta$ - $\gamma$  (augmentation des IgA et des IgG) sont fréquents.

L'échographie peut être utile pour éliminer un obstacle sur les voies biliaires. L'épaississement de la paroi de la vésicule biliaire est banal et ne doit pas

## Score de Maddrey

**Score = 4,6 x (temps de prothrombine du malade - temps de prothrombine du témoin [s]) + bilirubinémie [mg/dL]).**

**Si le score est  $\geq 32$ , la mortalité est de 50 % dans les 2 premiers mois et est réduite par la corticothérapie.**

être interprété comme témoignant d'une cholécystite.

Seule, la biopsie du foie, qui doit être faite par voie transveineuse en cas de troubles sévères de l'hémostase, permet la certitude. L'examen histologique montre les trois signes élémentaires : infiltrat à polynucléaires neutrophiles, nécrose hépatocytaire, corps de Mallory, dont seuls les deux premiers sont constants. Une stéatose associée est fréquente. Le degré de la fibrose (péricentrale, périportale, cirrhose) est évalué.

Des lésions hépatiques identiques à celles de l'hépatite alcoolique peuvent être observées, surtout chez la femme, en cas d'obésité, de diabète sucré, de dyslipidémie. Elles peuvent compliquer un court-circuit digestif, une résection étendue du grêle, une nutrition parentérale prolongée, un traitement médicamenteux par l'amiodarone, le maléate de perhexiline, les inhibiteurs calciques (nifédipine, diltiazem), les œstrogènes à fortes doses, les corticostéroïdes.

## COMMENT ÉVALUER LA GRAVITÉ D'UNE HÉPATITE ALCOOLIQUE ?

Les hépatites alcooliques graves sont définies par la présence d'une encéphalopathie hépatique et/ou par une insuffisance hépatique sévère, dont

### Erreurs à éviter

- ✓ **Considérer comme une insuffisance hépatique terminale due à une cirrhose une hépatite alcoolique sévère, potentiellement réversible.**
- ✓ **Prendre une hépatite alcoolique pour une angiocholite (un minimum de réflexion sur la clinique et la biologie permet d'éviter cette erreur potentiellement grave).**

témoignent l'hyperbilirubinémie et la baisse du taux de prothrombine, regroupées dans le score de Maddrey. Elles sont plus fréquentes chez les femmes.

Des complications peuvent aggraver le pronostic, notamment une infection bactérienne ou une hémorragie digestive.

## COMMENT TRAITER UNE HÉPATITE ALCOOLIQUE ?

Dans les formes mineures, le sevrage alcoolique, associé à une supplémentation nutritionnelle et vitaminique (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, acide folique), permet la guérison (souvent annoncée par la reprise de l'appétit). Des séquelles fibreuses sont possibles et la répétition des épisodes peut causer une cirrhose. Une prise en charge attentive de l'alcoolisme est indispensable.

Dans les formes graves, la corticothérapie (1 mg/kg/j d'équivalent-prednisone) pendant 1 mois est nécessaire et réduit significativement la mortalité à court et à moyen terme. Le traitement symptomatique des complications est essentiel. Une régression spectaculaire des symptômes cliniques et biologiques est possible.

La transplantation hépatique doit être discutée chez les malades jeunes lorsque, après 3 mois d'évolution, l'insuffisance hépatique reste grave.



*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier,  
unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Hépatite alcoolique.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0358, 1998, 2 p*

---

#### R É F É R E N C E S

[1] Causse X, Michenet P, Legoux JL, Maître F. Les hépatopathies pseudoalcooliques. *Hepato-Gastro* 1996 ; 3 : 273-278

# HÉPATITES CHRONIQUES

A PARIENTE

**L'**hépatite chronique est une lésion inflammatoire et nécrotique chronique du foie susceptible de provoquer une cirrhose. Elle est principalement due, en France, aux hépatites virales chroniques (C [80 %], B [10 %], D [1 %]), à l'hépatite auto-immune (10 %) et aux exceptionnelles hépatites chroniques médicamenteuses. L'hépatite alcoolique, les lésions d'hépatites chroniques associées à d'autres maladies bien identifiées (maladie de Wilson, cholangite sclérosante par exemple) sont exclues de ce cadre.

© Elsevier, Paris.

## QUAND PENSER À UNE HÉPATITE CHRONIQUE ?

Au cours de la surveillance d'une hépatite aiguë symptomatique (c'est essentiellement le cas de l'hépatite B, l'hépatite C n'ayant qu'exceptionnellement un début aigu).

Après la découverte d'une augmentation des transaminases au cours d'un examen systématique.

Après un dépistage motivé par la notion d'exposition aux virus (toxicomanie, transfusion, etc).

Devant des symptômes : l'asthénie est le plus fréquent, l'ictère est rare. Des symptômes extrahépatiques sont possibles en cas d'hépatite chronique virale (cf chapitre « Hépatites virales aiguës ») et d'hépatite auto-immune (association à une dysthyroïdie, un syndrome sec, des arthralgies ou une polyarthrite notamment).

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UNE HÉPATITE CHRONIQUE ?

L'**examen clinique** est habituellement normal. Une hépatomégalie, des signes cliniques d'insuffisance hépatique (ictère, angiomes stellaires, érythrose palmaire) sont rares (surtout observés dans l'hépatite auto-immune et les hépatites chroniques virales évoluées). L'interrogatoire est essentiel, surtout pour rechercher une exposition passée aux virus de l'hépatite (et la dater) : toxicomanie, transfusions, interventions chirurgicales, hémodialyse, profession exposée, antécédents familiaux, vie sexuelle agitée, tatouages, séjour en pays d'endémie, mais aussi pour définir précisément la consommation de médicaments et de toxiques.

Les **transaminases** (l'alanine aminotransférase [ALAT] plus que l'aspartate aminotransférase [ASAT]) sont augmentées variablement (plus en cas d'hépatite auto-immune). Elles peuvent cependant être normales, de façon intermittente ou prolongée, en cas d'hépatite chronique C ou B. La bilirubine conjuguée est augmentée en cas d'ictère. Les phosphatases alcalines et la gamma-GT sont normales ou peu élevées. Le taux de prothrombine est souvent normal. Son abaissement témoigne de la sévérité de la poussée

Tableau I. – Score Métavir.

A (activité)		Nécrose lobulaire		
		Absente	Modérée	Sévère
Nécrose périportale	Absente	A0	A1	A2
	Minime	A1	A1	A2
	Modérée	A2	A2	A3
	Sévère	A3	A3	A3
F (fibrose)	Absence de fibrose portale		F0	
	Fibrose portale sans septa		F1	
	Fibrose portale avec rares septa		F2	
	Fibrose portale avec nombreux septa		F3	
	Cirrhose		F4	

Le score Métavir va donc de A0 F0 (foie normal) à A3 F4 (cirrhose avec lésions d'activité sévère).

et/ou de l'existence d'une cirrhose. L'augmentation des gammaglobulines (principalement des IgG) est quasi constante, et importante en cas d'hépatite auto-immune. Elle est moins fréquente et moins importante en cas d'hépatite chronique virale.

La **recherche** de l'antigène HBs (Ag HBs), d'anticorps antiviral de l'hépatite C (VHC), d'anticorps antimuscle lisse, antinoyau, anti-LKM est nécessaire au diagnostic étiologique. Les dosages du fer sérique et de la saturation de la sidérophiline, de la céruloplasmine, des triglycérides, des anticorps antimitocondries, sont nécessaires au diagnostic différentiel.

L'**échographie** est généralement normale. Si elle montre des signes d'hypertension portale, il existe une cirrhose. Elle est utile au diagnostic différentiel (élimination d'une tumeur, d'une maladie des voies biliaires ou des vaisseaux du foie).

La **biopsie hépatique** est nécessaire au diagnostic et à l'indication thérapeutique. Elle montre l'association variable de signes d'activité (inflammation portale et lobulaire, nécrose hépatocytaire périportale [*piece-meal necrosis*] et/ou lobulaire et/ou en pont) et de fibrose. Des scores ont été proposés pour synthétiser les lésions élémentaires et faciliter l'évaluation de l'évolution de la maladie. Le score Métavir est largement utilisé en France (tableau I). Le score de Knodell (de 0 à 22) cote la nécrose périportale de 0 à 10, la nécrose lobulaire de 0 à 4, l'inflammation portale de 0 à 4, et la fibrose de 0 à 4.

## CAUSES DES HÉPATITES CHRONIQUES

### ● Hépatite chronique B

Elle est diagnostiquée sur la présence de l'Ag HBs dans le sérum.

**En cas d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB)**, le risque de devenir porteur chronique est plus élevé chez les hommes que chez les femmes (10 % contre 3 % au maximum), chez les nouveau-nés (70 %), en cas d'immunodépression (20 à 100 %).

L'infection chronique par le VHB évolue schématiquement en trois phases :

- dans la première (phase répliquative) la multiplication du virus est très forte et la réponse immunitaire faible. Les transaminases sont normales ou peu élevées, et on trouve dans le sérum une grande quantité d'acide désoxyribonucléique (ADN) du VHB, et l'Ag HBe (cf chapitre « Hépatites virales aiguës »). La contagiosité est forte, les lésions histologiques sont minimales à modérées ;

- dans la seconde phase (phase de « clairance immunitaire » ou de « séroconversion », 10 % par an), la réponse immunitaire se développe et diminue fortement ou arrête la réplication du virus, au prix de la destruction des hépatocytes qui le contiennent. Les transaminases s'élevèrent, parfois fortement, et les lésions histologiques sont très actives, pouvant conduire à la constitution d'une fibrose sévère. Dans le

sérum, l'ADN du VHB diminue, l'Ag HBe tend à disparaître et l'anticorps anti-HBe à apparaître. Des IgM anti-HBc peuvent transitoirement réapparaître. Cette phase peut aboutir à l'arrêt de la réplication (troisième phase) ou bien au retour à la phase antérieure ;

– la troisième phase (phase non répliquative) : la multiplication du virus s'est arrêtée (en fait, elle persiste très faiblement). Les transaminases sont normales ou presque, les lésions d'activité histologique nulles ou minimales, mais une fibrose, voire une cirrhose, a pu se constituer au cours de la phase précédente (chez 30 % des malades environ). Chez les malades atteints de cirrhose (et exceptionnellement chez les autres), un carcinome hépatocellulaire peut se développer, en moyenne 10 ans après l'apparition de la cirrhose. Dans le sérum, l'ADN du VHB n'est pas détectable (par les méthodes usuelles d'hybridation moléculaire, mais le serait longtemps par PCR [*polymerase chain reaction*]), l'Ag HBe est absent, l'anti-HBe est présent. Avec le temps, l'Ag HBs lui-même peut disparaître, voire l'anticorps anti-HBs apparaître (1 % par an). Des épisodes de réactivation (réapparition de l'ADN du VHB, voire de l'Ag HBe) sont possibles, d'autant qu'on est plus proche de la phase de séroconversion. Ils peuvent être spontanés ou provoqués par une immunodépression ou une chimiothérapie.

**En cas de cirrhose non compliquée**, le risque de carcinome hépatocellulaire est de 3 à 5 % par an. La survie est beaucoup plus importante si la réplication virale est arrêtée (100 % à 5 ans contre 70 % environ quand elle persiste). L'existence d'une cirrhose n'est donc pas une contre-indication au traitement antiviral, même si celui-ci est plus dangereux (cf infra).

**Mutant méditerranéen.** Chez environ 10 % des malades ayant une hépatite chronique B, le virus est porteur d'une mutation dans la région pré-C du génome, qui l'empêche de diriger la synthèse de l'Ag HBe. Ces malades ont donc, en phase répliquative, de l'ADN du VHB détectable (souvent peu) dans le sérum, mais pas d'Ag HBe et souvent l'anticorps anti-HBe (souvenir sérologique de l'infection initiale par un mélange de virus sauvage éliminé, et de virus mutant conservé). Elles sont caractérisées par l'existence d'une augmentation des transaminases, avec souvent de fortes fluctuations. Les poussées de cytolysse peuvent causer une insuffisance hépatique aiguë sévère et les primo-infections peuvent être responsables d'hépatite fulminante. Globalement, l'activité des hépatites à mutant « Ag HBe négatif » est plus sévère que celle des hépatites à virus sauvage (non muté).

Une **hépatite chronique d'autre cause** peut survenir chez un porteur chronique de l'Ag HBs. Dans ce cas, il y a un contraste entre des transaminases élevées et un profil sérique de non-réplication (Ag HBe absent, anti-HBe présent, ADN-VHB non détectable). Il peut s'agir de la période précoce postséroconversion HBe, d'une hépatite chronique D, d'une hépatite chronique à VHB mutant, mais aussi d'une hépatite C (infection conjointe chez un toxicomane par exemple) ou d'une cause fortuitement associée d'augmentation des transaminases (hémochromatose, stéatose...).

**Porteurs (présomés) sains de l'Ag HBs.** Ces sujets, habituellement découverts lors d'un examen de dépistage (entourage d'un malade Ag HBs positif, grossesse notamment), n'ont pas de symptôme, un examen clinique normal, une échographie normale, des transaminases et des tests hépatiques itérativement normaux, pas de réplication virale détectable dans le sérum par les méthodes usuelles (ADN-VHB absent, Ag HBe absent, anti-HBe présent), pas de co-infection par le virus de l'hépatite D (VHD) ou le VHC.

Une biopsie hépatique n'est pas indiquée (le risque de trouver des lésions importantes est infime) sauf chez les malades suspectés de contamination dans l'enfance où le risque de cirrhose inactive n'est pas négligeable. Chez les porteurs sains, il existe un risque très faible de réactivation virale (sauf traitement corticoïde, immunodépresseur ou chimiothérapie anticancéreuse). Une surveillance annuelle (transaminases, ADN-VHB) est raisonnable.

### ● Hépatite chronique B + D

Elle atteint en France essentiellement des toxicomanes. L'infection conjointe BD (co-infection) provoque une hépatite aiguë, parfois sévère. La surinfection par le VHD d'un porteur chronique du VHB a un risque très élevé de passage à la chronicité. Le VHD diminue la réplication du VHB, mais utilise son enveloppe. Le profil sérologique habituel comporte donc la présence de l'Ag HBs, l'absence d'Ag HBe, la présence d'anticorps anti-HBe, la présence d'anticorps anti-HD. L'ADN du VHB est souvent absent ou présent à une faible concentration.

### ● Hépatite chronique C

Le VHC est la cause de 80 % des hépatites chroniques en France. Soixante à 70 % des malades infectés par le VHC deviennent porteurs chroniques. Le risque et la rapidité éventuelle de survenue d'une cirrhose sont variables et dépendent probablement de facteurs liés à l'inoculum viral initial et au terrain : le risque est plus élevé chez les hommes, chez les malades infectés après 40 ans, en cas de consommation d'alcool et de co-infection virale, et chez les malades ayant des lésions histologiques sévères sur la première biopsie. En cas de cirrhose, le risque de survenue d'une complication est d'environ 10 % par an, celui d'un carcinome hépatocellulaire est d'environ 3 % par an. La réplication virale persiste pendant toute la durée de l'évolution chez la grande majorité des malades.

Le diagnostic repose sur la présence d'anticorps sériques anti-VHC, présents dans tous les cas (sauf exceptionnellement chez des malades immunodéprimés). Le dépistage sérologique est recommandé principalement chez les personnes transfusées avant 1991 (ou ayant reçu des soins médicochirurgicaux importants) et les usagers de drogue intraveineuse.

Quand les transaminases sont élevées (sauf s'il existe une cause associée), il existe presque toujours une hépatite chronique et une réplication virale. La recherche d'ARN du VHC dans le sérum par PCR est donc généralement inutile au diagnostic.

La recherche d'ARN du VHC dans le sérum par PCR est utile au diagnostic quand coexistent plusieurs causes de maladie hépatique (alcool, VHB, obésité, etc), et quand les transaminases ALAT restent itérativement normales (pour distinguer les « cicatrices sérologiques » où il n'y a pas d'ARN détectable, des porteurs du VHC à transaminases normales qui ont généralement des lésions hépatiques, mais plus discrètes que les malades à transaminases élevées).

La détermination du génotype (ou du sérotype) et de la charge virale (virémie quantitative) n'a aucun intérêt diagnostique et ne doit éventuellement être faite qu'après la biopsie, pour aider à la décision thérapeutique (cf infra).

Des manifestations extrahépatiques ou des maladies associées sont possibles (cryoglobulinémies mixtes, maladies thyroïdiennes, lichen plan, syndrome sec, porphyrie cutanée tardive notamment). Des autoanticorps antimuscle lisse et antinoyaux à titre faible sont banals. Des anticorps antimicrosomes de

foie et de rein de type 1 (ou anti-LKM1) sont plus rares et ne doivent pas faire porter le diagnostic d'hépatite auto-immune.

La biopsie hépatique est nécessaire, sauf si elle n'a pas d'implication pratique (c'est généralement le cas lorsque l'existence d'une cirrhose est certaine [présence de varices œsophagiennes par exemple] et chez les malades à transaminases itérativement normales). Elle permet d'apprécier l'activité inflammatoire et nécrotique et le degré de fibrose. Elle a une valeur pronostique importante, d'autant plus que la date de contamination est connue.

L'évolution est habituellement asymptomatique. Les transaminases peuvent fortement fluctuer (« Yo-yo »), et ne doivent pas être fréquemment répétées hors de périodes thérapeutiques. Chez les malades non guéris, une nouvelle biopsie hépatique est utile tous les 3 à 5 ans, en fonction des lésions initiales, pour apprécier l'évolution de la fibrose.

### ● Hépatite auto-immune

L'hépatite auto-immune est responsable de 5 à 10 % des hépatites chroniques en France. Elle doit être rapidement diagnostiquée, en raison de son risque d'évolution rapide vers la cirrhose et la mort (40 % dans les formes sévères), et de l'efficacité du traitement corticoïde et immunosuppresseur.

La maladie atteint surtout les femmes (huit fois sur dix) entre 15 et 25 ans et 45 et 70 ans.

L'asthénie (souvent importante) est quasi constante, l'ictère fréquent (contrairement aux hépatites chroniques virales), ainsi que l'aménorrhée, les arthralgies et de nombreuses associations à d'autres maladies auto-immunes (maladies thyroïdiennes, polyarthrite rhumatoïde, anémie de Biermer, rectocolite hémorragique, maladie cœliaque notamment). Un début aigu simulant une hépatite aiguë virale, voire une hépatite fulminante, est possible.

Les transaminases sont souvent fortement élevées (supérieures à dix fois la normale), les gammaglobulines supérieures à 25 g/L.

L'examen de la biopsie hépatique montre une forte activité histologique, un infiltrat dense contenant des plasmocytes, une nécrose abondante, parfois en pont. Une cirrhose est d'emblée présente presque une fois sur deux, témoignant de l'ancienneté méconnue de la maladie.

Des autoanticorps sériques sont présents à un titre élevé : antinoyaux et/ou antimuscle lisse (actine) dans l'hépatite de type 1 (90 % des cas), anti-LKM1 dans l'hépatite de type 2 (5 % des cas, surtout observée chez l'enfant). Les autoanticorps peuvent, rarement, être absents (hépatites cryptogénétiques). L'Ag HBs, les anticorps anti-VHC et l'ARN du VHC sont absents du sérum.

De tels autoanticorps sont assez fréquents dans l'hépatite chronique C, généralement à un titre plus faible. Il convient d'être prudent, notamment si les transaminases et les gammaglobulines sont fortement élevées, avant d'envisager un traitement par l'interféron (qui risque d'aggraver fortement une hépatite auto-immune), au cours d'une hépatite chronique C.

Des formes frontières ou de recouvrement, notamment avec la cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante, sont possibles. On appelle hépatite chronique cryptogénétique une hépatite auto-immune typique où seule manque la présence d'autoanticorps.

### ● Hépatites chroniques médicamenteuses et toxiques

Les hépatites chroniques médicamenteuses sont exceptionnelles et peuvent conduire à la cirrhose. Il est en effet nécessaire que l'atteinte hépatique se développe silencieusement, que l'administration du médicament soit prolongée (ou intermittente et fréquente) et/ou qu'il soit stocké.

Certaines de ces hépatites s'accompagnent d'une hypergammaglobulinémie et de la présence d'anticorps anti-tissus parfois spécifiques.

L'augmentation des transaminases régresse rapidement à l'arrêt du médicament responsable.

Les principaux médicaments en cause encore sur le marché sont l'aspirine, le diclofénac (Voltarène®), la dihydralazine, l'isoniazide, la méthylidopa (Aldomet®), la furantoïne, la papavérine, la phénytoïne (Di-Hydan®). D'autres médicaments peuvent entraîner des fibroses pures (vitamine A, méthotrexate) ou des phospholipidoses (perhexiline, amiodarone) (cf chapitre « Hépatopathies médicamenteuses et toxiques »).

## QUI ET COMMENT TRAITER ?

### ● Recommandations communes aux hépatites chroniques virales

L'abstinence alcoolique est nécessaire. Une consommation chronique, même modérée, d'alcool peut considérablement aggraver l'évolution de la fibrose. La consommation d'alcool réduit l'efficacité de l'interféron dans l'hépatite C.

L'arrêt de la toxicomanie intraveineuse est nécessaire à cause de sa toxicité propre, du risque de nouvelle infection virale (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], VHD, infections à de multiples souches de VHC), et parce qu'elle rend le suivi d'un traitement contraignant chaotique.

La vaccination contre l'hépatite B est nécessaire en cas d'hépatite C (après vérification de l'absence d'anticorps anti-HBs). Il est possible que la vaccination contre l'hépatite A le soit également.

Les précautions à respecter sont résumées dans le chapitre « Hépatites virales aiguës ».

### ● Hépatite chronique B

Le but du traitement est d'obtenir l'arrêt (en réalité une très forte diminution) durable de la réplication virale, régulièrement associé à l'arrêt de l'évolution des lésions hépatiques, au prix habituel d'une fibrose séquellaire (qui peut aller jusqu'à la cirrhose).

Les traitements antiviraux sont d'autant plus efficaces que la quantité de virus circulant est plus faible, les transaminases plus élevées et l'activité histologique plus forte : ils ne doivent donc être administrés que pendant la « deuxième phase » de l'histoire naturelle de l'infection. Sauf exception, les malades en « première phase » sont donc seulement surveillés tous les 6 mois. Les malades en troisième phase, non répliquative, ne doivent pas être traités, sauf réactivation.

Deux médicaments ont actuellement l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : l'interféron alpha (Introna®, Roféron-A®, à la dose de 2,5 à 5 MU 3 fois par semaine pendant 4 à 6 mois) et la vidarabine phosphate (Vira-MP®, administrée à raison de 10 mg/kg/j pendant 5 jours, puis 5 mg/kg/j pendant 23 jours en 2 injections intramusculaires/j), mais ils ne peuvent être actuellement prescrits que par un

**Tableau II. – Contre-indications et effets indésirables de l'interféron alpha (Introna®, Laroféron®, Roféron-A®, Viraféron®).**

#### Contre-indications absolues

- Grossesse
- Dépression endogène grave
- Insuffisance rénale sévère
- Cytopénie sévère
- Infection VIH avec déplétion lymphocytaire
- Hépatite auto-immune
- Thyroïdite auto-immune (sauf hypothyroïdie substituée)
- Cardiopathie sévère
- Épilepsie mal contrôlée
- Transplantation
- Alcoolisme ou toxicomanie non contrôlés

#### Effets indésirables

- Syndrome grippal : très fréquent en début de traitement, prévenu par paracétamol
- Asthénie : surtout au début, peut persister
- Psychiatrie : dépression avec risque de suicide, psychose
- Neurologie : troubles cognitifs, convulsions, neuropathie sensitive
- Ophtalmologie : rétinopathie (attention si diabète), névrite optique, autres
- Auto-immunité : thyroïdite (dépiçage), autres
- Hématologie : leucopénie et/ou thrombopénie modérées fréquentes, réversibles ; anémie hémolytique et thrombopénie auto-immune rares
- Foie : hépatite auto-immune (attention si augmentation des ALAT dans l'hépatite C)
- Tube digestif : nausées, vomissements et diarrhée fréquents (début), troubles du goût
- Pneumologie : pneumonie interstitielle
- Peau : alopecie (réversible), psoriasis, lichen, vasculite, vitiligo, autres
- Infections bactériennes : surtout si cirrhose
- Divers : déséquilibre diabétique, hypercholestérolémie, interactions (théophylline, anti-vitamine K)

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; ALAT : alanine aminotransférase

spécialiste hospitalier. Tous deux permettent d'obtenir une forte diminution durable de la réplication virale (disparition de l'ADN du VHB recherché par hybridation moléculaire, disparition de l'Ag HBe, apparition de l'anticorps anti-HBe, disparition plus rare et plus tardive de l'Ag HBs), dans un tiers des cas environ.

Les contre-indications et les principaux effets indésirables de ces médicaments sont indiqués dans les tableaux II et III.

Une poussée de cytolysé hépatique survient fréquemment (comme au cours de l'histoire naturelle) juste avant ou en même temps que la « séroconversion HBe ». L'augmentation des transaminases peut être asymptomatique, accompagnée d'une asthénie, rarement d'un ictère, sauf en cas de cirrhose du foie où on peut aussi observer ascite, encéphalopathie, voire décès.

En cas d'inefficacité ou de rechute (jugée dans l'année qui suit l'arrêt du traitement), un second traitement peut être prescrit.

De nouveaux antiviraux (lamivudine [Epivir®], famciclovir) administrables per os, sont en cours d'investigation clinique. Ils ne sont actuellement disponibles qu'en autorisation temporaire d'utilisation (ATU), dans des cas particuliers (cirrhose, malades transplantés).

**Tableau III. – Contre-indications et effets indésirables de la vidarabine phosphate (Vira-MP®).**

#### Contre-indications

- Neuropathie périphérique
- Hypersensibilité à la vidarabine
- Femme enceinte ou allaitant

#### Effets indésirables

- Myalgies (souvent en fin de traitement, voire après l'arrêt)
- Neuropathie périphérique : impose l'arrêt immédiat du traitement
- Troubles digestifs fréquents, habituellement peu sévères
- Neutropénie, thrombopénie

#### Précautions

- Réduction posologique en cas d'insuffisance rénale
- Ne pas donner d'allopurinol (interaction)

En ce qui concerne le mutant méditerranéen, le traitement par interféron alpha, donné à une dose plus forte que celle utilisée dans l'hépatite chronique B à virus sauvage (9 MU 3 fois par semaine), ne permet un arrêt durable de la réplication virale que dans 10 à 50 % des cas. L'efficacité de nouveaux antiviraux (lamivudine, famciclovir) n'est pas encore établie.

### ● Hépatite chronique C

Le but du traitement est d'obtenir l'arrêt durable de la réplication virale, dont témoigne la normalisation des transaminases ALAT et la disparition de l'ARN-VHC sérique, recherché par PCR. Lorsque ce but est atteint, les lésions hépatiques s'arrêtent d'évoluer, au prix éventuel d'une fibrose, voire d'une cirrhose séquellaire.

Seuls les malades ayant une hépatite chronique active (score d'activité de Knodell supérieur ou égal à 6, ou score d'activité Métavir supérieur ou égal à 2) et des transaminases augmentées doivent être traités, le bénéfice éventuel du traitement n'ayant pas été démontré pour les malades ayant une activité plus faible et ceux ayant des transaminases itérativement normales.

L'interféron alpha est le seul médicament ayant l'AMM dans cette indication. Il doit être initialement prescrit par un spécialiste hospitalier, la prescription pouvant être ensuite renouvelée par le médecin généraliste en cas de premier traitement, à la dose de 3 MU 3 fois par semaine (Laroféron®, Viraféron®), jusqu'à 12 mois. En cas de traitement à doses plus fortes, de durée plus longue, ou de retraitement, le malade ne peut être actuellement traité qu'à l'hôpital (Introna®, Roféron-A®). Les contre-indications et les effets indésirables de l'interféron alpha sont indiqués dans le tableau II.

#### Surveillance du traitement par l'interféron alpha

La technique des injections, faites le soir, doit être enseignée au malade. Du paracétamol (1 g avant l'injection, à répéter jusqu'à 3 g/j les lendemains d'injection) doit être systématiquement prescrit au début, pour éviter ou atténuer le syndrome grippal.

Une consultation est nécessaire à un rythme mensuel, pendant laquelle une attention particulière doit être apportée à la recherche d'une dépression. Elle est complétée par le dosage des ALAT et un hémogramme tous les mois, de TSH (thyroid

*stimulating hormone*) tous les 3 mois et 6 mois après l'arrêt. Une recherche de l'ARN du VHC est indiquée à 3 mois, 12 mois, et 6 mois après l'arrêt du traitement.

### **Efficacité du traitement par l'interféron alpha**

La réponse à l'interféron alpha permet de distinguer les malades répondeurs (normalisation des ALAT, disparition de l'ARN-VHC avant 3 mois), répondeurs prolongés (maintien de cette réponse plus de 6 mois après l'arrêt du traitement), répondeurs-rechuteurs (réaugmentation des ALAT et réapparition de l'ARN-VHC, survenant le plus souvent dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement), « échappeurs » (réponse, puis réaugmentation des transaminases et réapparition de l'ARN-VHC pendant le traitement), non répondeurs (absence de normalisation des transaminases et persistance de l'ARN-VHC pendant le traitement. S'il n'y a pas eu de réponse complète à 3 mois, les chances de réponse ultérieure sont infimes et le traitement est habituellement arrêté). Chez les répondeurs-rechuteurs, un second traitement par l'interféron alpha (en association éventuelle à la ribavirine, cf infra) peut permettre une réponse prolongée.

Globalement, le taux de réponse est de 50 %, et celui de réponse prolongée de 20 %. Les facteurs diminuant les chances de réponse sont l'existence d'une cirrhose (moins de 5 % de réponse prolongée), le génotype 1 (5 % de réponse en cas de génotype 1, 30 % en cas de génotype 2 ou 3), et une charge virale élevée (5 % de réponse en cas de charge virale élevée, supérieure à 1 million de copies/mL, 20 à 30 % si la charge virale est plus faible).

En cas de réponse prolongée, l'activité histologique disparaît progressivement et la fibrose persiste. En l'absence de réponse prolongée, le bénéfice histologique à long terme du traitement par l'interféron n'est pas établi, pas plus que la diminution du risque de carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose.

### **Ribavirine**

C'est un analogue de la guanosine. En monothérapie, elle peut faire diminuer les transaminases mais ne

diminue pas la virémie. En association (à la dose de 1 g/j pendant 6 mois) à l'interféron alpha, elle pourrait augmenter le taux de réponse prolongée chez les malades jamais traités, les malades répondeurs qui rechutent après un premier traitement par l'interféron, et peut-être chez les malades non répondeurs à l'interféron. Ses principaux effets secondaires sont l'anémie hémolytique (obligeant à l'arrêt du traitement dans 1 % des cas), réversible à l'arrêt du traitement et des troubles variés, mais rares et bénins, sauf chez les malades cirrhotiques. Son effet mutagène et tératogène impose une contraception efficace chez les deux sexes, poursuivie 6 mois après l'arrêt du traitement. Ce médicament n'est actuellement disponible que dans le cadre d'essais cliniques ou d'une ATU.

### ● **Hépatite auto-immune**

Le traitement de cette maladie rare doit être conduit par le spécialiste. Le premier but du traitement est de réduire la mortalité.

L'indication du traitement n'est établie que pour les malades ayant une hépatite auto-immune bien documentée et sévère (ASAT supérieure ou égale à dix fois la normale ou supérieure ou égale à cinq fois la normale avec gammaglobulines supérieures ou égales à 36 g/L, nécrose modérée à sévère sur la biopsie hépatique). Les autres doivent être surveillés très régulièrement.

Le traitement comporte de la prednisone ou prednisolone seule (60 mg/kg/j au début) ou associée à de l'azathioprine (Imurel®) à raison de 50 mg/j. Les doses de corticoïdes sont ensuite réduites selon des schémas stricts en fonction de la réponse clinique et biologique.

Une rémission complète est obtenue dans 80 % des cas, permettant ensuite l'arrêt du traitement en 6 semaines. Le risque de rechute (généralement précoce) est alors de 50 % environ. Ce risque est considérablement réduit par un traitement au long cours par l'azathioprine à la dose de 2 mg/kg/j.

Les effets indésirables du traitement sont importants. Les complications de la corticothérapie sont constantes et sont réduites par la coprescription d'azathioprine (qui permet de donner moins de corticoïdes). Certaines peuvent être prévenues.

En cas d'échec, on peut recourir à d'autres immunosuppresseurs. La transplantation hépatique est exceptionnellement nécessaire en urgence (hépatite fulminante).

## TRANSPLANTATION HÉPATIQUE (CF CHAPITRE CORRESPONDANT)

### **Erreurs à éviter**

✓ **Faire un pronostic individuel (de cirrhose, voire de cancer) lors de la première consultation pour hépatite chronique, en citant des chiffres moyens sans signification individuelle (dans l'imaginaire collectif actuel, hépatite C = cirrhose = cancer = mort).**

✓ **Ne pas explorer une augmentation minime (1,5 fois la normale) ou intermittente des ALAT.**

✓ **Faire une recherche d'anticorps anti-VHA (l'hépatite A n'est jamais responsable d'hépatites chroniques).**

✓ **Ne pas prendre l'avis d'un consultant après le premier débrouillage d'une hépatite chronique.**

✓ **Traiter une hépatite chronique B en l'absence de répllication virale détectable.**

✓ **Donner de l'interféron à une hépatite auto-immune.**

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Hépatites chroniques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0362, 1998, 4 p*

## R É F É R E N C E S

[1] Conférence de consensus. Hépatite C : dépistage et traitement. Conclusions et recommandations du jury. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 202-211

[2] Degott C. Le diagnostic anatomopathologique des hépatites chroniques. *Concours Med* 1997 ; 119 : 3047-3055

[3] Dhumeaux D. La ribavirine dans l'hépatite C : où en est-on ? *Hepato-gastro* 1997 ; 4 : 273-276

[4] Dhumeaux D, Mallat A. Hépatites chroniques et cirrhoses d'origine médicamenteuse. *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; 17 : 31-35

[5] Lunel F. Hépatites virales dues aux mutants « antigène HBe-négatifs » du virus de l'hépatite B. *Hepato-Gastro* 1997 ; 4 : 195-199

[6] Payen JL, Izopet J. Traitement des hépatites virales C. *Hepato-Gastro* 1996 ; 4 : 301-310

[7] Pol S, Zylberg H. Porteurs sains de l'Ag HBs. Il persiste des risques qui justifient une surveillance minimale. *Rev Prat Med Gen* 1997 ; 385 : 35-37

[8] Vetter D, Gervais A, Habersetzer F, Uhl G, Doffoël M. Hépatites auto-immunes. Nouveaux aspects physiopathologiques et cliniques. *Gastroenterol Clin Biol* 1994 ; 18 : 429-436

[9] Zarski JP, Maynard M. Conduite à tenir chez les sujets ayant des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C avec transaminases normales. *Hepato-Gastro* 1997 ; 4 : 7-10

# HÉPATITES GRANULOMATEUSES

A PATIENTE

**L**es hépatites granulomateuses sont définies par l'existence de granulomes épithélioïdes et éventuellement gigantocellulaires dans le foie. Il s'agit d'une réaction inflammatoire non spécifique dont les causes sont nombreuses.

© Elsevier, Paris.

## QUAND RECHERCHER UNE HÉPATITE GRANULOMATEUSE ?

En cas de fièvre et/ou de syndrome inflammatoire inexpliqués.

En cas de signes extrahépatiques évoquant une maladie granulomateuse dont on veut chercher la preuve dans le foie.

Devant des anomalies des tests hépatiques : augmentation de la gamma-GT, des phosphatases alcalines, augmentation discrète ou absente des transaminases prédominant sur les aspartate-aminotransférases (ASAT). Un ictère est exceptionnel.

Devant des anomalies des tests hépatiques chez un malade prenant des médicaments éventuellement responsables de granulomateuse.

## COMMENT AFFIRMER UNE HÉPATITE GRANULOMATEUSE ?

L'échographie est normale ou montre un foie hyperéchogène. Des calcifications hépatiques peuvent être visibles à l'échographie, au scanner, ou sur les clichés d'abdomen sans préparation.

Le diagnostic nécessite l'examen d'une **biopsie** du foie, qui peut être guidée par la coelioscopie (les lésions sont parfois irrégulièrement disséminées et peuvent être visibles à la surface du foie). Les granulomes peuvent avoir un aspect particulier, orientant vers leur cause (schistosomiase, sarcoïdose par exemple). Normale, la biopsie n'élimine pas une granulomateuse. Il peut être utile de cultiver, dans les conditions nécessaires, un fragment de la biopsie hépatique ou de lui appliquer des techniques de biologie moléculaire, pour rechercher les pathogènes responsables (mycobactéries par exemple).

L'augmentation de l'activité sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (angioconvertase) n'est nullement spécifique de la sarcoïdose. Elle est de plus banale en cas de cirrhose.

## QUELLES SONT LES CAUSES D'HÉPATITE GRANULOMATEUSE ?

Les causes sont extrêmement nombreuses (tableau I).

Les infections mycobactériennes doivent être évoquées en premier.

La **tuberculose** s'accompagne d'une granulomateuse hépatique dans 90 % des cas de tuberculose miliaire et dans moins de 5 % des cas de tuberculose pulmonaire commune. Des cas d'insuffisance

Tableau I. – Principales causes des hépatites granulomateuses.

Infections bactériennes	Infections virales
<p><i>Mycobactérioses :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– tuberculose</li> <li>– infections à mycobactéries atypiques</li> <li>– BCG-ite</li> </ul> <p><i>Autres infections :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– brucellose</li> <li>– fièvre Q (<i>Coxiella burnetii</i>)</li> <li>– listériose</li> <li>– maladie des griffes du chat (<i>Bartonella henselae</i>)</li> <li>– maladie de Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>)</li> <li>– syphilis</li> <li>– tularémie</li> <li>– typhoïde</li> <li>– yersiniose (surcharges en fer)</li> </ul> <p><i>Causes d'hépatites granulomateuses bactériennes très rares en France :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– lèpre</li> <li>– staphylococcies</li> <li>– mélioïdose</li> <li>– psittacose</li> <li>– rickettsioses en dehors de la fièvre Q</li> <li>– maladie de Whipple (<i>Tropheryma whippelii</i>)</li> </ul>	<p><i>Mononucléose infectieuse (virus d'Epstein-Barr)</i></p> <p><i>Infection à Cytomégaloïdovirus</i></p>
	Infections parasitaires
	<p><i>Schistosomiase</i></p> <p><i>Larva migrans</i></p> <p><i>Distomatose</i></p> <p><i>Anguillulose</i></p> <p><i>Toxoplasmose</i></p>
	Hépatites médicamenteuses
	<p><i>Allopurinol</i></p> <p><i>Carbamazépine</i></p> <p><i>Quinidine</i></p> <p><i>Sulfamides</i></p> <p><i>Autres</i></p>
	Cancers
	<p><i>Lymphomes (surtout maladie de Hodgkin)</i></p> <p><i>Carcinomes</i></p>
	Vasculites
	<p><i>Maladie de Horton</i></p> <p><i>Périartérite noueuse</i></p> <p><i>Maladie de Churg et Strauss</i></p> <p><i>Lupus érythémateux disséminé</i></p>
	Toxiques
	<p><i>Silicose</i></p> <p><i>Béryllose, zirconiose, talc</i></p>
	Maladies granulomateuses
	<p><i>Sarcoïdose</i></p> <p><i>Maladie de Crohn</i></p> <p><i>Cirrhose biliaire primitive</i></p> <p><i>Granulomateuse chronique familiale</i></p>
Infections fongiques	
<p><i>Candidose</i></p> <p><i>Cryptococcose</i></p> <p><i>Aspergillose</i></p> <p><i>Nocardiose</i></p> <p><i>Causes d'hépatites granulomateuses fongiques très rares en France :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– histoplasmose</li> <li>– coccidioïdomycose</li> <li>– actinomycoses</li> <li>– blastomycose</li> </ul>	

hépatique grave ont été associés à des tuberculoses massives. Les lésions guérissent sans séquelles sous le traitement habituel antituberculeux. Des formes pseudotumorales (tuberculomes) sont possibles.

Les **mycobactéries atypiques** (*Mycobacterium avium-intracellulare* essentiellement) sont une cause fréquente au cours du sida.

Des **hépatites granulomateuses** fébriles appartiennent aux BCG-ites généralisées, observées parfois après traitement local par le bacille bilié Calmette-Guérin (BCG) de tumeurs de la vessie (les antituberculeux sont inefficaces).

La **lèpre** peut comporter une atteinte hépatique.

La **sarcoïdose** est une cause très fréquente d'hépatite granulomateuse, dans toutes ses formes cliniques. L'aspect histologique des granulomes peut être particulier. L'atteinte hépatique de la sarcoïdose n'est pas en soi une indication à la corticothérapie. Exceptionnellement, la sarcoïdose peut être responsable d'une fibrose hépatique extensive responsable d'hypertension portale, ou d'une atteinte des petits canaux biliaires responsable d'une cholestase chronique. La sarcoïdose peut être associée à une cirrhose biliaire primitive.

Un **granulome** est assez souvent découvert par hasard sur une biopsie hépatique faite pour une autre raison (maladie alcoolique du foie par exemple). L'enquête étiologique peut être alors limitée, en l'absence de point d'appel clinique, à la tuberculose, à la sarcoïdose et aux médicaments.

Une proportion notable de cas d'**hépatites granulomateuses** reste sans cause retrouvée, accompagnant souvent une maladie fébrile régressive.

---

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Hépatites granulomateuses. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0384, 1998, 2 p*

# HÉPATITES VIRALES AIGUËS

A PARIENTE

**L**es hépatites virales aiguës sont aujourd'hui faciles à identifier et à rattacher à leur cause. Il reste essentiel de prévenir (abstention médicamenteuse) et de dépister au plus tôt la survenue d'une insuffisance hépatique fulminante ou subfulminante. Le passage à la chronicité peut parfois être prévenu (hépatite C) et doit être dépisté (hépatites B et C). La vaccination universelle des enfants et des adolescents pourrait faire disparaître l'hépatite B en France.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

La grande majorité des hépatites aiguës (90 %) passe inaperçue. Seules 10 % des formes symptomatiques sont ictériques, et seulement 1 % de ces dernières sont graves (fulminantes ou subfulminantes). Une proportion non négligeable des hépatites B (10 % ?) et surtout C (70 % ?) passe à la chronicité. La vaccination de masse des enfants et des adolescents rend l'hépatite B de plus en plus rare. Les principales caractéristiques des virus responsables d'hépatites sont indiquées dans le *tableau I* et dans les figures 1 et 2.

## QUAND Y PENSER ?

L'**incubation silencieuse** est de 15 à 45 jours pour les hépatites A, C et E, et de 50 à 100 jours pour l'hépatite B.

En l'absence de symptômes, le diagnostic d'hépatite virale aiguë peut être fait lors de la surveillance, après **exposition accidentelle** (entrée récente dans la toxicomanie, accident professionnel).

Un **syndrome préictérique** est fréquent et résume souvent la maladie. Il associe variablement asthénie, fièvre, frissons, courbatures, céphalées. Des arthralgies et une urticaire sont rares mais très évocatrices. Des troubles digestifs (nausées, vomissements, anorexie) sont fréquents, et des douleurs de l'hypocondre droit ne sont pas rares. Le diagnostic peut être évoqué en cas d'anamnèse, et surtout en recherchant un ictère conjonctival et des urines foncées (bandelette réactive).

L'**ictère avec urines foncées et selles plus ou moins décolorées** apparaît quelques jours plus tard, alors que fièvre et courbatures disparaissent, ou plus rarement d'emblée. Un prurit est possible, surtout dans les formes dites cholestatiques.

L'examen est habituellement normal en dehors de l'ictère. Le foie peut être un peu gros et sensible, la rate parfois palpable.

**Il faut d'emblée chercher des signes de gravité** : asthénie intense, astérisis surtout, imposant l'hospitalisation en urgence.

Des **manifestations extrahépatiques**, nombreuses mais rares, peuvent révéler la maladie, et indiquent donc un dosage des transaminases : hématologiques (anémies hémolytiques, thrombopénies, aplasies médullaires), neurologiques (polyradiculonévrites, méningite, méningoencéphalite, myélite, mono- ou multinévrite, paralysie de nerfs crâniens), cardiaques (péricardite, myocardite), respiratoires (pleurésies), rénales (glomérulonéphrites [VHB, VHC]), articulaires (arthralgies ou polyarthrite), cutanées (acrodermatite papuleuse [VHB], urticaire), digestives (pancréatite aiguë rarissime), périartérite noueuse (VHB), cryoglobulinémie (VHC et VHB).

## COMMENT LA DIAGNOSTIQUER ?

Les **transaminases** sont fortement élevées, à plus de 15 fois la normale, et souvent beaucoup plus en cas d'hépatite symptomatique, l'augmentation prédominant sur l'alanine aminotransférase (ALAT).

Les autres anomalies sont l'**hyperbilirubinémie** conjuguée en cas d'ictère, une élévation minime ou absente des phosphatases alcalines et de la gamma-GT.

L'hémogramme peut montrer une neutropénie, une lymphocytose, parfois un syndrome mononucléosique.

Le **taux de prothrombine** (TP) est habituellement normal. Sa diminution au-dessous de 50 % impose l'hospitalisation.

## COMMENT IDENTIFIER LE VIRUS EN CAUSE ?

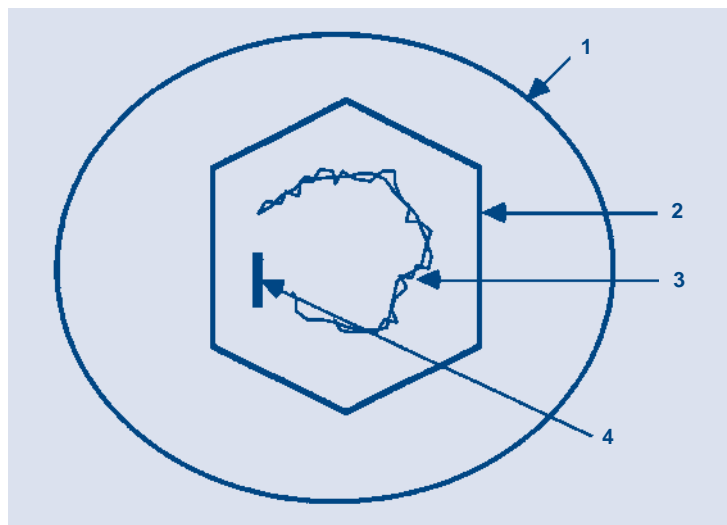
L'**anamnèse** a une forte valeur d'orientation :  
 – âge (chez l'enfant le VHA est la cause de la très grande majorité des hépatites) ;  
 – cas d'hépatite dans l'entourage, toxicomanie (hépatite C surtout, hépatite B aussi), vie sexuelle agitée (hépatite B surtout, hépatite A aussi) ;

*Tableau I. – Principales caractéristiques des virus responsables d'hépatite commune.*

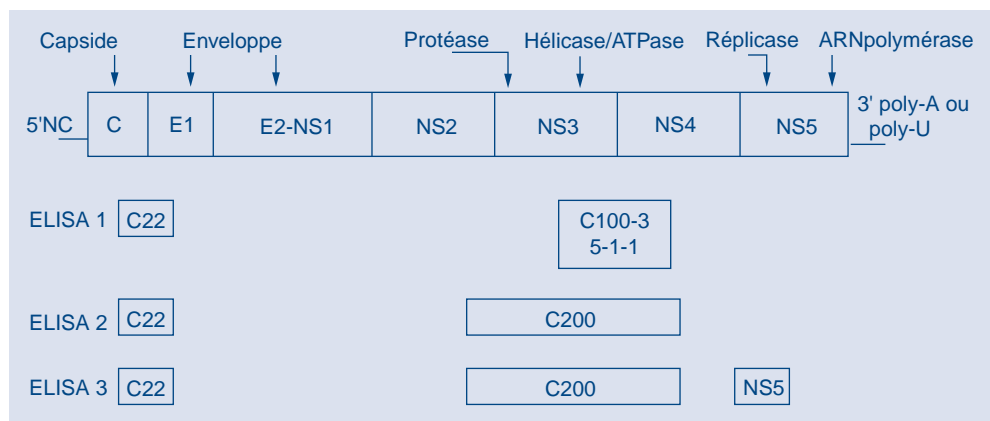
Virus	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE
Famille	Picornavirus	Hépadnavirus	Flavivirus	Viroïdes	Calicivirus
Acide nucléique	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Virémie	Brève	Longue, voire chronique	Longue, voire chronique	Longue, voire chronique	Brève
Élimination fécale	Oui	Non	Non	Non	Oui
Transmission	Orofécale	Sexuelle Parentérale Verticale <sup>(1)</sup>	Parentérale (Sexuelle) (Verticale ?)	Parentérale Sexuelle Verticale	Orofécale
Incubation	15 à 45 jours	50 à 100 jours	15 à 45 jours	15 à 45 jours	15 à 45 jours
Hépatite fulminante	Oui	Oui	Non sauf infection associée	Oui surtout surinfection B puis D	Oui (femme enceinte surtout)
Passage à la chronicité	Non	Oui (10 % ?)	Oui (70 % ?)	Oui	Non

<sup>(1)</sup> Verticale signifie transmission de la mère au nouveau-né ou au nourrisson ; VHA, VHB, VHC, VHD, VHE : virus de l'hépatite A, B, C, D, E ; ADN : acide désoxyribonucléique.





1 Schéma de la structure du virus de l'hépatite B (VHB) : seule la particule complète ici représentée est infectante (virion, particule de Dane). 1. Enveloppe (antigène [Ag] HBs) ; 2. capsid (Ag HBe et Ag HBc) ; 3. acide désoxyribonucléique (ADN) du virus de l'hépatite B (VHB) ; 4. ADN polymérase.



2 Schéma du génome du virus de l'hépatite C (VHC) et des protéines recombinantes correspondant aux différentes régions du génome utilisées dans le test ELISA.

- voyage en pays d'endémie (hépatite A, hépatite B, hépatite E) ;
- absence de vaccination (hépatite A et B).

Le diagnostic est facilement fait par la **sérologie** (fig 1, 2). Il faut demander la recherche d'IgM anti-VHA (présentes en cas d'hépatite aiguë A), d'Ag HBs et d'IgM anti-HBc (présents en cas d'hépatite aiguë B), et la recherche d'anticorps anti-VHC (qui manquent cependant dans un tiers des cas au début d'une hépatite aiguë C). Chez l'enfant, la recherche peut être limitée, au moins dans un premier temps, aux IgM anti-VHA.

En cas d'hépatite « séronégative » pour les virus A, B et C, l'indication de tests supplémentaires repose sur l'anamnèse et la clinique : recherche d'anticorps anti-VHE (de valeur diagnostique incertaine) en cas de séjour récent en zone d'endémie, recherche d'acide ribonucléique (ARN) du VHC dans le sérum en cas d'exposition récente au VHC (toxicomanie, hémodialyse, accident professionnel), plutôt que répétition de la recherche d'anticorps anti-VHC 1 mois plus tard. Il faut également se poser la question d'une maladie non virale (hépatite médicamenteuse, hépatite auto-immune, voire foie cardiaque ou cholestase extrahépatique notamment). Les hépatites à virus

non alphabétique (virus d'Epstein-Barr, Cytomégalovirus [CMV], etc) ne sont qu'exceptionnellement responsables d'une augmentation forte des transaminases.

**Un avis spécialisé est indispensable devant toute hépatite d'allure aiguë sans cause retrouvée.**

#### ● Quelques « pièges » sérologiques

##### En cas d'hépatite B

L'Ag HBs peut avoir déjà disparu du sérum au moment du diagnostic, mais les IgM anti-HBc persistent (il s'agit surtout d'hépatites sévères ou fulminantes).

L'absence d'IgM anti-HBc est possible au début (répéter le test). Toutefois, cette absence doit faire évoquer un portage chronique préalable de l'Ag HBs et faire rechercher une autre cause (surinfection par le VHD, hépatite C, hépatite A, hépatite médicamenteuse...).

Des IgM anti-HBc peuvent être présentes au cours d'une poussée de cytolysé dans une hépatite chronique B ; le diagnostic est impossible si l'on n'a pas d'élément antérieur et qu'il n'existe pas de signe de maladie chronique du foie, mais cette confusion n'a guère d'importance, la surveillance étant la même.

##### En cas d'hépatite A

Les IgM anti-VHA persistent plusieurs mois (parfois au-delà de 1 an). Des faux positifs peuvent être observés (facteur rhumatoïde, hépatite auto-immune).

##### En cas d'hépatite C

La recherche d'anticorps anti-VHC est positive dans 60 % des cas lors de la première élévation des transaminases, dans 90 % au pic de cette élévation, et dans presque 100 % des cas 2 mois après ce pic. Exceptionnellement (immunodéprimés) les anticorps peuvent ne pas être détectables et le diagnostic seulement faisable par la présence d'ARN du VHC dans le sérum.

Pour des raisons épidémiologiques, il est utile, en cas d'hépatite B ou C, de **rechercher une infection** associée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et une syphilis.

#### COMMENT LA TRAITER ET LA SURVEILLER ?

**Aucun traitement n'est nécessaire.** Tous les médicaments (sauf prescription vitale, bien rare) doivent être arrêtés ; il existe un risque de surdosage particulièrement dangereux pour les antivitamines K et les sulfamides hypoglycémifiants. Aucun traitement symptomatique ne doit être donné (les antalgiques et les antipyrétiques peuvent aggraver la cytolysé, les antiémétiques précipiter une encéphalopathie). Aucun régime n'est nécessaire (sauf l'abstinence alcoolique). L'ictère disparaît en 2 à 6 semaines, l'asthénie peut persister plus longtemps (mais son organicité est souvent incertaine). L'évolution des formes cholestatiques peut être prolongée.

**L'hospitalisation d'urgence en milieu spécialisé** est nécessaire en cas d'astérisis, de troubles de conscience, mais aussi lorsque le taux de prothrombine est inférieur ou égal à 50 %. Dans cette dernière situation, le risque d'apparition d'une hépatite fulminante ou subfulminante s'élève et la rapidité de la prise en charge est cruciale (cf chapitre « Hépatite fulminante »). L'entourage (et le malade lui-même) doit être prévenu de la nécessité d'appel d'urgence en cas d'apparition de troubles de conscience, de troubles de l'humeur ou du comportement.

**En cas d'hépatite aiguë commune**, la surveillance varie en fonction du virus en cause.

**En cas d'hépatite A**, aucune surveillance clinique ou biologique n'est nécessaire après le premier mois. La normalisation des transaminases prend souvent plusieurs mois, des rechutes sont possibles, mais la maladie guérit toujours sans séquelle. Les formes cholestatiques peuvent être responsables d'amaigrissement et d'asthénie prolongée ; un traitement par la colestyramine (Questran®) et une supplémentation en vitamines liposolubles sont alors utiles.

**En cas d'hépatite aiguë B**, il faut vérifier, après 6 mois, la disparition de l'Ag HBs et la normalisation des transaminases.

**En cas de guérison**, les transaminases sont normales et l'Ag HBs a disparu dans le sérum tandis que, le plus souvent, l'anticorps anti-HBs est apparu ; aucune surveillance ultérieure n'est nécessaire.

Si les transaminases restent élevées alors que l'Ag HBs a disparu, il faut rechercher une autre cause (hépatite C notamment).

En cas de persistance de l'Ag HBs au sixième mois, il est nécessaire de rechercher l'Ag HBe, l'anticorps anti-HBe, l'anticorps anti-HD et l'ADN du VHB dans le sérum.

On distingue schématiquement :

- les porteurs présumés sains (Ag HBe absent, anti-HBe présent, ADN-VHB absent, transaminases normales) ;

- les malades avec répllication persistante (ADN-VHB présent, Ag HBe généralement présent, anti-HBe généralement absent, transaminases anormales).

C'est seulement chez ces derniers qu'on discutera une biopsie hépatique et un traitement antiviral (cf chapitre « Hépatite chronique »).

La présence d'anticorps anti-HD indique l'existence d'une hépatite chronique D (cf chapitre « Hépatite chronique »).

**En cas (rare) d'hépatite aiguë C**, le malade doit être adressé au spécialiste aussi tôt que possible car un traitement par l'interféron alpha (habituellement 3 MU 3 fois par semaine pendant 3 mois) est indiqué (hors autorisation de mise sur le marché), qui réduit de moitié environ le risque de passage à la chronicité (cf chapitre « Hépatites chroniques »).

## COMMENT PRÉVENIR LES HÉPATITES VIRALES ?

### ● Hépatite A

#### Transmission

La contamination se fait par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par les selles, avec des cas sporadiques ou de petites épidémies. La prévalence de l'hépatite A dépend donc du niveau d'hygiène du pays, et la contamination des sujets vivant dans un pays d'hygiène élevé se fait souvent à l'occasion d'un voyage où les précautions élémentaires n'ont pas été respectées. Ainsi, actuellement en France, seuls 20 % des sujets de 20 ans ont-ils des anticorps anti-VHA. L'hépatite A, à l'âge adulte, est plus souvent ictérique, prolongée et fulminante que chez l'enfant.

#### Dépistage

Il n'a pas d'intérêt, sauf éventuellement avant la vaccination (cf infra).

#### Entourage d'un malade atteint d'hépatite A

Le malade a déjà été contagieux durablement avant les premiers symptômes. L'injection d'Ig spécifiques (0,02 mL/kg) est efficace, mais elles sont coûteuses. La vaccination pourrait atténuer la maladie (cf infra).

#### Vaccination

Elle est indiquée chez les adultes se rendant en pays d'endémie, dans certaines professions (personnel de santé, crèches, agents de l'assainissement des eaux, éboueurs, employés de restauration [pour protéger leurs clients !]) et probablement chez les malades ayant une maladie chronique du foie. La protection est déjà bonne 15 jours après la première injection, et proche de 100 % après 1 mois.

Le vaccin Havrix® est administré chez l'adulte (intramusculaire deltoïdienne) à raison de deux injections de 1 440 U ELISA à 6 mois d'intervalle, avec un rappel à 10 ans, et chez l'enfant de plus de

1 an à raison de deux injections de 360 U espacées de 15 à 30 jours, avec un rappel entre 6 et 12 mois, puis tous les 10 ans. Le vaccin Avaxim® n'existe que pour l'adulte, avec le même schéma de vaccination.

Le vaccin Twinrix® combine la vaccination contre les hépatites A (identique à Havrix®) et B (identique à Engerix B®). Il existe en deux dosages (enfant et adulte, avant et après 15 ans) et il est administré à raison de trois injections (0, 1, 6 mois) avec rappel à 5 ans. L'efficacité et les effets indésirables (mineurs) sont identiques à ceux observés avec les vaccins monovalents.

Ces vaccins ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale. Pour des raisons financières, une recherche préalable des anticorps anti-VHA totaux est recommandée chez les personnes de plus de 30 ans ou ayant des facteurs d'exposition au VHA.

### ● Hépatite B

#### Transmission

Elle se fait principalement par voie verticale, de la mère à l'enfant, dans les pays de forte endémie, et ailleurs par voie sexuelle (adolescents, homosexuels, hétérosexuels à partenaires multiples, « tourisme sexuel ») et par voie parentérale (toxicomanie, contamination par du matériel souillé lors de soins conventionnels ou non, exposition professionnelle), la contamination transfusionnelle ayant presque totalement disparu.

#### Dépistage

Il est obligatoire lors du don du sang et chez la femme enceinte au cours du dernier trimestre de la grossesse. Il doit également être fait avant vaccination chez les personnes à haut risque : entourage d'un malade atteint d'hépatite B, toxicomanes et leurs partenaires sexuels, hétérosexuels à partenaires multiples et homosexuels, malades infectés par le VIH ou le VHC, personnes originaires d'Asie ou d'Afrique noire.

#### Vaccination

Les nouveau-nés de mère porteuse de l'Ag HBs (la recherche d'Ag HBs est obligatoire au cours du troisième trimestre de toute grossesse ; en France, un peu moins de 1 % des femmes sont porteuses de l'Ag HBs) doivent recevoir dès la naissance trois injections de 10 µg de vaccin (Engerix B®, GenHevac B Pasteur®) intramusculaire à 1 mois d'intervalle, avec un rappel à 1 an ; une injection d'Ig spécifiques (1 ou 2 mL) est associée à la naissance, en un site éloigné de celui du vaccin, et répétée à 1 mois si la mère est virémique (Ag HBe et/ou ADN-VHB présents).

La vaccination de tous les nouveau-nés est conseillée selon un schéma « 0, 1, 6 mois », et conseillée chez les « préadolescents », à la même dose unitaire de 10 µg.

Chez les personnes vivant au contact d'un malade atteint d'hépatite B, la vaccination (ou la sérovaccination pour le partenaire sexuel) doit être précédée de la recherche d'Ag HBs et d'anticorps anti-HBs.

Chez l'adulte, la vaccination est obligatoire chez les professionnels de santé. Elle est nécessaire chez les personnes à risque élevé (insuffisants rénaux, hémophiles, homosexuels ou hétérosexuels à partenaires multiples, voyageurs en pays d'endémie). Le même schéma vaccinal peut être employé (0, 1, 6 mois), avec une dose unitaire de 20 µg.

Le taux de réponse, proche de 100 % chez les nouveau-nés, n'est pas supérieur à 85 % au-delà de 40 ans. Des protocoles renforcés peuvent être efficaces chez les non répondeurs (hémodialysés notamment). L'efficacité de la vaccination doit être contrôlée par le dosage des anticorps anti-HBs (qui doit être supérieur à 10 UI/L dans tous les groupes à risque (les injections de rappel n'étant faites que si ce taux est inférieur à 10 UI/L).

En cas d'exposition accidentelle, il faut administrer aussi tôt que possible des Ig spécifiques anti-HBs (0,05 à 0,07 mL/kg intramusculaire), en commençant simultanément la vaccination en un point éloigné. S'il s'agit d'un sujet vacciné, il faut vérifier en urgence que le taux d'anticorps anti-HBs est supérieur à 50 UI/L. Sinon, il faut faire la même sérovaccination.

Des cas d'atteintes neurologiques ont été rapportés dans les suites de la vaccination anti-VHB. Bien que le lien de causalité ne soit pas établi, l'Agence du médicament a recommandé la prudence chez les malades atteints de sclérose en plaques où le bénéfice individuel de la vaccination doit être rigoureusement évalué.

### ● Hépatite C

#### Transmission

Le VHC est transmis presque uniquement par voie parentérale. La transmission transfusionnelle a quasiment disparu. La toxicomanie intraveineuse (et aussi nasale, à cause des plaies de la muqueuse nasale induites par les pailles) en est maintenant la cause principale, le risque d'acquisition du VHC étant d'environ 40 % 6 mois et 90 % 1 an après le début de la toxicomanie. Les pratiques de soins ou cosmétiques impliquant un matériel non jetable insuffisamment décontaminé et désinfecté sont un mode de transmission important. Le risque devrait avoir quasi totalement disparu pour les pratiques conventionnelles, mais risque de persister pour les autres (tatouages...). Des accidents professionnels restent trop fréquents. Une transmission sexuelle ou verticale est possible, mais exceptionnelle.

#### Dépistage

Il est recommandé chez les personnes à risque : toxicomanes présents ou passés, malades transfusés avant 1991 ; on peut ajouter à ces deux populations désignées par la conférence de consensus, ceux ayant reçu des soins médicochirurgicaux importants, les malades infectés par le VHB ou le VIH, et l'entourage d'un malade atteint d'hépatite C. Le bénéfice individuel du dépistage doit être pesé avant sa prescription, afin d'éviter des examens inutiles, angoissants, et qui peuvent avoir des conséquences socioprofessionnelles.

#### Précautions

Les règles universelles d'hygiène doivent s'appliquer à tout acte médical, dans le strict respect des dispositions réglementaires.

Du matériel d'injection et d'inhalation à usage unique doit être mis à disposition des toxicomanes. Les relations sexuelles doivent être protégées en cas de rapports permenstruels, traumatisants, de plaie génitale ou de partenaires sexuels multiples.

Au domicile du malade, les objets de toilette doivent être strictement personnels (brosse à dents, ciseaux, coupe-ongle..) et toute plaie doit être couverte.

**Conduite à tenir après exposition accidentelle au sang d'un malade atteint d'hépatite C**

- ✓ Nettoyer la plaie à l'eau et au savon, rincer, faire une antiseptie d'au moins 10 minutes par le soluté de Dakin ou l'eau de Javel à 12° diluée au 1/10.
- ✓ Déclarer l'accident du travail.
- ✓ Évaluer le risque de contamination :
  - profondeur de la plaie, aiguille creuse ;
  - quantification de la virémie du malade source.
- ✓ Rechercher en urgence chez le malade source, avec son accord, une infection par le VHB et le VIH.
- ✓ Chez la personne blessée :
  - faire une recherche d'anticorps anti-VHC, anti-VIH, un dosage de transaminases ;
  - répéter le dosage des ALAT au moins deux fois par mois pendant 3 mois ;
  - répéter la recherche d'anticorps anti-VHC à 1, 2 et 4 mois ;
  - rechercher l'ARN du VHC dans le sérum en urgence en cas d'augmentation des ALAT, et pour certains systématiquement à 1, 2 et 4 mois ;
  - traiter par l'interféron alpha dès la preuve de l'infection.

L'allaitement maternel reste généralement déconseillé (bien que le risque de transmission soit théorique).

**HÉPATITES À VIRUS « NON ALPHABÉTIQUES »****● Mononucléose infectieuse**

L'atteinte hépatique, constante, est discrète. Un ictère est présent dans 5 % des cas. La fièvre, l'angine, les adénopathies, le syndrome mononucléosique suggèrent le diagnostic. Les transaminases sont peu élevées (moins de dix fois la normale). Le diagnostic est établi par le MNI-test et la réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn positifs dans neuf cas sur dix, et par la présence d'anticorps IgM anti-VCA.

La maladie guérit spontanément sans séquelle.

Des formes fulminantes sont possibles au cours de l'exceptionnel déficit immunitaire lié à l'IX.

**● Infection à Cytomégalo-virus**

Chez le sujet immunocompétent, primo-infection ou réactivation peuvent provoquer une fièvre (souvent prolongée) et une hépatosplénomégalie. L'ictère est rare. Il existe un syndrome mononucléosique, une augmentation modérée des

transaminases (moins de dix fois la normale) et parfois une augmentation forte des phosphatases alcalines et de la gamma-GT. Le diagnostic est établi par la présence d'IgM anti-CMV.

La maladie guérit spontanément sans séquelle.

Chez le sujet immunodéprimé, notamment après transplantation ou chez les malades infectés par le VIH, il existe souvent une atteinte multiviscérale mettant en jeu le pronostic vital, et un traitement par ganciclovir ou foscarnivir est nécessaire.

**Erreurs à éviter**

- ✓ Ne pas penser à l'hépatite virale en l'absence d'ictère (recherche de bilirubinurie au lit du malade, dosage « facile » des transaminases).
- ✓ Oublier de déterminer le TP.
- ✓ Ne pas hospitaliser en milieu spécialisé une hépatite aiguë ictérique sévère (TP inférieur à 50 %) ou, a fortiori, en cas d'astérisis ou de troubles de la conscience.
- ✓ Ne pas poser des questions simples (avez-vous déjà fait une injection de drogue, avez-vous eu, dans le passé, des relations homosexuelles ?).
- ✓ Rechercher des IgG anti-VHA, des anticorps anti-HBc totaux, l'Ag HBe, l'anticorps anti-HBe, l'anticorps anti-HBs, qui n'ont aucun intérêt pour le diagnostic d'hépatite virale aiguë.
- ✓ Donner des médicaments en cas d'hépatite aiguë, notamment des analgésiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des antipyrétiques, des antiémétiques et des sédatifs.
- ✓ Répéter les tests sérologiques en cas d'hépatite aiguë A ou C.

**● Herpès**

L'atteinte hépatique est constante au cours des herpès disséminés qui peuvent atteindre le nouveau-né, la femme enceinte et les sujets immunodéprimés. La fièvre est élevée. Il y a une neutropénie, une très forte élévation des transaminases (plus de 100 fois la normale) contrastant avec une hyperbilirubinémie modeste. Il faut rechercher avec soin l'éruption, parfois limitée à quelques vésicules sur le col utérin, et traiter en urgence par aciclovir intraveineux à fortes doses.

Le diagnostic sera confirmé rétrospectivement par la positivité de la virémie, l'augmentation du titre des anticorps sériques.

En l'absence de traitement, l'évolution est souvent mortelle.

**● Varicelle**

Une augmentation discrète des transaminases est fréquente au cours de la varicelle. Dans les formes graves (immunodéprimés), une hépatite fulminante est possible (nécessité de traitement précoce par aciclovir).

**● Fièvres éruptives**

Une augmentation modérée des transaminases est fréquente au cours de la rougeole, plus rare dans la rubéole.

Des hépatites souvent sévères sont fréquentes au cours d'infections à virus exotiques : fièvre jaune, dengue, fièvre de Lassa, maladie à virus Ebola, maladie à virus de Marburg.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Hépatites virales aiguës. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0356, 1998, 4 p

**R É F É R E N C E S**

[1] ANDEM. Diagnostic biologique des hépatites virales. Recommandations et références médicales. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 1099-1123

[2] Bégué P, Denis F, Goudeau A, Micoud M, Aufrère A. Vaccination contre l'hépatite B en France. Bilan de la campagne de vaccination de 1995. *Rev Prat Med Gen* 1997 ; 11 : 33-39

[3] Detournay B, Buisson Y, Severo C. La vaccination contre l'hépatite A. *Concours Med* 1996 ; 118 : 683-686

[4] Molinié C, Bronstein JA. L'hépatite E. *Hepato-Gastro* 1998 ; 5 : 21-28

[5] Pariente A, Berthélémy P. Dépistage biologique de l'hépatite C en médecine générale : un seul test ELISA suffit. *Rev Prat Med Gen* 1998 ; 12 : 36-40

[6] Avis du Conseil technique des vaccinations et de la section des malades transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite B. *Bull Epidemiol Hebdo* 1998 ; 31 : 133-134-*Rev Prat Med Gen* 1998 ; 12 : 19-20

# HÉPATOPATHIES MÉDICAMENTEUSES ET TOXIQUES

A PARIENTE

**L**es hépatopathies médicamenteuses sont nombreuses et polymorphes. Cependant, le diagnostic d'hépatopathie médicamenteuse ne doit pas être un diagnostic de facilité.

© Elsevier, Paris.

## QUAND PENSER À UNE HÉPATOPATHIE MÉDICAMENTEUSE ?

Devant toute **hépatopathie** : il peut s'agir en effet d'une hépatite aiguë cytolytique, éventuellement fulminante, d'une hépatite cholestatique (parfois granulomateuse), d'une hépatite mixte, d'une hépatite d'allure auto-immune, d'une stéatose macro- ou microvésiculaire, d'une maladie chronique du foie (hépatite chronique, maladie cholestatique chronique, fibrose et cirrhose), d'une atteinte des vaisseaux du foie, d'une tumeur. Dans ces cas, la recherche très soignée d'une prise médicamenteuse est toujours nécessaire.

Devant des **anomalies des tests hépatiques** faits fortuitement ou pour surveiller un traitement connu pour être hépatotoxique.

Les **associations médicamenteuses** sont très fréquentes. Certains médicaments peuvent augmenter la toxicité d'autres, par induction enzymatique ou déplétion en glutathion par exemple.

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UNE HÉPATOPATHIE MÉDICAMENTEUSE ?

Le diagnostic comporte des arguments positifs et négatifs.

Les **arguments négatifs** sont l'élimination des autres causes responsables de la pathologie observée, notamment :

- en cas d'hépatite cytolytique : élimination d'une hépatite virale ou d'un foie cardiaque ;
- en cas d'hépatite cholestatique ou mixte : élimination d'un obstacle sur les voies biliaires (échographie, échoendoscopie, éventuellement cholangiographie rétrograde) ;
- dans tous les cas : élimination d'une maladie alcoolique du foie.

Les **arguments positifs** sont la chronologie, l'aspect (clinique, biologique, anatomopathologique)

similaire aux observations connues, l'évolution rapidement favorable après l'arrêt du médicament, la rechute après une réintroduction accidentelle (les réintroductions volontaires sont proscrites en raison de la possibilité d'hépatites fulminantes mortelles). L'avis du spécialiste, l'utilisation de livres de références, de compilations régulières, et l'aide des centres de pharmacovigilance sont très utiles.

## QUELS SONT LES MÉDICAMENTS RESPONSABLES D'HÉPATOPATHIES MÉDICAMENTEUSES ?

Plus de 1 000 médicaments, y compris des produits de phytothérapie, sont connus comme hépatotoxiques.

Les *tableaux I* et *II* décrivent les principaux responsables d'hépatites cytolytiques, cholestatiques

Tableau I. – Principaux médicaments responsables d'hépatite cytolytique (d'après Larrey D).

Médicaments	Observations récentes
<b>Sans hypersensibilité</b>	
<i>Paracétamol</i> <sup>(1)</sup> (suicide, surdosage, jeûne) <i>Isoniazide</i> <sup>(1)</sup> <i>Pyrazinamide</i> <sup>(1)</sup> <i>Kétoconazole</i> <sup>(1)</sup> <i>Acide valproïque</i> <sup>(1)</sup>	<i>Fluoxétine</i> <i>Alpidem</i> <sup>(1)</sup> <i>Atrium</i> <sup>®</sup> <i>Simvastatine</i> <i>Médifoxamine</i> <i>Cyprotérone</i> <sup>(1)</sup> <i>Nilutamide</i> <i>Flutamide</i> <sup>(1)</sup> <i>Losartan</i>
<b>Avec hypersensibilité</b>	
<i>Antidépresseurs tricycliques</i> <sup>(1)</sup> <i>Halothane</i> <sup>(1)</sup> et <i>anesthésiques halogénés</i> <sup>(1)</sup> <i>Sulfamides</i> <sup>(1)</sup> <i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</i> <sup>(1)</sup> <i>Inhibiteurs de la monoamine oxydase</i> <sup>(1)</sup> <i>Méthylidopa</i> <sup>(1)</sup>	<i>Tianeptine</i> <i>Amoxapine</i> <i>Flutamide</i> <i>Didanosine</i> <i>Zidovudine</i> <i>Moxisylyte</i> <i>Germandrée petit-chêne</i> <sup>(1)</sup> <i>Herbes chinoises</i> <sup>(1)</sup> <i>Cotrimoxazole</i> <i>Dantrolène</i> <sup>(1)</sup> <i>Disulfirame</i> <sup>(1)</sup> <i>Tacrine</i> <i>Antivitamines K</i> <i>Terbinafine</i> <i>Diacerrhéine</i> <i>Allopurinol</i> <sup>(1)</sup> <i>Ectasy</i>

<sup>(1)</sup> Hépatites fulminantes connues. Liste non exhaustive.

**Tableau II. – Principaux médicaments responsables de cholestases pures et d'hépatite cholestatique et/ou mixte (d'après Larrey D).**

Cholestase pure	Observations récentes
Œstrogènes Contraceptifs oraux Œstrogènes + troléandomycine Stéroïdes anabolisants Tamoxifène Azathioprine	Tianeptine Chlorpropamide Josamycine Roxithromycine Cotrimoxazole Ciprofloxacine
Hépatite cholestatique ou mixte	
Phénothiazines Amineptine Érythromycine Amoxicilline-acide clavulanique Carbamazépine Sulfamides Captopril Dextropropoxyphène Sels d'or	Énalapril Ticlopidine Carbimazole

Liste non exhaustive.

ou mixtes. Le *tableau III* décrit les médicaments responsables d'atteinte des petites voies biliaires. Le *tableau IV* décrit les médicaments responsables d'hépatopathies chroniques, de fibroses et de cirrhose (cf chapitre « Stéatoses hépatiques »).

## HÉPATITES TOXIQUES NON MÉDICAMENTEUSES

### ● Intoxication phalloïdienne

Six à 8 heures après l'ingestion d'amanites phalloïdes, surviennent des vomissements et une

#### Erreurs à éviter

- ✓ Continuer la prise d'un médicament non vital en cas d'hépatite cytolytique.
- ✓ Réintroduire un médicament suspecté d'hépatotoxicité (ou un médicament chimiquement proche).

diarrhée profuse pouvant entraîner une déshydratation sévère puis, vers le deuxième ou le troisième jour, une augmentation des transaminases, puis un ictère lui-même éventuellement suivi, au sixième ou septième jour, d'une insuffisance hépatocellulaire fulminante et du décès. Des formes moins sévères sont possibles. La transplantation est le seul recours en cas d'hépatite fulminante.

### ● Toxiques industriels

Les **solvants organiques** (tétrachlorure de carbone, trichloréthylène) peuvent causer une hépatite cytolytique éventuellement fulminante. Leur inhalation peut être accidentelle, ou volontaire (*sniff*).

Le **chlorure de vinyle** peut causer des lésions sinusoidales (dilatation, péliose, fibrose, angiosarcomes).

De nombreuses **autres substances** utilisées dans l'industrie ou l'agriculture peuvent soit être hépatotoxiques, soit inducteurs enzymatiques.

**Tableau III. – Principaux médicaments responsables d'atteinte aiguë des petites voies biliaires (d'après Larrey D).**

Ajmaline Amitriptyline Amoxicilline-acide clavulanique Ampicilline Allopurinol Azathioprine Barbituriques Carbamazépine Chlorothiazide Chlorpropamide Cibenzoline Cyproheptadine Dextropropoxyphène Diazépam Diclofénac Dicloxacilline Difétarone	Érythromycine Étréinate Fénofibrate Glibenclamide Halopéridol Hydralazine Métaheximide Méthylestostérone D-pénicillamine Phénytoïne Prochlorphénazine Ranitidine Sels d'or Sulindac Terbinafine Tolbutamide Troléandomycine
---	---

La plupart de ces médicaments et quelques autres (notamment érythromycine, fénofibrate, flucoxacilline, prochlorphénazine, thiabendazole, triméthoprime, sulfaméthoxazole) peuvent également causer une atteinte chronique des petites voies biliaires intrahépatiques.

**Tableau IV. – Principaux médicaments responsables d'hépatopathies chroniques et de fibrose.**

Acide valproïque Amiodarone Chlorambucil Chlorpromazine Dantrolène Diclofénac Étréinate Germandrée petit-chêne Méthotrexate Méthylidopa Nitrofurantoïne Papavérine Perhexiline Phénytoïne Vitamine A
--

Liste non exhaustive.

L'enquête, difficile, est grandement aidée par le service de médecine du travail de l'entreprise.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Hépatopathies médicamenteuses et toxiques. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0360, 1998, 2 p

## RÉFÉRENCES

[1] Biour M, Poupon R, Grangé JD, Chazouillères O, Lévy VG, Jaillon P. Hépatotoxicité des médicaments. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 660-696

[2] Danan G, Bénichou C, Bégaud B, Biour M, Couzigou P, Evreux JC et al. Critères d'imputation d'une hépatite aiguë à un médicament. *Gastroenterol Clin Biol* 1987 ; 11 : 581-585

[3] Durand F, Bernuau J, Pessayre D. Hépatotoxicité des médicaments antituberculeux : implications pratiques pour la surveillance. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 117-120

[4] Larrey D. Mécanismes des effets secondaires des médicaments sur le foie et les voies biliaires. In : Ruzsniwski P, Larrey D eds. Prescrire en hépatogastroentérologie. Paris : Doin, 1997 : 203-221

[5] Toxicité hépatobiliaire des médicaments, des agents chimiques industriels et des plantes médicinales. *Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; 17 (suppl) : S1-S122

# HYPERBILIRUBINÉMIES GÉNÉTIQUES DE L'ADULTE

A PARIENTE

**L**a bilirubine, produit de dégradation de l'hème, très peu hydrosoluble, doit être captée puis conjuguée par le foie pour être éliminée. Une anomalie de ces étapes explique les hyperbilirubinémies génétiques d'origine hépatique. Celles qui peuvent être découvertes à l'âge adulte sont toutes bénignes.

© Elsevier, Paris.

## QUAND SUSPECTER UNE HYPERBILIRUBINÉMIE GÉNÉTIQUE ?

Devant un ictère, souvent découvert lui-même à l'occasion d'une asthénie, d'une dyspepsie, ou de douleurs de l'hypochondre droit d'autre origine (troubles fonctionnels).

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UNE HYPERBILIRUBINÉMIE GÉNÉTIQUE ?

En dehors de l'ictère, l'examen clinique est normal. Il n'y a notamment pas de prurit, de pâleur, de splénomégalie, ni de signe de maladie chronique du foie.

La bilirubinémie est augmentée, au-dessus de 17  $\mu\text{mol/L}$ . Une détermination exacte des fractions, conjuguée (directe) et non conjuguée (indirecte), est essentielle au diagnostic étiologique.

Il n'y a pas d'anémie ni d'hypertriglycéridémie. Les transaminases, les phosphatases alcalines, le gamma-GT, le taux de prothrombine et l'électrophorèse des protéines sont normaux.

## QUELLES SONT LES CAUSES DES HYPERBILIRUBINÉMIES GÉNÉTIQUES ?

La **maladie de Gilbert** est très fréquente (3 à 10% de la population générale), et est transmise

sur le mode autosomal récessif. Elle se traduit par un ictère modéré, à **bilirubine exclusivement non conjuguée** (en pratique, la détermination des fractions de la bilirubine est souvent imparfaite, et le laboratoire indique souvent l'existence d'un peu de bilirubine conjuguée). L'hyperbilirubinémie est diminuée par le phénobarbital, et augmentée par le jeûne. La maladie est due à la **diminution de l'activité de la bilirubine glycuronyl-transférase hépatique**, la mutation responsable étant située dans le promoteur du gène. L'expression de la maladie est facilitée par une hémolyse (ou une dysérythroïose) modérée, ou un trouble associé de la captation des anions organiques.

Les « malades » doivent être totalement rassurés et ne doivent pas être surveillés. Dans des cas exceptionnels où la gêne cosmétique liée à l'ictère était mal supportée, on a pu proposer un traitement au long cours par le méprobamate ou le phénobarbital.

La **maladie de Dubin-Johnson** est très rare. Elle se manifeste par un ictère à prédominance de **bilirubine conjuguée** (75%). Le diagnostic est fait sur l'existence d'une remontée secondaire de la courbe d'élimination plasmatique de la bromesulfonephthaléine dans le sang, et sur l'existence d'une pigmentation hépatique anormale à l'examen histologique. La maladie est

due à un trouble de l'excrétion de la bilirubine, lié à une anomalie du transporteur canalculaire des anions organiques. La maladie est totalement bénigne.

Le **syndrome de Rotor**, est exceptionnel. Il est responsable d'un **ictère mixte** (hyperbilirubinémie conjuguée et non conjuguée). La courbe d'élimination plasmatique de la bromesulfonephthaléine est différente (ralentissement précoce, absence de remontée secondaire), et il n'y a pas de pigment anormal dans le foie. La maladie est totalement bénigne.

### Erreurs à éviter

- ✓ **Bilirubine libre n'est pas synonyme de bilirubine non conjuguée : la bilirubine libre n'est que la fraction de la bilirubine non conjuguée qui n'est pas liée aux protéines.**
- ✓ **Attribuer une asthénie à une maladie de Gilbert.**
- ✓ **Méconnaître une hémolyse devant une hyperbilirubinémie non conjuguée.**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Hyperbilirubinémies génétiques de l'adulte. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0354, 1998, 1 p

## RÉFÉRENCES

- [1] Erlinger S. Les hyperbilirubinémies génétiques. *Med Ther* 1996 ; 2 : 643-648

# HYPERTENSION PORTALE INTRAHÉPATIQUE NON CIRRHOTIQUE

A PATIENTE

**D**'autres maladies du foie que la cirrhose peuvent entraîner une hypertension portale, mais elles sont très rares, au moins en France, ou très rarement responsables d'hypertension portale.

© Elsevier, Paris.

## QUAND PENSER À UNE HYPERTENSION PORTALE INTRAHÉPATIQUE NON CIRRHOTIQUE ?

Il faut y penser devant des manifestations d'hypertension portale (varices œsogastriques, splénomégalie et hypersplénisme principalement) alors qu'il n'y a pas de signe ou pas de cause classique de cirrhose et que le système porte est perméable (et souvent dilaté) et les veines hépatiques normales à l'échodoppler.

## COMMENT DIAGNOSTIQUER CETTE HYPERTENSION PORTALE ?

Des arguments importants proviennent de l'**interrogatoire** : exposition toxique, origine géographique, maladies précédentes ou associées.

Le **cathétérisme veineux** hépatique permet de mesurer la pression hépatique bloquée : un gradient bloquée-libre normal ou peu élevé suggère le diagnostic. Élevé, il ne permet pas de le réfuter.

L'**examen histologique** d'une biopsie hépatique transpariétale peut apporter le diagnostic, mais aussi montrer un foie apparemment normal si des techniques particulières (coloration des fibres, microscopie électronique) ne sont pas employées, et surtout si le prélèvement est trop petit : une biopsie chirurgicale peut être nécessaire.

## QUELLES EN SONT LES CAUSES ?

La **schistosomiase** à *Schistosoma mansoni* est essentiellement observée en France chez des malades antillais. Le diagnostic repose sur l'origine géographique, la sérologie et la présence d'œufs à

l'examen de la biopsie rectale (et parfois sur l'examen de la biopsie hépatique). Il n'y a pas de signe d'insuffisance hépatocellulaire, sauf si une cirrhose d'autre cause est associée (alcool, virus de l'hépatite B, virus de l'hépatite C). La pression hépatique bloquée est normale, du moins au début. Le traitement antiparasitaire ne fait pas régresser l'hypertension portale (mais prévient probablement son aggravation).

La **fibrose hépatique congénitale** est une maladie très rare (1 à 2/100 000), héréditaire, transmise comme un caractère autosomal récessif, et caractérisée par une fibrose des espaces portes contenant de nombreux canaux biliaires dilatés (qui communiquent avec les voies biliaires). L'association fréquente à des kystes hépatiques communicants (maladie de Caroli) et/ou à une ectasie tubulaire précalicielle rénale est très évocatrice. D'autres malformations sont possibles. La pression sus-hépatique bloquée est normale. L'hypertension portale (deux tiers des cas) est habituellement symptomatique avant 20 ans. Il n'y a pas de signe d'insuffisance hépatocellulaire, sauf à un stade très évolué. Des accès angiocholitiques peuvent être associés et font la gravité ultérieure de la maladie.

L'**hyperplasie nodulaire régénérative** est une maladie rare caractérisée par de multiples petits nodules de régénération sans fibrose. Elle est probablement secondaire à une ischémie hépatique chronique, elle-même liée à une maladie des petites veinules portales et/ou des sinusoides hépatiques. Une association morbide est fréquente (traitements androgéniques, contraceptifs, immunosuppresseurs, arsenic, chlorure de vinyle, huile toxique espagnole, endocardite, tuberculose, dysglobulinémies monoclonales, tumeurs malignes, lymphomes, syndromes myéloprolifératifs, polyarthrite

rhumatoïde et syndrome de Felty, sclérodermie, lupus, périartérite noueuse, maladie de Crohn). La pression sus-hépatique bloquée est élevée. Les tests hépatiques sont peu perturbés (discrète cholestase anictérique). Le diagnostic repose sur l'examen d'une biopsie de grande taille.

La **sclérose hépatoportale** et la **cirrhose septale incomplète** sont deux aspects de la même maladie et sont souvent associées à une hyperplasie nodulaire régénérative avec laquelle elles partagent de nombreuses causes ou associations. Avec une fibrose périsinusoidale, elles sont observées dans l'intoxication chronique par la vitamine A. Une thrombose de la veine porte est fréquemment associée. Une large biopsie hépatique est nécessaire au diagnostic.

En dehors du foie cardiaque et de la prise de contraceptifs oraux (cf chapitre « Hépatopathies, médicaments et toxiques »), des lésions de **dilatation des sinusoides** pouvant aller jusqu'à la formation de cavités remplies de sang (**pélioïse**) peuvent être observées dans les mêmes circonstances que dans l'hyperplasie nodulaire régénérative. Des hépatalgies, une ascite, rarement une insuffisance hépatocellulaire ou un hémopéritoine, sont possibles. L'évolution vers une fibrose périsinusoidale et/ou une hyperplasie nodulaire régénérative est possible.

La **maladie veino-occlusive** est traitée dans le chapitre « Syndrome de Budd-Chiari et maladie veino-occlusive ».

La survenue d'une hypertension portale est une complication très rare de la **sarcoïdose**, avec ou sans cholestase sévère associée. La corticothérapie est inefficace sur l'hypertension portale (cf chapitre « Granulomatoses hépatiques »).

La **mastocytose systémique** peut être responsable d'hypertension portale, à la fois à cause de l'infiltration sinusoidale par les mastocytes et de la fibrose périsinusoidale qu'elle entraîne.

Une hypertension portale peut compliquer la **polykystose hépatique** en cas d'atteinte massive du

foie par les kystes dont certains peuvent comprimer directement les veines sus-hépatiques.

L'infiltration massive des vaisseaux du foie par une **amylose** ou par des cellules malignes (leucémies, lymphomes, métastases) peut causer une

hypertension portale (ascite, plus rarement varices œsophagiennes).

La **maladie de Rendu-Osler** (où existent fréquemment des fistules artérioveineuses intrahépatiques) peut se compliquer de fibrose hépatique et d'hypertension portale.

---

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier,  
unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Hypertension portale intrahépatique non cirrhotique.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0379, 1998, 2 p*

---

## R É F É R E N C E S

---

[1] Bernard PH, Le Bail B, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Sclérose hépatoportale, hyperplasie nodulaire régénérative, cirrhose septale incomplète : des atteintes de la microcirculation hépatique ? *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 335-338



# INSUFFISANCE HÉPATIQUE FULMINANTE ET SUBFULMINANTE

A PATIENTE

**U**ne baisse du taux de prothrombine au-dessous de 50 % précède toujours l'insuffisance hépatique fulminante ou subfulminante.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

L'insuffisance hépatique fulminante et subfulminante représente la forme la plus avancée de la défaillance hépatique aiguë, et elle représente une urgence rare d'une extrême gravité. Son pronostic a été transformé par la réanimation spécialisée et la possibilité de transplantation hépatique en urgence. La survie globale a augmenté, mais les patients transplantés survivant sont condamnés à une immunosuppression à vie, et certains malades sont probablement transplantés par excès.

Il faut donc avant tout éviter et/ou prévenir l'insuffisance hépatique fulminante et subfulminante.

Tout malade suspect d'hépatite fulminante ou subfulminante (sauf évolution terminale d'une maladie fatale) doit être immédiatement transféré dans une unité spécialisée couplée à un centre de transplantation.

## QU'EST-CE QU'UNE HÉPATITE FULMINANTE OU SUBFULMINANTE ?

L'insuffisance hépatique fulminante ou subfulminante est définie par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique au cours d'une maladie hépatique aiguë (généralement une hépatite aiguë). Une diminution franche du taux de prothrombine (TP) est toujours associée. On parle respectivement d'hépatite fulminante et subfulminante selon que l'encéphalopathie apparaît dans les 14 jours suivant l'ictère ou au-delà. La présence d'un coma est souvent associée à un œdème cérébral.

Une baisse du TP au-dessous de 50 % précède toujours l'insuffisance hépatique fulminante ou

subfulminante. Cette anomalie, à elle seule, définit « l'insuffisance hépatique aiguë sévère », stade auquel l'insuffisance hépatique fulminante ou subfulminante peut être prévenue.

## QUELLES SONT LES CAUSES D'HÉPATITE FULMINANTE OU SUBFULMINANTE ?

Les principales causes sont indiquées dans le *tableau I*.

Dès le stade d'hépatite aiguë sévère, le rôle causal ou aggravant de la prise de médicaments doit être envisagé. La vraie difficulté est de suspecter le diagnostic d'hépatite aiguë (clinique, transaminases) pour éviter toute prescription médicamenteuse.

**Tableau I. – Principales causes d'insuffisance hépatique aiguë sévère fulminante ou subfulminante (d'après Boudjema et al, 1997).**

### Hépatites (85 %)

Virales (50 %)  
Toxiques (10 %)  
Médicamenteuses (20 %)  
Cause indéterminée (20 %)  
Maladie de Wilson  
Hépatite auto-immune

### Autres causes (15 %)

Hypoxie hépatique aiguë (première cause chez les cardiaques)  
Hyperthermie (coup de chaleur)  
Obstruction des veines hépatiques  
Stéatose aiguë microvacuolaire gravidique (interrompre la grossesse) ou médicamenteuse  
Envahissement massif du foie par une tumeur maligne (leucémies, lymphomes, carcinome anaplasique)

## QUEL EST LE PRONOSTIC DES HÉPATITES FULMINANTES OU SUBFULMINANTES ?

Le taux de survie est étroitement corrélé à la gravité clinique maximale : plus de 95 % si elle ne dépasse pas l'hépatite aiguë sévère, plus de 90 % si l'encéphalopathie ne dépasse pas la confusion mineure, nettement moins de 50 % en cas de confusion sévère ou de coma.

Les chances de survie spontanée varient selon la cause (50 % pour l'hépatite A et les intoxications au paracétamol, 30 % pour l'hépatite B) et l'âge (survie réduite avant 10 ans et après 40 ans), réduites en cas d'insuffisance rénale aiguë, elle-même facteur d'œdème cérébral.

## QUEL TRAITEMENT ?

L'objectif idéal est d'éviter la transplantation hépatique totale, et d'assurer la survie du malade avec son propre foie.

Le diagnostic d'hépatite fulminante ou subfulminante ou d'insuffisance hépatique sévère (abaissement du TP au-dessous de 50 % sans encéphalopathie) impose le transfert médicalisé immédiat vers une unité spécialisée liée à une unité de transplantation hépatique, avec une perfusion périphérique de sérum glucosé à 10 %, additionnée de potassium et de phosphore, sans aucun traitement médicamenteux, ni perfusion de plasma ou de facteurs de coagulation.

Un traitement spécifique d'urgence est nécessaire dans certaines étiologies (N-acétylcystéine le plus tôt

possible pour les intoxications au paracétamol par exemple).

L'indication d'une transplantation hépatique en urgence repose sur la sévérité de l'insuffisance hépatique (taux de facteur V, sévérité de l'encéphalopathie et âge) et sur l'absence de contre-indications générales. Elle n'échappe jamais au risque d'indication par excès. Elle est d'autant plus adaptée que la cause est connue et qu'il n'y a pas de médicament aggravant. Quand la transplantation est nécessaire, l'hospitalisation précoce facilite la réalisation d'une greffe hépatique auxiliaire (une partie du foie du malade laissée en place peut régénérer).

#### **Erreurs à ne pas commettre**

- ✓ **Donner des médicaments en cas d'hépatite virale aiguë, même seulement suspectée : le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens risquent d'aggraver la maladie ou d'induire une insuffisance rénale, les sédatifs et les antiémétiques d'induire une encéphalopathie hépatique.**
- ✓ **Mépriser une asthénie sévère sans rechercher des signes d'encéphalopathie débutante (inversion du rythme nyctéméral) et déterminer le TP au moindre doute.**
- ✓ **Ne pas hospitaliser dans un service spécialisé un malade atteint d'hépatite aiguë ayant un TP inférieur à 50 %.**
- ✓ **Utiliser un transport non médicalisé pour hospitaliser un malade encéphalopathe.**
- ✓ **Administrer du plasma ou des facteurs de coagulation.**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Insuffisance hépatique fulminante et subfulminante. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0357, 1998, 2 p*

#### R É F É R E N C E S

[1] Bernuau J, Durand F. L'insuffisance hépatique fulminante et subfulminante, urgence de prévention. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 387-390

[2] Boudjema K, Iderne A, Lutun P, Altieri M, Wolf P, Tempé JD. Hépatite fulminante et subfulminante. Aspects chirurgicaux de la prise en charge et perspectives thérapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 412-422

# MALADIE DE WILSON

A PARIENTE

**L**a maladie de Wilson est une affection héréditaire rare (3/ 100 000) à transmission autosomale récessive, due à un défaut de l'adénosine triphosphatase (ATPase) hépatocytaire qui est responsable du transfert du cuivre dans la bile (sa voie de sortie pour 99 %), entraînant l'accumulation excessive de cuivre dans l'organisme, principalement dans le foie et le système nerveux central. Le gène responsable est situé sur le chromosome 13.

© Elsevier, Paris.

## QUAND PENSER À UNE MALADIE DE WILSON ?

Avant 5 ans, la maladie est asymptomatique et n'est détectée que lors d'une enquête familiale.

Après 5 ans, et généralement avant 30 ans, la maladie peut se manifester par une **atteinte hépatique** : hépatite aiguë ou fulminante (associée à une anémie hémolytique due à la toxicité du cuivre libéré du foie pour les globules rouges), hépatite chronique ou cirrhose.

Au même âge, des **manifestations neurologiques** (hypertonie extrapyramidale, tremblement) ou psychiatriques peuvent apparaître et conduire à une démence irréversible.

Une **atteinte rénale** (tubulopathie) est constante mais discrète cliniquement. D'autres atteintes (articulaires, osseuses, cutanées) sont possibles.

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UNE MALADIE DE WILSON ?

Un **anneau péricornéen brun vert** (cercle de Kayser-Fleischer) est présent dans les trois quarts des cas d'atteinte hépatique isolée et est constant en cas de signes neurologiques.

La **céruleplasmine** est abaissée neuf fois sur dix (le mécanisme de cette conséquence de la maladie est inconnu), la cuprémie libre et la cuprurie sont augmentées.

La **biopsie hépatique** est nécessaire pour estimer la sévérité des lésions et doser la concentration hépatique en cuivre, très augmentée.

L'**enquête familiale** comporte (après 1 an) la recherche d'un anneau péricornéen, le dosage de la céruloplasmine, du cuivre sérique libre et de la cuprurie, et au moindre doute une biopsie hépatique. Elle est aidée par des techniques génétiques indirectes (liaisons), les mutations étant trop nombreuses sur un gène très grand pour permettre une recherche directe comme dans l'hémochromatose.

## COMMENT TRAITER UNE MALADIE DE WILSON ?

La D-pénicillamine (Trolovol®) chélate le cuivre ionique du sérum, permettant son élimination urinaire, et neutralise la toxicité du cuivre ionique intracellulaire. Elle est donnée à doses progressivement croissantes (de 150 à 1 500 mg/j). Des manifestations neuropsychiatriques peuvent apparaître ou s'aggraver en début de traitement. La D-pénicillamine peut entraîner des accidents d'hypersensibilité (éviter la pénicilline) et des complications cutanéomuqueuses (chéilites, hématomes, vergetures, élastome perforant), hématologiques (neutropénie, thrombopénie), rénales (syndrome néphrotique, lupus induit) et pulmonaires (hémorragies alvéolaires). On adjoint habituellement une supplémentation en vitamine B<sub>6</sub>

(Bécilan®). Sauf intolérance, le traitement ne doit jamais être interrompu, même pendant la grossesse (risque de rechute sévère avec insuffisance hépatique grave). En cas d'intolérance à la D-pénicillamine, on peut employer la trientine ou les sels de zinc.

**Sous traitement, l'atteinte hépatique régresse** (sauf cirrhose constituée) et l'atteinte neurologique s'améliore, pouvant disparaître complètement, sauf quand les lésions initiales étaient sévères. Lorsque le traitement est administré à un stade présymptomatique (dépistage familial), la maladie n'apparaît pas. En cas de cirrhose, les complications, notamment liées à l'hypertension portale, peuvent se développer.

La vaccination contre les hépatites A et B est indiquée.

La transplantation hépatique est indiquée soit dans les formes fulminantes ou sévères ne s'améliorant pas sous traitement, soit en cas de cirrhose compliquée. Le métabolisme du cuivre redevient normal et le traitement chélateur n'est plus nécessaire.

### Erreurs à éviter

- ✓ Ne pas penser à la maladie de Wilson devant toute maladie du foie du sujet jeune.
- ✓ Mépriser une anémie associée à une maladie du foie.
- ✓ Arrêter le traitement chélateur.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Maladie de Wilson. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0372, 1998, 1 p

## R É F É R E N C E S

[1] Benhamou JP. Maladie de Wilson. S'efforcer de traiter toujours plus tôt. *Concours Med* 1995 ; 117-31 : 2433-2434

[2] Misrahi M, Hadchouel M. Physiopathologie et génétique de la maladie de Wilson. *Hépto-Gastro* 1997 ; 6 : 473-481

# MÉTASTASES HÉPATIQUES

A PATIENTE

**L**e foie est le site le plus fréquent de métastases, trouvées à l'autopsie chez 40 % des malades décédés de cancers. Elles peuvent être révélatrices ou découvertes en même temps (synchrones) que le cancer primitif, dans 30 % des cas environ, ou bien métachrones. Elles sont 20 fois plus fréquentes que les tumeurs malignes primitives du foie.

© Elsevier, Paris.

## QUAND RECHERCHER DES MÉTASTASES HÉPATIQUES ?

**Au cours de l'inventaire préthérapeutique** d'un cancer connu : les techniques de recherche sont d'autant plus agressives que la présence de métastases modifie le traitement.

### Devant des symptômes :

- douleurs épigastriques ou de l'hypocondre droit, souvent continues, inhibant l'inspiration profonde, à irradiation scapulaire droite, ou simples pesanteurs ;
- altération de l'état général avec anorexie, amaigrissement, parfois fièvre intermittente ou continue (nécrose et/ou infection tumorale) ;
- ictère ou hypertension portale : ils sont exceptionnels et dus, soit à l'envahissement massif du foie, soit à la compression hilaire ou pédiculaire de la voie biliaire principale ou de la veine porte par les métastases hépatiques elles-mêmes ou par des adénopathies associées ;
- exceptionnellement, une insuffisance hépatique fulminante peut révéler une atteinte hépatique massive par une tumeur à croissance rapide (leucémies, lymphomes, carcinomes anaplasiques à petites cellules).

## COMMENT DIAGNOSTIQUER DES MÉTASTASES HÉPATIQUES ?

La **palpation** peut montrer une hépatomégalie dure, multinodulaire. Il n'y a pas de signe de maladie chronique du foie.

Les **examens biologiques** peuvent être normaux (petites lésions ou lésions de croissance lente, comme les tumeurs neuroendocrines par exemple) ou anormaux, le plus souvent augmentation de la gamma-GT et des phosphatases alcalines. Les transaminases sont normales ou peu élevées

(aspartate-aminotransférases [ASAT] surtout), la bilirubinémie et le taux de prothrombine (TP) habituellement normaux.

Une cholestase anictérique peut aussi être observée en l'absence de métastase (cholestase paranéoplasique), au cours de certains cancers (rein, lymphomes notamment) et régresse avec la disparition de la lésion primitive.

Les « marqueurs tumoraux » peuvent être utiles s'ils sont nettement augmentés et que le cancer primitif est connu (antigène carcinoembryonnaire [ACE] dans les cancers colorectaux, CA 19-9 également dans les cancers de l'estomac, du pancréas, des voies biliaires, CA 15-3 dans les cancers du sein, PSA [*prostatic specific antigen*] dans les cancers de la prostate...). En revanche, leur valeur diagnostique est faible quand le cancer primitif est inconnu.

L'**échographie** est l'examen de première intention. Elle peut être normale (10 % des cas). Elle peut montrer des lésions évocatrices (multiples arrondies, hypoéchogènes hétérogènes avec nécrose centrale en « cocarde »), mais tous les aspects sont possibles (images infiltratives, images hyperéchogènes, hypoéchogènes, pseudokystiques, isoéchogènes). Elle permet un diagnostic topographique précis de la ou des lésions et de leurs rapports avec les structures normales, notamment vasculaires.

Le **scanner** avec injection de contraste intraveineux (IV) est utile pour préciser des images atypiques et donner des mesures objectives des lésions avant le traitement. Les métastases sont typiquement hypodenses, avec une prise de contraste exclusivement périphérique très précoce et fugace, et une absence de remplissage de la lésion. Cependant, de nombreux aspects atypiques sont possibles, de lésions avasculaires pseudokystiques à des lésions hypervasculaires homogènes (métastases de tumeurs endocrines).

Le **portoscanner** (scanner après injection d'iode dans l'artère mésentérique supérieure) a une meilleure sensibilité que le scanner pour la détection des métastases de cancer colorectal, mais l'examen est plus invasif et l'interprétation parfois difficile (faux positifs).

L'**imagerie par résonance magnétique (IRM)**, avant et après injection de dérivés de gadolinium IV, montre habituellement des lésions hypo-intenses en T1 et hyperintenses en T2, avec typiquement un aspect en « cocarde » et le même comportement vasculaire qu'au scanner. La sensibilité n'est globalement pas supérieure à celle du scanner, mais la confrontation IRM-scanner peut être utile dans des cas difficiles.

L'examen peut être fait après injection de particules de ferrite, captées par le foie normal. L'augmentation du contraste augmente la sensibilité de l'examen. Finalement, l'IRM a actuellement peu d'indications en matière de métastases hépatiques.

La **confirmation histologique** du diagnostic doit être obtenue, sauf altération majeure de l'état général. Elle peut l'être soit au niveau de la lésion primitive, soit, autant que faire se peut, au niveau d'une lésion hépatique.

On peut, selon les cas, examiner la pièce d'exérèse hépatique (quand la ou les lésions sont extirpables, la plupart des équipes préférant éviter une biopsie pré- ou peropératoire qui comporte un risque faible mais certain d'essaimage) ou une biopsie dirigée par l'échographie ou plus rarement par le scanner, intéressant si possible à la fois la tumeur et le foie non tumoral.

Quand la ou les métastases hépatiques sont révélatrices, l'étude anatomopathologique doit être détaillée (immunohistochimie) pour permettre une orientation diagnostique précise, afin de ne pas rater une tumeur dont le pronostic et/ou le traitement sont meilleurs que ceux des lésions les plus courantes. En cas de tumeur peu différenciée, il faut

**Tableau I. – Principales origines des métastases hépatiques révélatrices ou synchrones.**

<b>Cancers digestifs (50 %) :</b>
– adénocarcinomes colorectaux (40 %)
– adénocarcinomes gastriques
– adénocarcinomes pancréatiques
– carcinomes œsophagiens
– cancers des voies biliaires
<b>Cancers orogénitaux (10 %)</b>
<b>Cancers du sein (5 %)</b>
<b>Cancers bronchopulmonaires (15 %)</b>
<b>Cancers divers (10 %) dont lymphomes malins, tumeurs neuroendocrines, mélanomes malins, sarcomes</b>
<b>Origine inconnue (10 %)</b>

notamment éliminer une tumeur neuroendocrine et un lymphome malin par les études immunohistochimiques appropriées.

### COMMENT TROUVER L'ORIGINE D'UNE MÉTASTASE HÉPATIQUE ?

Les principales causes de métastases hépatiques sont indiquées dans le *tableau I*.

L'**interrogatoire** et l'**examen clinique** permettent de découvrir ou de suspecter la tumeur primitive dans un grand nombre (deux tiers ?) des cas. Il faut rechercher des antécédents tumoraux parfois mal connus du malade (énucléation pour mélanome choroïdien par exemple), des symptômes orientant vers un organe, des anomalies physiques (seins, examen génital, ganglions, peau, thyroïde).

Lorsqu'une tumeur est connue ou découverte, il est raisonnable d'obtenir le diagnostic histologique de certitude de la métastase, en raison des implications pronostiques et thérapeutiques.

En l'absence de tumeur connue, de symptôme ou d'anomalie de l'examen, l'attitude diagnostique est différente selon que la ou les métastases sont traitables chirurgicalement ou non.

Si l'exérèse est possible (cas le plus fréquent), il est raisonnable de biopsier une lésion hépatique et d'orienter les investigations en fonction de l'histologie de la lésion.

Si l'exérèse de la lésion est a priori possible, on préfère éviter la biopsie, et on fait « en routine » une radiographie pulmonaire (face et profil), ou un scanner thoracique, une coloscopie, une endoscopie digestive haute, une échographie et/ou un scanner abdominopelvien, une mammographie, un examen oto-rhino-laryngologique, une bronchoscopie.

Le rôle diagnostique des **marqueurs tumoraux** est très limité en raison de leur manque de spécificité (l'ACE peut être élevé dans nombre de cancers épithéliaux, l'alphafoetoprotéine peut être élevée dans les tumeurs germinales et les métastases hépatiques de cancers de l'estomac notamment, l'ACE et le CA 19-9 dans toutes les cholestases, le CA-125 dans toutes les ascites). Leur dosage peut être utile après le diagnostic de cancer, pour évaluer l'efficacité du traitement ou dépister les récurrences, ou

**Dans 10 à 15 % des cas de métastases hépatiques révélatrices, la tumeur primitive n'est pas détectable. Le traitement ne doit pas être retardé par la multiplication des examens.**

lorsqu'ils s'élèvent franchement alors qu'apparaissent des lésions hépatiques, au cours du suivi d'un malade atteint de cancer.

En dehors de lésions non tumorales (abcès du foie, lésions parasitaires) et de tumeurs bénignes (l'hémangiome est le problème le plus fréquent), les deux plus grandes difficultés sont le diagnostic de cholangiocarcinome intrahépatique (adénocarcinome à stroma fibreux) et les carcinomes hépatocellulaires atypiques (la preuve de l'existence d'une cirrhose est un très fort argument pour ce diagnostic).

### QUEL PRONOSTIC ET QUEL TRAITEMENT ?

Le traitement est toujours discuté collégalement au sein de réunions pluridisciplinaires périodiques. En cas de tumeur rare, un avis spécialisé doit être demandé.

#### ● **Métastases hépatiques des cancers du côlon et du rectum**

Elles représentent 40 % des métastases hépatiques. Le pronostic est sombre : que les métastases soient synchrones (20 % des cas) ou métachrones (25 % à 5 ans), la survie spontanée est de 20 % à 1 an et de 1 % à 5 ans. L'altération de l'état général, l'augmentation des phosphatases alcalines, le nombre de segments atteints, l'existence de métastases extrahépatiques, la localisation droite du cancer et l'abaissement du taux de prothrombine ont tous une valeur pronostique péjorative indépendante.

La **résection** est indiquée chez environ 10 % des malades, qui ont un bon état général, moins de cinq

lésions de moins de 5 cm de diamètre, pas de métastases extrahépatiques ni ganglionnaires, et en limitant la résection maximale à une hépatectomie. On peut alors espérer 30 % de survie à 5 ans. Diverses techniques peuvent être employées pour permettre des exérèses larges. La surveillance ultérieure peut détecter d'autres métastases hépatiques ou extrahépatiques (pulmonaires notamment), qui elles-mêmes peuvent parfois faire l'objet d'une résection.

En cas de tumeurs résécables mais de contre-indication opératoire, on peut recourir à l'alcoolisation percutanée ou à une destruction thermique.

La **chimiothérapie** (*tableau II*) est indiquée dans les autres cas, sauf altération importante de l'état général. Elle doit être donnée dès le diagnostic, sans attendre les symptômes. On peut espérer atteindre 12 à 18 mois de survie médiane et une amélioration de la qualité de la vie. On utilise diverses combinaisons à base de 5-FU et d'acide folinique, la plus utilisée en France étant actuellement le protocole LV5-FU2, qui obtient 30 % de réponses objectives et une durée moyenne de survie sans progression de 7 mois.

En cas de bonne réponse, on doit toujours rediscuter la possibilité d'une chirurgie d'exérèse. En cas d'échappement ou de non-réponse, on peut utiliser d'autres protocoles souvent plus toxiques (association de 5-FU et d'Eloxatine®, de 5-FU et d'irinotécan, plutôt que de ces deux produits seuls) si l'état général du malade le permet, avec l'espoir de 30 % de réponses. En cas de contre-indication (essentiellement insuffisance coronaire instable) au 5-FU, on peut utiliser le raltitrexed (dont l'efficacité est peut-être un peu inférieure, mais qui est plus maniable).

La chronochimiothérapie et la chimiothérapie intra-artérielle améliorent l'index thérapeutique mais restent des techniques en cours d'évaluation et sont essentiellement utilisées dans un but de réduction tumorale préopératoire.

Si les métastases hépatiques sont synchrones, l'**exérèse** du cancer colorectal doit être faite si la tumeur primitive est symptomatique (sténose,

**Tableau II. – Principales chimiothérapies des métastases hépatiques des cancers colorectaux.**

*FUFOL faible : 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>/j précédé d'acide L-folinique (Elvocrine®) 10 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion courte, 5 jours tous les 28 jours*

*FUFOL classique : 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>/j précédé d'acide L-folinique 50 à 100 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion courte, 5 jours tous les 28 jours*

*FUFOL hebdomadaire : 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>/j précédé d'acide L-folinique 250 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion courte, 1 jour par semaine, 6 semaines sur 8*

*LV5-FU2 : acide L-folinique 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 heures, suivi de 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en bolus, suivi de 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 22 heures, 2 jours consécutifs tous les 14 jours*

*5-FU continu : 300 mg/m<sup>2</sup>/j*

*Raltitrexed (Tomudex®) 3 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 15 minutes toutes les 3 semaines*

*FOLFOLX : acide L-folinique 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 heures, suivi d'Eloxatine® à j1 en perfusion de 2 heures, suivie de 5-FU 1 500 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 22 heures ; à j2 : acide L-folinique et 5-FU seuls*

*Irinotécan (Campto®) : 350 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 à 60 minutes toutes les 3 semaines en monothérapie*

*LV-5-FU-irinotécan : irinotécan 150 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 1 heure 30 minutes à j1, suivi d'un protocole LV-5-FU2*

hémorragie), ou si l'état général est conservé et que la progression des métastases est lente ou inversée par la chimiothérapie.

La prévention des métastases hépatiques des cancers colorectaux est partiellement possible par la chimiothérapie adjuvante indiquée en cas de tumeurs dépassant la paroi colique (Dukes C ou stade III).

#### ● **Métastases d'autres cancers digestifs**

Leur exérèse n'est qu'exceptionnellement indiquée. La chimiosensibilité n'est pas nulle dans les adénocarcinomes gastriques. L'indication est plus difficile dans les cancers pancréatiques ou biliaires.

#### ● **Métastases de tumeurs non digestives chimio- ou hormonosensibles**

Même si elles sont des causes parfois rares, elles doivent pour cette raison être toujours identifiées. Il s'agit essentiellement des cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate, des lymphomes et des leucémies, et des tumeurs embryonnaires.

#### ● **Métastases de tumeurs neuroendocrines**

Elles incluent les carcinomes anaplasiques à

petites cellules et sont traitées dans le chapitre « Tumeurs neuroendocrines ».

#### ● **Métastases hépatiques sans tumeur primitive retrouvée**

Il s'agit habituellement d'adénocarcinomes. L'exérèse doit toujours être discutée, mais est rarement possible. Si l'état général est convenable, une chimiothérapie est indiquée, guidée par le degré

de différenciation tumorale, et peut permettre un taux non négligeable de réponses objectives dont certaines durables.

#### ● **Traitement symptomatique**

Parfois seul possible, il est un jour nécessaire chez la majorité des malades. Il s'agit essentiellement du traitement de la douleur, du support nutritionnel, psychologique et général.

#### **Principales erreurs à éviter**

- ✓ **Ne pas obtenir la preuve histologique de métastases hépatiques lorsque le contexte n'est pas évident.**
- ✓ **Accepter facilement le diagnostic d'angiome hépatique chez un malade ayant un cancer connu.**
- ✓ **Porter un pronostic désespéré à court terme, surtout en l'absence de symptôme, si les tests hépatiques sont normaux et l'histologie incertaine.**
- ✓ **Rater le diagnostic de tumeurs chimio- ou hormonosensibles.**
- ✓ **Ne pas discuter systématiquement l'exérèse chirurgicale en premier (même pour l'exclure facilement).**
- ✓ **Ne pas prendre un avis spécialisé dans les cas limites ou les tumeurs rares.**
- ✓ **Ne pas commencer la chimiothérapie de métastases hépatiques de cancers colorectaux avant l'apparition de symptômes.**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Métastases hépatiques. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0388, 1998, 3 p*

## R É F É R E N C E S

[1] Bedenne L, Senesse P. Traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale. *Hepato-Gastro* 1995 ; 5 : 421-428

[2] Rougier P, Toma C, Ducreux M, Elias D, Lasser P. Prise en charge des métastases hépatiques révélatrices. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : B120-B126

[3] Seitz JF, Pomeroy H, Giovannini M, Thill L. Maniement du 5-FU en cancérologie digestive. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : B80-B88

[4] Vuillerme MP, Abdelhouafi A, Vilgrain V, Denys A, Sibert A, Menu Y. Comparaison du scanner et du portoscanner, tous deux en mode hélicoïdal, pour l'étude des métastases hépatiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 254-258

# PARASIToses HÉPATOBILIAIRES

A PARIENTE

**L**es infections parasitaires du foie et des voies biliaires sont rares en France. Elles doivent cependant être systématiquement évoquées en raison de la spécificité de leur traitement.

© Elsevier, Paris.

## QUAND SUSPECTER UNE PARASITOSE HÉPATIQUE ?

Devant des **douleurs hépatiques**, parfois associées à une fièvre, voire à une angiocholite (abcès amibien, kyste hydatique compliqué, distomatose, ascaridiose).

Devant une **hépatomégalie** ou une lésion tumorale focale du foie à l'échographie (kyste hydatique, échinococcose alvéolaire).

Devant une **hypertension portale** (schistosomiase, échinococcose alvéolaire).

Devant une **hépatite granulomateuse** (schistosomiase, toxocarose).

Devant une **hyperéosinophilie** (distomatose, toxocarose, ascaridiose, anguillulose, plus rarement schistosomiase, échinococcose).

Devant des **anomalies hématologiques** ou une splénomégalie (kala-azar).

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UNE PARASITOSE HÉPATIQUE ?

Sur la notion de séjour en zone d'endémie, parfois ancienne, de profession exposée, d'habitudes alimentaires particulières.

Sur l'aspect, parfois très évocateur, des lésions (kyste hydatique).

Sur la découverte du parasite ou de ses œufs dans les selles, le tubage duodénal, à l'examen histologique de biopsies rectales ou duodénales (schistosomiase, anguillulose), du foie, d'un frottis médullaire (kala-azar).

Sur la sérologie (amibiase, échinococcose, distomatose, toxocarose).

## QUELLES SONT LES PRINCIPALES PARASIToses HÉPATOBILIAIRES ?

### ● Protozoaires

L'**amibiase hépatique** est due à *Entamoeba histolytica*, qui atteint le foie à partir de lésions coliques qui peuvent être totalement latentes. La fièvre est constante, avec un amaigrissement rapide, les douleurs hépatiques fréquentes, spontanées et à la palpation. Les tests hépatiques sont normaux ou peu perturbés. Il existe une polynucléose neutrophile et une forte élévation de la vitesse de sédimentation (VS). L'échographie montre une ou plusieurs lésions

hypoéchogènes hétérogènes, le plus souvent dans le lobe droit. La sérologie est toujours positive et peut être obtenue en quelques heures. Le traitement repose sur les imidazolés (métronidazole, Flagyl® : 1,5 g/j pendant 10 jours ; tinidazole : 2 g/j pendant 5 jours), associés à un amoebicide de contact (Intérix® : 4 comprimés/j pendant 10 jours), pour détruire les formes végétatives intracoliques. Une ponction (voire un drainage) est nécessaire en cas d'abcès volumineux menaçant de rupture (plèvre, voire bronche, péritoine, péricarde, compression des veines hépatiques). Il ne faut pas faire d'examen de contrôle, sauf fait clinique particulier, la disparition des signes radiologiques et sérologiques étant très lente après la guérison (12 à 18 mois).

L'atteinte du foie (hépatomégalie, élévation modérée des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie étant due à l'hémolyse) est banale au cours du **paludisme** et ne doit pas égarer.

Le **kala-azar** est dû à *Leishmania donovani* et peut être contracté en France, sur le littoral méditerranéen. Il existe une altération de l'état général, souvent une fièvre résistant aux antipyrétiques, une pâleur intense, une splénomégalie et des adénopathies. Des signes cutanés sont possibles chez l'immunodéprimé. Les tests hépatiques sont normaux ou peu altérés (élévation des phosphatases alcalines). Il existe fréquemment une pancytopenie et une forte hypergammaglobulinémie polyclonale. Le diagnostic est fait sur la découverte de parasites sur le frottis médullaire et la sérologie.

Dans la **toxoplasmose** (due à *Toxoplasma gondii*) acquise de l'adulte, l'atteinte hépatique est possible (hépatomégalie, cholestase, rarement élévation forte des transaminases, hépatite granulomateuse). Le diagnostic est évoqué sur la clinique (adénopathies, syndrome mononucléosique) et confirmé par la sérologie. Cette infection peut être sévère au cours du sida (où la sérologie est peu contributive).

### ● Helminthiases

#### Échinococcoses

Le **kyste hydatique** du foie est dû au développement de la larve d'*Echinococcus granulosus*, ingérée accidentellement par l'homme avec des plantes souillées par les déjections de chiens infestés au contact de moutons ou de bovidés (Sud de la France, Afrique du Nord).

La maladie, souvent latente, peut être responsable de douleurs, d'angiocholite, d'urticaire,

voire de choc anaphylactique, exceptionnellement de compression vasculaire ou de rupture dans la plèvre, le péricarde, les bronches, le péritoine ou le tube digestif. Le foie peut être gros.

Les tests hépatiques sont normaux (sauf complication biliaire), l'éosinophilie modérée et inconstante.

L'échographie et le scanner montrent des lésions souvent caractéristiques. Seuls les kystes uniloculaires de petite taille et les kystes bourrés de vésicules filles peuvent poser des problèmes diagnostiques.

La sérologie est positive, sauf en cas de kyste mort (habituellement calcifié).

Le traitement de référence est la chirurgie (excision complète du kyste, fermeture des fistules). En cas de chirurgie incomplète, il faut ajouter un traitement par l'albendazole (Zentel® : 10 mg/kg/j pendant plusieurs mois ou années) qui peut entraîner lui-même des perturbations (légères) des tests hépatiques. Le seul traitement médicamenteux, éventuellement associé à un traitement percutané, est proposé en cas de contre-indication ou de difficulté importante prévisible de la chirurgie. L'abstention est possible en cas de découverte fortuite de kystes de petite taille, chez des malades âgés.

L'**échinococcose alvéolaire** est due au développement de la larve d'*Echinococcus multilocularis* ingérée accidentellement par l'homme avec des baies sauvages contaminées par des renards infestés, ou au contact direct de renards infestés eux-mêmes après avoir ingéré des rongeurs infestés. La maladie est endémique en Franche-Comté, en Lorraine et dans les Vosges, ainsi que dans le Jura et les Alpes.

Elle se révèle après une longue latence par des douleurs, une angiocholite, une altération de l'état général, une hypertension portale. Le foie est gros et nodulaire, pseudotumoral.

Il existe une cholestase souvent anictérique. L'hyperéosinophilie est discrète et inconstante.

L'échographie et le scanner montrent des dilatations segmentaires des voies biliaires intrahépatiques, de vastes zones hypoéchogènes (nécroses) et des zones hyperéchogènes à contours irréguliers (correspondant à la juxtaposition des petits kystes, de l'inflammation et de la fibrose).

Le diagnostic est fait par la sérologie et/ou l'examen d'une biopsie hépatique.

L'évolution est grave, par envahissement progressif locorégional et entraîne la mort en une dizaine d'années.

Le traitement comporte une hépatectomie partielle lorsque l'affection est localisée, associée à un traitement prolongé plusieurs années par l'albendazole (Zentel®), donné seul quand l'exérèse n'est pas possible. Les complications biliaires sont traitées par des gestes percutanés (dilatations, prothèses). La transplantation hépatique est possible dans les formes étendues, non résecables et limitées au foie.

### Distomatose

En France, *Fasciola hepatica* peut infester l'homme après ingestion de cresson ou de pissenlits sauvages contaminés par les déjections du bétail. Au début (phase d'invasion), la traversée du foie provoque une hépatite granulomateuse au contact de foyers nécrotiques qui se traduit par une asthénie, un amaigrissement, parfois une fièvre, des douleurs hépatiques, des arthralgies, des myalgies, des éruptions, un dermatographisme). Des manifestations cardiaques ou neuropsychiques sont possibles. Il existe une augmentation modérée des transaminases et de la gamma-GT, une très forte éosinophilie (supérieure à 50 %).

L'échographie montre des foyers hypoéchogènes mal limités. La sérologie est toujours positive.

À la phase d'état (3 à 6 mois), le parasite s'installe dans les voies biliaires où il peut déterminer une angiocholite ou une pancréatite. La douve, mobile, peut être vue dans le cholédoque à l'échographie. L'hyperéosinophilie peut avoir disparu, la sérologie peut s'être négativée, mais on peut trouver des œufs dans les selles ou dans le liquide de tubage duodénal.

Le traitement utilisait classiquement le bithionol (25 mg/kg/j pendant 30 jours). Le triclabendazole (Fascinex®), un médicament vétérinaire disponible depuis peu, est très actif aux deux phases de la maladie, à la dose de 10 mg/kg en une seule prise orale. Les vers adultes peuvent être extraits des voies biliaires par sphinctérotomie endoscopique ou chirurgie.

Les distomatoses orientales (contractées par ingestion de poisson cru ou mal cuit) sont responsables d'angiocholites chroniques qui peuvent se compliquer de cholangiocarcinomes.

### Schistosomiases

Les schistosomiases hépatiques sont dues à *Schistosoma mansoni* (Antilles, Afrique équatoriale)

et *Schistosoma japonicum* (Extrême-Orient), la seconde plus rapidement évolutive que la première. L'homme s'infeste en se baignant dans une eau douce où vit un mollusque (planorbe), hôte intermédiaire. Les cercaires muent dans le foie, puis les adultes remontent la veine porte, pondent dans les veines mésentériques. Ce sont les œufs qui, embolisant les veinules portes, sont à l'origine de la formation de granulomes et d'une fibrose extensive, sans nodule de régénération ; 10 à 20 ans sont nécessaires pour l'apparition de manifestations cliniques.

La maladie est habituellement découverte à l'occasion d'une hypertension portale (rupture de varices œsophagiennes, hypersplénisme). Il n'y a ni ascite, ni signe d'insuffisance hépatique (en leur présence il faut rechercher une hépatopathie associée, alcoolique ou virale B notamment). Une hypertension artérielle pulmonaire, des manifestations nerveuses sont possibles, mais tardives.

Il y a une cholestase anictérique, une discrète augmentation des transaminases et une hypergammaglobulinémie. L'échographie montre la splénomégalie, la dilatation de la veine porte dont les parois sont échogènes et une hypertrophie du lobe gauche.

Le diagnostic est fait par la découverte des œufs du parasite à l'examen des selles ou dans la biopsie rectale, plus rarement dans la biopsie hépatique. La sérologie est positive.

Le traitement spécifique de référence est le praziquantel (Biltricide®), à la dose de 40 mg/kg en une prise. Un second traitement peut être nécessaire. Le traitement des complications de l'hypertension portale est le même que dans la cirrhose.

### Ascariidose

Elle est due à *Ascaris lumbricoides*. L'homme s'infeste en ingérant de la nourriture ou de l'eau contaminée. Les larves traversent la paroi duodénale, puis le foie, les poumons, avant d'être dégluties pour devenir adultes dans le grêle. Une réaction granulomateuse peut (rarement) se développer dans le foie, pendant la traversée larvaire (douleurs, hépatosplénomégalie, manifestations pulmonaires, fièvre, forte éosinophilie). La sérologie est parfois positive.

En cas de pullulation importante (infestation massive dans les pays du tiers monde), les vers adultes peuvent causer une angiocholite ou une pancréatite en remontant dans les voies biliaires et

pancréatiques. Des œufs sont alors présents dans les selles, mais la sérologie est souvent négative et il n'y a pas d'hyperéosinophilie.

Le traitement utilise le flubendazole (Fluvermal® : 200 mg/j pendant 3 jours), le pamoate de pyrantel (Combantrin® : 10 mg/kg en une prise) ou l'albendazole (Zentel® : 400 mg en une prise). L'extraction de vers adultes des canaux biliopancréatiques peut être faite par sphinctérotomie endoscopique.

### Larva migrans viscérale

Elle est due à l'impasse parasitaire hépatique de larves d'ascaris d'animaux, essentiellement l'ascaris du chien, *Toxocara canis*. Les manifestations sont identiques à la phase précoce de l'ascariidose ou de la distomatose. La sérologie est positive.

Des augmentations inexplicables de la gamma-GT ont été attribuées à l'infestation à *Toxocara canis* dans des zones endémiques. Le traitement utilise le flubendazole ou l'albendazole.

### Anguillulose

Une cholestase peut être due à l'atteinte duodénale liée à *Strongyloides stercoralis*. En cas d'infestation massive observée en cas d'immuno-dépression, des parasites adultes peuvent remonter dans la voie biliaire.

#### Erreurs à éviter

- ✓ Méconnaître un kyste hydatique devant un kyste du foie.
- ✓ Ne pas inclure systématiquement un imidazolé dans le traitement d'un abcès du foie.
- ✓ Oublier le traitement amœbicide de contact en cas d'amibiase hépatique.
- ✓ Écarter une parasitose à vers parce qu'il n'y a pas d'hyperéosinophilie.
- ✓ Ne pas évoquer systématiquement la schistosomiase devant une hypertension portale chez un Antillais ou un Africain.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Parasitoses hépatobiliaires. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0382, 1998, 2 p

## R É F É R E N C E S

[1] Bourée P, Dumazedier D. La grande douve du foie ou le danger du cresson. *Concours Med* 1997 ; 119 : 665-672

[2] Gavinet MF, Doussat B, Puechal X, Louvel A, Tulliez M, Menkes CJ et al. Distomatose hépatique à forme tumorale après traitement prolongé par les corticoïdes. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 219-222

[3] Klotz F, Debonne JM. Bilharzioses. *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 344 : 43-50

[4] Labarrière D, Lagasse JP. Traitement des parasitoses hépatiques. *Hepato-Gastroenterology* 1998 ; 5 : 179-186



# STÉATOSSES HÉPATIQUES

A PARIENTE

**O**n distingue deux types de dépôt anormal de graisses dans le foie : la stéatose macrovésiculaire, la plus fréquente, habituellement bénigne, et la stéatose microvésiculaire, la plus rare et souvent grave. Nous n'envisagerons ici que les stéatoses pures (ou presque), à l'exclusion de l'hépatite et de la cirrhose alcooliques notamment.

© Elsevier, Paris.

## STÉATOSSES MACROVÉSICULAIRES

### ● Quelles sont les causes de stéatose macrovésiculaire ?

La stéatose macrovésiculaire est due à la consommation excessive d'alcool, à la surcharge pondérale, à l'hypertriglycéridémie, à la malnutrition protéique (incluant les malabsorptions), à l'alimentation parentérale, au diabète sucré déséquilibré, à l'hypercorticisme et aux dysthyroïdies.

### ● Quand penser à une stéatose macrovésiculaire ?

En l'absence de symptômes, devant une augmentation inexpliquée et modérée (inférieure à 5 N) des gamma-GT et/ou des transaminases (alanine aminotransférase [ALAT] supérieure à l'aspartate aminotransférase [ASAT], sauf dans l'alcoolisme). Les autres tests hépatiques sont normaux. La stéatose hépatique est la cause la plus fréquente de ces anomalies.

Des hépatalgies sourdes, des troubles dyspeptiques, une anorexie sont assez fréquents. Le foie peut être gros, sensible, et parfois mou.

Des complications (mort subite, embolies graisseuses) sont exceptionnelles. Un ictère est exceptionnel (sauf hémolyse associée dans le syndrome de Zieve) en cas de stéatose macrovésiculaire pure.

### ● Comment diagnostiquer une stéatose macrovésiculaire ?

L'échographie montre un foie diffusément hyperéchogène et absorbant (**foie brillant**). Lorsque la stéatose est modérée, l'échographie peut être normale. Le scanner n'est pas indispensable. Il montrerait une hypodensité diffuse, se rehaussant

normalement après injection d'iode. La répartition de la stéatose peut être hétérogène, à l'origine d'images pseudotumorales.

La recherche d'antigènes HBs et d'anticorps antiviraux de l'hépatite C, le dosage du fer sérique et de la saturation de la transferrine, et une électrophorèse des protéines sont nécessaires pour aider à éliminer d'autres causes fréquentes d'hypertransaminasémie chronique.

L'examen de la biopsie hépatique est le seul moyen d'obtenir un diagnostic de certitude. Elle n'est en fait nécessaire qu'en cas d'alcoolisme chronique (pour évaluer les lésions associées) ou en cas d'anomalies marquées des tests hépatiques.

### ● Comment traiter une stéatose macrovésiculaire ?

**Les lésions régressent avec leur cause, sans séquelle.** En cas de stéatose liée à un excès de poids, les anomalies des tests hépatiques suivent la courbe pondérale.

**En l'absence d'alcoolisme, le risque d'évolution vers la fibrose est quasiment nul.** Des lésions pseudoalcooliques du foie (*non-alcoholic steato-hepatitis*) ont cependant été décrites, surtout chez des femmes obèses et diabétiques ayant des variations pondérales rapides, qui peuvent évoluer vers la cirrhose. Cette situation est exceptionnelle en France.

**En cas de stéatose alcoolique,** le pronostic est lié aux lésions associées (hépatite alcoolique, fibrose, cirrhose) et à la poursuite ou à l'arrêt de la consommation d'alcool.

Aucun médicament (notamment aucun hépatoprotecteur) n'a été prouvé efficace dans cette affection.

Cas particuliers : des lésions pseudoalcooliques du foie, incluant toujours une stéatose, sont possibles au cours de traitements prolongés notamment par l'amiodarone (Cordarone®) et le maléate de perhexiline (Pexid®).

## STÉATOSSES MICROVÉSICULAIRES

La stéatose microvésiculaire est une maladie rare, due à un dysfonctionnement mitochondrial.

### ● Quelles sont les causes de stéatose microvésiculaire ?

Une stéatose microvésiculaire est observée dans la stéatose aiguë gravidique (cf « Foie et grossesse »), dans le syndrome de Reye (essentiellement observé chez l'enfant, au décours d'un épisode d'allure virale traité par l'aspirine), au cours d'hépatopathies médicamenteuses (amiodarone, valproate de sodium, didanosine [DDI] notamment), et au cours de la stéatose spongiocytaire alcoolique.

### ● Quelles sont les manifestations de stéatose microvésiculaire ?

La **stéatose microvésiculaire** est habituellement symptomatique (douleurs abdominales, vomissements, puis encéphalopathie, insuffisance rénale aiguë, coagulation intravasculaire disséminée et décès). Biologiquement, il existe une augmentation généralement modérée (5-10 N) des transaminases, des phosphatases alcalines et de la gamma-GT, une baisse du taux de prothrombine et du facteur V, et une hypoglycémie. L'ictère est tardif. L'hospitalisation en soins intensifs spécialisés doit être immédiate. L'évolution n'est favorable que si la cause est supprimée précocement (déclenchement de l'accouchement dans la stéatose aiguë gravidique, arrêt immédiat des médicaments ou toxiques suspects).

La **stéatose spongiocytaire alcoolique** est habituellement peu sévère, et peut être suspectée quand l'augmentation des transaminases est plus marquée (plus de dix fois la normale) qu'il n'est habituel en cas de maladie alcoolique du foie. Cette hypertransaminasémie est rapidement régressive.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Stéatoses hépatiques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0364, 1998, 1 p

## RÉFÉRENCES

[1] Erlinger S. Les stéatoses hépatiques en dehors de l'alcoolisme. *Concours Med* 1997 ; 119 : 2075-2079

# SYNDROME DE BUDD-CHIARI ET MALADIE VEINO-OCCLUSIVE

A PARIENTE

**L**e syndrome de Budd-Chiari est dû à une obstruction des veines hépatiques ou de la terminaison de la veine cave supérieure. Cette maladie rare est souvent diagnostiquée avec retard (ou méconnue), en raison d'une présentation polymorphe et peu spécifique.

© Elsevier, Paris.

## QUAND SUSPECTER UN SYNDROME DE BUDD-CHIARI ?

La maladie peut être découverte à l'occasion d'hépatalgies, d'une ascite (riche en protéines), d'une hypertension portale, rarement d'une insuffisance hépatique aiguë.

Les tests hépatiques sont variablement perturbés, en fonction de l'étendue, de l'ancienneté et de la rapidité d'installation de l'obstruction veineuse.

Le risque est grand de méconnaître ce diagnostic dans les formes relativement indolentes, pseudocirrhotiques de la maladie.

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UN SYNDROME DE BUDD-CHIARI ?

L'échographie avec doppler couleur et l'imagerie par résonance magnétique peuvent montrer des signes indirects (une dysmorphie hépatique, un foie hétérogène, une circulation collatérale intrahépatique) et directs (anomalies des veines hépatiques, de la veine cave, et parfois leur cause).

L'examen de la biopsie du foie montre une congestion hépatique à prédominance centrolobulaire, et un degré variable de nécrose et de fibrose.

La phlébographie des veines hépatiques et de la veine cave inférieure ne sont utiles que comme le premier temps d'une angioplastie.

## QUELLES SONT LES CAUSES DU SYNDROME DE BUDD-CHIARI ?

**Compression extrinsèque des veines hépatiques** (hydatidose, abcès, cancer primitif ou secondaire du foie, hématome) ou **invasion tumorale de la veine cave inférieure** (carcinome hépatocellulaire, cancer du rein, léiomyosarcome de la veine cave, corticosurréna-lome malin, myxome de l'oreillette).

**Thrombose** et sa séquelle fibreuse (parfois diaphragmatique), généralement secondaire à une thrombophilie : c'est la cause la plus fréquente.

La cause de la thrombophilie peut être une polyglobulie primitive patente ou latente (le plus souvent), une thrombocythémie essentielle, une hémoglobinurie nocturne paroxystique, une splénomégalie myéloïde, un syndrome hyperéosinophilique, un syndrome des antiphospholipides, une résistance à la protéine C activée, un déficit en antithrombine III, en protéine C, en protéine S, une rectocolite hémorragique, une maladie coeliaque, une maladie de Behçet.

Les traitements œstrogénostatifs augmentent le risque, chez les malades déjà porteurs d'une de ces anomalies, qui peuvent aussi être associées entre elles.

## TRAITEMENT

Un traitement anticoagulant à vie est nécessaire, ainsi que le traitement de l'anomalie responsable quand il est possible (polyglobulie par exemple).

Le traitement des complications (ascite, varices œsophagiennes) est le même que dans la cirrhose.

Le traitement est celui de la cause quand il est possible, en cas de compression ou d'invasion des veines hépatiques.

Dans certains cas, une désobstruction directe (thrombolyse, angioplastie), une anastomose portocave de type latérolatéral ou portoatriale, voire une transplantation hépatique, peuvent être nécessaires.

## MALADIE VEINO-OCCLUSIVE

Dans cette maladie exceptionnelle, ce sont les petites veines centrolobulaires qui sont oblitérées.

Les manifestations sont identiques à celles du syndrome de Budd-Chiari, mais les veines hépatiques sont perméables.

Les lésions veineuses sont reconnues par l'examen de la biopsie hépatique.

La cause est toxique (irradiation et chimiothérapie pour greffe de moelle osseuse, traitements immunosuppresseurs par azathioprine et 6-mercaptopurine). La maladie a été initialement décrite aux Antilles, après ingestion de tisanes faites avec des plantes contenant des alcaloïdes de la pyrrolizidine.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Syndrome de Budd-Chiari et maladie veino-occlusive. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0374, 1998, 1 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Valla DC. Obstruction des veines hépatiques. *Hepato Gastro* 1994 ; 1 : 257-262

# THROMBOSE DU SYSTÈME PORTE

A PARIENTE

**L**es thromboses portales sont la seconde cause d'hypertension portale après la cirrhose du foie.

© Elsevier, Paris.

## QUAND PENSER À UNE THROMBOSE PORTALE ?

Des **douleurs abdominales aiguës** prédominant habituellement dans l'épigastre, des vomissements, une fièvre, souvent associés à un météorisme et à un ralentissement du transit intestinal, traduisent la constitution de la thrombose. Ces symptômes régressent spontanément, sauf en cas de constitution d'un infarctus veineux mésentérique.

À un stade plus tardif, la thrombose portale est recherchée devant des **manifestations d'hypertension portale** : splénomégalie, pancytopenie, varices œsophagiennes, plus rarement ascite ou encéphalopathie, posthémorragiques essentiellement. Le diagnostic est suspecté parce qu'il n'existe habituellement pas de signe de maladie du foie.

Exceptionnellement, la thrombose portale peut être découverte à l'occasion d'un **ictère**, dû au développement de varices (appartenant au cavernome portal) situées dans la paroi même du cholédoque, ou d'une **hypertension artérielle pulmonaire** d'apparence primitive.

Enfin, la thrombose portale peut être découverte à l'occasion d'une échographie faite pour une autre raison ou pour rechercher les complications de la maladie causale.

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UNE THROMBOSE PORTALE ?

L'**échographie avec doppler** montre la thrombose et précise son siège et son extension

dans le système porte. Parfois la veine n'est pas visible, remplacée par de multiples images tubulaires correspondant à la circulation collatérale hépatopète (cavernome). L'échographie permet aussi de rechercher une lésion causale.

L'**angioscanner** peut être utile pour compléter l'échographie, surtout en phase aiguë pour rechercher des complications intestinales, quand le météorisme gêne l'échographie.

## QUELLES SONT LES CAUSES DES THROMBOSES PORTALES ?

Des **maladies locorégionales** peuvent se compliquer de thromboses portales : tumeurs (carcinome hépatocellulaire, cancers de l'estomac, du pancréas, des voies biliaires, métastases hépatiques, métastases ganglionnaires du pédicule hépatique notamment), infections (abcès du foie, pyléphlébite secondaire à une omphalite néonatale, à une appendicite, une sigmoïdite, une angiocholite ou une cholécystite, une maladie de Crohn, etc), pancréatite aiguë ou chronique où la thrombose est souvent localisée à la veine splénique (hypertension portale segmentaire, seulement responsable de varices œsogastriques et de splénomégalie), traumatisme (surtout chirurgical, notamment après splénectomie [surtout faite pour une maladie thrombogène]).

La **cirrhose** et les autres causes rares d'hypertension portale intrahépatique peuvent se compliquer d'une thrombose portale : cette situation doit toujours faire suspecter un carcinome hépatocellulaire.

La thrombose portale apparaît souvent idiopathique et relève alors souvent d'une

**thrombophilie**. La cause peut en être une polyglobulie primitive patente ou latente (le plus souvent), une thrombocythémie essentielle, une hémoglobinurie nocturne paroxystique, une splénomégalie myéloïde, un syndrome hyperéosinophilique, un syndrome des antiphospholipides, un déficit en antithrombine III, en protéine C, en protéine S, une résistance à la protéine C activée, une rectocolite hémorragique, une maladie coeliaque ou une maladie de Behçet. Les traitements œstroprogestatifs augmentent le risque chez les malades déjà porteurs d'une de ces anomalies.

Les anomalies thrombogènes sont souvent associées entre elles et doivent être recherchées même s'il existe un facteur de compression mécanique de la veine porte ou de ses branches.

## COMMENT TRAITER UNE THROMBOSE PORTALE ?

Un **traitement anticoagulant** est indiqué en cas de thrombose portale aiguë, et au long cours en cas de thrombose idiopathique ou associée à une thrombophilie.

Les **hémorragies par rupture de varices œsogastriques** ont un meilleur pronostic que celles des cirrhoses du foie en raison de l'absence habituelle d'insuffisance hépatique, et sont traitées de la même façon. La prévention des récurrences est assurée par la sclérose ou la ligature endoscopique et/ou par un traitement bêtabloqueur.

En cas d'échec, une dérivation portocave est discutée s'il existe un segment veineux de gros calibre dérivable en amont de la thrombose. Une splénectomie est suffisante en cas de thrombose splénique isolée.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Thrombose du système porte. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0377, 1998, 1 p

# TRAITEMENT DE LA CIRRHOSE DU FOIE

P CALÈS, C PILETTE, F OBERTI, S COGNARD

**L**a cirrhose hépatique a un retentissement sur tous les organes. Son traitement a donc de multiples facettes. Les modalités thérapeutiques récentes reposent sur des règles simples d'où sont exclues la sophistication et l'improvisation. En effet, les pièges iatrogéniques sont très fréquents et assez souvent dangereux.

© Elsevier, Paris.

## BASES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

En France, le nombre de décès par cirrhose enregistré était de 12 462 en 1990. En pondérant ce chiffre, on obtient une estimation de 22 542 sujets décédés avec cirrhose, soit une prévalence à cette période d'environ 225 000 sujets cirrhotiques ou **0,4 % de la population générale, soit environ une personne sur 250**<sup>[2]</sup>.

Le diagnostic est souvent tardif ou méconnu. Ceci explique que la cirrhose soit souvent diagnostiquée au stade des complications. Parmi les cirrhoses connues, deux sur trois seraient révélées au stade de complications. La morbidité est importante, source de nombreuses et longues hospitalisations. On estime qu'**environ 50 000 malades atteints de cirrhose sont hospitalisés chaque année**.

Un sujet atteint de cirrhose ne décède pas forcément d'une cause liée à la cirrhose : le décès est d'origine hépatique chez deux malades cirrhotiques sur trois. La cirrhose est une maladie de pronostic grave. Globalement, chez les sujets atteints de cirrhose alcoolique la survie à 5 ans est environ de 50 % à partir de la date du diagnostic. Toutefois, l'évolution des cirrhoses peut varier considérablement d'un sujet à l'autre en fonction de la cause, des caractéristiques cliniques et biologiques, et de la possibilité de traitement étiologique.

## TRAITEMENT DE LA CIRRHOSE

La cirrhose est une fibrose hépatique considérée comme irréversible. Il n'y a pas actuellement de traitement antifibrosant d'efficacité démontrée, mais c'est un domaine de recherche actif. Ainsi, dans un avenir proche, il est possible qu'on démontre l'effet antifibrosant de substances comme les interférons dans les hépatites virales ou un dérivé de la lécithine de soja comme la phosphatidylcholine dans les hépatopathies alcooliques.

Pratiquement tous les processus inflammatoires chroniques du foie aboutissent à une cirrhose, d'où l'intérêt de traiter la cause des maladies chroniques du

foie. Mais c'est probablement à ce stade de fibrose jeune que les traitements antifibrosants ont leur plus grand intérêt. Ainsi, dans les hépatites chroniques virales, on utilise actuellement l'interféron comme cytokine antivirale mais également comme antifibrosant.

Finalement, le seul traitement radical de la cirrhose est actuellement la transplantation hépatique<sup>[5]</sup>. Ses critères d'indication sont :

- cirrhose décompensée mais pas trop grave, par exemple score 9-10 de la classification de Child-Pugh (fig 1) ;
- âge physiologique inférieur ou égal à 65 ans ;
- absence d'autre tare viscérale ;
- absence de récurrence rapide de la maladie causale, par exemple répllication du virus de l'hépatite B (VHB).

Actuellement, les meilleures indications étiologiques de la transplantation hépatique sont la cirrhose alcoolique avec sevrage alcoolique d'au moins 6 mois, la cirrhose posthépatitique C et les cirrhoses auto-immunes.

## TRAITEMENT DE LA CAUSE

Traiter la cause d'une cirrhose, c'est éviter qu'elle ne s'aggrave : **toutes les complications peuvent être ainsi évitées à l'exception du carcinome hépatocellulaire (CHC)**.

Par exemple, **un sevrage alcoolique permet de diminuer la mortalité de moitié**. Ainsi, on dispose de cinq études dont les résultats cumulés montrent que la survie à 5 ans est de 77 % chez les malades abstinents et de 50 % chez les intempérants<sup>[9]</sup>.

### Alcool

Le sevrage alcoolique est souvent plus aisé au cours de la cirrhose décompensée car il y a une « somatisation » de l'alcoolopathie : le sujet prend conscience des complications de l'alcool. Divers traitements ont été proposés pour réduire la mortalité (colchicine, silymarine) mais, en l'absence de confirmation des données initiales, aucun traitement

### CALCUL DU SCORE DE CHILD-PUGH

	nombre de points			valeur
	1	2	3	
ALBUMINÉMIE (g/L)	> 35	28 - 35	< 28	
TP (%)	> 54	44 - 54	< 44	+
BILIRUBINE (μmol/L)	< 30	30 - 50	> 50	+
ENCÉPHALOPATHIE	0	asterixis	confusion ou coma	+
ASCITE	0	lame (+)	volumineuse (++)	+

TOTAL =

Score	Classe
5 - 6	Child A
7 - 9	Child B
10 - 15	Child C

1 Score de gravité de la cirrhose de Child-Pugh.

Le score est établi à partir de cinq variables : ascite, encéphalopathie, taux de prothrombine (TP), bilirubine et albumine. Chacune est répartie en trois classes de sévérité de la sémiologie : normale ou subnormale, anomalie modérée, anomalie sévère, chaque classe étant affectée d'un coefficient de 1 à 3, respectivement. L'addition de ces trois coefficients pour les cinq classes donne le score global dont l'échelle varie de 5 à 15. On peut utiliser une classification plus simple, où ce score est réparti en trois classes de gravité, de A à C.

n'est actuellement recommandé. L'hépatite alcoolique sévère peut bénéficier d'une corticothérapie (40 mg/j per os) et d'une assistance nutritionnelle.

#### ■ Virus

Le traitement du VHB et du VHC est possible mais difficile car la guérison (arrêt de réplication) peut s'accompagner d'une hépatite parfois grave (cas du VHB) avec risque de décompensation parfois fatale de la cirrhose. D'autre part, la réponse au traitement (l'interféron) est faible et la conférence de consensus de l'hépatite C de janvier 1997 n'a pas recommandé de traiter les malades atteints de cirrhose.

#### ■ Hémochromatose

Le traitement par saignées hebdomadaires de 400 mL a la même indication qu'en l'absence de cirrhose mais il peut parfois être limité par l'anémie (un tiers des cirrhotiques).

#### ■ Auto-immune

La corticothérapie, de 0,5 (avec azathioprine 50 mg/j) à 1 mg/kg, peut faire disparaître les complications dans l'hépatite auto-immune. En revanche, l'acide ursodésoxycholique est peu efficace en cas de « cirrhose » biliaire primitive au stade 4 de cirrhose.

## TRAITEMENT DES COMPLICATIONS MAJEURES

### ● Traitement des hémorragies par rupture de varices<sup>[3, 4, 7]</sup>

#### Hémorragie par rupture de varices œsophagiennes

##### ■ Réanimation

Toute hémorragie digestive, chez un malade atteint de cirrhose, nécessite une hospitalisation en urgence. Une voie veineuse s'impose afin de pouvoir maintenir un état hémodynamique stable. Les perfusions de macromolécules ou de concentré globulaire doivent être cependant effectuées sans excès car l'hypervolémie est un facteur de rupture de varice. Les risques de l'hémorragie sont rarement le choc hypovolémique mais la décompensation de l'hépatopathie, l'encéphalopathie hépatique, l'insuffisance rénale fonctionnelle et l'infection. La prévention de l'encéphalopathie repose sur des mesures préventives, en particulier l'éviction des sédatifs ou du métoclopramide; la prescription de lactulose oral est classique mais non validée. La prévention de l'infection (quinolone type norfloxacine 400 mg x 2/j per os pendant au moins 5 jours) est systématique (avec une amoxicilline associée dans les situations à risque de bacille à Gram positif telles qu'une inhalation au cours d'une endoscopie). En effet, une méta-analyse récente a montré que l'antibioprophylaxie diminuait significativement l'incidence des infections bactériennes et augmentait significativement la survie à court terme chez les malades cirrhotiques au décours d'une hémorragie digestive. Cette réanimation est simple et la gravité de la situation ne doit pas conduire à la sophistication (voie veineuse centrale systématique) en raison du risque iatrogène.

##### ■ Hémostase

Une synthèse des résultats des études contrôlées randomisées a été faite au cours de trois conférences de consensus et dans une méta-analyse récente. Les grandes lignes de la stratégie thérapeutique proposée par la réunion de consensus française, la seule consacrée entièrement au traitement d'urgence des

hémorragies digestives hautes de l'hypertension portale, sont ici exposées avec une adaptation en fonction des données récentes. L'endoscopie doit être réalisée dans les premières heures. Le premier geste hémostatique recommandé est la sclérothérapie ou éventuellement la ligature endoscopique. Si celle-ci n'est pas possible en urgence, un traitement pharmacologique vasoactif est proposé ou une sonde de tamponnement œsophagien en cas d'hémorragie massive. Le traitement pharmacologique repose sur un analogue de la vasopressine (terlipressine : Glypressine® 1 à 2 mg en intraveineux toutes les 4 heures selon le poids) ou la somatostatine (Modustatine®, Somatostatine UCB®, 250 µg/h en perfusion intraveineuse) ou son analogue, l'octréotide (Sandostatine® 25-50 µg/h en perfusion intraveineuse, précédée ou non d'un bolus de 25 à 100 µg). En cas de récurrence précoce après une première séance de sclérothérapie (ou de ligature), une deuxième séance de sclérothérapie (ou de ligature) est proposée ou un des autres traitements médicaux. Si la deuxième séance de traitement endoscopique est inefficace dans les 6 heures, il faut alors proposer un traitement chirurgical (ou mieux peut-être à l'heure actuelle, une anastomose portosystémique intrahépatique par voie transjugulaire ou TIPS). Une conduite à tenir simplifiée est présentée dans le *tableau 1*. Enfin, on sait depuis peu que l'addition de l'octréotide à la sclérothérapie ou à la ligature améliore l'hémostase.

En résumé (*tableau 1*), la sclérothérapie (ou la ligature) est le traitement recommandé dans les centres spécialisés. Dans les autres circonstances, le traitement vasoactif doit être proposé. La sonde de tamponnement est à réserver aux hémorragies cataclysmiques ou aux échecs des précédents traitements médicaux. L'anastomose portosystémique (TIPS ou chirurgie) est à envisager rapidement après échec d'une deuxième séance de traitement endoscopique.

Des études sont en cours pour vérifier si un traitement pharmacologique précoce (avant l'hospitalisation) peut améliorer le pronostic vital de l'hémorragie.

#### Prévention préprimaire

Ce concept a été développé en 1996, il s'agit de prévenir l'apparition des varices œsophagiennes ou du moins des varices à risque hémorragique. Cependant, dans les deux études publiées, le propranolol ne permettait pas de diminuer l'incidence des grosses varices œsophagiennes ou de l'hémorragie chez les malades atteints de cirrhose.

### Tableau 1. – Traitement hémostatique : conduite pratique.

#### À l'admission

- 1<sup>er</sup> choix : sclérothérapie (+ octréotide ≈ 3 j)
- 2<sup>e</sup> choix : terlipressine ou octréotide ≈ 3 j
- 3<sup>e</sup> choix : tamponnement 24 h

#### Si persistance à 24 h

traitement endoscopique (1<sup>e</sup> ou 2<sup>e</sup> séance)

#### Si persistance 6 h après le 2<sup>e</sup> traitement

TIPS\* ou chirurgie

\*TIPS : anastomose portosystémique intrahépatique par voie transjugulaire.

#### Prévention primaire

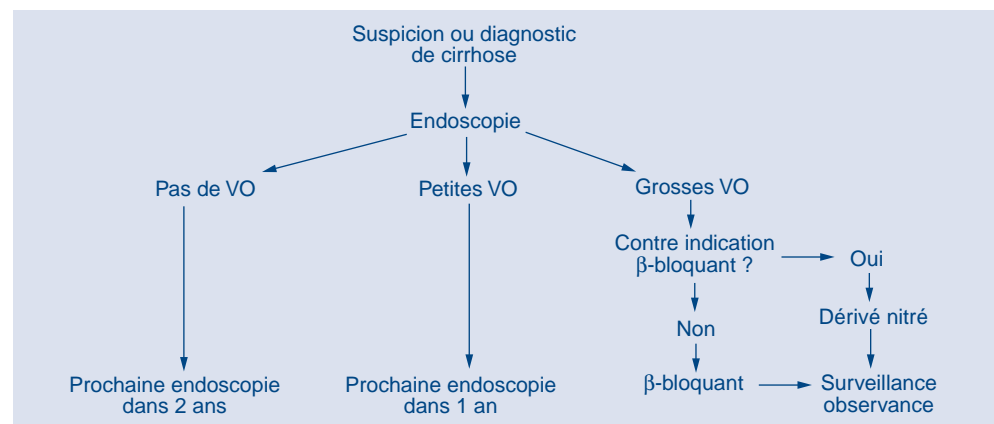
Les procédés mécaniques (endoscopie, chirurgie) n'ont actuellement pas de place en prévention primaire. La méthode de choix est le traitement par un bêtabloquant non sélectif, propranolol LP 160 mg/j (Avlocardyl®) ou nadolol 80 mg/j (Corgard®), qui peut être remplacé, en cas d'effet secondaire sérieux ou de contre-indication, par un dérivé nitré : 5-mononitrate d'isosorbide (Monicor®) de 20 à 40 mg toutes les 12 heures, molsidomine (Corvasal®) de 2 à 4 mg toutes les 8 heures. Il est nécessaire de disposer de plusieurs essais thérapeutiques avant de recommander l'association d'un bêtabloquant et d'un dérivé nitré. La stratégie de la prévention primaire est présentée dans la *figure 2*.

#### Prévention secondaire

Les recommandations de la conférence de consensus Baveno II en 1995 sont les suivantes : chez un malade qui a eu une rupture de varice, dont l'hémostase a été obtenue avec des moyens médicaux, la prévention de la récurrence est assurée par la ligature ou la sclérothérapie endoscopique avec ou sans bêtabloquant associé. En cas d'échec de ces deux méthodes associées, une intervention chirurgicale (ou un TIPS) peut être proposée. Il faut signaler qu'une étude récente suggère la supériorité de l'association d'un bêtabloquant et d'un dérivé nitré sur la sclérothérapie.

#### Autres hémorragies liées à l'hypertension portale

La rupture de varices gastriques est moins fréquente mais plus grave que la rupture de varices œsophagiennes. Le meilleur traitement endoscopique est l'injection de colle biologique (Histoacryl®). Les varices ectopiques (duodénum, rectum...) sont très rares et posent de difficiles problèmes diagnostiques et



2 Stratégie de la prévention primaire de la rupture de varices œsophagiennes (VO).

**Tableau II. – Traitement de l'ascite.**

**Malades avec ascite modérée**  
 1<sup>re</sup> mesure  
 — régime à 2 à 3 g de NaCl  
 — repos au lit (facultatif)  
 2<sup>e</sup> mesure (en cas d'inefficacité)  
 — spironolactone 100 à 200 mg/j  
 — en l'absence de réponse, ajouter graduellement furosémide de 40 à 160 mg/j

**Malades avec ascite tendue**  
 1<sup>re</sup> mesure  
 — régime à 2 à 3 g de NaCl  
 — repos au lit (facultatif)  
 2<sup>e</sup> mesure  
 — paracentèse avec compensation volémique  
 — ensuite, spironolactone 100 à 400 mg/j avec furosémide de 40 à 160 mg/j

**Malades avec ascite réfractaire ou récidivante**  
 1<sup>re</sup> mesure  
 — régime à 2 à 3 g de NaCl  
 — repos au lit (facultatif)  
 — paracentèse avec compensation volémique à répéter  
 — ensuite, spironolactone 300 à 400 mg/j avec furosémide de 120 à 160 mg/j  
 2<sup>e</sup> mesure (en cas de paracentèses répétées mal supportées)  
 — envisager une transplantation hépatique  
 — sinon envisager un TIPS (ou un shunt péritonéojugulaire)

thérapeutiques. Cependant, dans ce contexte, le TIPS peut représenter une solution élégante.

Parmi les lésions muqueuses gastriques, la gastropathie d'hypertension portale est rarement à l'origine d'une anémie chronique ; les bêtabloquants ( $\beta_1$ - $\beta_2$  bloquants) sont le seul traitement connu. Les ectasies vasculaires peuvent être responsables d'hémorragies aiguës, mais plus souvent, d'anémie chronique. La séquence thérapeutique est par ordre chronologique en cas d'inefficacité : supplémentation martiale, œstrogènes (50  $\mu$ g d'éthinylestradiol) puis laser.

● **Ascite**<sup>[1]</sup> (tableau II)

Rappelons que l'ascite est liée à une accumulation de sel et d'eau, secondaire à l'activation d'hormones vasoactives (système rénine-angiotensine-aldostérone, hormones antidiurétiques, système nerveux sympathique) stimulées par des barorécepteurs en réponse à un sous-remplissage du compartiment vasculaire par vasodilatation artérielle. L'ascite (et les œdèmes des membres inférieurs) est un symptôme visible, parfois gênant, qu'il ne faut pas s'évertuer à faire disparaître, sous peine de complications iatrogènes fréquentes. On dispose de thérapeutiques dans un ordre croissant d'indication.

**Régime désodé et repos au lit**

Régime à 40-60 mmol/j de NaCl soit 2 à 3 g. Inconvénient : il peut aggraver l'anorexie. Ceci peut être amélioré en partie par un édulcorant comme le KCl (sel Bouillet®), mais attention au risque d'hyperkaliémie lorsque les antialdostérone sont utilisés conjointement. Il est logique de penser que le repos au lit pourrait être bénéfique, en diminuant l'activation hormonale (le risque de phlébite des membres inférieurs est faible au cours de la cirrhose). Ce traitement est probablement efficace seul chez 20 % des sujets.

**Tableau III. – Diurétiques les plus utilisés dans l'ascite.**

	Dose (mg/j)	Effets secondaires	Commentaires
<b>Spironolactone</b>	100-400	Gynécomastie Hyperkaliémie Acidose métabolique	Risque d'hyperkaliémie en cas d'insuffisance rénale
<b>Furosémide</b>	20-160	Hypokaliémie Encéphalopathie Crampes musculaires Alcalose métabolique	À utiliser avec la spironolactone
<b>Amiloride</b>	5-10	Hyperkaliémie Acidose métabolique	Alternative à la spironolactone
<b>Triamterène</b>	100-300	Hyperkaliémie	Alternative à la spironolactone

**Diurétiques (tableau III)**

Deux types de diurétiques sont utilisés.

■ **Diurétiques distaux**

Il s'agit principalement de la spironolactone (Aldactone®) qui est un antialdostérone (l'aldostérone est impliquée dans la rétention sodée). Bien que moins puissants que les diurétiques de l'anse, les diurétiques distaux sont plus utiles car ils augmentent la natriurèse chez la plupart des malades cirrhotiques alors que les diurétiques de l'anse sont efficaces chez seulement 50 % des cirrhotiques avec ascite sans insuffisance rénale. Le délai d'action de la spironolactone est de 3 à 4 jours. La dose de départ est de 100 mg/j puis elle peut être augmentée jusqu'à 400 mg/j. En cas d'effets secondaires de la spironolactone (notamment gynécomastie), on peut utiliser d'autres diurétiques distaux : triamterène, amiloride.

■ **Diurétiques de l'anse**

Ce sont les diurétiques les plus puissants. Il s'agit principalement du furosémide (Lasix®) qui agit de 1 à 4 heures après sa prise. On le prescrit en deuxième intention en association avec la spironolactone (de 40 à 160 mg/j) car l'association peut augmenter l'efficacité des deux diurétiques et elle diminue le risque de perturbations de la kaliémie. Ainsi, en l'absence de réponse à la spironolactone 100 mg/j, on prescrit spironolactone 200 mg/j associée à furosémide 40 mg/j. En l'absence de réponse après 4 jours, on augmentera progressivement les doses jusqu'à spironolactone 400 mg/j associée à furosémide 160 mg/j. Les malades non répondeurs seront considérés comme ayant une ascite réfractaire. Après disparition de l'ascite, la dose des diurétiques sera ajustée à la dose minimale nécessaire.

**Limites des diurétiques**

La spironolactone est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale et elle donne assez souvent une gynécomastie (souvent au bout de plusieurs semaines ou mois) ou une hyperkaliémie. Les diurétiques peuvent être responsables d'une hyponatrémie (arrêt des diurétiques à conseiller si natrémie < 130 mmol/L), d'une insuffisance rénale par hypovolémie ou d'une encéphalopathie hépatique. Par conséquent, dès que la gêne liée aux œdèmes a disparu, il faut arrêter ou diminuer les diurétiques. Leur prescription nécessite une surveillance de la créatininémie, de la kaliémie et de la natrémie (au terme de la première semaine puis à espacer progressivement en fonction de la tolérance et de la dose prescrite).

**Paracentèse**

Elle doit être associée à une perfusion de molécule à expansion volémique comme les gélamines fluides (par exemple Eloes® 6 % : 1 L pour 5 L d'ascite enlevés,

**La ponction d'ascite évacuatrice est plus efficace que les diurétiques tout en donnant moins de complications et en réduisant le temps d'hospitalisation. Toutefois, son inconvénient est de nécessiter assez souvent une hospitalisation, cependant l'ensemble de ce traitement peut être réalisé en ambulatoire.**

durant la ponction, en surveillant pression artérielle et fréquence cardiaque) pour éviter les complications (insuffisance rénale, hyponatrémie). Récemment, il a été montré que la perfusion d'albumine (8 g d'albumine par litre d'ascite enlevée), **quelle que soit l'albuminémie, entraînait moins de perturbations circulatoires lors de ponctions supérieures ou égales à 5 L** ; son surcoût serait compensé par une diminution des réhospitalisations.

**Autres modalités**

Elles ne doivent être envisagées qu'en cas d'ascite réfractaire au précédent traitement. En effet, elles sont de réalisation plus difficile et leur risque est plus sérieux. Il s'agit de techniques de dérivation de l'ascite vers la grande circulation par le biais d'un shunt péritonéojugulaire ou d'une diminution de l'hypertension portale grâce à une anastomose portocave soit intrahépatique (TIPS) soit extrahépatique (chirurgie). Enfin, s'il n'y a pas de contre-indication par ailleurs, la transplantation doit être systématiquement envisagée en cas d'ascite réfractaire.

● **Encéphalopathie hépatique**<sup>[6]</sup>

La physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique (EH), est mal connue et fait appel à plusieurs hypothèses :

- toxiques : accumulation de neurotoxines d'origine intestinale comme l'ammoniaque ;
- faux neurotransmetteurs ;
- augmentation du tonus GABA-ergique (acide gamma-aminobutyrique).

Les deux facteurs les plus importants qui contribuent au développement de l'encéphalopathie sont le degré d'insuffisance hépatocellulaire et celui des shunts portosystémiques.

La plupart des épisodes d'EH sont déclenchés par des facteurs intercurrents comme une hémorragie digestive, une infection bactérienne, une insuffisance rénale, une hyponatrémie ou un médicament (diurétique, neurosédatif).

Le traitement est quelque peu différent selon que l'EH est chronique ou aiguë.

**Tableau IV. – Traitement de l'encéphalopathie aiguë au cours de la cirrhose.**

	Dose
<b>1<sup>re</sup> mesure</b>	
restriction protéique	0 protéines
lactulose ou lactitol	2 à 3 /j
en lavements à 20 %	
ou per os (PO) :	
- lactulose	30 mL/6 h
- lactitol	10-20 g/6 h
<b>2<sup>e</sup> mesure</b>	(per os)
néomycine	1 g/6 h
ou vancomycine	1 g/12 h
ou métronidazole	200 mg/6 h

**Encéphalopathie hépatique aiguë (tableau IV)**

Le traitement de l'EH aiguë du malade cirrhotique est à distinguer de celui de l'EH aiguë de l'hépatite fulminante où il existe un œdème cérébral. Il repose sur les mesures suivantes :

- en premier lieu, l'éviction du facteur déclenchant : hémorragie digestive, insuffisance rénale, hyponatrémie, sédatif, infection bactérienne... ;

- élimination des toxiques : réduction de l'apport protéique, lavement, antibiotiques per os non absorbables (néomycine 2 à 6 g/j ou vancomycine 1 g 2 fois/j ou métronidazole 200 mg 4 fois/j) ou disaccharides non absorbables (lactulose 20 mL/6 h ou lactitol 10 g/6 h). Les disaccharides sont le traitement le plus employé. Leur dose est adaptée pour obtenir deux selles molles par jour. Le mécanisme d'action des antibiotiques consiste en une réduction de la flore intestinale produisant l'ammoniaque. La néomycine et la vancomycine ne doivent pas être administrées longtemps en raison du risque d'effets secondaires liés à une faible absorption. Bien qu'il n'y ait pas de base rationnelle, en cas d'inefficacité de l'un des deux traitements, les disaccharides et les antibiotiques peuvent être associés.

Après l'amélioration de l'EH, les protéines sont réintroduites dans l'alimentation à raison d'une augmentation de 10 à 20 g tous les 2 à 4 jours jusqu'à un apport de 1 g/kg de poids corporel.

L'utilisation du flumazénil (Anexate®) est réservée à des cas graves, surtout si une prise de benzodiazépines est suspectée sur des arguments anamnestiques, voire biologiques. Ce traitement doit se faire en milieu spécialisé. L'intérêt des acides aminés branchés n'a pas été confirmé.

**Encéphalopathie hépatique chronique**

C'est une entité rare, surtout depuis le déclin de l'anastomose portosystémique chirurgicale. Son traitement repose sur deux mesures :

- restriction protéique (< 60 g/j), mais cela risque d'aggraver la dénutrition. C'est pourquoi on préfère donner des protéines d'origine lactée ou végétale ou un régime végétarien ;

- le lactulose ou le lactitol sont utilisés aux mêmes doses que dans l'EH aiguë. En revanche, les antibiotiques dits non absorbables ne doivent pas être utilisés en administration chronique du fait du risque d'effets secondaires.

Dans des cas sélectionnés, il faut envisager la fermeture d'une grosse anastomose portocave (spontanée ou chirurgicale) ou une transplantation hépatique.

**Tableau V. – Traitement de l'infection du liquide d'ascite.**

	Dose
<b>Traitement curatif</b>	
céfotaxime intraveineux	2 g/12 h
ou ofloxacine per os	400 mg/12 h
<b>Prévention</b>	
- primaire (hémorragie digestive) : norfloxacine	400 mg/12 h
- secondaire : norfloxacine	400 mg/j

**● Infection spontanée du liquide d'ascite<sup>[1]</sup>**

La probabilité de survenue d'une infection spontanée du liquide d'ascite (ILA), est de 10 % par an chez un malade cirrhotique ascitique et ses facteurs prédictifs sont un taux de protides bas (< 10 g/L) ou une fonction hépatique altérée. Le diagnostic repose surtout sur la paracentèse (polynucléaires neutrophiles > 250/mm<sup>3</sup>).

**Traitement curatif (tableau V)**

Dès le diagnostic suspecté, l'administration des antibiotiques doit être débutée en raison du risque de complications. Il s'agit le plus souvent d'un bacille à Gram négatif. Le traitement sera éventuellement adapté en fonction du germe dont l'isolement dans l'ascite est assez peu fréquent. La voie d'administration dépend de l'état du patient :

- antibiotique par voie parentérale : le traitement par céfotaxime (Claforan®) 2 g/12 h pendant 5 jours a été validé, mais il est licite de penser que d'autres céphalosporines de troisième génération sont efficaces.

- antibiotique oral : l'ofloxacine (Oflocet®) 400 mg/12 h pendant 5 jours semble aussi efficace que le céfotaxime. Les quinolones ont donc actuellement une place de choix dans le traitement des ILA. Ce traitement peut être effectué en ambulatoire dans les ILA non compliquées.

**Traitement préventif (tableau V)**

La probabilité de récurrence de l'ILA est de 70 % à 1 an. L'autre population où une prévention peut être réalisée est celle des liquides d'ascites avec protides en dessous de 10 g/L.

Une méta-analyse récente a montré que la prévention secondaire (de la récurrence) par antibiotiques diminuait significativement l'incidence des infections bactériennes et des ILA et augmentait significativement la survie chez les cirrhotiques avec ascite. Elle est assurée par une décontamination intestinale sélective des bacilles à Gram négatif par norfloxacine (Noroxine® 400 mg/j).

La prévention primaire est admise chez les malades cirrhotiques avec une hémorragie digestive haute (Noroxine® 400 mg x 2 /j pendant au moins 5 jours). La prévention primaire par quinolone au long cours dans les autres circonstances (protides < 10 g/L dans l'ascite) est controversée. Elle peut être réduite à une prise hebdomadaire (ciprofloxacine 750 mg).

**● Carcinome hépatocellulaire (CHC)<sup>[8]</sup>****Traitement chirurgical**

La résection est proposée pour une tumeur inférieure ou égale à 5 cm et si la fonction hépatique est bonne. Le pourcentage de récurrence est élevé si bien qu'actuellement, on s'oriente vers un traitement par transplantation hépatique associée à une chimiothérapie adjuvante, mais cette option n'a pas été validée. La chirurgie est réalisée dans 5 % des cas.

**Traitement radiologique**

L'injection percutanée d'alcool est surtout efficace dans les petites tumeurs (< 3 cm) chez un malade de classe A de Child.

La chimioembolisation lipiodolée (CEL) consiste à injecter une molécule de chimiothérapie dans l'artère hépatique couplée au Lipiodol® qui est capté préférentiellement par la tumeur. Le geste est complété par une embolisation à base de particules de Spongel®. La CEL est réservée à des sujets de la classe A ou B de Child avec un envahissement hépatique inférieur à 50 %. Son efficacité est probablement modérée. La CEL est répétée tous les 2 à 3 mois. Son efficacité n'a pas été validée par les études contrôlées randomisées en dehors d'un contexte particulier comme le traitement préventif de la récurrence postopératoire.

**Traitement médical**

La chimiothérapie systémique n'a pas fait la preuve de son efficacité. Les traitements hormonaux pourraient être intéressants : Tamofène® (10 mg x 2 /j) et les antiandrogènes ou les analogues de la LH-RH (luteinizing hormone releasing hormone).

**Synthèse**

Les seuls traitements susceptibles d'être curatifs concernent les petites tumeurs. **C'est pourquoi le dépistage du CHC est actuellement proposé avec une échographie et un dosage de l'alphafoetoprotéine semestriels mais la rentabilité est modérée.** Ce dépistage est habituellement proposé chez le malade cirrhotique de plus de 45 ans. Le sexe masculin, la présence d'un virus (VHB, VHC) sont des facteurs de

**Précautions médicamenteuses**

✓ **Les prescriptions médicamenteuses doivent être réduites au strict minimum car le métabolisme de nombreux médicaments est perturbé au cours de la cirrhose. Il faut éviter les médicaments hépatotoxiques non pas tant parce que l'incidence de l'hépatotoxicité serait augmentée mais parce que la morbidité serait beaucoup plus importante en cas d'hépatite, cas par exemple de l'Augmentin®, et leur diagnostic est beaucoup plus difficile.**

✓ **Voici quelques règles simples (tableau VI) : les aminosides sont à proscrire, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine sont à déconseiller en raison du risque néphrotoxique accru et du risque de rupture de varice, préférer le dompéridone au métoclopramide ; tous les sédatifs et hypnotiques doivent être maniés avec précaution. Tous ces médicaments sont à proscrire si la cirrhose est décompensée ou si le score de Child-Pugh est supérieur ou égal à 8. Comme antalgique, on peut utiliser le paracétamol (≤ 3 g/j ou moins chez l'alcoolique).**

**Tableau VI. – Quelques exemples de restrictions médicamenteuses au cours de la cirrhose.**

Médicaments à éviter	Risque	Commentaires
Aminosides	Néphrotoxicité accrue	
Métoclopramide	Insuffisance rénale Encéphalopathie hépatique	Utiliser le dompéridone
Aspirine, AINS*	Rupture de varice Gastrotoxicité accrue Insuffisance rénale	Utiliser un corticoïde
Neurosédatifs	Encéphalopathie hépatique	Préférer une benzodiazépine à demi-vie courte : oxazépam (Séresta®)
Morphine	Encéphalopathie hépatique	Préférer la codéine
Testostérone et œstrogènes	Risque de cancer hépatique accru	Utiliser une hormone sous forme de gel

\*AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens.

risque supplémentaires. Une hétérogénéité échographique suggère un contrôle trimestriel.

Il faut distinguer le petit CHC survenant sur une cirrhose compensée, où il est licite d'essayer un ou plusieurs traitements (la chirurgie, l'alcoolisation et la chimioembolisation sont alors en compétition), d'un CHC survenant sur une cirrhose décompensée où les possibilités sont limitées et où le pronostic dépend surtout de la fonction hépatique. Aucun traitement curatif n'a d'efficacité clairement confirmée par des études contrôlées randomisées. Le traitement du CHC est celui qui est le plus perfectible au cours de la cirrhose ; généralement il requiert un avis spécialisé.

### TRAITEMENT DES COMPLICATIONS MINEURES

#### ● Troubles du sommeil

Ils sont très fréquents au cours de la cirrhose. Il n'y a pas de mesure spécifique, sauf peut-être déconseiller la caféine car sa clairance est ralentie au cours de la cirrhose. Si on est amené à prescrire une benzodiazépine, préférer une benzodiazépine à demi-vie courte comme l'oxazépam (Séresta®).

#### ● Crampes musculaires

Elles sont très fréquentes au cours de la cirrhose. L'efficacité d'un sel de quinine a été suggérée (par exemple : benzoate de quinine ou Hexaquine® 115 mg x 3 à 6/j) comme celle des perfusions d'albumine, l'hypovolémie pouvant avoir un rôle ou du zinc.

#### ● Troubles osseux

Il existe une ostéodystrophie hépatique s'apparentant à une ostéoporose et/ou à une ostéomalacie qu'il convient de dépister et de traiter, surtout lorsqu'il y a une cholestase, par calcium (1 à 1,5 g/j) et vitamine D (400 à 4000 UI/j).

#### ● Complications hématologiques

L'anémie est multifactorielle et souvent fonction du score de Child-Pugh. La carence martiale étant peu fréquente, une supplémentation martiale ne sera entreprise qu'après vérification d'une ferritinémie diminuée. En effet, il y a très souvent un excès de fer au cours de la cirrhose et celui-ci est délétère. La thrombopénie, très fréquente, est souvent liée à l'hypersplénisme et ne fait l'objet d'aucun traitement spécifique. Il faut prendre un avis spécialisé dès que les plaquettes sont en dessous de 40 G/L.

#### ● Infections courantes

Les antibiotiques de choix chez le malade cirrhotique sont l'amoxicilline et l'ofloxacine.

### CHIRURGIE

Toute intervention chirurgicale chez un malade cirrhotique comporte un risque opératoire et une mortalité plus élevés que chez un malade sans cirrhose. La mortalité et la morbidité dépendent de la gravité de la cirrhose.

Ainsi, la mortalité selon la classe de Child est : A : 10 %, B : 30 %, C : 75 %.

Une intervention chirurgicale ne doit donc être effectuée chez un malade cirrhotique que lorsqu'il y a une indication formelle pour une affection menaçant la vie du patient.

### CONSEILS PRATIQUES

#### ● Diététique

Il vaut mieux supprimer définitivement toutes les formes de boissons alcoolisées. Enfin, il ne faut jamais oublier que le traitement d'une maladie hépatique ne peut se concevoir qu'avec un bon état nutritionnel, c'est-à-dire que l'alimentation doit être suffisante et équilibrée. Il est parfois nécessaire de recourir à une assistance nutritionnelle, de préférence par voie entérale, en particulier dans les hépatites alcooliques surajoutées. Le régime hyposodé est souvent conseillé mais il peut majorer l'anorexie, aussi faut-il savoir l'arrêter. Attention aux sels de régime car ils font courir le risque d'hyperkaliémie. Les autres restrictions (graisses, œufs, chocolat...) n'ont pas d'utilité. Les prescriptions vitaminiques sont classiques. La vitamine A est déconseillée (fibrogène) et il faut éviter d'apporter de grandes quantités de vitamine B<sub>6</sub>.

#### ● Denture

Elle est souvent en mauvais état au cours de la cirrhose alcoolique et nécessite des soins en raison du risque infectieux majoré par le déficit immunitaire.

On conseille au patient de signaler à son chirurgien-dentiste qu'il est porteur d'une maladie du foie : d'une part, en raison de possibles anomalies de la coagulation interdisant certaines extractions dentaires et, d'autre part, en raison de la transmission possible de virus.

#### ● Conduite automobile

La cirrhose ralentit les réflexes dans la moitié des cas sans que le patient en ait conscience. Une grande prudence s'impose. En cas de troubles évidents, il vaut mieux déconseiller la conduite au profit d'un conjoint ou d'un proche mais cette mesure est difficile à appliquer en pratique.

#### ● Travail

Un travail non pénible est tout à fait possible, voire encouragé. En revanche, en cas de complications, le repos sera souvent prescrit. L'encéphalopathie pose des problèmes d'aptitude au travail parfois délicats.

#### ● Voyage

L'altitude et l'avion sont autorisés. Toutefois, il faut éviter tout voyage éloigné, notamment dans les régions à faible niveau sanitaire, si le malade a de grosses varices œsophagiennes (qui sont susceptibles de saigner brutalement) ou une décompensation. La vaccination contre le VHA et le VHB est très recommandée après vérification sérologique de l'absence de contagion antérieure. Les vaccinations et la chimioprophylaxie antipaludéenne sont autorisées.

#### ● Activité physique

Une activité physique douce et régulière est parfaitement autorisée, voire encouragée (prévention de l'ostéoporose). En revanche, les efforts physiques avec manœuvre de Valsalva (soulever un meuble lourd, toux violente...) sont déconseillés, notamment si le malade a de grosses varices œsophagiennes.

#### ● Activité sexuelle

Elle n'est pas ou peu perturbée dans les cirrhoses compensées. En revanche, en cas de cirrhose compliquée, on peut constater une impuissance chez l'homme et une aménorrhée chez la jeune femme. Certains traitements peuvent majorer ces troubles (propranolol chez l'homme). Il n'y aurait pas de contre-indication aux contraceptifs oraux minidosés en œstrogènes (mais leur prescription est rare et ceci est controversé). On peut proposer une pilule progestative. La grossesse est rare au cours de la cirrhose ; elle peut être menée à terme sans aggravation de la fonction hépatique mais lorsque des varices œsophagiennes sont présentes, il y a un risque théorique de rupture. En revanche, il existe un risque élevé de complications fœtales.

#### ● Hernie ombilicale

Elle est fréquente au cours de la cirrhose avec ascite. Celle-ci oblige souvent à porter une gaine. Mais, dans ce cas, il faut que la peau soit recouverte par un tissu doux. En effet, la peau de ces hernies est très fragile. En cas de gêne douloureuse (peu fréquente) ou d'ulcérations, il faut conseiller la chirurgie.

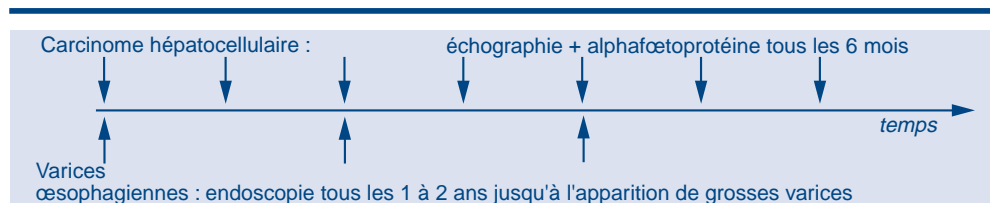
#### ● Troubles circulatoires ou trophiques des jambes

La peau est très fragile au cours des cirrhoses décompensées. Il y a deux risques : mauvaise cicatrisation après un petit traumatisme à l'origine d'un ulcère chronique et surtout infection à type d'érysipèle. Il faut donc recommander une bonne hygiène : par exemple, port de bottillons en cas de jardinage et nettoyage de toute plaie avec un produit désinfectant.

#### ● Sécurité sociale

La cirrhose compliquée donne droit à un remboursement des prestations médicales et pharmaceutiques à 100 % dans le cadre des affections de longue durée.





3 Stratégie de dépistage des complications au cours de la cirrhose.

### ● Vaccinations

Les vaccinations sont autorisées mais la réponse vaccinale peut être diminuée. La vaccination contre le VHB est très recommandée après vérification sérologique de l'absence de contagion antérieure.

## SURVEILLANCE

Un malade cirrhotique doit avoir une surveillance médicale. Il faut revoir régulièrement le malade en consultation. Le rythme est fonction de chaque cas : par exemple, un malade cirrhotique alcoolique doit être revu très souvent dans les 3 mois qui suivent le début du sevrage. Un malade cirrhotique décompensé doit être revu tous les 1 à 3 mois. L'observance d'un traitement par bêtabloquant doit être fréquemment vérifiée et la tolérance d'un traitement diurétique vérifiée notamment par un examen biologique (Na, K, créatinine). Le dépistage des varices œsophagiennes et du CHC ont été développés plus haut et sont résumés dans la figure 3.

## TRAITEMENT DE LA CIRRHOSE VU PAR UN MÉDECIN GÉNÉRALISTE

(Situations où le médecin généraliste [MG] intervient)

### ● Traitements des complications majeures

- Prévention de l'hémorragie digestive et de l'encéphalopathie hépatique.
- Ascite : traitement médicamenteux curatif et préventif de l'infection. La ponction d'ascite peut parfois être pratiquée au domicile du malade, mais cela demande une grande disponibilité du MG et de l'équipe infirmière, et ne peut être envisagé qu'en cas d'ascite peu importante.

### ● Traitement des complications mineures

Étant donné le risque iatrogène de nombreux traitements, une connaissance des effets secondaires et des interactions citées est indispensable.

À noter qu'en cas d'intoxication alcoolique, un syndrome anxiodépressif est souvent associé, les benzodiazépines souvent prescrites doivent être limitées et surveillées. Les antidépresseurs ou les neuroleptiques sont parfois préférables mais leurs effets secondaires doivent être expliqués au patient.

Les soins cutanés nécessitent une bonne coordination avec l'équipe infirmière car les troubles trophiques (ulcères de jambes ou de hernie ombilicale) sont souvent très longs à guérir.

### ● Conseils pratiques

Établir une relation de confiance avec le patient permet un suivi régulier et une observance des traitements et des examens de contrôle. Le partenariat avec les structures hospitalières doit être efficace d'une part, pour l'accueil des urgences, et d'autre part, pour que le patient se sente en confiance.

L'information du patient sur sa maladie doit être adaptée à chaque personne suivant ses capacités et sa perception propre et la représentation qu'il a de son corps, de sa santé, etc.

L'information sera différente suivant qu'il s'agit d'une cirrhose d'origine alcoolique ou d'une cirrhose posthépatitique, les questions de contagion n'étant pas les mêmes. Les patients atteints d'une hépatite ont souvent une foule de petites questions concernant la vie quotidienne (brosse à dents, rasoir : pas de partage ; serviettes hygiéniques : élimination protégée ; vaisselle : pas de restriction de partage après lavage).

Pour le malade de l'alcool, on essaiera de faire la part de l'attitude suicidaire ou autodestructrice du patient et de sa dépendance au produit. Une formation en alcoologie minimale est indispensable au MG pour une écoute efficace et un suivi psychothérapeutique régulier, accompagnant le sevrage alcoolique. D'autant que souvent, le patient refuse de voir un psychiatre : « je ne suis pas fou », dit-il. Sans prise en compte de ces facteurs psychologiques, le sevrage se solde souvent par un échec.

### ● Surveillance

Elle est simple mais encore une fois, elle se fera d'autant mieux qu'une relation de confiance patient-soignants sera établie, et qu'un partenariat efficace entre les différents intervenants aura été mis en place.

**Remerciements :** Le chapitre des conseils pratiques a été réalisé avec la collaboration des Professeurs M Beaugrand, P Brissot, P Calès, DDhumeaux, JP Pascal, sous l'égide de l'Association Française pour l'Étude du Foie et de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie.

Paul Calès : Praticien hospitalier, professeur des Universités, service d'hépatogastroentérologie.

Christophe Pilette : Chef de clinique-assistant des hôpitaux.

Frédéric Oberti : Praticien hospitalo-universitaire.

Sylvie Cognard : Médecin généraliste, enseignant..

Département de médecine générale, faculté de médecine d'Angers, CHU d'Angers, 49033 Angers cedex 01, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Calès, C Pilette, F Oberti et S Cognard. Traitement de la cirrhose du foie.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0371, 1998, 6 p

## RÉFÉRENCES

[1] Bosch J, Bruix J, Mas A, Navasa M, Rodés J. Rolling review: the treatment of major complications of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994 ; 8 : 639-657

[2] Calès P. Épidémiologie et pronostic de la cirrhose. *Concours Med* 1995 ; 117 : 2707-2711

[3] Calès P, Oberti F. Prévention de la rupture des varices œsophagiennes. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Hépatologie, 7-034-D-15, 1995 : 1-9

[4] Calès P, Oberti F. Stratégie du traitement hémostatique des hémorragies par rupture de varices œsophagiennes. *Gastroenterol Clin Biol* 1995 ; 19 : B1-B9

[5] Doubovetky J. Les indications de la transplantation hépatique. *Rev Prescrire* 1994 ; 14 : 580-582

[6] Jalan R, Seer JP, Taylor-Robinson SD. Review article: pathogenesis and treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 ; 10 : 681-697

[7] Oberti F, Aubé C, Casa C, Arnaud JP, Calès P. Méthodes de traitement des varices œsophagiennes. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Gastro-entérologie, 9-204-G-10, 1995 : 1-14

[8] Rasmussen IB, James-Garden O. The management of liver cell cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996 ; 8 : 861-867

[9] Rueff B. Alcoologie clinique. Paris : Flammarion, 1989

# TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

A PARIENTE

**E**n 1996, on a fait 626 transplantations hépatiques en France.

© Elsevier, Paris.

## INDICATIONS

La transplantation peut être faite pour remplacer un foie atteint d'une maladie chronique arrivée à un stade d'insuffisance hépatique sévère (cirrhose alcoolique : 25 % ; cirrhose posthépatitique : B [6 %], C [13 %], auto-immune [1 %], biliaire primitive [5 %] ; cirrhose d'autres causes : 6 % ; atrésie des voies biliaires : 4 % ; autres maladies : 15 %), d'une hépatite fulminante ou subfulminante (7 %), d'une maladie métabolique où le foie n'est pas lésé mais responsable d'une maladie systémique (syndrome de Crigler-Najjar, hyperoxalurie, hypercholestérolémie familiale, déficit du cycle de l'urée, neuropathie amyloïde familiale, déficit en facteur de coagulation), ou, rarement, d'une tumeur maligne du foie ou des voies biliaires (petits carcinomes hépatocellulaires, tumeurs rares).

## RÉSULTATS ET COMPLICATIONS

La **survie** est de l'ordre de 85 % à 1 an pour les maladies chroniques du foie, de 60 à 70 % en cas d'hépatite fulminante.

Les **complications immédiates** sont chirurgicales (hémorragie, thrombose de l'artère hépatique, complications biliaires) ou liées à l'ischémie du greffon.

Le **rejet** peut être aigu (30 à 50 % des cas) ou chronique (5 à 10 %), provoquant une paucité des voies biliaires.

D'autres **complications** (ostéoporose, ostéonécrose des têtes fémorales, hypertension, insuffisance rénale, diabète sucré) sont liées aux traitements immunosuppresseurs.

Les **infections** bactériennes, fongiques (candidoses, aspergilloses, cryptococcoses), parasitaires (pneumocystoses, toxoplasmose) et virales (herpès, Cytomégalovirus [CMV], virus d'Epstein-Barr) représentent une morbidité importante. Les plus fréquentes sont les infections bactériennes, fongiques et à CMV.

Enfin, l'incidence des **tumeurs** est augmentée par l'immunosuppression, qu'il s'agisse de tumeurs cutanées, génitales, coliques, pulmonaires ou retardées, ou de lymphomes viro-induits secondaires à l'immunosuppression, habituellement précoces.

La **récidive de la maladie initiale** sur le greffon est à craindre, principalement en cas d'alcoolisme et d'infection virale B (elle peut être très sévère, justifiant l'obtention préalable à la greffe d'un arrêt de la réplication virale, puis une séroprophylaxie anti-HBs continue) ou C (la maladie est habituellement peu sévère mais obère probablement le pronostic au-delà de 5 ans).

### Erreurs à éviter

- ✓ **Ne pas discuter la transplantation hépatique en cas de maladie du foie menaçant la vie.**
- ✓ **Modifier le traitement, même brièvement, sans vérifier très soigneusement les interactions médicamenteuses possibles.**

## PRINCIPES DE TRAITEMENT ET DE SURVEILLANCE

### Traitement immunosuppresseur

Il comporte habituellement l'association de corticoïdes à doses vite réduites, d'azathioprine (Imurel®) et de ciclosporine (Néoral®) ou de tacrolimus (Prograf®).

### Surveillance clinique

Outre cette surveillance, il est nécessaire de surveiller régulièrement l'hémogramme, les tests hépatiques et la fonction rénale, et de doser la ciclosporine ou le tacrolimus dans le sang.

Une grande prudence est requise dans l'administration d'autres médicaments en raison des risques d'interactions qui peuvent avoir des conséquences particulièrement sévères.

Tout incident survenant chez un transplanté, même d'allure bénigne, doit provoquer un contact immédiat avec l'équipe du centre de transplantation.

Alexandre Pariente : Ancien chef de service-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Transplantation hépatique. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0390, 1998, 1 p

## RÉFÉRENCES

[1] Cisterne JM, Rostaing L, Durand D. Préparation à la greffe et prise en charge du greffé. *Rev Prat* 1997 ; 47 : 38S-42S

[2] Jacquelinet C, Mornex JF. Greffe d'organe : indications et principaux résultats en France. *Rev Prat* 1997 ; 47 : 32S-37S

[3] Samuel D, Bismuth H. Indications et résultats de la transplantation hépatique. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Hépatologie, 7-043-A-10, 1996 : 1-10

# TUMEURS BÉNIGNES DU FOIE

A PATIENTE

**L**es tumeurs bénignes du foie comportent principalement les kystes biliaires (ou kystes simples), les hémangiomes (ou angiomes), l'hyperplasie nodulaire focale et l'adénome hépatocellulaire. Les deux premières sont fréquentes, régulièrement asymptomatiques, et ne posent plus guère de problèmes diagnostiques, les deux dernières sont plus rares et posent encore des problèmes de diagnostic différentiel.

© Elsevier, Paris.

## COMMENT DÉCOUVRE-T-ON UNE TUMEUR BÉNIGNE ?

À l'occasion d'une échographie faite pour une autre raison (souvent mauvaise !) : dyspepsie, douleurs chroniques de l'hypocondre droit, nausées...

Exceptionnellement, à l'occasion de symptômes (douleurs) voire d'une complication (rupture, compression).

À l'occasion d'une échographie faite dans le bilan d'extension d'une tumeur ou chez un malade ayant une cirrhose : dans ces conditions, même si l'aspect est typique d'une tumeur bénigne, la suspicion de tumeur maligne doit rester forte et conduire souvent à une confirmation histologique.

## COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC DE TUMEUR BÉNIGNE DU FOIE ?

Sauf en cas de tumeur très volumineuse, l'examen clinique est normal, et il n'y a pas de signes généraux (fièvre, amaigrissement). Il n'y a pas de signe de maladie chronique du foie. Les tests hépatiques sont normaux. Un syndrome inflammatoire et une augmentation modérée de la gammaglutamyl-transpeptidase ( $\gamma$  GT) et des phosphatases alcalines sont possibles en cas d'adénome hépatocyttaire, ainsi qu'une augmentation modérée isolée de la  $\gamma$  GT en cas d'hyperplasie nodulaire focale (HNF).

L'échographie est habituellement suffisante au diagnostic de kyste biliaire simple et d'hémangiome.

Le scanner avec acquisition hélicoïdale, ou mieux, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec angio-IRM, sont indiqués pour le diagnostic différentiel adénome/HNF et pour le diagnostic des angiomes atypiques ou découverts dans un contexte inquiétant (bilan d'extension d'un cancer).

## QUELLES SONT LES CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTES TUMEURS BÉNIGNES DU FOIE ?

### ● Kyste biliaire

Il est très fréquent (54 % de la population générale) et touche plus la femme (5/1). Il est habituellement uniloculaire et asymptomatique. Seuls les très gros kystes (plus de 10 cm) peuvent se voir attribuer des symptômes (pesanteurs plus ou moins douloureuses, compression, complications exceptionnelles : hémorragie ou infection intrakystique).

À l'échographie, la lésion est anéchogène, liquidienne, la paroi très fine et régulière, sans cloison, végétation, ni calcification. L'association de tous ces critères est nécessaire au diagnostic de certitude.

Les diagnostics à éliminer sont un kyste hydatique (l'aspect peut être celui d'un kyste simple au début, mais habituellement la paroi est plus épaisse ; l'origine géographique et la sérologie sont les principaux arguments) et des tumeurs pseudokystiques (métastases nécrosées, métastases kystiques de tumeurs endocrines ou de sarcomes, lymphomes, exceptionnellement cystadénome hépatique). L'aspect n'est qu'exceptionnellement celui d'un kyste simple, et la lésion est rarement unique. Dans le doute, la biopsie est nécessaire.

**Aucun traitement et aucune surveillance ne sont nécessaires.**

Les très gros kystes, symptomatiques et exceptionnels, sont traités par fenestration (résection du dôme saillant) sous coelioscopie en général ou par alcoolisation percutanée après qu'une ponction a montré son efficacité sur les symptômes.

### ● Hémangiome

Il est très fréquent (2,4 %), sans prédominance sexuelle. Il est habituellement unique et de petite taille (moins de 5 cm). Seuls les très gros hémangiomes (plus de 6 à 10 cm) peuvent se voir attribuer des symptômes (douleurs aiguës avec parfois fièvre en cas de thrombose intratumorale, exceptionnellement coagulation intravasculaire dans l'angiome [syndrome de Kasabach-Merritt]).

L'échographie montre un aspect typique dans les petites lésions : lésion hyperéchogène homogène, bien limitée. Dans 10 à 20 % des cas, surtout lorsqu'ils sont plus gros ou que le foie est stéatosique, l'aspect échographique est atypique. L'IRM permet alors le diagnostic en montrant une tumeur hypo-intense en T1, et surtout très hyperintense en T2, un aspect quasi spécifique (il ne s'observe que dans les kystes, différents à l'échographie, et dans certaines métastases, en particulier de tumeurs endocrines).

**Aucun traitement et aucune surveillance ne sont nécessaires.**

Les contraceptifs oraux ou un traitement substitutif de la ménopause ne sont pas contre-indiqués.

La rupture est extrêmement rare, provoquée dans plus de la moitié des cas par une manipulation intempestive (biopsie, chirurgie), et ce risque très faible ne justifie quasiment jamais une exérèse prophylactique (à confier à une équipe très spécialisée).

### ● Hyperplasie nodulaire focale

L'HNF est rare mais dix fois plus fréquente que l'adénome hépatocyttaire. Elle est faite de nodules hépatocytaires séparés par des travées fibreuses et est centrée par une étoile fibreuse contenant une artère (on pense que le développement de ces tumeurs est dû à cette anomalie vasculaire). Elle atteint surtout les femmes entre 15 et 45 ans, sans relation avec la prise de contraceptifs oraux (dont l'effet trophique est peu probable mais pas complètement exclu).

L'échographie montre une lésion arrondie, discrètement polylobée, d'échogénéité très proche de celle du foie normal. L'examen doppler montre un signal artériel au centre de la tumeur dans trois quarts des cas. L'IRM montre en T1 une tumeur iso- ou discrètement hypo-intense, et en T2 une tumeur discrètement hyperintense avec un élément central très hyperintense. Après injection de dérivés de gadolinium intraveineux, on voit d'abord la prise de contraste dans l'ensemble de la lésion à l'exception de la formation centrale qui ne prend le contraste que plus tardivement. Cet aspect typique est présent

dans trois quarts des cas. L'HNF peut être multiple, et est souvent associée à des angiomes.

Si le diagnostic d'HNF apparaît certain, une **échographie de surveillance est nécessaire à 1 an**. En l'absence de modification et de symptômes, la surveillance peut être arrêtée. La grossesse est autorisée sans restriction. On peut coupler la surveillance échographique obstétricale et hépatique. **Les contraceptifs oraux sont déconseillés mais pas interdits.**

Si la lésion n'est pas typique ou en cas de contexte inquiétant (cancer extrahépatique), une biopsie (sous échographie ou sous coelioscopie) est indiquée.

### ● Adénome hépatocellulaire

C'est une tumeur très rare (un cas par million et par an) formée de travées d'hépatocytes, rarement encapsulée, atteignant essentiellement les femmes entre 15 et 45 ans. Le risque d'avoir un adénome était renforcé par la prise de contraceptifs oraux (cela ne semble plus être le cas avec les contraceptifs minidosés) qui augmentent le risque de croissance et de complication (comme la grossesse).

#### Erreurs à éviter

✓ **Faire des échographies chez les nauséux, les migraineux et les colopathes : on a plus d'une chance sur 20 de trouver une lésion bénigne et d'entraîner angoisse et dépenses injustifiées.**

✓ **S'arrêter à l'échographie devant un aspect typique d'angiome si le malade a un cancer présent ou passé.**

✓ **Se satisfaire d'un examen d'imagerie insuffisant : scanographie et IRM doivent obéir à des protocoles rigoureux et être interprétées par des radiologues expérimentés.**

✓ **Ne pas demander l'avis d'un consultant en cas de tumeur du foie (en dehors d'un kyste simple ou d'un hémangiome typique dans un contexte rassurant).**

L'échographie montre une lésion arrondie, d'échogénicité proche de celle du foie normal, souvent hétérogène. L'examen doppler montre des signaux veineux associés ou non à des signaux artériels intratumoraux huit fois sur dix. L'IRM avec angio-IRM montre une lésion habituellement unique, prenant précocement et massivement le contraste après injection de gadolinium IV en T1. Des îlots de nécrose, d'hémorragie et de graisse, très caractéristiques, peuvent être visualisés.

L'aspect est indiscernable d'un carcinome hépatocellulaire : seul le contexte clinique est différent.

**Sauf contre-indication, l'exérèse chirurgicale est indiquée pour tout adénome de plus de 3 cm** en raison du risque de rupture (hémopéritoine) et de dégénérescence (rare). Les lésions plus petites peuvent être laissées en place si elles régressent après l'arrêt des contraceptifs oraux et qu'il n'y a pas de désir de grossesse.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Tumeurs bénignes du foie. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0385, 1998, 2 p*

#### R É F É R E N C E S

[1] Benhamou JP. Contraceptifs oraux et tumeurs bénignes du foie. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 913-915

[2] Cherqui D, Mathieu D, Zafrani ES, Dhumeaux D. Hyperplasie nodulaire focale et adénome hépatocellulaire chez la femme. Données actuelles. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 929-935

[3] Vilgrain V, Pelletier G. Faut-il surveiller les tumeurs du foie, et comment ? *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 916-918

[4] Vuillemin-Bodaghi V, Zins M, Vullierme MP, Denys A, Sibert A, Vilgrain V et al. Imagerie des kystes atypiques du foie. Étude de 26 lésions opérées. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 394-399

# CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE

A PATIENTE

**L**a cholangite sclérosante primitive est une maladie chronique cholestatique de cause inconnue, caractérisée par des sténoses inflammatoires multiples des voies biliaires extra- et intrahépatiques. Elle est très souvent associée à une colite inflammatoire chronique et atteint le plus souvent des hommes jeunes. Elle peut évoluer vers une cirrhose et se compliquer de cholangiocarcinome.

© Elsevier, Paris.

## QUAND Y PENSER ?

Devant un **prurit**, plus rarement une **angiocholite** (douleur, fièvre, ictère) complète ou non, parfois répétée.

Devant des **anomalies des tests hépatiques** faits à l'occasion d'une asthénie, ou de la surveillance d'un malade atteint de colite chronique : augmentation de la gamma-GT et des phosphatases alcalines, augmentation minime des transaminases.

## COMMENT LA DIAGNOSTIQUER ?

L'interrogatoire recherche des antécédents de maladie inflammatoire de l'intestin. L'examen clinique est généralement normal.

Les examens biologiques montrent une cholestase (augmentation forte de la gamma-GT, des phosphatases alcalines, plus discrète des transaminases prédominant sur l'aspartate aminotransférase [ASAT]), le plus souvent sans ictère au début. Des anticorps antipolynucléaires neutrophiles de type p (périnucléaires) sont souvent présents. Les anticorps antimitocondries sont absents.

L'échographie est le plus souvent normale et ne montre que rarement des dilatations segmentaires des voies biliaires intrahépatiques. L'épaississement de la paroi des voies biliaires peut être visible.

L'échoendoscopie peut montrer l'épaississement plus ou moins étendu de la paroi de la voie biliaire principale (atteinte dans les trois quarts des cas).

L'examen d'une **biopsie hépatique** peut montrer une fibrose et un infiltrat polymorphe portaux, une cholestase, une raréfaction des canaux biliaires. Une image typique de fibrose concentrique péricanalaire n'est présente que dans un tiers des cas.

La **cholangiographie rétrograde** est le meilleur examen diagnostique, mais comporte un risque infectieux certain. Elle ne doit donc être faite qu'en cas d'incertitude. Elle montre l'association variable de lésions atteignant typiquement les voies biliaires intra- et extrahépatiques : sténoses segmentaires séparées de segments normaux ou peu dilatés, pseudodiverticules, raréfaction des canaux intrahépatiques (aspect en arbre mort). Des aspects proches peuvent être observés au cours de cholangiocarcinomes étendus, de métastases hépatiques ou pédiculaires hépatiques diffuses, de lymphomes, dans l'histiocytose X, le sida et les cavemomes portaux. Toutes les cirrhoses peuvent causer une diminution de l'arborisation biliaire intrahépatique.

L'efficacité diagnostique de la cholangiographie-IRM est en cours d'évaluation.

L'existence de certaines maladies associées est un fort argument du diagnostic.

Une pancolite, rectocolite hémorragique plus souvent que maladie de Crohn, est fréquente (70 % des cas). Comme elle est le plus souvent discrète, elle peut être découverte (coloscopie) à

propos de la maladie biliaire. Elle comporte à long terme un risque élevé de survenue d'un cancer colorectal.

D'autres maladies beaucoup plus rares peuvent être associées : fibrose rétropéritonéale, thyroïdite de Riedel-Tailhefer, syndrome de Sjögren.

## IL FAUT ÉLIMINER LES CHOLANGITES SCLÉROSANTES SECONDAIRES

**Chimiques** : chimiothérapie intra-artérielle hépatique, solutions parasitocides utilisées dans le traitement du kyste hydatique.

**Radiques** : après irradiation du pédicule hépatique.

**Infectieuses ou parasitaires** : après angiocholites répétées (compliquant une lithiase, une sténose bénigne, exceptionnellement une parasitose).

**Ischémiques** : après traumatisme ou plaie du foie et de ses vaisseaux (le même mécanisme est observé après ischémie prolongée d'un greffon hépatique).

Une **atteinte pancréatique** associée est possible et peut évoquer un cancer.

## COMMENT LA TRAITER ?

**Il faut éviter d'infecter les voies biliaires** : interventions chirurgicales et opacifications biliaires directes doivent être évitées au maximum et, si nécessaires, accompagnées d'une

antibiothérapie prolongée. Cependant, les sténoses « prédominantes » de la voie biliaire principale peuvent faire l'objet de dilatations endoscopiques. Elle doivent toujours faire évoquer la survenue d'un cholangiocarcinome.

L'administration d'acide ursodésoxycholique (13 à 15 mg/kg/j) est logique, mais son efficacité n'est pas prouvée.

La colestyramine et la supplémentation en vitamines D, E et K est raisonnable pour combattre les conséquences de la cholestase chronique.

La survenue d'un cholangiocarcinome est fréquente (10% des cas?) mais son dépistage est difficile (échographie et dosage de l'antigène CA 19-9 semestriels ont été proposés). En cas de colite

#### **Erreurs à éviter**

✓ **Étiqueter hépatite chronique une maladie du foie associée à la rectocolite hémorragique sans visualiser les voies biliaires.**

✓ **Opacifier les voies biliaires quand cela n'est pas nécessaire (par exemple, devant une cholestase anictérique associée à une histologie hépatique typique chez un malade ayant une rectocolite hémorragique).**

associée, le risque de cancer colorectal semble particulièrement élevé et justifie un dépistage biennal après 10 ans d'évolution.

La transplantation hépatique doit être discutée en cas d'ictère chronique et d'apparition de complications (ascite, hypertension portale, angiocholite réfractaire, prurit intraitable). Les

résultats sont moins bons que dans la cirrhose biliaire primitive, en partie en raison de difficultés opératoires, encore majorées en cas d'interventions antérieures sur les voies biliaires.

La survie est de 70% à 10 ans. Le risque de cholangiocarcinome est estimé autour de 10% à 10 ans.

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Cholangite sclérosante primitive. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0420, 1999, 2 p*

#### R É F É R E N C E S

[1] Benhamou JP. Transplantation hépatique pour cholangite sclérosante primitive. *Hepato-Gastro* 1998 ; 5 : 7-9

[2] Guyader D, Deugnier Y, Brissot P. Cholangite sclérosante primitive. *Gastroenterol Clin Biol* 1990 ; 14 : 850-860

# LITHIASSE BILIAIRE

A PATIENTE

**L**a lithiase biliaire est définie par la présence de calculs (petites pierres) dans les voies biliaires. Cette maladie, extrêmement fréquente, touche probablement 10 % de la population. La lithiase vésiculaire asymptomatique doit être respectée.

© Elsevier, Paris.

## POURQUOI ET COMMENT FAIT-ON DES CALCULS ?

Il y a deux catégories principales de calculs : les calculs cholestéroliques (purs ou plus souvent mixtes, mais contenant plus de 50 % de cholestérol) et les calculs pigmentaires. Ces deux types de calculs peuvent se calcifier.

### ● Calculs cholestéroliques

Ce sont les plus fréquents.

Le **cholestérol**, insoluble dans l'eau, est solubilisé dans la bile, dans des micelles formées d'acides biliaires, de phospholipides (ou lécithines) et de cholestérol. Quand la bile est sursaturée en cholestérol (c'est-à-dire que les capacités de solubilisation micellaire sont dépassées), le cholestérol en excès est situé dans des vésicules seulement formées de phospholipides et de cholestérol. Ces vésicules, plus instables, peuvent fusionner, s'agréger et être à l'origine de cristaux de cholestérol (nucléation) qui sont le calcul nouveau-né.

La **sursaturation de la bile en cholestérol** peut être due soit à une augmentation de la sécrétion biliaire du cholestérol, la seule voie d'excrétion du cholestérol de l'organisme (hérédité, âge, sexe féminin, grossesse, obésité, amaigrissement, hypertriglycéridémie, traitement par les œstrogènes, les progestatifs et les fibrates, colectomie, transit intestinal lent), soit à une diminution de la sécrétion des acides biliaires (résections iléales et iléopathies, mucoviscidose).

La sursaturation est nécessaire mais non suffisante à la formation de calculs. Une **hypomotilité vésiculaire** (grossesse, traitement par l'ocrototide ou la médroxyprogestérone, jeûne, nutrition parentérale totale) et un déséquilibre entre facteurs favorisant (inflammation, immunoglobulines, mucines, etc) et s'opposant (apolipoprotéines A I et A II, etc.) à la nucléation permettent la formation des calculs à partir d'une bile sursaturée.

### ● Calculs pigmentaires

Ils sont de deux sortes : noirs ou bruns.

Les **calculs noirs** sont faits de polymères insolubles de sels de bilirubine non conjuguée. Ils sont liés à une augmentation de la sécrétion de la bilirubine non conjuguée dans la bile, observée en cas d'hémolyse chronique, de cirrhose, et parfois sans explication décelable.

Les **calculs bruns** sont faits de bilirubinate de calcium. Ils proviennent de l'hydrolyse de la bilirubine conjuguée par des glucuronidases bactériennes. Ces calculs se forment dans la voie biliaire principale, où ils peuvent être observés en cas de récurrence lithiasique après cholécystectomie, en amont des sténoses, dans les malformations ectasiantes des voies biliaires et en cas de lithiase intrahépatique primitive (essentiellement extrême-orientale).

Certains médicaments (ou leurs métabolites) administrés à doses fortes et/ou prolongées peuvent précipiter dans les voies biliaires : la ceftriaxone (Rocéphine®), donnant un aspect de boue vésiculaire échogène caractéristique, régressive à l'arrêt du traitement, et exceptionnellement la glafénine et le dipyrindamole (Cléridium®, Persantine®).

On désigne sous le nom de **boue biliaire** ou *sludge* un agglomérat de particules (cristaux de cholestérol plus souvent que granules pigmentaires) enrobées dans un gel de mucus. La boue biliaire peut accompagner ou précéder la formation de calculs. Elle est fréquente en cas d'hypomotilité vésiculaire. Elle peut donner lieu aux mêmes symptômes et complications que les calculs.

## QUELLE EST L'HISTOIRE NATURELLE DES CALCULS BILIAIRES ?

La lithiase vésiculaire est dite **asymptomatique** quand elle n'a entraîné ni douleur biliaire, ni complication : c'est le cas chez 80 % des malades.

Le blocage d'un calcul dans le canal cystique cause une **douleur biliaire** (souvent désignée sous le terme impropre de colique hépatique). Le fait que l'obstruction se prolonge provoque une ischémie, et une cholécystite aiguë d'abord chimique puis septique peut se développer puis se compliquer de gangrène vésiculaire et de perforation. Une

obstruction cystique incomplète ou intermittente peut déterminer une cholécystite chronique. Le passage d'un ou plusieurs calculs dans la voie biliaire principale peut déterminer une douleur biliaire, une cholestase ictérique ou non, une angiocholite ou une pancréatite aiguë.

**En cas de lithiase asymptomatique, le risque de survenue de symptômes et de complications est estimé respectivement à 20 % et 5 % après 15-20 ans d'évolution. Après une première douleur biliaire, le risque de récurrence ou de complication est supérieur à 50 %.** Le risque de survenue d'un cancer de la vésicule biliaire est très faible (0,01 à 0,02 % par an), insuffisant pour justifier une cholécystectomie préventive.

Nausées, dyspepsie, migraines et douleurs atypiques de l'hypocondre droit (généralement dues à des troubles fonctionnels intestinaux) ne sont pas dues à la lithiase vésiculaire (et persisteraient après une cholécystectomie abusive).

On n'a pas actuellement pu définir précisément une population de malades asymptomatiques chez qui la cholécystectomie apporterait un bénéfice supérieur à ses risques.

**La lithiase vésiculaire asymptomatique ne doit donc pas être traitée (ni chirurgicalement, ni médicalement). Elle contre-indique formellement l'emploi des fibrates et relativement la contraception orale.**

## QUAND DOIT-ON RECHERCHER UNE LITHIASSE BILIAIRE ?

Devant un symptôme, une douleur biliaire (ou colique hépatique) et des complications.

### ● Douleur biliaire

La douleur biliaire est due à la distension brutale des voies biliaires (accessoire ou principale). **Elle siège le plus souvent dans l'épigastre haut**, plus rarement dans l'hypocondre droit, rarement ailleurs (notamment dans l'épaule). Elle irradie souvent en arrière, en haut et à droite. Elle a un début brutal, atteint rapidement son acmé et la maintient

longtemps sans paroxysme (plus de 15 minutes, souvent 1 ou plusieurs heures). Elle est très intense, gêne l'inspiration profonde et s'accompagne souvent de malaise, de sueurs, de nausées et de vomissements. À l'examen du malade en crise, il y a une douleur provoquée ou une défense de l'épigastre ou de l'hypocondre droit. On palpe rarement une grosse vésicule. Au décours de la crise, il persiste une douleur provoquée sous le bord inférieur du foie, augmentée par l'inspiration profonde qu'elle bloque : c'est le signe de Murphy, en fait peu spécifique de douleur biliaire.

L'existence de fièvre traduit une cholécystite ou une angiocholite. Au décours de la douleur, l'apparition d'urines foncées ou d'un ictère traduit généralement une lithiase cholédocienne. En l'absence de cholécystite et de lithiase de la voie biliaire principale, l'hémogramme, les tests hépatiques et l'amylasémie sont normaux.

### ● Cholécystite aiguë

Le début se fait habituellement par une douleur biliaire qui se prolonge en se localisant dans l'hypocondre droit, augmentée par l'inspiration et par la moindre pression, associée à des nausées, des vomissements et une fièvre élevée à 38,5-39 °C. À la palpation, il existe une défense de l'hypocondre droit sous laquelle on peut parfois percevoir la grosse vésicule. Biologiquement, il y a une polynucléose neutrophile, mais les tests hépatiques sont normaux. Lorsqu'ils sont anormaux, il existe souvent (mais pas toujours) une lithiase associée de la voie biliaire principale.

Des formes graves sont possibles, où le syndrome infectieux et son retentissement hémodynamique sont sévères (adynamie, troubles de conscience, collapsus, polypnée). Elles sont souvent liées à une gangrène vésiculaire et/ou à une péritonite biliaire localisée ou généralisée (il existe alors un iléus associé).

### ● Cholécystite chronique

Elle ne donne habituellement pas de symptôme par elle-même et n'est suspectée que sur l'échographie faite en raison de douleurs biliaires ou de complications. Elle peut se compliquer, souvent après plusieurs poussées de cholécystite aiguë, de fistules biliodigestives (rarement cholécystocoliques, se manifestant par l'association de signes infectieux et d'une diarrhée, plus souvent cholécystoduodénales, pouvant être à l'origine d'un iléus biliaire, dont le tableau clinique associe une occlusion et une aérobilie). Elle peut se compliquer de cancer.

L'obstruction du cystique peut ne pas se compliquer d'infection mais déclencher un hydrocholécyste (vésicule tendue, remplie d'un liquide clair), une mucocèle (liquide mucineux) ou une bile calcique (donnant un niveau opaque sur les clichés d'abdomen sans préparation [ASP]). La **vésicule porcelaine** a une paroi épaissie, fibreuse, siège de calcifications en bandes bien visibles sur les clichés d'ASP et sur le scanner. Elle comporte un risque élevé de cancer et justifie une cholécystectomie prophylactique.

### ● Angiocholite aiguë

En cas de lithiase cholédocienne, l'inflammation de la paroi et l'infection de la bile sont quasi constantes.

Typiquement, la lithiase cholédocienne provoque une douleur biliaire, suivie d'une fièvre pseudopalustre avec frissons, puis d'un ictère en 24-48 heures (triade de Charcot). Cette association n'est cependant complète que dans moins de la moitié des cas. **Une fois sur dix, l'ictère est isolé sans douleur ni fièvre, mais garde son caractère rémittent.** Un ictère fonçant sans rémission est rare, habituellement dû à un calcul enclavé dans l'ampoule de Vater. **Trois fois sur dix l'ictère manque.**

En dehors de l'ictère, l'examen clinique est habituellement normal. Une polynucléose neutrophile est présente dans un cas sur deux.

Les hémocultures sont souvent positives et doivent être prélevées même en l'absence de fièvre. Les tests hépatiques sont anormaux plus de neuf fois sur dix en cas de lithiase cholédocienne symptomatique. L'élévation des transaminases est précoce, habituellement modérée (cinq fois la normale), parfois forte, au-delà de dix fois la normale, mais rapidement régressive. L'élévation des phosphatases alcalines et de la gammaglutamyl-transpeptidase est généralement modérée et s'accroît dans les jours suivants, contrairement à celle des transaminases.

Des **formes graves** sont possibles, où le syndrome infectieux et son retentissement hémodynamique sont sévères (adynamie, troubles de conscience, collapsus, polypnée), nécessitant un traitement d'urgence (mesures de réanimation, antibiothérapie, drainage biliaire endoscopique). Des complications septiques locorégionales sont également possibles : abcès du foie généralement multiples, thrombose septique de la veine porte (pyléphlébite).

Le **syndrome de Mirizzi** se manifeste par un ictère rétentionnel souvent associé à de la fièvre. Il n'est pas dû à une lithiase de la voie biliaire principale, mais à un calcul, souvent gros, enclavé dans l'infundibulum cystique, et comprimant la voie biliaire. Ce calcul peut être à l'origine d'une fistule cholécystocholédocienne (avec parfois une grosse perte de substance).

La répétition des épisodes d'angiocholite et la persistance d'une lithiase non traitée peuvent conduire à la constitution d'une fibrose, puis d'une cirrhose biliaire.

### ● Pancréatite aiguë

Déclenchée par le passage d'un calcul à travers l'ampoule de Vater, la survenue d'une pancréatite aiguë est favorisée par la petite taille des calculs et l'existence d'un canal commun biliopancréatique long.

**Une hyperamylasémie est possible en cas de cholécystite et d'angiocholite, en l'absence de lésion décelable de pancréatite.**

## COMMENT AFFIRMER LA LITHIASÉ BILIAIRE ?

### ● Échographie : examen de première intention

L'échographie a une excellente mais imparfaite sensibilité (90-95 %) pour la mise en évidence des calculs vésiculaires. En cas de forte suspicion clinique, l'examen doit être refait et complété d'une échoendoscopie s'il reste négatif.

L'échographie peut montrer des signes de cholécystite : douleur au passage de la sonde, épaississement de la paroi au-delà de 5 mm, aspect en double contour, épanchement périvésiculaire, parfois images gazeuses pariétales. L'épaississement de la paroi vésiculaire n'est pas spécifique et peut être observé en cas d'hépatite aiguë, d'hypertension portale, d'hypoalbuminémie et de tumeur vésiculaire.

L'échographie peut montrer des signes de lithiase cholédocienne : élargissement du cholédoque au-delà de 6 mm en l'absence de cholécystectomie antérieure présent huit fois sur dix en cas d'ictère, mais seulement une fois sur deux en son absence, dilatation des voies biliaires intrahépatiques, plus rare, parfois image directe du calcul (lorsque le cholédoque est suffisamment dilaté et que les gaz digestifs ne sont pas trop gênants). En cas de lithiase cholédocienne, il peut ne pas exister de calcul vésiculaire décelable (dans un cas sur dix environ). L'échographie peut montrer des abcès hépatiques, et c'est le meilleur examen non invasif pour la démonstration de calculs intrahépatiques.

### ● Scanner

Il n'est utile que si l'échographie n'est pas techniquement satisfaisante. Il doit être d'abord réalisé sans ingestion de contraste oral (sauf de l'eau) ni veineux pour voir d'éventuels calculs calcifiés, vésiculaires ou cholédociens, avec des coupes fines. Il est surtout intéressant pour apprécier d'éventuelles lésions de pancréatite associée.

### ● Échoendoscopie

Elle nécessite un opérateur compétent et une anesthésie générale. Son risque de complication est quasi nul. Elle est l'examen le plus sensible et le plus spécifique pour la détection des calculs biliaires (plus de 95 %). **Elle est indiquée en cas de forte suspicion de calcul vésiculaire, lorsque deux échographies successives ont été négatives, et assez largement en cas de suspicion de lithiase cholédocienne, notamment quand la voie biliaire principale n'est pas dilatée, juste avant une cholécystectomie ou une sphinctérotomie endoscopique.** Elle permet d'éviter les cholangiographies rétrogrades, d'indication purement diagnostique. Elle ne permet pas toujours de bien voir le canal hépatique et le confluent biliaire supérieur.

### ● Bili-IRM

Elle n'a que peu de contre-indications (*pacemaker*, corps étrangers métalliques) et ne nécessite pas d'anesthésie, mais son appareillage est lourd et pas



très disponible. Elle a probablement un très bon rendement diagnostique, à condition que la voie biliaire principale ne soit pas trop fine.

### ● **Cholangiographie rétrograde**

Elle n'a quasiment plus d'indication diagnostique en matière de lithiase biliaire depuis l'apparition de l'échoendoscopie. Elle n'est indiquée que si l'on désire faire une sphinctérotomie endoscopique pour traiter la lithiase de la voie biliaire principale. Elle nécessite un opérateur expérimenté et une anesthésie générale, et elle comporte des risques de pancréatite (1-5 %), d'hémorragie (1-5 %), de perforation (1-2 %) et d'infection sévère, surtout si la voie biliaire principale est fine et/ou si la vacuité de la voie biliaire principale n'est pas obtenue.

### ● **Cholangiographie peropératoire**

Elle a un taux de faux positifs et de faux négatifs de l'ordre de 1 % pour le diagnostic de lithiase de la voie biliaire principale. Elle est possible aussi bien en chirurgie coelioscopique qu'après laparotomie traditionnelle. Elle a l'avantage supplémentaire, pour le chirurgien, de fournir une cartographie complète des voies biliaires et de dépister ainsi les complications biliaires liées à des variations anatomiques.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Comme la lithiase biliaire est très fréquente, il faut se garder de lui attribuer par excès les douleurs d'un infarctus du myocarde (électroencéphalogramme, enzymes), d'une pneumonie ou d'une pleurésie droite, d'une péricardite aiguë, d'une perforation d'ulcère bouchée (ASP, échographie), d'une appendicite aiguë sous-hépatique, d'une périhépatite aiguë, d'un foie cardiaque (clinique, échographie), d'une tumeur ou d'un abcès du foie (échographie), et surtout d'une hépatite aiguë, virale, alcoolique ou médicamenteuse (faisceau d'arguments cliniques, biologiques et échographiques, en se méfiant de la non-spécificité de l'épaississement de la paroi vésiculaire).

**Chez les malades cholécystectomisés, la prise de codéine (contenue dans de nombreux antalgiques et antitussifs) peut déclencher, surtout si la voie biliaire principale est peu dilatée, habituellement dans l'heure qui suit l'ingestion, la survenue d'une douleur biliaire accompagnée d'anomalies transitoires des tests hépatiques.** Une échocodéine est nécessaire pour affirmer l'absence de lithiase.

Des **cholécystites alithiasiques** sont possibles et de diagnostic parfois difficile : postopératoires et de réanimation, post-traumatiques, infectieuses (sida, salmonelloses), compliquant ou révélant une collagénose (périartérite noueuse) ou un traitement diurétique au long cours. Elles nécessitent un traitement d'urgence dans lequel la ponction percutanée a une place certaine.

La **lithiase cholédocienne** fait discuter les cholestases intra- et extrahépatiques. La mise en

œuvre des examens morphologiques utiles au diagnostic différentiel (échoendoscopie, bili-IRM, cholangiographie rétrograde) dépend fondamentalement du traitement qu'on se propose de réaliser a priori.

Enfin, d'autres causes que des calculs peuvent être responsables d'une obstruction incomplète et/ou intermittente du cholédoque : sang (hémobilie), tumeurs (ampullome vaterien notamment), parasites (douve, *Ascaris*, kyste hydatique), corps étrangers (fils).

## SITUATIONS

Trois situations schématiques résument probablement plus de neuf cas de lithiase biliaire symptomatique ou compliquée sur dix (en dehors de la pancréatite biliaire).

### ● **Douleur biliaire simple**

Il n'y a pas de signe infectieux, pas de signe local, la douleur cède rapidement, les tests hépatiques sont normaux, l'échographie montre une lithiase vésiculaire sans signe de complication. Aucun examen supplémentaire n'est nécessaire. Lors de la cholécystectomie, si l'on n'étudie pas la voie biliaire principale (échoendoscopie préopératoire ou cholangiographie peropératoire), on s'expose à un risque de lithiase cholédocienne méconnue d'environ 3 %.

### ● **Cholécystite aiguë**

Il y a des signes infectieux, une défense et généralement (mais pas toujours) des signes échographiques de cholécystite. Si les tests hépatiques sont normaux et la voie biliaire fine à l'échographie, le risque de lithiase cholédocienne est le même qu'en cas de douleur biliaire simple. La cholécystectomie coelioscopique et la cholangiographie peropératoire risquent d'être plus difficiles.

### ● **Angiocholite**

Douleur biliaire et/ou fièvre et/ou ictère et anomalies quasi constantes des tests hépatiques rendent très forte la possibilité de lithiase cholédocienne. Si l'échographie montre une dilatation des voies biliaires et que le traitement prévu est chirurgical, on peut s'en tenir là. Sinon, une échoendoscopie (ou peut-être une bili-IRM) est raisonnable, soit avant la chirurgie, soit juste avant la sphinctérotomie endoscopique, afin d'avoir une certitude diagnostique avant un geste invasif.

## TRAITEMENT

### ● **Traitement de la douleur biliaire simple**

Il requiert l'injection intraveineuse d'un antispasmodique, anticholinergique (tiémonium : Viscéralgine® 50 mg) ou non (phloroglucinol : Spasfon® 40 mg), associé à un antalgique (propacétamol : Pro-Dafalgan® 2 g ; noramidopyrine méthane sulfonate sodique).

L'injection intraveineuse d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (diclofénac : Voltarène® 75 mg ; kétoprofène : Profénid® 100 mg) en l'absence de contre-indication, et notamment de suspicion d'ulcère, aurait une meilleure efficacité et réduirait le risque de survenue d'une cholécystite aiguë. L'utilisation de morphiniques, théoriquement contre-indiquée (augmentation de la pression dans les voies biliaires), est possible en cas de douleur résistante (10 mg de morphine sous-cutanée par exemple).

### ● **Traitement de la lithiase vésiculaire**

#### **Cas général**

**La lithiase vésiculaire, symptomatique ou compliquée, doit être traitée. En l'absence de contre-indication liée au terrain, le traitement est la cholécystectomie.** Cette intervention est habituellement faite sous coelioscopie, transformée en laparotomie en cas de besoin. Elle doit comporter, systématiquement pour certains, seulement en cas de suspicion de lithiase cholédocienne (cf encadré ci-dessous) pour d'autres, une cholangiographie peropératoire. En cas de lithiase cholédocienne associée, l'extraction des calculs peut se faire par voie transcystique ou par cholédochotomie, suivie éventuellement de drainage transcystique ou par drain en T, ou d'anastomose biliodigestive. Les principales complications sont respiratoires et cardiovasculaires, ainsi que biliaires : plaies biliaires, sténoses des voies biliaires, lithiase résiduelle. À distance, on peut observer une éventration (en cas de laparotomie), une diarrhée d'allure motrice dans moins de 5 % des cas (habituellement sensible au traitement par colestyramine ± lopéramide) et une lithiase de la voie biliaire principale dans 2-5 % des cas, favorisée par la dilatation du cholédoque et l'existence d'un diverticule de la fenêtre duodénale.

#### **Score prédictif de lithiase cholédocienne (d'après <sup>[3]</sup>)**

**$R = 0,04 \times \text{âge (années)} + 3,1$  (si diamètre de la voie biliaire principale supérieur à 12 mm) + 1,2 (si calculs vésiculaires inférieurs à 10 mm) + 1 (si antécédent de douleurs biliaires) + 0,7 (si cholécystite aiguë).**  
**Si R est inférieur ou égal à 3,5, le risque de lithiase cholédocienne est de moins de 2 %.**

#### **Cas particuliers**

Une **antibiothérapie** est nécessaire en cas de cholécystite ou d'angiocholite. Elle doit être efficace sur les entérobactéries à Gram négatif, les streptocoques (et notamment les entérocoques) et les anaérobies stricts (*Bacteroides*, *Clostridium*), et doit tenir compte des résistances habituellement rencontrées dans la région où l'on travaille. On peut donc employer soit l'association d'amoxicilline ou de pipérilline et d'inhibiteur de bêta-lactamase, soit l'association d'amoxicilline, de gentamicine et de métronidazole, soit encore l'association d'une

céphalosporine de troisième génération ou d'une quinolone avec l'amoxicilline (pour être efficace sur les entérocoques) et le métronidazole. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, on peut associer quinolone et métronidazole (si l'on ne veut pas faire l'impasse sur l'entérocoque, il faut associer de la vancomycine ou de la téicoplanine).

Une **angiocholite grave** nécessite en premier lieu une antibiothérapie efficace (cf supra) et le maintien des grandes fonctions (cardiovasculaire, respiratoire et rénale), qui requiert souvent l'hospitalisation en milieu de soins intensifs, rapidement suivie d'un drainage biliaire habituellement réalisé par sphinctérotomie-extraction et/ou drainage nasobiliaire perendoscopique.

Une **pancréatite biliaire** n'indique une sphinctérotomie en urgence qu'en présence de signes de gravité ou d'ictère. En cas de pancréatite bénigne, notamment si le scanner est normal, le traitement de la lithiase biliaire peut être réalisé rapidement. Dans les autres cas, il est réalisé après la guérison clinique et scanographique de la pancréatite.

Les **calculs résiduels** ou **récidivés** après cholécystectomie sont habituellement traités par sphinctérotomie endoscopique et extraction.

La **lithiase de la voie biliaire principale** sans cholécystite chez les malades à haut risque opératoire, et chez les malades cholécystectomisés, est habituellement traitée par sphinctérotomie endoscopique et extraction. Le risque de cholécystite ultérieure sur la vésicule laissée en place est de 10 à 20 %.

Une utilisation plus large de la sphinctérotomie pour le traitement de la lithiase de la voie biliaire principale est préconisée par certains, le traitement

chirurgical étant limité à la cholécystectomie. Cette attitude est critiquable, notamment quand la voie biliaire principale est fine et les malades jeunes. En pratique, il importe de ne pas être dogmatique et de s'adapter aux cas individuels en tenant compte des compétences locales.

La **lithiase intrahépatique**, très rare, pose des problèmes très particuliers et doit être traitée en milieu médicochirurgical très spécialisé.

Le **traitement médical** (non opératoire) de la lithiase vésiculaire ne s'adresse qu'aux malades symptomatiques (douleurs biliaires), porteurs de petits calculs (moins de 15 mm) non calcifiés dans une vésicule fonctionnelle (opacifiable par cholécystographie orale), sans lithiase de la voie biliaire principale, et ayant une contre-indication à la

cholécystectomie ou la refusant. On utilise l'acide ursodésoxycholique (Delursan®, Ursolvan®) à la posologie de 7,5 mg/kg/j (10 mg/kg en cas de surcharge pondérale), deux tiers de la dose étant prise soir. L'efficacité est appréciée par une échographie faite tous les 6 mois de traitement, ce dernier étant poursuivi s'il est efficace jusqu'à la disparition complète des calculs. Le traitement est efficace dans environ deux tiers des cas. Une récurrence est observée une fois sur deux après 3 ans de suivi, mais est habituellement sensible à la reprise du médicament.

Un traitement préventif par l'acide ursodésoxycholique à la même posologie est indiqué avant et pendant la réalisation d'un amaigrissement thérapeutique chez les obèses.

#### *Erreurs à éviter*

- ✓ *Même si l'on a souvent plusieurs calculs, on n'a qu'une seule lithiase (c'est le nom de la maladie de la pierre).*
- ✓ *Confondre angiocholite (inflammation-infection de la voie biliaire principale) et cholécystite (inflammation-infection de la vésicule biliaire et du canal cystique, c'est-à-dire de la voie biliaire accessoire).*
- ✓ *Écarter le diagnostic de lithiase biliaire parce que l'échographie est normale (5-10 % des cas).*
- ✓ *Écarter le diagnostic de cholécystite aiguë parce que la paroi vésiculaire est normale à l'échographie (10 % des cas).*
- ✓ *Écarter le diagnostic de lithiase cholédocienne parce que le cholédoque n'est pas dilaté (50 % des cas).*
- ✓ *Attribuer à la lithiase vésiculaire des symptômes (dyspepsie, migraine, douleurs atypiques de l'hypocondre droit) dont elle n'est pas responsable.*
- ✓ *Ne pas hospitaliser un malade suspect d'angiocholite ou de cholécystite.*
- ✓ *Porter le diagnostic de cholécystite parce que la paroi vésiculaire est épaissie à l'échographie.*

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Lithiase biliaire. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0410, 1998, 4 p*

#### R É F É R E N C E S

[1] ANDEM. La cholécystectomie dans la lithiase vésiculaire. *Concours Med* 1995 ; 117 : 2523-2528

[2] Erlinger S. La lithiase vésiculaire asymptomatique. *Hepato-Gastro* 1995 ; 2 : 491-493

[3] Huguier M, Bornet P, Charpak Y, Houry S, Chastang C. Selective contraindications based on multivariate analysis for operative cholangiography in biliary lithiasis. *Surg Gynecol Obstet* 1991 ; 172 : 470-474

[4] Millat B, Deleuze A, Atger J, Briandet H, Fingerhut A, Marrel E et al. Traitement de la lithiase de la voie biliaire principale sous laparoscopie. Évaluation prospective multicentrique chez 189 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 339-345

[5] Millat B, Guillon F. Traitement actuel de la lithiase de la voie biliaire principale. Faut-il renoncer à rechercher et à traiter tous les calculs de la voie biliaire principale ? *Rev Prat Med Gen* 1995 ; 9 (295) : 13-18

# MALADIES FIBROPOLYKYSTIQUES DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES

A PARIENTE

**L**es maladies fibropolykystiques du foie et des voies biliaires sont des affections congénitales dont la révélation peut être plus ou moins tardive. Elles peuvent être diversement associées entre elles.

© Elsevier, Paris.

## POLYKYSTOSE HÉPATORÉNALE DE L'ADULTE

La polykystose hépatorénaale de l'adulte est une maladie génétique fréquente, transmise sur le mode autosomal dominant. **Le développement des kystes rénaux précède toujours celui des kystes hépatiques**, dont la prévalence et la taille augmentent avec l'âge et le sexe féminin.

Les kystes hépatiques ont les mêmes caractéristiques que les kystes biliaires (ou kystes simples) et ne communiquent donc pas avec les voies biliaires. Ils peuvent se compliquer (rarement) d'hémorragie intrakystique (douleur violente, kyste spontanément hyperdense au scanner) ou d'infection. Lorsque les kystes sont très nombreux et volumineux, la gêne fonctionnelle peut être considérable, retentir sur la nutrition et être responsable d'hypertension portale, voire de cholestase.

Le traitement chirurgical n'est indiqué que dans les rares kystes compliqués et dans les formes extrêmes (observées chez des malades hémodialysés et/ou transplantés). Il comporte l'exérèse des segments les plus atteints et la fenestration des autres kystes (ouverture successive des kystes les uns au fond des autres). La transplantation est un recours exceptionnel.

## FIBROSE HÉPATIQUE CONGÉNITALE

La fibrose hépatique congénitale est une malformation génétique rare, transmise sur le mode autosomal récessif, caractérisée par la présence, dans les espaces portes, de fibrose entourant des canaux biliaires plus ou moins dilatés communiquant avec les voies biliaires. Elle peut être associée à des dilatations kystiques des voies biliaires intrahépatiques (maladie de Caroli) et à des lésions rénales (ectasie tubulaire précalicielle, maladie de Cacchi et Ricci ou polykystose rénale).

La fibrose hépatique congénitale détermine une hypertension portale par bloc intrahépatique

présinusoidal, responsable de varices œsophagiennes dont la rupture révèle habituellement la maladie entre 5 et 20 ans. Les tests hépatiques sont habituellement normaux à ce stade. Le diagnostic est établi par l'examen d'une biopsie hépatique de taille suffisante. Des accès angiocholiques sont possibles, même s'il n'existe pas de maladie de Caroli associée. Le traitement est celui des complications de l'hypertension portale (bêtabloqueurs, traitement endoscopique des varices, traitement chirurgical).

## MALADIE DE CAROLI

La maladie de Caroli est caractérisée par l'existence de dilatations kystiques, de nombre et de taille variés, communiquant avec les voies biliaires intrahépatiques, localisées ou diffuses à l'ensemble du foie. La maladie de Caroli peut être associée à une fibrose hépatique congénitale avec le même mode de transmission et/ou à une dilatation kystique du cholédoque, ou être isolée (et dans ces cas, apparaît sporadique).

Elle est responsable d'accès angiocholiques répétés, apparaissant habituellement entre 5 et 30 ans.

L'échographie montre la présence de kystes (parfois centrés par une branche de l'artère hépatique) dont le caractère communiquant avec les voies biliaires peut être affirmé sans risque infectieux par le cholangioscanner ou la bili-IRM.

Les complications comportent la survenue de calculs intrakystiques (qui peuvent migrer dans le canal cholédoque), d'abcès du foie, de septicémies, d'une amylose et, plus tardivement, de cholangiocarcinomes intrakystiques.

Le traitement comporte l'antibiothérapie prolongée en cas d'angiocholite (éventuellement suivie d'une antibiothérapie intermittente) et de l'acide ursodésoxycholique.

Les formes localisées peuvent être traitées par une exérèse hépatique réglée (généralement une hépatectomie gauche).

Les formes diffuses compliquées d'angiocholite sévère et récidivante et d'hypertension portale peuvent être traitées par la transplantation hépatique.

## DILATATIONS KYSTIQUES CONGÉNITALES DU CHOLÉDOQUE

Il s'agit de malformations congénitales non héréditaires.

Il en existe quatre types, habituellement associés à une anomalie de la jonction biliopancréatique sous forme d'un canal commun biliopancréatique supérieur à 1 cm.

Elles sont diagnostiquées dans les trois quarts des cas chez l'enfant.

Elles peuvent être asymptomatiques ou se manifester par un ictère et/ou des douleurs abdominales, et/ou des épisodes fébriles, par une pancréatite aiguë ou parfois par une cirrhose biliaire avec ses complications.

L'échographie et le scanner montrent la dilatation de la voie biliaire principale et éventuellement des voies biliaires intrahépatiques. L'échoendoscopie et surtout la cholangiographie rétrograde (la cholangiographie-IRM est en cours d'évaluation) sont nécessaires pour avoir une anatomie précise de la malformation.

Le traitement comporte habituellement la résection la plus complète possible de la voie biliaire principale, associée à une cholécystectomie en raison du risque élevé de survenue d'un cancer. Les lésions intrahépatiques ne peuvent être enlevées que si elles sont unilatérales. Les lésions bilatérales sont surveillées et peuvent nécessiter à terme une transplantation hépatique.

Une anomalie de la jonction biliopancréatique (canal commun long) découverte fortuitement en l'absence de dilatation kystique du cholédoque doit conduire à une cholécystectomie prophylactique à cause du risque élevé de cancer.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier,  
unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Maladies fibropolykystiques du foie et des voies biliaires.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0405, 1998, 2 p

#### R É F É R E N C E S

[1] Baumann R, Wittersheim C, Dron K. Dilatations kystiques congénitales du cholédoque. Anomalie de la jonction biliopancréatique. *Hepato-Gastroenterology* 1997 ; 4 : 281-286

[2] Benhamou JP. Les kystes non parasitaires du foie. *Med Ther* 1995 ; 1 : 225-226

# STÉNOSSES BÉNIGNES DES VOIES BILIAIRES

A PARIENTE

**L**es sténoses biliaires bénignes sont la principale complication de la chirurgie biliaire ; leur fréquence a augmenté depuis la généralisation de la chirurgie coelioscopique.

© Elsevier, Paris.

## QUAND SUSPECTER UNE STÉNOSSE BILIAIRE BÉNIGNE ?

Devant un ictère, soit précoce (ligature du cholédoque), soit retardé (plusieurs mois, voire plusieurs années) après l'intervention (plaie biliaire), surtout si elle avait été compliquée de fistule ou de collection sous-hépatique (plaie biliaire).

Des douleurs biliaires et une angiocholite sont assez fréquentes.

Un prurit isolé est possible.

Une cholestase anictérique peut être découverte à l'occasion d'un bilan biologique fait pour d'autres raisons.

Le risque des sténoses latentes est de pouvoir causer une cirrhose biliaire silencieuse ; une lithiase pigmentaire peut se développer au-dessus des sténoses.

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UNE STÉNOSSE BILIAIRE ?

L'examen clinique est normal ou peut montrer un gros foie de cholestase.

Les examens biologiques montrent une cholestase, ictérique ou non.

L'échographie ne montre qu'inconstamment une dilatation des voies biliaires intrahépatiques jusqu'au niveau de l'obstacle, au-dessous duquel le calibre de la voie biliaire redevient normal.

La cholangiographie IRM (imagerie par résonance magnétique) pourrait être un moyen élégant d'obtenir une bonne imagerie de la voie biliaire principale (et du siège de l'obstacle) sans risque infectieux.

La cholangiographie rétrograde doit être faite juste avant le traitement pour réduire le risque infectieux. Elle montre la sténose (et parfois des calculs sus-jacents). Le traitement est plus facile lorsque la sténose laisse 2 cm de canal hépatique libre, difficile lorsqu'elle intéresse le confluent biliaire supérieur.

## COMMENT TRAITER UNE STÉNOSSE BILIAIRE BÉNIGNE ?

Le traitement chirurgical doit être fait par un chirurgien entraîné à la réparation biliaire ; il comporte généralement la résection de la sténose, suivie d'anastomose(s) habituellement biliodigestive(s), parfois sur drain(s) tuteur(s).

Le traitement endoscopique (dilatation suivie de la pose de prothèses tutrices pendant plusieurs mois) est une bonne alternative à la chirurgie, notamment dans les sténoses hautes, mais le risque important de récurrence conduit à ne la proposer que comme traitement initial (en évitant les prothèses métalliques).

## CAS PARTICULIERS

Des sténoses biliaires bénignes peuvent compliquer un traumatisme abdominal fermé, un ulcère duodénal perforé-bouché, une pancréatite chronique ou une angiocholite lithiasique chronique.

Les sténoses des anastomoses hépatojéjunales peuvent être difficiles à mettre en évidence (peu de dilatation des voies biliaires intrahépatiques). La clinique (accès angiocholiques, cholestase anictérique) indique alors une opacification (et habituellement un traitement) percutanée.

### Erreurs à éviter

- ✓ **Écarter l'hypothèse d'une sténose postopératoire des voies biliaires parce que les voies biliaires intrahépatiques ne sont pas dilatées à l'échographie.**
- ✓ **Considérer comme normale la persistance d'anomalies biologiques hépatiques à distance du traitement d'une lithiase biliaire.**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Sténoses bénignes des voies biliaires. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0422, 1998, 1 p

# TUMEURS DES VOIES BILIAIRES

A PATIENTE

## TUMEURS MALIGNES DES VOIES BILIAIRES

Les tumeurs malignes primitives des voies biliaires extra-hépatiques ont une **très grande gravité**. (Les cholangiocarcinomes intra-hépatiques sont discutés dans le chapitre « Carcinome hépatocellulaire »).

### ● **Cancers de la vésicule biliaire**

Ils représentent 4 % des cancers digestifs, sont dans 90 % des cas des adénocarcinomes (plus souvent infiltrants que végétants) et atteignent surtout des **femmes de plus de 60 ans**.

Ils se développent souvent sur une cholécystite chronique lithiasique (mais le risque de cancer en cas de lithiase vésiculaire asymptomatique est inférieur à 0,5 % à 20 ans). D'autres conditions favorisent le développement d'un cancer : paroi calcifiée de la vésicule porcelaine (ici, le risque est élevé et la cholécystectomie de principe est justifiée), adénome vésiculaire (tout « polype » vésiculaire de plus de 10 mm découvert à l'échographie indique la cholécystectomie), anomalie congénitale de la jonction biliopancréatique (canal commun biliopancréatique long), dilatation kystique congénitale des voies biliaires.

Le cancer peut être découvert par l'examen histologique systématique d'une pièce de cholécystectomie pour lithiase (le tableau pouvant être celui d'une cholécystite aiguë), ou bien à l'occasion de douleurs, d'une anorexie, d'un amaigrissement, de nausées ou de vomissements.

Un **ictère** lié à l'envahissement de la voie biliaire principale par contiguïté est présent dans un tiers des cas.

Une masse sous-hépatique, un gros foie de cholestase et des métastases (hépatiques, ganglionnaires, ascite) peuvent être trouvés par l'examen.

Le diagnostic de cancer vésiculaire n'est facile à l'échographie ou au scanner que quand la tumeur est volumineuse (végétation dans la lumière vésiculaire, épaissement irrégulier de la paroi), ou surtout quand elle s'est étendue vers le foie ou le pédicule hépatique.

En cas d'ictère, l'échoendoscopie et la cholangiographie rétrograde permettent le diagnostic. Si le diagnostic est évoqué avant

l'intervention, le bilan d'extirpabilité doit comporter (sauf métastases évidentes ou état général précaire) un angioscanner et une échoendoscopie (éventuellement complétés d'une artériographie) pour rechercher une extension vasculaire qui contre-indiquerait l'exérèse.

**Le seul traitement à visée curative est chirurgical.**

En cas de découverte du cancer sur la pièce de cholécystectomie, un traitement supplémentaire est discutable si le cancer est limité à la muqueuse-sous-muqueuse et si le terrain est fragile (la survie à 5 ans est de 85 %). En revanche, si le cancer atteint la musculuse ou est proche du foie, l'exérèse du lit vésiculaire (plus ou moins élargie), associée à un curage ganglionnaire, est nécessaire et doit être faite par un chirurgien spécialisé (la survie passerait de 25 à 65 % à 5 ans). Si la cholécystectomie était coelioscopique, il est recommandé de réséquer les orifices de trocars (risque élevé d'ensemencement).

Dans les autres cas, le traitement est habituellement palliatif : cholécystectomie en cas de cholécystite, prothèse biliaire (généralement endoscopique) en cas d'ictère.

La radiothérapie est discutée comme traitement adjuvant après cholécystectomie à visée curative. La chimiothérapie est très peu efficace.

### ● **Cancers de la voie biliaire principale**

#### **Diagnostic**

Ce sont des tumeurs rares, essentiellement des adénocarcinomes infiltrants, atteignant surtout **l'homme après 50 ans**.

Une condition précancéreuse est rarement présente : dilatation kystique congénitale du cholédoque et/ou anomalie de jonction biliopancréatique, cholangite sclérosante, papillomatose des voies biliaires, lithiase intra-hépatique.

L'**ictère est le mode de révélation habituel**, souvent précédé de ou associé à un prurit. L'angiocholite est rare. L'amaigrissement est fréquent.

L'examen montre une **hépatomégalie**. La vésicule peut être grosse si la tumeur est cholédocienne.

L'échographie et le scanner montrent la dilatation des voies biliaires au-dessus d'un obstacle qui est

rarement directement visible. On y recherche des signes d'extension tumorale. L'imagerie par résonance magnétique des voies biliaires pourrait avoir ici un intérêt majeur, permettant une cartographie précise des voies biliaires sans risque infectieux.

L'échoendoscopie n'est très performante que pour les cancers du cholédoque.

L'opacification directe des voies biliaires (cholangiographie rétrograde ou transhépatique) ne doit être faite qu'immédiatement avant le traitement en raison d'un risque infectieux majeur.

#### **Traitement**

La résection chirurgicale est le seul traitement à visée curative, mais elle n'est possible que dans un tiers des cas : duodéno pancréatectomie céphalique (lésion basse), résection de la voie biliaire, résection de la convergence élargie au foie adjacent (tumeur du hile du foie). Elle doit être faite par un chirurgien spécialisé. Si l'exérèse est impossible, le traitement palliatif de l'ictère utilise la pose de prothèses biliaires par voie endoscopique ou percutanée.

#### **Pronostic**

Il est sévère : médiane de survie de 9 mois en cas de traitement palliatif, de 24 mois en cas de résection d'une tumeur du hile, de 64 mois en cas de tumeur du cholédoque. Un traitement adjuvant est logique (50 % de récurrence locale après exérèse) mais n'est pas actuellement défini. Une irradiation endocanalaire est utilisée par certains, soit comme traitement adjuvant, soit en cas de tumeur inextirpable.

### ● **Ampullomes vatriens**

#### **Diagnostic**

Il s'agit de tumeurs le plus souvent malignes, développées dans la terminaison du cholédoque, du canal de Wirsung ou du duodénum périampullaire.

Elles sont habituellement révélées par un **ictère cholestatique**, parfois une angiocholite, plus rarement par une anémie ou un méléna.

L'examen montre une hépatomégalie, et une grosse vésicule est palpable dans un tiers des cas.

L'échographie et le scanner montrent une dilatation des voies biliaires intra- et extra-hépatiques,

souvent une grosse vésicule, et une dilatation du canal de Wirsung. La tumeur peut être visible dans la lumière duodénale. On y recherche des signes d'extension tumorale. L'échoendoscopie permet un diagnostic précis et l'appréciation de l'extension de la tumeur dans le pancréas, la voie biliaire et la recherche d'adénopathies et d'une extension vasculaire (rare). La duodénoscopie permet de voir la tumeur (et de la biopsier), sauf dans les rares cas où elle est intra-ampullaire (une sphinctérotomie est alors nécessaire). La cholangiopancréatographie rétrograde n'est indiquée que pour le traitement palliatif de l'ictère.

### Traitement

L'**exérèse chirurgicale** (duodéno pancréatectomie céphalique, la papillectomie n'étant qu'exceptionnellement possible) est le seul traitement à visée curative. En l'absence d'atteinte ganglionnaire, la survie atteint 50 % à 5 ans.

Lorsque l'exérèse est impossible ou contre-indiquée, l'ictère est traité par **sphinctérotomie endoscopique** et, si besoin, endoprothèse biliaire ou dérivation biliodigestive. Il faut donner des extraits pancréatiques au long cours. Une survie supérieure à 3 ans n'est pas rare.

## TUMEURS BÉNIGNES ET PSEUDOTUMEURS DES VOIES BILIAIRES

### ● Lésions bénignes de la vésicule biliaire

Elles sont habituellement découvertes par l'échographie à l'occasion de douleurs biliaires typiques (habituellement liées à une lithiase associée) ou d'autres symptômes.

Les tumeurs vraies (**adénomes**) et les pseudotumeurs (**polype** cholestérolique, polype inflammatoire) apparaissent fixées à la paroi, iso- ou

hyperéchogènes. La cholécystectomie est indiquée en cas de lésion de plus de 1 cm (risque de dégénérescence).

L'**adénomyomatose**, généralement localisée au fond vésiculaire, associe un épaissement de la paroi à des invaginations épithéliales (sinus de Rokitansky). L'aspect échographique est habituellement typique. Aucun traitement n'est nécessaire.

La **cholestérolose vésiculaire** est due à des dépôts de lipides sous-épithéliaux (vésicule fraise) parfois associés à des polypes cholestéroliques. La migration de fragments de polypes cholestéroliques est exceptionnelle. L'échographie permet habituellement le diagnostic. Aucun traitement n'est nécessaire.

### ● Tumeurs bénignes de la voie biliaire principale

Elles sont exceptionnelles (adénome, papillomatose) et ont un risque élevé de dégénérescence.

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Tumeurs des voies biliaires. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0415, 1998, 2 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Ducreux M, Lusinchi A. La radiothérapie et la chimiothérapie dans le traitement des cancers primitifs des voies biliaires. *Hepato-Gastro* 1997 ; 4 : 449-452

[2] Jaeck D, Bachellier P, Boudjema K, Weber JC, Wolf P. Cholangiocarcinome : prise en charge et traitement chirurgical. *Hepato-Gastro* 1995 ; 2 : 507-517

# MALFORMATIONS CONGÉNITALES ET MALADIES HÉRÉDITAIRES DU PANCRÉAS

A PATIENTE

**L**es anomalies congénitales du pancréas ne sont pas exceptionnelles et peuvent, pour certaines, rester asymptomatiques ou ne se révéler qu'à l'âge adulte.

© Elsevier, Paris.

## QUELLES SONT LES PRINCIPALES MALFORMATIONS CONGÉNITALES ?

### ● Pancréas annulaire

Il est caractérisé par l'existence, autour du deuxième duodénum, d'une bande de tissu pancréatique. Il se révèle dans la première année par des vomissements, ou chez l'adulte par des coliques épigastriques, des vomissements, une hémorragie digestive (en général liée à un ulcère associé) ou une pancréatite aiguë.

Le diagnostic peut être fait par le scanner, l'échoendoscopie ou la cholangiographie rétrograde. Une dérivation gastrojéjunale est souvent nécessaire.

### ● Pancréas aberrant

Il peut siéger n'importe où sur le tube digestif, le plus souvent au niveau de l'antré. Il n'est que rarement responsable de symptômes, seulement en

cas de complication (ulcération) ou de localisation stratégique (voie biliaire par exemple).

Un cas particulier est le pancréas aberrant de la paroi duodénale qui peut être le siège de lésions de pancréatite chronique particulières (dilatation kystique). Une dégénérescence est exceptionnelle.

En fait, le pancréas aberrant est surtout responsable de difficultés diagnostiques, habituellement résolues par l'endoscopie et l'échoendoscopie.

### ● Pancreas divisum

Il est fréquent (5 à 10 % à l'autopsie). Il résulte de l'absence de fusion des ébauches ventrale et dorsale du pancréas (fig 1). Il en résulte que le pancréas dorsal, largement majoritaire, ne se draine que par la papille accessoire, ce qui pourrait causer une certaine gêne à l'écoulement. La responsabilité du pancreas divisum dans la survenue de pancréatites

récurrentes bénignes idiopathiques reste discutée et ne doit probablement être acceptée qu'en cas de franche dilatation du canal dorsal.

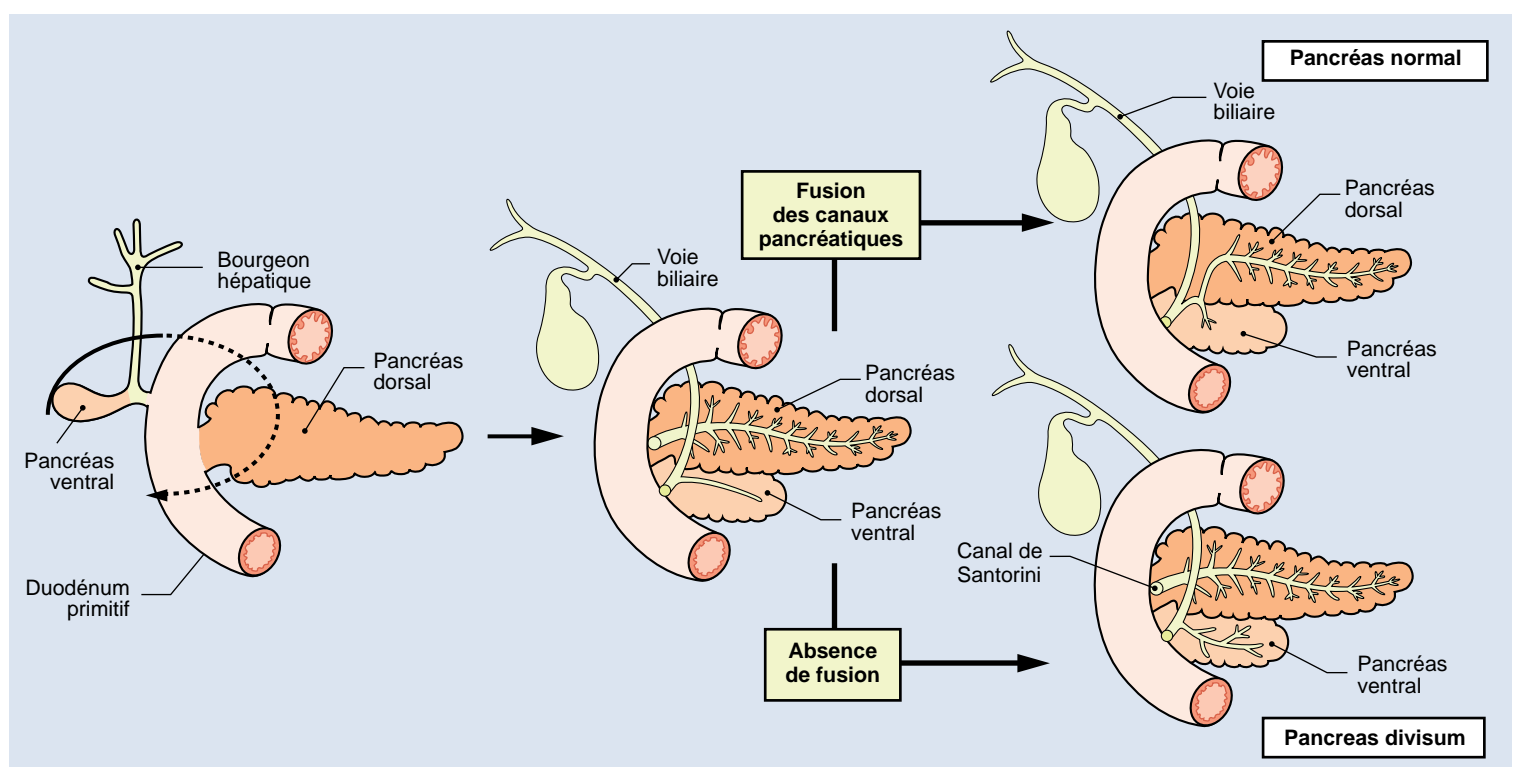
Le diagnostic repose sur la pancréatographie rétrograde. La réalisation d'une sphinctéroplastie endoscopique ou chirurgicale de la papille accessoire, proposée chez les malades ayant des crises particulièrement fréquentes, n'a jamais fait l'objet d'essais contrôlés.

Pour les kystes congénitaux et les polykystoses pancréatiques, se référer au chapitre « Tumeurs du pancréas ».

## QUELLES SONT LES PRINCIPALES MALADIES HÉRÉDITAIRES ?

### ● Mucoviscidose

C'est une maladie transmise sur le mode autosomal récessif, fréquente (1/2 500 naissances



1 Formation du pancreas divisum (d'après P Berthelémy).



en France). L'atteinte pancréatique est constante (c'est une pancréatite obstructive liée à l'obstruction canalaire par des précipités protéiques qui a donné son premier nom, fibrose kystique du pancréas, à la maladie) et se traduit par une insuffisance pancréatique exocrine, puis un diabète sucré et parfois, au début, par des poussées de pancréatite aiguë. L'intensité et la précocité de l'insuffisance pancréatique varient en fonction des mutations responsables du gène codant pour le récepteur membranaire CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). La révélation de la maladie à l'âge adulte est possible. Des pancréatites apparemment idiopathiques apparaissant à l'âge adulte peuvent être liées à une forme « mineure » de la maladie, à suspecter notamment en cas de stérilité masculine et de sinusite chronique associées.

Le diagnostic repose sur l'existence d'anomalies pulmonaires ou hépatiques (cirrhose biliaire) associées, sur le test à la sueur et le diagnostic génétique. Le traitement de l'insuffisance

pancréatique exocrine repose sur l'administration de doses suffisantes mais non excessives d'extraits pancréatiques, sans limitation de la ration lipidique.

#### ● **Pancréatite héréditaire**

Elle est transmise sur le mode autosomal dominant, probablement liée à des mutations du gène du trypsinogène cationique. La maladie est révélée par des crises douloureuses abdominales récidivantes commençant souvent dans l'enfance, puis évolue comme une pancréatite chronique habituelle (calcifications, insuffisance exocrine, diabète sucré), aggravée par la consommation d'alcool.

#### ● **Autres maladies héréditaires**

Rares, elles sont responsables d'insuffisance pancréatique exocrine découverte dans l'enfance : syndrome de Riley-Schwachman (anomalies hématologiques et osseuses), syndrome de Johanson-Blizzard (malformations multiples), anémie sidéroblastique.

#### ● **Déficits isolés en enzymes pancréatiques**

Les déficits en lipase et en colipase sont responsables d'une stéatorrhée isolée, sans autre signe de malabsorption ou de maladie du pancréas.

Le diagnostic repose sur l'analyse du suc pancréatique.

Les déficits en trypsinogène et en entérokinase sont exceptionnels, révélés par une malnutrition sévère de la première enfance.

#### **Erreurs à éviter**

✓ **Attribuer des symptômes dyspeptiques à un petit pancréas aberrant non ulcéré de l'antrum gastrique.**

✓ **Ne pas chercher une autre cause devant une pancréatite aiguë associée à un *pancreas divisum*.**

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Malformations congénitales et maladies héréditaires du pancréas. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0425, 1999, 2 p*

# PANCRÉATITE CHRONIQUE

A PATIENTE

**L**a pancréatite chronique est une maladie assez rare, essentiellement due à l'alcoolisme.

© Elsevier, Paris.

## QUAND Y PENSER ?

Le plus souvent chez un homme dans la quatrième décennie.

Devant des **douleurs récidivantes**, caractéristiques par leur siège épigastrique, irradiant rapidement en barre sus-ombilicale dans l'ensemble de l'abdomen et souvent en arrière et provoquant une position antalgique en antéflexion du tronc, par leur intensité et par leur durée prolongée. Les crises douloureuses durent souvent quelques jours, entraînant une restriction alimentaire volontaire et un amaigrissement transitoire. Les douleurs peuvent être dues à une poussée de pancréatite aiguë, à une obstruction canalaire pancréatique (sténose, calcul) ou biliaire, à un pseudokyste, à une atteinte des plexus nerveux rétropancréatiques.

Devant une **poussée de pancréatite aiguë**.

Devant une **complication mécanique** : faux kyste et épanchement des séreuses, compression et/ou obstruction biliaire, digestive ou vasculaire, hémorragies digestives.

Devant un **diabète sucré** récent ou récemment aggravé, surtout en l'absence de facteurs de risque connus.

Devant une **diarrhée chronique** avec stéatorrhée.

Devant la **découverte fortuite**, ou lors du bilan d'un alcoolisme chronique, de **calcifications pancréatiques**.

## COMMENT LA DIAGNOSTIQUER ?

Le diagnostic est certain quand existent des calcifications (et/ou des calculs) pancréatiques qui

peuvent, selon leur nombre, leur taille et leur degré de calcification, être visibles sur les clichés d'abdomen sans préparation de face et de trois quarts, l'échographie, le scanner, l'échoendoscopie ou la pancréatographie rétrograde.

En l'absence de calcifications, le diagnostic nécessite la démonstration d'anomalies canalaire indiscutables à la pancréatographie rétrograde ou à l'échoendoscopie. Ces anomalies peuvent être discrètes ou absentes au début de l'évolution (comme l'insuffisance pancréatique exocrine). C'est donc assez souvent la surveillance de l'évolution qui permet le diagnostic de certitude.

Les examens biologiques n'ont que peu d'utilité pour le diagnostic.

L'amylasémie est souvent augmentée en cas de poussée aiguë et de pseudokyste, mais peut être normale, voire basse en cas d'insuffisance exocrine sévère. Des élévations modérées de l'amylasémie sont, à l'inverse, banales chez l'alcoolique chronique en l'absence de maladie pancréatique.

La concentration sérique de l'antigène CA 19-9 est souvent élevée en cas de pancréatite chronique (notamment en cas de cholestase). Au seuil de 300 UI/L (alors que la « normale » est inférieure à 37 UI/L), ce dosage séparerait assez bien cancer et pancréatite chronique.

Les examens morphologiques sont essentiels pour éliminer un cancer, ce qui reste parfois très difficile.

## QUELLES EN SONT LES CAUSES ?

L'alcoolisme chronique est responsable de plus de 90 % des pancréatites chroniques en France, qui

atteignent neuf hommes pour une femme. Il est reconnu par l'interrogatoire, la présence éventuelle d'autres signes ou de complications (hypertrophie parotidienne, maladie de Dupuytren, polynévrite, macrocytose). Il est rare qu'il existe une cirrhose d'emblée (elle nécessite habituellement une plus longue période d'alcoolisation).

Une pancréatite obstructive doit toujours être suspectée quand l'alcoolisme n'est pas évident et que le canal de Wirsung est dilaté. Elle peut être due à une tumeur (ampullome, cancer, tumeur papillaire intracanalair). Le diagnostic est fait par le scanner et surtout par l'échoendoscopie et la pancréatographie rétrograde.

Les autres causes de pancréatite chronique sont très rares : hypercalcémie (hyperparathyroïdie), pancréatite héréditaire, pancréatite tropicale, pancréatite postradique, mucoviscidose de l'adulte.

Dans environ 10 % des cas, aucune cause n'est retrouvée. Une surveillance étroite doit être instituée, pour ne pas méconnaître notamment l'apparition d'une tumeur.

## COMMENT LA SURVEILLER ET LA TRAITER ?

### ● Abstinence alcoolique

L'obtention de l'abstinence alcoolique est essentielle. Si la consommation persiste, la maladie s'aggrave progressivement ou par poussées. Schématiquement, les premières années sont celles des douleurs, des poussées aiguës et des pseudokystes, puis apparaissent les calcifications, l'insuffisance exocrine et le diabète sucré. Les douleurs ont tendance à diminuer avec le temps (et la destruction parenchymateuse).

### ● Douleurs

Elles sont traitées par le jeûne et les antalgiques (paracétamol, aspirine en l'absence de contre-indication, paracétamol/dextropropoxyphène [Di-Antalvic®], paracétamol/codéine. Il faut se méfier de l'hépatotoxicité du paracétamol chez l'alcoolique. En dehors de poussées aiguës documentées, l'utilisation de morphiniques doit être évitée (risque de dépendance). Des douleurs rebelles et inexplicables, malgré un sevrage alcoolique prolongé, doivent faire rechercher et traiter une obstruction canalaire (par désobstruction endoscopique ou anastomose wirsung-jéjunale). L'efficacité de la prise prolongée d'extraits pancréatiques sur la douleur n'est pas prouvée.

### ● Pseudokystes

Ils peuvent être rétentionnels (obstruction canalaire) ou postnécrotiques. Ils peuvent causer douleurs, vomissements, ictère, hémorragie digestive, se rompre dans la plèvre ou le péritoine (épanchements riches en protéines et en amylase), comprimer ou thromboser les veines du système porte, s'infecter. Ils sont facilement diagnostiqués par le scanner. Ils ne sont traités directement que s'ils sont symptomatiques, volumineux et ne régressent pas sous traitement médical (dérivation kystodigestive, drainage percutané ou endoscopique, sauf s'ils sont hémorragiques ou associés à d'autres complications requérant une exérèse).

### ● Cholestase (rarement ictérique)

Elle peut être due à une cholestase extrahépatique (sténose céphalique liée à l'inflammation, à la

fibrose et/ou à la compression par un faux kyste, lithiase cholédocienne [souvent au-dessus d'une sténose]) ou plus rarement intrahépatique (hépatite alcoolique aiguë, cirrhose). L'échographie, et si besoin l'échoendoscopie et la cholangiographie rétrograde, permet le diagnostic. Le traitement des cholestases extrahépatiques est chirurgical (dérivation cholédocoduodénale ou jéjunale), ou endoscopique en cas de contre-indication à la chirurgie.

### ● Insuffisance exocrine

Elle peut être asymptomatique, responsable d'une diarrhée (avec stéatorrhée) ressentie ou non par le malade, et participer à l'amaigrissement. Le traitement est l'administration d'extraits pancréatiques à doses suffisantes (Eurobiol® 25 000 U, 1 à 2 gélules avec les trois repas ou Créon® 25 000 U, 1 à 2 gélules avec les trois repas).

#### Erreurs à éviter

- ✓ **Affirmer une pancréatite chronique sans argument de certitude (calcifications) ou de grande probabilité (anomalies canalaires à l'échoendoscopie ou à la pancréatographie rétrograde).**
- ✓ **Attribuer trop facilement à l'alcoolisme une augmentation de la gamma-GT (une sténose cholédocienne peut être en cause).**
- ✓ **Donner des extraits pancréatiques en l'absence d'insuffisance pancréatique exocrine.**
- ✓ **Ne pas dépister le diabète deux fois par an.**
- ✓ **Donner des morphiniques au long cours.**

### ● Diabète sucré

Il doit être recherché une à deux fois par an (glycémie à jeun et postprandiale). L'insulinothérapie est rapidement nécessaire, surtout si le poids est inférieur à la normale. La ration glucidique ne doit pas être réduite chez les malades maigres. Le risque d'hypoglycémie est accru.

## ÉVOLUTION DE LA MALADIE

Elle est rarement responsable du décès du malade, sauf au début de la maladie (poussées aiguës, chirurgie). Chez ces malades, l'essentiel de la mortalité est dû à la cirrhose, à la survenue de cancers épidémiologiquement liés (oto-rhinolaryngologique, œsophagien, bronchique) et de complications de l'athérome qui doivent être régulièrement dépistées.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Pancréatite chronique. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0435, 1999, 2 p

## RÉFÉRENCES

[1] Lévy P, Bernades P. Traitement de la pancréatite chronique alcoolique. *Rev Prat Med Gen* 1995 ; 9-320 : 16-20

[2] Sahel J, Barthet M. Comment traiter un kyste pancréatique ? *Hepato-Gastro* 1996 ; 3 : 15-22

# PANCRÉATITES AIGÜES

A PARIENTE

**D**evant une douleur abdominale aiguë, il faut demander un dosage de l'amylasémie. Mais hyperamylasémie et pancréatite aiguë ne sont pas synonymes.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Les pancréatites aiguës sont des maladies fréquentes et potentiellement mortelles. Il est essentiel de reconnaître leur cause pour prévenir leur récurrence.

## QUAND SUSPECTER UNE PANCRÉATITE AIGÜE ?

Devant une **douleur caractéristique par son siège épigastrique**, irradiant rapidement en barre sus-ombilicale dans l'ensemble de l'abdomen et souvent en arrière, provoquant une **position antalgique en antéflexion du tronc**. Intense et durable, la douleur s'accompagne le plus souvent de nausées et de vomissements, voire d'une **intolérance alimentaire absolue**. Il n'y a habituellement pas de fièvre, mais il peut exister des signes de choc (tachycardie, hypotension, polypnée, extrémités froides). L'examen ne montre habituellement qu'un météorisme sensible.

La douleur peut être discrète ou absente, ou seulement retrouvée rétrospectivement, et la maladie découverte devant un syndrome occlusif, un état de choc, une détresse respiratoire aiguë ou une complication retardée (faux kyste).

La suspicion de pancréatite aiguë rend nécessaire l'hospitalisation en urgence, si possible par un moyen médicalisé.

## COMMENT RECONNAÎTRE UNE PANCRÉATITE AIGÜE ?

Il faut éliminer un infarctus du myocarde, un infarctus mésentérique, une occlusion intestinale aiguë, une perforation d'ulcère et une douleur biliaire par les examens appropriés. Tous peuvent augmenter l'amylasémie.

L'augmentation de l'amylasémie est quasi constante. Cependant elle n'est pas spécifique (*tableau I*), et l'utilisation d'un seuil à trois ou quatre fois la limite supérieure de la normale lui fait perdre de sa sensibilité. L'augmentation de la lipasémie est un peu plus spécifique (mais ne permet pas de diagnostic différentiel avec les urgences chirurgicales abdominales). Ni l'amylasémie, ni la lipasémie n'ont de valeur pronostique.

**Tableau I. – Causes d'hyperamylasémie.**

<i>Maladies du pancréas</i>	<i>Pancréatite aiguë Pancréatite chronique Cancer du pancréas Traumatisme pancréatique Cholangiopancréatographie rétrograde</i>
<i>Syndromes abdominaux aigus</i>	<i>Angiocholite, cholécystite Perforation d'ulcère Occlusion intestinale aiguë Infarctus du mésentère Dissection aortique Appendicite aiguë Péritonites Grossesse extra-utérine et salpingite</i>
<i>Maladies diverses</i>	<i>Insuffisance rénale Maladies des glandes salivaires Tumeurs (ovaire, bronche, côlon, prostate) Pneumopathies, pleurésie, œdème pulmonaire Traumatismes craniocérébraux Acidocétose diabétique Brûlures étendues Irradiation abdominale Macroamylasémie</i>

### Les examens morphologiques sont nécessaires.

Les **clichés d'abdomen sans préparation** sont utiles pour éliminer un pneumopéritoine ou une occlusion du grêle, et pour rechercher des calcifications pancréatiques et une dilatation élective des premières anses jéjunales (anses « sentinelles »).

L'**échographie** est plus utile pour rechercher une lithiasie biliaire que pour examiner le pancréas, souvent difficile à voir en phase aiguë (météorisme).

Le **scanner** avant et après injection d'iode est essentiel au diagnostic et au pronostic de la pancréatite. Il est rarement normal mais aide à éliminer les autres causes d'hyperamylasémie. Il peut montrer une augmentation diffuse de la taille du pancréas, une infiltration de la graisse péripancréatique, des coulées inflammatoires et des collections liquidiennes pouvant se développer à l'intérieur comme à l'extérieur de la loge pancréatique, dans toutes les directions. Après injection d'iode, les zones de parenchyme nécrotique ne se rehaussent pas. Ces signes sont regroupés dans des scores pronostiques, dont le plus utilisé est celui de Balthazar (*tableau II*).

**Tableau II. – Score tomодensitométrique de Balthazar et Ranson.**

	<i>Stade</i>	<i>Points<sup>(1)</sup></i>
A	<i>Pancréas normal</i>	0
B	<i>Augmentation de volume du pancréas</i>	1
C	<i>Épanchement péripancréatique</i>	2
D	<i>Présence d'une collection péripancréatique</i>	3
E	<i>Présence de plusieurs collections péripancréatiques ou à distance</i>	4

<sup>(1)</sup> En fonction du degré d'amputation du parenchyme, évalué par l'absence de rehaussement après injection d'iode, on ajoute deux points s'il y a 30 % d'amputation, quatre points pour 50 % d'amputation et six points pour plus de 50 % d'amputation.

## COMMENT ESTIMER LA GRAVITÉ ET LE PRONOSTIC D'UNE PANCRÉATITE AIGÜE ?

Schématiquement, 80 % des pancréatites sont bénignes, 20 % se compliquent et 5 % sont mortelles.

Les arguments du pronostic sont :

– **cliniques** : âge, état de choc, maladies associées sévères ;

Tableau III. – Score de Ranson.

	Score de Ranson	Score adapté aux pancréatites biliaires
<b>À l'admission</b>		
Âge	> 55 ans	> 70 ans
Leucocytes	> 16 000/ $\mu$ L	> 18 000/ $\mu$ L
LDH	> 1,5 N	> 1,7 N
ASAT	> 6 N	> 9 N
<b>À la 48<sup>e</sup> heure</b>		
Chute de l'hématocrite	> 10 %	> 10 %
Élévation de l'urée sanguine	> 1,8 mmol/L	> 0,7 mmol/L
Calcémie	< 2 mmol/L	< 2 mmol/L
PaO <sub>2</sub>	< 60 mmHg	-
Chute des bicarbonates	> 4 mmol/L	> 5 mmol/L
Séquestration liquidienne	> 6 L	> 4 L

Chaque item vaut un point. La pancréatite est bénigne si le score est inférieur à 3, grave si le score est compris entre 3 et 5, sévère au-delà de 5. La mortalité approche 100 % si le score est supérieur à 7. LDH : lactico-déshydrogénase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; PaO<sub>2</sub> : pression partielle d'oxygène dans le sang artériel ; N : limite supérieure de la normale.

Tableau IV. – Score de Glasgow (ou d'Imrie).

Âge	> 55 ans
Leucocytes	> 15 000/ $\mu$ L
Glycémie	> 10 mmol/L
PaO <sub>2</sub>	< 60 mmHg
Urée sanguine	> 16 mmol/L
Calcémie	< 2 mmol/L
Albuminémie	< 32 g/L
LDH	> 1,5 N

Chaque item vaut un point. La pancréatite est bénigne si le score est inférieur à 3, grave si le score est compris entre 3 et 5, sévère au-delà de 5. PaO<sub>2</sub> : pression partielle d'oxygène dans le sang artériel ; LDH : lactico-déshydrogénase.

– **biologiques** : leucocytose, insuffisance rénale, hyperglycémie, élévation des LDH, forte augmentation des transaminases, hypoxémie, acidose métabolique, hypocalcémie. Les éléments cliniques et biologiques sont souvent regroupés dans des scores spécifiques (Ranson, Imrie) (tableaux III et IV) ou non (Apache II) de la pancréatite ;

– **scanographiques** (cf supra).

### QUELLES SONT LES CAUSES DE PANCRÉATITE AIGUË ?

Les deux causes les plus fréquentes sont la **migration d'un calcul biliaire** et l'**alcoolisme**. D'autres causes plus rares, notamment les tumeurs obstructives, l'hypertriglycéridémie majeure et l'hypercalcémie, ne doivent pas être méconnues (tableau V).

#### ● Lithiase biliaire

La lithiase cholédocienne peut être difficile à mettre en évidence : le ou les calculs sont souvent de petite taille, dans un cholédoque peu ou pas dilaté. Le calcul peut avoir spontanément disparu au moment où on le recherche.

tests hépatiques doivent être répétés pour saisir une augmentation fugace (mais souvent nette) des transaminases.

La présence de plusieurs de ces critères indique la réalisation d'une échocoscopie (l'examen le plus sensible et le plus spécifique pour voir les très petits calculs vésiculaires et surtout cholédociens) puis, soit d'une cholangiographie rétrograde (avec recueil de bile pour recherche de microcristaux de cholestérol ou de granules de bilirubinate de calcium), soit d'une cholangiographie peropératoire en fonction de la gravité clinique et de la thérapeutique envisagée.

#### ● Alcoolisme

Il est habituellement chronique.

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire et sur l'existence d'autres complications de l'alcoolisme ou d'une macrocytose.

Une stéatose hépatique est souvent visible au scanner.

Une pancréatite chronique est habituellement déjà présente, dont peuvent témoigner les calcifications (scanner, échocoscopie), des anomalies canalaire (scanner, échocoscopie, pancréatographie rétrograde) et une insuffisance pancréatique exocrine (qui ne doit être recherchée que plusieurs semaines après la poussée aiguë). D'autres pancréatites chroniques (idiopathiques, familiales) peuvent se révéler par une pancréatite aiguë.

Tableau V. – Causes des pancréatites aiguës.

Lithiase biliaire	
Alcoolisme chronique	
Tumeurs :	- ampullome vatérien - ectasie mucineuse pancréatique - adénomes du canal de Wirsung - adénocarcinome « ordinaire » - métastases pancréatiques
Troubles métaboliques :	- hypertriglycéridémie - hypercalcémie - insuffisance rénale chronique
Malformations pancréatiques :	- pancréas annulaire - anomalies de la jonction biliopancréatique - duplications gastroduodénales - cholédochocèle - pancréas aberrant - pancreas divisum
Grossesse	
Chirurgie :	- chirurgie abdominale - circulation extracorporelle
Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique	
Traumatismes pancréatiques	
Médicaments et toxiques	
Pancréatites infectieuses :	- virales - bactériennes - parasitaires
Ischémie-Hypoxie :	- choc - vascularites et embolies de cholestérol
Pancréatites chroniques idiopathiques et héréditaires	
Dyskinésie du sphincter d'Oddi	

**Tableau VI. – Médicaments tenus pour certainement ou probablement responsables de pancréatite aiguë.**

Acide valproïque	Amineptine	L-asparaginase
Azathioprine	Captopril	Ceftriaxone
Cimétidine	Clozapine	Codéine
Ciclosporine	Didanosine (DDI)	Énalapril
Érythromycine	Glucantime	Hydrochlorothiazide
Furosémide	Lisinopril	6-mercaptopurine
Isotrétinoïne	Méthyl dopa	Métronidazole
Mésalazine (5-ASA)	Octréotide	Estrogènes
Nitrofurantoïne	Pentamidine	Phenformine
Paracétamol	Simvastatine	Sulfamides
Prednisone	Sulindac	Tétracycline
Sulfasalazine		
Zalcitabine (DDC)		

DDC : didéoxycytidine ; DDI : didéoxyinosine.

### ● Tumeurs

Des tumeurs peuvent être responsables de pancréatite aiguë obstructive, soit en rétrécissant le canal de Wirsung, soit en obstruant sa lumière (bouchons muqueux).

Il s'agit le plus souvent de tumeurs canalaire mucosécrétantes à risque élevé de transformation maligne (cf chapitre « Tumeurs du pancréas exocrine »). Leur existence impose la réalisation d'une échocodoscopie et d'une pancréatographie rétrograde devant toute pancréatite aiguë inexplicite, a fortiori récidivante.

### ● Anomalies métaboliques

Deux anomalies métaboliques peuvent provoquer des pancréatites aiguës : l'**hypertriglycéridémie majeure** (supérieure à 10 g/L) et l'**hypercalcémie**, habituellement due à une hyperparathyroïdie.

### ● Anomalies congénitales

Des anomalies congénitales peuvent être responsables de pancréatites aiguës volontiers récidivantes : anomalie de jonction biliopancréatique avec ou sans dilatation kystique du cholédoque, pancreas divisum (sa responsabilité reste discutée), pancréas annulaire.

### ● Médicaments

Certains médicaments peuvent causer une pancréatite aiguë (tableau VI). Ces accidents sont rares mais doivent être reconnus pour éviter une récurrence, éventuellement mortelle, après la réintroduction.

### ● Causes infectieuses

Les causes infectieuses (oreillons...) sont exceptionnelles.

## COMMENT TRAITER ET SURVEILLER UNE PANCRÉATITE AIGUË ?

Tout oppose schématiquement les pancréatites aiguës bénignes, œdémateuses, dont l'évolution est rapidement favorable, aux pancréatites aiguës nécrotiques et hémorragiques, avec leur risque précoce de défaillance multiviscérale engageant immédiatement le pronostic vital et leur risque secondaire de surinfection de la nécrose.

L'**arrêt de l'alimentation** est associé à une aspiration gastrique en cas d'iléus, à la correction de l'hypovolémie, au maintien des grandes fonctions (qui peut nécessiter oxygénothérapie, ventilation artificielle, amines pressives, hémodialyse) et au traitement de la douleur (qui nécessite souvent l'utilisation d'opiacés dont la contre-indication n'est que théorique).

Une **antibiothérapie prophylactique** (céphalosporine de troisième génération +/- quinolone) est indiquée en cas de pancréatite aiguë sévère, ainsi qu'une **alimentation artificielle** brièvement parentérale puis aussi vite que possible entérale (sonde jéjunale).

En cas de **pancréatite aiguë biliaire sévère**, une sphinctérotomie endoscopique est indiquée en

### Erreurs à éviter

- ✓ Oublier le dosage de l'amylase devant une douleur abdominale aiguë.
- ✓ Penser qu'hyperamylasémie et pancréatite sont synonymes.
- ✓ Éliminer la cause biliaire d'une pancréatite parce que l'échographie ne montre pas de lithiase vésiculaire.
- ✓ Attribuer à la lithiase biliaire (banale) une pancréatite aiguë, alors que les tests hépatiques sont et restent normaux.
- ✓ Attribuer une pancréatite aiguë à une hypertriglycéridémie modérée (moins de 10 g/L), alors souvent de cause alcoolique.
- ✓ Ne pas faire échocodoscopie et cholangiopancréatographie rétrograde après une pancréatite aiguë sans cause certaine.

urgence (elle diminue alors probablement les complications et la mortalité). Sinon, la lithiase biliaire est traitée après résolution de la poussée de pancréatite aiguë. En cas de pancréatite bénigne, la lithiase biliaire peut être traitée précocement.

En cas de **pancréatite aiguë sévère**, la surveillance est menée en milieu de soins intensifs ou de réanimation. La survenue d'une défaillance polyviscérale secondaire traduit habituellement une **infection de la nécrose**, diagnostiquée par la ponction guidée et traitée par antibiothérapie et drainage médical ou chirurgical.

Les **faux kystes postnécrotiques** sont la principale complication secondaire des **pancréatites aiguës**, d'autant plus fréquents qu'elles étaient graves. Ils peuvent être responsables de symptômes (douleurs, vomissements, ictère, compression vasculaire, hémorragie) et de la persistance ou de la récurrence de l'hyperamylasémie. Ils sont reconnus par le scanner. Ils régressent souvent spontanément. Leur absence de régression au-delà de 6 semaines indique classiquement un drainage chirurgical (anastomose kystodigestive), percutané ou endoscopique.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Pancréatites aiguës. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0430, 1998, 3 p

## RÉFÉRENCES

[1] Bernard JP. Faut-il doser l'amylase ? *Rev Prat Med Gen* 1995 ; 9 (296) : 23-25

[2] Berthélémy P, Pariente A. Diagnostic étiologique des pancréatites aiguës. *Rev Prat Med Gen* 1998 (sous presse)

[3] Millat B, Borie F, Guillon F. Les essais thérapeutiques randomisés dans la pancréatite aiguë : 1986-1996. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 29-40

[4] Millat B, Guillon F. Évolution et pronostic des pancréatites aiguës. *Rev Prat Med Gen* 1995 ; 9 (313) : 35-42

# TUMEURS DU PANCRÉAS EXOCRINE

A PATIENTE

**L**e cancer du pancréas est la cinquième cause de mortalité par cancer en France.

© Elsevier, Paris.

## CANCER DU PANCRÉAS

### ● **Étiologie, épidémiologie**

Responsable d'environ 3 000 décès par an, son incidence augmente. Il est un peu plus fréquent chez l'homme et rare (moins de 5 %) avant 45 ans. La survie globale à 5 ans est inférieure à 5 %.

Les cancers du pancréas comprennent principalement les adénocarcinomes, les tumeurs intracanalaires mucineuses et les tumeurs kystiques.

Les facteurs de risque identifiés pour l'adénocarcinome canalaire (qui représente 90 % des cas) incluent le tabagisme (qui double le risque relatif), l'exposition professionnelle (industrie chimique), l'existence d'une pancréatite chronique et d'un diabète sucré.

### ● **Anatomie pathologique**

L'adénocarcinome canalaire est le plus fréquent, généralement mucineux. De nombreuses variantes sont possibles. Trois quarts des tumeurs siègent dans la tête, un quart dans le corps et la queue.

L'adénocarcinome à cellules acineuses ne représente que 1 % des tumeurs du pancréas exocrine. Il est fréquemment associé à une hyperlipasémie, à des lésions ostéolytiques et à un syndrome de Weber-Christian dans 15 % des cas, enfin à une meilleure survie initiale que les adénocarcinomes « ordinaires » (55 % à 1 an).

Les sarcomes et le pancréaticoblastome (enfant) sont exceptionnels.

### ● **Quand penser à un cancer du pancréas ?**

L'**ictère cholestatique** (parfois précédé de prurit) est le mode de révélation habituel des cancers de la tête.

L'**amaigrissement**, les **douleurs de type solaire**, les nausées, les vomissements, l'anorexie, l'asthénie et la constipation peuvent se voir dans toutes les localisations.

La **survenue d'une pancréatite aiguë** (de mécanisme habituellement obstructif) est rarement révélatrice. Cependant, elle doit toujours faire rechercher une tumeur.

L'**apparition** inexpliquée en l'absence de facteur de risque connu ou le **déséquilibre** d'un **diabète connu** doivent faire rechercher un cancer du pancréas après 45 ans.

Une **diarrhée motrice** ou une **stéatorrhée** peuvent être également révélatrices.

Une **thrombose splénique**, portale ou mésentérique est possible.

Des **métastases** peuvent être révélatrices (foie, péritoine, ganglion sus-claviculaire, poumons, os), ainsi que des **syndromes paranéoplasiques** (thrombophlébites et syndrome de Weber-Christian notamment).

### ● **Comment diagnostiquer un cancer du pancréas ?**

L'**examen clinique** peut découvrir une grosse vésicule (quasi pathognomonique en cas d'ictère), un gros foie de cholestase, plus rarement une masse profonde (épigastre, hypocondre gauche), des métastases perceptibles (ascite, foie, ganglion sus-claviculaire gauche).

Les **examens biologiques** montrent souvent un syndrome inflammatoire, une anémie, une cholestase ictérique ou non (sténose biliaire, métastases hépatiques), parfois un diabète. L'augmentation de la concentration sérique de l'antigène CA 19-9 est fréquente, mais non spécifique (notamment en cas d'ictère), sauf au-delà de 300 UI/L.

L'**échographie** et le **scanner** peuvent montrer directement la tumeur quand elle est grosse (supérieure à 3 cm). En cas d'ictère par obstruction, ils montrent la dilatation des voies biliaires intra- et extra-hépatiques jusqu'au bord supérieur du duodénum, et souvent une grosse vésicule. En cas d'obstacle, le canal de Wirsung est souvent dilaté en amont, avec une atrophie du corps et de la queue.

Ils permettent la recherche d'ascite, d'adénopathies et de métastases hépatiques.

L'**échoendoscopie** est l'examen morphologique le plus sensible et le plus spécifique (plus de 90 % pour ces deux critères) pour le diagnostic de cancer du pancréas et pour celui de son retentissement de proximité (vaisseau, voie biliaire, ganglions).

La **cholangiopancréatographie rétrograde** montre une sténose du canal de Wirsung avec dilatation d'amont, et éventuellement une sténose cholédocienne totale (en tube à essai) réalisant un « double stop » en cas de cancer de la tête. Elle doit dans ce cas être immédiatement suivie d'un drainage biliaire (endoprothèse ou intervention chirurgicale immédiate) en raison du risque d'infection.

Le **diagnostic histologique** doit être obtenu par ponction ou biopsie (percutanée sous échographie ou scanner, sous échoendoscopie ou chirurgicale

selon les cas) au niveau de la tumeur ou d'une métastase accessible, surtout pour ne pas méconnaître une tumeur non adénocarcinomeuse de meilleur pronostic et pouvant faire l'objet d'un traitement (tumeurs neuroendocrines, lymphomes). Dans le suc pancréatique, la cytologie peut être d'interprétation difficile : la recherche de mutations de l'oncogène *K-ras* est probablement utile au diagnostic des sténoses isolées du canal de Wirsung. Le diagnostic différentiel avec une pancréatite pseudotumorale peut être extrêmement difficile.

### ● **Traitement**

Le seul traitement à visée curative est la **chirurgie d'exérèse**, duodéno pancréatectomie céphalique, spléno pancréatectomie gauche ou pancréatectomie totale selon la localisation de la tumeur. Elle est réservée aux malades en bonne condition, sans métastase ni extension ganglionnaire à distance décelables, et sans extension vasculaire rédhibitoire (environ 10 % des cas). La mortalité opératoire et la survie à 5 ans (souvent avec une récurrence tumorale) sont d'environ 10 %.

Le **traitement palliatif** des complications est essentiel.

■ La **douleur** peut, un temps, être calmée par l'association d'antalgiques et d'anti-inflammatoires. Elle requiert rapidement des opiacés, donnés habituellement per os en deux prises quotidiennes (Moscontin®, Skenan®) ou par un patch (Durogesic®). En cas d'inefficacité des opiacés ou de mauvaise tolérance, on peut avoir recours à une alcoolisation splanchnique percutanée (sous échographie ou scanner) ou à une splanchnicectomie chirurgicale, classique ou thoracoscopique.

■ L'**ictère** dû à la sténose cholédocienne peut être traité par la pose perendoscopique d'une prothèse biliaire (plutôt plastique si l'espérance de vie est très réduite, plutôt expansible si l'espérance de vie est supérieure à 4 mois) ou par dérivation biliodigestive (de principe si l'espérance de vie est supérieure à 6 mois, de nécessité en cas de sténose duodénale). En cas d'impossibilité de drainage biliaire, le prurit cholestatique peut être amélioré par la rifampicine (10 mg/kg/j).

■ La **sténose duodénale** doit être traitée par dérivation gastrojéjunale. Elle ne résume malheureusement pas les causes de vomissements, souvent liés à une gastroparésie par envahissement nerveux.

■ Des extraits pancréatiques sont utiles en cas de stéatorrhée.

En cas de **cancer non résecable**, la survie moyenne est de 3 mois en cas de métastases hépatiques et de 6 mois en cas de métastases ganglionnaires. Si l'état général le permet, la survie peut être améliorée au prix des effets secondaires du traitement, soit par l'association d'une irradiation pancréatique et de l'administration continue de 5-FU (en espérant une médiane de survie de 10 mois), soit par une polychimiothérapie (indiquée seulement en cas de métastases à distance) à base de 5-FU continu, soit avec une monochimiothérapie utilisant la gemcitabine (Gemzar®).

### TUMEURS INTRACANALAIRES MUCINEUSES DU PANCRÉAS

Les tumeurs intracanalaires mucineuses du pancréas sont rares mais souvent curables.

Elles comportent l'**ectasie mucineuse canalaire** (maladie d'Itai) et l'**adénome vilieux du canal de Wirsung**. Ces tumeurs, d'évolution lente, ont un risque élevé de dégénérescence.

Elles se révèlent par des poussées de **pancréatite aiguë récidivante**, un amaigrissement, une stéatorrhée et un diabète sucré, ou sont fortuitement découvertes par l'échographie.

L'échographie et le scanner montrent une dilatation du canal de Wirsung ou une dilatation localisée pseudokystique ou pseudotumorale de canaux secondaires.

L'échoendoscopie et la pancréatographie rétrograde permettent le diagnostic : la papille est souvent béante, laissant sourdre du mucus. Il existe une dilatation diffuse ou localisée du canal de Wirsung et/ou de ses branches, avec des lacunes, parfois pseudokystique, siégeant alors habituellement au niveau du crochet (maladie d'Itai). Le diagnostic cytohistologique peut être confirmé par

brossage et/ou biopsie endocanalaire. L'échoendoscopie peut aider à faire la part entre la dilatation canalaire, liée à la sécrétion de mucus, et la prolifération tumorale elle-même.

Un envahissement vasculaire, une dilatation du cholédoque, une sténose localisée du canal de Wirsung et l'existence de lésions solides témoignent habituellement d'un adénocarcinome invasif.

Le traitement est chirurgical (duodéno pancréatectomie céphalique, spléno pancréatectomie gauche ou pancréatectomie totale, en fonction de l'étendue des lésions) si l'âge et l'état général du malade l'autorisent, avec une survie de 85 % à 5 ans.

### TUMEURS KYSTIQUES DU PANCRÉAS

Les tumeurs kystiques représentent 5 % des tumeurs du pancréas. L'essentiel est de distinguer les cystadénomes séreux, uniformément bénins et devant être respectés, des cystadénomes mucineux, potentiellement malins, à réséquer.

Elles sont découvertes à l'occasion de douleurs ou de pesanteurs abdominales, d'une masse abdominale, exceptionnellement de complications compressives (ictère, hypertension portale), plus souvent par une échographie indiquée par une autre raison.

Le diagnostic de nature repose sur l'imagerie (échographie, scanner, échoendoscopie) et éventuellement sur la ponction, voire sur l'examen de la pièce d'exérèse.

On distingue les cystadénomes séreux (ex-microkystiques), les cystadénomes mucineux (ex-macrokystiques) et les tumeurs pseudopapillaires et solides, toutes plus fréquentes chez les femmes, et chez les femmes plus jeunes pour les cystadénomes séreux.

Les **cystadénomes séreux** sont presque toujours bénins. Ils sont échogènes à l'échographie et hypodenses au scanner. La mise en évidence d'une calcification centrale ou de cloisons, après injection d'iode intraveineuse, est caractéristique mais inconstante. L'échoendoscopie est l'examen le plus sensible pour démontrer l'existence de microkystes caractéristiques.

Les **cystadénomes mucineux** peuvent dégénérer en cystadénocarcinomes. En échographie et au scanner, ils apparaissent comme une lésion kystique uni- ou multiloculaire dans laquelle on peut voir des cloisons, voire des végétations. Le contenu kystique est liquidien, plus ou moins épais en échoendoscopie.

En cas de **lésion macrokystique**, après avoir éliminé un faux kyste compliquant une pancréatite aiguë ou chronique (éventuellement avec l'aide de la ponction), l'exérèse chirurgicale est indiquée en l'absence de contre-indication majeure liée au terrain.

D'autres lésions peuvent se présenter, comme une **lésion kystique simple** : lymphangiome kystique, tumeur endocrine kystique (insulinome notamment), kyste simple. Il faut également éliminer les **lésions kystiques de voisinage** (pôle supérieur du rein gauche, tumeurs conjonctives gastriques, kystes biliaires).

Les **tumeurs cysticopapillaires** sont exceptionnelles : elles sont malignes, atteignent des femmes jeunes, souvent de race noire. En imagerie, il s'agit de grosses tumeurs hétérogènes, avec souvent des zones de remaniement hémorragique. La résection est nécessaire et le pronostic est habituellement bon.

Dans la **maladie de von Hippel-Lindau**, des kystes pancréatiques multiples, habituellement séreux, sont associés à des tumeurs rénales et du système nerveux central.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Tumeurs du pancréas exocrine. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0440, 1998, 2 p

### RÉFÉRENCES

[1] Barbe L, Ponsot P, Vilgrain V, Terris B, Fléjou JF, Sauvanet A et al. Tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses pancréatiques. Aspects cliniques et morphologiques chez 30 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 278-286

[2] Lévy P. Les tumeurs kystiques du pancréas. *Hepato-Gastro* 1996 ; 3 : 355-367

[3] Reimund JM, Dron K, Duclos B, Baumann R. Le cancer du pancréas : du diagnostic au traitement. I. Diagnostic. *Hepato-Gastro* 1997 ; 4 : 397-403

[4] Reimund JM, Dron K, Duclos B, Baumann R. Le cancer du pancréas : du diagnostic au traitement. II Traitement. *Hepato-Gastro* 1997 ; 4 : 467-471



# CANCERS DE L'ŒSOPHAGE

A PARIENTE

**L**es cancers de l'œsophage sont fréquents en France (5 000 nouveaux cas par an). Leur pronostic est très sévère (globalement 5 % de survie à 5 ans).

© Elsevier, Paris.

## ANATOMIE PATHOLOGIQUE, LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES

### ● Anatomopathologie

Il s'agit essentiellement de **carcinomes épidermoïdes** (80 %) et d'**adénocarcinomes**, qui sont le plus souvent des adénocarcinomes du cardia étendus vers l'œsophage, moins souvent des adénocarcinomes développés sur endobrachyœsophage (métaplasie glandulaire du bas œsophage secondaire au reflux), et très rarement des adénocarcinomes primitifs de l'œsophage « suspendus ». L'incidence des carcinomes épidermoïdes diminue alors que celle des adénocarcinomes augmente régulièrement.

### ● Épidémiologie

Le tabagisme et l'alcoolisme chroniques multiplient les risques de carcinome épidermoïde, beaucoup plus fréquent chez l'homme.

Des cancers associés (ORL, bronchiques) ne sont plus fréquents qu'en cas de carcinome épidermoïde (30 %).

### ● Sièges

La tumeur siège dans la moitié des cas au tiers moyen, dans 30 % des cas au tiers inférieur (sous le pédicule pulmonaire gauche), et dans 20 % des cas au tiers supérieur (au-dessus de la crosse de l'aorte). Elle est habituellement ulcérovégétante, plus rarement végétante, ulcérée ou infiltrante. L'extension ganglionnaire se fait plutôt vers le médiastin dans les carcinomes épidermoïdes et vers la région coeliaque dans les adénocarcinomes ; des sauts de relais ganglionnaires sont possibles. Les métastases sont principalement pulmonaires, osseuses, hépatiques et cérébrales.

### ● États précancéreux

Certaines maladies (achalasie cardiaque, membranes et diverticules œsophagiens, œsophagite caustique, maladie coeliaque, hyperkératose palmoplantaire) peuvent favoriser la survenue de cancers, principalement épidermoïdes.

L'endobrachyœsophage, lorsqu'il comporte une muqueuse de type « spécialisé » (métaplasie intestinale) favorise la survenue d'adénocarcinomes.

## QUAND SUSPECTER UN CANCER DE L'ŒSOPHAGE ?

■ La **dysphagie** (gêne ressentie à la déglutition) est le symptôme révélateur le plus fréquent. Quelles que soient son intensité, sa durée ou son type, elle impose une endoscopie œsophagienne. Elle peut être associée à des régurgitations et à une sialorrhée.

■ Des **douleurs médiastinales**, interscapulaires, souvent intenses et nocturnes, témoignent d'un envahissement du médiastin postérieur, et des douleurs solaires (épigastriques transfixiantes) témoignent d'un envahissement coeliaque.

■ Une **toux à la déglutition** peut être due à des fausses routes par paralysie récurrentielle, à des régurgitations dues à la sténose ou à une fistule œsotrachéale.

■ Une **dysphonie** ou une aphonie est liée à une paralysie récurrentielle gauche.

■ Des **métastases** peuvent être révélatrices : adénopathie cervicale, métastases pulmonaires, osseuses, hépatiques ou cérébrales notamment, ainsi qu'une hypercalcémie.

■ Une **altération générale** (amaigrissement plus souvent lié à l'anorexie qu'à la dysphagie), une anémie inflammatoire peuvent être révélatrices.

■ En l'absence de symptôme, un cancer de l'œsophage peut être **dépisté** par endoscopie chez des sujets connus pour être à risque élevé : malades atteints de cancers ORL ou bronchiques, malades ayant une achalasie cardiaque, un endobrachyœsophage (de type intestinal), une œsophagite caustique, une maladie coeliaque, une irradiation médiastinale ancienne ou une kératose palmoplantaire. La stratégie de dépistage n'est pas codifiée.

## DIAGNOSTIC ENDOSCOPIQUE DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE

À condition d'un examen lent et attentif, la **sensibilité de l'endoscopie** est quasi parfaite. La tumeur est généralement facile à voir. L'endoscopiste doit noter son siège (pôles supérieur et inférieur par rapport aux arcades dentaires), son aspect, son extension circonférentielle, son type macroscopique et le degré de la sténose, franchissable ou non.

Des biopsies bien orientées et multiples sont nécessaires.

Les deux difficultés principales sont :

– dans les **cancers purement infiltrants**, les biopsies, même répétées, peuvent ne pas montrer de tumeur. Ils font discuter les sténoses peptiques et les sténoses extrinsèques par médiastinite néoplasique (cancer du sein, des bronches, lymphomes médiastinaux notamment). L'échodopie peut être très utile ;

– les **cancers superficiels** sont parfois très peu différents de la muqueuse normale (colorations vitales).

Un examen complet du reste de l'œsophage, aidé de coloration vitale (solution de Lugol), est nécessaire pour ne pas manquer des lésions multifocales.

## INVENTAIRE PRÉTHÉRAPEUTIQUE DES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES

### ● Inventaire de base (systématique)

L'examen clinique doit rechercher un amaigrissement (rapporté au poids normal), des adénopathies sus-claviculaires, une modification de la voix, une hépatomégalie (et des signes de cirrhose), des douleurs osseuses, un épanchement pleural, des signes d'insuffisance respiratoire et/ou cardiaque.

L'examen stomatologique et ORL recherche des lésions associées et une paralysie récurrentielle gauche.

La radiographie et le scanner thoracique recherchent des métastases pleuropulmonaires, costales et rachidiennes. Sur le scanner on mesure hauteur et épaisseur de la tumeur, et on recherche un envahissement de la trachée, de la bronche souche gauche et de l'aorte, ainsi que des adénopathies médiastinales et coeliaques.

Le transit baryté est utile pour préciser la hauteur de la sténose et rechercher une désaxation ou une fistule borgne médiastinale.

La bronchoscopie souple recherche une lésion associée, une compression extrinsèque ou un envahissement.

L'échographie des creux sus-claviculaires peut montrer des adénopathies infracliniques.

L'échographie hépatique recherche des métastases et des signes de cirrhose.

Des examens biologiques sont nécessaires : hémogramme, fonction rénale, ionogramme, calcémie, tests hépatiques, hémostase, albuminémie.

### ● Inventaire complémentaire

Il n'est réalisé que lorsque l'inventaire basal n'a pas montré de contre-indication rédhibitoire à l'exérèse.

L'évaluation cardiovasculaire et respiratoire (inclut gazométrie et épreuves fonctionnelles respiratoires).

L'échoendoscopie est l'examen le plus précis pour évaluer l'extension médiastinale et coeliaque ; elle permet de déterminer avec une bonne fiabilité l'extension pariétale, ganglionnaire, aortique, péricardique, trachéobronchique et pleurale. Une tumeur non franchissable dépasse habituellement la paroi œsophagienne (≥ T3).

La scintigraphie osseuse et le scanner cérébral sont faits en cas de suspicion clinique.

## TRAITEMENT

Le traitement actuel des cancers de l'œsophage est très insatisfaisant et justifie l'inclusion du plus grand nombre de malades possible dans des essais thérapeutiques.

**Tableau I. – Classification TNM (tumeurs, nodes, métastases) des tumeurs de l'œsophage.**

Tumeurs (T)	
T1	Limitée au chorien muqueux
T2	Limitée à la musculuse
T3	Franchissement de l'adventice
T4	Envahissant un organe adjacent
Adénopathies régionales (N)	
N0	Absence d'atteinte ganglionnaire
N1	Atteinte ganglionnaire régionale
Métastases (M)	
M0	Pas de métastase
M1	Métastase (s) M <sub>1a</sub> : adénopathies coeliaques ou sus-claviculaires M <sub>1b</sub> : métastases viscérales

**Tableau II. – Stades tumoraux du cancer de l'œsophage selon l'Organisation mondiale de la santé.**

Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stade IIB	T1/T2	N1	M0
Stade III	T3 T4	N1 N0 ou N1	M0 M0
Stade IV	T1-T4	N0 ou N1	M1

### ● Chirurgie

Elle est schématiquement réservée aux malades atteints de cancer des deux tiers inférieurs de l'œsophage, classés T2 (tableaux I, II), sans métastase viscérale, sans extension ganglionnaire au-delà du premier relai et sans extension aux organes médiastinaux (sauf pleurale au contact), n'ayant pas de contre-indication générale à l'intervention (âge supérieur à 75 ans, amaigrissement supérieur à 10 % non corrigeable, insuffisance respiratoire, cirrhose, infarctus récent, cancer associé non curable). L'indication de la chirurgie dans les tumeurs classées T3 est discutée (elles font actuellement l'objet d'un essai thérapeutique en France).

Pour les 20-25 % de malades opérables, avec une mortalité opératoire de 5-10 % (dans les meilleures équipes) et une morbidité non négligeable, la médiane de survie est de 18 mois et la survie à 5 ans de 20-25 % après exérèse à visée curative.

### ● Radiothérapie et chimiothérapie

En cas de tumeur opérable, ni la radiothérapie, ni la chimiothérapie ou leur combinaison n'ont montré leur efficacité en situation adjuvante ou néoadjuvante. Dans un essai récent, l'amélioration obtenue en matière de survie sans récurrence était contrebalancée par une mortalité plus grande due au traitement. Chez les malades opérables (T2), l'association radiothérapie-chimiothérapie pourrait

obtenir une survie comparable à la chirurgie seule, mais reste à évaluer sur le plan du contrôle de la dysphagie et des récurrences locales.

En cas de tumeur inopérable (trois quarts des cas), en l'absence d'altération de l'état général ou de diffusion métastatique majeure, le meilleur traitement est l'association radiothérapie externe et chimiothérapie (généralement 5-FU + cisplatine). Elle est contre-indiquée par un envahissement trachéal (risque de fistule), et la chimiothérapie peut être contre-indiquée par des tares viscérales ou un âge avancé.

En cas de récurrence médiastinale, une radiochimiothérapie peut être efficace si le malade n'en avait pas reçu précédemment. En cas de récurrence métastatique, la chimiothérapie peut être utile si l'état général du malade l'autorise.

### ● Traitement palliatif

#### Dysphagie

Le traitement radiochimiothérapique permet habituellement une bonne régression de la dysphagie. En cas de tumeur obstructive, une désobstruction endoscopique initiale (électrocoagulation, laser YAG) en une ou deux séances permet habituellement d'attendre l'effet du traitement. La réalisation d'une gastrostomie est de plus en plus rarement nécessaire.

La pose d'endoprothèses œsophagiennes est le traitement de choix des fistules œsotrachéales (on utilise alors des prothèses expansibles couvertes) ; elles peuvent aussi être utiles en cas d'absence de réponse à la radiochimiothérapie dans les formes infiltrantes.

#### Amaigrissement

Sa correction au moins partielle est nécessaire avant la chirurgie, et la dénutrition doit être prévenue pendant la radiochimiothérapie (suppléments nutritionnels, alimentation entérale).

#### Douleurs

Elles nécessitent l'emploi d'antalgiques selon la gradation habituelle. Les métastases osseuses peuvent être irradiées.

## CAS PARTICULIER DES CANCERS SUPERFICIELS

Les cancers superficiels ont un meilleur pronostic (75 % de survie à 5 ans en cas d'atteinte exclusive de la muqueuse, 30 % en cas d'atteinte de la sous-muqueuse). La distinction entre atteinte muqueuse et sous-muqueuse reste difficile en échoendoscopie. Des traitements endoscopiques (thérapie photodynamique, mucosectomie) sont indiqués dès qu'il existe une contre-indication opératoire mais sont réservés à des équipes entraînées.

## CAS PARTICULIER DES ADÉNOCARCINOMES

Ils siègent sur le tiers inférieur et sont plus souvent résecables. Dans l'inventaire d'extension, on ne recherche pas de cancer associé. Lorsqu'ils se

développent sur un endobrachyœsophage, l'exérèse de la muqueuse métaplasique doit être complète. Le reste de la conduite thérapeutique est identique à celle des cancers épidermoïdes (y compris la radiochimiothérapie qui a la même efficacité).

### CANCERS RARES DE L'ŒSOPHAGE

Les **carcinomes anaplasiques** (neuroendocrines) de l'œsophage sont habituellement métastatiques au moment du diagnostic. Ils doivent être traités comme les carcinomes anaplasiques bronchiques.

Les **carcinomes à cellules fusiformes** (pseudosarcomes) ont une double composante, sarcomateuse et épidermoïde ; ils sont volumineux mais souvent assez superficiels, polypoides.

Les **mélanomes malins primitifs** de l'œsophage sont volumineux, noirs et de très mauvais pronostic.

Les **lymphomes malins** et les **tumeurs carcinoïdes** de l'œsophage sont exceptionnels.

Les **léiomyosarcomes** de l'œsophage sont les

sarcomes les moins rares. Ils se présentent comme une tumeur sous-muqueuse dont le caractère malin peut être suspecté sur certaines données échoendoscopiques. Une guérison chirurgicale est possible.

Des **métastases œsophagiennes** sont exceptionnelles.

#### Erreurs à éviter

- ✓ *Ne pas convaincre un malade dysphagique de la nécessité d'une endoscopie.*
- ✓ *Ne pas répéter endoscopie et biopsies en cas de sténose œsophagienne lorsque les premières biopsies ne montrent pas de tumeur.*
- ✓ *Ne pas confier un malade atteint de cancer de l'œsophage à une équipe entraînée.*

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Cancers de l'œsophage. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0458, 1998, 3 p*

### RÉFÉRENCES

[1] Buecher B, Lacroix H. Place actuelle de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le traitement du cancer de l'œsophage. *Hepato-Gastro* 1996 ; 3 : 471-476

[2] Elias D, Ducreux M. Adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes de l'œsophage : y-a-t-il des différences autres que histologiques ? *Hepato-Gastro* 1996 ; 3 : 347-353

[3] Gignoux M. Traitement actuel du cancer de l'œsophage. *Concours Med* 1995 ; 117 : 1165-1168

[4] Robaszewicz M. Carcinome épidermoïde de l'œsophage : lésions et états précancéreux. *Hepato-Gastro* 1996 ; 3 : 97-103

[5] Seitz JF, Renou C, Perrier H, Thomas P, Hannoun-Lévy JM, Giovannini M et al. Récidives après traitement chirurgical des cancers épidermoïdes de l'œsophage. Approche thérapeutique chez 19 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 287-292

# DIVERTICULES, DIAPHRAGMES ET CORPS ÉTRANGERS ŒSOPHAGIENS

A PARIENTE

## DIVERTICULES ŒSOPHAGIENS

### ● **Diverticule cervical (de Zenker)**

Ce diverticule est pharyngo-œsophagien latéral gauche, développé au-dessus du muscle cricopharyngien (et probablement dû à des troubles moteurs de ce muscle).

Il peut être responsable **d'une dysphagie haute soulagée typiquement par la rotation du cou**, de régurgitations (avec parfois pneumopathie d'inhalation), d'haleine fétide. Saignement et dégénérescence sont exceptionnels.

L'endoscopie doit être particulièrement prudente quand le diagnostic est suspecté (risque de perforation). Un transit œsophagien est utile pour préciser la taille du diverticule, et rechercher un « spasme » associé du cricopharyngien.

Le traitement peut être endoscopique (destruction par laser ou électrocoagulation à l'argon de l'éperon séparant le diverticule de la lumière œsophagienne) ou chirurgical (diverticectomie par abord cervical, généralement associée à une myotomie du cricopharyngien).

### ● **Diverticules médiothoraciques**

Asymptomatiques, exceptionnellement compliqués (fistule, cancérisation), ils sont secondaires à la traction de séquelles rétractiles de tuberculose ganglionnaire médiastinale. Une dysphagie ne doit leur être attribuée qu'après élimination soigneuse des autres causes et seulement s'ils sont de grande taille.

### ● **Diverticules épiphryniques**

Ces diverticules ne sont qu'exceptionnellement symptomatiques (s'ils sont de grande taille), les symptômes étant liés à la pathologie motrice associée. Une endoscopie (recherche d'œsophagite par reflux) et une manométrie (recherche d'achalasia) sont nécessaires. Le diverticule lui-même

ne nécessite habituellement pas de traitement. Sa présence est une contre-indication classique à la dilatation pneumatique d'une achalasia cardiaque.

## ANNEAUX ET DIAPHRAGMES ŒSOPHAGIENS

### ● **Syndrome de Plummer-Vinson (syndrome de Kelly-Patterson)**

Il est exceptionnel. À l'occasion d'une dysphagie intermittente, on découvre souvent chez une femme âgée, dénutrie, ayant une anémie microcytaire, une sténose cervicale en regard de C5 due à un fin diaphragme. Le traitement associe la correction de la carence martiale et de la dénutrition, à la dilatation ou à l'incision diathermique endoscopique de l'anneau.

Une surveillance ultérieure est nécessaire (risque de cancer oropharyngé).

### ● **Anneau de Schatzki**

Il est assez fréquent. Il peut être responsable (quand il est serré) d'une dysphagie le plus souvent intermittente. L'endoscopie montre une sténose centrée, constituée par un repli muqueux fibreux circonférentiel, avec parfois des érosions sur le bord libre, au-dessus d'une hernie hiatale. Le traitement associe à la rupture de l'anneau (dilatation ou incisions diathermiques endoscopiques) un traitement antireflux médical (inhibiteurs de la pompe à protons [IPP]) ou chirurgical : en effet, la destruction seule de l'anneau est suivie de sa récurrence et/ou de l'apparition d'une œsophagite par reflux, cette dernière étant la cause de l'anneau.

## CORPS ÉTRANGERS ŒSOPHAGIENS

Ils sont responsables d'une **dysphagie** ou d'une **aphagie** brutale, avec éventuellement douleur permanente et hypersialorrhée. Ils peuvent se compliquer de pneumopathie d'inhalation.

Après s'être assuré de l'absence de signe de perforation (et avec l'aide d'un cliché thoracique si le corps étranger est métallique ou calcifié), **l'endoscopie permet le diagnostic et le traitement**. Il ne faut pas hésiter à recourir à une anesthésie générale, et ne pas prendre de risque superflu.

Si la dysphagie est très haute (ou si l'on voit le corps étranger au-dessus des articulations sternoclaviculaires), l'endoscopie doit être faite par l'oto-rhino-laryngologiste.

Les **corps étrangers alimentaires** (viande compacte, agrumes) sont les plus fréquents, et compliquent une sténose organique (sténose peptique, néoplasique) ou fonctionnelle (achalasia). Après leur extraction endoscopique, un examen soigneux de l'œsophage est nécessaire pour rechercher leur cause.

Les **corps étrangers pointus** (os, cure-dents, dents sur pivot, épingles..) doivent être retirés en protégeant l'œsophage sus-jacent et en évitant le risque d'inhalation avec un *overtube* ou un capuchon caoutchouté protecteur. Une antibioprophyllaxie est nécessaire (risque de médiastinite).

Les **pires-boutons**, avalées accidentellement par les enfants, doivent être enlevées en urgence (risque de perforation et d'intoxication systémique).

Les **corps étrangers non dangereux** peuvent être simplement poussés dans l'estomac.

### Erreurs à éviter

- ✓ **Perforer endoscopiquement un diverticule de Zenker.**
- ✓ **Ne pas hospitaliser en urgence un malade ayant une aphagie brutale.**
- ✓ **Ne pas hospitaliser en urgence un malade ayant ingéré un corps étranger.**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Diverticules, diaphragmes et corps étrangers œsophagiens. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0457, 1998, 1 p*

## RÉFÉRENCES

- [1] Flamembaum M, Becaud P, Genes J, Cassan P. Traitement endoscopique du diverticule de Zenker au laser CO<sub>2</sub>. Dix-sept cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 950-954

# ŒSOPHAGITES NON LIÉES AU REFLUX

A PARIENTE

**L**es œsophagites non liées à un reflux peuvent être infectieuses, secondaires à une ingestion accidentelle de caustiques ou iatrogènes, secondaires à un contact prolongé entre un médicament et la muqueuse œsophagienne.

© Elsevier, Paris.

## ŒSOPHAGITES INFECTIEUSES

Les œsophagites infectieuses sont fréquentes, surtout chez les malades immunodéprimés (sida, diabète déséquilibré, hémopathie, traitement corticoïde ou immunodépresseur, chimiothérapie).

### ● Quand penser à une œsophagite infectieuse ?

La dysphagie est typiquement douloureuse (odynophagie).

Les brûlures rétrosternales sont déclenchées par la déglutition. Des douleurs plus atypiques sont possibles.

Fièvre ou altération générale peuvent être isolées.

L'atteinte œsophagienne peut être recherchée à l'occasion de lésions buccales ou dans le cadre de la maladie causale.

Les hémorragies sont exceptionnelles, les fistules encore plus (tuberculose).

### ● Comment diagnostiquer une œsophagite infectieuse ?

Lorsqu'il existe un muguet buccal typique chez un malade immunodéprimé, le diagnostic de **candidose œsophagienne** est clinique.

Dans les autres cas, l'**endoscopie**, complétée de prélèvements à visées anatomopathologique (colorations spéciales et immunohistochimie) et microbiologique est nécessaire. L'étude des biopsies et leur culture permettent de confirmer le diagnostic et d'aider à éliminer une lésion œsophagienne, notamment tumorale, secondairement infectée.

Dans l'**œsophagite mycosique** (essentiellement liée à *Candida*), on peut voir soit un muguet œsophagien, soit des fausses membranes confluentes, rarement des ulcérations ou une sténose.

Dans l'**œsophagite herpétique**, on voit des érosions multiples souvent suspendues.

Dans l'**œsophagite à Cytomégalovirus (CMV)**, on peut voir des plaques congestives, des ulcérations linéaires, voire une grande ulcération distale.

Dans la **tuberculose**, on voit une ulcération avec un rebord surélevé, éventuellement une sténose.

Au cours du **sida**, des ulcères de l'œsophage parfois géants sont possibles, sans qu'une cause

infectieuse puisse être mise en évidence. Des atteintes associées (candidose et CMV par exemple) sont possibles.

D'autres causes d'œsophagite infectieuse sont rarissimes : aspergillose, histoplasmose, blastomycose, actinomycose, syphilis.

### ● Comment traiter une œsophagite infectieuse ?

Toute œsophagite infectieuse doit faire rechercher une immunodépression (numération formule sanguine, sérologie du virus de l'immunodéficience humaine, glycémie).

Les **œsophagites à *Candida*** sont traitées en première intention par fluconazole (Triflucan®) : 50-100 mg/j pendant 10 jours.

En cas de **sida**, un traitement d'entretien est nécessaire (sauf amélioration de l'immunodépression). En cas d'échec (ou d'espèce naturellement résistante comme *Torulopsis*), on peut utiliser le kétoconazole (Nizoral®). L'amphotéricine B (Fungizone®), la nystatine (Mycostatine®) et le miconazole (Daktarin®) sont beaucoup moins efficaces.

L'**œsophagite herpétique** est traitée par aciclovir intraveineux (Zovirax®) : 5 mg/kg toutes les 8 heures pendant 8 à 10 jours.

L'**œsophagite à CMV** est traitée par ganciclovir intraveineux (Cymévan® : 5 mg/kg) ou foscarnet intraveineux (Foscavir® : 90 mg/kg toutes les 12 heures pendant 2 à 3 semaines). Une atteinte rétinienne doit être recherchée. Un traitement d'entretien est nécessaire au cours du sida (sauf amélioration de l'immunodépression).

La **tuberculose œsophagienne** est traitée comme toute tuberculose (elle est habituellement liée à la fistulisation œsophagienne d'une adénopathie médiastinale).

## ŒSOPHAGITES CAUSTIQUES

Les œsophagites caustiques peuvent être consécutives à l'ingestion accidentelle ou suicidaire de caustiques divers.

### ● Quels sont les caustiques en cause ?

En France, il s'agit principalement d'**eau de Javel** (hypochlorite de soude), de **soude caustique** (Destop®), plus rarement d'acide chlorhydrique,

sulfurique ou nitrique. L'identification du caustique peut être plus difficile et être aidée par un coup de téléphone au centre antipoisons.

### ● Quand suspecter une œsophagite caustique ?

Devant des douleurs rétrosternales ou épigastriques associées à une odynophagie, à des nausées, parfois à une hématemèse et à des brûlures buccales, voire à une dyspnée laryngée. Le diagnostic est généralement évident, plus difficile si le malade était seul et retrouvé dans le coma.

### ● Que faire lorsqu'on suspecte une œsophagite caustique ?

Il faut **immédiatement appeler le SAMU**, et en attendant placer le malade en décubitus latéral gauche en assurant la liberté des voies aériennes.

### ● Quels sont les principes de la prise en charge en milieu hospitalier ?

**Apprécier la gravité sur des critères cliniques** (quantité et nature du caustique ingéré, choc, troubles psychiques, détresse respiratoire), **biologiques** (acidose métabolique, hypoxémie, hypoglycémie, coagulopathie...), **radiologiques** (pneumopéritoine traduisant une perforation gastrique, pneumomédiastin ou pleurésie faisant suspecter une perforation œsophagienne), **endoscopiques** (l'endoscopie en urgence, après réanimation si nécessaire, permet de classer les lésions œsophagiennes et gastriques de l'érythème à la nécrose).

#### Principes de traitement

Les malades ayant des lésions minimales à modérées sont traités par la suspension plus ou moins brève de l'alimentation orale.

Les malades ayant des lésions de nécrose sévère étendue et/ou des signes de gravité clinico-biologiques sont opérés en urgence (selon la topographie des lésions : gastrectomie, œsophagectomie, voire œsogastrectomie).

Dans les cas intermédiaires, une alimentation parentérale prolongée (3 semaines) sera mise en place ; des complications secondaires sont possibles (hémorragies, perforations, sténoses).

Les sténoses œsophagiennes séquellaires sont généralement traitables par dilatation endoscopique. Une surveillance endoscopique est ensuite

**Erreurs à éviter**

✓ **Faire ingérer des substances considérées comme contrepoisons : lait, antiacides...**

✓ **Faire vomir (risque de fausses routes, de traumatisme œsophagien, d'augmentation de l'exposition de l'œsophage au caustique).**

nécessaire (augmentation du risque de carcinome à long terme). En cas d'impossibilité ou d'échec, on réalise une œsophagoplastie gastrique ou colique.

Une prise en charge psychiatrique est essentielle en cas de tentative de suicide (risque de récurrence élevé).

## ŒSOPHAGITES MÉDICAMENTEUSES

### ● Quelles sont les causes des œsophagites médicamenteuses ?

Elles sont provoquées par le contact prolongé d'un médicament avec la muqueuse œsophagienne. Les principaux médicaments responsables sont indiqués dans le *tableau I*.

### Tableau I. – Principaux médicaments responsables d'œsophagite médicamenteuse.

*Doxycycline (Vibramycine®, génériques)*

*Minocycline (Mynocine®, Mestacine®, Minolis®)*

*Alendronate (Fosamax®)*

*Chlorure de potassium (comprimés)*

*Bromure de pinavérium (Dicetel®)*

*Sels de fer*

*Aspirine*

*Piroxicam (Feldène®)*

*Paracétamol-dextropropoxyphène (Di-Antalvic®)*

*Quinidiniques*

*Zidovudine (Retrovir®)*

### ● Quand suspecter une œsophagite médicamenteuse ?

Dans les heures qui suivent l'ingestion d'un médicament souvent pris « à sec » le soir au coucher, surviennent des douleurs rétrosternales parfois très intenses et une odynophagie, éventuellement une sensation de corps étranger rétrosternal. Une hémorragie est rare.

### ● Comment diagnostiquer une œsophagite médicamenteuse ?

L'endoscopie montre une ou plusieurs ulcérations siégeant le plus souvent au niveau du tiers moyen. Les biopsies ne montrent ni tumeur, ni œsophagite spécifique.

### ● Comment traiter une œsophagite médicamenteuse ?

L'évolution est généralement rapidement favorable après l'arrêt du traitement et parfois la suspension de l'alimentation orale pendant quelques jours. Les douleurs peuvent être améliorées par la prise de Mutésa®, notamment avant l'alimentation.

Des complications sont possibles : sténoses (surtout chez les personnes âgées avec le chlorure de potassium et la quinidine, pouvant nécessiter des dilatations), hémorragies, perforations (parfois mortelles).

### ● Comment prévenir une œsophagite médicamenteuse ?

La prévention repose sur des modifications galéniques (comprimés et non gélules de doxycycline, comprimés pelliculés de Dicetel®, microencapsulation du chlorure de potassium) et l'éducation des malades (prise des médicaments assis ou debout, accompagnée **et suivie** d'une bonne quantité d'eau, éviction du décubitus immédiat).

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Œsophagites non liées au reflux. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0455, 1998, 2 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Louvel D, Musso S, Metivier L, Croizet O, Frexinos J. Ulcère de l'œsophage et sida. *Hepato-Gastro* 1996 ; 3 : 229-231

[2] Zerbib F. Les œsophagites médicamenteuses. *Hepato-Gastro* 1998 ; 5 : 115-120

# REFLUX GASTROŒSOPHAGIEN

M GAUDRIC

**C**e n'est que lorsque la symptomatologie est typique, les symptômes peu sévères et le malade jeune sans conditions pathologiques associées, que l'on peut se passer d'une endoscopie de première intention. Dans tous les autres cas, l'endoscopie s'impose.

© 2000 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** reflux gastroœsophagien, œsophagite, sténose peptique, endobrachyœsophage.

## INTRODUCTION

Le reflux de liquide gastrique dans l'œsophage est un phénomène physiologique, notamment en période postprandiale. Le syndrome de reflux gastroœsophagien (RGO) est la conséquence d'un reflux trop important ou trop prolongé responsable de symptômes digestifs ou extradiigestifs (pulmonaires, oto-rhino-laryngologiques [ORL] ou pseudoangineux) et d'œsophagite peptique. Il s'agit d'une affection extrêmement fréquente et bénigne bien que l'endobrachyœsophage, qui est une forme de cicatrisation de l'œsophagite peptique, soit considérée comme un état précancéreux.

## MÉCANISME DU REFLUX GASTROŒSOPHAGIEN ET FACTEURS FAVORISANTS

Le syndrome de RGO dépend de la fréquence et de la durée du reflux, de la nature et de l'agressivité du liquide de reflux et de la résistance de la muqueuse œsophagienne.

**Fréquence et durée du reflux :** le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) est une zone de haute pression de la jonction œsogastrique qui s'oppose au reflux. La déglutition entraîne sa relaxation, permettant le passage du bol alimentaire. Il existe des relaxations spontanées, non déclenchées par la déglutition, plus fréquentes en période postprandiale, responsables du reflux physiologique. Les relaxations spontanées sont anormalement fréquentes en cas de RGO pathologique et représentent le principal mécanisme physiopathologique de la maladie lié au reflux.

Une pression de repos basse du SIO ou une augmentation de la pression abdominale, une hernie hiatale sont des facteurs aggravants qui peuvent être favorisés par des médicaments (bêtabloqueurs, dérivés nitrés, inhibiteurs calciques, théophylline), les hormones sexuelles pendant la

grossesse, la prise de poids, les interventions chirurgicales mobilisant la région du cardia ou la sonde nasogastrique.

L'agressivité du liquide de reflux est essentiellement liée à la concentration en acide chlorhydrique et à la durée du contact avec la muqueuse de l'œsophage. Le décubitus, l'altération du péristaltisme œsophagien (diabète, sclérodermie), le retard à la vidange gastrique, la diminution de la sécrétion salivaire prolongent la durée du reflux.

La capacité de résistance de la muqueuse œsophagienne à l'agression acide est encore mal connue.

Les manifestations du RGO auraient tendance à diminuer avec l'âge, tandis que la prévalence de l'œsophagite peptique augmente. Il n'y a pas de prédisposition liée au sexe, mais l'œsophagite peptique est plus fréquente chez l'homme.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES DU REFLUX GASTROŒSOPHAGIEN

Les signes digestifs typiques sont le pyrosis et les brûlures rétrosternales, à recrudescence postprandiale, déclenchés par la position (antéflexion ou décubitus) ou par certains aliments (fruits acides, café, alcool, repas gras). Les brûlures épigastriques peuvent être isolées, sans irradiation. La dysphagie et l'odynophagie sont fréquentes (20 %) mais rarement le motif de la consultation. Une hémorragie digestive ou une anémie par carence martiale peuvent, surtout chez les sujets âgés, compliquer une œsophagite peptique par ailleurs asymptomatique.

Les signes atypiques sont surtout respiratoires et otorhinolaryngologiques. Des pneumopathies récidivantes, l'aggravation ou le contrôle difficile d'un asthme font rechercher un RGO dont la responsabilité reste toutefois difficile à établir, surtout en l'absence de signes digestifs. L'enrouement, une

Tableau I. – Classification de Savary-Miller.

<b>Grade 1</b>	Érosions unique ou multiples et isolées, non confluentes, longitudinales
<b>Grade 2</b>	Érosions multiples, confluentes, non circonférentielles
<b>Grade 3</b>	Érosions circonférentielles
<b>Grade 4</b>	Ulcères, sténose, brachyœsophage, métaplasie de Barrett

Tableau II. – Classification de Los Angeles.

<b>Grade A</b>	Une ou plusieurs « brèches muqueuses » ne dépassant pas 5 mm
<b>Grade B</b>	Au moins une « brèche muqueuse » de plus de 5 mm mais sans continuité entre les sommets de deux plis muqueux
<b>Grade C</b>	Au moins une « brèche muqueuse » se prolongeant en continuité entre les sommets de plusieurs plis muqueux, mais de manière non circonférentielle
<b>Grade D</b>	« brèche muqueuse » circonférentielle

laryngite, des paresthésies pharyngées, avec un érythème et parfois des microérosions du pharynx et du larynx peuvent être les conséquences d'un RGO.

Une douleur rétrosternale intense à irradiation dorsale et dans les mâchoires, surtout lorsqu'elle est déclenchée par l'effort, fait d'abord évoquer un angor. L'origine coronarienne doit être très soigneusement écartée avant de retenir le RGO, tant les associations sont possibles.

## DIAGNOSTIC DU REFLUX GASTROŒSOPHAGIEN

### ● Méthodes diagnostiques

– La **fibroscopie** n'est positive qu'en cas d'œsophagite peptique. Il existe de nombreuses classifications permettant d'établir la sévérité de

**Tableau III. – Critères de normalité de la pHmétrie.**

Pourcentage de temps passé à PH < 4	< 5 %
- en position debout	< 8 %
- en position couchée	< 3 %
Nombre de reflux/24 h	≤ 50
Nombre de reflux de plus de 5 min	≤ 3

l'œsophagite. La plus utilisée est la classification de Savary-Miller (tableau I), la plus récente est la classification de Los Angeles (tableau II), plus simple et reproductible, dont sont exclues les complications (sténose et endobrachyœsophage).

– La **pHmétrie** consiste à enregistrer le pH dans le bas œsophage dans des conditions habituelles, sur 24 heures, grâce à une électrode placée à 5 cm au-dessus du SIO et reliée à un enregistreur numérique portable équipé d'un marqueur d'événement que le patient peut activer pour signaler les symptômes, les repas, les changements de position, d'activité, etc. Des critères de normalité sont établis à partir de l'étude de populations asymptomatiques (tableau III). C'est l'examen de référence dont la reproductibilité, la sensibilité et la spécificité sont autour de 90 %.

– La **manométrie œsophagienne**, la radiographie, la scintigraphie n'ont pas d'indication en pratique courante.

#### ● Indications des examens complémentaires

– Chez le **sujet jeune** avec des signes cliniques typiques, les examens complémentaires sont inutiles. La fibroscopie n'a d'indication qu'en cas de signes associés alarmants (anémie, amaigrissement, dysphagie ou vomissement), ou en cas d'échec du traitement symptomatique. La pHmétrie n'est utile que pour rapporter des signes cliniques atypiques à un reflux, ou pour documenter un RGO pathologique avant une chirurgie antireflux.

– Chez le **sujet de plus de 50 ans**, la fibroscopie a des indications plus larges. Elle doit être effectuée en cas de symptômes d'apparition ou d'aggravation récentes à la recherche d'une œsophagite peptique,

d'un endobrachyœsophage ou d'une lésion associée. Les indications de la pHmétrie ne sont pas différentes en fonction de l'âge.

## TRAITEMENT

### ● Principes du traitement

– Les **mesures hygiéno-diététiques** sont classiques et peuvent améliorer les manifestations cliniques. Il est recommandé de surélever la tête du lit, d'éviter les efforts physiques et le coucher précoce après le repas, les vêtements trop serrés, de perdre du poids en cas d'obésité. Les médicaments favorisant le reflux doivent être, si possible, remplacés.

– Les **prokinétiques** accélèrent la vidange gastrique, peuvent renforcer la motricité œsophagienne et améliorer sa clairance. Ils peuvent contribuer à l'amélioration des symptômes mais nécessitent des prises répétées et ne sont pas dépourvus d'effets secondaires : somnolence, dystonies pour le métoclopramide (Primpéran®), troubles du rythme pour le cisapride (Prepulsid®).

– Les **antiacides** associés ou non à des alginates neutralisent l'acidité gastrique mais ont une durée d'action brève de l'ordre de 30 minutes. Ils soulagent rapidement les symptômes mais sont peu efficaces à long terme.

– Les **antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>** sont moins efficaces pour le traitement du RGO que pour celui de l'ulcère duodénal, car le degré d'inhibition de la sécrétion acide est souvent insuffisant. Ils améliorent les symptômes dans la moitié des cas et cicatrisent les lésions d'œsophagite dans un tiers à la moitié des cas.

– Les **inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** sont très efficaces, tant sur les symptômes que sur la cicatrisation des lésions d'œsophagite, avec une excellente tolérance. Le traitement d'entretien à demi-dose expose au risque de rechute.

– Le **traitement chirurgical** consiste à abaisser le SIO en position intra-abdominale et à l'y maintenir, généralement par une fundoplicature complète (Nissen) ou partielle, postérieure (Toupet). Ces interventions se font de plus en plus sous coelioscopie, avec une mortalité presque nulle. Les

résultats sont bons dans 80 à 90 % des cas. Les principales complications sont le *gas bloat syndrome* (douleur épigastrique avec difficulté d'éruccion) et la dysphagie, peut-être plus fréquente sous coelioscopie.

### ● Indications thérapeutiques

– Dans les **formes légères**, un traitement au coup par coup par des antiacides est suffisant si les symptômes sont occasionnels, un traitement intermittent par IPP par périodes de 1 à 2 semaines peut être utile en cas de symptômes plus quotidiens ou de circonstances déclenchantes identifiées.

– Dans les **formes modérées à sévères**, un traitement à dose efficace doit être poursuivi pendant 1 à 3 mois puis, au-delà, la poursuite du traitement est fonction des symptômes : traitement à la demande si récidive occasionnelle des symptômes ; traitement continu à la dose minimale efficace en cas de reprise fréquente des symptômes. Le traitement chirurgical doit être envisagé chez les sujets jeunes sans risque anesthésique ni comorbidité, lorsque le traitement à pleine dose ne peut être interrompu et après que le malade a été dûment informé des risques possibles de la chirurgie.

#### – Dans les formes compliquées :

– en cas de sténose peptique, le traitement médical par les IPP à pleine dose, voire à double dose, est prioritaire. Les dilatations endoscopiques sont effectuées à la demande en fonction de la dysphagie. Ce n'est qu'en cas de non-cicatrisation de l'œsophagite, d'échec des dilatations ou de nécessité de dilatations itératives chez des sujets jeunes que la chirurgie doit être préférée à la poursuite du traitement médical ;

– en cas d'endobrachyœsophage, les objectifs thérapeutiques sont les mêmes : contrôle des symptômes et cicatrisation des lésions d'œsophagite associées par le traitement médical ou chirurgical. La destruction de la muqueuse métaplasique par électrocoagulation, laser ou photothérapie associée ou non au contrôle du reflux permettrait, dans la majorité des cas, de favoriser la réapparition d'un épithélium malpighien. L'intérêt et l'efficacité de ces traitements dans la prévention du cancer ne sont pas encore actuellement assez documentés.

Marianne Gaudric : Praticien hospitalier,

service d'hépatogastro-entérologie, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : M Gaudric. Reflux gastroœsophagien.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0450, 2000, 2 p

## R É F É R E N C E S

[1] Conférence de consensus franco-belge. Paris 21-22 janvier 1999. Le reflux gastro-œsophagien de l'adulte. *Gastroentérol Clin Biol* 1999 ; 23 (suppl) : S1-S319

[2] Robaszewicz M et al. De l'endobrachyœsophage à l'adénocarcinome : peut-on déjouer les dangers d'une histoire naturelle ? *Gastroentérol Clin Biol* 1996 ; 20 : B89-B97



# TROUBLES MOTEURS ŒSOPHAGIENS

A PATIENTE

**L**a motricité œsophagienne dépend de l'intégrité de mécanismes de contrôle à la fois nerveux (intrinsèques et extrinsèques) et musculaires. Sous le nom de troubles moteurs œsophagiens, on désigne les désordres neuromusculaires capables de provoquer des symptômes et/ou des anomalies motrices mesurables en l'absence de lésion primitive de la paroi œsophagienne. Bien que sa cause soit motrice, le reflux gastro-œsophagien ne sera pas envisagé ici.

© Elsevier, Paris.

## QUAND PENSER À UN TROUBLE MOTEUR ŒSOPHAGIEN ?

La dysphagie peut être ressentie comme une **difficulté de déglutition** haut située ou par des sensations de blocage intermittent plus ou moins douloureuses. Elle est typiquement intermittente et intéresse aussi bien les liquides (surtout froids) que les solides. Elle peut être suivie de régurgitations, parfois seules présentes.

Les **douleurs thoraciques**, généralement rétrosternales, peuvent avoir tous les caractères d'une douleur angineuse (y compris les irradiations), sauf le déclenchement à l'effort, parfois remplacé par le déclenchement à la déglutition. Elles peuvent être calmées par la trinitrine.

D'autres **symptômes** sont possibles : fausses routes, toux chronique, bronchopneumopathies d'inhalation. L'amaigrissement est possible dans les formes évoluées.

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UN TROUBLE MOTEUR ŒSOPHAGIEN ?

L'**examen clinique** est habituellement normal. Les signes d'une maladie générale atteignant l'œsophage (sclérodermie) doivent être recherchés.

En cas de dysphagie, un **examen endoscopique** est impératif pour éliminer une lésion muqueuse (œsophagite, cancer essentiellement). Il peut apporter des éléments indirects en faveur d'un trouble moteur (dilatation et/ou stase œsophagiennes, contractions d'allure spastique, cardiospasme) et permettre l'extraction d'un corps étranger alimentaire.

En cas de douleurs thoraciques, une **insuffisance coronaire** doit être éliminée (électrocardiogramme, épreuve d'effort, voire coronarographie au moindre doute).

L'**examen manométrique** est essentiel aux diagnostics positif et différentiel des maladies motrices, surtout du corps de l'œsophage (cf chapitre « Manométrie œsophagienne »).

L'**examen radiologique**, à condition d'une étude dynamique (idéalement d'un radiocinéma), est utile pour le diagnostic des anomalies de l'œsophage supérieur et lorsque l'examen manométrique est impossible.

## QUELLES SONT LES PRINCIPAUX TROUBLES MOTEURS ŒSOPHAGIENS ?

### ● **Sphincter supérieur et œsophage cervical**

Les troubles du fonctionnement du sphincter supérieur et de l'œsophage cervical sont habituellement responsables d'une dysphagie haute, souvent compliquée de fausse route ou de régurgitation nasale, généralement facile à distinguer de manifestations dues à une anorexie ou au « globus hystericus » (boule dans la gorge des malades anxieux).

Les causes en sont très nombreuses (tableau 1), le pronostic et le traitement (souvent limité) dépendent de la cause. Dans les cas les plus sévères, une gastrostomie d'alimentation est nécessaire.

La **dysfonction (ou spasme) du cricopharyngien** est reconnue par l'absence d'autre cause et un aspect caractéristique sur le transit œsophagien. Elle peut être associée à un diverticule de Zenker (dont elle est peut-être la cause). Le meilleur traitement est la myotomie, systématiquement associée, par de nombreux chirurgiens, à l'exérèse des diverticules de Zenker symptomatiques.

### ● **Achalasie (cardiale)**

L'achalasie cardiale (défaut de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage) est le trouble moteur œsophagien le mieux identifié, bien que sa cause ne soit pas connue, avec une incidence d'environ 1/100 000/an.

### **Symptômes**

Ils apparaissent habituellement entre 30 et 50 ans. La dysphagie est quasi constante, prédominant sur les solides, et souvent ancienne, augmentée par les émotions, réduite parfois par des manœuvres diverses et une déglutition lente. Des douleurs thoraciques sont présentes dans la moitié des cas, surtout au début de l'évolution. Les régurgitations peuvent être provoquées. Un amaigrissement est possible dans les formes évoluées, ainsi que des complications pulmonaires. L'examen clinique est normal.

### **Examens complémentaires**

L'**endoscopie** peut montrer (inconstamment) une dilatation et une stase du corps de l'œsophage, et parfois des pseudodiverticules sus-cardiaux. Le cardia est

fermé mais se laisse franchir avec une sensation de ressaut. Une œsophagite de stase (candidosique parfois) peut être observée. Surtout, l'endoscopie élimine une tumeur de l'œsophage, du cardia et de l'estomac (ce qui peut être difficile dans les formes infiltrantes).

Le **transit baryté** peut montrer une dilatation du corps de l'œsophage, des contractions non propulsives, une ouverture rare et incomplète du sphincter inférieur et la disparition de la poche à air gastrique. Il peut apparaître normal au début.

La **manométrie** montre l'hypertonie et l'absence de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage à la déglutition et une propagation incomplète des ondes péristaltiques dans le corps de l'œsophage, associée parfois à des ondes de haute pression (achalasie vigoureuse).

### **Diagnostic différentiel**

Il est essentiel d'éliminer un cancer locorégional (un adénocarcinome gastrique et un carcinome infiltrant de l'œsophage en premier) qui peut simuler une achalasie, soit parce que la tumeur entoure l'extrémité inférieure de l'œsophage, soit parce que les cellules tumorales ont détruit les plexus nerveux de l'œsophage. Le diagnostic doit toujours être évoqué quand les symptômes sont récents, surviennent après 50 ans et s'accompagnent d'amaigrissement. Des biopsies multiples et répétées, le scanner et l'échoendoscopie ont alors une grande utilité.

D'autres maladies rares peuvent provoquer une achalasie (amylose, sarcoïdose, maladie de Chagas, faux kyste pancréatique, pseudo-obstruction intestinale idiopathique, maladie de Recklinghausen, maladie de Fabry, néoplasie endocrinienne multiple de type IIb).

### **Traitement**

La **myotomie chirurgicale** (intervention de Heller) reste le traitement de référence, à condition d'être réalisée par un chirurgien entraîné et d'être associée à un geste antireflux (fundoplicature partielle). Elle peut être faite sous coelioscopie. Cependant, sa mortalité n'est pas nulle et elle comporte environ 3 % d'échecs.

La **dilatation pneumatique** est un peu moins efficace, mais comporte un risque plus faible de reflux gastro-œsophagien. Plusieurs séances peuvent être nécessaires (cf chapitre « Dilatation pneumatique de l'œsophage »).

L'**injection perendoscopique** de toxine botulique sus-cardiale est moins efficace que la dilatation et ses résultats se dégradent rapidement avec le temps.

Tableau I. – Principales causes des troubles moteurs de l'œsophage supérieur.

<b>Maladies du système nerveux central</b>	Accident vasculaire cérébral Maladie de Parkinson Tumeur cérébrale Sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot) Chorée de Huntington Sclérose en plaques Tabès Poliomyélite Dégénérescence spinocérébelleuse Syngobulbie
<b>Maladies des nerfs crâniens (IX, X, XII)</b>	Neuropathie diabétique Paralysie récurrentielle Traumatisme accidentel ou chirurgical Diphthérie Rage Tétanos Saturnisme
<b>Maladies du muscle squelettique</b>	Myopathies inflammatoires : – polymyosite et dermatomyosites – sclérodermie et syndrome de Sharp Dystrophies musculaires : – myotonie de Steinert – dystrophie musculaire oculopharyngienne Autres maladies musculaires : – insuffisance thyroïdienne – hyperthyroïdie – stiff-man syndrome
<b>Dysfonction (spasme) du cricopharyngien avec ou sans diverticule de Zenker</b>	
<b>Autres maladies neuromusculaires</b>	Myasthénie Amylose Botulisme

Des médicaments qui relâchent le sphincter inférieur de l'œsophage (Risordan® : 5-10 mg sublingual avant les repas ; inhibiteurs calciques) peuvent soulager la dysphagie de façon transitoire, mais leur efficacité est incomplète et leurs effets secondaires nombreux.

#### ■ Indications

De façon schématique, on préfère la myotomie chirurgicale chez les malades jeunes ayant un œsophage peu ou pas dilaté, des symptômes récents et une achalasie « vigoureuse ».

À l'inverse, la dilatation pneumatique est préférée chez les malades de plus de 45 ans ayant un œsophage dilaté et pas d'hyperpression marquée du corps de l'œsophage.

L'utilisation de toxine botulique reste du domaine de la recherche (elle pourrait être utilisée chez des malades en très mauvais état général en raison de sa bonne sécurité d'emploi).

#### ■ Évolution

La survenue tardive d'un cancer de l'œsophage complique 2 à 5 % des achalasia, seulement lorsque l'œsophage est dilaté. Le cancer n'est que tardivement

symptomatique. L'indication d'un dépistage endoscopique systématique est débattue.

#### ● Maladie des spasmes étagés de l'œsophage

Elle est plus rare, généralement responsable de douleurs thoraciques et parfois d'une dysphagie intermittente.

Le diagnostic repose sur le transit œsophagien et la manométrie.

Le traitement de cette maladie bénigne est difficile (nitrés ou inhibiteurs calciques d'abord, dilatation en cas d'hypertonie du sphincter inférieur de l'œsophage, voire longue myotomie dans les formes les plus sévères).

#### Erreurs à éviter

- ✓ Ne pas explorer une dysphagie.
- ✓ Conclure à des troubles psychiques quand l'endoscopie est normale.
- ✓ Rater un cancer devant une achalasie.
- ✓ Traiter chirurgicalement une œsophagite par reflux, en méconnaissant une sclérodermie associée.

## MALADIES GÉNÉRALES ASSOCIÉES À UN TROUBLE MOTEUR ŒSOPHAGIEN

### ● Sclérodermie œsophagienne

L'atteinte œsophagienne est présente dans 50 à 75 % des cas de sclérodermie, qu'elle peut révéler. Souvent asymptomatique (elle doit être systématiquement dépistée en raison de son risque de complication), elle peut se manifester par une dysphagie isolée d'allure motrice, des symptômes ou des complications du reflux gastro-œsophagien et notamment une sténose peptique.

La manométrie œsophagienne a un grand intérêt diagnostique et pronostique. Elle montre une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage, une diminution des ondes de contraction du corps de l'œsophage et une diminution de la propagation des ondes pouvant aller jusqu'à un apéristaltisme. Le radiocinéma œsophagien, moins répandu, a la même valeur diagnostique. L'endoscopie est indispensable pour rechercher les lésions liées au reflux, parfois sévères malgré la discrétion des symptômes.

Le diagnostic repose sur l'existence d'autres signes de sclérodermie (sclérodactylie, syndrome de Raynaud, calcinose sous-cutanée, autres atteintes systémiques) qui peuvent manquer au début, et peut être soutenu par l'existence d'anomalies des capillaires périunguéraux (capillaroscopie) et l'existence d'anticorps antinucléaires (notamment anticentromères).

Le traitement des troubles moteurs est inexistant. Le traitement du reflux repose sur les inhibiteurs de la pompe à protons au long cours. Des doses élevées peuvent être nécessaires pour guérir les lésions. La chirurgie antireflux est contre-indiquée (risque d'aggravation de la dysphagie).

### ● Diabète sucré

Les symptômes œsophagiens sont rares dans la neuropathie diabétique, bien que les anomalies motrices soient fréquentes.

### ● Autres affections

Des troubles de la motricité œsophagienne, comparables à ceux de la sclérodermie, ont été observés dans des syndromes de chevauchement (syndrome de Sharp, polymyosite).

Une diminution de l'amplitude des contractions de l'œsophage distal, généralement asymptomatique, est possible au cours de l'hypothyroïdie, de l'alcoolisme chronique, de l'amylose et du vieillissement.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.  
Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Troubles moteurs œsophagiens. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0465, 1998, 2 p

## RÉFÉRENCES

[1] Hostein J, Bost R, Carpentier P. Tube digestif et sclérodermie : une localisation fréquente, des perspectives thérapeutiques nouvelles. *Hepato-Gastro* 1994 ; 1 : 111-117

# TUMEURS BÉNIGNES DE L'ŒSOPHAGE

A PARIENTE

**L**es tumeurs bénignes de l'œsophage sont rares, reconnues par l'endoscopie. Le diagnostic des tumeurs sous-muqueuses est aidé par l'échoendoscopie.

© Elsevier, Paris.

## QUAND TROUVE-T-ON UNE TUMEUR BÉNIGNE DE L'ŒSOPHAGE ?

La lésion peut être asymptomatique, découverte par hasard au cours d'une endoscopie indiquée pour un motif sans rapport avec elle (douleurs épigastriques, reflux, anémie...).

Elle peut être responsable d'une dysphagie lorsqu'elle est volumineuse.

## QUELLES SONT LES PRINCIPALES TUMEURS BÉNIGNES DE L'ŒSOPHAGE ?

### ● Tumeurs épithéliales

Le **papillome** est une petite tumeur molle polypoïde ; l'examen des biopsies montre un axe conjonctif avec un allongement des papilles et une hyperacanthose. L'ablation endoscopique est aisée et sans risque.

Le **nævus mélanique** est rare : la nature de cette petite lésion grise est affirmée par les biopsies. Elle peut être détruite endoscopiquement bien que son risque de dégénérescence en mélanome malin de l'œsophage soit sans doute très faible.

### ● Tumeurs sous-épithéliales

La **tumeur à cellules granuleuses** (ou tumeur d'Abrikossoff) est plus fréquente. D'origine probablement schwannienne, elle se développe dans le chorion de la muqueuse et de la sous-muqueuse et est rarement volumineuse. Les biopsies ne permettent le diagnostic que dans la moitié des cas. Elle peut être surmontée d'une hyperplasie épithéliale importante faisant craindre un cancer. Son traitement, par endoscopie, intervient après confirmation de son caractère superficiel par échoendoscopie.

Les **tumeurs dites sous-muqueuses** peuvent être responsables de dysphagie et sont parfois volumineuses. En endoscopie, elles soulèvent une

muqueuse normale. Les biopsies (qui n'intéressent que la muqueuse) ne permettent pas de diagnostic et peuvent gêner une énucléation chirurgicale ultérieure. L'échoendoscopie affirme la nature sous-muqueuse de la tumeur, élimine une compression extrinsèque et permet parfois une orientation diagnostique. Les principales lésions responsables sont les léiomyomes, les lipomes, les neurofibromes et le polype fibrovasculaire. Les lésions symptomatiques et volumineuses (supérieures à 3 cm) peuvent faire l'objet d'une énucléation chirurgicale.

Les **duplications œsophagiennes** (ou kystes bronchogéniques), qui sont des malformations et non des tumeurs, siègent habituellement sur le bord droit du tiers inférieur sous forme de kystes non communicants. Elles sont facilement reconnues par l'échoendoscopie comme des formations liquidiennes. En l'absence de symptôme (dysphagie, douleur) ou de complication (surinfection), elles peuvent être laissées en place.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Tumeurs bénignes de l'œsophage. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0460, 1998, 1 p

# COMPLICATIONS TARDIVES DE LA CHIRURGIE GASTRIQUE

A PARIENTE

**L**es complications sont fréquentes après la chirurgie gastrique, dont les indications ont considérablement diminué depuis l'apparition de traitements efficaces de la maladie ulcéreuse. Elles doivent être systématiquement recherchées chez un malade ayant un antécédent de gastrectomie et consultant pour un autre motif.

© Elsevier, Paris.

## SYNDROMES POSTPRANDIAUX

Le **syndrome du petit estomac** (gastrectomie) se traduit par une plénitude gastrique douloureuse et une satiété précoce. Il est amélioré par la fragmentation des repas et disparaît habituellement spontanément.

Le **dumping syndrome** (gastrectomie, vagotomie tronculaire avec intervention de vidange) associe, très vite après le repas, une sensation de fatigue profonde avec somnolence imposant le repos couché, des troubles vasomoteurs (pâleur, sueurs froides, tachycardie, hypotension) et des troubles digestifs (plénitude gastrique, souvent suivie de diarrhée). Il est amélioré par la fragmentation des repas, l'éviction des sucres rapides, l'adjonction de pectine ou de gomme guar (difficile au long cours). Dans les cas très sévères, le traitement par analogues retardés de la somatostatine, voire une résection chirurgicale, sont discutés.

Une **stase gastrique** est possible après vagotomie tronculaire ou gastrectomie. Elle peut se compliquer de bézoard. Dans ce cas, un régime sans fibres est nécessaire. L'efficacité de prokinétiques (cisapride, Propulsid®) est inconstante.

L'**hypoglycémie réactionnelle** se manifeste par des symptômes d'hypoglycémie retardés. Elle nécessite l'éviction des sucres rapides, éventuellement l'adjonction de pectine ou la prise d'un inhibiteur de l'alpha-glucosidase (acarbose, Glucor®), avant le repas.

## COMPLICATIONS NUTRITIONNELLES

L'**amaigrissement** est très fréquent, constant en cas de gastrectomie totale. Un régime hypercalorique et

hyperprotidique, pauvre en fibres, avec des repas fractionnés, doit être institué avec l'aide d'une diététicienne.

L'**anémie** est fréquente, souvent polyfactorielle : carence en fer, en folates et éventuellement en vitamine B<sub>12</sub> (surtout en cas de gastrectomie totale). Elle nécessite une supplémentation orale en fer et en folates et éventuellement une injection de vitamine B<sub>12</sub> parentérale (5 000 µg tous les 3 mois en cas de gastrectomie totale). En cas d'anémie microcytaire, une autre cause doit toujours être recherchée, en l'absence de lésion responsable visible à l'endoscopie digestive haute.

L'**ostéopénie** (ostéoporose et ostéomalacie) doit être prévenue par une supplémentation en calcium (1 g/j) et en vitamine D (Stérogyl®, 2 à 5 g/j l'hiver).

Un **syndrome neuroanémique** est possible en cas de carence en folates et en vitamine B<sub>12</sub>.

## DIARRHÉES

Une **diarrhée hydroélectrolytique** d'allure motrice est fréquente en cas de gastrectomie et de vagotomie (sauf suprasélective), soit associée au **dumping syndrome**, soit liée à une carence en lactase « révélée » par la chirurgie gastrique (éviction du lactose). Les ralentisseurs du transit, la colestyramine (Questran®), peuvent être utiles en cas de diarrhée postvagotomie.

Une **malabsorption intestinale** avec stéatorrhée est possible. Elle peut être liée à une pullulation microbienne jéjunale (provenant de l'anse borgne), à une insuffisance pancréatique fonctionnelle ou à une accélération du transit, qui peuvent être associées. Elle est rarement due à la « révélation » d'une maladie cœliaque antérieurement méconnue. Le traitement comporte des

cures d'antibiotiques per os (par exemple : amoxicilline, 2 g/j pendant 10 jours ou norfloxacine, Noroxine®, 400 mg/j 10 jours/mois), l'administration d'extraits pancréatiques (Eurobio® flacon ; Eurobio® 25 000 U ou Créon®, en ouvrant les gélules à prendre avec le repas), et éventuellement les ralentisseurs du transit.

## LÉSIONS MUQUEUSES ŒSOGASTRIQUES

Une **œsophagite** par reflux alcalin est rare mais sévère et peut nécessiter une diversion duodénale.

L'**inflammation** du moignon gastrique est constante, habituellement asymptomatique (en cas de symptôme, la colestyramine [Questran®] peut être essayée).

Un **ulcère anastomotique** est possible (douleurs, hémorragie, anémie, perforation, fistules) et généralement lié à une gastrectomie insuffisante ou à une vagotomie incomplète. Il doit toujours faire rechercher un syndrome de Zollinger et Ellison. En son absence, la cicatrisation est obtenue par les inhibiteurs de la pompe à protons aux doses habituelles.

Un **adénocarcinome** du moignon gastrique se développe chez environ 5 % des malades, surtout des hommes, après 15 ans d'évolution. Son dépistage (endoscopie avec biopsies multiples tous les 5 ans, en commençant 10 ans après la gastrectomie) est raisonnable.

### Erreurs à éviter

- ✓ Oublier d'administrer de la vitamine B<sub>12</sub> parentérale après une gastrectomie totale.
- ✓ Juger normal un amaigrissement persistant en cas de gastrectomie pour cancer.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.  
Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Complications tardives de la chirurgie gastrique.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0490, 1999, 1 p

## RÉFÉRENCES

[1] Ducrotté P, Leblanc I, Denis P. Conséquences motrices de la chirurgie gastrique. *Hepato-Gastro* 1997 ; 4 : 11-19

# GASTRITES

A PATIENTE

**L**es gastrites sont fréquentes. Leur définition (et donc leur diagnostic) ne peut être qu'histologique.

© Elsevier, Paris.

## GASTRITES AIGÜES

### ● Quand rechercher une gastrite aiguë ?

Devant des douleurs épigastriques, typiquement continues, accompagnées de vomissements et parfois d'une intolérance gastrique.

Devant une hémorragie digestive, macroscopique ou microscopique (anémie microcytaire).

Après l'ingestion accidentelle ou suicidaire d'un caustique.

### ● Comment diagnostiquer une gastrite aiguë ?

Des arguments d'interrogatoire peuvent orienter un peu plus vers l'estomac : prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ingestion de caustiques, situation d'agression...

L'examen clinique est normal, ou montre une douleur provoquée épigastrique ou les conséquences d'un saignement.

L'endoscopie est nécessaire (après un cliché d'abdomen sans préparation en cas d'ingestion de caustique, pour éliminer une perforation). Elle montre les lésions élémentaires (œdème, congestion, ulcération, saignement, parfois pus) et précise leur siège et leur sévérité. Elle permet de faire des biopsies, systématiquement antrales et fundiques, pour une étude histologique et parfois microbiologique.

L'examen des biopsies précise les lésions élémentaires (nécrose, œdème, hémorragie, infiltrat inflammatoire et composition de celui-ci, abcès cryptiques, aspects régénératifs) et permet la recherche des signes spécifiques (notamment inclusions virales et germes).

### ● Quelles sont les causes des gastrites aiguës ?

#### Gastrites caustiques

Les gastrites caustiques sont envisagées dans le chapitre « Œsophagites non liées au reflux ».

#### Gastrites bactériennes

Elles comportent :

– la très rare et grave **gastrite phlegmoneuse**, qui survient habituellement chez des sujets débilités. Elle est à début aigu, sévère, avec fièvre élevée, et peut se compliquer de péritonite. L'endoscopie

montre une muqueuse très œdémateuse, suintante. L'examen des biopsies et leur culture permettent le diagnostic. Les hémocultures sont utiles. Des streptocoques, *Escherichia coli* et des anaérobies (gastrites emphysemateuses) peuvent être en cause. Le traitement associe antibiothérapie intraveineuse à large spectre et aspiration gastrique. Une gastrectomie de « sauvetage » peut être nécessaire ;

– la **gastrite aiguë à *Helicobacter pylori*** qui est rarement symptomatique. Des lésions ulcérées antrales sévères sont possibles. La maladie guérit spontanément, mais elle fait place à une gastrite chronique à *H pylori* en l'absence de traitement. Des lésions identiques de gastrite aiguë antrale ulcérée sévère sont possibles au cours d'infection à *H heilmanii* (ex- *Gastrospirillum hominis*), germe infectant les animaux domestiques. Dans ce cas, la guérison histologique et bactériologique est la règle, même en l'absence d'antibiothérapie.

#### Gastrites aiguës virales

Elles sont essentiellement dues au Cytomégalo-virus (CMV) et atteignent préférentiellement, mais non exclusivement, des malades immunodéprimés. La présentation est habituellement sévère, avec des symptômes digestifs et infectieux, et parfois des atteintes systémiques (yeux, foie, syndrome mononucléosique, etc). Les lésions gastriques sont de topographie et de type variés. L'examen des biopsies, complété d'immunohistochimie, permet habituellement de découvrir des inclusions virales dans les cellules épithéliales ou endothéliales. En cas de primo-infection à CMV, des IgM anti-CMV sont présentes dans le sérum. Un traitement antiviral spécifique n'est indiqué qu'en cas d'immuno-dépression (la maladie guérit spontanément chez les malades immunocompétents).

Les gastrites à herpès simplex virus sont exceptionnelles.

#### Gastrites aiguës parasitaires

Elles sont essentiellement liées à l'anisakiase, causée par l'ingestion de poisson cru ou mal cuit et contenant des larves d'*ascaris* de poisson. L'endoscopie permet le diagnostic (en montrant le ou les vers fichés dans la muqueuse antrale) et le traitement (en procédant à leur ablation).

#### Gastrites aiguës chimiques

Elles sont essentiellement dues à l'aspirine, aux AINS et à l'alcool. Les lésions peuvent être

œdémateuses, congestives et/ou ulcérées. Le traitement repose sur l'arrêt de l'agent causal (sauf s'il est réellement indispensable) et la prescription d'un antisécrétoire pendant 4 semaines.

#### Gastrites ulcéronécrotiques et hémorragiques

Ce sont les lésions observées chez les malades de réanimation (choc, infection sévère, insuffisance respiratoire ou rénale aiguë, traumatismes crâniens, brûlures) ; elles peuvent être dues à l'aspirine ou aux AINS, ou survenir sans cause retrouvée. Le traitement repose sur celui du facteur déclenchant et l'utilisation d'antisécrétoires.

## GASTRITES CHRONIQUES

Les gastrites chroniques sont fréquentes (40 % dans les pays occidentaux), et leur fréquence augmente avec l'âge. On distingue les gastrites chroniques atrophiantes des gastrites évoluant par poussées.

### ● Quand suspecter une gastrite chronique ?

Les gastrites chroniques, souvent asymptomatiques, sont découvertes en raison d'une lésion associée (ulcère ou cancer) ou lors d'une endoscopie faite pour des symptômes dyspeptiques.

Une anémie macrocytaire par carence en vitamine B<sub>12</sub> est le mode de révélation caractéristique de la gastrite atrophique auto-immune de type A (maladie de Biermer).

Une hypoprotidémie (œdèmes) par perte de protéines est un mode de révélation particulier à la gastrite varioliforme lymphocytaire.

### ● Comment diagnostiquer une gastrite chronique ?

L'endoscopie et les biopsies antrales et fundiques sont nécessaires. Il n'y a pas d'aspect endoscopique spécifique, en dehors de l'aspect en fond d'œil des gastrites atrophiques sévères. La classification histologique de Whitehead est largement employée et distingue la gastrite superficielle (pas d'atrophie, infiltrat inflammatoire intercryptique) de la gastrite atrophique, légère, moyenne et sévère, où l'infiltrat est étendu à toute la hauteur de la muqueuse et l'atrophie progressivement croissante. La présence de polynucléaires (activité) et d'une métaplasie doit être signalée.

Les lésions élémentaires endoscopiques et histologiques sont le plus souvent regroupées actuellement selon le système de Sydney (décrit en 1990), qui permet une description par trois paramètres :

- gastrite aiguë, chronique ou spéciale, atteignant le fundus, l'antré ou les deux ;
- cause ;
- intensité des cinq lésions élémentaires (atrophie, inflammation, activité, métaplasie intestinale et présence d'*H pylori*).

Par exemple, gastrite chronique à prédominance antrale, due à *H pylori*, avec atrophie modérée, activité légère, sans métaplasie intestinale, ni atrophie fundique.

### ● Quelles sont les causes des gastrites chroniques ?

#### **Helicobacter pylori**

C'est de loin la cause la plus fréquente. La gastrite prédomine dans l'antré, l'inflammation est lymphoplasmocytaire (parfois folliculaire, notamment chez l'enfant et l'adulte jeune), avec des polynucléaires témoignant de son activité et des lésions épithéliales. L'évolution se fait vers l'atrophie antrale, l'apparition d'une métaplasie intestinale, et plus tardivement, vers une atrophie fundique. Des biopsies multiples, antrales et fundiques sont nécessaires pour le typage de la gastrite et la recherche du germe (qui se « déplace » vers le fundus avec l'évolution). Le traitement de l'infection à *H pylori* n'est actuellement indiqué qu'en cas d'ulcère associé ou de lymphome de MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) de bas grade. Il n'y a pas de preuve que l'éradication du germe soulage les symptômes dyspeptiques éventuels, ou réduise le risque de cancer gastrique.

#### **Gastrite atrophique auto-immune de type « A »**

C'est la lésion responsable de la maladie de Biermer, habituellement découverte à l'occasion d'une anémie macrocytaire. Elle atteint souvent les femmes et peut être associée à d'autres maladies auto-immunes (maladies thyroïdiennes et vitiligo sont les plus fréquentes). Cette gastrite auto-immune atteint exclusivement le fundus. L'atrophie est importante et l'infiltrat ne comporte pas de polynucléaires. Il y a habituellement des anticorps anticellules pariétales gastriques dans le sérum et une forte hypergastrinémie (secondaire à l'achlorhydrie). Une hyperplasie des cellules endocrines ECL est possible (et peut se compliquer de la survenue de tumeurs carcinoïdes). Le traitement de l'anémie repose sur l'administration intramusculaire d'hydroxocobalamine à vie. Il est nécessaire de surveiller endoscopiquement et histologiquement l'estomac en cas de dysplasie, d'adénome ou d'hyperplasie marquée des cellules

ECL associés. En leur absence, l'efficacité de la surveillance systématique pour la prévention de la survenue d'un cancer gastrique ou d'une tumeur carcinoïde est incertaine (cf chapitre « Tumeurs de l'estomac »).

#### **Gastrites par reflux biliaire**

Ces lésions sont principalement observées dans le moignon gastrique, après gastrectomie. Les lésions sont congestives, peu cellulaires. L'atrophie tardive et des lésions kystiques des glandes sont possibles. Le risque de cancer gastrique augmente à partir de 15 ans après la gastrectomie. L'efficacité de la surveillance endoscopique et histologique n'est pas formellement établie.

#### **Gastrites varioliformes lymphocytaires**

Ce sont des maladies rares, caractérisées histologiquement par un excès de lymphocytes intraépithéliaux, sans altération de l'épithélium de surface. Le fundus est toujours atteint et les lésions peuvent être très sévères (gros plis, érosions, nodules ombiliqués, liquide à jeun). Une perte gastrique de protéines est possible (œdèmes, hypoalbuminémie). La ou les causes en sont inconnues, mais un mécanisme immunoallergique est plausible. Les antisécrotoires (inhibiteurs de la pompe à protons [IPP]) sont efficaces sur les lésions et les symptômes, mais des rechutes sont fréquentes. D'autres traitements (cromoglycate disodique, corticothérapie) ont été proposés.

Des lésions de gastrite lymphocytaire ont été décrites dans la maladie coeliaque, la colite collagène et la colite lymphocytaire, après prise de ticlopidine, dans la maladie de Ménétrier et dans la gastrite à *H pylori*.

#### **Gastropathies à gros plis (ou hypertrophiques)**

Elles forment un ensemble hétérogène dont le point commun est l'épaississement des plis gastriques. Le premier problème est d'éliminer, avec certitude, la présence d'une tumeur, d'une linité gastrique (adénocarcinome infiltrant à cellules indépendantes) et de lymphomes gastriques essentiellement. Ceci doit être fait par les examens morphologiques : endoscopie avec biopsies multiples, et éventuellement, macrobiopsie à l'anse, échoendoscopie, et surveillance rapprochée en cas d'incertitude.

■ La **maladie de Ménétrier** est une maladie rare, de cause inconnue, caractérisée par un épaississement considérable de la muqueuse fundique, lié à une hyperplasie des cellules muqueuses fovéolaires, et une métaplasie mucipare, associés à des kystes glandulaires muqueux et sous-muqueux et à une hyperplasie irrégulière de la musculature muqueuse. La maladie de Ménétrier atteint essentiellement l'adulte d'âge moyen, plus

souvent les hommes, et semble favorisée par l'alcoolisme et le tabagisme chroniques. Elle peut être responsable de douleurs pseudo-ulcéreuses, d'une anémie microcytaire, et surtout d'une hypoprotidémie (œdèmes) par perte gastrique de protéines. L'endoscopie montre la présence de liquide abondant et visqueux à jeun et une hypertrophie considérable des plis fundiques (cérébriformes), alors que l'antré est normal. L'hypertrophie considérable de la couche muqueuse (et les dilatations kystiques de la base de la muqueuse quand elles existent) sont bien visibles en échoendoscopie. Le diagnostic est définitivement assuré par l'examen histologique d'une « macrobiopsie » endoscopique, faite à l'anse diathermique. Le traitement prolongé par antisécrotoires (IPP) assure habituellement la disparition des symptômes cliniques. On l'associe à l'éradication d'*H pylori* lorsqu'il est présent. Il est maintenant exceptionnel qu'une gastrectomie soit nécessaire. À long terme, un adénocarcinome peut se développer, ce qui justifie probablement une surveillance endoscopique et histologique régulière.

■ Une hypertrophie des plis muqueux du fundus est constante dans le **syndrome de Zollinger et Ellison** (cf chapitre « Ulcères gastroduodénaux »).

■ Des gros plis gastriques peuvent être observés dans la gastrite varioliforme lymphocytaire (cf supra), la gastrite à *H pylori* (notamment en cas d'ulcère duodéal associé), les gastrites infectieuses, les gastrites chimiques (alcool), les gastrites granulomateuses et les gastrites à éosinophiles (cf infra), la polypose fundique glandulokystique et le syndrome de Cronkhite-Canada.

## GASTRITES GRANULOMATEUSES

Elles sont rares, atteignent surtout l'antré et peuvent être responsables d'une sténose. Les principales causes sont la maladie de Crohn, la sarcoïdose, la tuberculose, la syphilis, l'anisakiase et les réactions à des corps étrangers.

On peut en rapprocher la gastrite à éosinophiles, qui peut être isolée ou s'intégrer dans le cadre de la gastroentérite à éosinophiles.

#### **Erreurs à éviter**

✓ **Donner au malade un diagnostic de gastrite sans avoir fait de biopsie.**

✓ **Croire que l'infection à *H pylori* est responsable de symptômes, en l'absence d'ulcère.**

✓ **Croire que toutes les gastropathies à gros plis sont des maladies de Ménétrier. La linité gastrique est beaucoup plus fréquente.**

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Gastrites. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0480, 1998, 2 p*

# TUMEURS DE L'ESTOMAC

A PARIENTE

**D**evant toute symptomatologie pseudo-ulcéreuse après 50 ans ou en cas de symptômes persistants, il faut impérativement demander une endoscopie.

© Elsevier, Paris.

## CANCERS DE L'ESTOMAC

### ● **Épidémiologie, étiologie**

Bien que son incidence diminue, le cancer de l'estomac représente 5 % des cancers en France avec environ 9 000 cas par an.

La maladie est rare avant 50 ans (5 %) et est deux à trois fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

Les adénocarcinomes, qui représentent la grande majorité des cas, se développent sur une gastrite atrophique dont la cause la plus fréquente est l'infection à *Helicobacter pylori*. L'ulcère gastrique bénin (parce qu'il complique une gastrite chronique) doit être, même si le risque est faible, également considéré comme une lésion précancéreuse, comme le moignon gastrique des opérés pour ulcère après 15 ans d'évolution, la gastrite fundique auto-immune de la maladie de Biermer, la gastrite de Ménétrier et les adénomes gastriques.

Une prédisposition familiale est possible.

Le sel, les aliments fumés, le tabac et l'alcool pourraient augmenter le risque, alors que la consommation de fruits riches en vitamine C et de légumes le diminuent.

### ● **Anatomie pathologique**

Les différents types de tumeurs gastriques sont énumérés dans le *tableau I*.

Les adénocarcinomes représentent plus de 90 % des cancers de l'estomac. On distingue le type intestinal (le plus fréquent, dérivé d'une métaplasie intestinale de la muqueuse) et le type diffus (à cellules isolées en « bague à chaton », correspondant à l'aspect macroscopique de linité). L'extension est principalement ganglionnaire et métastatique (foie, péritoine, ovaires, poumons surtout) (*tableau II*).

Le cancer superficiel (10 % des cas en France) est limité à la muqueuse ou à la sous-muqueuse. Il peut

**Tableau I. – Types histologiques des tumeurs gastriques.**

		Fréquentes	Rares	Exceptionnelles
Tumeurs épithéliales	Bénignes	Polype hyperplasique Polype glandulokystique	Adénome	
	Malignes	Adénocarcinome : - intestinal - diffus	Carcinome épidermoïde Adénoacanthome	
Tumeurs endocrines			Carcinoïdes	
Tumeurs conjonctives	Bénignes	Léiomyome	Tumeur stromale bénigne Schwannome Neurofibrome Angiome	Lipome
	Malignes	Léiomyosarcome Tumeur stromale maligne	Schwannome malin	Sarcome de Kaposi Tumeur glomique
Lymphomes		Lymphome malin (MALT)		

MALT : mucosa-associated lymphoid tissue.

**Tableau II. – Classification TNM (tumeurs, nodes, métastases) des adénocarcinomes gastriques.**

#### **Tumeur (T)**

T1 : tumeur envahissant le chorion ou la sous-muqueuse

T2 : tumeur envahissant la musculature ou la sous-séreuse

T3 : tumeur pénétrant la séreuse

T4 : tumeur envahissant les organes contigus

#### **Ganglions (N)**

N0 : pas d'envahissement ganglionnaire

N1 : envahissement des ganglions périgastriques à moins de 3 cm de la tumeur

N2 : envahissement des ganglions à plus de 3 cm de la tumeur et/ou le long des vaisseaux hépatiques, spléniques ou coeliaques

N3 : envahissement de ganglions plus lointains (par exemple lombosacrés)

#### **Métastases (M)**

M0 : pas de métastase

M1 : métastases à distance

N : node (ganglion).

être polypoïde, plan, ulcéré (le plus souvent) ou non, ou seulement présent sur les berges d'une ulcération d'allure bénigne. Même en présence d'une extension ganglionnaire (15 % des cas), il a un bien meilleur pronostic que les cancers invasifs habituels.

### ● Adénocarcinomes gastriques

#### Quand penser à un adénocarcinome gastrique ?

Les douleurs peuvent être pseudo-ulcéreuses ou plus atypiques, avec parfois une irradiation postérieure. Des troubles dyspeptiques sont fréquents. Des vomissements traduisent habituellement une sténose antropylorique, une dysphagie ou un cancer sous-cardial.

Une anémie microcytaire est plus fréquente qu'une hémorragie digestive macroscopique (hématémèse ou méléna), parfois déclenchée par la prise d'anti-inflammatoires ou d'anticoagulants.

Une altération générale (anorexie, amaigrissement) est fréquente.

Enfin, des métastases (ganglions sus-claviculaires, métastases hépatiques, carcinose péritonéale) ou un syndrome paranéoplasique (thrombophlébites, acanthosis nigricans notamment) sont possibles.

Une perforation est rarement révélatrice (il est nécessaire de toujours exciser les berges d'un ulcère gastrique perforé lorsqu'on le traite par suture simple).

Dans la majorité des cas, le diagnostic est tardif.

L'examen physique est souvent normal mais peut montrer une masse épigastrique ou des métastases.

Un dépistage endoscopique et histologique doit être proposé aux malades ayant eu une gastrectomie il y a plus de 15 ans, atteints de gastrite atrophique, d'ulcère gastrique bénin, d'adénome gastrique et de maladie de Ménétrier. Le rythme du dépistage n'est pas consensuel.

#### Diagnostic

Le diagnostic est endoscopique et histologique.

En cas de douleurs épigastriques ou de dyspepsies isolées, l'endoscopie est toujours nécessaire après 50 ans ou en cas de symptômes persistants. L'endoscopie montre la lésion, associant, à un degré variable, végétation, ulcération et infiltration. Le diagnostic peut être plus difficile en cas de linite (le segment d'estomac, infiltré, ne se laisse pas distendre) et surtout de cancer superficiel, souvent pseudo-ulcéreux. **Les biopsies doivent être multiples (plus de six) et bien dirigées.** Elles doivent être répétées si elles sont négatives lorsque la lésion était d'emblée inquiétante, et **systématiquement après 6-8 semaines de traitement de tout ulcère gastrique** (même en cas de cancer, l'ulcération peut cicatriser sous antisécrétoires).

#### Inventaire d'extension

Il nécessite habituellement, outre l'examen clinique, une radiographie de thorax de face et de profil, une échographie et/ou un scanner abdominal.

**L'échoendoscopie permet d'affiner le bilan de l'extension** en profondeur et de l'extension ganglionnaire. Elle est intéressante dans les cancers

superficiels (rares) où l'on veut réaliser un traitement purement endoscopique (exceptionnel), mais aussi dans les cancers banals, lorsque les examens susdits n'ont pas montré de métastases. Ainsi, si la tumeur ne dépasse pas la musculature, le risque d'extension ganglionnaire est de 25 %, alors qu'il passe à 70 % en cas d'extension sous-séreuse.

#### Traitement

**Le seul traitement curatif est la chirurgie d'exérèse.** On a recours à la **gastrectomie totale** dans la majorité des cas. La gastrectomie distale n'est possible qu'en cas de cancer antropylorique mais ne permet pas un curage ganglionnaire aussi étendu. La gastrectomie peut être étendue aux organes de voisinage (rate principalement). Le curage ganglionnaire doit être étendu en cas d'atteinte des ganglions situés à proximité de la tumeur ou systématiquement pour certains. Cependant, la mortalité postopératoire double de 6 à 12 % en cas de curage étendu. Le type du curage ganglionnaire doit être soigneusement décrit dans le compte rendu opératoire et anatomopathologique.

Une dérivation palliative est parfois seule possible.

Un **traitement endoscopique** est discuté en cas de petit cancer intramuqueux (échoendoscopie indispensable), surtout en cas de contre-indication opératoire.

La **chimiothérapie** (ou la radiochimiothérapie) adjuvante et néoadjuvante semble utile mais ne devrait pas être administrée en dehors d'essais cliniques. En cas de tumeur métastatique, si l'état général le permet, la chimiothérapie peut améliorer la survie dont la médiane ne dépasse cependant pas 9 mois.

#### Quel pronostic ?

Après gastrectomie à visée curative, la survie à 5 ans est de l'ordre de 65 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire, de 40 % en cas d'atteinte de ganglions proximaux isolés et de 20 % en cas d'atteinte des ganglions distaux.

En cas de cancer superficiel, la survie à 5 ans est de 75 %.

#### Comment surveiller après l'exérèse ?

La surveillance vise à **prévenir** et à **dépister les complications** de la gastrectomie (cf chapitre « Complications de la chirurgie gastrique »).

L'intérêt d'une surveillance systématique (radiographie pulmonaire, échographie ou scanner abdominal, dosage de l'antigène CA 19.9) n'est pas établi : elle pourrait diagnostiquer plus tôt les récurrences, sans cependant améliorer le pronostic.

En cas de gastrectomie partielle à visée curative, la surveillance endoscopique du moignon avec des biopsies systématiques est nécessaire.

Dans les cas exceptionnels de cancers intramuqueux traités endoscopiquement, l'éradication de l'infection à *H pylori* pourrait diminuer le risque d'apparition de nouvelles lésions néoplasiques.

### ● Lymphomes gastriques

L'estomac est le site le plus fréquent des lymphomes extraganglionnaires. Le lymphome B dérive du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT [*mucosa-associated lymphoid tissue*]). **L'infection à *H pylori* est presque toujours associée (dans plus de 95 % des cas) aux lymphomes gastriques** qui représentent 5 % des tumeurs malignes gastriques.

La maladie est habituellement découverte à l'occasion de troubles dyspeptiques ou de douleurs pseudo-ulcéreuses, rarement à l'occasion d'une complication (hémorragie digestive, perforation), parfois d'une anémie, exceptionnellement lors du bilan d'extension d'un lymphome, ou d'une altération générale. Elle atteint toutes les tranches d'âge.

L'**aspect endoscopique** est variable, associant diversement érythème, ulcérations et plis infiltrés. Les biopsies doivent être nombreuses, intéresser la zone malade et les zones macroscopiquement saines, être fixées dans le formol et lues par un pathologiste averti. Outre le diagnostic de lymphome, l'examen histologique précise le type cellulaire, le grade de malignité et la présence d'une infection à *H pylori*, et est complété par la recherche d'une population lymphocytaire monoclonale.

L'**inventaire d'extension** comporte scanner thoracoabdominal, échoendoscopie gastrique, iléocoloscopie, transit du grêle, examen oto-rhino-laryngologique détaillé et biopsie médullaire (étude du liquide céphalorachidien et biopsie hépatique en cas de lymphome de haut grade).

**Le traitement ne doit être entrepris qu'après discussion en milieu spécialisé, et souvent dans le cadre de protocoles thérapeutiques.**

Schématiquement, dans les lymphomes superficiels de faible malignité et superficiels, on commence par éradiquer l'infection à *H pylori* qui pourrait, à elle seule, permettre la guérison. Une surveillance très rigoureuse et prolongée (essentiellement endoscopique avec biopsies multiples) est nécessaire. En cas de persistance de lésions lymphomateuses locales, une gastrectomie ou une irradiation sont proposées.

En cas de lymphome étendu et/ou de haut grade de malignité, la chimiothérapie est la base du traitement, associée ou non à la chirurgie d'exérèse.

## TUMEURS CARCINOÏDES

Il s'agit principalement (80 % des cas) de **tumeurs développées à partir de cellules endocrines gastriques, les cellules ECL (*entero-chromaffin-like*)**, qui compliquent essentiellement les gastrites atrophiques fundiques avec achlorhydrie, ce qui, avec le risque d'adénocarcinome, pourrait justifier la surveillance endoscopique de ces dernières.



Les tumeurs sont souvent multiples, petites, et sont associées à une hyperplasie diffuse des cellules ECL (c'est l'hypergastrinémie chronique secondaire à l'achlorhydrie qui en est responsable). Elles sont **habituellement asymptomatiques** et diagnostiquées par l'endoscopie et l'examen des biopsies complété d'immunohistochimie. Le risque de métastases est très bas, la mortalité spontanée quasi nulle.

Le **traitement** doit être défini en milieu spécialisé : on peut ne rien faire (sujet âgé), détruire endoscopiquement les petites lésions ou exciser chirurgicalement les lésions de plus d'1 cm en réduisant au maximum les indications de la gastrectomie totale. L'antrectomie (qui supprime l'hypergastrinémie et pourrait faire ainsi régresser les lésions tumorales fundiques) est en cours d'évaluation.

À l'inverse, les très rares tumeurs carcinoïdes survenant en l'absence de gastrite chronique sont agressives, souvent uniques, plus grosses, donnent des métastases dans plus d'un cas sur deux et justifient un traitement identique à celui des adénocarcinomes gastriques.

Enfin, des tumeurs carcinoïdes gastriques peuvent être observées chez les malades atteints de syndrome de Zollinger et Ellison, en général atteints de néoplasie endocrine multiple de type I. Elles sont exceptionnelles.

## TUMEURS ÉPITHÉLIALES BÉNIGNES

Elles sont le plus souvent **asymptomatiques** ou bien responsables d'une anémie par saignement, exceptionnellement de douleurs ou de vomissements (prolapsus d'un gros polype antral à travers le pylore). Il en existe trois types :

– les **polypes glandulokystiques** : ils sont très fréquents et habituellement petits, multiples et fundiques, toujours bénins. Ils peuvent (exceptionnellement) être associés à une polypose adénomateuse colique familiale ;

– les **polypes hyperplasiques** : ils sont petits, congestifs, antraux ou fundiques, et associés à une gastrite chronique. Ils peuvent disparaître après éradication d'*H. pylori*. Ils sont respectés ou enlevés par voie endoscopique quand ils sont plus gros et responsables de saignement ;

– les **adénomes** : ils sont rares et compliquent une gastrite chronique. Ils ont un risque élevé de dégénérescence. Ils doivent être enlevés et/ou détruits en totalité, habituellement par voie endoscopique. Une surveillance endoscopique-histologique au long cours est nécessaire.

## TUMEURS CONJONCTIVES

Leur classification est présentée dans le *tableau III*.

Elles sont généralement **asymptomatiques** ou bien découvertes à l'occasion d'une hémorragie digestive ou d'une anémie. En endoscopie, la muqueuse gastrique normale recouvre la totalité de la lésion (ulcération éventuelle mise à part). L'échoendoscopie est souvent plus utile au diagnostic que les biopsies endoscopiques, sauf si la lésion est ulcérée.

– Les **lipomes** sont le plus souvent antraux, toujours bénins, un peu jaunâtres et caractérisiquement hyperéchogènes homogènes en échoendoscopie. Ils sont habituellement laissés en place sans surveillance.

– Les **léiomyomes** et les **schwannomes** sont généralement plus gros (3-10 cm) et s'ulcèrent souvent. L'échoendoscopie peut montrer le

rattachement des léiomyomes à la couche musculuse. Le développement extragastrique peut être important. Le diagnostic de malignité (léiomyosarcomes, schwannosarcomes) peut être difficile, même à l'examen histologique. La taille de la tumeur, la présence de zones nécrotiques et l'index mitotique sont les critères principaux. Le traitement est chirurgical pour les tumeurs supérieures à 2 cm.

– Les **tumeurs stromales** regroupent des tumeurs conjonctives de phénotype inclassable, ressemblant macroscopiquement aux léiomyomes, de diagnostic histologique, et dont la malignité est possible.

– Les **tumeurs sous-muqueuses** doivent être différenciées (l'échoendoscopie est ici très utile) des compressions et envahissements extrinsèques de l'estomac et des pseudotumeurs (varices localisées, pancréas aberrant, duplication gastrique).

**Tableau III. – Classification des tumeurs conjonctives du tube digestif (d'après Bedossa et Martin).**

Tumeurs	Bénigne	Maligne
<i>Conjonctives différenciées</i> <i>Tissu vasculaire</i>	<i>Lymphangiome</i> <i>Angiome</i> <i>Tumeur glomique</i> <i>Angiomyome</i> <i>Hémangiopéricytome</i>	
<i>Tissu adipeux</i>	<i>Lipome</i>	<i>Liposarcome</i>
<i>Tissu conjonctif commun</i>	<i>Fibrome</i>	<i>Fibrosarcome</i>
<i>Tissu musculaire lisse</i>	<i>Léiomyome</i>	<i>Léiomyosarcome</i>
<i>Tissu nerveux</i>	<i>Schwannome</i> <i>Neurofibrome</i> <i>Tumeur à cellules granuleuses</i> <i>(Abrikossoff)</i> <i>Paragangliome</i> <i>Ganglioneurome</i>	<i>Schwannome malin</i>
<i>Stromales ou indifférenciées</i>	<i>Cellules fusiformes</i> <i>Cellules rondes (ou épithélioïdes)</i> <i>Cellularité mixte</i>	
<i>Pseudotumeurs</i>	<i>Polype fibro-inflammatoire</i> <i>Granulome éosinophile</i> <i>Névrome</i>	

### Erreurs à éviter

- ✓ **Ne pas faire d'endoscopie devant des symptômes après 50 ans ou en cas de symptômes persistants à tout âge.**
- ✓ **Ne pas faire contrôler la cicatrisation et réaliser de nouvelles biopsies de principe sur la cicatrice en cas d'ulcère gastrique (même s'il était survenu sous anti-inflammatoires non stéroïdiens).**
- ✓ **Ne pas faire d'endoscopie de dépistage à un malade gastrectomisé depuis plus de 15 ans.**
- ✓ **Oublier de supplémenter en vitamine B<sub>12</sub>, folates, fer et extraits pancréatiques après une gastrectomie totale.**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Tumeurs de l'estomac. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0485, 1998, 4 p

R É F É R E N C E S

---

[1] Bedossa P, Martin M. Quoi de nouveau sur les tumeurs conjonctives du tube digestif ? *Ann Pathol* 1994 ; 14 : 350-356

---

[2] Cauvin JM, Nousbaum JB, Gouérou H. Le cancer superficiel de l'estomac à l'aube du XXI<sup>e</sup> siècle. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 3-5

---

[3] Elias D. Vers une standardisation des procédures chirurgicales et anatomopathologiques d'étude des ganglions au cours des gastrectomies pour cancer. *Hepato-Gastro* 1997 ; 4 : 407-415

---

[4] Tumeurs gastriques (suite d'articles). *Rev Prat* 1997 ; 47 : 831-875

# ULCÈRES GASTRODUODÉNAUX

A PARIENTE

**L'**endoscopie est l'examen de choix sauf en cas de suspicion de perforation. Le traitement repose sur les antisécrétoires, associés au traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. Une endoscopie de contrôle reste nécessaire, en cas d'ulcère gastrique, pour ne pas laisser passer un cancer.

© Elsevier, Paris.

## QUAND PENSER À UN ULCÈRE GASTRODUODÉNAL ?

### ● Douleurs

Elles sont présentes dans un tiers des cas : il s'agit de crampes épigastriques succédant au repas après un intervalle libre (rythmées), calmées par les aliments ou les antiacides, et se répétant quotidiennement pendant quelques jours ou quelques semaines (périodiques). Des douleurs de type (brûlure, distension), de siège (hypocondres, dos), d'horaires différents, ou dénuées de périodicité sont aussi fréquentes. Les douleurs peuvent totalement manquer, notamment chez les personnes âgées ou après prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

### ● Complications

Elles peuvent émailler l'évolution d'une maladie ulcéreuse déjà connue, ou bien révéler la maladie.

#### Hémorragies

Elles se révèlent (10 %) par une hématomèse, un méléna, un choc hémorragique ou une anémie microcytaire. Elles sont favorisées par la prise d'aspirine et d'AINS, et par les médicaments modifiant l'hémostase (anticoagulants, ticlopidine). Elles imposent l'hospitalisation immédiate.

#### Perforations

Elles sont également favorisées par l'aspirine et les AINS. Elles se manifestent par une douleur brutale, épigastrique ou plus diffuse, parfois de siège trompeur (fosse iliaque droite), une intolérance gastrique, un arrêt du transit, parfois un choc. Il n'y a pas de fièvre au début. À l'examen, il y a une défense ou une contracture à prédominance épigastrique. L'abolition de la matité préhépatique

(pneumopéritoine) est inconstante. La sévérité du tableau clinique impose l'hospitalisation. Les clichés d'abdomen sans préparation montrent le plus souvent un pneumopéritoine. Des perforations bouchées (qui peuvent être responsables d'abcès sous-phréniques) sont également possibles. Des perforations dans des organes de voisinage (voies biliaires, côlon) sont exceptionnelles.

#### Sténoses

Elles compliquent les ulcères pyloriques et bulbaires. Elles se traduisent par des douleurs tardives, calmées par des vomissements qui peuvent être abondants, responsables de déshydratation et d' alcalose hypokaliémique. L'examen peut montrer un clapotage épigastrique à jeun.

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UN ULCÈRE GASTRODUODÉNAL ?

Sauf suspicion de perforation, l'**endoscopie** est l'examen de choix. Devant des douleurs épigastriques, elle est impérative en cas de symptômes récents, d'altération générale, d'anémie, d'âge supérieur à 50 ans. Elle doit garder des indications larges.

En l'absence de prise d'AINS, l'infection par *H pylori* étant quasi constante en cas de maladie ulcéreuse et d'adénocarcinome, on a récemment proposé de ne faire d'endoscopie que si la sérologie d'*H pylori* était positive.

Cependant, l'endoscopie a également l'avantage de permettre d'autres diagnostics (hernie hiatale, œsophagite, tumeurs bénignes, tumeurs malignes plus rares [lymphomes], gastrites). Elle est donc incontournable dès que les douleurs persistent ou se reproduisent.

L'endoscopie montre l'ulcère, précise son siège, sa forme, sa taille, son caractère creusant ou non, son nombre, son caractère hémorragique ou non, l'aspect du plissement au contact de l'ulcère. Elle permet de rechercher des lésions associées (sténose, œsophagite), et de réaliser des biopsies (dix biopsies sur les berges et le fond de l'ulcère en cas d'ulcère gastrique et de sténose, et des biopsies antrales et fundiques pour rechercher une gastrite et *H pylori*). La sensibilité de l'endoscopie n'est cependant pas parfaite, surtout si l'examen est mal toléré. Le diagnostic endoscopique de bénignité d'un ulcère gastrique est erroné une fois sur dix environ.

En cas d'hémorragie, après correction d'éventuels troubles hémodynamiques, l'endoscopie permet de montrer l'ulcère en cause et de rechercher la présence de stigmates de risques de persistance ou de récurrence de l'hémorragie : saignement en jet, vaisseau visible, caillot adhérent. Elle permet également un traitement endoscopique (injection de sérum adrénaliné, thermocoagulation, clips) qui permet l'hémostase et réduit le risque de récurrence hémorragique.

En cas de suspicion de perforation, l'endoscopie est contre-indiquée.

Un **examen radiologique** n'est utile qu'en cas de contre-indication majeure (par exemple : insuffisance respiratoire sévère) ou de refus. Ses performances diagnostiques sont cependant beaucoup moins bonnes que celles de l'endoscopie.

## COMMENT TRAITER UN ULCÈRE GASTRODUODÉNAL NON COMPLIQUÉ ?

**Aucun régime n'est nécessaire.** Le tabac doit être arrêté (bien qu'il n'empêche pas actuellement la cicatrisation, il est responsable de la surmortalité des

ulcéreux par rapport à la population générale). Les anti-inflammatoires doivent être arrêtés, sauf indication majeure (exceptionnelle).

Les **inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** sont actuellement le traitement le plus efficace de la poussée ulcéreuse, à la dose de 20 mg/j (oméprazole), 30 mg/j (lansoprazole) ou 40 mg/j (pantoprazole), pendant 4 semaines (ulcère duodéal) ou 4 à 6 semaines (ulcère gastrique). Les douleurs diminuent rapidement et disparaissent habituellement en moins de 2 semaines. Le traitement conjoint de l'infection à *H pylori* améliore encore les taux de cicatrisation obtenus par les IPP (de l'ordre de 90 % après 4 à 6 semaines en cas respectivement d'ulcère duodéal ou gastrique) et prévient les récurrences (cf infra).

Une **endoscopie de contrôle** reste nécessaire en cas d'ulcère gastrique, pour ne pas laisser passer un cancer. Une dizaine de biopsies est à nouveau nécessaire, même si l'ulcère a totalement cicatrisé. En cas d'ulcère duodéal, elle n'est qu'exceptionnellement nécessaire (persistance des symptômes, nécessité de certitude de la cicatrisation avant de reprendre un traitement par antivitamines K ou ticlopidine par exemple).

### COMMENT PRÉVENIR LES RECHUTES DE LA MALADIE ULCÉREUSE ?

Après la cicatrisation d'un ulcère par les antisécrétoires, le risque de récurrence est supérieur à 70 % à 1 an, sauf si la première poussée ulcéreuse est survenue sous aspirine ou AINS où il est sans doute beaucoup plus faible. Le risque spontané de complications n'est pas négligeable et peut être évalué à environ 1 % pour les perforations et 10 % pour les hémorragies.

L'**éradication d'*H pylori*** est obtenue, dans deux tiers à trois quarts des cas, par l'**association d'un antisécrétoire (IPP à double plutôt que simple dose) et de deux antibiotiques** (amoxicilline 2 g/j et clarithromycine 1 g/j ; en cas d'allergie à la pénicilline, clarithromycine 1 g/j ou tétracycline et métronidazole 1 g/j pendant 7 jours). En dehors d'une résistance « primaire » d'*H pylori* aux antibiotiques (actuellement 30 % pour le métronidazole et 10-20 % pour la clarithromycine), le principal facteur d'échec du traitement est sa prise incomplète. L'importance de la prise très soignée des médicaments doit être expliquée, ainsi que les effets indésirables mineurs que le malade doit essayer de supporter.

L'efficacité du traitement peut être contrôlée au moins 1 mois après l'arrêt de tout traitement antibiotique ou antisécrétoire, le moyen le plus simple étant le test respiratoire à l'urée 13 C (qui n'est toujours pas à la nomenclature). Sinon, il faut refaire une endoscopie avec des biopsies multiples antrales et fundiques. Ce contrôle est indispensable en cas d'ulcère compliqué, ou de facteur de risque en cas de récurrence ulcéreuse (traitement anticoagulant, terrain précaire).

Si l'éradication n'a pas été obtenue, il faut soit faire un nouvel essai empirique (remplacement de la clarithromycine par la métronidazole) ou guidé par

l'antibiogramme obtenu, soit laisser le malade sous traitement antisécrétoire au long cours.

Le **traitement antisécrétoire au long cours réduit le risque de récurrence ulcéreuse de 80 %**, et supprime presque le risque de complication, mais il n'est que suspensif. Il comporte la prise quotidienne d'un anti-H<sub>2</sub> ou d'un IPP à demi-dose, qui n'a que de très exceptionnels effets secondaires et interactions médicamenteuses.

En cas de récurrence sous traitement, si l'éradication d'*H pylori* est impossible, on peut soit passer à dose pleine d'anti-H<sub>2</sub>, soit donner un IPP à demi-dose à la place d'un anti-H<sub>2</sub>, soit donner un IPP à pleine dose si l'IPP à demi-dose a été en échec. L'observance du traitement doit être soutenue, et il faut rechercher une prise cachée d'AINS et un syndrome de Zollinger et Ellison (SZE).

Le **traitement chirurgical** n'a quasiment plus de place dans la prévention des rechutes ulcéreuses.

## CAS PARTICULIERS

### ● Traitement des complications

#### Perforations

La méthode de Taylor (aspiration gastrique continue, antisécrétoires, antibiotiques) est applicable si la perforation est vue tôt et bien tolérée. Sinon, la chirurgie est nécessaire, qui comporte la suture de l'ulcère (et son exérèse en cas d'ulcère gastrique, avec examen histopathologique) et le lavage péritonéal. Ce traitement peut être fait sous coelioscopie. Après la phase aiguë, un traitement d'éradication d'*H pylori* doit être administré, et son efficacité contrôlée.

#### Hémorragies

Le traitement doit être mené en milieu de soins intensifs médicochirurgical. Après rétablissement de l'hémodynamique si nécessaire, l'endoscopie permet un traitement en cas de présence de stigmates de risque de récurrence (injection d'adrénaline diluée, thermocoagulation, pose de clips), qui réduit (sans le supprimer) le risque de récurrence. Un traitement antisécrétoire est associé. L'indication d'une suture chirurgicale dépend du terrain, des caractéristiques de l'ulcère et de l'efficacité du traitement endoscopique. Après la phase aiguë, un traitement d'éradication d'*H pylori* doit être administré, et son efficacité contrôlée.

#### Sténoses pyloroduodénales

Le traitement comporte aspiration, rééquilibration hydroélectrolytique (correction de l'insuffisance rénale et de l'alcalose hypokaliémique) et antisécrétoires. Si la sténose est serrée et ne s'amende pas avec le traitement antiulcéreux, elle doit être traitée par dilatation endoscopique (peu de complications mais taux de récurrence élevé) ou chirurgicalement. Après la phase aiguë, un traitement d'éradication d'*H pylori* doit être administré, et son efficacité contrôlée.

### Ulcères duodénaux *Helicobacter pylori* négatifs

En cas d'ulcère (et spécialement de récurrence ulcéreuse) *H pylori* négatif, il faut se méfier de la prise cachée (volontairement ou non) d'aspirine ou d'AINS, de l'existence d'un syndrome de Zollinger et Ellison (cf infra), et d'une recherche imparfaite d'*H pylori* (biopsies insuffisantes, oubli des biopsies fundiques, bacilles peu nombreux échappant au premier examen). On peut compléter la recherche d'*H pylori* par un test respiratoire à l'urée marquée (bientôt disponible) et une sérologie. En l'absence de ces facteurs favorisants, on trouve souvent des antécédents ulcéreux familiaux, un tabagisme important, une hypersécrétion acide basale et stimulée, une vidange gastrique rapide. La réduction du tabagisme et un traitement antisécrétoire au long cours sont nécessaires.

### Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'aspirine et les AINS augmentent le risque d'ulcère gastrique et duodéal, et surtout le risque de complications (dont la majorité survient dès le début du traitement).

Un antécédent ulcéreux reste une contre-indication majeure à l'emploi de ces médicaments. Un antalgique non gastrotoxique (paracétamol par exemple) doit être recommandé.

En cas d'indication impérative (rhumatisme inflammatoire chronique, maladie coronaire par exemple), il faut vérifier par une endoscopie l'absence d'ulcère ouvert (qu'il faudrait traiter), et prescrire si possible avant (pour tester la tolérance) puis pendant toute la durée de la prise de l'aspirine ou des AINS, soit du misoprostol (Cytotec®) à la posologie de 400 à 800 mg/j, soit de l'oméprazole (20 mg/j). Le misoprostol protège contre les ulcères gastriques (dès 400 mg/j) et duodénaux (800 mg/j sont nécessaires) mais nécessite deux prises quotidiennes et peut entraîner douleurs abdominales et diarrhée. L'oméprazole protège sans doute mieux contre les ulcères duodénaux que gastriques. Dans tous les cas, la protection n'est jamais absolue.

### ● Syndrome de Zollinger et Ellison

Ce syndrome est dû à la sécrétion de gastrine par un gastrinome, de siège le plus souvent pancréatique ou duodéal, malin dans plus de 60 % des cas. C'est une maladie rare (incidence 0,5/million/an), atteignant plus souvent les hommes que les femmes. Dans un cas sur cinq, le SZE est la manifestation d'un syndrome de néoplasies endocrines multiples (NEM) de type I.

Le SZE doit être recherché en cas d'ulcère bulbaire particulier (association à une œsophagite ulcérée, ulcère postbulbaire ou multiple, duodénite intense associée, hypersécrétion gastrique suspectée en endoscopie, résistance au traitement ou récurrence fréquente et précoce, absence d'*H pylori*, complications), lorsqu'il existe une diarrhée ou des antécédents personnels ou familiaux d'endocrinopathie (hyperparathyroïdie, tumeur hypophysaire).

La **gastrinémie à jeun** est augmentée dans plus de 90 % des cas. Cette élévation n'est pas spécifique

(elle peut notamment être due à une gastrite fundique atrophique, une sténose duodénale, une insuffisance rénale, une résection étendue du grêle, à un traitement antisécrétoire [notamment IPP] au long cours, à l'infection à *H pylori*). La sécrétion gastrique acide basale (tubage) est augmentée. La gastrinémie et la sécrétion acide s'élèvent encore sous perfusion de sécrétine. Les stigmates biologiques d'une NEM de type I doivent être recherchés.

**La tumeur est recherchée par l'échographie et le scanner** (surtout efficaces pour la détection des métastases hépatiques), par l'échoendoscopie duodéno pancréatique (à condition d'un opérateur entraîné), par la scintigraphie des récepteurs de somatostatine (qui permet aussi la détection de métastases), et par le chirurgien (aidé de transillumination endoscopique). Aucune tumeur localisée (hyperplasie diffuse des cellules G pancréatiques) n'est souvent retrouvée en cas de NEM de type I.

Le **traitement** comporte le traitement de la tumeur et de ses complications. L'extirpation de la tumeur doit être faite quand elle est possible. En cas de tumeur métastatique, chimiothérapie et traitements locaux peuvent être utiles. Avant l'exérèse ou lorsqu'elle est impossible,

l'hypersécrétion gastrique acide est contrôlée par les IPP (à vie en cas de tumeur inextirpable), à une dose adaptée pour obtenir la rémission des symptômes et un débit acide basal inférieur à 10 mmol/h. La survie à 10 ans est supérieure à 60 %, mais tombe à moins de 15 % en cas de métastases hépatiques.

#### **Erreurs à éviter**

- ✓ **Prescrire aspirine ou AINS sans avoir recherché un antécédent ulcéreux.**
- ✓ **Oublier de rechercher un méléna.**
- ✓ **Ne pas rechercher *H pylori* en cas d'ulcère (faire une sérologie si les biopsies ont été omises).**
- ✓ **Ne pas essayer d'éradiquer *H pylori* en cas d'ulcère.**
- ✓ **Ne pas faire faire de biopsies multiples en cas d'ulcère gastrique.**
- ✓ **Omettre de contrôler la cicatrisation et de refaire des biopsies en cas d'ulcère gastrique.**
- ✓ **Ne pas contrôler l'éradication d'*H pylori* en cas d'ulcère compliqué.**
- ✓ **Ne pas prescrire de traitement antisécrétoire au long cours si *H pylori* n'a pu être éradiqué chez un sujet à risque ou ayant déjà eu une complication.**

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Ulcères gastroduodénaux. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0475, 1998, 3 p*

#### R É F É R E N C E S

[1] ANDEM. Anti-ulcéreux. Recommandations et références médicales. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 991-1008

[2] Conférence de consensus. Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure d'*Helicobacter pylori* (texte court). *Rev Prat Med Gen* 1995 ; 9 : 11-14

[3] Conférence de consensus. Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure d'*Helicobacter pylori* (texte intégral). *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : S1-S163

[4] Delchier JC. Quand et comment faut-il traiter l'infection à *Helicobacter pylori* ? *Concours Med* 1996 ; 118 : 2463-2469

[5] Lemaire V, Mignon M. Quels sont les facteurs prédictifs de l'évolution de l'ulcère gastroduodénal ? *Concours Med* 1995 ; 117 : 1931-1933

# ADÉNOMES COLORECTAUX

A PARIENTE

**L**es adénomes sont des tumeurs bénignes développées à partir des cellules mucipares de l'épithélium colique. Ils sont le précurseur habituel des adénocarcinomes colorectaux. Leur incidence augmente avec l'âge et le sexe masculin. Ils peuvent être pédiculés, sessiles ou plans. Rarement symptomatiques, ils sont dépistés par hasard (exploration de troubles fonctionnels intestinaux) ou dans un groupe à haut risque (antécédent familial, test Hémocult® positif principalement). La coloscopie permet leur diagnostic et leur traitement. Leur exérèse réduit la mortalité spécifique par cancer colorectal.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** adénome colorectal, adénocarcinome colorectal, test Hémocult®.

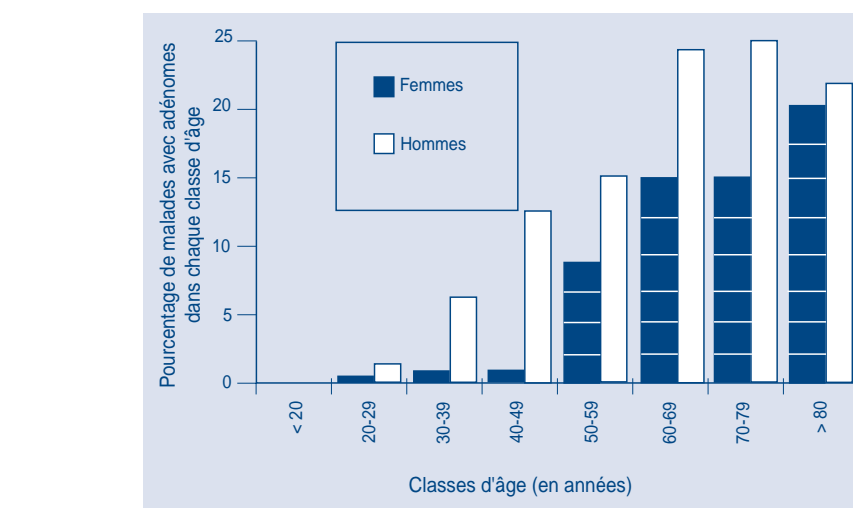
## INTRODUCTION

Les adénomes sont des tumeurs bénignes développées à partir des cellules mucipares de l'épithélium colique.

## ÉPIDÉMIOLOGIE ET PATHOLOGIE

La fréquence des adénomes augmente avec l'âge et le sexe masculin (fig 1). Ils sont exceptionnels avant l'âge de 20 ans, en dehors de la polypose adénomateuse familiale. En dehors du sexe et de l'âge, certains facteurs influent sur l'incidence des adénomes colorectaux. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, un traitement substitutif postménopausique diminuent leur incidence tandis que le tabagisme, l'acromégalie, et l'existence d'une urétérosigmoïdostomie (intervention de Coffey) l'augmentent. Les antécédents familiaux d'adénome ou de cancer colorectal augmentent le risque (cf infra).

Les adénomes sont souvent multiples (40 % des cas) ; ils sont très nombreux (plus de 100) dans la Polypose adénomateuse familiale (cf article Polypose et cancers familiaux colorectaux du traité Akos-Encyclopédie Pratique de Médecine de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale). Ils siègent plus souvent dans le côlon gauche (60 % des cas) que dans le droit. Un tiers seulement des adénomes mesure plus de 10 mm. On distingue les adénomes tubuleux (75 % des cas), les adénomes vilieux (5 % des cas) et les adénomes tubulovilieux. La dysplasie est estimée de bas ou de haut grade. Les risques de dysplasie de haut grade et de carcinome augmentent avec la taille de l'adénome (exceptionnels pour les adénomes de moins de 1 cm, 10 % entre 1 et 2 cm, 45 % au-delà de 2 cm) et l'existence d'un contingent vilieux. À partir des zones de dysplasie de haut grade, peut se développer un



1 Prévalence des polypes en fonction de l'âge (3 056 autopsies) (d'après Potet F, Brousse N, Soullard J. Precancerous lesions of colonic mucosa. Epidemiological study and histological analysis of polyps. Eur J Cancer 1978 ; Suppl 1 : 59-63).

cancer d'abord superficiel ou intramuqueux (ne dépassant pas la musculaire muqueuse, sans risque de métastase) puis invasif (franchissant la musculaire muqueuse puis envahissant le pied du polype) (fig 2).

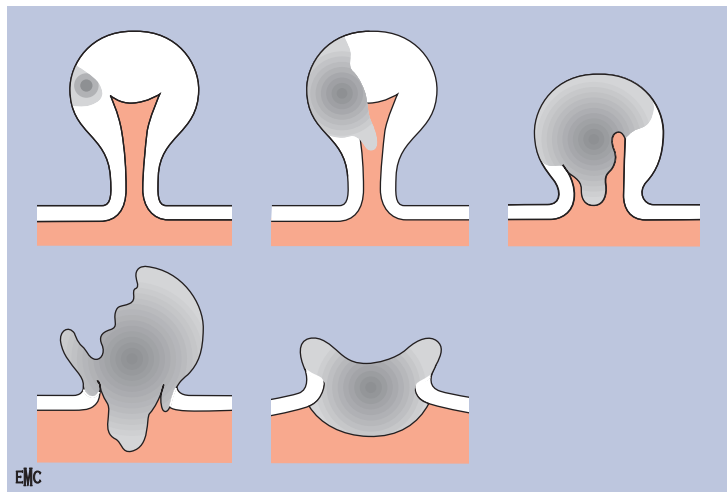
## MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'immense majorité des adénomes est asymptomatique. Les rectorragies sont d'autant plus fréquentes que l'adénome est plus gros et plus bas situé. L'émission de glaires, voire une diarrhée avec hypokaliémie sévère peuvent révéler de gros adénomes vilieux (atteignant habituellement des malades plus âgés et siégeant neuf fois sur dix dans le rectosigmoïde). Des septicémies et des endocardites à *Streptococcus bovis* ont souvent pour porte d'entrée un (gros) adénome ou un cancer colorectal.

## HISTOIRE NATURELLE

La filiation adénome-cancer est généralement acceptée : l'incidence des adénomes et des cancers varie parallèlement dans les différentes populations, la topographie lésionnelle est similaire, l'augmentation d'incidence liée à l'âge est décalée de 5 à 10 ans entre adénome et cancer (comme dans la polypose adénomateuse familiale), l'exérèse des adénomes prévient la survenue des cancers<sup>[5]</sup>, il existe des lésions de passage entre adénome et cancer, alors que les cancers sur muqueuse non adénomateuse restent très rares, et pourraient pour beaucoup dériver d'adénomes plans.

Cependant, seule une faible proportion des adénomes évolue vers un cancer : le risque, pour un adénome de 1 cm, est estimé à 8 % à 10 ans, et



2 Passage du polype au cancer (d'après Potet F et Bognel JC. Polypes du rectum et du côlon. In : Bernier JJ. Gastroentérologie. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1984 : 1045-1056).

25 % à 20 ans. Les petits adénomes (moins de 10 mm) peuvent aussi souvent rester stables ou régresser, que grossir<sup>[2]</sup>.

### DIAGNOSTIC

Le *toucher rectal* peut percevoir les adénomes les plus distaux, ou ramener du sang.

La *recherche de sang occulte dans les selles* utilisant le test Hémocult® n'a qu'une sensibilité de 40 à 50 % pour la détection des polypes de plus de 1 cm, utilisable donc en dépistage de masse, mais pas en diagnostic individuel (cf article Dépistage du cancer colorectal en 2001 du traité Akos-Encyclopédie Pratique de Médecine). Des tests plus sensibles perdent en spécificité. Des tests basés sur la détection d'anomalies génétiques dans les selles sont en cours de développement.

La *rectosigmoidoscopie* permet d'examiner 40 à 60 cm d'intestin (le rectum, une partie du sigmoïde et parfois le côlon gauche). Elle reste indiquée principalement en cas de rectorragies chez des personnes à faible risque de tumeur du côlon (par exemple avant 45 ans). Si elle découvre un ou plusieurs adénomes, une coloscopie est nécessaire pour ne pas méconnaître des lésions sus-jacentes<sup>[3]</sup>. Une rectosigmoidoscopie normale réduit de moitié le risque d'observer un adénome colique.

La *coloscopie* - au prix d'une préparation et d'une technique irréprochables - permet l'identification, l'ablation et la récupération des polypes, qui font l'objet d'un examen histopathologique systématique. Les polypes peuvent apparaître pédiculés, sessiles ou plans. Les polypes plans sont plus difficiles à reconnaître (l'application de colorants est utile). Ils représentent moins de 10 % des

adénomes, mais semblent plus souvent (et plus rapidement) sévèrement dysplasiques sans être exophytiques.

Cependant, même dans d'excellentes conditions, la coloscopie peut rater des lésions tumorales : environ un adénome de moins de 5 mm sur 4, et un adénome de 10 mm ou plus sur 20<sup>[4]</sup>.

La *coloscopie virtuelle* (colographie tomodensitométrique) est en cours de développement mais restera purement diagnostique.

### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il est surtout histopathologique, sur la (les) pièce(s) de résection endoscopique(s). Les principales causes de polypes non adénomateux sont les polypes hyperplasiques (qui peuvent cependant contenir un contingent adénomateux dans 10 à 15 % des cas), les polypes juvéniles (des hamartomes, surtout observés avant 15 ans), les polypes de Peutz-Jeghers, les pseudopolypes inflammatoires qui peuvent apparaître dans tous les types de colites, la colite kystique profonde, la pneumatose kystique intestinale, les polypes lymphoïdes bénins, les lipomes, les tumeurs carcinoïdes, les métastases (mélanomes), les tumeurs conjonctives et l'endométriase.

### TRAITEMENT

#### ● Polypectomie endoscopique

La polypectomie endoscopique est la technique de choix. En fonction du type, de la taille et de la forme du polype, on peut utiliser des pinces,

éventuellement « chaudes » pour les petits polypes, des anses pour les plus gros, en injectant sous la muqueuse une solution salée d'adrénaline pour rendre saillants les polypes sessiles ou plans (mucosectomie). Les principales complications sont les hémorragies (5 à 10 %), habituellement traitables par endoscopie (injection hémostatique, pose de clips), qui peuvent être retardées jusqu'au 10-15<sup>e</sup> jour (chute d'escarre), les perforations (1 %), qui nécessitent habituellement un traitement chirurgical immédiat, et le syndrome postpolypectomie (fièvre et douleurs locales) habituellement régressif sous antibiotiques.

Lorsque la taille et/ou la localisation du polype rendent son exérèse endoscopique impossible ou trop périlleuse, une colectomie segmentaire est indiquée, habituellement réalisable sous coelioscopie avec repérage endoscopique simultané.

#### ● Examen histopathologique

L'examen histopathologique de la totalité du (des) polype(s) enlevé(s) guide l'attitude ultérieure<sup>[1]</sup>.

En cas de petit adénome tubuleux, on peut attendre 5 ans pour la coloscopie de contrôle.

En cas d'adénome de plus de 1 cm, ou d'adénomes multiples, un contrôle à 3 ans est proposé.

Après résection d'un adénome sessile de plus de 2 cm, ou de plus de cinq adénomes, une coloscopie supplémentaire à court terme peut être indiquée pour vérifier l'absence de résidu tumoral.

En cas d'adénome contenant un foyer d'adénocarcinome :

- si l'adénocarcinome est intramuqueux, ne dépassant pas la musculaire muqueuse, le risque de métastase est nul et l'exérèse endoscopique est suffisante ;

- si l'adénocarcinome a franchi la musculaire muqueuse, le traitement endoscopique n'est suffisant que si toutes les conditions suivantes sont réunies : exérèse et examen histopathologique complet ; adénocarcinome bien ou moyennement différencié ; absence d'embolies lymphatiques ; marge de sécurité supérieure à 1 mm.

Un contrôle endoscopique précoce (3 mois) est nécessaire, puis à 3 ans. Si toutes les conditions ne sont pas remplies, le risque de résidu tumoral pariétal et/ou de métastase ganglionnaire n'est pas nul (10 à 25 %), et une colectomie doit être faite chaque fois que l'état du malade le permet.

#### ● Prévention des récurrences d'adénomes

La preuve qu'une modification diététique puisse modifier la récurrence d'adénomes n'a pas été apportée pour les fibres ni pour les antioxydants ; une supplémentation en calcium pourrait être utile. On attend pour bientôt les premiers résultats des études d'intervention utilisant l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Alexandre Pariente : Praticien hospitalier, ancien chef de clinique-assistant,  
unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Adénomes colorectaux.  
*Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0520, 2002, 3 p*

#### R É F É R E N C E S

[1] ANDEM. Endoscopies digestives basses. Recommandations et références médicales. *Gastroentérol Clin Biol* 1996 ; 20 : 881-896

[2] Hofstad B, Vaten M, Andersen SN, Huitfeldt HS, Rognum T, Larsen S et al. Growth of colorectal polyps: redetection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. *Gut* 1996 ; 39 : 449-456

[3] Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 169-174

[4] Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 24-28

[5] Winaver SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The national polyp study workgroup. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1977-1983



# CANCER DU CÔLON

C TOURNIGAND, F CARBONNEL

**L**e cancer du côlon fait partie des cancers les plus fréquents. Des avancées importantes ont eu lieu ces dernières années, aussi bien dans le domaine fondamental (carcinogénèse) qu'en pratique clinique grâce aux progrès de la chirurgie et de la chimiothérapie. Une mise au point de l'état actuel des connaissances est exposée.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** cancer du côlon, polype, dépistage du cancer du côlon, métastases, chimiothérapie.

## INTRODUCTION

En France, le cancer colorectal est le cancer le plus fréquent dans l'ensemble de la population. On estime à 33 500 le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal par an, dont 22 000 cas environ de cancers du côlon [9]. L'incidence augmente régulièrement mais de façon modérée (3 à 5 % par an). Il existe une prédominance masculine, mais qui est cependant moins marquée que pour le cancer du rectum. La fréquence augmente régulièrement avec l'âge, l'âge moyen au moment du diagnostic étant de 70 ans environ. La majorité des cancers du côlon se développent à partir d'un polype adénomateux. La survie relative (décès dus au cancer) des patients atteints de cancers colorectaux est de 53 % à 5 ans, tous stades confondus. Pendant les deux dernières décennies, le pronostic des cancers colorectaux s'est amélioré en raison du diagnostic plus précoce et de la réduction de la mortalité opératoire. D'importants progrès ont été réalisés ces dernières années, dans des domaines aussi variés que la génétique moléculaire, le dépistage, la prise en charge médicochirurgicale et la chimiothérapie.

## FACTEURS DE RISQUE

L'incidence du cancer du côlon est hautement variable entre les différentes régions du monde. L'incidence la plus faible (< 10 pour 10 000 habitants) est observée dans les pays en voie de développement d'Asie et d'Afrique. L'incidence la plus élevée est observée en Amérique du Nord, en Australie et en Nouvelle-Zélande (30-50 pour 10 000 habitants). L'incidence du cancer du côlon au sein des populations qui émigrent d'un pays à faible incidence vers un pays à forte incidence rejoint celle du pays d'accueil en une génération, ce qui témoigne de l'intervention de facteurs d'environnement.

### ● Facteurs d'environnement

Les différents facteurs de risque impliqués dans la cancérologie colorectale figurent dans le tableau I.

Tableau I. – Facteurs de risque impliqués dans la cancérologie colorectale.

Facteurs associés à une augmentation du risque de tumeur colorectale	Facteurs associés à une diminution du risque de tumeur colorectale
Excès calorique, obésité, sédentarité	Légumes, en particulier crucifères (choux, navets, brocoli)
Repas fréquents, grignotage	Fibres (surtout les fibres des légumes et les son de blé) <sup>1</sup>
Viandes grasses : charcuterie, mouton, abats	Calcium et produits laitiers fermentés
Céréales raffinées	(Vitamines antioxydantes)
Fer	Folates
	Café

<sup>1</sup> : l'effet protecteur des fibres semble s'exercer sur la transformation de l'adénome en cancer.

### ● Facteurs de risque génétiques

La polyposse adénomateuse familiale et le cancer colorectal héréditaire sans polyposse (syndrome de Lynch ; cf chapitre « Polypes et polyposes ») représentent les formes les mieux caractérisées de cancer colique héréditaire [7]. La plupart des cancers coliques survenant dans un contexte familial (environ 10 % des cancers du côlon) n'appartiennent pas à ces deux syndromes. Le risque de cancer du côlon est multiplié par 2 ou 3 chez les apparentés au premier degré de parents atteints de cancer du côlon « sporadique » et augmente encore si le cancer est survenu avant l'âge de 50 ans.

Le risque de cancer colorectal est augmenté chez les malades atteints de rectocolite hémorragique et de maladie de Crohn du côlon (cf chapitres correspondants).

## CANCÉROGÈNE COLORECTALE

La plupart des cancers du côlon se développent à partir d'adénomes. Les facteurs de risque de transformation d'un adénome en cancer sont la taille (supérieure à 1 ou 2 cm), le type histologique villositaire ou tubulovillositaire et l'existence d'une dysplasie (légère, modérée ou sévère) [2]. Ces données

classiques suggèrent que la prévention du cancer colorectal est à portée de main. Il « suffit » de repérer les sujets à risque (par une politique de dépistage bien appliquée) et d'enlever endoscopiquement les adénomes du côlon, particulièrement ceux qui mesurent plus de 1 cm. La mise en œuvre d'une telle politique de prévention rencontre des obstacles économiques, logistiques... L'existence d'adénomes plans, initialement décrite au Japon, et aujourd'hui bien démontrée dans la population occidentale, représente une difficulté supplémentaire. Les adénomes plans représenteraient 10 à 20 % du nombre total d'adénomes [1]. Ces lésions se présentent comme des élévures lenticulaires de moins de 5 mm de diamètre, parfois plus roses que la muqueuse adjacente. Les adénomes plans sont difficiles à voir avec un coloscope traditionnel. Ils sont mieux reconnus par les appareils à vision grossissante et par l'emploi de colorants. À taille égale, le risque de dysplasie sévère est 10 fois plus élevé que celui des adénomes saillants. Les lésions planes à double composante épithéliale et hyperplasique ont un potentiel néoplasique.

Les événements génétiques survenant dans la cancérologie colorectale sont relativement bien connus depuis les travaux du groupe de Bert Vogelstein. Ces événements ont abouti à la construction du modèle suivant.

– Dans 70 % des cas, l'événement initial, survenant au stade d'adénome, est la mutation du gène APC au niveau du colonocyte (et non dans l'ensemble des cellules nucléées comme c'est le cas dans la polyposé adénomateuse familiale). Puis au fur et à mesure de la progression tumorale apparaissent successivement la mutation de l'oncogène Ki-ras et du gène suppresseur de tumeur p53. À un stade évolué, surviennent des pertes de nombreux segments chromosomiques (cancers dits LOH+).

– Dans 30 % des cas, l'événement initial est l'instabilité des microsatellites (phénotype RER+) comme dans les cancers du côlon observés dans le syndrome de Lynch. Ces cancers siègent plus souvent à droite, sont histologiquement moins bien différenciés, avec une composante colloïde muqueuse et un infiltrat lymphoïde abondant. À stade *tumor-nodes-metastases* (TNM) égal, ces cancers ont un meilleur pronostic que les cancers LOH+.

### PRÉVENTION PRIMAIRE : ASPIRINE ET ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

L'aspirine et les AINS semblent avoir un effet inhibiteur sur la carcinogénèse colique. Plusieurs essais ont montré qu'un AINS pouvait diminuer le nombre et la taille des adénomes chez des patients atteints de polyposé adénomateuse familiale. La plupart des études cas-témoins ou de cohorte rapportent un effet protecteur de la prise d'aspirine, mais le bénéfice n'apparaît qu'après une période de traitement de plus de 10 ans. Les bénéfices d'une telle prévention sont-ils supérieurs aux effets indésirables (hémorragies, lésions gastro-duodénales) ? Des études d'intervention sont actuellement en cours aux États-Unis et en Europe, et en attendant les résultats, aucune recommandation ne peut être émise à ce jour.

### DÉPISTAGE DE MASSE

#### ● Sujets à risque moyen

Le dépistage du cancer du côlon s'inscrit dans une démarche de santé publique. Il s'adresse à la population générale asymptomatique dans le but de réduire la mortalité par cancer. Chez les patients à risque moyen (patients de plus de 50 ans, sans antécédents personnels ni familiaux), plusieurs stratégies de dépistage ont été envisagées. La coloscopie a une sensibilité de 90-95 %. L'intérêt de cet examen dans le cadre d'un dépistage nécessite de prendre en compte les risques iatrogènes (0,1 à 0,3 % de complications sévères), le coût et l'acceptation par la population générale ; le dépistage par coloscopie systématique n'est pas recommandé en France. La sigmoïdoscopie au tube souple seule ou associée à la recherche de saignement occulte dans les selles permet d'explorer le rectum, le sigmoïde et tout ou partie du côlon gauche ; sa sensibilité dans la détection des lésions néoplasiques significatives est de 60-70 % ; le dépistage par sigmoïdoscopie permet de réduire la mortalité par cancer du côlon. La recherche de saignement occulte dans les selles (Hémocult® II) est de réalisation aisée (application de selles sur une

**Tableau II. – Classification tumor-nodes-metastases (TNM) des cancers du côlon.**

<b>T0</b>	<i>pas de tumeur</i>
<b>Tis</b>	<i>tumeur in situ</i>
<b>T1</b>	<i>muqueuse ou sous-muqueuse</i>
<b>T2</b>	<i>musculaire</i>
<b>T3</b>	<i>sous-séreuse, de la séreuse ou de la graisse péricolique</i>
<b>T4</b>	<i>péritoine viscéral ou envahissement des organes et des structures adjacentes</i>
<b>N0</b>	<i>pas de ganglion</i>
<b>N1</b>	<i>1 à 3 ganglions péricoliques métastatiques</i>
<b>N2</b>	<i>4 ganglions ou plus péricoliques métastatiques</i>
<b>M0</b>	<i>pas de métastase viscérale</i>
<b>M1</b>	<i>métastase viscérale</i>

bandelette réactive) mais nécessite une lecture centralisée. Sa sensibilité varie de 22 à 50 %<sup>[4]</sup>. Plusieurs essais ont été publiés, avec des taux de participation variables en fonction des pays (60 à 90 %). Une diminution significative de la mortalité est observée lorsque le test est réalisé tous les 2 ans. Un programme de dépistage a été développé en Bourgogne de 1988 à 1996. Le taux de participation a varié entre 53 et 58 % lorsque les médecins traitants et les médecins du travail étaient impliqués. Une réduction de la mortalité de 14 % était obtenue après un suivi de 9 années dans la population âgée de 50 à 74 ans à qui un Hémocult® était proposé tous les 2 ans. La Société nationale française de gastroentérologie recommande la mise en place d'un dépistage du cancer colorectal en France par Hémocult®. Ce dépistage devrait être organisé dans les toutes prochaines années.

#### ● Sujets à risque élevé ou très élevé

Le dépistage du cancer du côlon chez les sujets à risque élevé (antécédents personnels d'adénome ou de cancer colorectal, rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn du côlon étendue évoluant depuis plus de 10 ans, antécédents familiaux de cancer colorectal) ou très élevé (polyposé adénomateuse familiale et syndrome de Lynch) fait appel à la coloscopie. Les indications de la coloscopie chez ces personnes figurent dans le chapitre « Quelles sont les indications rationnelles de la coloscopie et de l'entéroscopie en l'an 2001 ? » et dans les chapitres sur la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn.

**Tableau III. – Classifications des cancers du côlon.**

Stade	TNM		Astler-Coller	Survie à 5 ans	
0-I	Tis-T1-T2	N0	M0	A	95 %
II	T2 T3-T4	N0	M0	B1	90 %
		N0	M0	B2	80 %
III	T2 T3-T4	N1-3	M0	C1	65 %
		N > 3	M0	C1	
		N1-3	M0	C2	
		N > 3	M0	C2	
IV	Tout T	Tout N	M1	D	5 %

TNM : *tumor-nodes-metastases*.

## HISTOLOGIE, CLASSIFICATION

#### ● Histologie

Les cancers du côlon sont des adénocarcinomes dans 95 % des cas. Ils sont précédés dans 60 à 80 % des cas de polypes adénomateux. L'adénocarcinome colloïde ou mucineux représente 10 % des adénocarcinomes.

#### ● Classification - pronostic

Le pronostic des cancers du côlon est lié au niveau d'invasion pariétal ainsi qu'à l'existence de métastases ganglionnaires, péritonéales ou viscérales. Les deux classifications les plus utilisées sont la classification d'Astler-Coller et surtout la classification TNM (tableaux II, III).

Le risque de métastase ganglionnaire est nul ou presque pour les cancers intramuqueux (ceux qui ne franchissent pas la musculaire muqueuse) ; il augmente ensuite parallèlement à l'extension en profondeur et à la différenciation tumorale.

## DIAGNOSTIC ET BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

Le diagnostic peut être porté à l'occasion d'un test de dépistage mais le plus souvent, le diagnostic est fait chez un patient symptomatique. Les principaux symptômes sont les douleurs abdominales, les troubles du transit (diarrhée et/ou constipation), les rectorragies (dans les cancers du côlon gauche), le méléna et l'anémie par carence martiale (dans les cancers du côlon droit). Le diagnostic de cancer du côlon est parfois porté devant une fièvre prolongée, une altération de l'état général, une masse abdominale, un ganglion de Troisier, une ou plusieurs métastases hépatiques ou pulmonaires. La coloscopie est l'examen de choix ; elle permet de visualiser la lésion et d'effectuer des biopsies. Lorsque la tumeur est franchissable, la coloscopie doit être totale ; elle vérifie alors l'absence d'autre cancer du côlon et traite d'éventuels adénomes. Le lavement baryté a une sensibilité et une spécificité inférieures à la coloscopie. Il n'est donc pas recommandé en première intention, sauf en cas d'occlusion aiguë (lavement aux hydrosolubles), de coloscopie incomplète ou irréalisable.

Lorsque le diagnostic de cancer du côlon est affirmé, il convient de réaliser un bilan d'extension de la maladie, qui comprend une radiographie pulmonaire et une échographie hépatique.

## TRAITEMENT CHIRURGICAL

Le traitement chirurgical du cancer colique consiste en une exérèse « en bloc » de la tumeur associée à l'ablation des différents relais ganglionnaires. Le geste chirurgical doit être précédé d'une préparation du côlon (par le polyéthylène glycol 400 ou par des lavements de Bétadine® associés à la prise de laxatifs), d'une antibioprophy-laxie (généralement une céphalosporine) et de l'injection d'une héparine de bas poids moléculaire à visée prophylactique.

### ● Principes généraux <sup>[8]</sup>

L'incision est le plus souvent une médiane. La place de la coelioscopie dans le traitement chirurgical du cancer du côlon est aujourd'hui controversée. La cavité abdominale est explorée dans sa totalité, en particulier le foie (échographie peropératoire), les chaînes ganglionnaires, le pelvis. Le premier temps opératoire consiste à ligaturer les pédicules vasculaires à leur origine, afin d'éviter la dissémination métastatique intravasculaire lors de la mobilisation de la pièce opératoire. Les marges d'exérèse d'environ 5 cm sont habituellement suffisantes. Un curage ganglionnaire doit également être réalisé ; il doit permettre d'examiner 10 à 15 ganglions au minimum. Ce curage a un intérêt à la fois pronostique et thérapeutique. La fréquence de l'envahissement ganglionnaire est corrélée au nombre de ganglions examinés. Environ 2 à 8 % des femmes opérées pour un cancer du côlon présentent des métastases ovariennes synchrones et environ 1 à 7 % des patientes ayant bénéficié d'une résection curative développeront ultérieurement des localisations secondaires ovariennes. La question de l'ovariectomie bilatérale systématique peut donc se poser, mais il n'y a pas, à ce jour, d'étude montrant un avantage à réaliser ce type d'intervention. L'ovariectomie peut néanmoins être proposée aux femmes ménopausées.

### ● Différents types de colectomie

Le type d'exérèse dépend de la localisation de la tumeur au niveau du cadre colique.

Les cancers du côlon droit relèvent d'une hémicolectomie droite comprenant le cæcum, le côlon ascendant et l'angle colique droit.

Les cancers du côlon transverse relèvent selon les cas d'une colectomie droite étendue au transverse, d'une colectomie gauche étendue au transverse ou d'une colectomie subtotale avec anastomose iléosigmoïdienne.

Les cancers du côlon gauche sont, soit traités par hémicolectomie gauche, soit par colectomie segmentaire. L'hémicolectomie gauche comprend l'exérèse du côlon gauche depuis le tiers gauche du côlon transverse jusqu'à la charnière rectosigmoïdienne. Une anastomose transversorectale est alors réalisée.

Les cancers de l'angle colique gauche sont traités par colectomie segmentaire, avec ligature de l'artère colique supérieure gauche et anastomose transversosigmoïdienne.

Les cancers du sigmoïde sont habituellement traités par une colectomie segmentaire gauche basse qui résectionne le sigmoïde, avec ligature de l'artère mésentérique inférieure à son origine, de même que la veine mésentérique inférieure. Une anastomose colorectale haute est réalisée.

### ● Cas particuliers

#### Cancer dans un polype résectionné endoscopiquement

On peut se contenter d'une exérèse endoscopique lorsque l'exérèse est complète et que le cancer est limité à la muqueuse. Lorsque l'exérèse est complète et que le cancer dépasse la sous-muqueuse, on peut se contenter de l'exérèse endoscopique si toutes les conditions suivantes sont réunies :

- la marge de résection est supérieure à 1 mm ;
- il n'y a pas d'embolies lymphatique ou veineux ;
- le cancer est bien ou moyennement différencié.

Dans tous les autres cas, il faut avoir recours à une colectomie de complément. L'appréciation rigoureuse de ces différents critères anatomopathologiques nécessite le plus souvent une relecture des lames et/ou une confrontation entre plusieurs anatomopathologistes.

#### Cancers synchrones du côlon

Ils sont le plus souvent traités par colectomie subtotale avec anastomose iléosigmoïdienne.

#### Cancers coliques en occlusion

Ils sont de traitement difficile : ils concernent des malades fragiles, souvent âgés et dont le côlon n'est pas préparé. Le geste chirurgical à pratiquer est, selon les cas, une colostomie première par une voie élective, une résection sans rétablissement de la continuité digestive, une résection-anastomose avec lavage colique préopératoire ou une colectomie subtotale avec anastomose iléosigmoïdienne ou iléorectale en un temps. L'endoprothèse colique expansive est une méthode d'introduction récente. Elle permet de lever l'occlusion avant l'intervention chirurgicale. Celle-ci se déroulera quelques jours plus tard, sur un côlon préparé.

#### Cancers coliques perforés

Ils s'accompagnent souvent d'une péritonite, qui aggrave considérablement le pronostic et proscrit toute anastomose en un temps. Il existe deux types de perforations. Tout d'abord les perforations in situ, c'est-à-dire au niveau de la tumeur elle-même. Le traitement consiste en une résection colique sans rétablissement de la continuité digestive. Les perforations diastatiques sont le résultat de la distension colique en amont de l'obstacle tumoral. Le traitement chirurgical dépend de l'aspect du côlon : une stomie est réalisée en l'absence d'ischémie du côlon droit ; une résection avec colectomie totale ou subtotale est réalisée en cas d'ischémie.

### ● Chirurgie des cancers métastatiques

#### Résections chirurgicales des métastases hépatiques des cancers colorectaux

La résection chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux permet d'obtenir un taux de survie à 5 ans atteignant 25 % dans certaines séries. Dans les équipes spécialisées, la mortalité opératoire est faible (1 à 3 %) et la morbidité inférieure à 10 % (hémorragie, infection, insuffisance hépatique...). La chirurgie des métastases hépatiques ne peut s'envisager que chez un malade dont la tumeur primitive a été extirpée. Les indications sont de plus en plus larges grâce aux progrès de la chirurgie hépatique et aux nouvelles

techniques comme la radiofréquence (méthode de destruction des tissus par un courant sinusoïdal ; le tissu mis en contact avec ce courant s'échauffe et, au-dessus de 60 °C, il se produit une altération cellulaire irréversible). Il est difficile de systématiser les bonnes et mauvaises indications de la chirurgie des métastases hépatiques. Les impératifs sont de retirer la totalité des métastases hépatiques avec une marge de résection supérieure à 1 cm et de laisser en place suffisamment de parenchyme hépatique sain pour éviter l'insuffisance hépatique postopératoire. Avec les nouvelles chimiothérapies, certains patients initialement inopérables sont rendus opérables après quelques cycles de traitement.

En cas de métastases synchrones, l'exérèse peut se faire, soit en un temps (tumeur primitive et chirurgie hépatique), soit en deux temps. Lorsque l'exérèse des métastases hépatiques nécessite une hépatectomie majeure, la majorité des auteurs recommande une intervention en deux temps. Dans les cas où la résection hépatique est effectuée à distance de la chirurgie colique, il faut vérifier l'absence de récurrence locale par une coloscopie et l'absence de métastase pulmonaire par un scanner. L'exérèse curative des métastases pulmonaires est associée à un taux de survie à 5 ans atteignant 25 % dans certaines séries.

Lorsque plusieurs interventions sont nécessaires (métastases pulmonaires et hépatiques), il faut débiter par l'hépatectomie. La carcinose péritonéale ne contre-indique pas la réalisation de l'hépatectomie si elle permet la résection de la totalité des métastases.

## CHIMIOTHÉRAPIE

### ● Chimiothérapie adjuvante

Le but de la chimiothérapie adjuvante postopératoire est de réduire le risque de récurrence de la maladie, dominé par le risque métastatique. Ceci passe par l'éradication d'éventuels foyers tumoraux microscopiques passés inaperçus lors du bilan d'extension initial réalisé en préopératoire. Comme c'est le cas pour tout traitement adjuvant, certains patients sont traités sans que l'on puisse déterminer par avance si le traitement leur sera réellement indispensable. En effet, la chirurgie apporte à elle seule la grande majorité des guérisons, l'impact de la chimiothérapie étant une augmentation de ce taux de guérison. Part rapport à la chirurgie seule, la chimiothérapie augmente de 10 à 15 % la survie globale à 5 ans. La première publication démontrant l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante date de 1990 : une association de 5-fluorouracile (5-FU) et de lévamisole pendant 1 an entraînait une augmentation de la survie chez les patients ayant un cancer du côlon avec extension ganglionnaire (Dukes C). Ce schéma est par la suite devenu un standard thérapeutique, le consensus étant établi pour traiter les patients ayant une tumeur classée Dukes C. Les études ultérieures ont ensuite montré qu'une association de 5-FU et d'acide folinique pendant 6 mois était aussi efficace et moins toxique. C'est le schéma de référence actuellement en France. L'intérêt d'un traitement adjuvant est proportionnel au risque de récurrence de la maladie. Le risque de récurrence est pour l'instant évalué par l'extension de la maladie selon la classification de Dukes. C'est ainsi

qu'il est inutile de proposer un traitement de chimiothérapie adjuvante chez des patients ayant une tumeur classée Dukes A ou B1, dans la mesure où le traitement chirurgical est suffisant. Le débat reste entier pour les patients ayant une tumeur Dukes B2. En effet, toutes les études qui ont montré un avantage en survie pour une population globale Dukes B2 et C ont retrouvé cet avantage dans la sous-population C alors qu'il n'est pas statistiquement significatif dans le groupe B2. Ceci est explicable au moins en partie par le manque de puissance statistique de ce type d'étude : aucune étude prospective ne s'est donné les moyens de montrer une différence significative entre une chimiothérapie adjuvante ou une surveillance simple chez les patients Dukes B2<sup>13, 61</sup>. En réalité, la difficulté de mettre en évidence un impact en survie chez les patients Dukes B2 provient du fait que cet avantage, s'il existe, est faible. Par conséquent, il est nécessaire de recourir à d'autres facteurs plus discriminants qui permettront de sélectionner les patients à même de bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante. De nombreux travaux sur ce sujet sont en cours, faisant appel aux techniques de biologie moléculaire. Les essais de chimiothérapie adjuvante actuellement en cours étudient de nouvelles modalités d'administration du 5-FU (perfusions continues, mieux tolérées et plus efficaces chez les patients métastatiques que l'administration en bolus) ainsi que de nouvelles drogues qui ont démontré leur efficacité en situation métastatique (CPT11, oxaliplatine). Les résultats seront bientôt connus.

### ● Chimiothérapie des cancers colorectaux métastatiques<sup>151</sup>

Les métastases des cancers colorectaux se retrouvent chez 30 à 60 % des patients, qu'elles soient synchrones (présentes au moment du diagnostic du cancer) ou métachrones (découvertes au cours du suivi du patient). Les métastases sont synchrones dans 25 % des cas. Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes (50 %) suivies par les localisations pulmonaires (15 %) puis d'autres localisations viscérales comme les surrénales, les ovaires, les reins ou la rate.

Plus de la moitié des patients ayant un cancer du côlon découvert chaque année en France ne seront pas opérables d'emblée dans un but curatif. Il s'agit des patients présentant des métastases inopérables ou des tumeurs localement avancées. L'ensemble de ces patients est donc justifiable d'une chimiothérapie. Il a été démontré, grâce à des études randomisées, que la chimiothérapie apportait un bénéfice en termes de survie, sans détérioration de la qualité de vie. Elle doit être débutée dès le diagnostic, sans attendre qu'apparaissent les symptômes.

La chimiothérapie palliative ne doit cependant être administrée qu'après vérification que les récidives sont jugées non réséquables, que le patient est en bon état général, qu'il n'existe pas de métastase cérébrale ni de défaillance viscérale.

Le 5-FU modulé par l'acide folinique est la pierre angulaire de la chimiothérapie des cancers colorectaux avancés. Le 5-FU en perfusion longue a fait la preuve de sa supériorité sur le 5-FU en bolus en termes d'efficacité. Le protocole LV5FU2 associe l'acide folinique et le 5-FU sur 2 jours toutes les 2 semaines. Le 5-FU est administré sous forme de bolus suivi d'une perfusion continue, 2 jours de suite tous les 15 jours. Ce schéma a démontré sa

supériorité sur le schéma FUFOL en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale. D'autre part, il s'agit d'une association présentant moins d'effets secondaires. Afin de simplifier l'administration du 5-FU et de privilégier les traitements ambulatoires, le schéma LV5FU2 simplifié a été développé. L'utilisation du 5-FU continu à haute dose et d'infuseurs permet d'administrer le traitement en hospitalisation de jour, suivi d'un infuseur de 5-FU continu sur 48 heures toutes les 2 semaines.

La chronothérapie est une façon différente d'administrer les agents anticancéreux. Le principe repose sur la prise en compte des rythmes biologiques pour administrer les produits, de façon à accroître les doses de chimiothérapie, donc à augmenter l'efficacité. L'administration se fait en ambulatoire grâce à une pompe programmable. La chronothérapie permet d'optimiser la tolérance et l'efficacité des associations telles que 5-FU-acide folinique-oxaliplatine.

### ● Nouvelles drogues

#### Précurseurs du 5-FU

##### ■ Capécitabine (Xeloda®)

Il s'agit d'un précurseur oral du 5-FU préférentiellement métabolisé par les cellules tumorales, évitant partiellement les effets systémiques du 5-FU. Son efficacité a été comparée au FUFOL dans deux études. Les résultats sont globalement comparables à ceux du bras de référence, excepté les taux de réponse qui sont plus élevés, entre 23 et 26 % ; la médiane de survie sans progression étant de 4,4 et 4,8 mois. La toxicité limitante est le syndrome mains-pied.

##### ■ Tegafur-uracile (UFT®)

Il s'agit d'un autre dérivé oral du 5-FU, d'efficacité comparable au 5-FU en bolus chez des patients métastatiques.

Les fluoropyrimidines orales ont une activité comparable à celle du 5-FU en bolus, avec une toxicité moindre et une plus grande facilité d'utilisation pour les patients. Cependant, il n'y a pas à l'heure actuelle d'étude comparant un schéma de 5-FU continu (traitement de référence) à une fluoropyrimidine orale. Enfin, le 5-FU (oral ou intraveineux) en monothérapie n'est pas actuellement le traitement de choix en première ligne métastatique compte tenu des bons résultats obtenus grâce aux associations avec l'oxaliplatine et le CPT11. Les fluoropyrimidines orales devront donc être testées en combinaison avec l'une ou l'autre de ces drogues, ce qui imposera au patient une hospitalisation pour recevoir ces drogues par voie veineuse.

##### ■ Raltitrexed (Tomudex®)

Il s'agit du premier inhibiteur spécifique de la thymidilate synthétase disponible. Il est administré en perfusion courte toutes les 3 semaines. Il a été utilisé en monothérapie dans quatre essais thérapeutiques. Globalement, le taux de réponse est entre 14 et 19 %, la médiane de survie sans progression de 3,1 mois à 5 mois et la médiane de survie de 9,7 à 10,9 mois. La toxicité limitante est la neutropénie, parfois très grave.

Ces nouvelles drogues (raltitrexed ou capécitabine) ne sont pas plus efficaces qu'un schéma de modulation du 5-FU tel que le LV5FU2.

Par conséquent, leur administration en monothérapie ne correspond pas à un schéma optimal.

#### Irinotécan ou CPT11 (Campto®)

L'irinotécan est un dérivé semi-synthétique de la camptothécine, inhibiteur sélectif de la topo-isomérase I, enzyme essentielle de la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'association acide folinique-5-FU-irinotécan est plus efficace que le même schéma sans irinotécan, et ce en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale. Outre l'alopecie qui est fréquente, les principales toxicités de l'irinotécan sont hématologiques (toxicité modérée) et digestives (diarrhées surtout en monothérapie, plus rares en association avec le schéma LV5FU2).

#### Oxaliplatine (Eloxatine®)

L'oxaliplatine est un sel de platine qui diffère de ses précurseurs (cisplatine et carboplatine) en termes de pharmacologie, d'activité in vitro et de toxicité. À la différence du cisplatine, l'oxaliplatine ne présente pas de toxicité rénale. La principale toxicité de l'oxaliplatine est la toxicité neurologique, qui est dose-limitante. Il s'agit d'une neuropathie périphérique de type sensitif caractérisée par des paresthésies et des dysesthésies des mains, des pieds ainsi que de la sphère oropharyngée. Ces symptômes ont la particularité d'être exacerbés au froid. Initialement, la neuropathie est fugace et régressive, puis peut persister entre les cycles et devenir permanente. Il s'agit d'une neurotoxicité cumulative. Les schémas appelés FOLFOX (acide folinique-5FU-oxaliplatine) sont actuellement un traitement standard dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Les taux de réponse sont de l'ordre de 50 %, les médianes de survie sans progression de 7,9 à 9 mois et les médianes de survie globale entre 16 et 20 mois.

Rappelons qu'un geste chirurgical doit être discuté en cas de bonne réponse à la chimiothérapie, lorsque les lésions deviennent opérables (atteinte d'un seul organe).

Il convient de rappeler que lors de toutes ces étapes de traitement des patients métastatiques, il convient d'être très vigilant à la qualité de vie, au soutien psychologique et à l'accompagnement du malade et de sa famille.

## CONCLUSION

Le cancer colorectal est un des cancers les plus fréquents, associé à une mortalité importante. Néanmoins, les dix dernières années ont été marquées par de nombreux progrès, à tous les niveaux, du dépistage au traitement des formes avancées. Certains mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse colique ont été découverts, dans le domaine de la signalisation cellulaire, l'angiogenèse et la génétique. La chirurgie a dépassé le stade de la seule exérèse de la tumeur primitive, mais s'intéresse également aux sites métastatiques hépatiques ou pulmonaires. Enfin, la chimiothérapie a eu un essor considérable avec la mise au point de nouvelles associations, de nouvelles drogues, permettant d'augmenter à la fois la qualité de vie et la survie des patients.

Christophe Tournigand : Praticien hospitalier,  
service d'oncologie médicale, hôpital Saint Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France.  
Franck Carbonnel : Professeur,  
service de gastroentérologie et nutrition, centre hospitalier universitaire Jean Minjot, 25000 Besançon, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Tournigand et F Carbonnel. *Cancer du côlon*.  
*Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0523, 2003, 5 p*

## R É F É R E N C E S

- [1] Bognel C, Grandjouan S. Les adénomes et autres polypes dysplasiques plans du côlon. *Gastroentérol Clin Biol* 1999 ; 23 : 837-851
- [2] Boutron-Ruault MC, Laurent-Puig P. Épidémiologie, cancérogenèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal. In : Rambaud JC ed. *Traité de gastroentérologie*. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2000 : 541-549
- [3] International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2). Investigators efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1356-1363
- [4] Lieberman DA, Weiss DG. One time screening for colorectal cancer with combined fecal occult blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 555-560
- [5] Louvet C. Nouvelles chimiothérapies des cancers colorectaux. *Gastroentérol Clin Biol* 2001 ; 25 (suppl) : B51-B56
- [6] Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1349-1355
- [7] Olschwang S, Thomas G. Génétique des cancers coliques : maladies héréditaires prédisposantes. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Gastroentérologie, 9-068-A-12, 1999 : 1-4*
- [8] Penna C, Nordlinger B. Cancer colique. In : Rambaud JC ed. *Traité de gastroentérologie*. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 2000 : 553-562
- [9] Réseau FRANCIM. Cancers du côlon et du rectum. In : Réseau Francim eds. *Le cancer en France : incidence et mortalité. Situation en 1995. Évolution entre 1975 et 1995*. Paris : ministère de l'Emploi et de la Solidarité, 1998 ; 46-51



# CANCERS DU RECTUM

C PENNA

**L**e cancer du rectum est, en France, un des cancers les plus fréquents en incidence et en mortalité. Le diagnostic repose sur le toucher rectal et la rectoscopie avec biopsies. Le bilan préthérapeutique comporte une coloscopie, une radiographie thoracique, une échographie hépatique, et peut être complété dans certains cas par une échoendoscopie et/ou un scanner. Le traitement repose sur la chirurgie dont les objectifs sont de retirer le rectum et son drainage lymphatique tout en préservant les nerfs à destinée génito-urinaire et si possible l'appareil sphinctérien. Des traitements adjuvants, et notamment la radiothérapie préopératoire, ont un intérêt dans certaines conditions pour diminuer le risque de récurrence locale ou augmenter la survie.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** cancer du rectum, chirurgie du rectum, radiothérapie du cancer du rectum.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Les données épidémiologiques concernant les cancers du rectum sont en général indissociables de celles des cancers du côlon. Tous sexes confondus, dans la population française, les cancers colorectaux se situent au premier rang de l'incidence et au deuxième rang de la mortalité par cancer. En 1995, les cancers colorectaux représentaient environ 33 000 nouveaux cas et 16 000 décès par an.

Les cancers du rectum représentent environ 40 % des cancers colorectaux, soit près de 20 % des cancers digestifs et 6 % de l'ensemble des cancers. Il existe une prédominance masculine avec un sex-ratio compris entre 1,5 et 2. L'incidence augmente avec l'âge, avec un pic de fréquence entre 50 et 60 ans.

### ● Facteurs de risque et affections prédisposantes

Les facteurs de risque des cancers du rectum sont les mêmes que ceux des cancers du côlon. Parmi les facteurs associés à une augmentation du risque, on trouve la consommation de graisse ou de viande, l'obésité, un apport calorique élevé, la sédentarité et le tabagisme. La consommation de fibres alimentaires, de légumes crucifères et de vitamines antioxydantes est en revanche associée à une diminution du risque.

Les connaissances épidémiologiques et génétiques ont permis de reconnaître dans la population générale des groupes présentant des niveaux de risque différents et ainsi de proposer des stratégies de prévention adaptées (tableau I).

La polyposse adénomateuse familiale (PAF) est une affection héréditaire, autosomique dominante, qui se traduit par l'apparition dès l'enfance de centaines d'adénomes colorectaux dont la transformation cancéreuse est inéluctable. Des manifestations extracoliques sont souvent

Tableau I. – Facteurs associés à un risque de cancer colorectal.

	Risque relatif	Conduite à tenir
<b>Risque très élevé</b>		
<i>Polyposse adénomateuse familiale</i> Hereditary non polyposis colorectal cancer	100 100	Colectomie prophylactique Coloscopie tous les 2 ans Colectomie totale si cancer
<b>Risque élevé</b>		
<i>Rectocolite supérieure à 10 ans d'évolution</i>	> 10	Coloscopie annuelle Colectomie si dysplasie sévère Coloscopie tous les 3 ans
<i>Antécédent de cancer colique</i>		Coloscopie tous les 3-5 ans
<i>Adénome villositaire ou supérieur à 1 cm</i>	3,6	Coloscopie tous les 3-5 ans
<i>Adénomes multiples</i>	6,6	Coloscopie tous les 3-5 ans
<i>Cancer colique chez un parent au premier degré</i>	2 à 5	Coloscopie tous les 5 ans
<b>Risque moyen</b>		
<i>Antécédents de cancer de l'ovaire, de l'endomètre, du sein</i>	1,7-2,4	Coloscopie tous les 5 ans
<i>Cancer colique chez un apparenté</i>	1,4	Coloscopie tous les 5 ans
<i>Âge &gt; 50 ans</i>	1,2	Coloscopie tous les 5 ans
<i>Adénome colique chez un apparenté au premier degré</i>	1,4	Coloscopie tous les 5 ans

présentes : adénomes duodénaux, tumeurs desmoïdes, anomalies dentaires, kystes épidermoïdes. Le diagnostic repose sur l'enquête familiale et les tests génétiques, l'objectif étant de pouvoir proposer une coloproctectomie prophylactique aux sujets atteints avant que n'apparaisse de cancer.

Le cancer colorectal héréditaire sans polyposse (syndrome de Lynch ou *hereditary non polyposis colorectal cancer* [HNPCC]) est une autre forme familiale de cancer dont le diagnostic repose sur l'existence de trois critères :

– au moins trois apparentés atteints de cancer colorectal, deux d'entre eux étant apparentés au premier degré ;

– au moins deux générations successives atteintes ;

– au moins un des cancers diagnostiqués avant 50 ans.

Les cancers siègent plus souvent au niveau du côlon que du rectum ; l'association avec d'autres cancers est fréquente (endomètre, sein, ovaire, estomac, rein...). En cas de suspicion diagnostique, une surveillance endoscopique tous les 2 ans à partir de l'âge de 20 ans est préconisée et un traitement chirurgical n'est envisagé que lorsqu'un cancer est diagnostiqué.

## ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Au plan anatomique, le rectum est la partie terminale du tube digestif. Il commence à la charnière rectosigmoïdienne au niveau du

promontoire pour se finir à l'angle anorectal où il se continue avec le canal anal entouré de l'appareil sphinctérien. On distingue le haut rectum, intrapéritonéal, situé entre le promontoire et le cul-de-sac de Douglas, soit entre 15 et 10 cm de la marge anale, le moyen rectum et le bas rectum situé au-dessous de 7 cm de la marge anale et dont la partie inférieure est entourée par la sangle des muscles releveurs et le sphincter anal.

Au plan anatomopathologique, la quasi-totalité des cancers du rectum sont des adénocarcinomes lieberkuhniens développés à partir d'un adénome.

L'extension de la tumeur se fait en profondeur, dans la paroi rectale, envahissant successivement l'épithélium (cancer in situ), la membrane basale et le chorion (cancer intramuqueux), la musculaire muqueuse et la sous-muqueuse (T1), la musculuse (T2), la sous-séreuse, puis le tissu cellulograisieux périrectal ou mésorectum (T3), voire les organes adjacents : sacrum en arrière, filière génitale en avant (T4). L'extension intramurale distale définie par la présence de foyers tumoraux microscopiques dans la paroi rectale au-delà de la limite macroscopique de la tumeur ne s'observe que dans 10 % des cas, et il s'agit presque toujours de tumeurs volumineuses avec métastases ganglionnaires. Lorsqu'elle existe, elle ne dépasse qu'exceptionnellement 1 cm. Ainsi, une section de l'intestin 2 cm sous le pôle inférieur de la tumeur est suffisante au plan carcinologique<sup>[8]</sup>.

Le cancer rectal est très lymphophile et des métastases ganglionnaires peuvent se produire à partir du moment où la tumeur franchit la musculaire muqueuse. Ces métastases suivent les relais ganglionnaires satellites des artères et remontent vers l'artère mésentérique inférieure. Cependant, des îlots de cellules tumorales ou des ganglions métastatiques peuvent se trouver dans le mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur. Une exérèse du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur est donc nécessaire, ce qui implique une exérèse complète du mésorectum pour les cancers du bas rectum et de la partie basse du moyen rectum.

La dissémination par voie veineuse portale explique la fréquence des métastases hépatiques. Le poumon est plus rarement atteint et les métastases cérébrales et osseuses sont exceptionnelles.

L'examen anatomopathologique d'une pièce d'exérèse rectale pour cancer permet de classer la tumeur selon le stade pTNM (classification en cas de tumeur maligne [T], de la présence de ganglions [N : nodes] et de métastases [M]) (tableau II) et de déterminer le nombre de ganglions envahis sur le nombre total de ganglions examinés, qui doit être supérieur à huit. Cet examen doit également préciser la marge distale, c'est-à-dire la distance entre le pôle inférieur histologique de la tumeur et la recoupe chirurgicale, ainsi que la marge latérale (ou *clearance*), c'est-à-dire la distance entre la partie la plus externe de la tumeur ou un ganglion métastatique et la limite latérale d'exérèse<sup>[7]</sup>.

## DIAGNOSTIC

### ● Signes cliniques

Les principaux signes cliniques présents au diagnostic sont rapportés dans le tableau III. Les

**Tableau II. – Classification tumor-node-metastase (TNM) des cancers du rectum.**

$T_X$	Tumeur primitive non évaluable
$T_0$	Absence de tumeur primitive décelable
$T_{IS}$	Tumeur intraépithéliale ou intramuqueuse <sup>(1)</sup>
$T_1$	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
$T_2$	Tumeur envahissant la musculuse
$T_3$	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus périrectaux <sup>(2)</sup>
$T_4$	Tumeur envahissant les structures adjacentes
$N_X$	Adénopathies régionales non évaluables
$N_0$	Absence d'adénopathie décelable
$N_1$	Présence de un à trois adénopathies péri-tumorales
$N_2$	Présence d'au moins quatre adénopathies péri-tumorales
$M_X$	Métastases non évaluables
$M_0$	Absence de métastase décelable
$M_1$	Métastases (incluant les adénopathies sus-claviculaires ou cœliaques)

<sup>(1)</sup> Tumeur intraépithéliale : envahissant la membrane basale. Tumeur intramuqueuse : envahissant la lamina propria.

<sup>(2)</sup> Tissus périrectaux si rectum sous-péritonéal.

**Tableau III. – Principaux signes cliniques au diagnostic.**

Rectorragies
Glaïres ou sécrétions mucopurulentes
Faux besoins
Douleurs à type de ténésme ou d'épreintes
Troubles du transit : diarrhée ou constipation ou alternance des deux
Douleurs pelviennes ou périnéales
Troubles urinaires (par compression extrinsèque)
Altération de l'état général : asthénie, amaigrissement, fièvre, anémie
Métastases révélatrices (hépatiques, pulmonaires, sus-claviculaires gauches)

circonstances de découverte les plus fréquentes sont les rectorragies et les troubles du transit. Les rectorragies, souvent isolées pendant plusieurs semaines, sont volontiers peu abondantes et accompagnent les selles. Elles imposent toujours un examen clinique et une endoscopie. Le syndrome rectal, lié au développement intraluminal de la tumeur, associe épreintes, ténésmes et faux besoins. Les autres signes cliniques locaux (occlusion, douleurs sciatiques, abcès périrectal...) ou généraux (altération de l'état général, anémie...) sont plus tardifs et correspondent en général à la complication d'un cancer déjà connu.

### ● Examen clinique

Le toucher rectal est un élément essentiel pour le diagnostic, l'évaluation du stade tumoral et l'orientation thérapeutique. Il doit être réalisé en décubitus dorsal et en position genu pectorale, éventuellement sous anesthésie si les douleurs le rendent impossible. Lorsque la lésion est accessible, c'est-à-dire dans plus de la moitié des cas (cancers du bas et du moyen rectum), il permet d'apprécier la taille de la tumeur et son caractère plus ou moins

circconférenciel, son siège antérieur, postérieur ou latéral sur le rectum, son type bourgeonnant, ulcéré ou infiltrant, la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le plan des releveurs de l'anus, la mobilité sur les plans profonds (sacrum en arrière, filière génitale en avant avec un toucher bidigital chez la femme), et la présence éventuelle de nodules de carcinose péritonéale dans le cul-de-sac de Douglas.

Les données du toucher rectal sont irremplaçables pour évaluer les possibilités de conservation sphinctérienne qui dépendent de la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur de l'appareil sphinctérien et du caractère fixé ou non de la lésion.

### ● Rectoscopie

La rectoscopie permet de visualiser la lésion souvent ulcérobougeonnante, dure et saignant au contact, et d'en réaliser des biopsies. Elle est indispensable à l'exploration des lésions du tiers supérieur du rectum inaccessibles au toucher rectal. Elle peut être utile à la description du pôle supérieur de certaines tumeurs du bas et moyen rectum.

## BILAN D'EXTENSION

L'objectif de ce bilan est d'adapter les moyens thérapeutiques au cancer et au patient. Il est donc variable en fonction du malade (âge, comorbidité, symptômes), de la tumeur (siège, taille, caractère fixé ou non) et du projet thérapeutique.

Une évaluation précise des antécédents personnels et familiaux, des facteurs de comorbidité et du risque anesthésique, ainsi qu'un examen clinique complet à la recherche notamment d'un ganglion sus-claviculaire, d'une ascite, de nodules péritonéaux, sont nécessaires dans tous les cas.

Une *coloscopie complète*, si la tumeur est franchissable, est indispensable pour vérifier l'absence de polypes ou de cancer synchrone, présents dans respectivement 10 % et 4 % des cas.

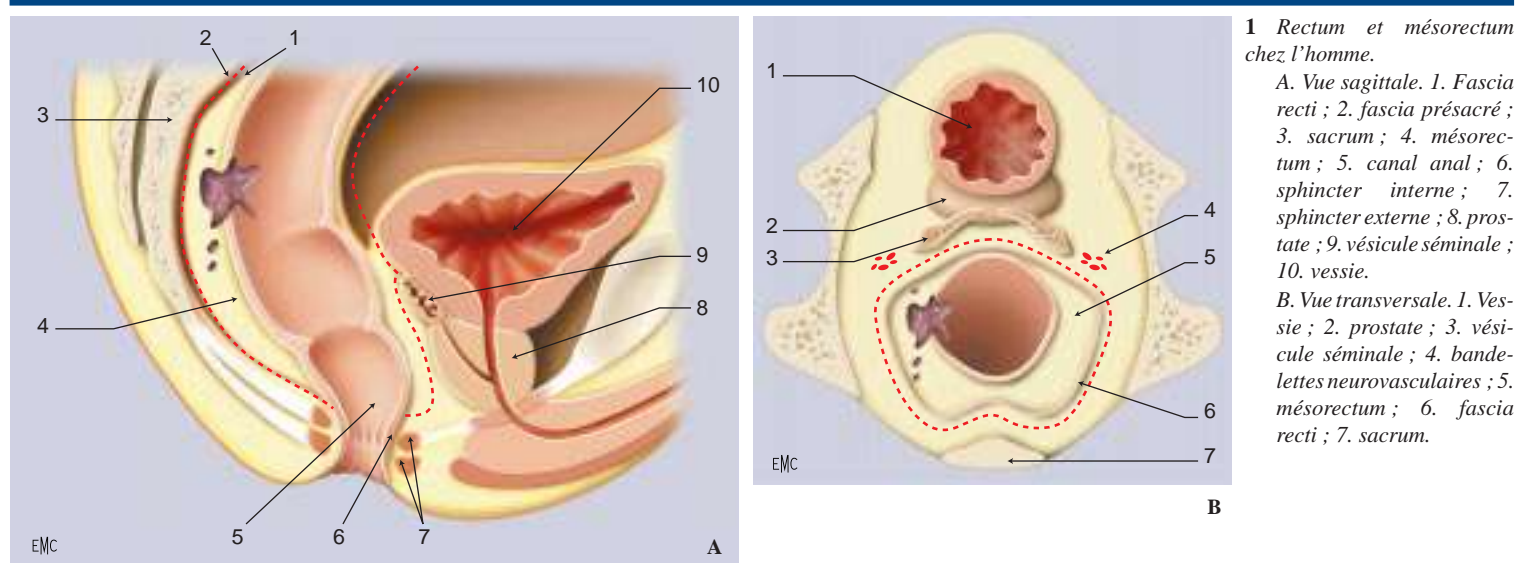
Une *radiographie thoracique* et une *échographie hépatique* sont réalisées à la recherche de métastases synchrones présentes dans 20 % des cas.

L'*échoendoscopie* ou l'*échographie endorectale* a l'intérêt de déterminer le degré d'envahissement pariétal avec une sensibilité de 90 % et une spécificité proche de 100 %. Les performances sont cependant moins bonnes pour les petites tumeurs, avec notamment des difficultés fréquentes pour différencier les tumeurs T1 et T2. L'échographie endorectale permet également de visualiser des adénopathies périrectales supérieures à 5-10 mm. La sensibilité est donc faible, car dans les cancers du rectum, la majorité des ganglions métastatiques mesurent moins de 5 mm et sont macroscopiquement normaux.

La *tomodensitométrie pelvienne* ou l'*imagerie par résonance magnétique* sont surtout utiles dans les cancers localement avancés, fixés au toucher rectal, pour visualiser l'atteinte des organes adjacents, du sphincter ou des parties molles périnéales.

La *tomographie par émission de positrons* (TEP) utilisant le 18-fluorodésoxyglucose (18-FDG) est une technique en cours d'évaluation dans la recherche de métastases synchrones ou pour la détection des rechutes locales ou métastatiques.





**Tableau IV. – Résultats du traitement chirurgical des cancers du rectum.**

	<i>n</i>	<i>Stade</i>	<i>Récidive locale</i>	<i>Survie (5 ans)</i>
Heald (1998)	405	II-III	3 %	80 %
Enker (1995)	246	II-III	7 %	74 %
Lavery (1997)	666	I-II-III	10 %	76 %
Zaheer (1998)	514	I-II-III	7 %	65 %
Havenga (1999)	1 411	I-II-III	9 %	75 %

## TRAITEMENT

Le traitement des cancers du rectum repose sur la chirurgie. Des traitements adjuvants (radiothérapie avec ou sans chimiothérapie) peuvent être proposés en cas de tumeur localement évoluée et sont nécessaires en préopératoire en cas de tumeur fixée. En cas de cancer métastatique, la priorité est souvent donnée à la chimiothérapie systémique.

### ● Résection chirurgicale

Les objectifs de la chirurgie sont d'enlever toute la tumeur et son drainage lymphatique en préservant si possible la fonction sphinctérienne et en limitant les séquelles fonctionnelles.

#### Exérèse du mésorectum

Les résultats carcinologiques des résections rectales pour cancer ont longtemps été décevants, avec des taux de récurrence locale de l'ordre de 20 à 40 %. Une meilleure compréhension de l'extension tumorale lymphatique microscopique à travers le tissu graisseux périrectal (mésorectum) a conduit certains chirurgiens à proposer systématiquement une exérèse complète du mésorectum pour les cancers du moyen et du bas rectum (fig 1). Avec cette technique, plusieurs équipes ont rapporté des taux de récurrence locaux inférieurs à 10 % pour des tumeurs T3 ou N+ du rectum sans traitement adjuvant<sup>[5]</sup> (tableau IV). L'ensemble de ces données, malgré l'absence d'étude contrôlée, suggère que l'exérèse totale du mésorectum est actuellement la technique chirurgicale de référence pour les cancers du bas et du moyen rectum.

#### Préservation nerveuse

Après chirurgie d'exérèse rectale, des taux d'impuissance variant de 5 à 65 %, des troubles de

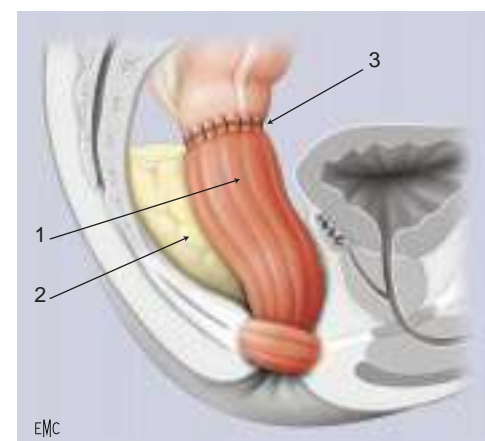
l'éjaculation variant de 14 à 69 %, des taux de dyspareunie atteignant 40 % et des taux de troubles urinaires permanents atteignant 17 % étaient rapportés. Plusieurs études ont désormais montré qu'une technique chirurgicale méticuleuse permettant le repérage et la préservation des plexus nerveux sympathiques préaortiques (éjaculation) et parasympathiques sacrés (érection) donnait d'excellents résultats en termes de fonctions urinaire et sexuelle postopératoires sans compromettre le résultat carcinologique. Après préservation nerveuse complète, les capacités d'érection sont préservées dans 90 % des cas et 80 % des patients n'ont aucun trouble de l'éjaculation<sup>[4]</sup>.

#### Conservation de l'appareil sphinctérien

En cas de cancers du bas rectum, la conservation du sphincter et le rétablissement de continuité dépendent de la possibilité d'obtenir une marge de sécurité suffisante sous le pôle inférieur de la tumeur. Dans les cancers du bas rectum, une section rectale située à 2 cm sous le pôle inférieur de la tumeur est suffisante, donc une conservation sphinctérienne est envisageable pour les tumeurs dont le pôle inférieur est situé plus de 2 cm au-dessus du plancher des muscles releveurs de l'anus, c'est-à-dire à plus de 4-5 cm de la marge anale. Pour les tumeurs plus bas situées, c'est-à-dire au niveau du canal anal, seule une amputation abdominopérinéale emportant le rectum et l'appareil sphinctérien, avec donc une colostomie définitive, donne toutes les garanties d'une intervention carcinologique.

#### Amélioration de la fonction intestinale

L'exérèse du mésorectum, suivie d'anastomose colorectale basse, semble comporter un risque accru de complications anastomotiques, avec des taux de fistules variant de 8 % à 14 %. Ces complications septiques péri-anastomotiques sont souvent à



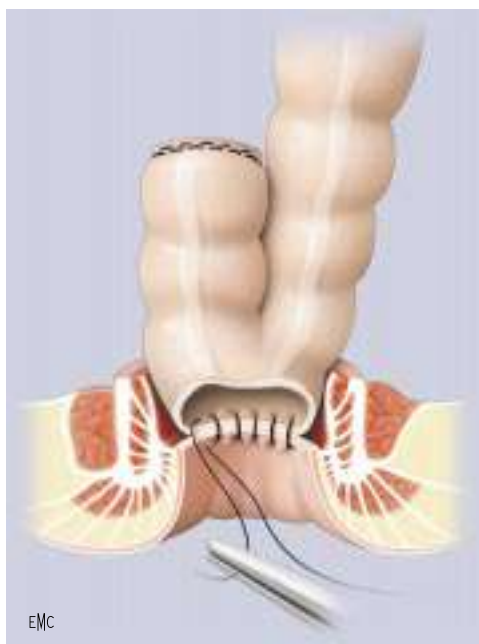
**2 Cancer du haut rectum. Résection du rectum et du mésorectum 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur. Anastomose colorectale.** 1. Rectum ; 2. mésorectum ; 3. anastomose colorectale.

l'origine d'un mauvais résultat fonctionnel, avec notamment une augmentation de la fréquence et du caractère impérieux des selles. D'autre part, la perte du réservoir rectal après anastomose colorectale très basse ou anastomose coloanale directe est souvent responsable de troubles de l'exonération et d'une augmentation de fréquence des selles. Plusieurs études ont montré que l'adjonction d'un réservoir colique permettait d'améliorer significativement la fonction intestinale après résection rectale et anastomose coloanale<sup>[3]</sup>. Les difficultés d'exonération ou le fractionnement des selles après anastomose basse ont tendance à disparaître au cours du temps. Au plan symptomatique, les patients sont souvent améliorés par des lavements quotidiens.

#### Différents types d'interventions chirurgicales et indications

##### ■ Cancers du haut rectum

L'exérèse doit emporter le rectum et le mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur. La continuité peut être rétablie par une anastomose manuelle ou le plus souvent mécanique entre le côlon gauche mobilisé et le moyen rectum (fig 2).



3 Anastomose colorectale manuelle avec réservoir colique en « J ».

#### ■ Cancers du très bas rectum

Les tumeurs dont le pôle inférieur est situé moins de 1 cm au-dessus de l'appareil sphinctérien (moins de 4 cm de la marge anale) nécessitent a priori une amputation abdominopérinéale. Le côlon gauche est extériorisé en colostomie iliaque gauche terminale définitive. Le rectum, le mésorectum et l'appareil sphinctérien sont retirés. Le pelvis est si possible comblé par le grand épiploon et la plaie périnéale refermée.

#### ■ Cancer du moyen et du bas rectum

L'exérèse complète du mésorectum doit être réalisée. En cas de tumeur très basse (4 à 6 cm de la marge anale), on mesure en peropératoire, après section rectale, la marge de sécurité distale entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge de section. Si celle-ci est supérieure à 1,5-2 cm et si l'examen extemporané de la tranche est négatif, l'appareil sphinctérien peut être préservé et la continuité rétablie par une anastomose coloanale manuelle (fig 3). Dans les autres cas, il faut recourir à une amputation abdominopérinéale. Pour les tumeurs plus haut situées, après exérèse complète du mésorectum et section du rectum au moins 2 cm sous le pôle inférieur de la tumeur, la continuité peut être rétablie par une anastomose colorectale mécanique (fig 4) ou par une anastomose coloanale. Il semble alors que la réalisation d'une anastomose coloanale avec réservoir permette de diminuer les risques anastomotiques (l'anastomose se faisant sur un rectum bien vascularisé) et d'améliorer la fonction intestinale<sup>[3]</sup>. En raison des risques de fistules anastomotiques qui peuvent nécessiter une réintervention ou retentir sur le résultat fonctionnel ultérieur, la plupart des auteurs recommandent de protéger temporairement les anastomoses basses (colorectales ou coloanales) par une stomie latérale de dérivation, la fermeture de la stomie étant réalisée généralement par une voie élective 6 semaines après la première intervention.



4 Anastomose colorectale basse mécanique.

#### ■ Exérèses endoanales

Une exérèse par voie endoanale peut être envisagée devant une tumeur villositaire du bas rectum inenlevable endoscopiquement, pour laquelle le diagnostic de cancer invasif ne peut être éliminé sur les biopsies préopératoires. L'exérèse endoanale passant dans le plan sous-muqueux permet l'ablation de toute la lésion et son examen anatomopathologique. En cas de cancer invasif, une résection rectale doit être envisagée. Une exérèse endoanale peut également être proposée comme alternative à la résection rectale pour des petites tumeurs du bas rectum. Cette exérèse est parfois incomplète et laisse dans tous les cas les métastases ganglionnaires (qui peuvent atteindre 20% en cas de tumeurs T2 et 50% en cas de tumeurs T3). Ce traitement, le plus souvent associé à une radiothérapie, n'est donc pas satisfaisant au plan carcinologique, mais peut être discuté chez des patients très âgés et à risque opératoire élevé.

#### ■ Cancers du rectum compliqués

En cas d'occlusion et d'échec d'un traitement médical de quelques heures associant alimentation parentérale et aspiration nasogastrique, un traitement chirurgical s'impose. Le plus souvent, il s'agit d'une colostomie iliaque gauche latérale réalisée par voie élective. L'occlusion est levée au prix d'un geste rapide et minime, ce qui permet ensuite de réaliser un bilan précis des lésions et un traitement adapté. La mise en place d'une endoprothèse sous contrôle fluoroscopique ou endoscopique, actuellement en cours d'évaluation, pourrait avoir les mêmes avantages, en évitant une anesthésie et une stomie transitoire. En cas de perforation tumorale, une intervention de Hartmann consistant en une résection du rectum et de la tumeur avec fermeture du segment inférieur abandonné dans le pelvis et abouchement à la peau en colostomie terminale du segment colique d'amont doit être réalisée. Un rétablissement ultérieur de la continuité colorectale est envisagé par voie médiane 3 mois plus tard si l'état général du

patient et le pronostic de la tumeur le permettent. En cas de perforation du côlon en amont de la tumeur rectale (perforation diastatique), il faut, si possible, extérioriser la perforation en colostomie latérale et reporter le traitement du cancer à un temps ultérieur.

#### ■ Cancer du rectum avec métastases synchrones

Si les métastases sont résécables en totalité et si l'état général du patient le permet, on traite dans un premier temps le primitif rectal puis, après un délai de 2-3 mois pendant lequel le patient reçoit généralement une chimiothérapie systémique le traitement chirurgical des métastases est envisagé. En cas de métastases non résécables, le traitement repose sur la chimiothérapie systémique, le traitement de la tumeur rectale est à visée symptomatique pour éviter l'occlusion, les douleurs et les saignements. Il peut faire appel à la pose d'une endoprothèse (tumeur bourgeonnante présténosante), à la destruction au laser (tumeur bourgeonnante et hémorragique), à la radiothérapie externe ou endocavitaire (tumeur infiltrante, douleurs pelviennes) ou à la chirurgie (exérèse endoanale, colostomie de dérivation (tumeur infectée et douloureuse)), voire à une résection avec ou sans rétablissement de continuité.

### ● Traitements adjuvants

#### Chimiothérapie adjuvante

Le principe d'une chimiothérapie adjuvante est de diminuer le taux de récurrence métastatique. Les essais thérapeutiques disponibles sont souvent d'interprétation difficile en raison d'effectifs insuffisants, de l'inclusion simultanée de cancers du côlon et du rectum, et de critères de jugement qui diffèrent selon les études. Toutefois, deux méta-analyses sont en faveur d'une diminution relative du risque de décès de plus de 30% en cas de chimiothérapie adjuvante pour les cancers du rectum N+. Des essais doivent donc être menés, mais actuellement il existe un consensus fort pour proposer une chimiothérapie postopératoire associant du 5-fluorouracil (FU) et de l'acide folinique aux patients opérés d'un cancer du rectum avec métastase ganglionnaire.

#### Radiothérapie adjuvante

Le but de la radiothérapie adjuvante est de réduire le risque de récurrence locale. La radiothérapie peut être délivrée en préopératoire ou en postopératoire. Les essais de radiothérapie postopératoire exclusive à faibles ou fortes doses n'ont pas montré de bénéfice statistiquement significatif en termes de contrôle local ou de survie globale en faveur de la radiothérapie. De plus, la radiothérapie postopératoire est moins efficace et plus toxique que la radiothérapie préopératoire. La radiothérapie préopératoire peut être délivrée en fractionnement dit « classique », soit 45 Gy en 5 semaines avec une intervention 1 mois après la fin de l'irradiation, ce qui retarde l'opération mais permet d'obtenir une réduction du volume tumoral ou en mode « hypofractionné » délivrant 25 Gy en cinq fractions sur 5 jours avec une intervention 2 à 5 jours après l'irradiation. Ce dernier schéma, surtout utilisé dans les études nordiques, est probablement plus morbide à moyen terme. Délivrée à une dose de 25 à 45 Gy, la radiothérapie préopératoire diminue le risque de récurrence locale et, dans

quelques études, est associée à un bénéfice en termes de survie<sup>[9]</sup>. La toxicité dépend beaucoup de la technique de radiothérapie. Les complications précoces (douleurs, rectorragies) sont transitoires ; les complications à long terme (ostéite, grêle ou cystite radique, complications thromboemboliques, artérite) sont minimisées par l'utilisation d'accélérateurs linéaires de haute énergie avec des faisceaux multiples et caches focalisés personnalisés. Il existe un effet délétère de la radiothérapie préopératoire sur la fonction intestinale après anastomose coloanale ou colorectale basse. Les bénéfices apportés par la radiothérapie préopératoire sont maintenus après réalisation d'une résection chirurgicale avec exérèse totale du mésorectum.

### Radiochimiothérapie adjuvante

Si la radiothérapie et la chimiothérapie utilisées seules en postopératoire n'ont pas permis de prolonger la survie dans la plupart des études, leur association simultanée réduit le risque de récurrence locale et diminue le risque de décès par cancer. Cette association postopératoire est le traitement adjuvant recommandé par le National Institute of Health (NIH)<sup>[6]</sup>. Cependant, il entraîne une toxicité aiguë dans plus de 30 % des cas, ce qui provoque des abandons en cours de traitement et des complications intestinales avec une altération de la fonction du sphincter anal en cas d'anastomose colorectale basse.

### Indications des traitements adjuvants

En cas de cancer du rectum opérable classé uT1 ou uT2 en échoendoscopie, il n'y a pas lieu d'envisager de traitement préopératoire. En cas de tumeur uT3, une irradiation préopératoire est

recommandée car elle diminue le risque de récurrence locale et augmente les chances de survie à long terme<sup>[1]</sup>. En cas de tumeur fixée ou uT4, une radiochimiothérapie préopératoire est nécessaire pour rendre la tumeur résécable.

## PRONOSTIC. SURVEILLANCE

Au cours des 20 dernières années, la prise en charge des cancers du rectum s'est considérablement améliorée en France. Dans une étude menée dans le registre de la Côte-d'Or où 727 cas étaient recensés entre 1976 et 1990 sur une population de 50 000 habitants, le nombre de résections curatives était passé de 57 % avant 1981 à 77 % après, le nombre de cancers opérés au stade I ou II de 36 % à 53 %, le taux de conservation sphinctérienne de 20 % à 48 %, la mortalité opératoire de 14 % à 4 % et le taux de survie à 5 ans de 26 % à 43 %<sup>[2]</sup>.

Parmi les facteurs pronostiques les plus importants, on trouve le stade TNM, l'existence d'une complication (tumeur perforée ou en occlusion) et l'expérience du chirurgien.

La surveillance d'un cancer du rectum opéré a pour objectifs de rechercher une récurrence locale ou métastatique, ainsi que de dépister une lésion colique métachrone. Elle comporte un examen clinique et une échographie hépatique tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à la cinquième année et une radiographie thoracique annuelle. Une coloscopie est réalisée dans l'année qui suit l'intervention pour vérifier l'absence de

récurrence anastomotique ou de polypes coliques. En l'absence de polypes, cette coloscopie est répétée tous les 4 ans<sup>[1]</sup>.

La prise en charge des récurrences locales est souvent complexe et multidisciplinaire. En cas de récurrence locale isolée, la possibilité d'une résection chirurgicale, précédée d'une radiothérapie si le patient n'en a pas eu antérieurement, doit être discutée dans tous les cas car, même si elle n'est que très rarement possible, une exérèse complète de la récurrence peut guérir le patient et représente dans tous les cas le meilleur traitement palliatif. Si l'exérèse est impossible, la prise en charge fait appel à des moyens locaux (endoprothèse, destruction au laser, endocuriethérapie...), généraux (chimiothérapie), ainsi qu'à la prise en charge de la douleur, au soutien psychologique et à l'organisation des soins palliatifs.

## CONCLUSION

L'adénocarcinome rectal est un cancer fréquent qui doit être recherché par un toucher rectal et une rectoscopie devant des signes cliniques souvent modérés. Le traitement chirurgical, grâce à l'exérèse complète du mésorectum, permet de guérir la majorité des patients, de limiter à moins de 10 % les risques de récurrence locale, et la préservation de l'appareil sphinctérien est possible dans plus de 80 % des cas des tumeurs T2-T3. La place des traitements adjuvants à la chirurgie doit être précisée (radio- ou radiochimiothérapie, pré- ou postopératoires ?). La radiothérapie préopératoire est actuellement recommandée pour les tumeurs dépassant la musculature rectale.

Christophe Penna : Professeur des Universités, praticien hospitalier, service de chirurgie générale, digestive et oncologique, hôpital Ambroise Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92104 Boulogne cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Penna. Cancers du rectum.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0524, 2002, 5 p

## R É F É R E N C E S

[1] Conférence de consensus. Le choix des thérapeutiques du cancer du rectum. Paris : Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale, 1994

[2] Goudet P, Roy P, Arveux P, Cougard P, Faivre J. Population-based study of the treatment and prognosis of carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1997 ; 84 : 1546-1550

[3] Hallbook O, Pahlman L, Krog M, Wexner SD, Sjodahl R. Randomized comparison of straight and colonic J pouch anastomosis after low anterior resection. *Ann Surg* 1996 ; 224 : 58-65

[4] Masui H, Ike H, Yamaguchi S, Oki S, Shimada H. Male sexual function after autonomic nerve-preserving operation for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996 ; 39 : 1140-1145

[5] McFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993 ; 341 : 457-460

[6] NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990 ; 264 : 1444-1449

[7] Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986 ; 2 : 996-999

[8] Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995 ; 76 : 388-392

[9] Swedish rectal cancer trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 980-987

# COLITES MICROSCOPIQUES

S SCHNEIDER, T PICHE, A RAMPAL, X HÉBUTERNE, P RAMPAL

**L**es colites microscopiques (parmi lesquelles la colite collagène et la colite lymphocytaire) sont des pathologies en rapport avec une inflammation chronique colique sans anomalie macroscopique qui se traduisent par une diarrhée chronique de type sécrétoire. Elles surviennent sur un terrain auto-immun et l'antigène qui déclenche la réaction immunitaire peut être d'origine infectieuse, alimentaire ou médicamenteuse. Leur évolution est capricieuse et en général favorable sur le long terme. Elles peuvent relever d'un traitement symptomatique comme d'un traitement anti-inflammatoire (aminosalicylés, corticoïdes). L'intérêt thérapeutique de leur diagnostic justifie la réalisation systématique de biopsies coliques étagées lors de toute coloscopie normale réalisée dans un bilan de diarrhée.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** colite microscopique, colite collagène, colite lymphocytaire, diarrhée chronique.

## INTRODUCTION

Les colites microscopiques (CM) parmi lesquelles la colite collagène (CC) et la colite lymphocytaire (CL), sont un ensemble nosologique défini par une inflammation colique chronique qui se traduit par des modifications histologiques d'une muqueuse endoscopiquement et radiologiquement normale<sup>[9]</sup>.

Leur incidence et leur prévalence sont difficiles à rapporter, dans la mesure où ces modifications histologiques n'ont pas forcément de traduction clinique. La prévalence dans la population varie de 0,015 à 0,025 % dans des études épidémiologiques (registres espagnol<sup>[6]</sup> et suédois), avec une incidence annuelle de 0,002 à 0,004 %. Elle varie de 1,5 à 21 % lorsqu'il s'agit de séries endoscopiques, les coloscopies ayant été motivées par des signes fonctionnels divers.

## PHYSIOPATHOLOGIE

La survenue d'une CM implique :

- un terrain auto-immun ;
- le contact avec un antigène médicamenteux, alimentaire ou infectieux.

### ● Terrain auto-immun

Plusieurs pathologies auto-immunes ou dysimmunitaires ont été décrites en association avec une CM. Dans les séries de malades, leur prévalence est de 40 à 60 %<sup>[3]</sup>. Il s'agit de pathologies aussi diverses que la maladie coeliaque, les dysthyroïdies, la polyarthrite rhumatoïde ou autres arthrites inflammatoires, le lupus, le diabète, le syndrome sec, le syndrome de Raynaud, le CREST syndrome, la myasthénie, la maladie de Horton et la cholangite sclérosante.

### ● Perturbation de l'immunité muqueuse colique

Au cours des CM, l'épithélium colique comme la lamina propria sont le siège d'anomalies fonctionnelles des lymphocytes T. Leur stimulation va conduire à la production de cytokines, d'où recrutement d'autres cellules, parmi lesquelles les myofibroblastes sous-épithéliaux qui pourraient jouer un rôle majeur dans la persistance de la symptomatologie.

### ● Contact avec un antigène

Le rôle d'un antigène intraluminal dans l'initiation de la réponse anormale des cellules immunitaires coliques est suggéré par plusieurs arguments : début brutal ; possible diffusion des lésions à d'autres segments du tube digestif (estomac, intestin grêle) ; régression des lésions après dérivation du flux intestinal et récurrence au rétablissement de la continuité. Trois types de facteurs initiateurs ont été mis en cause : médicamenteux, infectieux et alimentaire.

### Antigène médicamenteux

**La responsabilité de certains médicaments est :**

- ✓ certaine : Cyclo 3<sup>®</sup> Fort, Cirkan<sup>®</sup>, ranitidine, ticlopidine, acarbose ;
- ✓ possible : lansoprazole, cimétidine, carbamazépine, Modopar<sup>®</sup>, Daflon<sup>®</sup>, Tardyferon<sup>®</sup>.

L'imputabilité d'un événement indésirable à un médicament nécessite un faisceau d'arguments et les CM ne dérogent pas à la règle. L'épreuve de réintroduction avec biopsies est donc nécessaire pour conclure à la responsabilité d'un médicament.

La liste des substances dont la responsabilité est certaine est de ce fait réduite : veinotoniques à base de flavonoïdes (association *Ruscus aculeatus*-hespéridine méthylchalcone-acide ascorbique) (Cyclo 3<sup>®</sup> Fort, Cirkan<sup>®</sup>), ranitidine, ticlopidine et acarbose. Parmi les molécules suspectées figurent la cimétidine, l'association lévodopa-bensérazide (Modopar<sup>®</sup>), l'association sulfate ferreux-mucoprotéose-acide ascorbique (Tardyferon<sup>®</sup>), la carbamazépine et le lansoprazole. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été parmi les premiers médicaments incriminés dans la survenue de CC, mais il s'agit peut-être d'un biais lié à la fréquence de l'association entre CM et maladies rhumatismales. Le mécanisme de la toxicité médicamenteuse fait intervenir un phénomène d'apoptose<sup>[2]</sup>.

### Antigène infectieux

La diarrhée dite de Brainerd, au cours de laquelle la lymphocytose intraépithéliale colique est majorée (18 %)<sup>[4]</sup>, a été décrite au décours d'une épidémie de diarrhée chronique survenue dans une population ayant consommé du lait cru de même provenance. D'autres observations ont été rapportées dans le cadre de contaminations collectives sans que l'agent pathogène ne soit identifié. La survenue de CM a enfin été rapportée dans les suites d'infections par *Clostridium difficile* et *Yersinia enterocolitica*.

### Antigène alimentaire

Le rôle d'antigènes alimentaires dans le déclenchement de CM est avant tout suggéré par la fréquente association entre CM et maladie coeliaque. Une maladie coeliaque a été mise en évidence chez 8 à 40 % des malades porteurs de CM<sup>[3]</sup> et, à l'inverse, on a mis en évidence une CL chez 20 à 35 % de malades coeliaques ayant bénéficié de biopsies coliques et/ou rectales<sup>[1,3]</sup>. La plupart des individus atteints sont porteurs du phénotype HLA-DQ2 ou -DQ8.

### ● **Conséquence : une diarrhée sécrétoire**

Les mécanismes de la diarrhée dans les CM sont incomplètement connus. Le mécanisme sécrétoire est admis. Il n'existe pas de parallèle entre l'importance de la diarrhée et l'épaisseur de la bande collagène ou l'intensité de l'infiltrat lymphocytaire de l'épithélium. En revanche, la densité cellulaire de la lamina propria est corrélée positivement au nombre de selles. Le rôle d'une malabsorption iléale des sels biliaires a été récemment avancé et paraît majeur dans la physiopathologie de la diarrhée [12].

## DIAGNOSTIC

### ● **Clinique**

Le tableau habituel des CM est une diarrhée chronique qui survient le plus souvent chez la femme de la cinquantaine. L'âge habituel de début des symptômes se situe entre 40 et 60 ans [3, 7]. Le sex-ratio femmes/hommes est plus important pour la CC (de 4 à 10) que dans la CL (de 2 à 3) [6]. L'association à une pathologie auto-immune est fréquente. La diarrhée est de début brutal, mais parfois insidieux. Elle est faite en moyenne de six selles (de une à 23) par jour, fécales et aqueuses, sans glaire ni sang. Le volume des selles, habituellement entre 500 et 1 500 mL par jour, peut atteindre 2 L par jour. La persistance de la diarrhée malgré le jeûne est en faveur de son caractère sécrétoire et la possibilité de selles nocturnes en faveur de son organocité. La diarrhée est parfois associée à des impériosités, des douleurs et un météorisme abdominaux ou à une altération de l'état général, avec asthénie et amaigrissement.

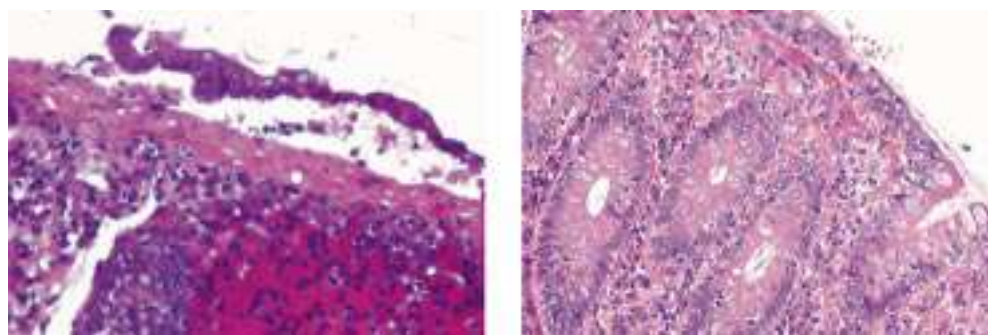
### ● **Biologie**

Les examens coprologiques reflètent le caractère sécrétoire, avec un poids de selles le plus souvent supérieur à 500 g par jour, un trou osmotique inférieur à 120 mosm/L, un potassium fécal élevé et une stéatorrhée en règle inférieure à 10 g par 24 heures. L'examen direct peut mettre en évidence des leucocytes. Enfin, en cas d'entéropathie exsudative associée, la clairance de l'alpha-1-antitrypsine est élevée.

Indépendamment de la présence de stigmates d'autres affections auto-immunes, on a décrit une élévation des immunoglobulines M sériques et une positivité des anticorps périnucléaires anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (pANCA). Enfin, la recherche d'une malabsorption des sels biliaires par le test au 75SeHCAT s'avère positive chez plus de 40 % des malades [2].

### ● **Endoscopie**

Le diagnostic de CM repose exclusivement sur l'analyse histologique de biopsies coliques qui rend actuellement obligatoire le recours à une endoscopie. La coloscopie totale est la règle, dans la mesure où les anomalies histologiques peuvent être éparpillées. Ainsi, la sensibilité de biopsies rectales et coliques gauches a été, dans une série de 17 cas de CC, de 27 % et 82 % respectivement [11]. De même, des biopsies rectales normales ont été retrouvées chez 43 % des malades porteurs d'une CC et 8 % des malades porteurs d'une CL [6]. D'autres auteurs rapportent cependant une grande sensibilité de la coloscopie courte en cas de CM.



1 Colite collagène.

*Infiltrat inflammatoire abondant et polymorphe de la lamina propria associé à une lymphocytose intraépithéliale nettement augmentée, à une épaisse bande collagénique sous-épithéliale et à un épithélium décollé et altéré (HES × 250).*

La normalité macroscopique de la muqueuse colique fait partie de la définition des CM. Cependant, des anomalies aspécifiques (œdème, érythème, visibilité anormale de la trame vasculaire) peuvent être présentes dans un tiers des cas.

### ● **Histologie**

Le diagnostic de CM est exclusivement anatomopathologique (fig 1) et repose sur un praticien entraîné.

Le tableau histologique associe une lymphocytose intraépithéliale, des anomalies épithéliales, un certain degré de cryptite, un infiltrat inflammatoire de la lamina propria et pour la CC une bande collagénique sous-épithéliale.

#### **Lymphocytose intraépithéliale**

C'est le meilleur critère diagnostique de la CL. Il s'agit d'une exocytose de cellules inflammatoires (lymphocytes et quelques polynucléaires) dans l'épithélium de revêtement. Dans la CL, la lymphocytose est diffuse, importante, par définition supérieure à 20 % des cellules épithéliales [5], atteignant fréquemment voire dépassant 40 %. Le comptage des lymphocytes intraépithéliaux est fastidieux ; il doit être réalisé en dehors de l'épithélium situé au-dessus des nodules lymphoïdes du chorion, puisqu'ils y sont toujours plus nombreux à l'état normal.

#### **Anomalies de l'épithélium de revêtement**

Elles sont constantes, nombreuses, et associent à des degrés divers un aplatissement des cellules qui deviennent cubiques, un décollement et une abrasion de l'épithélium, un aspect dégénératif de l'épithélium de surface (vacuoles cytoplasmiques, diminution de la mucosécrétion, irrégularités nucléaires) et des images d'apoptose (qui permettent d'évoquer une CM d'origine médicamenteuse).

#### **Infiltrat inflammatoire de la lamina propria**

Il est fait essentiellement de lymphocytes mêlés à quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. La présence de nombreux éosinophiles, aussi bien dans le chorion que dans l'épithélium de surface, doit faire évoquer une étiologie médicamenteuse.

#### **Cryptite**

Elle est constituée par une exocytose à lymphocytes dans l'épithélium des cryptes.

#### **Bande collagénique**

La lame de collagène sous-épithéliale est caractéristique de la CC. Sa distribution n'est pas uniforme : elle est plus fréquemment observée au

côlon proximal que distal. Elle est bien mise en évidence par des colorations histochimiques comme le trichrome de Masson au vert lumière où elle apparaît verte ou le picosirius où elle apparaît rouge ; enfin, à la coloration de la réticuline, elle forme une bande jaune clair non colorée qui tranche avec les nombreuses fibres de réticuline du chorion colorées en noir. Son épaisseur dans la CC est supérieure à 10 µm, pouvant atteindre des valeurs nettement supérieures, alors que la moyenne de la bande mesurée dans les autres colites et dans le côlon normal est d'environ 2 µm. La mesure précise de la bande collagénique doit être réalisée dans des zones où la coupe est perpendiculaire (quand la zone d'ouverture des cryptes à la surface est visible).

Les grandes similitudes entre CC et CL sont à l'origine de leur regroupement parmi les CM. Outre des caractères cliniques similaires, les deux affections ne sont pas éloignées histologiquement : présence dans la CC des lésions de CL, évolution d'une forme vers une autre et chevauchement des mesures de la bande collagénique et du nombre de LIE dans les deux affections [5]. Des lésions de CC et de CL peuvent coexister chez un même malade et des mêmes zones anatomiques peuvent être le siège de passages d'une forme à une autre au cours du suivi. Cependant, des différences épidémiologiques, comme un âge de diagnostic plus élevé au cours des CL qu'au cours des CC, argument contre la progression de la CL vers la CC, ne permettent pas actuellement d'affirmer que la CC constitue la forme évoluée de la CL [6].

### ● **Diagnostic différentiel**

L'évocation d'un diagnostic différentiel peut intervenir à différentes étapes.

**Anamnèse et examen clinique.** On peut évoquer à cette étape toute cause de diarrhée sécrétoire : médicaments (laxatifs, biguanides, colchicine, digitaliques), lésions coliques (dont la polyposse), vipome et parasitoses.

**Examens biologiques.** Ils permettent principalement d'écarter une parasitose digestive (par la négativité des examens parasitologiques des selles) ou une diarrhée humorale (par la normalité des différents dosages hormonaux).

**Coloscopie avec biopsies.** La mélanose colique et une colite infectieuse peuvent être à l'origine d'une atteinte histologique du côlon sans lésion endoscopique. Ceci conforte, chez un malade diarrhéique, la nécessité de réaliser systématiquement des biopsies étagées lors de toute coloscopie normale.

**Conduite à tenir diagnostique lors de la découverte d'une CM**

- **Enquête médicamenteuse** « policière » (et recours éventuel à un Centre de pharmacovigilance).
- **Dosage des autoanticorps de la maladie cœliaque (antiréticuline, gliadine et endomysium) ± biopsies jéjunales.**

**ÉVOLUTION**

L'évolution des CM est en règle capricieuse, faite de rémissions, spontanées ou sous traitement, et de rechutes. Dans des cas extrêmes, elle peut conduire à une iléostomie de dérivation, voire à une coloproctectomie. Cependant, l'évolution à long terme est favorable. Le suivi à 3 ans de 35 malades porteurs d'une CL rapporte une rémission chez 83 % des malades<sup>[8]</sup> et celui à 3,5 ans de 31 malades porteurs d'une CC une rémission chez 63 % d'entre eux<sup>[7]</sup>. La rémission clinique à l'arrêt d'un médicament à l'origine de la CM est habituellement une question de jours. La guérison histologique est quant à elle moins fréquente que la guérison clinique<sup>[8]</sup>. Outre la disparition et la persistance des lésions, le passage d'une forme de CM à une autre a également été rapporté. Enfin, le risque de cancer colorectal ne semble pas majoré chez les malades porteurs d'une CM.

**TRAITEMENT**

Il est difficile d'apprécier l'effet d'un traitement dans une pathologie dont l'évolution est capricieuse et peut conduire à une rémission spontanée. De fait, aucune étude randomisée n'a été publiée à ce jour.

● **Moyens du traitement**

Plusieurs traitements répondent à chacune des étapes physiopathologiques.

**Suppression du contact entre antigène et muqueuse colique**

C'est dans cette catégorie que s'inscrit l'éviction d'un médicament responsable de CM. Dans l'hypothèse de la responsabilité d'un antigène

**Objectifs des traitements des CM**

- **Éviter le contact entre antigène et épithélium colique.**
- **Éviter la toxicité colique des sels biliaires.**
- **Diminuer la réponse inflammatoire.**
- **Traiter la diarrhée.**

bactérien, plusieurs auteurs ont proposé des traitements antibiotiques ou antiseptiques. Ainsi, le métronidazole (800 mg par jour) et l'érythromycine<sup>[3]</sup> ont montré une certaine efficacité. La cholestyramine (jusqu'à 16 g par jour) a été utilisée du fait de son effet chélateur des cytotoxines bactériennes ou des sels biliaires<sup>[12]</sup>. La salazosulfapyridine (3 g par jour) a également été utilisée avec succès. Le sous-salicylate de bismuth possède une action antibiotique en plus de ses effets antidiarrhéiques et anti-inflammatoires ; ce traitement s'est avéré actif sur les symptômes et les lésions histologiques à la dose de 2 g par jour pendant 8 semaines. Ce médicament est toutefois interdit en France du fait du risque de démence lié à une consommation chronique de bismuth.

Les effets de l'éviction du gluten chez les patients porteurs d'une CM associée à une maladie cœliaque sont plus difficiles à appréhender. En effet, les observations publiées décrivent des évolutions variables d'un point de vue clinique (persistance ou sédation de la diarrhée), chez des malades souvent traités en parallèle par des corticoïdes, et dans la plupart des cas une évaluation histologique sous traitement fait défaut.

**Diminution de l'inflammation colique**

Les 5-aminosalicylates peuvent être efficaces. Les corticoïdes (prednisolone et analogues à la dose de 35 à 50 mg par jour) possèdent l'efficacité la plus marquée sur les symptômes et sur les lésions histologiques<sup>[10]</sup>. Leur utilisation sous forme topique (lavements de prednisolone) a été rapportée comme efficace ; on peut supposer que l'amélioration des propriétés d'absorption du côlon distal est suffisante pour diminuer les symptômes. Enfin, le budésonide, corticoïde à faible effet systémique, occupe désormais une place de choix dans cette indication, du fait de l'excellent rapport entre une efficacité importante prouvée et une faible toxicité<sup>[11]</sup>.

**Traitement symptomatique de la diarrhée**

Les ralentisseurs du transit comme le loperamide à doses usuelles, mais aussi les antisécrétoires comme l'octréotide, ont été utilisés avec succès.

● **Stratégie thérapeutique****Conduite à tenir thérapeutique lors de la découverte d'une CM**

- **Éliminer un médicament suspecté.**
- **Loperamide : deux à six gélules par jour ± colestyramine : trois sachets par jour.**
- **En cas d'échec, budésonide : 9 mg par jour.**
- **En cas d'échec, prednisone : 1 mg/kg/j.**

Elle repose sur l'efficacité des différents traitements mais également sur la nécessité d'un index thérapeutique important, du fait de la bénignité de l'affection. Il faut bien sûr éliminer un médicament dont on suspecte la responsabilité dans la CM. Il paraît logique d'essayer dans un premier temps les ralentisseurs du transit (loperamide). On peut également tenter un traitement chélateur des sels biliaires (colestyramine). L'étape suivante est le recours à une corticothérapie par budésonide, avant d'envisager un traitement par prednisone.

**CONCLUSION**

Les CM sont un ensemble d'affections en règle bénignes, qui peuvent toutefois rendre nécessaire un traitement spécifique. Cela justifie, devant une diarrhée sécrétoire à coloscopie macroscopiquement normale, le recours systématique à des biopsies étagées et la sensibilisation de l'anatomopathologiste qui les interprétera. S'il n'existe pas encore de démarche thérapeutique spécifique de l'« auto-immunité », la recherche des antigènes responsables du déclenchement des phénomènes au niveau colique est nécessaire afin d'en réussir l'éviction.

Stéphane Schneider : Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier,

Jean Mayer USDA human nutrition research center on aging at Tufts university, room 1321, 711 Washington street, Boston MA 02111, États-Unis.

Thierry Piche : Praticien hospitalier, Fédération des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition.

Agnès Rampal : Praticien hospitalier, laboratoire d'anatomie pathologique.

Xavier Hébuterne : Professeur des universités, praticien hospitalier.

Patrick Rampal : Professeur des Universités, praticien hospitalier, fédération des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition.

Hôpital de l'Archet, BP 3079, 06202 Nice, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : S Schneider, T Piche, A Rampal, X Hébuterne et P Rampal. Colites microscopiques.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0514, 2002, 4 p

## RÉFÉRENCES

- [1] Baert F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F, Louis E, Cabooter M et al. Budesonide in collagenous colitis: a double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002 ; 122 (1) : 20-25
- [2] Beaugerie L, Berrebi D, Dikov D, Potet F. Epithelial apoptosis as a very early marker of drug-induced colitis: the example of ranitidine. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 918-919
- [3] Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Jarnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996 ; 39 : 846-851
- [4] Bryant DA, Mintz ED, Puhr ND, Griffin PM, Petras RE. Colonic epithelial lymphocytosis associated with an epidemic of chronic diarrhea. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 1102-1109
- [5] Cymes K, Potet F, Dauge Geffroy MC, Fléjou JF, Rampal A, Klein O et al. La colite lymphocytaire et la colite collagène sont-elles une seule et même maladie ? Arguments tirés d'une étude quantitative sur biopsie. *Ann Pathol* 1996 ; 16 : 430-434
- [6] Fernandez-Bañares F, Salas A, Forné M, Esteve M, Espinos J, Viver JM. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 418-423
- [7] Goff JS, Barnett JL, Pelke T, Appelman HD. Collagenous colitis: histopathology and clinical course. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 57-60
- [8] Müllhaupt B, Guller U, Anabitarte M, Guller R, Fried M. Lymphocytic colitis: clinical presentation and long-term course. *Gut* 1998 ; 43 : 629-633
- [9] Schneider S, Rampal A, Hébuterne X, Rampal P. Les colites microscopiques. *Gastroentérol Clin Biol* 1998 ; 22 : 431-441
- [10] Sloth H, Bisgaard C, Grove A. Collagenous colitis: a prospective trial of prednisolone in six patients. *J Intern Med* 1991 ; 229 : 443-446
- [11] Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992 ; 33 : 65-70
- [12] Ung KA, Gillberg R, Kilander A, Abrahamsson H. Role of bile acids and bile acid binding agents in patients with collagenous colitis. *Gut* 2000 ; 46 : 170-175
- [13] Wolber R, Owen D, Freeman H. Colonic lymphocytosis in patients with celiac sprue. *Hum Pathol* 1990 ; 21 : 1092-1096

# DÉPISTAGE DU CANCER COLORECTAL EN 2001

A PARIENTE

**L**e cancer colorectal est la première cause de mortalité par cancer en France. Il naît le plus souvent d'un adénome. L'exérèse endoscopique des adénomes réduit la mortalité spécifique par cancer. Le dépistage de masse, basé sur la recherche de sang occulte dans les selles suivie de coloscopie en cas de positivité, réalisé chez les personnes de 45-75 ans tous les 2 ans, permet de réduire la mortalité spécifique de 15 % environ. Dans les groupes à risque élevé (antécédent familial de cancer, colite chronique), le dépistage repose sur la coloscopie première. Dans les groupes à risque très élevé (syndrome de cancer colique familial), le dépistage repose sur la combinaison d'un diagnostic génotypique et phénotypique. Le médecin généraliste a un rôle important dans la reconnaissance et l'analyse des antécédents familiaux de cancer, et la proposition du dépistage.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** cancer colorectal, adénome colique, test Hémocult®, coloscopie virtuelle, polypose adénomateuse familiale, syndrome HNPCC, polypose hamatomateuse, syndrome de Peutz-Jeghers, polypose juvénile.

## INTRODUCTION

Le cancer colorectal est la première cause de mortalité par cancer en France, avec environ 15 000 décès par an, et son incidence continue à augmenter. La majorité des cancers se développe à partir d'un adénome, une tumeur bénigne facile à diagnostiquer et à traiter en coloscopie. L'exérèse endoscopique des adénomes réduit l'incidence du cancer de 76 à 90 %<sup>[10]</sup>. Le délai de transformation d'un adénome en cancer invasif est suffisamment long (une dizaine d'années en moyenne) pour permettre un dépistage efficace<sup>[9]</sup>.

Trois faits ont profondément modifié la conception du dépistage du cancer colorectal ces dernières années :

- la preuve de la diminution de la mortalité obtenue par une stratégie fondée sur la recherche de sang occulte dans les selles ;
- la démonstration et la mesure de l'augmentation du risque de cancer colorectal en cas d'antécédent familial ;
- les progrès dans la connaissance de la génétique de ces cancers, qui permet déjà au diagnostic génétique d'avoir une place prépondérante dans les syndromes de cancer colorectal familial.

## DÉPISTAGE CHEZ LES PERSONNES À RISQUE MOYEN

Dans cette catégorie se trouvent 90 % de la population : il s'agit de personnes sans antécédent personnel ni familial connu de tumeur colorectale, sans maladie inflammatoire chronique de l'intestin

et sans symptôme évoquant une maladie intestinale, notamment sans rectorragie.

Dans ces conditions, le risque cumulatif de cancer colorectal sur toute la vie est estimé à environ 5 %, et la moitié des sujets atteints meurt de la maladie. Plus de 90 % des cas surviennent après l'âge de 50 ans. La survie est liée au stade au moment du diagnostic : plus de 90 % à 5 ans en cas de cancer limité à la paroi (stade I), 70 % en cas d'atteinte ganglionnaire (stade II), 9 % en cas de métastases (stade III), alors qu'environ un tiers des cas est diagnostiqué à chaque stade.

### ● Recherche de sang occulte dans les selles<sup>[2, 4]</sup>

On a aujourd'hui les résultats de quatre études prospectives, contrôlées, randomisées, dont une française, établissant l'efficacité d'un dépistage de masse basé sur le test Hémocult® (rappelons que ce test n'est utilisable qu'en dépistage de masse, car sa sensibilité pour la détection du cancer colorectal n'est que de 50 % environ). La réduction de la mortalité par cancer colorectal est d'environ 15-33 % après 10 ans, avec un test Hémocult® fait tous les 1-2 ans chez les personnes de 45 à 74 ans, suivi en cas de positivité par une coloscopie totale. Ce type de dépistage doit être généralisé très rapidement en France, au prix d'une organisation assez lourde et pas encore opérationnelle. La recommandation américaine<sup>[2]</sup> est de faire un test annuel, parce que, dans l'étude du Minnesota, la diminution de la mortalité était de 33 % contre 21 % avec un test bisannuel (mais ce fait, joint à la technique du test, augmentait considérablement le nombre de coloscopies réalisées).

Le taux de positivité est de 2 à 3 % lors du premier dépistage. En cas de positivité, la coloscopie découvre un cancer dans environ 8 % des cas (limité

à la paroi dans trois quarts des cas), un adénome dans 35 % des cas (de plus de 1 cm une fois sur deux). Les « cancers d'intervalle » manqués par le test Hémocult® sont aussi fréquents que les cancers détectés.

### ● Rectosigmoidoscopie

L'efficacité de la rectosigmoidoscopie n'est que vraisemblable, parce qu'elle n'est fondée que sur des études cas-témoins (des études prospectives contrôlées randomisées sont en cours). Le principal argument en faveur de son efficacité est qu'elle ne réduit que la mortalité liée aux cancers situés dans son champ d'exploration. La réduction pourrait être de 50 à 80 %. Un peu moins de la moitié des cancers du côlon sont proximaux (côlon droit), et seule la moitié s'accompagne de lésions associées accessibles à la rectosigmoidoscopie<sup>[5]</sup>. La rectosigmoidoscopie n'est pas actuellement recommandée en France, mais elle l'est aux États-Unis, à un rythme quinquennal à partir de 50 ans, associée à un test Hémocult® annuel<sup>[2]</sup>.

### ● Coloscopie

La coloscopie est sans doute le moyen le plus efficace de dépistage des tumeurs du côlon. Appliquée massivement aux personnes de plus de 50 ans et répétée tous les 10 ans, elle réduirait de façon maximale la mortalité spécifique (75 % ?), au prix d'un coût immédiat élevé et d'une morbidité mal estimée dans les conditions d'un dépistage de masse. Le rapport coût-efficacité récemment estimé aux États-Unis ne semble pas réhibitoire (il augmenterait l'efficacité du dépistage basé sur le test Hémocult® au même coût que le test Hémocult® lui-même par rapport à l'absence d'intervention)<sup>[6]</sup>. L'acceptabilité de la coloscopie dans la seule étude actuellement disponible à partir



d'hôpitaux d'anciens combattants nord-américains était élevée (68 %) [6]. Elle n'est pas actuellement applicable à un dépistage de masse.

### ● Nouvelles techniques [2]

#### Amélioration des tests de recherche de sang dans les selles

De nouveaux tests plus sensibles que le test Hémocult II® sont en cours de validation. Ils tendent à perdre en spécificité et à être plus coûteux.

#### Diagnostic génétique dans les selles

Il a été récemment montré que la recherche de mutations communes des gènes Ki-ras, p53 et APC était faisable dans les selles et avait une sensibilité (75 %) et une spécificité (100 %) élevées, non seulement pour la détection des cancers mais aussi des adénomes de plus de 1 cm [1].

#### Coloscopie virtuelle

Cette technique utilise le scanner spiralé pour obtenir une imagerie du côlon. Elle nécessite une préparation colique similaire à celle de la coloscopie, mais pas d'anesthésie. Ses performances diagnostiques sont encore inférieures à celles de la coloscopie, mais les progrès sont rapides.

## DÉPISTAGE CHEZ LES PERSONNES À RISQUE ÉLEVÉ

Cette population comporte les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal et celles atteintes de maladies inflammatoires chroniques du côlon.

### ● Antécédent familial de cancer colorectal

En dehors des syndromes identifiés de cancer colique familial (cf infra), les parents au premier degré de malades atteints de cancer colorectal ont un risque doublé à triplé, le risque à 40 ans étant similaire à celui de sujets sans antécédent familial âgés de 50 ans (fig 1). L'augmentation du risque est du même ordre lorsque le malade était atteint d'un adénome. Le risque est triplé à quadruplé lorsque le parent atteint de cancer avait moins de 50 ans au moment du diagnostic, ou lorsque deux parents ont été atteints.

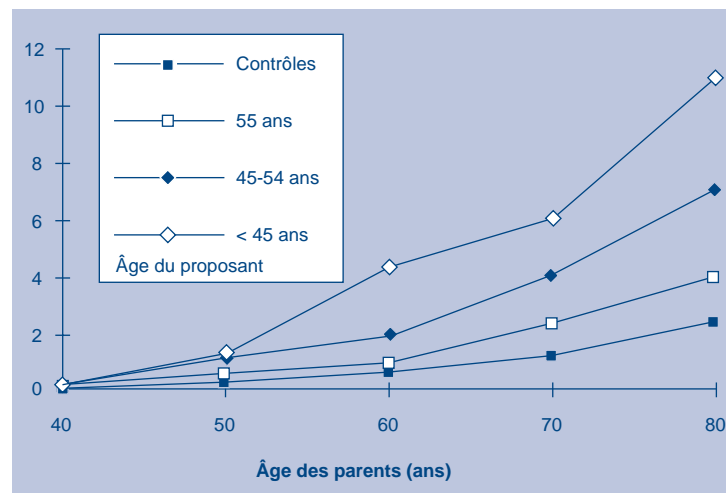
Cette population représente 10-15 % des malades atteints de cancer colorectal.

Les recommandations françaises sont « de conseiller une coloscopie de dépistage chez tout apparenté au premier degré d'un malade atteint de cancer colorectal avant 60 ans, ou si deux parents au premier degré sont atteints d'un cancer colorectal quel que soit l'âge du diagnostic. La coloscopie est faite à partir de l'âge de 45 ans, ou 5 ans avant l'âge du diagnostic cas index. Après une coloscopie normale, une surveillance tous les 5 ans est suffisante » [3].

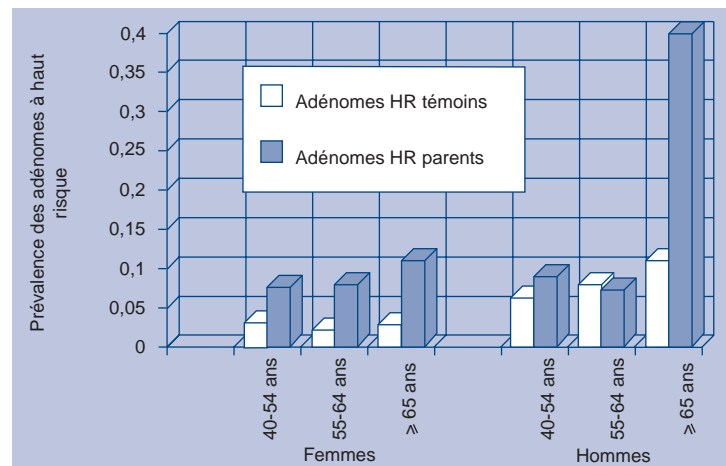
On voit (fig 2) que les chances de découvrir un adénome à haut risque chez de tels sujets augmente, comme chez les témoins, avec l'âge et le sexe, et vont de 5-10 % chez les femmes de 45 à 65 ans à 45 % chez les hommes de plus de 65 ans.

### ● Maladies inflammatoires de l'intestin

Le risque de cancer augmente dans la rectocolite hémorragique, mais aussi dans la maladie de Crohn,



1 Incidence cumulative du cancer colorectal chez les parents au premier degré de malades atteints de cancer, en fonction de l'âge du proposant et de l'âge des parents (d'après Fuchs CS et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 1994 ; 331 : 1669-1674).



2 Prévalence des adénomes à haut risque (HR) chez les parents du premier degré de malades atteints de cancer colorectal et leurs témoins appariés [7].

d'autant plus que la maladie est étendue et la durée d'évolution plus longue. Un dépistage fondé sur la coloscopie complétée de biopsies étagées nombreuses est recommandé tous les 2 ans chez les malades ayant une colite étendue (incluant l'angle gauche) de plus de 10 ans d'évolution [3]. L'existence et l'aggravation progressive du risque de cancer doivent faire régulièrement discuter une colectomie prophylactique chez ces malades.

## PERSONNES À RISQUE TRÈS ÉLEVÉ : SYNDROMES DE CANCER HÉRÉDITAIRE [2, 3]

Ces maladies relativement rares ont été le point de départ d'extraordinaires progrès dans la connaissance des cancers du côlon. Leur suspicion rend raisonnable une consultation d'oncogénétique.

### ● Polypose adénomateuse familiale

La polypose adénomateuse familiale est responsable d'environ 1 % des cancers colorectaux. Elle est due à des mutations du gène APC, transmises sur le mode autosomique dominant. La survenue des adénomes puis des cancers est liée à l'inactivation acquise de la copie normale du gène APC. Des centaines ou des milliers de polypes

surviennent sur l'ensemble du côlon (les premiers à 16 ans en moyenne), et la survenue d'un cancer est inéluctable, en moyenne à l'âge de 39 ans. Des atteintes extracoliques diverses, tumorales ou non, sont possibles. La mutation responsable peut être identifiée chez 90 % des sujets atteints, permettant un dépistage familial orienté : diagnostic génétique vers 10-12 ans recherchant la présence de la mutation identifiée chez le parent atteint, puis rectosigmoïdoscopie annuelle chez les sujets porteurs de la mutation. Une proctocolectomie totale, avec anastomose iléoanale avec réservoir, est généralement réalisée après la fin de la croissance.

### ● Syndrome de cancer du côlon héréditaire non polyposique (« hereditary non polyposis colorectal cancer » [HNPCC] ou syndrome de Lynch)

Le syndrome HNPCC est responsable d'environ 4 % des cancers colorectaux. Il est dû à des mutations des gènes de réparation des mésappariements de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (cinq sont actuellement connus, mais les mutations portant sur hMLH1 et hMSH2 sont responsables de 95 % des cas). Le risque de cancer du côlon est de 80 %, le diagnostic étant fait en moyenne à 44 ans. Les adénomes sont peu

nombreux. Les tumeurs sont plus souvent situées sur le côlon droit et sont fréquemment multiples. D'autres cancers sont anormalement fréquents : adénocarcinomes du corps utérin, de l'estomac, de l'intestin grêle, des voies biliaires, de l'ovaire et carcinomes urothéliaux. Les critères d'Amsterdam permettent d'identifier avec certitude le syndrome HNPCC.

**Critères d'Amsterdam pour le diagnostic du syndrome HNPCC (ou syndrome de Lynch) dans une famille (les trois sont nécessaires) :**

- trois parents atteints, deux étant liés au premier degré au troisième ;
- au moins deux générations atteintes ;
- au moins un cas de cancer avant 50 ans.

La recherche de la mutation responsable doit être faite chez le plus jeune sujet atteint de cancer de la famille. Le dépistage (coloscopie tous les 1 à 2 ans) doit être commencé à 20-25 ans (ou plus tôt si un cancer plus juvénile a été observé dans la famille) chez les parents porteurs de la mutation identifiée (80 % des cas) ou chez tous les parents si la mutation n'a pu être identifiée. Les autres organes potentiellement atteints doivent également être régulièrement surveillés<sup>[2]</sup>.

À côté des syndromes HNPCC typiques répondant aux critères d'Amsterdam, existent des agrégations familiales moins marquées, ou bien des cas isolés juvéniles ayant certaines des caractéristiques des cancers du syndrome, où la recherche directe de mutations des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN est peu rentable. Il est alors judicieux de rechercher d'abord sur un fragment de tumeur l'existence d'erreurs de réplication (détermination du phénotype RER) et de ne faire un diagnostic génétique que si le phénotype RER + est présent.

● **Polyposes hamartomateuses**

Beaucoup plus rares, elles sont également transmises sur le mode autosomique dominant. La première coloscopie a habituellement lieu dans l'enfance, à l'occasion de symptômes, et doit être répétée au moins tous les 3 ans en fonction du nombre de polypes.

**Syndrome de Peutz-Jeghers**

Il est dû à des mutations du gène sérine thréonine kinase 11 (SKT11). Il est caractérisé par une lentiginose, notamment péribuccale, et des polypes caractéristiques atteignant surtout l'intestin grêle, mais aussi le côlon et l'estomac, et un risque élevé de tumeurs extradiigestives.

**Polypose juvénile**

Elle est due à des mutations portant, soit sur le gène SMAD4/DPC4, soit sur le gène PTEN. Le risque de cancer colique (50 % sur toute la vie) est lié à l'existence de contingents adénomateux dans certains polypes.

Alexandre Pariente : Praticien hospitalier, ancien chef de clinique-assistant, unité d'hépatogastroentérologie, centre hospitalier, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Dépistage du cancer colorectal en 2001. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0522, 2001, 3 p*

R É F É R E N C E S

[1] Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in the stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1219-1227

[2] Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 837-853

[3] Conférence de consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Recommandations du jury. *Gastroentérol Clin Biol* 1998 ; 22 (suppl) : S275-S288, S289-S295

[4] Faivre J, Tazi MA, Milan C, Lejeune C, Dassonville F, Durand G. L'étude bourguignonne d'évaluation du dépistage de masse du cancer colorectal par la recherche d'un saignement occulte dans les selles. Résultats à 9 ans. *Gastroentérol Clin Biol* 1999 ; 23 [abstract]

[5] Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 169-174

[6] Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans affairs cooperative study group 380. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 162-168

[7] Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with sporadic colorectal cancer: a case-control study. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 7-12

[8] Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 573-584

[9] Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal cancer screening. Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997 ; 112 : 594-642

[10] Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1977-1983

# DIARRHÉES INFECTIEUSES ET DIARRHÉES POSTANTIBIOTIQUES

A PATIENTE

**L**es diarrhées infectieuses sont très fréquentes, souvent bénignes, parfois gravissimes. L'important est d'identifier le tableau initial (diarrhée hydrique ou syndrome dysentérique) et d'estimer la gravité et les risques liés au terrain qui permettent de choisir entre un simple traitement symptomatique et l'hospitalisation en urgence. La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent (5 à 30 %) et parfois le plus grave de l'antibiothérapie.

© Elsevier, Paris.

## DIARRHÉES INFECTIEUSES

### ● Quand y penser ?

Devant toute **diarrhée récente** qui peut schématiquement être hydrique (abondante, liquide, thé clair, avec peu de douleurs) ou dysentérique (peu abondante, précédée de coliques violentes, associée à des évacuations anormales : glaires, sang, pus).

La **fièvre** peut être au premier plan, avant l'apparition de la diarrhée. Une normo- ou une hypothermie sont possibles, de même qu'un choc septique.

Des **vomissements** sont fréquents. Ils majorent la déshydratation et gênent son traitement.

Un **syndrome pseudoappendiculaire** est fréquent en cas d'iléite.

### ● Quels sont les signes de gravité ?

L'existence de **signes de déshydratation** (perte de poids, malaise orthostatique, tachycardie, hypotension, oligurie, pli cutané, sécheresse muqueuse).

L'existence de **signes locaux** : ballonnement sensible et diminution des bruits intestinaux, intensité d'un syndrome dysentérique.

L'**intensité du syndrome infectieux** : fièvre supérieure ou égale à 39 °C ou hypothermie, confusion mentale, choc septique.

Le **terrain** : âge, diabète sucré, insuffisance rénale ou cardiaque, traitement diurétique ou antihypertenseur, immunodépression.

### ● Quels examens doit-on faire ?

Aucun, s'il s'agit d'une diarrhée hydrique sans signe de déshydratation ni vomissements, avec une température inférieure à 39 °C, en l'absence de maladies chroniques associées, durant moins de 3 jours.

Dans les autres cas, sont nécessaires : un hémogramme, le dosage de l'urée, de la créatinine et de l'ionogramme sanguins, une ou plusieurs hémocultures et un examen microbiologique des selles (ou de prélèvements faits lors d'une endoscopie). Des clichés d'abdomen sans préparation sont nécessaires en cas de signes abdominaux inquiétants (recherche de pneumopéritoine et de colectasie). Une rectosigmoïdoscopie est nécessaire en cas de syndrome dysentérique.

### ● Quels en sont les principales causes ?

#### Virus

Ils sont souvent en cause (*Rotavirus*, *Adénovirus*, *Calicivirus*, *Astrovirus*). Ils donnent des diarrhées hydriques, atteignent souvent les enfants, souvent dans un contexte épidémique. Leur seul risque est la déshydratation. Aucun test à visée d'identification virale n'est habituellement nécessaire.

Les diarrhées dues au *Cytomégalo*virus (CMV) ne sont observées que chez les immunodéprimés (cf chapitre « Infection par le virus de l'immunodéficience humaine »).

#### Bactéries

Elles sont très souvent en cause.

Elles peuvent être responsables de **diarrhées hydriques** (*Escherichia coli* entérotoxigène,

entéropathogène ou entéroadhérent, *Vibrio cholerae*) ou de syndromes dysentériques (*Salmonella*, *Shigella*, *E coli* entéro-invasifs, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*). *Clostridium difficile* est responsable de colites pseudomembraneuses, *Klebsielle oxytoca* de colites hémorragiques (cf infra).

Les **intoxications bactériennes alimentaires** sont dues à l'ingestion d'une toxine produite par les bactéries dans l'aliment consommé et mal conservé. La plus fréquente est l'intoxication staphylococcique, avec des vomissements, puis une diarrhée survenant moins de 6 heures après l'ingestion (glaces, crèmes, pâtisserie, charcuterie). L'intoxication par le *Bacillus cereus* est beaucoup plus rare. On peut en rapprocher les diarrhées par intoxication planctonique (diarrhées dans les heures suivant l'ingestion de fruits de mer).

En plus des manifestations digestives, **des complications sont possibles** : choc septique, manifestations toxiques des fièvres typhoïdes, syndrome hémolytique et urémique des colites à *E coli* entérohémorragiques, syndrome de Guillain-Barré des infections à *Campylobacter*, arthrites, manifestations cutanées, oculaires ou rhumatismales des infections à *Yersinia enterocolitica*.

Le **diagnostic du germe en cause** est parfois suspecté sur l'anamnèse et apporté par l'hémoculture, la coproculture ou la culture de prélèvements faits en endoscopie. En fait, la coproculture est souvent « négative », soit qu'il s'agisse d'une diarrhée virale, soit d'un *E coli* (des techniques plus ou moins sophistiquées sont

nécessaires pour identifier les souches pathogènes). La sérologie peut être utile au diagnostic des yersinioses.

### Parasites

Les diarrhées parasitaires sont beaucoup plus rares.

L'**amibiase** est suspectée sur la notion de séjour en pays d'endémie. Elle est responsable d'un syndrome dysentérique ou d'une diarrhée de type colopathique. Le diagnostic est facilement fait sur la découverte d'*Entamoeba histolytica* dans les émissions anormales ou les prélèvements faits en rectosigmoïdoscopie (qui montre parfois des ulcérations assez évocatrices).

La **giardiase** est autochtone, responsable de douleurs abdominales et d'une diarrhée hydrique modérée (exceptionnellement d'une malabsorption en cas de déficit en immunoglobulines [IgA]). Le diagnostic est fait par l'examen parasitologique des selles, répété, et/ou sur l'examen de biopsies duodénales ou du liquide d'aspiration jéjunal.

Les **helminthiases** sont décrites dans le chapitre « Parasitoses intestinales ».

La **diarrhée des voyageurs** est surtout due à des *E coli* entérotoxigènes ou entéro-invasifs, plus rarement aux shigelles, aux salmonelles ou à d'autres pathogènes.

### ● Quels pièges diagnostiques faut-il éviter ?

Les **causes de diarrhée fébrile** sont nombreuses, parmi lesquelles l'appendicite et le cancer du côlon infecté.

Les **maladies inflammatoires intestinales** peuvent avoir un début aigu et fébrile. L'existence d'épisodes antérieurs régressifs et de manifestations polysystémiques est un argument évocateur du diagnostic.

En pratique, toute diarrhée, même sans signe de gravité, persistant plus de 3 jours, doit faire l'objet d'investigations détaillées sans retard.

### ● Comment les traiter ?

Il faut prévenir ou traiter la déshydratation, per os en l'absence de vomissements, en utilisant l'alternance de boissons peu sucrées et peu salées, ou une solution type Adiaril®. Les médicaments diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion doivent être temporairement arrêtés. L'alimentation (sans fibres et sans lactose) ne doit pas être interrompue. En cas de vomissements, la voie veineuse est nécessaire.

Les antidiarrhéiques n'ont pas grand intérêt et peuvent (pour les ralentisseurs du transit) faciliter la survenue de complications en cas de colectasie. Il en est de même des adsorbants.

Les antispasmodiques musculotropes (Spasfon-Lyoc® par exemple) et les antalgiques (paracétamol) sont utiles en cas de douleurs.

Un traitement antibiotique est indiqué en cas de syndrome dysentérique, de syndrome infectieux sévère, de terrain fragile, chez les malades porteurs de prothèses valvulaires, vasculaires et osseuses.

Avant l'isolement du germe, on emploie une quinolone (par exemple, norfloxacine 400 mg x 2/j ou ciprofloxacine 500 mg x 2/j) ou une céphalosporine de troisième génération. Il ne faut pas hésiter à ajouter du métronidazole (1,5 g/j) à la moindre suspicion d'amibiase. Cinq jours de traitement sont habituellement suffisants.

Des mesures d'hygiène simples (surtout hygiène des mains, notamment après chaque selle) sont nécessaires. Toute diarrhée d'allure infectieuse atteignant plus de deux personnes doit être déclarée à la Direction départementale de l'action sanitaire et sociale (Ddass) (toxi-infection alimentaire collective).

#### Erreurs à éviter

✓ **Méconnaître un traitement antibiotique récent (mais parfois arrêté) devant une diarrhée d'allure infectieuse.**

✓ **Donner des ralentisseurs du transit en cas de diarrhée « invasive » (syndrome dysentérique).**

✓ **Ne pas rechercher une amibiase devant un syndrome dysentérique.**

✓ **Oublier de peser le malade pour estimer la déshydratation.**

✓ **Ne pas faire d'endoscopie en cas de syndrome dysentérique si les symptômes ne disparaissent pas rapidement.**

## DIARRHÉES POSTANTIBIOTIQUES

### ● Colite pseudomembraneuse

C'est la forme la plus sévère, potentiellement létale, des diarrhées postantibiotiques. Elle est due à la colonisation de l'intestin par un germe strictement anaérobie capable de sporulation, *Clostridium difficile*, sécréteur d'entérotoxines responsables des lésions observées. Cette colonisation est permise par la destruction de l'« effet de barrière » de la flore normale vis-à-vis de l'implantation et/ou de la croissance de germes minoritaires ou extérieurs par le traitement antibiotique.

Tous les antibiotiques, sauf les aminosides administrés par voie parentérale, qui ne sont pas excrétés dans la bile, peuvent donc induire une colite pseudomembraneuse et ce d'autant plus que leur concentration intestinale est forte et leur spectre large. Les principaux responsables sont actuellement les céphalosporines, les aminopénicillines associées ou non à des inhibiteurs de bêta-lactamase, le cotrimoxazole.

#### Quand y penser ?

La diarrhée apparaît habituellement vers le cinquième jour du traitement mais survient, dans un tiers des cas, après lui (jusqu'à 6 semaines). Elle est généralement accompagnée de coliques et d'une fièvre modérée. Des rectorragies sont exceptionnelles.

Parfois la présentation est plus sévère, du fait d'un ileus (favorisé par une hypokaliémie ou la prescription intempestive d'antidiarrhéiques) ou même d'un syndrome péritonéal, ou de complications générales (déshydratation, acidose, bactériémies à point de départ intestinal).

#### Comment la diagnostiquer ?

La **rectosigmoïdoscopie** montre de nombreuses surélévations jaunâtres de 2 mm, plus ou moins confluentes, séparées par des intervalles de muqueuse saine ou légèrement congestive. Le rectum n'est épargné que dans 10 % des cas. Dans les lésions débutantes, les fausses membranes peuvent n'être pas visibles macroscopiquement, d'où l'utilité des biopsies. L'examen histopathologique montre au début des foyers de nécrose focale de l'épithélium de surface, avec un infiltrat à polynucléaires, puis cette lésion est recouverte de la fausse membrane caractéristique.

La **recherche de *Clostridium difficile*** et/ou de sa toxine, dans les selles, n'est utile qu'en cas de diarrhée sans lésion pseudomembraneuse typique.

#### Comment la traiter ?

L'arrêt de l'antibiothérapie en cours est habituellement possible sans risque.

Il est nécessaire d'arrêter tout traitement ralentisseur du transit. La correction des troubles hydroélectrolytiques, et notamment de l'hypokaliémie, est nécessaire.

La vancomycine (Vancocine®) à la dose de 125 à 500 mg 4 fois/j per os (prescription hospitalière) pendant 5 à 15 jours et le métronidazole (Flagyl®) à la dose de 1 à 1,5 g/j pendant 5 à 15 jours, sont presque toujours efficaces.

Après ce traitement, la fièvre cède en 48 heures et la diarrhée s'améliore rapidement pour disparaître en moins de 1 semaine. Les complications graves (mégacolon toxique, perforation) sont surtout le fait de formes méconnues et sont sans doute favorisées par le terrain et des traitements antidiarrhéiques inopportuns (cf infra). Une mortalité (environ 2 %) persiste malgré les progrès récents.

Les rechutes (10 à 20 %) peuvent être traitées, soit par une nouvelle cure identique, soit en donnant plusieurs périodes de traitement de 1 semaine alternées avec 1 semaine sans traitement, soit en donnant 1 mois de traitement suivi de 1 mois de diminution progressive des doses, soit en associant à 10 jours de vancomycine 25 jours de traitement par 2 g/j de *S boulardii* (Ultra-Levure®).

#### Comment la prévenir ?

Limiter l'utilisation des antibiotiques à large spectre à forte élimination intestinale.

Arrêter immédiatement toute antibiothérapie non indispensable dès l'apparition d'une diarrhée.

La coadministration d'un agent « probiotique » comme l'Ultra-Levure® (1 g/j) réduit le risque de diarrhée, mais il n'est pas établi qu'elle prévienne le risque de colite pseudomembraneuse. Cette coprescription ne doit donc ni être systématique, ni rassurer à tort.

Des mesures d'hygiène (principalement le lavage des mains du malade et des sujets contacts avec des

savons antiseptiques) sont nécessaires pour réduire le risque de transmission nosocomiale.

### ● Colites aiguës hémorragiques

Ces colites ne sont pas rares et sont mal connues. Elles compliquent principalement les traitements par l'ampicilline ou ses dérivés (mais aussi des pénicillines antistaphylococciques, des macrolides et des céphalosporines).

Le tableau est stéréotypé : violentes coliques suivies d'une diarrhée sanglante, sans autre symptôme, dans les premiers jours du traitement antibiotique.

La coloscopie montre une colite hémorragique parfois segmentaire, prédominant à droite. La coproculture ou la culture des biopsies coliques peuvent mettre en évidence le responsable de la maladie, *K oxytoca* (un germe naturellement résistant aux antibiotiques en cause).

La guérison est constante en quelques jours après le seul arrêt du traitement.

### ● Diarrhées « simples » postantibiotiques

Ce sont de loin les plus fréquentes et les plus bénignes. Leur pathogénie est incertaine. Le rôle de modifications des fonctions métaboliques de la flore intestinale (diminution des fonctions fermentatives notamment) est probablement important dans la genèse de ces diarrhées. Certains antibiotiques peuvent être responsables de malabsorption (aminosides, polymyxines per os), de diarrhées sécrétoires, ou d'une accélération du transit intestinal (érythromycine).

La diarrhée est généralement modérée, survient après quelques jours de traitement antibiotique

(voire après son arrêt) et est isolée, sans douleur violente ni fièvre. La persistance des troubles à l'arrêt du traitement doit faire faire une rectosigmoïdoscopie et éventuellement une coproculture.

L'arrêt de l'antibiothérapie permet habituellement la disparition de la diarrhée. Quand elle persiste et qu'elle est associée à la présence de *C difficile* ou, a fortiori, à des lésions endoscopiques, le même traitement que celui des colites pseudomembraneuses est indiqué. Le rôle préventif de l'Ultra-Levure® à fortes doses (1 g/j, cf supra) est établi (l'utilité de doses plus faibles est incertaine), mais pas son rôle curatif.

#### Erreurs à éviter

- ✓ **Considérer la diarrhée comme normale au cours d'un traitement antibiotique.**
- ✓ **Donner des ralentisseurs du transit en cas de diarrhée sous antibiotiques.**
- ✓ **Donner un traitement antifongique (*Candida albicans* n'est jamais responsable de diarrhée des antibiotiques sauf, exceptionnellement, chez les immunodéprimés).**
- ✓ **Ne pas arrêter l'antibiothérapie en cas de diarrhée.**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Diarrhées infectieuses et diarrhées postantibiotiques. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0498, 1999, 3 p

## R É F É R E N C E S

[1] Bellaïche G, Le Penec MP, Choudat L, Ley G, Slama JL. Intérêt de la rectosigmoïdoscopie avec culture bactériologique de biopsies coliques pour le diagnostic des colites hémorragiques postantibiotiques associées à *Klebsiella oxytoca*. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 764-767

[2] Pariente EA, Barbe S. Diarrhée postantibiotique. *Concours Med* 1995 ; 117 : 1299-1302

[3] Rambaud JC, Sabaté JM, Bouhnik Y. Diagnostic d'une colite aiguë. Des contextes cliniques et d'urgence très variables. *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 10 : 21-29

# DIVERTICULES DU CÔLON

A PARIENTE

**L**es diverticules du côlon sont des hernies de la muqueuse, au travers de déchirures de la musculature. Le terme de diverticulose désigne la présence de diverticules non compliqués. La présence de diverticules est banale (plus de 30 % après 50 ans, plus de 50 % après 80 ans).

© Elsevier, Paris.

## QUAND PENSER À DES DIVERTICULES DU CÔLON ?

En l'absence de complications, les diverticules ne donnent pas de symptômes, mais peuvent être (fortuitement ?) associés à des **troubles fonctionnels intestinaux** qui les font découvrir.

Des **complications** sont révélatrices chez 10 à 15 % des malades.

La **diverticulite** siège habituellement dans le sigmoïde (sigmoïdite diverticulaire), rarement ailleurs (cæcum). Elle se manifeste par des douleurs continues, avec des paroxysmes de la fosse iliaque gauche et de l'hypogastre, un arrêt des gaz et des matières, des nausées ou des vomissements, de la fièvre. L'examen peut montrer une douleur provoquée et/ou une masse profonde, douloureuse et mal limitée, également perceptible au toucher rectal. En l'absence de traitement, la régression est possible, mais le plus souvent survient un abcès (mésocolique ou pelvien, pouvant s'ouvrir secondairement dans le péritoine), une perforation en péritoine libre ou dans un organe de voisinage (surtout la vessie). Une présentation d'emblée sévère (péritonite, choc septique) ou un abcès du foie sont possibles.

Les **hémorragies diverticulaires** sont rares, mais elles sont typiquement abondantes et brutales, liées à l'ulcération d'une artériole au collet d'un diverticule.

## COMMENT DIAGNOSTIQUER DES DIVERTICULES DU CÔLON ?

### ● Diverticulose non compliquée

Les diverticules sont découverts fortuitement par une **coloscopie** indiquée pour d'autres raisons (troubles fonctionnels intestinaux, dépistage de tumeurs). Leur nombre, leur taille et leur topographie doivent être indiqués. La coloscopie a tendance à sous-estimer le nombre des diverticules.

### ● Suspicion de sigmoïdite

Les clichés d'abdomen sans préparation permettent d'éliminer un pneumopéritoine et recherchent des signes d'occlusion et une pneumocystie (qui traduit une fistule sigmoïdovésicale).

Le lavement opaque (impérativement réalisé sous faible pression et avec un produit hydrosoluble) montre les diverticules et une éventuelle sténose sigmoïdienne.

La coloscopie est contre-indiquée en phase aiguë et ne doit être réalisée qu'après la résolution de la poussée pour ne pas méconnaître une lésion associée (surtout un cancer).

L'échographie, et surtout le scanner avec injection, sont les examens de choix pour rechercher un abcès péri-sigmoïdien en formation ou déjà collecté : image hypodense avec bulles gazeuses en son sein.

### ● Hémorragie digestive basse abondante

Après réanimation et transfusion si besoin, élimination d'une cause haute par endoscopie digestive haute, puis coloscopie après préparation (et/ou artériographie en cas d'hémorragie active). Le site est souvent mieux identifié que la lésion en cause (le diagnostic différentiel avec des lésions angiodyplasiques peut être extrêmement difficile). L'association à une angiodyplasie est possible, ces lésions survenant au même âge, avec un maximum après 60 ans.

## ÉVOLUTION

*Après une première poussée de sigmoïdite, le risque de récurrence est estimé à 20 % à 2 ans, 50 % à 5 ans. Il est plus élevé si le sujet est plus jeune et obèse.*

Les hémorragies diverticulaires s'arrêtent spontanément huit fois sur dix. Le risque de récurrence est de 20 %, mais passe à 50 % après un second épisode.

## TRAITEMENT

### ● Diverticulose asymptomatique

Le traitement est celui d'éventuels troubles fonctionnels associés. L'efficacité d'un régime enrichi en son (5 à 15 g/j) pour prévenir les complications est incertaine. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent, au contraire, favoriser les complications.

### ● Péritonite

Sigmoïdectomie, toilette péritonéale, double stomie et rétablissement de continuité différé constituent le traitement. La mortalité reste d'environ 15 %, la morbidité de 50 %.

### ● Sigmoïdite diverticulaire

Le traitement repose sur le jeûne et sur une antibiothérapie parentérale (devant être efficace sur les bacilles à Gram négatif [*Escherichia coli* principalement], les anaérobies stricts [*Bacteroides fragilis*, *Clostridium*] et sur les entérocoques : par exemple, amoxicilline 3 g, gentamicine 2 mg/kg/j, métronidazole 1 g/j ou céfotaxime-amoxicilline-métronidazole ou amoxicilline-acide clavulanique).

Un abcès visible au scanner peut faire l'objet d'un drainage percutané. En l'absence d'amélioration rapide, chirurgie (cf supra). En cas d'amélioration, poursuite de l'antibiothérapie per os pendant 10 à 15 jours, reprise de l'alimentation sans fibres.

Coloscopie retardée à 1 ou 2 mois (pour ne pas méconnaître une lésion associée, notamment un cancer). La sigmoïdectomie « à froid » est indiquée en cas de complications (fistule, sténose, masse inflammatoire persistante), et en leur absence, s'il n'existe pas de risque opératoire important, chez les sujets jeunes (moins de 50 ans) dès la première poussée, et chez tous après la seconde. La chirurgie est de plus en plus souvent faite sous coelioscopie.

- **Fistule sigmoïdovésicale**

Le traitement consiste en une sigmoïdectomie, habituellement en un temps, associée à la cure de la fistule.

- **Hémorragie basse**

En cas d'hémorragie persistante, colectomie dont le type suit les indications de la coloscopie et/ou de l'artériographie. L'administration de vasopressine

intra-artérielle mésentérique (en l'absence de contre-indication coronaire) peut permettre d'opérer secondairement le malade dans de meilleures conditions, mais comporte un risque d'ischémie colique. La colectomie en urgence pour hémorragie persistante garde une mortalité proche de 10%. En cas d'arrêt spontané de l'hémorragie, on attend habituellement le second épisode pour poser l'indication d'une colectomie prophylactique.

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Diverticules du côlon. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0525, 1998, 2 p*

## R É F É R E N C E S

[1] Zinzindohoué F, Vaillant JC, Faucheron JL, Parc R. Morbidité opératoire de la colectomie segmentaire idéale faite par laparotomie pour diverticulose colique compliquée. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ; 22 : 286-289

# INFECTIONS INTESTINALES, VIRALES ET BACTÉRIENNES

Y BOUHNİK

**L**a majorité des infections intestinales se manifeste par une diarrhée aiguë bénigne guérissant spontanément. En cas de suspicion d'infection intestinale, des explorations complémentaires (coprocultures, coloscopie courte ou longue) ne sont nécessaires que dans les situations suivantes : intensité sévère, terrain à risque, présence de sang, syndrome dysentérique, évolution supérieure à 3 jours. La première mesure thérapeutique à adopter, et souvent la seule nécessaire, est la compensation de la déshydratation. Lorsqu'un antibiotique est nécessaire, une fluoroquinolone représente le traitement de choix.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** diarrhée aiguë, infection intestinale, coprocultures, coloscopies, réhydratation.

## INTRODUCTION

Les infections intestinales, virales et bactériennes, correspondent dans l'immense majorité des cas à des situations aiguës, et le propos s'apparente alors à l'approche d'un patient atteint d'une diarrhée aiguë (DA) ; les infections intestinales chroniques regroupent trois entités qui seront décrites sommairement, la tuberculose, la maladie de Whipple et la sprue tropicale. Nous nous limiterons aux infections intestinales de l'adulte immunocompétent.

## INFECTIONS INTESTINALES AIGUËS

### ● Généralités

La DA est définie comme une modification brutale de la fréquence et/ou de la consistance des selles, évoluant depuis moins de 3 semaines. Elle est presque toujours d'origine infectieuse. La prévalence de la DA infectieuse varie en fonction de la saison, de la localisation géographique, du groupe d'âge étudié et des conditions hygiéniques et sanitaires. Dans le tiers-monde, elle est responsable de 5 à 10 millions de morts par an et représente la première cause de mortalité infantile<sup>[2]</sup>. En milieu occidental ou industrialisé, son incidence (3 millions de DA vues par les médecins généralistes, soit 1 cas pour 20 habitants) en fait un problème majeur de santé publique. Les techniques actuelles permettent de découvrir l'origine des DA dans près de 50 % des cas, mais ces techniques étant multiples, coûteuses et longues, elles ne sont le plus souvent pas mises en œuvre. En effet, la DA est, en règle générale, sur terrain sain et en pays développé, une maladie courte, bénigne et guérissant spontanément sans qu'un diagnostic étiologique soit utile. En revanche, il existe des formes sévères qu'il est important de reconnaître rapidement afin de proposer un

traitement adapté. Dans une étude prospective suédoise récente comportant 251 adultes atteints de diarrhée aiguë et 203 contrôles sains adultes<sup>[13]</sup>, un agent pathogène était identifié dans 56 et 16 % des cas respectivement chez les malades et les contrôles. Les bactéries et les virus les plus fréquents étaient *Campylobacter* (13 %), *Clostridium difficile* (13 %), *Escherichia coli* entérotoxigène (8 %), *Salmonella* (7 %), *Shigella* (4 %), *Calicivirus* (3 %), *Rotavirus* (3 %), *Escherichia coli* entéroagréгатive (2 %), *Aeromonas* (2 %), *Astrovirus* (2 %). Les agents pathogènes les moins fréquemment isolés (< 1 %) étaient *Escherichia coli* spp, *Adenovirus*. Les parasites (*Blastocystis hominis*, *Giardia intestinalis*, *Cryptosporidium*, *Microsporidia*) étaient en cause dans moins de 10 % des cas.

### ● Physiopathologie

#### Diarrhée bactérienne

Deux mécanismes sont à l'origine des diarrhées bactériennes.

- Invasion et/ou production d'une cytotoxine : la diarrhée est liée à la pénétration des bactéries dans les cellules de l'épithélium intestinal, ou à la production d'une cytotoxine. L'atteinte siège principalement au niveau de l'iléon et du côlon. Cette invasion est souvent responsable d'un syndrome dysentérique, qui associe évacuations anormales glairosanglantes, faux besoins, épreintes (contractions douloureuses du côlon terminal) et ténésme (contracture douloureuse du sphincter anal précédant ou suivant chaque évacuation anormale). Morphologiquement, il existe des ulcérations accompagnées d'une intense réaction inflammatoire de la lamina propria.

- Adhésion entérocytaire et/ou production d'une entérotoxine : après adhésion de la bactérie à l'épithélium entérocytaire, la diarrhée peut être liée à la production d'une entérotoxine qui stimule un récepteur membranaire (adénylylcyclase, guanosine monophosphate cyclique [GMPc]...) et provoque une sécrétion hydroélectrolytique, principalement au niveau de l'intestin grêle. Dans cette situation, il

n'existe pas de lésions muqueuses, ni de bactériémie, et la diarrhée est de type hydroélectrolytique, cholériforme.

#### Diarrhée virale

Les virus (rotavirus, adénovirus entériques, les calicivirus [incluant le virus de Norwalk] et astrovirus) responsables de DA entraînent des anomalies morphologiques non spécifiques de la muqueuse duodénojunale (atrophie villositaire, dystrophie entérocytaire) responsables d'une diarrhée avec syndrome de malabsorption.

### ● Diagnostic

#### Clinique

##### ■ Caractères de la diarrhée et signes associés

Les principaux éléments à faire préciser sont la fréquence des évacuations, la consistance (molle ou liquide), le volume, la présence de pus et/ou sang.

Les signes associés sont principalement représentés par des nausées-vomissements (80 %), des douleurs abdominales (80 %) et de la fièvre (50 %)<sup>[8]</sup>.

Le caractère circonscrit des douleurs au quadrant inférieur droit de l'abdomen oriente vers une pathologie de la région iléocaecale. Le regroupement de ces signes permet d'orienter vers le mécanisme invasif ou sécrétoire de la diarrhée (tableau I). L'examen physique de l'abdomen est pauvre, en dehors d'une sensibilité du cadre colique à la palpation.

##### ■ Situations particulières

L'existence d'un météorisme douloureux doit faire suspecter une dilatation colique aiguë et pratiquer une radio d'abdomen sans préparation (ASP).

L'existence d'une défense diffuse ou circonscrite doit faire réaliser une tomodynamométrie (TDM), à la recherche de signes de souffrance pariétale colique et de péritonite.



Tableau I. – Présentation clinique des diarrhées aiguës.

	Diarrhée sécrétoire (adhésion, entérotoxine)	Diarrhée lésionnelle (invasion, cytotoxine)
Site de l'infection	grêle proximal	iléocolon
Durée d'incubation	9 heures à 1,5 jour	quelques jours
Aspect des selles	aqueux	glairosanglant
Volume	abondant	modéré
Déshydratation	importante	modérée
Douleurs abdominales	absentes ou modérées	intenses, épreintes, ténésme
Manifestations systémiques	rare	fréquentes
Principaux agents en cause sous nos climats	virus Escherichia coli entérotoxigène	Campylobacter, Salmonella, Shigella

Un âge élevé (> 70 ans), l'existence d'une tare (valvulopathie, insuffisance rénale, immunodépression) ou une diarrhée hémorragique doivent conduire à proposer des explorations et débiter un traitement en urgence, sans attendre les résultats<sup>[3, 5]</sup>.

#### ■ Contexte de survenue

Les données anamnestiques suivantes sont en faveur de l'origine infectieuse de la DA : contexte épidémique, vie en collectivité (crèche, institution...), prise récente d'antibiotique, voyage récent en zone tropicale, bassin méditerranéen ou Europe de l'Est, homosexualité masculine, immunodépression (sida, chimiothérapie), contact avec un animal domestique ou sauvage<sup>[5]</sup>.

#### Examens complémentaires

Dans la grande majorité des cas, aucun examen complémentaire n'est nécessaire devant une DA. Les sérologies bactériennes et virales sont d'un intérêt très limité car elles ne permettent qu'un diagnostic tardif et donc généralement rétrospectif.

#### ■ Examen des selles

L'examen direct (frottis) : systématiquement pratiqué, le frottis permet parfois une forte présomption diagnostique en mettant en évidence des bactéries mobiles (*Campylobacter* spp et *Vibrio* spp). La présence de leucocytes et/ou d'hématies dans les selles oriente vers une infection à germes invasifs (salmonelle, shigelles, *Campylobacter*) ou à germes sécréteurs de toxines (*C. difficile*). La recherche de leucocytes dans les selles a fait l'objet de nombreux travaux repris dans une méta-analyse<sup>[6]</sup> qui montrait une sensibilité globale de 70 % et une spécificité de seulement 50 %. Néanmoins, la présence d'une leucocytorrhée est en faveur d'une origine bactérienne dans un contexte de DA.

#### Coproculture

Les selles doivent être ensemencées fraîches dans les 2 heures suivant leur collection, ou à défaut être conservées à 4 °C pendant 12 heures. En l'absence de spécifications sur l'ordonnance, les laboratoires ensemencent les selles sur les milieux sélectifs pour *Salmonella-Shigella*, et généralement *Campylobacter* et *Yersinia enterocolitica*<sup>[7]</sup>. Le clinicien a toute latitude de demander en fonction du contexte clinique des recherches spécifiques, supposant l'ensemencement des selles sur des milieux sélectifs appropriés. Ainsi, on recherche *C. difficile* et sa toxine en cas d'antibiothérapie récente, *Yersinia*

*enterocolitica* en cas de douleurs abdominales fébriles inexplicables, *Escherichia coli* entérohémorragique (notamment le sérotype O157 : H7) en cas de diarrhée sanglante et *Vibrio parahaemolyticus* en cas d'ingestion de fruits de mer. Les examens des selles ont peu d'intérêt chez les patients qui développent une diarrhée après une hospitalisation de plus de 72 heures, sauf en cas de suspicion de diarrhée postantibiotique, pour la recherche des toxines de *C. difficile*.

Chez un patient diarrhéique, la présence de salmonelles, shigelles, *Campylobacter* ou *Yersinia* à la coproculture standard doit toujours être considérée comme pathologique ; la présence d'*E. coli* même en grande quantité à la coproculture standard ne doit pas être considérée comme pathologique. *Staphylococcus aureus* ne saurait être tenu responsable d'une DA de durée supérieure à une journée. En médecine générale, la présence de *Candida albicans* dans les selles ne doit pas être considérée comme pathogène. Seules les souches d'*E. coli* entérohémorragique sécrétrices de vérotoxines (prescriptions spécifiques et orientées) doivent être considérées comme pathogènes. Seules les souches de *C. difficile* sécrétrices de toxines sont pathogènes.

La recherche de virus dans les selles est possible pour les rotavirus et les adénovirus, mais n'a pas d'intérêt chez l'adulte, d'autant que la maladie est autolimitée et qu'il n'y a pas de traitement disponible.

NB : un examen parasitologique des selles est souvent associé à la prescription de coprocultures.

#### ■ Explorations morphologiques

##### Radiologiques

L'ASP ou la TDM abdominale n'ont de place qu'en cas de suspicion de complication à l'examen clinique, telle une dilatation colique ou un pneumopéritoine.

##### Endoscopiques

La rectoscopie permet, en présence de lésions, de réaliser un écouvillonnage rectal et des biopsies pour examen histologique et cultures bactériennes. Le choix des milieux d'ensemencement doit tenir compte du contexte clinique, exactement comme pour la coproculture. La rectoscopie n'a cependant de valeur que positive car les lésions endoscopiques peuvent siéger plus en amont.

En pratique, on a de plus en plus tendance à proposer une rectosigmoïdoscopie au tube souple (coloscopie « courte ») qui peut être effectuée après

un simple lavement à l'eau tiède et, si cet examen n'est pas contributif, ou d'emblée en cas de suspicion d'une lésion iléale et/ou colique droite, une iléocoloscopie avec biopsies.

Les biopsies peuvent être analysées également comme les selles, ce qui augmente la rentabilité diagnostique en cas de diarrhée infectieuse<sup>[12]</sup>.

#### ● Indications

Une coproculture et un examen parasitologique des selles (à répéter si négatif) sont prescrits en présence d'une fièvre supérieure à 38 °C, de rectorragies, d'une déshydratation sévère, d'un terrain particulier ou si l'évolution se poursuit plus de 5 jours<sup>[3, 5]</sup>. En cas d'évolution plus prolongée des symptômes, une exploration endoscopique avec biopsies doit être réalisée. Une mise au point analytique des bactéries et virus responsables d'infections de l'intestin grêle a été récemment publiée<sup>[11]</sup>.

#### ● Traitement

La grande majorité des DA ne nécessite ni traitement symptomatique (à l'exception de boissons abondantes contenant sel et glucose), ni traitement étiologique.

#### Réhydratation et recommandations alimentaires

La réhydratation est la mesure thérapeutique minimale de toute DA, particulièrement chez les nourrissons et les sujets âgés. Les pertes d'eau à remplacer sont de 200 mL par selle liquide, et les pertes sodées peuvent être estimées sur la base d'une concentration sodée fécale de 40 à 70 mmol par litre de selles. La restauration hydrosodée doit être tentée d'abord per os, à l'aide de préparations type OMS (Adiaril®) ou de solutions reconstituées (80 mmol de sodium, 20 mmol de potassium, 80 mmol de chlore, 30 mmol de bicarbonate et 100 mmol de glucose ou de saccharose par litre d'eau bouillie). À l'hôpital, et en cas de déshydratation importante ou de vomissements incoercibles, il est pratique d'administrer par voie intraveineuse une solution de type Ringer-lactate® enrichie de KCl<sup>[11]</sup>.

Le support de la restauration hydrosodée peut être chez les adultes jeunes de l'eau plate ou gazeuse, des sodas (le coca-cola ne contient que 2 mmol/L de sodium) en association avec des aliments solides bien salés (riz, purée de pomme de terre). Dès que la déshydratation est importante ou que le patient est très âgé, le recours aux solutions de réhydratation orale (SRO), permet, grâce à l'absorption active du glucose contenu dans les solutions, d'augmenter l'absorption de l'eau et des électrolytes du contenu luminal de l'intestin grêle proximal.

#### Médicaments antidiarrhéiques

Les dérivés opiacés (loperamide surtout) sont utiles pour le confort des malades, en diminuant le volume et surtout le nombre des exonérations d'environ 80 %. Ils sont déconseillés dans les diarrhées hémorragiques et/ou très fébriles.

Les antisécrétoires per os (acétorphan) auraient une efficacité clinique équivalente et ne sont pas contre-indiqués en cas de diarrhée invasive.

Les topiques adsorbants (diosmectite, attapulгите) ont le mérite de leur innocuité, à condition d'être ingérés à distance des autres prises médicamenteuses.

### Antibiothérapie

Son utilité est admise dans les diarrhées invasives, bien que la grande majorité des diarrhées bactériennes guérissent spontanément en 3 à 7 jours. Les antibiotiques les plus efficaces sont les fluoroquinolones : norfloxacine<sup>[14]</sup> (Noroxine 400®) et ciprofloxacine (Ciflox® 500) 2 comprimés par jour pendant 5 jours, ces derniers étant cependant contre-indiqués chez l'enfant et la femme susceptible d'être enceinte et le cotrimoxazole (Bactrim® fort ou Eusaprim® fort).

Le métronidazole est actif sur les colites amibiennes (500 mg per os trois fois par jour pendant 7 jours) et sur la plupart des colites à *C. difficile* (250 mg per os quatre fois par jour pendant 10 jours).

## INFECTIONS INTESTINALES CHRONIQUES

### ● Tuberculose intestinale

L'intestin est, après le péritoine, le deuxième site en fréquence de la tuberculose digestive. La région iléocaecale est la localisation la plus fréquente de la tuberculose intestinale. Les symptômes révélateurs sont variés : douleur abdominale, occlusion, diarrhée, masse abdominale, syndrome de malabsorption, altération de l'état général,

syndrome inflammatoire biologique. L'existence d'une localisation pulmonaire peut aider au diagnostic. Les explorations endoscopiques, notamment la coloscopie, montrent des lésions non spécifiques, mais permettent la réalisation de biopsies : lorsque celles-ci montrent des lésions granulomateuses avec nécrose caséuse et cellules géantes de Langerhans, il s'agit d'un bon élément en faveur du diagnostic. La recherche par *polymerase chain reaction* (PCR) ou par culture des mycobactéries permet de confirmer le diagnostic<sup>[9]</sup>.

### ● Maladie de Whipple

La maladie de Whipple ou lipodystrophie intestinale est une maladie infectieuse systémique affectant principalement des hommes blancs d'âge moyen. Les principaux signes sont un amaigrissement, des arthralgies, une diarrhée et des douleurs abdominales. La maladie est couramment diagnostiquée par biopsie du grêle ; l'aspect des lésions est celui d'inclusions dans la lamina propria de macrophages prenant la coloration PAS (*periodic acid-Schiff*), en rapport avec la bactérie causale. *Tropheryma Whipplei* a été classé parmi les actinomycètes. L'immunité à médiation cellulaire présente probablement des déficits subtils aussi bien dans les formes actives qu'inactives de la maladie. Bien que la majorité des patients réponde bien à un traitement antibiotique empirique, certains présentent des rechutes avec une évolution

défavorable<sup>[10]</sup>. Les découvertes récentes et la recherche concertée devraient permettre de développer de nouvelles stratégies pour le diagnostic, le traitement et la surveillance des sujets atteints de maladie de Whipple.

### ● Sprue tropicale

Il s'agit d'un syndrome de cause probablement infectieuse, historiquement défini par l'association d'une diarrhée chronique avec malabsorption et d'une anémie mégaloblastique par carence en folates, chez des sujets vivant ou ayant résidé dans certaines zones tropicales délimitées sans qu'aucune cause bactérienne, parasitaire ou virale classique ne soit trouvée. Elle reste un problème clinique important pour les populations indigènes des zones tropicales et pour les visiteurs en provenance des pays industrialisés. La sprue tropicale reste une possibilité diagnostique importante mais moins fréquente qu'elle ne l'était il y a 20 ou 30 ans. Il est important de tenter de faire un diagnostic microbiologique spécifique pour orienter le choix du traitement antibiotique. Cependant, si les possibilités locales sont réduites, il est raisonnable de proposer un traitement empirique, soit par des folates (5 mg/j pendant 2-3 jours), soit par un antibiotique, généralement une cycline (Vibramycine® 200 mg/j pour 8-12 semaines), l'intérêt de l'association folates-antibiotique, bien que toujours utilisée, n'est pas démontré<sup>[4]</sup>.

Yoram Bouhnik : Professeur, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010, Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Y Bouhnik. Infections intestinales, virales et bactériennes. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0551, 2003, 3 p

## RÉFÉRENCES

- [1] Avery ME, Snyder JD. Oral therapy for acute diarrhea. The underused simple solution. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 891-894
- [2] Cohen ML. The epidemiology of diarrheal disease in the United States. *Infect Dis Clin North Am* 1988 ; 2 : 557-570
- [3] Dupont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. The practice parameters committee of the American college of gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 1962-1975
- [4] Farthing MJ. Tropical malabsorption. *Semin Gastrointest Dis* 2002 ; 13 : 221-231
- [5] Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman MN, Slutsker L, Tauxe RV et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 331-351
- [6] Huicho L, Sanchez D, Contreras M, Paredes M, Murga H, Chinchay L et al. Occult blood and fecal leukocytes as screening tests in childhood infectious diarrhea: an old problem revisited. *Pediatr Infect Dis J* 1993 ; 12 : 474-477
- [7] Koplan JP, Fineberg HV, Ferraro MJ, Rosenberg ML. Value of stool cultures. *Lancet* 1980 ; 2 : 413-416
- [8] Letrilliat L, Desenclos JC, Flahault A. Risk factors for winter outbreak of acute diarrhoea in France: case-control study. *Br Med J* 1997 ; 315 : 1645-1649

- [9] Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993 ; 88 : 989-999
- [10] Marth T, Raoult D. Whipple's disease. *Lancet* 2003 ; 361 : 239-246
- [11] Rambaud JC. Infections de l'intestin grêle. In : Rambaud JC éd. Traité de gastroentérologie. Paris : Flammarion-Médecine-Sciences, 2000 : 451-466
- [12] Roussin-Bretagne S, Barge J, Boussougant Y, Hagiage M, Devars du Mayne JF, Cerf M. Diarrhée aiguë chez l'adulte en région parisienne. Aspects cliniques, bactériologiques, endoscopiques et histologiques. Étude de 52 cas. *Gastroentérol Clin Biol* 1989 ; 13 : 804-810
- [13] Svenungsson B, Lagergren A, Ekwall E, Evengard B, Hedlund KO, Karnell A et al. Enteropathogens in adult patients with diarrhea and healthy control subjects: a 1-year prospective study in a Swedish clinic for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 770-778
- [14] Wistrom J, Jertborn M, Ekwall E, Norlin K, Soderquist B, Stromberg A et al. Empiric treatment of acute diarrheal disease with norfloxacin. A randomized, placebo-controlled study. Swedish Study Group. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 202-208



# INFECTIONS PARASITAIRES DE L'INTESTIN

P BOURÉE

**L**es parasitoses intestinales sont des affections fréquentes. Certaines sont cosmopolites, d'autres ont une répartition géographique limitée. Les troubles sont digestifs et le diagnostic est basé sur l'examen parasitologique des selles. L'existence d'une hyperéosinophilie oriente vers une helminthiase. Les protozoaires (amibes) sont responsables de diarrhées aiguës traitées par les dérivés imidazolés. Les nématodes intestinaux provoquent des douleurs abdominales et parfois une anémie (ankylostome) avec un risque de dissémination (anguillules). Les nouveaux traitements (flubendazole, albendazole, ivermectine) sont efficaces en cure courte et sont bien tolérés. La prophylaxie est basée sur l'hygiène alimentaire.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** parasitoses intestinales, amibiase, nématodes, flubendazole, albendazole.

## INTRODUCTION

Les parasitoses intestinales sont des affections cosmopolites et très répandues. Certains parasites sont limités aux zones tropicales (anguillules, ankylostomes) ou aux régions nettement plus fraîches comme l'Europe du Nord (bothriocéphales), alors que d'autres sont cosmopolites (*Giardia*) ou plus répandus dans les pays industrialisés (oxyures).

Le diagnostic de ces affections parasitaires est établi sur les examens parasitologiques des selles, qu'il faut répéter au moins trois fois, à des jours différents, en raison de la période négative de certains parasites. D'autres examens plus spécialisés peuvent être utiles en fonction des parasites recherchés (tableau I). Les examens parasitologiques des selles nécessitent une étude macroscopique pour l'identification de l'émission des vers adultes (oxyure, ténia), puis une étude macroscopique directe (recherche des formes végétatives des protozoaires) et deux techniques de concentration (recherche des kystes, œufs, larves).

Après les traitements empiriques les plus variés, sont apparues des molécules antiparasitaires efficaces, mais ayant un spectre d'action très étroit, parfois réduit à une sous-espèce (par exemple Alcopar® contre *Ancylostoma duodenale* et Didakène® contre *Necator americanus*, deux sous-espèces d'ankylostomes). Ces produits, parasitostatiques, nécessitaient l'emploi d'un purgatif pour éliminer le parasite et étaient souvent

mal tolérés. Depuis quelques années, des progrès considérables ont été effectués dans les traitements antiparasitaires, avec des molécules à large spectre, efficaces, bien tolérées et en cure courte. En outre, ces nouveaux produits antiparasitaires étant parasitocides ne justifient plus l'utilisation concomitante de purgatifs.

Ces parasites, cosmopolites ou tropicaux, comprennent les protozoaires (amibes, flagellés) et les helminthes (vers ronds ou plats). Les troubles sont essentiellement digestifs et souvent communs à ces parasites, les variations étant dues à leur localisation dans l'intestin.

## PROTOZOAIRES

### ● Cosmopolites

#### Giardiase

*Giardia intestinalis* est un flagellé intestinal dont la contamination s'effectue par ingestion de kystes avec l'eau ou les crudités souillées. Une infestation faible peut rester longtemps asymptomatique. En cas d'infestation importante, peuvent apparaître des troubles digestifs à type d'épigastralgies, pseudo-ulcéreuses, rythmées par les repas, de diarrhées abondantes et jaunâtres, provoquant une malnutrition, avec un retentissement sur la croissance chez l'enfant.



1 Formes végétatives de *Giardia intestinalis*.

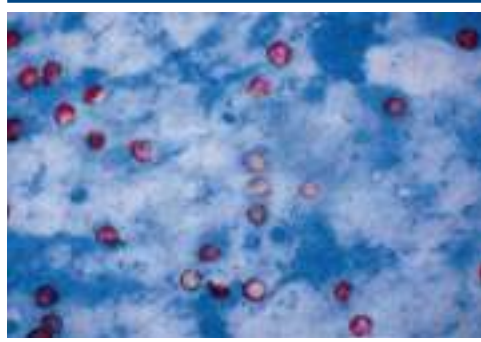
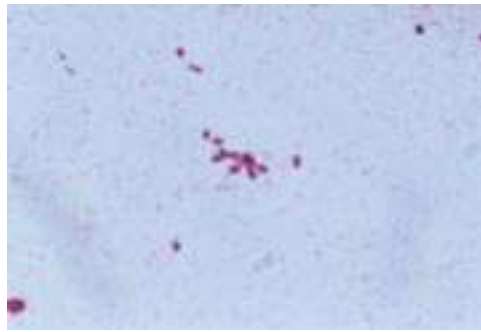
Les parasites sont retrouvés dans les selles, sous forme de kystes ou de formes végétatives (fig 1) en cas de diarrhée importante. Ils peuvent également être recherchés par tubage duodéal. Le traitement repose sur l'utilisation des dérivés imidazolés ou éventuellement des nitrofuranes. En cas de persistance des parasites, il s'agit probablement de foyers résiduels, en particulier au niveau de la vésicule biliaire; aussi l'adjonction d'un cholagogue est alors indiquée. La quinacrine (300 mg/j pendant 5 jours) peut être utilisée en autorisation temporaire d'utilisation (ATU), obtenue auprès des pharmacies centrales des hôpitaux.

#### Autres protozooses intestinales

Bien que considérés comme peu pathogènes, les autres flagellés intestinaux (*Trichomonas intestinalis*) peuvent être responsables de vagues douleurs abdominales et leur présence est souvent mal supportée par les patients. Aussi, les dérivés imidazolés en cure unique peuvent être utiles. Il en est de même des amibes cosmopolites dites « non pathogènes » (*Entamoeba coli*, *Dientamoeba fragilis*, *Endolimax nanus*, *Pseudolimax butschlii*) qui ont été trouvées responsables de quelques douleurs abdominales, de diarrhées, voire de constipation. Une cure de 10 jours d'Intérix® est alors bénéfique.

Tableau I. – Méthodes diagnostiques spécifiques de certains parasites intestinaux (outre l'examen parasitologique standard des selles).

Parasites	Examens de référence
<i>Cryptosporidium</i> , <i>Microsporidium</i> <i>Giardia</i> , ankylostome, douves <i>Oxyure</i> , ténia <i>Anguillule</i> <i>Bilharzies</i> <i>Trichines</i>	Frottis de selles Tubage duodéal Scotch-test anal Extraction de Baermann Biopsie rectale Biopsie musculaire

2 *Cryptosporidium*.3 *Microsporidium*.

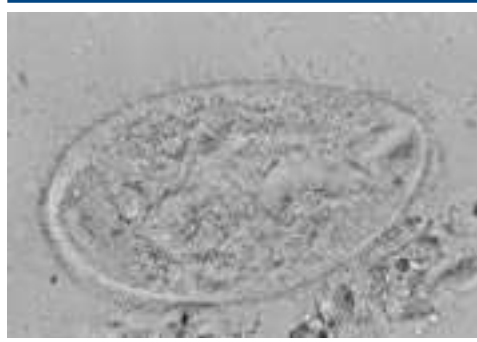
Des protozoaires, connus de longue date chez l'animal, ont été découverts chez l'homme ces dernières années, comme *Cryptosporidium* (fig 2) et *Microsporidium* (fig 3). Ils peuvent provoquer des diarrhées parfois très abondantes chez le sujet immunodéprimé, jusqu'à 40 L/j, avec douleurs abdominales et parfois fièvre, risquant d'entraîner une déshydratation<sup>[6]</sup>. Le diagnostic de ces parasites se fait sur frottis de selles avec des colorations spécifiques. Il n'existe pas de traitement spécifique. Différents macrolides ou la paromomycine ont été essayés contre *Cryptosporidium*, mais les résultats sont assez décevants. En revanche, il semble que l'albendazole, à la dose de 800 mg/j pendant 15 à 30 jours, ait une certaine efficacité contre *Microsporidium*. Cependant, dans les deux cas, la restauration de l'immunité reste la seule solution pour obtenir la disparition des parasites. La prévention est difficile, basée sur une hygiène alimentaire très stricte et un lavage rigoureux des mains après tout contact avec les animaux.

### ● **Tropicaux**

Les flagellés, comme *Giardia intestinalis*, sont cosmopolites mais particulièrement fréquents en pays tropical, ainsi que les différentes amibes. *Cryptosporidium* et *Microsporidium* ont été inclus dans les causes de la diarrhée des voyageurs.

### **Cyclospore**

Décrite chez l'homme en Papouasie-Nouvelle-Guinée en 1979, *Cyclospora cayatanensis* est une coccidie fréquente en zone tropicale, et peut être importée en pays tempéré par les denrées alimentaires exotiques. L'homme serait le seul réservoir et la contamination s'effectue par l'alimentation<sup>[7]</sup>. Les troubles digestifs (diarrhée parfois importante, nausées, vomissements, douleurs abdominales) apparaissent entre 2 à 10 jours après l'infestation et persistent entre 6 semaines (sujet immunocompétent) et 3 mois (sujet immunodéficient). L'examen parasitologique des selles retrouve les oocystes (8 à 10 µm), très réfringents, qui apparaissent bleus au microscope à fluorescence. Le traitement de

4 *Forme végétative de Balantidium coli*.

choix est le Bactrim® (2 comprimés/j pendant 7 jours). En raison d'une prophylaxie continue par le Bactrim® chez le sujet sidéen, cette parasitose est relativement peu fréquente chez les sujets porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) correctement suivis.

### **Balantidiose**

La balantidiose, due à *Balantidium coli*, le seul cilié atteignant l'homme, est surtout localisée en Amérique latine, au Moyen-Orient ou en Papouasie-Nouvelle-Guinée, chez de nombreux animaux, en particulier le porc et le singe. L'homme s'infeste par ingestion de kystes avec les aliments contaminés. Les symptômes peuvent varier d'une colonisation latente à la diarrhée abondante avec risque d'ulcération profonde, voire de péritonite<sup>[2]</sup>. Les kystes et les formes végétatives sont facilement retrouvés à l'examen parasitologique des selles (fig 4) ou à l'examen anatomopathologique de biopsie d'une ulcération colique. Le traitement est basé sur les tétracyclines (2 g/j pendant 10 jours) ou les dérivés imidazolés comme le tinidazole ou le métronidazole (2 g/j pendant 5 jours). Une bonne hygiène alimentaire, la conservation des aliments dans des endroits protégés et la protection contre le vagabondage des porcs dans les locaux d'habitation résument la prophylaxie contre la balantidiose.

### **Amibiase**

Le principal protozoaire tropical est l'amibe *Entamoeba histolytica*. L'homme se contamine par ingestion de kystes situés sur les crudités ou dans l'eau de boisson. Chez le sujet bien portant, les kystes se divisent en quatre formes végétatives qui se multiplient par scissiparité, en parcourant le cadre colique<sup>[11]</sup>. Puis ces formes végétatives (dites formes minuta) s'arrondissent pour former des kystes à un, puis deux, puis quatre noyaux qui sont éliminés dans les selles. Ces kystes, résistants dans une atmosphère chaude et humide, sont ingérés avec l'alimentation. Ce cycle est dit « non pathogène ». Chez les patients à moindre résistance (asthénie, stress, autre pathologie préexistante), la forme minuta grossit, pénètre dans la paroi digestive, perfore les capillaires, se nourrit d'hématies et devient hématophage en provoquant des ulcérations coliques. Ceci entraîne une émission d'hématies et de mucus (cycle pathogène).

Le patient se plaint de douleurs abdominales parcourant le cadre colique (épreintes), de diarrhée abondante glairosanglante (fig 5) avec des faux besoins (ténésme). Il n'y a pas de fièvre. La présence de fièvre témoigne, soit d'une affection associée, soit d'une diffusion viscérale de l'amibiase vers le foie, le poumon, ou plus rarement un autre organe. La forme suraiguë avec diarrhée glairosanglante abondante et déshydratation est rare. La forme subaiguë avec douleurs abdominales et diarrhée est la plus fréquente. La colopathie postamibienne se manifeste par des

5 *Selles glairosanglantes : dysenterie amibienne aiguë.*

douleurs abdominales mal systématisées, une envie impérieuse d'aller à la selle le matin et des selles semi-liquides en « bouse de vache ».

Le diagnostic est basé sur l'examen parasitologique des selles qui met en évidence les formes végétatives (sur selles fraîches) et les kystes. La rectoscopie montre des ulcérations en « coup d'ongle », et le prélèvement des glaires in situ retrouve les amibes. Un syndrome inflammatoire apparaît dès la diffusion des amibes dans les viscères. En cas de colopathie postamibienne, le lavement baryté peut montrer une image de colon spasmé en « pile d'assiettes ». En cas d'amibiase intestinale, le sérodiagnostic est le plus souvent négatif, sa positivité témoignant déjà d'une atteinte viscérale.

Le traitement est basé sur les dérivés imidazolés (tableau II) ; le tinidazole et le métronidazole, anti-amibiens mixtes, sont plus efficaces sur les formes végétatives que sur les kystes. Aussi une cure d'Intérix® est-elle conseillée en complément. La prophylaxie réside dans la surveillance de l'hygiène alimentaire : boissons capsulées, crudités bien lavées, lavage des mains, eau filtrée, bouillie ou traitée (Clonazone®, Micropur®, Aqua-tabs®).

## HELMINTHES

Les vers intestinaux provoquent habituellement des troubles digestifs qui n'ont rien de spécifique. Le diagnostic est suspecté sur l'hémogramme (hyperéosinophilie) et confirmé par la mise en évidence des parasites dans les selles.

### ● **Cosmopolites**

#### **Oxyurose**

L'oxyure (*Enterobius vermicularis*) est un nématode blanchâtre, d'environ 1 cm de long, situé dans le cæcum. La femelle parcourt le cadre colique jusqu'à l'anus où elle pond ses œufs. Outre les troubles digestifs d'allure banale, la présence des vers sur l'anus provoque un prurit anal nocturne assez caractéristique. Une appendicite est une complication possible<sup>[4]</sup>.

Le diagnostic peut être établi sur la découverte des vers adultes sur l'anus ou dans les selles (fig 6) et celle des œufs à l'examen parasitologique des selles et sur le scotch-test anal. Le traitement actuel repose sur des anthelminthiques en prise unique, à renouveler 20 jours plus tard, associés à des mesures d'hygiène indispensables et au traitement de toute la famille (tableau III). La prophylaxie dépend de l'hygiène corporelle.

Tableau II. – Traitement de l'amibiase.

Nom commercial	Présentation	Posologie quotidienne		Durée
		Adulte	Enfant	
<i>Intérix</i> <sup>®</sup> (tiliquinol)	Gélules de 300 mg	4 gélules	2 comprimés/5 kg	10 jours
<i>Flagyl</i> <sup>®</sup> (métronidazole)	Granulé boîte de 125 g Comprimés à 250 mg et 500 mg Flacon de 500 mg/100 mL	4 comprimés	30 à 40 mg/kg	10 jours
<i>Fasigyne</i> <sup>®</sup> (tinidazole)	Comprimés à 500 mg	2 g intraveineux	50 à 70 mg/kg	3 à 5 jours
<i>Flagentyl</i> <sup>®</sup> (secnidazole)	Comprimés à 500 mg	2 g	30 mg/kg	1 à 3 jours
<i>Tibéral</i> <sup>®</sup> Roche (ornidazole)	Comprimés à 500 mg Ampoules de 500 mg et 1 g	2 g	30 mg/kg	1 à 3 jours
		1,5 g	30 mg/kg	3 à 5 jours

6 *Oxyures adultes.*

### Ascariidose

Les *Ascaris* (*Ascaris lumbricoides*) sont des vers blanc rosé de 10 à 20 cm, situés dans l'intestin grêle. En fonction de la migration de la larve dans l'organisme, les troubles sont d'abord pulmonaires et passagers (syndrome de Loeffler), puis digestifs. En cas d'infestation massive, une occlusion intestinale, une péritonite par perforation ou une obstruction biliaire sont possibles<sup>[5]</sup>.

Le diagnostic peut être évident sur l'émission d'un ver (fig 7) dans les selles ou dans un vomissement. Dans les autres cas, il est affirmé par la mise en évidence des œufs dans les selles. Le traitement est efficace, en cure rapide avec les anthelminthiques actuels (tableau IV). La prophylaxie est basée sur l'hygiène alimentaire (eau, crudités).

### Trichocéphalose

Ce ver, de 3 à 5 cm, *Trichuris trichiura* (fig 8), est situé dans le caecum. La contamination s'effectue par l'ingestion d'eau ou de crudités souillées<sup>[3]</sup>. Cette parasitose reste souvent asymptomatique. En cas d'infestation importante, apparaissent des troubles digestifs, avec au maximum un prolapsus rectal. Le diagnostic est facilement établi par l'examen parasitologique des selles qui montre les œufs. Le traitement et la prophylaxie sont identiques à ceux de l'*Ascaris*.

### Trichinellose

La trichinellose est due à l'absorption de viande de porc ou de cheval contaminée par *Trichinella spiralis*. Les troubles sont généraux (fièvre, myalgies, œdème de la face) et digestifs (diarrhée). Le diagnostic est posé sur le contexte épidémiologique, les éléments biologiques (hyperéosinophilie, élévation des enzymes

musculaires, sérodiagnostic) et la biopsie musculaire. Le traitement est basé sur le Zentel<sup>®</sup> 4 comprimés/j pendant 10 à 15 jours et éventuellement la corticothérapie si le pronostic vital est en jeu.

### Tœniasis

Il existe essentiellement quatre espèces de tœnia pouvant parasiter l'homme, par ingestion de l'hôte intermédiaire<sup>[1]</sup> : viande mal cuite de bœuf (*Taenia saginata*), de porc (*Taenia solium*), chair de certains poissons d'eau douce (bothriocéphale ou *Diphyllobothrium latum*), ou pain (*Hymenolepsis nana*). Les troubles sont digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée), mais aussi extradigestifs

7 *Ascaris adulte.*8 *Trichocéphale adulte.*

(anorexie ou boulimie, irritabilité), réalisant le syndrome du « tœniasis ». Le diagnostic est évoqué parfois par le patient qui émet activement des

Tableau III. – Thérapeutique de l'oxyurose.

Nom commercial	Posologie : 1 jour	Présentation
<i>Povanyl</i> <sup>®</sup> <i>Combantrin</i> <sup>®</sup>	1 comprimé ou 1 cuillère-mesure pour 10 kg, cure à renouveler 20 jours plus tard	Comprimé à 50 mg, suspension à 1,5 % Comprimé à 125 mg, sirop à 5 %
<i>Fluvermal</i> <sup>®</sup> <i>Vermox</i> <sup>®</sup> ( <sup>1</sup> ) <i>Zentel</i> <sup>®</sup>	1 comprimé ou 1 dose de suspension, cure à renouveler 20 jours plus tard	Comprimé à 100 mg, suspension à 20 mg/mL Comprimé à 400 mg, suspension à 4 %

Traitement de toute la famille le même jour  
Changement de la literie et du linge le jour du traitement  
Couper les ongles le plus ras possible  
Laver les mains avec brosse à ongles après chaque selle et avant chaque repas  
Mettre, pour les enfants, un pyjama fermé  
Si possible : dépistage et traitement de la collectivité (crèche, classe, asile)

(<sup>1</sup>) Disponible uniquement dans les DOM-TOM et à l'étranger ; en métropole : dans les pharmacies centrales des hôpitaux.

Tableau IV. – Traitements de l'ascaridose et de la trichocéphalose.

Nom commercial	Posologie	Présentation	Durée
<i>Combantrin</i> <sup>®</sup> (pyrantel)	1 comprimé ou 1 cuillère-mesure pour 10 kg	Comprimé à 125 mg, sirop à 5 %	1 jour
<i>Fluvermal</i> <sup>®</sup> (flubendazole) <i>Vermox</i> <sup>®</sup> ( <sup>1</sup> ) (mébendazole)	2 comprimés/j ou 2 cuillère à café/j	Comprimé à 100 mg Suspension à 20 mg/mL	3 jours
<i>Zentel</i> <sup>®</sup> (mébendazole)	1 comprimé ou 10 mL de suspension	Comprimé à 400 mg, suspension à 4 %	1 jour
<i>Occlusion Inagination</i>	Intervention chirurgicale et traitement médical		

(<sup>1</sup>) Disponible uniquement dans les DOM-TOM et à l'étranger ; en métropole : dans les pharmacies centrales des hôpitaux.

9 Anneaux de *Taenia saginata*.

anneaux blancs, plats, rectangulaires d'environ 1 x 2 cm, forçant le sphincter anal (*Taenia saginata*) (fig 9) ou un petit ruban de plusieurs anneaux éliminé passivement uniquement avec les selles (*Taenia solium*). L'examen parasitologique des selles permet de déceler les œufs caractéristiques de l'espèce en cause. Le traitement classique par le niclosamide a été beaucoup simplifié par le praziquantel (tableau V). La prophylaxie consiste à bien cuire ses aliments.

### ● Tropicaux

#### Ankylostomiase

Les ankylostomes comprennent deux espèces, *Ancylostoma duodenale* en zone subtropicale et *Necator americanus* en zone tropicale et équatoriale. Les œufs, pondus par les vers, éliminés dans la nature, éclosent et donnent naissance à des larves qui traversent la peau. Les parasites, situés dans le duodénum, provoquent des troubles digestifs<sup>[12]</sup>. Hématophages, ils entraînent, en cas d'infestation importante, une anémie ferriprive. Les œufs sont retrouvés à l'examen parasitologique des selles. Le traitement par les anthelminthiques pendant 1 à 3 jours (tableau VI) est suffisant dans la grande majorité des cas. Les transfusions ne sont nécessaires que si le pronostic vital est en jeu.

#### Anguillulose

Les anguillules, *Strongyloides stercoralis*, ont un cycle et une pathogénicité peu différents des ankylostomes. Elles peuvent rester latentes pendant

Tableau VII. – Traitement de l'anguillulose.

Nom Commercial	Dose	Durée	Présentation
Mintézo <sup>®</sup> (1) (thiabendazole)	50 mg/kg ou 25 mg/kg	Un soir Deux soirs de suite à répéter si besoin	Comprimé à 500 mg Sirop à 10 %
Fluvermal <sup>®</sup> (flubendazole) Vermox <sup>®</sup> (1) (mébendazole)	2 comprimés	3 jours	Comprimé à 100 mg Suspension à 20 mg/mL
Zentel <sup>®</sup> (albendazole) Stromectol <sup>®</sup> (ivermectine)	1 comprimé ou 10 mL de suspension 200 µg/kg (soit 2 comprimés chez l'adulte)	3 jours  Une prise unique	Comprimé à 400 mg Suspension à 4 % Comprimé à 6 mg

À éviter : corticoïdes

(1) Obtenu uniquement dans les pharmacies centrales des hôpitaux.

plusieurs dizaines d'années<sup>[10]</sup>. Mais, outre les troubles digestifs, elles peuvent diffuser dans tout l'organisme, y compris dans le système nerveux, et provoquer des troubles variés, en particulier chez les sujets immunodéprimés<sup>[8]</sup>. Ayant un cycle d'auto-infestation, elles provoquent une hyperéosinophilie oscillante. La mise en évidence des larves nécessite une technique particulière (extraction de Baermann). Après le thiabendazole, assez mal toléré, le traitement actuel est basé sur une prise unique d'ivermectine (tableau VII). La seule prophylaxie efficace consiste à éviter de marcher pieds nus en terrain boueux.

#### Bilharzioses

Les bilharzioses intestinales peuvent être dues à plusieurs espèces qui ont une répartition géographique et une épidémiologie différentes (tableau VIII). La contamination s'effectue par pénétration transcutanée des parasites dans l'eau douce. Les troubles sont digestifs, avec parfois une diarrhée sanglante évoquant une amibiase (surtout avec *Schistosoma intercalatum*). Sans traitement, il y a un risque d'évolution vers une hypertension portale<sup>[9]</sup>. Le diagnostic est basé sur l'hyperéosinophilie, le sérodiagnostic et la découverte des œufs dans les

10 Biopsie rectale : œufs de *Schistosoma mansoni*.

selles ou dans la biopsie rectale (fig 10). Après le niridazole, utilisé pendant de nombreuses années, le traitement actuel est basé sur le praziquantel (Biltricide<sup>®</sup>), en prise unique de 40 à 60 mg/kg. La prophylaxie consiste à éviter de se baigner en eau douce dans les zones d'endémie.

#### Distomatoses

Les distomatoses intestinales sont beaucoup plus rares et situées en Asie, dues à *Fasciolopsis buski*, *Metagonimus yokogawai* et *Heterophyes heterophyes* et en Afrique due à *Watsonius watsoni*. L'homme s'infeste par ingestion des hôtes intermédiaires correspondants (divers poissons) mal cuits et de châtaignes d'eau. Les traitements utiles sont la niclosamide (4 comprimés/j pendant 4 jours), le bithionol à la dose de 30 à 40 mg/kg, un jour sur deux pendant 20 jours, et surtout le praziquantel à la dose de 75 mg/kg en prise unique. La prophylaxie nécessite une bonne cuisson des hôtes intermédiaires.

## CONCLUSION

Ainsi, devant des troubles digestifs, il faut souvent évoquer les parasitoses intestinales, d'autant plus que les patients ont séjourné auparavant en zone tropicale. L'hyperéosinophilie oriente vers une helminthiase. Le parasite est recherché par l'examen parasitologique des selles. Les traitements actuels, parasitocides, sont efficaces en cure courte et bien tolérés.

Tableau V. – Traitement du tœniasis à *Taenia saginata* et à *Taenia solium*.

Posologie	Présentation
Trédémine <sup>®</sup> (niclosamide) : 4 comprimés de la façon suivante - le matin, à jeun : mâcher longuement puis avaler 2 comprimés - attendre 1 heure à jeun - puis reprendre, dans les mêmes conditions, 2 comprimés - attendre 3 heures à jeun, avant de prendre un repas normal Chez l'enfant de 2 à 7 ans : demi-dose Chez l'enfant de moins de 2 ans : quart de dose	Comprimé à 500 mg
Biltricide <sup>®</sup> (praziquantel) : 10 mg/kg en une fois	Comprimé à 600 mg

Tableau VI. – Traitement de l'ankylostomiase.

Nom Commercial	Posologie quotidienne	Présentation	Durée
Fluvermal <sup>®</sup> (flubendazole) Vermox <sup>®</sup> (1) (mébendazole)	2 comprimés/j ou 2 cuillères à café	Comprimé à 100 mg Suspension à 20 mg/mL	3 jours
Zentel <sup>®</sup> (albendazole)	1 comprimé ou 10 mL de suspension	Comprimé à 400 mg Suspension à 4 %	1 jour

(1) Non commercialisé en France.

Tableau VIII. – Caractéristiques des bilharzioses intestinales.

Espèces	Répartition géographique	Mollusque (hôte intermédiaire)	Hôte définitif	Localisation	Pathogénicité	Complications	Traitement
<i>Schistosoma mansoni</i>	Afrique Amérique Centrale Amérique du Sud Antilles	<i>Planorbe</i>	Homme Rongeurs	Veine mésentérique inférieure Plexus péricolique	Intestinale	Hypertension portale ± tardive	Biltricide® Chirurgie
<i>Schistosoma intercalatum</i>	Afrique Équatoriale	<i>Bulin</i>	Homme	Veine mésentérique inférieure Plexus rectal	Rectale	Rare	Biltricide®
<i>Schistosoma japonicum</i>	Extrême-Orient	<i>Oncomelania</i>	Homme Animaux	Veine mésentérique supérieure	Hépatique	Hypertension portale précoce	Biltricide® Chirurgie
<i>Schistosoma mekongi</i>	Laos, Thaïlande, Cambodge	<i>Lithoglyphopsis</i>	Homme Animaux	Veine mésentérique supérieure	Hépatique	Hypertension portale précoce	Biltricide® Chirurgie

Patrice Bourée : Maître de conférences, praticien hospitalier,  
unité des maladies parasitaires et tropicales, hôpital Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Kremlin-Bicêtre cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Bourée. Infections parasitaires de l'intestin.  
*Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0550, 2001, 5 p*

## R É F É R E N C E S

- [1] Bourée P. Cestodes adultes. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-510-A-10, 1995 : 1-14
- [2] Bourée P. Balantidiose. *Encycl Méd Chir* (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-500-A-15, 2000 : 1-3
- [3] Bundy DA, Cooper ES. *Trichuris* and trichuriasis in humans. *Adv Parasitol* 1989 ; 28 : 107-173
- [4] Cook GU. *Enterobius vermicularis* infection. *Gut* 1994 ; 35 : 1159-1162
- [5] Crompton DW. *Ascaris* and ascariasis. *Adv Parasitol* 2001 ; 48 : 285-375
- [6] Current WL, Garcia LS. Cryptosporidiosis. *Clin Microbiol Rev* 1991 ; 4 : 325-358
- [7] Gascon J, Corachan M, Bombi JA, Valls ME, Bordes JM. *Cyclospora* in patients with traveller's diarrhea. *Scand J Infect Dis* 1995 ; 27 : 511-514
- [8] Grove DI. Strongyloidiasis: a major roundworm infection in man. London : Taylor and Francis, 1989
- [9] Jordan P, Webbe G, Sturrock RF. Human schistosomiasis. London : CAB International, 1993
- [10] Lapiere J, Tourte-Schaefer C, Ancelle T, Dupouy-Camet J. L'anguillulose ou strongyloïdose. *Concours Méd* 1993 ; 115 : 2651-2657
- [11] Reed SL. Amebiasis: an update. *Clin Infect Dis* 1992 ; 14 : 385-393
- [12] Schad GA, Warren KS. Hookworm disease: current status and new directions. London : Taylor and Francis, 1990



# ISCHÉMIE INTESTINALE

JP FARMACHIDI, B COFFIN

**L'**ischémie intestinale est un syndrome peu fréquent. L'ischémie chronique se traduit habituellement par des douleurs abdominales et un amaigrissement. L'ischémie aiguë réalise le plus souvent un infarctus du grêle qui, lorsqu'il n'est pas léthal, peut évoluer vers l'insuffisance intestinale. Sa prise en charge doit être multidisciplinaire et repose avant tout sur un diagnostic précoce, aujourd'hui facilité par les nouveaux procédés d'imagerie, sur la suppression du facteur étiologique, et les tentatives chirurgicales ou radiologiques de revascularisation.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** ischémie intestinale, infarctus mésentérique, translocation bactérienne, péritonite, ischémie mésentérique.

## INTRODUCTION

L'ischémie intestinale aiguë (IIA) serait la cause de 1 % des syndromes douloureux abdominaux hospitalisés en chirurgie viscérale et de 0,4 % des laparotomies exploratrices<sup>[4]</sup>. Différentes formes cliniques sont individualisables selon les mécanismes physiopathologiques mais leur symptomatologie propre manque de spécificité. C'est surtout la rapidité d'installation des lésions qui va conditionner la qualité du réseau de suppléance et finalement l'extension des lésions.

## ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE

La vascularisation digestive est assurée par trois troncs artériels :

- le tronc coeliaque vascularise le foie, l'estomac et la rate ;
- l'artère mésentérique supérieure (AMS) l'intestin grêle, le côlon droit et le pancréas ;
- l'artère mésentérique inférieure le reste du côlon à l'exception du rectum irrigué par des branches de l'artère iliaque interne.

Ces trois troncs donnent des artères terminales qui sont anastomosées entre elles par des arcades et se terminent en artérioles vascularisant un segment d'intestin à partir d'un réseau sous-séreux et sous-muqueux très développé. Les arcades pancréaticoduodénales unissent les territoires coeliaque et mésentérique supérieur et les arcades de Riolan et de Drummond unissent les territoires mésentériques supérieur et inférieur. La vascularisation digestive nécessite de 25 à 35 % du débit cardiaque selon la phase de digestion.

Lors de l'ischémie intestinale aiguë artérielle (IIAA), la nécrose de la muqueuse et de la sous-muqueuse apparaît dès la quatrième heure ; elle favorise la translocation bactérienne. La musculature perd son péristaltisme dès la sixième heure, ce qui provoque

la stagnation du contenu, une distension liquidienne par augmentation de la perméabilité intestinale et une pullulation microbienne responsable d'une pneumatose intestinale, voire d'une aëromésentérie et d'une aëropoortie consécutives à la production de gaz. L'infarctus transmural se caractérise par la disparition de la muqueuse mettant à nu la musculature et par une congestion hémorragique du mésentère due à l'augmentation de la perméabilité capillaire. Le segment ischémique, initialement pâle et spasmé, se dilate progressivement puis se perforé dans les 4 jours avec un tableau de péritonite. Au cours de l'ischémie artérielle subaiguë, la muqueuse et la sous-muqueuse sont détruites mais la musculature reste intacte. L'atteinte peut être multifocale. Macroscopiquement, l'intestin apparaît rouge sombre, mais la séreuse est respectée. Sur le plan général, un troisième secteur se constitue rapidement et induit une insuffisance circulatoire avec acidose métabolique et hyperkaliémie. L'intestin en voie de nécrose libère différents médiateurs ayant une action vasoconstrictrice et cytotoxique. Lors des tentatives de revascularisation, ces médiateurs majorent la réaction inflammatoire systémique et accentuent le syndrome de défaillance multiviscérale<sup>[2]</sup>. La translocation bactérienne peut provoquer une péritonite, une septicémie et une coagulation intravasculaire disséminée.

Les insuffisances veineuses mésentériques sont secondaires à une thrombose progressive et extensive du tronc ou des branches de la veine mésentérique supérieure qui provoque une congestion hémorragique passive. Macroscopiquement, les segments lésés sont noirs, épaissis, sans limite nette avec l'intestin sain, et le mésentère est le siège d'un épanchement hémorragique abondant. La nécrose de la muqueuse survient de façon retardée dans 5 à 10 % des cas, lorsqu'il n'y a pas eu de circulation de suppléance. Dans 70 % des cas, l'ischémie peut complètement régresser avec la lyse du caillot et dans 5 à 10 % des cas, un cavernome peut se développer.

L'ischémie mésentérique chronique est constamment associée à un athérome sévère, diffus, atteignant constamment l'ostium de l'AMS associé à l'atteinte d'au moins l'un des deux autres troncs artériels. On considère qu'une sténose devient significative s'il existe une obstruction d'au moins 50 % de la lumière artérielle ; lors d'un examen doppler, le pic de vélocimétrie systolique est alors supérieur à 225 cm/s. La constitution progressive de l'occlusion permet le développement de collatérales qui assurent la viabilité de l'intestin à jeun, alors que, au cours de la digestion, les capacités d'adaptation sont dépassées. Cette souffrance intestinale se traduit par un épaississement fibreux de la sous-muqueuse et de la musculature et de la désorganisation de la muqueuse. Une vasoconstriction réflexe du territoire splanchnique au cours des états de choc ou de déshydratation peut démasquer cette compensation et aboutir à une IIA non obstructive.

## PATHOGÉNIE

Il est habituel d'opposer les mécanismes artériels et veineux et les formes aiguës et chroniques.

### ● Ischémie intestinale aiguë artérielle (IIAA)

L'étiologie des IIAA est essentiellement représentée par les embolies dans l'AMS, siège de 5 % des embolies périphériques<sup>[1]</sup>. L'embolie provient d'un trouble du rythme sur valvulopathie mitrale ou de sa réduction en l'absence d'anticoagulation efficace, d'un thrombus développé sur une séquelle anévrismale d'infarctus du myocarde. Plus rarement, il se détache d'une plaque aortique ou d'un anévrisme aortique, soit spontanément, soit à la suite d'un cathétérisme aortique. Les autres causes sont exceptionnelles. L'embolie s'arrête à un niveau variable en fonction de sa taille, essentiellement lors d'une division

**Tableau I. – Causes rares d'ischémie intestinale aiguë.**

<i>Thrombose artérielle non athéromateuse</i>	<i>Ischémie artérielle non obstructive</i>
<i>Occlusion de prothèse aortique</i>	<i>Choc cardiogénique :</i> - infarctus massif - insuffisance cardiaque
<i>Dissection aortique</i>	<i>Choc hypovolémique :</i> - hémorragie - sepsis - déshydratation - brûlures
<i>Dissection isolée de l'artère mésentérique supérieure</i>	<i>Postopératoire :</i> - chirurgie aortique - circulation extracorporelle Dialyse
<i>Artériopathies inflammatoires :</i> - maladie de Takayasu  - angéites et vascularites nécrosantes (périartérite noueuse, maladie de Horton, purpura rhumatoïde)	<i>Médicaments</i> - diurétiques, vasopresseurs, digitale, ciclosporine, bêtabloqueurs
<i>Syndrome des antiphospholipides</i>	<i>Cocaïne, ergot de seigle</i>
<i>Thrombose traumatique ou postopératoire</i>	<i>Infectieuse :</i> - Clostridium perfringens
<i>Thrombose liée aux sécrétions hormonales</i> - tumeurs carcinoïdes - phéochromocytomes	
<i>Thrombose secondaire à des chimiothérapies (5-fluorouracile)</i>	

**Tableau II. – Causes rares d'ischémie intestinale chronique.**

<i>Causes d'obstruction chronique</i>	<i>Particularités de l'atteinte</i>
<i>Dysplasie fibro-intimale</i>	<i>Femme jeune</i>
<i>Anévrisme et dissection aortique</i>	<i>Obstruction des artères digestives</i>
<i>Ligament arqué</i>	<i>En association à des lésions sténosantes sur les autres troncs</i>
<i>Artérites inflammatoires auto-immunes :</i> - maladie de Takayasu - maladie de Buerger - périartérite noueuse	<i>Atteinte tronculaire</i> <i>Atteinte tronculaire</i> <i>Atteinte artériolaire</i>
<i>Cocaïne</i>	<i>Injection intraveineuse</i>
<i>Méthysergide</i>	<i>Sténoses segmentaires régressives à l'arrêt du traitement</i>
<i>Marathoniens</i>	<i>Ischémie chronique intestinale au moment de l'effort par déshydratation et vasoconstriction du territoire splanchnique</i>
<i>Fibrose rétropéritonéale</i>	
<i>Maladie de Rendu-Osler</i>	<i>Vol vasculaire</i>
<i>Radiothérapie abdominale</i>	<i>Endartérite oblitérante</i>

artérielle, et dans 55 % des cas, sous la première branche. Parfois, il existe des embolies synchrones dans des territoires périphériques. Les thromboses artérielles aiguës ne compliquent une athéromatose digestive extensive que lorsqu'il s'y associe un bas débit. La constitution progressive des plaques siégeant sur l'aorte et les deux premiers centimètres de l'AMS permet l'apparition d'un réseau de suppléance, dont les capacités fonctionnelles sont dépassées lors d'une diminution du débit cardiaque. Les causes plus rares sont résumées dans le tableau I. L'ischémie non obstructive se caractérise par l'absence de lésion vasculaire artérielle ou

veineuse. Elle représente 20 à 25 % des ischémies mésentériques essentiellement au cours des états de choc sévères.

#### ● **Ischémie intestinale aiguë veineuse**

Les thromboses veineuses représentent 15 % des ischémies aiguës. Leur pronostic est meilleur. Elles sont favorisées par une combinaison de trois facteurs : les lésions vasculaires, la stase et l'hypercoagulabilité. L'altération de la paroi veineuse se rencontre au cours des sepsis intra-abdominaux (appendicite, sigmoïdite), de la chirurgie abdominale avec manipulations vasculaires (clampages,

splénectomie), des néoplasies coliques ou pancréatiques à l'origine d'une compression et des pancréatites aiguës ou chroniques mais compliquées de faux kystes. Le ralentissement du flux sanguin est également un autre facteur de stase, d'autant que la circulation mésentérique se fait à faible pression. Ainsi, toute cause d'hypertension portale intrahépatique peut être associée à une thrombose mésentérique. La recherche d'une anomalie de l'hémostase, hématologique ou immunologique, permet de retrouver une affection prothrombotique dans 50 % des cas<sup>[8]</sup>. Les syndromes myéloprolifératifs sont la cause la plus fréquente de thrombose veineuse mésentérique ; ils peuvent être frustes car masqués par une carence martiale, une hémolite ou un hypersplénisme. La culture de moelle permet d'en faire le diagnostic. Le syndrome des antiphospholipides est défini par la récurrence de thromboses artérielles ou veineuses, de fausses couches spontanées, parfois d'une thrombopénie associées à la présence d'un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase ou anticardiolipine. Ce syndrome peut être primitif ou associé à des maladies systémiques. Les déficits congénitaux en inhibiteurs de la coagulation comme l'antithrombine III, la protéine C et la protéine S favorisent les thromboses veineuses. La mutation du facteur V Leiden aboutit à l'apparition d'une résistance à sa dégradation par la protéine C activée entraînant une production excessive de thrombine qui favorise les thromboses. Cette mutation est présente chez 5 % de la population générale et explique 15 à 46 % des thromboses récidivantes. Elle semble moins fréquemment retrouvée au cours des thromboses portales et mésentériques. La mutation du gène de la thrombine ou facteur II retrouvée chez 2,3 % de la population générale est associée à une production plus importante de prothrombine et explique 40 % des cas de thromboses portales idiopathiques. D'autres affections prothrombotiques comme l'hyperhomocystéinémie et l'hémogloburine paroxystique nocturne ont été décrites. La contraception orale et la grossesse sont deux situations favorisant la thrombose chez des patientes prédisposées.

#### ● **Ischémie intestinale chronique**

L'atteinte athéromateuse explique plus de 95 % des angors mésentériques. Une étude nécropsique chez des patients âgés de plus de 60 ans a retrouvé une fréquence de 3,4 % de sténoses pour le tronc coeliaque, 4,9 % pour l'AMS et 10,8 % pour la mésentérique inférieure. Cette atteinte digestive s'associe constamment à d'autres localisations athéromateuses coronariennes, carotidiennes, rénales ou fémorales. Les autres causes sont plus rares et résumées dans le tableau II.

#### CLINIQUE

En l'absence de signes cliniques spécifiques et malgré sa rareté, le diagnostic d'IIA doit être évoqué rapidement en raison de son pronostic péjoratif. En particulier, il doit être suspecté chez tout patient vasculaire, cardiaque, ou atteint de maladie emboligène ou prothrombotique qui consulte pour des douleurs abdominales.

### ● **Ischémie intestinale aiguë**

Le stade initial ou syndrome d'ischémie aiguë mésentérique correspond au stade où les lésions sont encore réversibles. Ce syndrome est fugace mais sa reconnaissance précoce permet d'améliorer le pronostic en évitant la constitution de l'infarctus. La douleur est toujours présente. Elle débute brutalement, prédomine dans la région périombilicale ou la fosse iliaque droite avant de diffuser à l'ensemble de l'abdomen. Cette douleur intense s'accompagne de vomissements et quelquefois d'un ténésme intense. Parfois, elle peut s'estomper momentanément. La diarrhée est présente une fois sur trois. Enfin, le début peut être insidieux avec de vagues crampes abdominales. L'examen clinique retrouve un ventre souple et plat, sensible mais sans défense. Les bruits hydroaériques sont augmentés. La température est normale, le pouls modérément augmenté et la tension artérielle peut baisser transitoirement.

En l'absence de diagnostic, l'infarctus mésentérique se constitue quelques heures plus tard. La douleur est continue, diffuse, avec dans 14 % des cas une diarrhée sanglante dont la valeur prédictive est élevée. L'état général se dégrade rapidement avec déshydratation et état de choc conduisant, après une phase d'agitation, à un état stuporeux. Les signes cliniques retrouvent un abdomen distendu sans respiration abdominale (46 %), une défense (50 %) ou un silence abdominal (80 %). L'existence d'un collapsus est de mauvais pronostic.

Le tableau clinique d'ischémie par thrombose veineuse mésentérique est plus progressif. La douleur apparaît en quelques jours. Elle s'accompagne de nausées. L'examen clinique montre un abdomen météorisé avec une défense discrète et on peut palper une masse correspondant à l'intestin infarci.

Enfin, l'ischémie non obstructive se rencontre chez les patients en insuffisance circulatoire majeure. Des douleurs abdominales survenant dans un contexte de bas débit cardiaque chez une personne âgée doivent faire évoquer ce diagnostic. L'ischémie splanchnique peut également s'accompagner d'infarctus hépatique, de cholécystite alithiasique, et d'ulcérations du côlon droit, de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum ou du jéjunum susceptibles de se perforer.

### ● **Ischémie intestinale chronique**

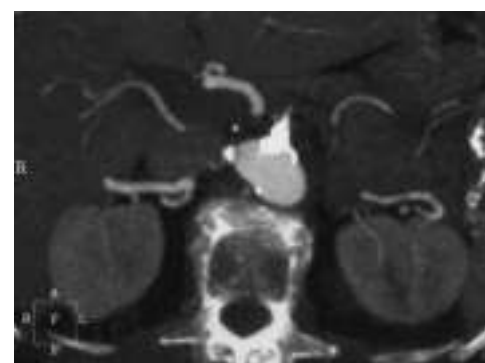
Il n'y a pas de parallélisme entre l'intensité des symptômes et la sévérité des lésions. Les formes asymptomatiques, au cours desquelles le réseau de suppléance est efficace, sont les plus fréquentes. Elles sont découvertes lors d'un bilan pour athérome. Les formes symptomatiques se révèlent typiquement par un angor intestinal. Il associe des douleurs abdominales intenses qui surviennent typiquement dans les 15 à 30 premières minutes de la période postprandiale puis cèdent progressivement, et un amaigrissement important en raison de la réduction volontaire des ingestas par le patient lui-même suite à l'intensité de la douleur. Elle est de siège épigastrique ou périombilical, à type de crampe, peut irradier dans le dos ou dans le reste de l'abdomen. Il n'y a pas de position antalgique mais elle peut être calmée par la trinitrine. L'examen clinique peut noter un souffle systolique épigastrique mais il est le plus souvent normal. Le syndrome de malabsorption intestinale est un mode de présentation plus rare présent chez moins de 20 % des patients. Il associe

une diarrhée chronique, des douleurs et un amaigrissement. Les examens biologiques (graisses fécales, xylosémie ou test de Schilling) confirment la malabsorption mais n'orientent pas vers l'origine ischémique. Très souvent, ces signes cliniques peu spécifiques entraînent une errance diagnostique prolongée. L'ischémie intestinale peut se manifester alors brutalement sous la forme d'une IIAA au cours d'un événement intercurrent.

## EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Au cours de l'IIAA, les examens biologiques n'ont pas d'intérêt diagnostique et sont peu spécifiques. Il existe une acidose métabolique, une hyperleucocytose et une hémococoncentration. L'élévation de l'amylase, des phosphatases alcalines, des créatine-phosphokinases, de la lactico-déshydrogénase et des transaminases témoigne d'un stade avancé. Le lactate dextrogyre est produit par la fermentation bactérienne et son taux augmente en cas de pullulation microbienne. Ce test a une valeur prédictive négative de 96 % pour un seuil de 20 ng/mL et sa normalité permet d'exclure une ischémie intestinale<sup>[7]</sup>. Cependant, il est peu réalisé en pratique courante.

Le diagnostic repose essentiellement sur les examens radiologiques. L'abdomen sans préparation est normal au début de l'évolution. Secondairement, des niveaux hydroaériques, un épaississement de la paroi intestinale, puis une pneumatose intestinale parfois associée à une aéroportie apparaissent. La présence d'un pneumopéritoine signe la perforation d'une anse infarci. Ces anomalies sont peu spécifiques, tardives et associées à un taux de mortalité élevé. L'échographie abdominale et le doppler artériel, souvent gênés par la distension gazeuse, permettent de visualiser un épanchement liquidien ou un épaississement pariétal, parfois une diminution du flux dans l'AMS, mais les lésions distales ou le spasme diffus sont méconnus. La sensibilité de cet examen varie de 70 à 89 %. Le scanner hélicoïdal est l'élément clé du diagnostic ; il doit être réalisé selon une technique minutieuse. Avant injection, l'hyperdensité spontanée d'un caillot tronculaire et des lésions athéroscléreuses calcifiées des gros troncs sont recherchées (fig 1). La présence de gaz dans la paroi intestinale ou dans les vaisseaux à proximité des anses dilatées sont des arguments diagnostiques majeurs. Cependant, ces images gazeuses sont inconstantes et tardives puisqu'elles ne sont visibles qu'au stade de gangrène. Une densification de la graisse péritonéale est constatée en regard des zones lésées. L'acquisition des images, après injection, nécessite une hélice précoce réalisant une angiographie et une hélice tardive étudiant le rehaussement pariétal. Les anses ischémiques ne prennent pas le contraste et peuvent contenir un liquide hétérogène correspondant à des caillots. Ces anses sont difficilement individualisables du péritoine adjacent qui se densifie en raison de l'épanchement. Le signe direct de thrombose est l'absence de prise de contraste de l'AMS. L'artériographie coeliomésentérique avec opacification aortique et cathétérisme sélectif des troncs artériels est primordiale. L'embolie donne une image d'arrêt plus ou moins complet, en cupule. La thrombose aiguë est une obstruction ostiale avec



1 Plaque calcifiée sur l'ostium de l'artère mésentérique supérieure.

opacification retardée des artères périphériques, associée à d'autres lésions athéroscléreuses. Au cours des ischémies non obstructives, l'AMS est de calibre réduit comme les autres vaisseaux.

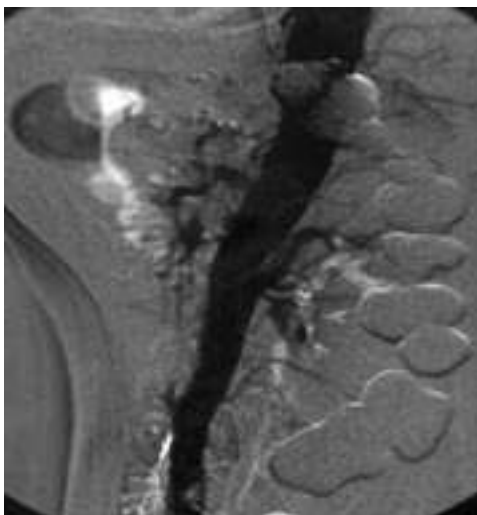
L'ischémie intestinale subaiguë se distingue de l'IIA essentiellement sur le plan scanographique : l'ischémie non transmurale, limitée à la muqueuse et à la sous-muqueuse, se traduit par un épaississement circonférentiel modéré et régulier de la paroi. L'injection de produit de contraste donne une image en cocarde de l'intestin, quand l'acquisition est réalisée 50 à 70 secondes après l'injection. Ces images sont non spécifiques puisqu'elles peuvent se rencontrer au cours des pathologies inflammatoires, ou infectieuses. Des localisations multiples sur le grêle suggèrent une atteinte systémique, tandis que la localisation iléocœcale chez une personne âgée athéromateuse suggère une ischémie mésentérique supérieure.

Au cours de l'IIA d'origine veineuse, l'abdomen sans préparation (ASP) n'a aucun intérêt pour le diagnostic, même s'il montre des niveaux liquides. L'échographie retrouve un épaississement circonférentiel et étendu des anses digestives associé à un épanchement. Le doppler peut montrer une absence de flux dans le tronc porte et le tronc mésentérique supérieur. Lors du scanner hélicoïdal sans injection, les anses sont épaissies avec une hyperdensité spontanée sur plusieurs centimètres. Le péritoine contient également un épanchement hyperdense. Le thrombus peut être visible dans le tronc veineux mésentérique ou portal. Après injection, l'aspect en cocarde de l'intestin apparaît. L'acquisition retardée permet de visualiser l'obstruction de la veine par le thrombus, et le rehaussement de sa paroi à son contact. Les indications de l'artériographie coeliomésentérique sont supplantées par celles du scanner puisqu'il permet l'identification de toutes les thromboses veineuses aiguës mésentériques<sup>[9]</sup>.

Lors de l'ischémie intestinale chronique, l'échographie et le doppler retrouvent une sténose ostiale chez les sujets maigres. La méthode peut être sensibilisée par un repas hypercalorique, voire l'utilisation de produits de contraste échographiques en cours d'évaluation. Le transit du grêle, souvent réalisé chez ces patients ayant un syndrome de malabsorption, retrouve une atteinte étendue et figée évoquant, à tort, une maladie de Crohn (fig 2). Sur le scanner hélicoïdal, l'ischémie chronique se révèle par un épaississement régulier des anses iléales mais sans rehaussement en cocarde de la paroi lors de l'injection. L'ensemble de l'iléon est concerné et il prend un aspect rétracté au sein d'une



2 Aspect enrubanné d'ischémie intestinale chronique lors d'un transit du grêle.



3 Plaque athéromateuse étendue avec sténose ostiale du tronc cœliaque et dilatation poststénotique ; sténose de l'artère mésentérique supérieure avec prise en charge par une arcade duodéno pancréatique et sténose de l'artère mésentérique inférieure sur une aortographie de profil.

scélérilomatose mésentérique pouvant évoquer la maladie de Crohn ou des lésions postradiques. L'angioscanner permet d'établir une cartographie lésionnelle. L'artériographie cœliomésentérique étudie de profil le degré des sténoses ostiales, et de face l'importance du réseau de suppléance (fig 3).

Dans ces différentes situations, la valeur diagnostique de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est en cours d'évaluation mais semble fournir d'excellentes angiographies après injection de gadolinium. L'intérêt de cette technique semble moindre pour les occlusions périphériques ou non obstructives.

## DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Il y a peu de diagnostics différentiels pour les IIA et le simple fait d'évoquer ce diagnostic impose les examens morphologiques spécifiques, voire la laparotomie. Le diagnostic différentiel majeur de l'ischémie chronique est la maladie de Crohn mais l'aspect endoscopique associé aux données des biopsies permet de redresser le diagnostic.

## TRAITEMENT

### ● Ischémie intestinale aiguë

C'est une urgence nécessitant une approche multidisciplinaire. Le pronostic dépend du délai de prise en charge qui conditionne l'étendue de la nécrose. Ainsi, le taux de mortalité atteint 70 % mais diminue à 31 % lorsque le diagnostic est fait avant la gangrène<sup>[6]</sup>. La réanimation doit maintenir une hémodynamique stable en évitant les vasoconstricteurs, corriger l'acidose métabolique et la déshydratation, diminuer la distension abdominale par l'aspiration nasogastrique, éviter l'infection par l'administration d'antibiotiques antianaérobies et traiter la thrombose ou la coagulation intravasculaire disséminée par héparine. Ces mesures permettent d'améliorer l'état du malade pour l'intervention chirurgicale. C'est au cours de la laparotomie en urgence pour syndrome douloureux abdominal ou péritonite que le diagnostic est le plus souvent posé. Le chirurgien procède à l'exploration de l'intestin en étudiant sa coloration, son péristaltisme et recherche des battements artériels sur les gros troncs. L'appréciation de la viabilité intestinale est complétée par le doppler artériel peropératoire. Le geste comprend une résection intestinale avec une éventuelle embolectomie. L'intestin laissé en place est protégé par des stomies temporaires. Souvent, une réintervention précoce permet de s'assurer de la viabilité de l'intestin. Lorsque le diagnostic est fait précocement et en l'absence de signes de perforation ou de nécrose, le traitement est initialement radio-interventionnel. L'artériographie peut établir le diagnostic étiologique et permet l'administration sélective de vasodilatateurs, ou de thrombolytiques. Cependant, elle ne permet pas de s'assurer de la viabilité intestinale et la coelioscopie pourrait avoir sa place dans ce contexte, avant l'administration de thrombolytiques. Un traitement vasodilatateur, type papavérine, pour lutter contre la vasoconstriction associée à l'embolie, est très discuté. En revanche, lorsque l'angiographie montre une ischémie mésentérique non occlusive, la perfusion de papavérine améliore le pronostic et évite la constitution de l'infarctus<sup>[11]</sup>.

Les techniques chirurgicales conventionnelles de revascularisation sont réalisées quand l'ischémie de

l'intestin grêle est importante, alors même que les lésions de nécrose ne sont pas encore développées. L'embolectomie est réalisée en urgence, par la sonde de Fogarty. Typiquement, l'ischémie épargne le jéjunum proximal et une artériotomie avant la première collatérale jéjunale permet la désobstruction vérifiée par une artériographie peropératoire. La thromboendarterectomie enlevant la plaque d'athérome et le caillot est rarement réalisée en urgence. Le pontage aortomésentérique permet d'implanter une veine saphène ou du matériel prothétique sur l'AMS à partir du tronc cœliaque ou de l'aorte sous-rénale. Ces pontages allongent la durée de l'intervention et sont exposés à un risque de thrombose ou d'infection.

Au cours des ischémies veineuses, le traitement anticoagulant ou thrombolytique est le seul nécessaire, la désobstruction chirurgicale étant difficile et exposant au risque de récurrence.

Au cours des ischémies non obstructives, la laparotomie d'emblée est contre-indiquée dans ce contexte de défaillance circulatoire. Un traitement vasodilatateur doit d'abord être entrepris. La mortalité est très élevée.

### ● Ischémie intestinale chronique

Le but du traitement de l'ischémie intestinale chronique est de mettre à l'abri d'une IIA. Chez des patients asymptomatiques, il s'agit d'éviter les complications liées à l'acte de revascularisation. Une angioplastie transluminale percutanée est proposée aux sujets à haut risque opératoire. Ce geste ne peut être réalisé que s'il existe un plateau technique chirurgical prêt à intervenir en cas d'échec ou de complication de cette technique (occlusion, dissection). Elle permet une dilatation efficace dans 90 % des cas en moyenne avec 7 % de complications et 30 % de resténose<sup>[5]</sup>. Cette technique n'est pas à proposer en cas de sténose très serrée calcifiée, ou en cas d'autres lésions vasculaires associées nécessitant un traitement. Pour éviter la récurrence de la sténose chez ces patients avec athérosclérose importante, l'utilisation de stents peut être utile, bien que non validée.

Chez les patients symptomatiques, il faut traiter en priorité l'AMS. On peut utiliser des pontages antérogrades avec écoulement physiologique du flux sanguin en cas de branchement sur le tronc cœliaque ou rétrograde en cas de branchement sur l'aorte sous-rénale. Des réimplantations directes de l'AMS peuvent être tentées sur l'aorte sous-rénale en l'absence de calcification ou sur une prothèse aortique. Enfin, l'endarterectomie permet la désobstruction des artères par aortotomie longitudinale. Le nombre de revascularisations à effectuer au cours de l'intervention est sujet à débat. La mortalité opératoire est de 4 à 12 %, mais à 5 ans, les résultats sont durables sans ischémie aiguë ou angor intestinal dans plus de 80 % des cas<sup>[2, 3]</sup>.

Jean-Pierre Farmachidi : Chef de clinique-assistant.

Benoit Coffin : Praticien hospitalier.

Service de gastroentérologie, hôpital Louis Mourier, 178, rue des Renouillers, 92701 Colombes cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JP Farmachidi et B Coffin. Ischémie intestinale. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0530, 2003, 5 p*

## R É F É R E N C E S

- [1] Batellier J, Kiény R. Embolie de l'artère mésentérique supérieure : 82 cas. *Ann Chir Vasc* 1990 ; 4 : 112-116
- [2] Christensen MG, Lorentzen Schroeder TV. Revascularisation of atherosclerotic mesenteric arteries: experience in 90 consecutive patients. *Eur J Vasc Surg* 1994 ; 8 : 297-302
- [3] Cormier JM, Fichelle JM, Vennin J, Laurian C, Gigou F. Atherosclerotic occlusive disease of the superior mesenteric artery: late results of reconstructive surgery. *Ann Vasc Surg* 1991 ; 5 : 510-518
- [4] Hay JM. Epidémiologie des douleurs abdominales aiguës. Étude prospective de l'ARC et l'AURC. In : Actualités digestives médico-chirurgicales. Paris : Masson, 1990 : 103-107
- [5] Lacombe M. Insuffisance artérielle chronique du territoire mésentérique. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Gastroentérologie, 9-047-A-20, 1997 : 1-8*
- [6] Levy PJ, Krausz MM, Manny J. Acute mesenteric ischemia: improved results: a retrospective analysis of ninety-two patients. *Surgery* 1990 ; 107 : 372-380
- [7] Murray MJ. Serum D (-) Lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia. *Am J Surg* 1994 ; 167 : 575-578
- [8] Rhee RY, Gloviczki P. Mesenteric venous thrombosis. *Surg Clin North Am* 1997 ; 77 : 327-338
- [9] Rhee RY, Gloviczki P, Mendonca CT, Patterson TM, Serry RD, Sarr MG et al. Mesenteric venous thrombosis: still a lethal disease in the 1990s. *J Vasc Surg* 1994 ; 20 : 688-697
- [10] Tamion F. Ischémie-reperfusion du tube digestif. Implications dans la défaillance d'organes. In : Ducerf C, Laurian C éd. Pathologie vasculaire du tube digestif. Paris : Arnette-Blackwell, 1996 : 5-13
- [11] Ward D, Vernava AM, Kaminski DL, Ure T, Peterson G, Garvin P et al. Improved outcome by identification of high-risk nonocclusive mesenteric ischemia, aggressive reexploration, and delayed anastomosis. *Am J Surg* 1995 ; 170 : 577-580



# MALADIE COËLIAQUE DE L'ADULTE

F CARBONNEL

**L**a maladie coéliqua est une pathologie fréquente dont la présentation est polymorphe ; elle s'exprime parfois par des manifestations extradigestives.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** maladie coéliqua, atrophie villositaire, IgA anti-endomysium, régime sans gluten, lymphome T intestinal.

## INTRODUCTION

Après de beaucoup de médecins d'adultes, la maladie coéliqua (MC) a la réputation d'être une maladie rare, une sorte de curiosité pour gastroentérologues. Comme le montrent les études épidémiologiques, c'est en réalité une maladie fréquente. La présentation clinique est polymorphe, depuis les formes asymptomatiques jusqu'aux entéropathies graves associées ou non aux lymphomes T. Les formes à présentation extradigestive ne sont pas rares, amenant les malades à consulter auprès de médecins de toutes spécialités.

Certains auteurs restent fidèles à la définition classique mais restrictive de la MC : lésion caractéristique de la muqueuse de l'intestin grêle ; malabsorption ; amélioration sous régime sans gluten<sup>[8]</sup>.

D'autres définissent la MC comme un état d'immunité anormale vis-à-vis du gluten et des prolamines apparentées observé chez des individus génétiquement prédisposés<sup>[5]</sup>.

## QUELQUES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les études sérologiques effectuées dans des populations d'adultes ou d'enfants asymptomatiques de différents pays font état d'une prévalence de 1 pour 500 à 1 pour 100 sujets. La prévalence de la MC n'est pas connue dans notre pays mais si ces chiffres s'appliquent à la population française, il y aurait 120 000 à 720 000 patients atteints de MC. La discordance entre la fréquence élevée de la maladie et la rareté du diagnostic en pratique courante s'explique en grande partie par l'existence de formes asymptomatiques mais aussi par le fait que la MC n'est pas recherchée aussi souvent qu'elle le devrait.

La MC est possible à tout âge (même après 65 ans) mais elle est plus fréquente entre 6 et 12 mois (peu après l'introduction de la gliadine alimentaire), entre 2 et 5 ans et vers 35 ans.

## QUELLES SONT LES CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE DE LA MALADIE COËLIQUE ?

La **forme classique** révèle la maladie chez environ un patient sur deux. Les malades présentent une diarrhée chronique, un amaigrissement et un météorisme abdominal. La diarrhée chronique est inconstante et certains malades viennent même consulter pour une constipation. Le plus souvent, il y a une augmentation de l'abondance des selles, qui sont molles (en « bouse de vache »), grasses sur le papier et dans la cuvette, flottent à la surface de l'eau et collent à la paroi de la cuvette. Lorsqu'ils sont mesurés, le poids des selles et la stéatorrhée sont élevés. Dans les formes graves, étendues à l'ensemble de la muqueuse du grêle, il y a une diarrhée sécrétoire profuse s'accompagnant de déshydratation, d'hypokaliémie et d'acidose. L'amaigrissement est habituel, son importance dépend de l'ampleur respective de la malabsorption et de l'hyperphagie compensatrice ; un malade sur six présente un surpoids. Les ballonnements sont fréquents et peuvent conduire au diagnostic de troubles fonctionnels intestinaux. Les douleurs abdominales sont généralement diffuses et modérées. Les douleurs abdominales sévères sont rares et doivent faire rechercher une complication, en particulier une jéjunite ulcérée et/ou un lymphome intestinal.

L'examen physique est souvent normal. L'examen de la cavité buccale peut montrer une cheilite, une glossite et des lacunes de l'émail dentaire. Dans les formes sévères, on peut observer une fonte musculaire et des œdèmes des membres inférieurs témoignant d'une dénutrition protéinoénergétique. L'hippocratisme digital et l'hyperpigmentation cutanée sont également l'apanage des formes sévères ou compliquées.

Les **formes à présentation extradigestive** sont de plus en plus fréquemment observées. Les signes digestifs sont absents ou au deuxième plan. L'asthénie, la dépression, la petite taille, les modifications de la numération-formule sanguine (anémie ferriprive, microcytose, macrocytose, double population érythrocytaire), l'ostéopénie, l'hypocalcémie, l'hyposidérémie, l'aphtose

récurrente, l'élévation inexplicée des transaminases, les arthrites périphériques, l'aménorrhée, la stérilité doivent faire penser à la MC. Toutes les associations sont possibles : asthénie et macrocytose, diarrhée aiguë présumée infectieuse et macrocytose, carence martiale récidivante, etc.

Les **formes silencieuses** sont définies par l'existence d'une atrophie villositaire totale sans symptôme. On ne sait pas pourquoi certaines MC sont symptomatiques et d'autres non, mais l'exposition à de grandes quantités de gluten pendant la petite enfance pourrait favoriser l'expression clinique de la maladie.

En pratique, le diagnostic de MC silencieuse est porté chez des parents au premier degré de malades ou des patients atteints de maladies associées à la MC. Le diabète insulinodépendant, la dermatite herpétiforme, la thyroïdite auto-immune, la cirrhose biliaire primitive, le déficit sélectif en immunoglobulines (IgA), et la trisomie 21 sont les principales maladies associées à la MC. La MC doit être recherchée au moindre doute chez les malades atteints de diabète insulinodépendant car l'instauration du régime sans gluten permet parfois d'améliorer l'équilibre du diabète.

Les **MC latentes** définissent un état d'hypersensibilité au gluten pouvant évoluer vers l'atrophie villositaire totale. Leur existence a été démontrée par le suivi longitudinal de parents au premier degré de patients atteints de MC et de patients atteints de dermatite herpétiforme ayant développé, après plusieurs années de suivi, une atrophie villositaire totale sous un régime riche en gluten. Ces formes latentes sont asymptomatiques et les anticorps de la MC sont négatifs.

## COMMENT CONFIRMER LE DIAGNOSTIC DE MALADIE COËLIQUE ?

Le diagnostic de MC s'est beaucoup simplifié. Il repose sur la positivité des IgA anti-endomysium et le résultat des biopsies duodéno-jéjunales. La repousse villositaire constatée sur des biopsies duodéno-jéjunales effectuées 1 an après le début du régime sans gluten fournit la preuve de la MC. Le fécalogramme et le transit du grêle ne sont pas nécessaires au diagnostic de MC.

### ● Immunoglobulines A anti-endomysium

L'endomysium est le tissu conjonctif disposé autour des fibres musculaires lisses du tube digestif. L'activité anti-endomysiale est révélée par immunofluorescence sur coupes d'œsophage de singe ou sur cordon ombilical. C'est donc un test subjectif et sa fiabilité dépend de l'expérience du laboratoire. Dans les laboratoires expérimentés, la sensibilité est de 100 % et la spécificité est de 99 %. Il va de soi que les IgA anti-endomysium sont négatifs chez les patients qui ont un déficit en IgA. L'antigène reconnu par les IgA anti-endomysium est la transglutaminase<sup>[3]</sup>. Cette enzyme, qui est fabriquée par les macrophages et les lymphocytes activés, joue un rôle important dans les processus de cicatrisation et d'apoptose. La recherche d'anticorps antitransglutaminases se fait par *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) et va sans doute remplacer, dans un avenir proche, celle des IgA anti-endomysium.

### ● Biopsies duodéno-jéjunales

La MC touche d'abord le duodénum puis s'étend progressivement vers l'aval. C'est au niveau de l'angle de Treitz que les biopsies duodénales ont le meilleur rendement (fig 1, 2). Les lésions caractéristiques associent :

- une atrophie villositaire (sub)totale ;
- une hypertrophie des cryptes ;
- une dystrophie entérocytaire ;
- une lymphocytose intraépithéliale ;
- un infiltrat de la lamina propria (éosinophiles, lymphocytes, plasmocytes).

### ● Corrélation histologie/immunoglobulines A anti-endomysium

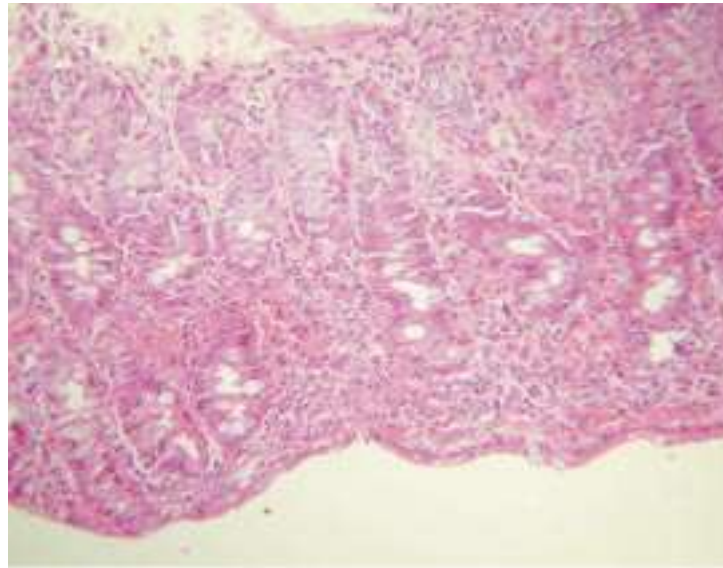
Plus de 70 % des sujets dont la recherche d'IgA anti-endomysium est positive ont une atrophie villositaire totale ; les autres ont des signes histologiques de MC sans atrophie villositaire. Sous régime sans gluten strict, les lésions d'atrophie régressent, les IgA anti-endomysium et les anticorps antitransglutaminases disparaissent progressivement.

### QUELS SONT LES PRINCIPAUX MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA MALADIE CŒLIAQUE ?

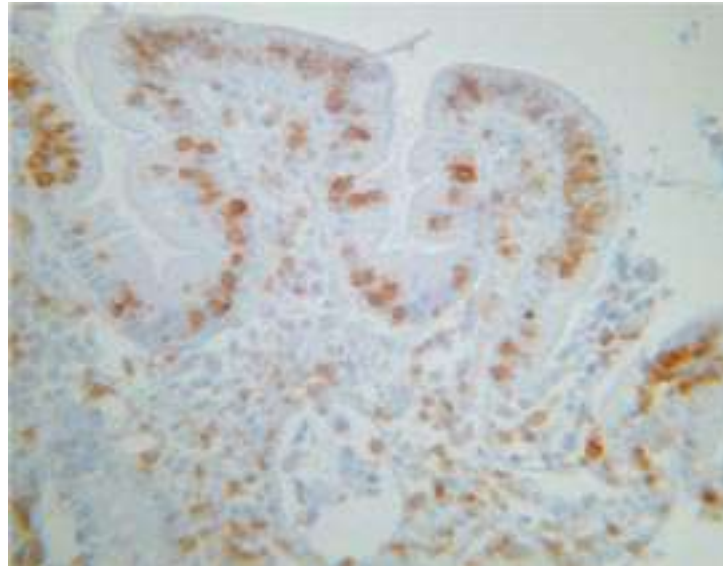
La MC est le fruit de la rencontre entre un antigène alimentaire, la gliadine et les prolamines apparentées, et un individu génétiquement prédisposé. La gliadine stimule les lymphocytes T de la lamina propria, qui induisent la plupart des anomalies muqueuses caractéristiques de la MC.

### ● Gluten et prolamines apparentées

Les céréales toxiques chez les patients atteints de MC sont, par ordre de toxicité croissante, l'orge, le seigle et le blé. L'avoine paraît bien tolérée, au moins en petite quantité. Le riz, le maïs, le sorgho et le millet ne présentent aucun danger. C'est la fraction protéique soluble dans l'alcool, appelée prolamine, qui est toxique. Les prolamines sont particulièrement riches en résidus glutamine et lysine. Des peptides d'une dizaine d'acides aminés pourraient représenter les épitopes reconnus par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> des patients atteints de MC. De



1 Biopsie duodénale au cours d'une maladie cœliaque non traitée. Atrophie villositaire totale et hypertrophie des cryptes (coloration à l'hématéine-éosine-safran) (cliché dû au docteur Gaëlle Fromont, laboratoire d'anatomopathologie, Institut mutualiste Montsouris, Paris).



2 Biopsie duodénale au cours d'une maladie cœliaque non traitée : lymphocytose intraépithéliale (immunomarquage à l'aide de l'anticorps anti-CD3) (cliché dû au docteur Gaëlle Fromont, laboratoire d'anatomopathologie, Institut mutualiste Montsouris, Paris).

tels résultats font espérer la mise au point de blé transgénique toléré par les patients atteints de MC.

### ● Prédisposition génétique à la maladie cœliaque

#### Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

La plupart des individus atteints de MC sont porteurs du phénotype DQ2 (codé par les allèles DQβ1\*0201 et DQα1\*0501)/DR3 ou DR7. Le risque relatif de MC est de 50 chez les porteurs du phénotype DQ2. La petite minorité de patients qui n'est pas porteuse du phénotype DQ2 est DQ8 (DQβ1\*0302 et DQα1\*0302)/DR4. En France, 82 % des patients atteints de MC sont porteurs de l'allèle DQβ1\*0201 ; la spécificité est de 84 % pour l'allèle HLA DQβ1\*0201 associé à DR3 ou DR7. La portée pratique de ce test est limitée par une valeur

prédictive médiocre, qui n'est que de 52 % en France.

#### Autres gènes de prédisposition

La concordance de la MC est de 70 % chez les jumeaux monozygotes, elle n'est que de 30 % chez les apparentés du premier degré *human leukocyte antigen* (HLA)-identiques. Ces résultats suggèrent l'existence d'autres gènes de prédisposition à la MC. Des travaux sont en cours pour tenter de les identifier.

### ● Immunopathologie de la maladie cœliaque

La MC est médiée par les lymphocytes T de la lamina propria.

Les résultats accumulés permettent de construire le modèle suivant<sup>[7]</sup>.

- Pour des raisons encore mal comprises, la gliadine franchit la barrière épithéliale.



**Tableau I. – Durée du régime sans gluten (RSG) et risque de lymphome (d'après [4]).**

	Suivi (années) 1-9		Suivi (années) ≥ 10	
RSG strict	Observé/attendu 44	<i>p</i> < 0,001	Observé/attendu 0	<i>p</i> NS
Régime NI ou appauvri en gluten	100	< 0,001	80	< 0,001

NS : non significatif.

– Dans la lamina propria, la gliadine forme un complexe avec la transglutaminase qui déamide certains résidus glutamines de la gliadine. La gliadine ainsi modifiée se lie mieux à la molécule HLA DQ2. L'ensemble transglutaminase-gliadine déamidée-antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité est présenté par les macrophages ou les lymphocytes B aux lymphocytes T CD4<sup>+</sup> qui vont être activés.

– Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> activés vont :

– activer les plasmocytes à IgA de la muqueuse, qui vont former les anticorps anti-endomysium ;

– sécréter des cytokines, notamment de l'interféron  $\gamma$  et le *tumor necrosis factor* (TNF) qui semblent jouer un rôle clé.

– Sous l'action de ces cytokines, les fibroblastes vont s'activer et sécréter des métalloprotéinases, qui vont déstructurer la matrice extracellulaire et provoquer l'hypertrophie des cryptes.

– La lymphocytose intraépithéliale paraît indépendante de l'activation des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> de la lamina propria et persiste, chez les patients atteints de MC, au régime sans gluten.

## RÉGIME SANS GLUTEN

### ● But du régime sans gluten

Le régime sans gluten permet d'obtenir la rémission clinique, biologique et histologique de la MC. L'amélioration clinique se dessine dès les premières semaines de régime sans gluten, l'amélioration biologique dans les 3 mois suivant son instauration. La repousse villositaire doit être documentée 1 an après le début du régime sans gluten.

Le régime sans gluten suivi strictement pendant au moins 5 ans diminue fortement le risque néoplasique. Suivi pendant 10 ans ou plus, il met les patients atteints de MC au même niveau de risque de lymphome que les témoins sains (tableau I) [4].

Une étude récente a montré que l'incidence des maladies auto-immunes était plus élevée chez les malades mis au régime sans gluten après l'âge de 20 ans comparativement aux malades traités avant l'âge de 2 ans, suggérant un effet protecteur du régime sans gluten sur la survenue de maladies auto-immunes associées à la MC [9].

### ● Modalités du régime sans gluten

Le régime sans gluten consiste en la suppression du blé, du seigle et de l'orge de l'alimentation. Les qualités gustatives des pains, farines et pâtisseries sans gluten se sont beaucoup améliorées. Malgré ces progrès, le régime sans gluten représente toujours une contrainte importante. Les repas pris en

collectivité ou au restaurant sont à risque et nécessitent une vigilance de tous les instants de la part des malades. Aussi, le concours d'une diététicienne entraînée est indispensable à l'instauration et au suivi du régime sans gluten. L'Association française des intolérants au gluten (AFDIAG ; 2, rue de Vouillé, 75015 Paris) met à la disposition des patients une documentation et des conseils. Un remboursement forfaitaire de 30,49 euros par mois (renouvelable tous les 6 mois) est accordé par la Sécurité sociale aux patients atteints de MC pour le remboursement des pains et farines sans gluten.

### ● Quels malades nécessitent le régime sans gluten ?

Le régime sans gluten est recommandé chez les malades ayant une MC dans sa forme classique ou à présentation extradiigestive. Chez les malades ayant une MC silencieuse ou latente, l'indication est controversée. La contrainte représentée par le régime sans gluten est importante et le bénéfice incertain. Cependant, la description de lymphomes T intestinaux chez des malades ayant une MC silencieuse ou latente incite à recommander le régime sans gluten.

### ● Le régime sans gluten doit-il être poursuivi définitivement ?

#### Maladie cœliaque diagnostiquée dans l'enfance

La proportion d'adolescents ou de jeunes adultes ayant une MC détectée dans l'enfance et poursuivant un régime sans gluten strict est de 30 à 80 % selon les études. Ces sujets sont en rémission clinique, biologique et histologique. Une proportion élevée des malades qui ont abandonné le régime sans gluten strict présente des signes cliniques (21 à 53 %, selon la fréquence des écarts de régime) et biologiques (60-72 %) de MC. Environ 80 à 90 % de ces malades ont une atrophie villositaire totale. La

proportion de malades tolérant le gluten à long terme n'est que de 7-10 %. La présence de symptômes et/ou d'une atrophie villositaire partielle ou totale chez un adulte ayant une MC diagnostiquée dans l'enfance impose la reprise du régime sans gluten.

#### Maladie cœliaque découverte à l'âge adulte

Le risque néoplasique, élevé à l'âge adulte, impose un régime sans gluten strict et définitif.

## COMPLICATIONS DE LA MALADIE CŒLIAQUE (TABLEAU II)

Les MC résistantes au régime sans gluten (ou sprues réfractaires) correspondent à des entités différentes. Il faut, tout d'abord, vérifier le diagnostic initial de MC et écarter une autre cause d'atrophie villositaire (sprue tropicale, maladie des chaînes  $\alpha$ , etc). Il faut ensuite s'assurer que la persistance de la diarrhée est bien due à une atrophie villositaire et non à une cause associée (colite microscopique, maladie de Crohn, hyperthyroïdie, insuffisance pancréatique exocrine...). En troisième lieu, il convient de vérifier le suivi du régime sans gluten, en s'aidant de la compétence d'une diététicienne. Souvent, le patient consomme du gluten à son insu.

Lorsque le diagnostic initial de MC est confirmé, le régime sans gluten bien suivi, et que l'atrophie villositaire totale persiste, on se trouve devant une authentique sprue réfractaire. L'état général de ces patients est altéré et la dénutrition souvent majeure. Ces sprues réfractaires graves sont souvent associées à d'autres anomalies : cavitation ganglionnaire mésentérique, sprue collagène, jéjunite ulcéreuse.

Des résultats récents suggèrent qu'une majorité de ces MC sont associées à un infiltrat monoclonal de lymphocytes T de la muqueuse duodénale [1]. Ces cellules monoclonales sont des lymphocytes intraépithéliaux anormaux (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>, alors que les lymphocytes intraépithéliaux normaux sont CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> [2]). L'évolution vers le lymphome est possible et, chez plusieurs malades, le même clone T a été mis en évidence dans la muqueuse intestinale atrophique et le lymphome. L'ensemble de ces données suggère que certaines MC résistantes au régime sans gluten représentent un lymphome T cryptique développé à partir d'une population de lymphocytes intraépithéliaux anormaux. D'autres formes de sprues réfractaires correspondent à un infiltrat polyclonal ; ces formes

**Tableau II. – Complications de la maladie cœliaque (MC).**

#### Néoplasies

Lymphome non hodgkinien T (intestin, foie, cerveau, poumon, peau...)

Cancers épithéliaux : grêle, pharynx, œsophage

#### Entéropathies graves

Jéjunite ulcéreuse

MC réfractaire au RSG

#### Atteintes extradiigestives

Fibrose pulmonaire, dilatation des bronches

Atteintes du système nerveux

- Calcifications cérébrales-épilepsie

- Affections démyélinisantes

- Polyneuropathies sensitivomotrices

Hypoplénisme, cavitation mésentérique

RSG : régime sans gluten.

sont généralement moins graves et répondent mieux aux traitements corticoïdes ou immunosuppresseurs. La prise en charge de ces patients est difficile. Elle associe la nutrition artificielle, les corticoïdes et les immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, méthotrexate).

## CONCLUSION

D'importants progrès ont été réalisés ces dernières années dans le diagnostic et la pathogénie de la MC.

Sur le plan pratique, les points forts sont la reconnaissance des formes silencieuses et à présentation extradigestive, la simplification du diagnostic, la démonstration que le régime sans gluten suivi longtemps protège du risque néoplasique et la meilleure caractérisation des sprues réfractaires.

*Franck Carbonnel : Professeur,  
service de gastroentérologie et nutrition, CHU Jean Minjoz, 1, boulevard Alexander-Fleming, 25030 Besançon cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : F Carbonnel. Maladie cœliaque de l'adulte.*

*Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0500, 2002, 4 p*

## R É F É R E N C E S

[1] Carbonnel F, Grollet-Bioul L, Brouet JC, Teilhac MF, Cosnes J, Angonin R et al. Are complicated forms of celiac disease cryptic T-cell lymphomas? *Blood* 1998 ; 92 : 3879-3886

[2] Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998 ; 114 : 471-481

[3] Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO et al. Identification of the tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997 ; 3 : 797-801

[4] Holmes GK, Prio P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease-effect of a gluten free diet. *Gut* 1989 ; 30 : 333-338

[5] Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 330-354

[6] Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 243-251

[7] Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 234-242

[8] Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 211-216

[9] Ventura A, Magazzu G, Greco L, and the SIGEP study group. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders for patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 297-303

# MALADIE DE CROHN

P MARTEAU, R JIAN

**L**a maladie de Crohn se caractérise par une inflammation focale granulomateuse du tube digestif, d'évolution chronique et de cause à ce jour encore inconnue. Elle peut atteindre n'importe quel site du tube digestif, mais se localise principalement au niveau du côlon, à la partie terminale de l'intestin grêle et à la région anopérinéale. Elle débute souvent chez les adolescents ou les adultes jeunes et pose un problème de Santé publique important du fait de sa fréquence, de sa chronicité et de sa sévérité potentielle. Elle fait partie des affections de longue durée prises en charge à 100 % par l'assurance maladie. Elle expose peu à un risque vital, mais altère parfois fortement la qualité de vie. Environ 50 % des sujets doivent un jour subir une intervention chirurgicale. Les traitements médicaux sont souvent lourds, encore dominés par la corticothérapie à fortes doses.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** maladie de Crohn, maladies inflammatoires de l'intestin, colite, iléite, sténoses intestinales, hémorragie digestive, diarrhée chronique, uvéite, érythème noueux, aphtes buccaux.

## ÉPIDÉMIOLOGIE [7]

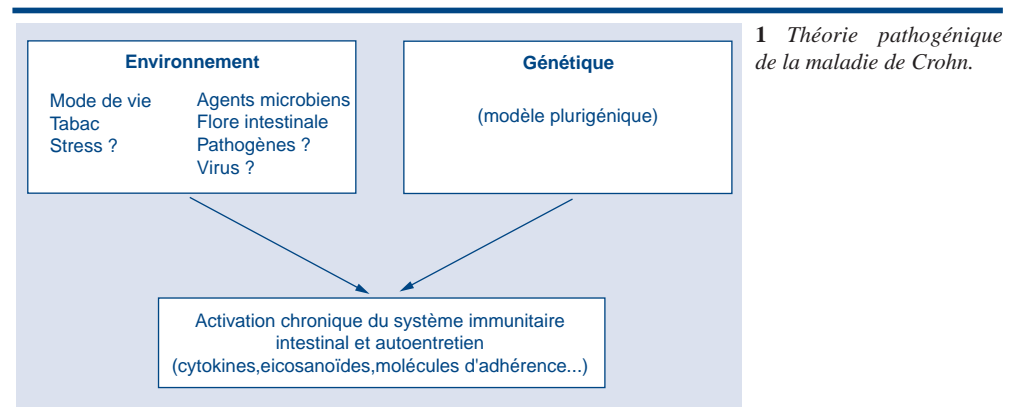
La maladie de Crohn est plus souvent rencontrée dans les pays industrialisés. Son incidence en France est d'environ 5/100 000 habitants/an, et sa prévalence augmente depuis ces 20 dernières années. Le risque cumulé sur une vie est d'environ 1/1 000. L'âge de début est très variable, pouvant aller de 5 à 85 ans. Néanmoins, il existe un pic de fréquence aux alentours de 20 ans. Plusieurs facteurs de risque environnementaux et génétiques ont été identifiés (fig 1). Le tabagisme augmente le risque d'apparition de la maladie et en aggrave très significativement l'évolution [4]. Les œstrogènes, longtemps suspectés, n'influencent pas significativement l'histoire naturelle de la maladie. Aucun facteur alimentaire n'a été établi. Il n'existe pas de relation clairement démontrée entre des facteurs psychiatriques ou la survenue de certains événements et l'apparition ou l'aggravation de la maladie, mais il est possible que le stress puisse déclencher des poussées évolutives.

## PATHOGÉNIE [9]

La ou les causes de la maladie restent inconnues. La figure 1 représente les hypothèses actuelles sur la pathogénie.

Plusieurs arguments suggèrent le rôle de facteurs microbiens. Ces arguments sont :

- l'aggravation de colites expérimentales par certaines bactéries ;
- l'efficacité (modeste mais significative) de certains antibiotiques ;
- la démonstration d'anomalies de la flore intestinale ;



**1** Théorie pathogénique de la maladie de Crohn.

- le rôle important du flux fécal dans la récurrence postopératoire de la maladie.

De nombreux agents infectieux ont fait l'objet de recherches, tels que *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, ou des éléments de la flore bactérienne et intestinale tels que *Escherichia coli*, *Bacteroides* ... Ces micro-organismes pourraient être impliqués, mais ne sont pas à ce jour considérés comme la cause (du moins unique) de la maladie. Le rôle du virus de la rougeole a été suspecté après l'observation d'une augmentation de l'incidence de la maladie suivant une série d'épidémies de rougeole en Suède. La découverte en immunohistochimie d'antigènes liés à la rougeole dans certaines lésions va dans le même sens. Cependant, la responsabilité du virus de la rougeole dans la pathogénie de la maladie de Crohn est encore controversée.

De nombreux médiateurs sont impliqués dans la genèse et la persistance de l'inflammation et leur découverte a conduit à proposer de nouveaux traitements. Parmi les médiateurs les plus impliqués, figurent les prostaglandines, les cytokines (*tumor*

*necrosis factor alpha* [TNF $\alpha$ ], interleukine [IL]1, IL6, IL8...), et les molécules d'adhérence qui permettent, par reconnaissance mutuelle, le recrutement des cellules inflammatoires au niveau de l'intestin (*integrin cellular adhesion molecule* [ICAM]-1,  $\alpha$ 4 intégrines...).

## FACTEURS GÉNÉTIQUES [14]

Le rôle de facteurs génétiques a initialement été suspecté devant l'existence de cas familiaux de la maladie (10 % des cas). Le risque relatif d'être atteint de maladie de Crohn, pour un parent du premier degré d'un sujet atteint, est de 10. Un enfant d'un sujet atteint a environ 2 % de risque d'être lui-même un jour atteint. Une histoire familiale de maladie de Crohn est le facteur de risque le mieux établi. Le risque pour un jumeau homozygote de développer la maladie est de l'ordre de 60 %. Plusieurs travaux ont suggéré un risque plus élevé dans la population juive ashkénaze. Partant de ces observations, une

recherche a été menée sur le génome, comparant des familles de sujets où un seul membre était atteint et des familles où plusieurs membres étaient atteints. Ceci a abouti à identifier plusieurs loci chromosomiques associés à un risque accru de développer la maladie, tout particulièrement au niveau du chromosome 6. Les facteurs génétiques identifiés à ce jour ne sont cependant ni nécessaires, ni suffisants, pour développer la maladie.

## LÉSIONS INTESTINALES

La maladie de Crohn peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif, de la bouche jusqu'à l'anus. Les lésions sont le plus souvent segmentaires, volontiers transmuraux (toutes les couches de la paroi intestinale peuvent être atteintes), multiples et polymorphes. L'iléon terminal est atteint deux fois sur trois (isolément une fois sur trois) et le côlon est atteint deux fois sur trois (isolément une fois sur trois). Dans 50 % des cas, surviennent un jour ou l'autre des lésions anopérinéales (ulcérations, abcès, fistules), dont le risque est de compromettre la fonction sphinctérienne [11]. L'atteinte symptomatique du tractus digestif supérieur est rare (4 à 10 % des cas), mais si l'on réalise des biopsies gastriques systématiques, une forme particulière de gastrite focale est observée dans 30 % des cas, témoignant du caractère diffus de l'affection, même quand les lésions macroscopiques ne sont que localisées. Les lésions muqueuses sont particulièrement bien explorées par l'endoscopie. Les principales sont les ulcérations aphtoïdes, superficielles ou creusantes ; les sténoses, ulcérées ou non ; les fistules ; les pseudopolypes. Histologiquement, la maladie se caractérise par un état inflammatoire, avec un infiltrat lymphoplasmocytaire et parfois des agrégats lymphoïdes. Deux éléments histologiques sont particulièrement évocateurs, bien que non pathognomoniques ; et présents dans seulement 30 % des cas ; il s'agit d'une part des granulomes tuberculoïdes, et d'autre part de lésions fissuraires profondes.

## SIGNES CLINIQUES [6]

### ● Signes digestifs

Les signes cliniques dépendent de la localisation des lésions et peuvent avoir une intensité très variable. Les plus fréquents sont les troubles du transit intestinal (diarrhée ou subocclusion), les évacuations de glaires et/ou de sang, les douleurs abdominales, une altération de l'état général, une perte de poids et/ou une fièvre. Les sujets atteints de colite présentent souvent des évacuations anormales, glairo-sanglantes, des douleurs abdominales, des coliques et des troubles du transit avec diarrhée ou constipation. En cas d'atteinte iléale, les douleurs abdominales sont très fréquentes, souvent intégrées dans un véritable syndrome de König, témoignant de l'obstruction partielle de la dernière anse iléale. Il est fréquent de percevoir une masse abdominale mal limitée et sensible, correspondant à la dernière anse iléale épaissie et enflammée. Des vomissements et une constipation sévère peuvent précéder une occlusion complète

Tableau I. – Principales manifestations extradiigestives possibles au cours de la maladie de Crohn.

Articulaires	Cutanéomuqueuses	Hépatobiliaires	Autres
Arthrites périphériques Sacro-iliite isolée Spondylarthrite ankylosante Ostéopénie Ostéonécrose	Érythème noueux Aphtes buccaux Pyoderma gangrenosum	Lithiase Cholangite sclérosante	Uvéites Thromboses Vascularites

occasionnée par une sténose. Les abcès intra-abdominaux se manifestent habituellement par une fièvre élevée et des douleurs intenses. Les fistules sont fréquentes et souvent complexes. Elles prennent leur origine dans un segment atteint par la maladie, et peuvent s'ouvrir dans d'autres segments digestifs ou le tractus urinaire, tout spécialement la vessie (responsables alors d'une pneumaturie, voire d'une fécalurie), le tractus génital (essentiellement le vagin), le périnée ou la paroi abdominale antérieure. Les uretères peuvent être comprimés par une masse inflammatoire péridigestive. Les lésions anopérinéales peuvent consister en fissures et/ou ulcérations du canal anal ou du bas rectum, des abcès (dont la gravité tient au risque élevé de délabrement de l'appareil sphinctérien) et des fistules (faisant communiquer une ulcération du canal anal ou du rectum avec la peau du périnée ou les voies génitales ou urinaires) [11]. Il faut savoir évoquer la maladie de Crohn devant toute fissure anale qui n'est pas située dans la commissure postérieure, et a fortiori en présence d'autres signes de la maladie ou d'antécédents familiaux. Une atteinte gastroduodénale peut simuler celle d'un ulcère avec des douleurs épigastriques, voire des nausées et des vomissements. La perte de poids et le retard de croissance chez l'enfant sont très fréquents ; ils relèvent à la fois de l'inflammation, mais aussi éventuellement de la malabsorption et d'une diminution des apports alimentaires chez les sujets redoutant les symptômes postprandiaux.

### ● Signes extradiigestifs [2]

La fièvre est assez fréquente et doit faire rechercher une complication infectieuse, tout particulièrement un abcès. On note aussi souvent des sueurs nocturnes et une altération de l'état général. Diverses manifestations cutanées, articulaires, oculaires et hépatiques sont possibles, dont les plus fréquentes sont résumées sur le tableau I. Une déminéralisation osseuse (ostéopénie ou ostéoporose) touche 50 % des patients, les exposant à terme à un risque fracturaire accru. Son mécanisme fait intervenir la malabsorption du calcium et de la vitamine D, et surtout l'état inflammatoire chronique et/ou la corticothérapie. La fréquence de la lithiase urinaire et biliaire est accrue.

### ● Signes biologiques

Ils sont très variables et ne sont pas spécifiques. Une vitesse de sédimentation (VS) et une *C reactive protein* (CRP) normales rendent improbable le diagnostic de maladie de Crohn en poussée (mais n'écartent pas une forme transitoirement quiescente). La numération-formule sanguine est utile pour détecter une anémie (fréquente), dont le mécanisme peut être inflammatoire, par saignement, ou mixte. En cas de résection iléale étendue, il faut penser à une possible carence en vitamine B<sub>12</sub>.

## ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS

L'évolution de la maladie est habituellement chronique, sur des dizaines d'années. Le pronostic vital est voisin de celui de la population générale. Néanmoins, la qualité de vie est souvent altérée. Plusieurs complications sont à redouter : occlusions, perforations intestinales, abcès, fistules, hémorragies intestinales abondantes, ainsi qu'un risque accru de cancers digestifs.

La maladie évolue habituellement par poussées entrecoupées de périodes d'accalmie, dites « de rémission ». La sévérité des poussées est habituellement mesurée en utilisant des indices cliniques incluant quelques examens biologiques simples, et tout particulièrement l'indice de Best ou *Crohn disease activity index* (tableau II).

Le taux moyen de rechutes est de 40 % par an. Cependant, chez le malade ayant déjà présenté plus de deux épisodes en 18 mois, il est de 70 % par an. Le risque de rechute est nettement plus élevé chez le fumeur que chez le non-fumeur ou l'ex-fumeur. Une résection chirurgicale est souvent nécessaire (environ 50 % des malades doivent être opérés au moins une fois). Cependant, la chirurgie, même quand elle « blanchit » toutes les lésions, ne met pas à l'abri des récives, et des lésions réapparaissent très fréquemment (70 % à 1 an), habituellement juste en amont de l'anastomose. Le risque de récive clinique après chirurgie est d'environ 10 % par an.

## SOUS-GROUPES DE MALADIE [5]

La maladie de Crohn est manifestement très hétérogène, par sa localisation et son évolution. Aussi, des tentatives d'isoler des sous-groupes de malades ont-elles été faites, notamment afin d'évaluer des différences de profils évolutifs ou de réponses aux traitements. Les malades ayant déjà eu une perforation intestinale ont un risque accru d'en avoir une seconde (formes dites « pénétrantes »), d'autres ont tendance à avoir plus souvent des sténoses (formes dites « sténosantes »).

## DIAGNOSTIC

Le diagnostic est habituellement fait sur l'association de signes dont aucun n'est pathognomonique. Il est habituellement plus simple quand la maladie est à l'évidence chronique. Cependant, des diagnostics différentiels (ou des associations pathologiques) doivent toujours être recherchés avec soin. L'endoscopie et l'histologie ont

**Tableau II. – Indice d'activité de la maladie de Crohn : indice de Best ou Crohn disease activity index.**

Critères	Facteur multiplicatif	Total
- Nombre de selles liquides ou très molles (sur 7 jours) - Douleurs abdominales 0 : aucune ; 1 : légères ; 2 : moyennes ; 3 : intenses	× 2 × 6	= =
Bien-être général 0 : bon ; 1 : moyen ; 2 : médiocre ; 3 : mauvais ; 4 : très mauvais	× 6	=
Autres éléments de la maladie (un pour chaque) - arthrite, arthralgie - iritis, uvéite - érythème noueux, pyoderma, aphtes - fissure, fistule ou abcès anal ou périrectal - autre fistule - fièvre > 38 °C	× 30	=
Prise d'anti-diarrhéiques 0 : non ; 1 : oui	× 4	=
Masse abdominale 0 : absente ; 2 : douteuse ; 5 : présente	× 10	=
Hématocrite (hommes 47 - Hte ; femmes 42 - Hte)	× 6	=
Poids 1 - (poids actuel/poids théorique)	× 100	=

La maladie est inactive pour un score inférieur à 50, active pour un score entre 150 et 250, sévère pour un score supérieur à 250.

une telle valeur diagnostique que la question du diagnostic est souvent remplacée par celle « quand décider d'une iléocoloscopie chez un sujet jeune ? ».

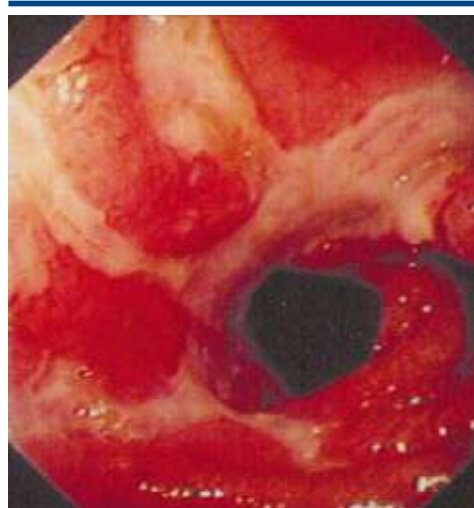
#### ● Quand suspecter une maladie de Crohn ?

La maladie est le plus souvent révélée par des signes digestifs. Le diagnostic est habituellement relativement facile chez un patient se plaignant de nombreux troubles digestifs associés à des douleurs, parfois de la fièvre et/ou une masse abdominale. Il est plus difficile devant des signes débutants, compatibles avec un simple trouble fonctionnel intestinal. Toute rectorragie impose la recherche d'une cause rectale et/ou colique au saignement par un examen endoscopique (au minimum une rectoscopie). Les lésions anopérinéales sont initialement isolées une fois sur trois et posent alors le problème de diagnostics différentiels spécifiques<sup>[11]</sup>. Toute fissure anale ne siégeant pas au pôle postérieur de l'anus et/ou indolore doit faire suspecter le diagnostic. Les signes extradiigestifs, qui peuvent être révélateurs, sont les rhumatismes périphériques ou axiaux, les aphtes buccaux récidivants, l'érythème noueux, le pyoderma gangrenosum, des atteintes oculaires, tout particulièrement l'uvéite et la cholangite sclérosante (70 % des sujets atteints de cholangite sclérosante sont porteurs, le plus souvent sans le savoir, d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique). L'existence d'autres cas de maladie inflammatoire intestinale dans la famille ou l'absence d'autres causes sont des arguments importants pour prendre la décision précoce de l'exploration endoscopique.

#### ● Diagnostic en pratique

Le diagnostic repose sur :

- la démonstration de la présence de lésions inflammatoires dans l'intestin ;
- l'exclusion d'autres causes.



2 Maladie de Crohn avec ulcérations jéjunales.

Il est souvent aidé par la chronicité des symptômes ou lésions (ce qui restreint les diagnostics différentiels), et plus rarement par des antécédents familiaux.

#### Démonstration de la présence de lésions inflammatoires dans l'intestin

La présence de lésions inflammatoires dans l'intestin est parfois décelée dès l'examen physique (masse abdominale, lésions périnéales), mais nécessite en fait le plus souvent des examens complémentaires morphologiques.

L'endoscopie est plus sensible que la radiologie pour détecter et apprécier l'extension des lésions muqueuses (fig 2). Elle permet également la réalisation de biopsies des lésions et des zones intercalaires apparemment saines. L'examen de ces biopsies est d'une importance capitale.

Les explorations radiologiques sont utiles pour étudier les parties de l'intestin inaccessibles à l'endoscopie, soit du fait de l'éloignement de la

bouche et de l'anus, soit du fait de sténoses infranchissables par l'endoscope. L'intestin grêle est exploré par radiologie barytée (transit du grêle). Les aspects radiologiques les plus fréquents sont des ulcérations, des sténoses, une irrégularité de la lumière et la séparation des anses intestinales (témoignant de l'épaississement de leur paroi). Les fistules peuvent aussi être visualisées.

L'échographie et la tomодensitométrie sont des méthodes utiles pour explorer les masses abdominales éventuellement suspectes d'être des abcès et les malades avec sténoses. Ces examens ont une bonne valeur pour différencier les masses inflammatoires d'abcès et peuvent montrer le siège d'une obstruction intestinale, l'épaississement de la paroi, la sclérolipomatose et parfois des trajets fistuleux. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la méthode la plus sensible, avec l'échographie endorectale, pour étudier les abcès et les fistules pararectaux et leurs rapports avec les plans sphinctériens.

#### Exclusion d'autres causes à l'inflammation

Le diagnostic différentiel dépend du siège des lésions et de leur éventuelle chronicité. Les principales causes d'iléite chronique, de colite aiguë et/ou chronique sont indiquées dans les tableaux III et IV. L'exclusion d'autres causes nécessite en premier lieu la recherche de la prise de médicaments et d'une infection. Les coprocultures et examens parasitologiques des selles s'imposent, tout particulièrement si le sujet est un voyageur ou a reçu des antibiotiques. Il faut penser à demander une sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les malades à risque.

**Tableau III. – Principaux diagnostics différentiels de la maladie de Crohn devant une iléite chronique.**

Iléite ischémique  
Tuberculose  
Yersiniose  
Lymphome iléal  
Iléite médicamenteuse

**Tableau IV. – Principales causes de colite.**

#### Infections

- **Bactériennes** : *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* (entérohémorragique), *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca*  
- **Parasitaires** : *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium*  
- **Virales** : CMV

#### Médicaments

Antibiotiques  
Chimiothérapie  
Œstrogènes (ischémie)  
Anti-inflammatoires non stéroïdiens  
Chlorure de potassium  
Sels d'or  
Laxatifs  
Nombreuses préparations rectales  
Ticlopidine

CMV : cytomégalovirus.

### ● **Diagnostiques difficiles** <sup>[6]</sup>

Le diagnostic différentiel entre une maladie de Crohn colique, une colite infectieuse et une rectocolite hémorragique peut être difficile. Ceci est tout particulièrement vrai lors d'une première poussée, et on préfère alors parfois conserver le diagnostic d'attente de « colite inclassée ».

## TRAITEMENT

La cause de la maladie est toujours inconnue et les traitements ne sont donc encore à ce jour que symptomatiques, largement dominés par les anti-inflammatoires et certains immunosuppresseurs. Ces dernières années, des efforts importants ont été faits pour limiter le recours à la corticothérapie.

### ● **Arrêt du tabac** <sup>[6]</sup>

Le tabac aggrave la maladie de Crohn et augmente le risque de récurrence, de chirurgie et de résistance aux immunosuppresseurs. L'arrêt du tabac doit donc être obtenu.

### ● **Régimes. Traitements nutritionnels** <sup>[12]</sup>

La prescription d'un régime strict et de longue durée n'est qu'exceptionnellement indiquée. Des conseils alimentaires sont néanmoins nécessaires en cas de poussée aiguë ou de persistance de symptômes gênants entre les poussées. Schématiquement, un régime sans résidus est indiqué en cas de poussée moyenne et a fortiori sévère ; un régime sans fibre doit être par la suite maintenu en cas de sténose serrée. En cas de diarrhée, il faut supprimer le lait, mais les autres sources de lactose comme les yaourts sont autorisées, ce qui permet le maintien des apports calciques. Les indications habituelles à ce jour de la nutrition artificielle entérale sont : les poussées chez l'enfant et l'adolescent, les poussées corticorésistantes et les dénutritions. L'efficacité thérapeutique est de l'ordre de 70 %. Elle ne semble pas grandement différer en fonction de la nature élémentaire, semi-élémentaire ou polymérique, des solutions nutritives. Le maintien d'une alimentation orale associée (à un rythme adapté à la tolérance) ne la modifie pas. La nutrition parentérale, plus coûteuse et dangereuse, n'est indiquée que dans les formes les plus sévères. Un intérêt grandissant est porté sur la recherche d'effets de probiotiques (lactobacilles et bifidobactéries en particulier), essentiellement dans la prévention des rechutes de la maladie.

### ● **Traitements symptomatiques**

Les traitements symptomatiques sont un appoint thérapeutique non négligeable, aussi bien pendant les poussées qu'en période plus calme, voire de rémission. Les antispasmodiques et antalgiques sont indiqués en cas de douleurs. Le loperamide a une efficacité démontrée en cas de diarrhée légère ou modérée (sous réserve d'une posologie maîtrisée, pour ne pas induire de ralentissement trop drastique du transit). Prise en charge psychologique et/ou traitements antidépresseurs n'ont ni indication systématique du fait de la maladie, ni contre-indication. Ils sont en pratique assez souvent utiles.

### ● **Chirurgie** <sup>[10]</sup>

La chirurgie d'exérèse est un bon moyen d'obtenir une rémission symptomatique au cours de la maladie de Crohn. Néanmoins, même quand elle « blanchit » toutes les lésions visibles, la récurrence postopératoire de lésions endoscopiques, puis plus tardivement de signes cliniques est fréquente (70 % de récurrence de lésions à 1 an). Le risque de cette récurrence peut être diminué de manière significative par la prescription systématique de mésalazine en postopératoire. Au total, la chirurgie est indiquée en cas de maladie rebelle au traitement médical, et ce d'autant plus rapidement que l'extension des résections à envisager est limitée. L'abord coelioscopique est parfois possible, tout particulièrement pour les résections iléocœcales. En cas de lésions étagées qui imposeraient des résections étendues, des techniques de stricturoplasties, économisant les résections, sont possibles.

### ● **Traitement des poussées d'intensité minime ou modérée**

Dans les poussées d'intensité minime ou modérée, la corticothérapie peut certes être employée d'emblée. Cependant, d'autres traitements, bien que moins efficaces en moyenne, peuvent revendiquer un rapport efficacité/risque intéressant du fait d'un risque moindre. Les plus étudiés jusqu'ici ont été les aminosalicylés (salicyl-azo-sulfapyridine et mésalazine) et un corticoïde de faible passage systémique à libération et à action topique iléale et colique : le budésonide (Entocort®). La posologie recommandée de la mésalazine (Pentasa®) est de 4 g/j ; celle du budésonide de 9 mg/j. Chez les malades atteints d'iléites ou d'iléocolites droites, l'efficacité du budésonide est supérieure. On utilise habituellement l'un de ces traitements en première intention, et on ne recourt à la corticothérapie « classique » qu'en cas d'échec.

### ● **Traitement par corticothérapie des poussées sévères** <sup>[8]</sup>

Les corticoïdes sont les médicaments les plus efficaces pour traiter les poussées. Leurs risques thérapeutiques sont cependant gênants, aussi une alternative aux corticostéroïdes systémiques doit-elle être trouvée quand un malade apparaît « corticodépendant ». La prednisone (Cortancyl®) et le métsulfobenzozate de prednisolone (Solupred®) sont efficaces dans toutes les localisations. L'effet thérapeutique, mais aussi certains effets secondaires, sont dose-dépendants. L'école française considère la dose journalière de 1 mg/kg de poids corporel comme celle ayant le meilleur rapport efficacité/risque. L'efficacité est rapidement obtenue chez 92 % des malades. À ces doses, les corticoïdes imposent une supplémentation orale en potassium, une surveillance du poids et des ingestas, ainsi que de la glycémie (surtout chez les sujets à risque) et de la pression artérielle. Un régime sans sel strict n'est pas indispensable chez tout sujet. La prescription de calcium et de vitamine D semble le minimum requis pour prévenir les complications osseuses (une recherche active est néanmoins menée dans ce domaine pour améliorer la prise en charge). Les résultats de posologies plus faibles sont moins bons. Les formes corticorésistantes nécessitent une hospitalisation et la discussion d'un traitement par alimentation artificielle, la ciclosporine ou (de plus en

plus) un traitement par perfusion d'anticorps monoclonal chimérique anti-TNF $\alpha$  <sup>[11]</sup>.

### ● **Décroissance des stéroïdes** <sup>[8]</sup>

Après 2 à 4 semaines (6 semaines au maximum) de traitement à la dose de 1 mg/kg/j, la corticothérapie doit être diminuée progressivement. Les plateaux de diminution de la dose journalière sont volontiers de 10 mg/semaine au début, puis de 5 mg/semaine. Si une rechute survient lors de cette décroissance, la posologie doit être augmentée de deux paliers puis, la rémission de nouveau obtenue, diminuée plus lentement. Cependant, lors de cette deuxième décroissance, environ 20 % des malades s'avèrent « corticodépendants ». Si la dose de corticoïdes nécessaire est inférieure à 12 mg/24 h et est bien tolérée (notamment en surveillant la minéralisation osseuse), ce traitement peut être maintenu. Dans les cas contraires, une alternative doit être trouvée. Un travail a montré que la prescription de 4 g/j de mésalazine (Pentasa®) lors de la décroissance diminuait le risque de corticodépendance.

### ● **Traitement des lésions anopérinéales** <sup>[11]</sup>

Les manifestations anopérinéales sont fréquentes, hétérogènes, relevant à la fois d'une inflammation chronique, mais aussi souvent d'une surinfection, et sont assez rarement isolées. Elles sont parfois sévères par leur caractère invalidant, récidivant, et du fait des risques infectieux (abcès, localisations secondaires infectieuses, amylose), de destruction sphinctérienne (conduisant à la nécessité d'une amputation abdominopérinéale), et enfin de cancer. Leur traitement est souvent très difficile. Les objectifs des traitements sont donc d'améliorer les symptômes et la qualité de vie, de tenter de guérir les lésions, de prévenir les récurrences ou la progression des lésions et in fine le risque de destruction sphinctérienne. Le métronidazole et ou la ciprofloxacine s'imposent dans les lésions suppuratives. Les immunosuppresseurs sont utilisés précocement en cas de lésion à risque d'évolution vers la destruction sphinctérienne. Un traitement par plusieurs perfusions d'anticorps chimérique anti-TNF $\alpha$  permet la fermeture d'environ la moitié des fistules <sup>[11]</sup>. La dérivation des matières fécales par réalisation d'une iléostomie transitoire est parfois proposée dans les formes les plus sévères, afin d'assainir au maximum le périnée.

### ● **Prévention des récurrences et traitement des formes corticodépendantes**

Quand un malade a présenté deux poussées l'année précédente, le risque naturel de récurrence après obtention d'une rémission d'une poussée est de l'ordre de 70 %. Les stéroïdes ne permettent pas d'éviter le risque de rechute. Deux types de traitements sont donc à discuter pour maintenir la rémission : la mésalazine et les immunosuppresseurs. La mésalazine est un traitement d'entretien assez coûteux. Son efficacité (de l'ordre de 45 %) est significative dans la moitié des travaux réalisés, sans que ne se dégage de consensus sur les facteurs prédictifs d'efficacité. En pratique, son excellente tolérance invite encore à l'essayer largement, en sachant ne pas en rester là en cas d'échec. Ce traitement nécessite un suivi de la créatinine et une recherche de protéinurie afin de détecter une exceptionnelle néphropathie iatrogène tous les 6 mois. L'azathioprine (Imurel®) à la dose de 2 à

2,5 mg/kg/j est efficace chez 60 à 70 % des malades atteints d'une forme corticodépendante ou corticorésistante de maladie de Crohn. Son métabolite actif, la 6-mercaptopurine (Purinéthol®), a la même efficacité à la dose de 1,5 mg/kg/j. L'effet bénéfique de ces deux médicaments peut être long à se manifester (délai médian 3 mois); aussi ne doit-on pas conclure à leur échec avant 9 mois. Des effets secondaires sont observés chez 10 % des malades. Certains sont dose-dépendants: il s'agit essentiellement d'une immunosuppression excessive et de cytopénies sanguines. Un déficit en une enzyme, la thiopurine méthyltransférase, favorise ce risque. Les autres effets ne sont pas dose-dépendants et relèvent de mécanismes immunoallergiques: pancréatites, hépatites, allergies cutanées, hyperéosinophilies. L'immunosuppression excessive complique 1 % des traitements et se manifeste par la survenue d'infections opportunistes ou d'un lymphome. La surveillance d'un traitement par azathioprine doit comprendre un dosage hebdomadaire, pendant 1 mois, de l'hémogramme, des plaquettes et des transaminases. Ces examens sont renouvelés tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois par la suite. Le méthotrexate (25 mg/semaine en intramusculaire) est efficace au cours des poussées dans 70 % des cas, mais son utilisation prolongée (15 mg/semaine) est parfois

limitée par les effets secondaires et ne permet de maintenir la rémission que dans 30 à 50 % des cas.

#### ● Voies de recherche

De nombreux autres traitements font l'objet de recherches: mycophénolate mofétil, cytokines (dont l'IL10) et anticytokines, bloqueurs de molécules d'adhérence, probiotiques, etc.

#### ENFANTS [3]

La maladie de Crohn est fréquente chez l'enfant (20 à 30 % des cas). Le tableau clinique, les localisations, et le profil évolutif sont les mêmes que les formes de l'adulte. Une complication cependant est propre à l'âge pédiatrique, c'est le retard statural (40 à 50 % des cas, 20 % de retard de taille définitif (2 DS). Ses causes sont la sévérité de la maladie de Crohn, le contrôle insuffisant des poussées de la maladie et l'utilisation prolongée de la corticothérapie. Ceci explique que les techniques nutritionnelles administrées, soit per os, soit en nutrition entérale par sonde nasogastrique, sont largement utilisées, de façon isolée ou associée aux autres thérapeutiques médicamenteuses.

#### GROSSESSE [13]

La maladie débutant dans la majorité des cas chez des sujets jeunes, les grossesses chez des femmes atteintes sont fréquentes. Le suivi gastroentérologique et obstétrical doit être attentif, particulièrement au troisième trimestre, en raison du risque de prématurité et d'hypotrophie foetale (multiplié par trois environ, soit 10%), notamment chez les patientes présentant une maladie active. Chez la plupart des patientes, l'accouchement peut être programmé par voie basse, même si la maladie est active pendant la grossesse. Cependant, en cas d'antécédent de localisation anopérinéale, la césarienne est souvent préférée en raison du risque de fistule sur la cicatrice d'épisiotomie. L'activité de la maladie au moment de la conception influence le risque de poussées pendant la grossesse. Le risque de rechute pendant la grossesse est d'environ 25 % lorsque la maladie est inactive au moment de la conception, mais il est compris entre 50 et 65 % lorsque la maladie est évolutive au moment de la conception. Il faut donc conseiller aux patientes d'éviter une conception pendant les poussées de la maladie. Le risque de malformations n'est pas augmenté.

Philippe Marteau : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Raymond Jian : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service d'hépatogastroentérologie, hôpital européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Marteau et R Jian. Maladie de Crohn.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0505, 2001, 5 p

#### RÉFÉRENCES

[1] Baert FJ, Rutgeerts PR. Anti-TNF strategies in Crohn's disease: mechanisms, clinical effects, indications. *Int J Colorectal Dis* 1999 ; 14 : 47-51

[2] Bouhnik Y, Benamouzig R, Rybojad M, Matuchansky C, Rambaud JC. Manifestations systémiques associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroentérol Clin Biol* 1993 ; 17 : 121-129

[3] Cezard JP, Faure C, Hugot JP, Besnard M, Navarro J. Traitement de la maladie de Crohn chez l'enfant. *Gastroentérol Clin Biol* 1996 ; 20 (5 Pt 2) : B50-B55

[4] Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugier L, Cattani S, Gendre J. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 13 : 1403-1411

[5] Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party for the world congresses of gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000 ; 6 : 8-15

[6] Gendre JP, Modigliani R. Maladie de Crohn. In : Rambaud JC éd. *Traité de gastroentérologie*. Paris : Médecine-Science Flammarion, 2000 : 625-645

[7] Hugot JP, Zouali H, Lesage S, Thomas G. Etiology of the inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis* 1999 ; 14 : 2-9

[8] Modigliani R. Les corticoïdes dans les maladies inflammatoires de l'intestin. *Gastroentérol Clin Biol* 1999 ; 23 (5 Pt 2) : B169-B177

[9] Papadakis KA, Targan SR. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2000 ; 51 : 289-298

[10] Quandalle P. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (partie 2). B Traitement chirurgical. *Hépatogastro* 1994 ; 6 : 551-561

[11] Régimbeau JM, Panis Y, De Parades V, Marteau P, Valleur P. Manifestations anopérinéales de la maladie de Crohn. *Gastroentérol Clin Biol* 2000 ; 24 : 36-47

[12] Stein RB, Lichtenstein GR, Rombeau JL. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999 ; 2 : 367-371

[13] Tennenbaum R, Marteau P, Elefant E, Rambaud JC, Modigliani R, Gendre JP et al. Pronostic de la grossesse au cours des maladies inflammatoires intestinales. *Gastroentérol Clin Biol* 1999 ; 23 : 464-469

[14] Van Heel DA, Satsangi J, Carey AH, Jewell DP. Inflammatory bowel disease: progress toward a gene. *Can J Gastroenterol* 2000 ; 14 : 207-218

# MALADIE DE WHIPPLE

## PSEUDO-OBSTRUCTION INTESTINALE CHRONIQUE

A PATIENTE

### MALADIE DE WHIPPLE

C'est une maladie très rare, due à une infection chronique par *Tropheryma whipplei*. Le germe se multiplie et persiste dans les macrophages. La localisation ubiquitaire des lésions explique le grand polymorphisme clinique de l'affection.

#### ● Quand la suspecter ?

Devant des **manifestations intestinales** : douleurs abdominales, diarrhée chronique (avec malabsorption et entéropathie exsudative), responsables d'amaigrissement.

Des **arthralgies** ou des **arthrites**, migratrices, non déformantes, sont fréquentes et souvent anciennes au moment du diagnostic.

Des **adénopathies périphériques** peuvent révéler la maladie.

Une fièvre prolongée, une atteinte cardiaque (endocardite, péricardite), neurologique (démence, ophtalmoplégie, myoclonies, sont les manifestations les plus fréquentes), oculaire, des adénopathies périphériques, une mélanodermie, une atteinte pulmonaire pseudosarcoïdique, une hépatite granulomateuse sont possibles.

Des **anomalies biologiques** (anémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, lymphopénie, thrombocytémie, hypoalbuminémie, hypocholestérolémie) sont secondaires à la malabsorption, à l'entéropathie exsudative et à l'inflammation.

#### ● Comment la diagnostiquer ?

Les **biopsies perendoscopiques du duodénum** (où des lymphangiectasies peuvent être visibles à l'œil nu) permettent le diagnostic en montrant, dans le chorion, des **macrophages volumineux bourrés d'inclusions PAS-positives** (qui correspondent à des corps bactériens). Ces inclusions sont faciles à distinguer de celles observées dans l'infection à *Mycobacterium avium intracellulare* (sida), dans la maladie de Waldenström et dans l'histoplasiose (exceptionnelle en France). Les mêmes macrophages peuvent être observés dans les ganglions, la moelle osseuse et le système nerveux central. L'identification du germe par PCR (*polymerase chain reaction*) est maintenant possible.

#### ● Comment la traiter ?

L'**antibiothérapie est efficace**. Les rechutes, autrefois fréquentes, étaient dues au passage nul ou faible des antibiotiques employés à travers la barrière hémoméningée. Le médicament de choix est donc le cotrimoxazole (Bactrim® Forte, 2 comprimés/j). Le traitement doit être poursuivi 1 an. Chez les malades intolérants au cotrimoxazole, on utilise la pénicilline ou le chloramphénicol.

Des **supplémentations nutritionnelles** (folates, vitamine B<sub>12</sub>, vitamines liposolubles, fer) sont souvent nécessaires.

La **réponse clinique** est habituellement spectaculaire. Le risque principal est la survenue d'une rechute au niveau du système nerveux central, à traiter par le cotrimoxazole ou le chloramphénicol, avec un pronostic réservé, les lésions neurologiques n'étant que peu ou pas réversibles.

### PSEUDO-OBSTRUCTION INTESTINALE CHRONIQUE

Ce terme désigne la survenue répétée d'épisodes d'occlusion de l'intestin grêle, en l'absence d'obstacle détectable. Les troubles moteurs intestinaux qui en sont la cause peuvent être primitifs (habituellement héréditaires et dus à des lésions dégénératives, soit du muscle lisse, soit des plexus myentériques) ou secondaires à des maladies diverses.

#### ● Quand la suspecter ?

Devant un syndrome d'obstruction intestinale chronique associant coliques abdominales et distension postprandiales, avec nausées soulagées par des vomissements.

Devant un épisode occlusif complet : l'interrogatoire retrouve alors la précession d'épisodes incomplets ou d'hospitalisations (voire d'interventions) pour occlusion résolutive, sans cause retrouvée. Les clichés d'abdomen sans préparation montrent une dilatation de l'intestin grêle et des niveaux hydroaériques, mais il persiste de l'air dans le côlon.

Une altération de l'état général est possible, due à la restriction alimentaire volontaire et à une éventuelle pullulation microbienne intestinale (malabsorption, perte de protéines).

#### ● Comment la diagnostiquer ?

Sur l'absence de cause décelable à l'occlusion (ce qui peut nécessiter un lavement opaque hydrosoluble pour éliminer une cause colique, un transit du grêle au décours d'un épisode résolutif, une coelioscopie au cours d'un épisode occlusif pour ne pas méconnaître, notamment, une occlusion sur bride, surtout si le malade a déjà été opéré).

Sur l'existence éventuelle d'antécédents familiaux, de troubles moteurs extra-intestinaux, d'anomalies neuromusculaires et de signes éventuels des maladies causales.

Un transit du grêle est indispensable. Selon les cas, un examen manométrique de l'intestin (mais aussi œsophagien, voire vésical), une urographie (recherche de mégavessie), une biopsie chirurgicale de l'intestin (avec étude des plexus myentériques) peuvent être nécessaires (surtout dans les pseudo-obstructions primitives), ainsi que les tests spécifiques de différentes étiologies.

#### ● Quelles en sont les causes ?

Les causes sont indiquées dans le *tableau 1*, avec les principaux éléments du diagnostic. La neuropathie diabétique, les dysthyroïdies, la maladie de Parkinson, les traumatismes médullaires et les causes médicamenteuses sont les plus fréquentes.

#### ● Quel en est le traitement ?

Le traitement de la cause, quand il existe, est primordial.

Les prokinétiques sont habituellement inefficaces. L'ocrototide peut améliorer les troubles moteurs intestinaux de la sclérodermie.

Les traitements symptomatiques sont essentiels : fragmentation des repas, laxatifs à base de polyéthylène glycol en cas de constipation, suppléments nutritionnels liquides, traitement antibiotique de la pullulation microbienne (essentiel et répété), antisécrotoires gastriques.

Les épisodes occlusifs doivent être traités par aspiration gastrique et alimentation parentérale. Dans les cas les plus graves, une alimentation parentérale au long cours est nécessaire.

Un traitement chirurgical n'est qu'exceptionnellement discuté.



**Tableau I. – Causes des pseudo-obstructions intestinales.****Pseudo-obstructions secondaires***Maladies atteignant le muscle lisse intestinal :*

- maladies dites systémiques : sclérodermie (syndrome de Raynaud, sclérodermie, calcinose, atteinte œsophagienne, anticorps antinoyaux et nucléoprotéines solubles) ; dermatomyosites (atteinte cutanée et/ou musculaire, augmentation des CPK, syndrome inflammatoire, biopsie musculaire) ; lupus érythémateux (douleurs, atteintes intestinales ischémiques, atteintes systémiques, anticorps antinoyaux et anti-ADN)
- myopathies (maladie de Steinert, maladie de Duchenne)
- amylose (protéinurie, atteinte hépatique, cause, dysglobulinémie monoclonale, famille)

*Maladies neurologiques :*

- paranéoplasiques (cancer bronchique à petites cellules)
- maladie de Parkinson
- ganglioneuromatose
- traumatismes médullaires

*Maladies endocriniennes :*

- diabète sucré (avec neuropathie viscérale)
- dysthyroïdies (hypo- et hyperthyroïdies)
- hypoparathyroïdie

*Médicamenteuses :*

- neuroleptiques
- antidépresseurs tricycliques
- morphiniques
- clonidine

*Divers :*

- maladie cœliaque
- diverticulose étendue du grêle
- entérite radique
- transitoire postgastroentérite (virale ?)

**Pseudo-obstructions intestinales primitives***Familiales :*

- myopathies viscérales familiales (mode autosomal dominant ou récessif, atteinte possible de l'œsophage, du duodénum, de la vessie, début fréquent dans l'adolescence, atteintes extra-intestinales possibles [mydriase, ptôsis et ophthalmoplégie, neuropathie périphérique, surdité])
- neuropathies viscérales familiales (une forme assez bénigne autosomale dominante, une forme sévère débutant dans la première enfance)
- myopathies viscérales de l'enfance (pronostic sévère)

*Non familiales :*

- myopathies viscérales
- neuropathies viscérales sporadiques

CPK : créatine-phosphokinase ; ADN : acide désoxyribonucléique.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier,  
unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Maladie de Whipple. Pseudo-obstruction intestinale chronique.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0557, 1998, 2 p

# MALADIES DE L'APPENDICE

A PATIENTE

**U**ne personne sur 15 est opérée pour une appendicite aiguë.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Si la fonction de l'appendice vermiforme reste obscure, il peut être le siège de maladies fréquentes ou rares, sources inépuisables de pièges diagnostiques.

## APPENDICITE AIGUË

### ● Quelles en sont les lésions ?

L'appendicite catarrhale, l'appendicite suppurée, l'appendicite gangréneuse, l'abcès appendiculaire et la péritonite appendiculaire, localisée ou généralisée, sont les lésions observées au cours des appendicites. L'obstruction de la lumière appendiculaire par un calcul (stercolithe) ou une hyperplasie lymphoïde de la paroi, rarement par des vers ou une tumeur, est le phénomène initial.

### ● Quand y penser ?

La fréquence et le polymorphisme clinique de l'appendicite aiguë imposent de l'évoquer systématiquement en cas d'abdomen aigu.

Devant un **syndrome appendiculaire aigu** associant à une douleur abdominale, présente par définition, une variété de symptômes et de signes (*tableau I*) pouvant s'associer dans toutes les combinaisons ou successions imaginables.

La douleur ressentie est initialement périombilicale, dans la moitié des cas. Elle peut être de sièges divers, grossièrement corrélés aux sièges d'appendicites ectopiques (sous-hépatique, pseudocholécystique, pelvienne avec un ténisme vésical et parfois rectal, rétrocaecale, donnant une douleur lombaire et un psoïtis, voire herniaire).

La fièvre est habituellement modérée.

Devant une **péritonite aiguë**, en un ou deux temps (un pneumopéritoine est généralement absent).

Devant une **occlusion fébrile**, dont l'appendicite est la cause principale.

**Tableau I. – Fréquence des symptômes et des signes de l'appendicite aiguë<sup>[1]</sup>.**

<i>Douleur de la fosse iliaque droite</i>	100 %
<i>Nausées</i>	58 %
<i>Vomissements</i>	43 %
<i>Anorexie</i>	41 %
<i>Douleur périombilicale initiale</i>	49 %
<i>Durée inférieure à 5 jours</i>	69 %
<i>Douleur à la décompression</i>	30 %
<i>Défense de la fosse iliaque droite</i>	15 %
<i>Leucocytose &gt; 10 000/μL</i>	63 %
<i>Température &gt; 37,5 °C</i>	66 %

Devant une **septicémie**, un **choc septique**, un (des) **abcès du foie**.

### ● Comment la diagnostiquer ?

Si la clinique garde une place prépondérante, il faut garder à l'esprit qu'il n'y a pas de signe ou de combinaison de signes spécifiques de l'appendicite. Il existe une relation inversement proportionnelle entre le pourcentage d'appendicectomies inutiles et le nombre d'appendicites opérées au stade de péritonite...

Les **signes physiques** sont inconstants mais spécifiques et emportent donc souvent la décision : douleur à la décompression, défense vraie, douleur à bout de doigt au toucher rectal. Souvent, il n'existe qu'une douleur provoquée à la palpation.

La **leucocytose à polynucléaires neutrophiles** est fréquente mais inconstante.

Les **dichés d'abdomen sans préparation** ne sont faits qu'en cas de présentation occlusive ou péritonéale. Ils peuvent montrer un stercolithe.

L'**échographie** et le **scanner**, à condition d'une technique adaptée et d'un opérateur expérimenté, peuvent aider dans des cas difficiles en montrant des signes positifs d'appendicite (épaississement de

**Tableau II. – Principaux diagnostics différentiels de l'appendicite aiguë<sup>[1]</sup>.**

<i>Adénolymphite mésentérique (environ la moitié des cas)</i>
<i>Obstruction urétérale droite</i>
<i>Diverticulite caecale et diverticulite de Meckel</i>
<i>Iléite, colite (infectieuse, cryptogénétique)</i>
<i>Pathologie ovarienne, tubaire</i>
<i>Sigmoidite diverticulaire</i>
<i>Cancer du côlon gauche</i>
<i>Cholécystite chronique</i>
<i>Douleur non spécifiée (environ 15 % des cas)</i>

l'appendice, stercolithe, inflammation périappendiculaire), et surtout pour le scanner, en aidant à éliminer le diagnostic (et à en fournir d'autres).

In fine, trois situations schématiques sont possibles :

– le diagnostic est considéré comme cliniquement certain ou très probable (trois quarts des cas probablement) : il sera confirmé par l'intervention faite sans délai ;

– le diagnostic est improbable parce que coexistent trois signes : abdomen souple, fièvre inférieure à 38 °C et leucocytose inférieure à 10 000/μL. Dans cette situation, il est légitime d'hospitaliser et/ou de surveiller le malade : c'est alors la persistance même des symptômes ou des signes à l'examen répété qui conduira à la chirurgie, ou leur totale régression à l'abstention, à moins qu'un autre diagnostic n'ait été clairement établi (*tableau II*) ;

– le diagnostic est incertain : l'échographie et le scanner peuvent alors aider, à condition d'une excellente technique.

### ● Comment la traiter ?

Le traitement est chirurgical.

L'appendicectomie peut être faite par une incision classique ou par coelioscopie (notamment chez les

femmes pour le diagnostic différentiel avec les lésions génitales, et chez les obèses) ; l'appendicectomie doit toujours être faite, même si l'aspect macroscopique de l'appendice est normal (les endoappendicites aiguës pures représentent une appendicite sur cinq). Une antibiothérapie prophylactique est nécessaire, qui réduit le risque d'abcès de paroi.

En cas de suspicion d'abcès ou de plastron, le scanner est utile pour guider l'attitude : drainage simple éventuellement percutané (abcès) avec appendicectomie secondaire (si on retrouve

l'appendice), antibiothérapie seule (plastron, exceptionnel).

### AUTRES MALADIES DE L'APPENDICE

L'**appendicite granulomateuse** est habituellement une surprise histologique. Elle ne correspond qu'exceptionnellement à une tuberculose appendiculaire. Une maladie de Crohn doit être

recherchée (clinique, endoscopie digestive haute et basse avec biopsies étagées, transit du grêle), mais n'est présente que dans moins de la moitié des cas.

Les **tumeurs carcinoïdes** de l'appendice sont découvertes sur 0,3 % des pièces d'appendicectomie.

Pour les tumeurs de moins de 2 cm (98 % des cas), l'appendicectomie est suffisante ; aucune surveillance ne doit être appliquée.

Pour les tumeurs de plus de 2 cm, celles de la base appendiculaire, ou en cas d'envahissement du mésoappendice, une colectomie droite est nécessaire et le pronostic (hormis métastases à distance) est excellent, même si le risque de récurrence à long terme n'est pas nul.

Les **adénocarcinomes de l'appendice** sont rares et ont le même pronostic que les cancers du côlon (ils doivent être traités par colectomie droite). Ils peuvent causer un mucocèle (tumeur colloïde), c'est-à-dire un gros appendice rempli de mucus : l'extension péritonéale est alors fréquente (maladie gélatineuse du péritoine), maligne, mais d'évolution relativement lente.

#### Erreurs à éviter

- ✓ **Donner des antibiotiques ou des anti-inflammatoires en cas d'incertitude diagnostique. Il est possible de prescrire un antalgique, à condition de réexaminer le patient toutes les heures.**
- ✓ **Ne pas hospitaliser un malade ayant un seul des trois signes « de sécurité » (abdomen souple, fièvre inférieure à 38 °C et leucocytose inférieure à 10 000/μL).**
- ✓ **Enlever l'appendice pour des douleurs abdominales chroniques (c'est inefficace et comporte un risque de complication [occlusion sur bride essentiellement] à distance).**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Maladies de l'appendice. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0565, 1998, 2 p

### RÉFÉRENCES

- [1] Hay JM, Flamant Y, ARC, AURC. Appendicite. *Rev Prat* 1992 ; 42 : 669-715

# MANIFESTATIONS EXTRADIGESTIVES 4-0513

## DES MALADIES INFLAMMATOIRES

### DE L'INTESTIN

A PARIENTE

**L**es manifestations extradigestives sont fréquentes au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Elles peuvent être révélatrices et dominer le pronostic plus que l'atteinte intestinale elle-même.

© Elsevier, Paris.

#### MANIFESTATIONS OSTÉOARTICULAIRES

Ce sont les plus fréquentes. Elles représentent 10 à 25 % des cas.

On distingue les atteintes articulaires périphériques (mono- ou oligoarthralgies ou arthrites migratrices non destructrices, régressant avec les poussées, présentes dans 10 à 15 % des cas), des atteintes axiales (sacro-iliite fréquente, souvent peu ou pas symptomatique, spondylarthrite ankylosante rare, seule atteinte liée à la présence de l'antigène HLA B27, évoluant indépendamment de la maladie intestinale).

Des arthrites septiques de continuité, de rares arthrites destructrices associées à une synovite granulomateuse, des granulomes osseux sont possibles dans la maladie de Crohn.

Une ostéoporose est fréquente, due à la fois à la corticothérapie et à l'activité inflammatoire de la maladie intestinale. Une ostéomalacie peut compliquer une malabsorption secondaire à l'étendue de la maladie ou aux résections de l'intestin grêle nécessaires en cas de maladie de Crohn.

Une ostéonécrose aseptique est possible (maladie de Crohn-corticothérapie).

Un hippocratisme digital, voire une ostéopathie hypertrophique, sont possibles dans la maladie de Crohn, et en général liés à son évolutivité.

#### ● Comment traiter les manifestations ostéoarticulaires des MICI ?

Les atteintes articulaires périphériques sont sensibles au traitement des poussées et notamment à la corticothérapie. Elles disparaissent après l'exérèse des lésions.

La spondylarthrite ankylosante n'est pas influencée par le traitement de la MICI associée. Son traitement requiert souvent l'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui peuvent, mais heureusement rarement, avoir un effet délétère sur l'évolution de la MICI. La Salazopyrine® (2 g/j) est efficace, avec un délai d'action de 2 à 3 mois. La kinésithérapie est essentielle. Des infiltrations corticoïdes peuvent être utiles (sacro-iliites, articulations costovertébrales).

#### MANIFESTATIONS CUTANÉOMUQUEUSES

Des manifestations cutanéomuqueuses sont présentes chez 5 à 10 % des malades atteints de MICI. Elles peuvent être révélatrices et n'évoluent pas toujours parallèlement aux lésions intestinales.

#### ● Érythème noueux

L'érythème noueux est la lésion cutanée la plus fréquente. Il complique plus volontiers la maladie de Crohn, notamment chez l'enfant. Souvent accompagné d'arthrites périphériques et parfois d'uvéite, il évolue comme elles parallèlement aux lésions intestinales et a tendance à récidiver lors de poussées ultérieures.

#### ● Pyoderma gangrenosum

Le pyoderma gangrenosum est une lésion cutanée sévère, rare, compliquant plus souvent la rectocolite hémorragique (1 à 5 %) que la maladie de Crohn. À l'inverse, la moitié des malades atteints de pyoderma gangrenosum ont une MICI. La maladie apparaît le plus souvent après le début de la maladie intestinale (surtout quand elle est sévère), mais peut la précéder. La lésion est un ulcère douloureux à base nécrotique avec une couronne violacée, siégeant le plus souvent sur les jambes, volontiers au niveau d'un traumatisme antérieur. Son évolution est souvent indépendante de celle de la maladie intestinale. Divers traitements locaux ou généraux ont été proposés (corticoïdes, immunosuppresseurs, dapsons, héparine, oxygénothérapie hyperbare, thalidomide), mais l'évolution est souvent chronique avec un risque important de séquelles.

#### ● Aphtes

Les aphtes sont fréquents dans la maladie de Crohn, généralement buccaux, rarement bipolaires. Ils évoluent parallèlement aux symptômes intestinaux. Leur présence invite à rechercher et à corriger une carence en fer, en folates ou en vitamine B<sub>12</sub>.

#### ● Acrodermatitis enteropathica

Elle est la conséquence d'une carence en zinc. Des formes mineures sont possibles (eczéma fissuré, cheilite, lésions érosives périanales), qui répondent spectaculairement au traitement (Rubozin® : 2 gél/j).

#### ● Lésions granulomateuses spécifiques

Elles sont possibles dans la maladie de Crohn.

#### ● Vasculites

Des vasculites cutanées parfois granulomateuses dans la maladie de Crohn ont été décrites.

#### ● Lésions rares

Divers types de dermatoses neutrophiliques (typiquement un syndrome de Sweet) ont été rapportées, surtout dans la maladie de Crohn, de même que quelques cas d'érythème polymorphe et de syndrome SAPHO.

#### MANIFESTATIONS OCULAIRES (1 À 10 %)

Elles sont plus fréquentes dans la rectocolite hémorragique que dans la maladie de Crohn. Un avis ophtalmologique est toujours nécessaire.

L'épisclérite est la plus fréquente et la plus bénigne des atteintes oculaires (3 à 4 %) et survient surtout en cas d'atteinte colique associée à une atteinte articulaire. Elle doit être traitée par des AINS locaux ou généraux, ou par une corticothérapie locale et/ou générale.

L'uvéite est plus rare (0,5 %), fortement associée au phénotype HLA B27, mais peut menacer la vision. Aussi son traitement est-il une urgence (cycloplégiques, corticoïdes locaux ou généraux, exceptionnellement immunosuppresseurs dans les formes résistantes).

Une kératite avec ulcérations cornéennes est possible.

Une cataracte et un glaucome peuvent compliquer la corticothérapie.

#### ATTEINTES HÉPATOBIILAIRES

Les atteintes hépatobiliaires sont fréquentes et variées dans les MICI.

### ● **Stéatose hépatique**

Fréquente, elle relève de multiples causes (malabsorption, perte intestinale de protéines, dénutrition, syndrome inflammatoire, sepsis, corticothérapie). Elle peut être responsable d'anomalies discrètes des tests hépatiques et n'a pas de gravité propre.

### ● **Cholangite sclérosante primitive**

C'est une inflammation idiopathique des voies biliaires intra- et extrahépatiques. Sa présence est associée, dans environ 70 % des cas, à une MICI. Elle se rencontre plus souvent au cours de la rectocolite hémorragique (4 %) que dans la maladie de Crohn.

La colite y est volontiers étendue et paucisymptomatique.

On découvre la maladie devant une élévation asymptomatique de la gamma-GT et des phosphatases alcalines, bien plus souvent que devant un prurit ou à l'occasion d'une angiocholite.

Le diagnostic repose sur la biopsie hépatique qui montre typiquement des lésions inflammatoires avec fibrose concentrique des canaux biliaires portaux (péricholangite), un degré variable de cholestase, et sur la cholangiographie rétrograde qui visualise les sténoses segmentaires, les pseudodiverticules, la réduction de l'arborisation intrahépatique. L'indication de ce dernier examen dont les risques septiques sont certains doit toujours être discutée.

Des anticorps anticytoplasme des polynucléaires de type p (p-ANCA) sont fréquemment présents dans le sérum.

Les deux principales complications sont la survenue d'une cirrhose (et de ses propres accidents évolutifs) et d'un cholangiocarcinome difficile à dépister et gravissime lorsqu'il est découvert à un stade symptomatique.

Le traitement n'est pas satisfaisant : l'ursodiol améliore les tests biochimiques de cholestase mais son efficacité sur l'évolution lésionnelle n'est pas établie. Les corticoïdes et les immunosuppresseurs sont inefficaces dans la majorité des cas. Le traitement endoscopique ou chirurgical de sténoses « dominantes » n'est pas sans risque. L'exérèse des lésions intestinales n'améliore pas la maladie.

Finalement la transplantation hépatique est indiquée en cas de cholestase majeure ou de complications de la cirrhose mal maîtrisées par le traitement symptomatique habituel. Elle peut être considérablement compliquée par une chirurgie biliaire préalable. Enfin, l'existence d'une cholangite sclérosante est associée à un risque accru de cancer du côlon.

### ● **Hépatite auto-immune**

Des hépatites auto-immunes de type I (présence d'anticorps antinucléaires et/ou antimuscle lisse) sont observées chez 4 % des malades atteints de rectocolite hémorragique, mais pas dans la maladie de Crohn. Ce diagnostic ne doit être accepté qu'avec les plus grandes réserves si la présentation biochimique est cholestatique car dans ces cas, il s'agit habituellement de lésions d'hépatite chronique dues à une cholangite sclérosante. Une association vraie entre ces deux maladies est néanmoins possible.

### ● **Hépatite granulomateuse**

Habituellement asymptomatique, elle n'est observée (rarement) que dans la maladie de Crohn. Elle ne requiert pas de traitement spécifique.

### ● **Abcès du foie**

Il peut rarement compliquer les lésions (fistules, abcès) de la maladie de Crohn.

### ● **Lithiase biliaire**

Elle est fréquente mais rarement compliquée au cours des maladies de Crohn iléales ou après résection iléale.

### ● **Hépatopathie médicamenteuse**

La Salazopyrine® et les aminosalicylés (hépatites immunoallergiques parfois granulomateuses), l'azathioprine (hépatopathie cholestatique, dilatation sinusoidale, fibrose périsinusoidale, hyperplasie nodulaire régénérative), le méthotrexate (hépatopathie fibrosante), ainsi que l'alimentation parentérale prolongée (lésions pseudoalcooliques du foie) peuvent causer des lésions hépatiques.

## ATTEINTES PANCRÉATIQUES

Des pancréatites aiguës évoluant parallèlement aux poussées de maladie de Crohn ont été exceptionnellement rapportées.

Des pancréatites chroniques idiopathiques peuvent accompagner les MICI, surtout s'il existe une cholangite sclérosante.

## AUTRES MANIFESTATIONS

Une alvéolite lymphocytaire latente évoquant celle de la sarcoïdose est fréquente dans la maladie de Crohn. Des atteintes trachéobronchiques sont possibles dans la rectocolite hémorragique. Les pleuropéricardites sont exceptionnelles (et peuvent être une complication du traitement par la Salazopyrine® ou les aminosalicylés).

Le risque de maladie thromboembolique est accru lors des poussées.

Une amyloïdose secondaire complique surtout les maladies de Crohn sévères et mal contrôlées.

Des granulomes ubiquitaires sont possibles dans la maladie de Crohn.

Les calculs urinaires sont plus fréquents (surtout uriques dans la rectocolite hémorragique et surtout oxaliques en cas de malabsorption sévère).

Une urétérohydronéphrose droite par compression est possible dans la maladie de Crohn iléale.

### **Erreurs à éviter**

- ✓ **Ne pas rechercher une MICI devant un rhumatisme inflammatoire inexpliqué ou un érythème noueux.**
- ✓ **Ne pas prendre immédiatement l'avis d'un ophtalmologiste en cas de symptôme oculaire.**
- ✓ **Étiqueter hépatite chronique une cholangite sclérosante.**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Manifestations extradiigestives des maladies inflammatoires de l'intestin. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0513, 1998, 2 p

## RÉFÉRENCES

[1] Colombel JF, Flipo RM, Labalette P, Piette F. Comment traiter les manifestations extradiigestives des maladies inflammatoires de l'intestin ? *Hepato-Gastro* 1994 ; 1 : 509-516

# MÉGACÔLON DE L'ADULTE : FORMES CHRONIQUES ET AIGÜES

B COFFIN

**L**e mégacôlon de l'adulte est une entité clinique peu fréquente caractérisée par une dilatation du côlon associée à des troubles du transit. À l'exception des cas rares où l'on diagnostique une maladie de Hirschsprung à l'âge adulte, les mécanismes physiopathologiques impliqués sont encore largement méconnus. Il faut distinguer les formes chroniques souvent révélées lors de la prise en charge d'une constipation sévère et parfois associées à un mégarectum, des formes aiguës ou syndrome d'Ogilvie survenant chez des patients fragiles et nécessitant une prise en charge rapide et adaptée en milieu spécialisé.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** mégacôlon, mégarectum, syndrome d'Ogilvie, maladie de Hirschsprung.

## MÉGACÔLON CHRONIQUE

Le mégacôlon de l'adulte correspond à une situation clinique peu fréquente, peut-être sous-estimée<sup>[2]</sup>. Il n'y a pas de définition stricte de cette entité, ce terme étant utilisé lorsque l'on retrouve une dilatation marquée du diamètre colique, le plus souvent lors d'un examen radiologique, sans qu'une valeur limite ne soit établie dans la littérature. Cette dilatation colique est le plus souvent diffuse, atteignant le rectum et le côlon ; parfois elle est limitée au rectum, on parle alors de mégarectum. Dans tous les cas, il est important de distinguer les formes tardives de maladie de Hirschsprung nécessitant une prise en charge adaptée et bien codifiée, des formes idiopathiques dont le mécanisme et la prise en charge sont encore mal établis.

### ● Maladie de Hirschsprung

La maladie de Hirschsprung, appelée également mégacôlon congénital, est caractérisée sur le plan histologique par une aganglionose avec l'absence de cellule ganglionnaire dans les plexus sous-muqueux et une hyperplasie des fibres nerveuses sous-muqueuses dans la région terminale du tube digestif. La zone aganglionnaire débute en règle au niveau du sphincter anal interne et remonte plus ou moins loin vers le côlon d'amont, mais des zones segmentaires sont parfois retrouvées chez l'adulte<sup>[3]</sup>. Dans les formes de diagnostic précoce, elle intéresse dans 80 % des cas le rectum et souvent la partie gauche du sigmoïde ou parfois la totalité du côlon. À l'opposé, dans les formes dites courtes voire ultracourtes, qui sont celles le plus souvent retrouvées chez l'adulte, la zone aganglionnaire se localise à la partie basse du rectum, voire uniquement au niveau du sphincter anal. Cette anomalie est liée à l'arrêt de la migration des cellules dérivant des crêtes neurales et destinées à former l'innervation intrinsèque du tube digestif. Trois gènes

de susceptibilité ont été identifiés : le proto-oncogène RET, son ligand GDNF et le récepteur des endothélines.

Sur le plan physiopathologique, l'aganglionose entraîne une hypertonie permanente du muscle lisse intestinal dans le segment atteint, y compris dans le sphincter anal interne, responsable des symptômes cliniques. Lors de la manométrie anorectale, la maladie de Hirschsprung est caractérisée par la disparition du réflexe rectoanal inhibiteur. En conséquence, il apparaît alors une zone de sténose fonctionnelle, responsable d'une dilatation du segment d'amont, d'une hypertrophie de la musculature et rarement des lésions muqueuses du côlon d'amont. Entre ces deux zones, les examens radiologiques retrouvent souvent une zone intermédiaire dite en « entonnoir ».

L'incidence de la maladie est faible (0,9 pour 10 000 naissances), avec une nette prédominance masculine. Dans l'immense majorité des cas, la maladie se révèle à la naissance mais parfois son diagnostic est tardif. Ainsi, dans les formes du grand enfant et de l'adulte, le patient consulte le plus souvent pour une constipation majeure remontant à la période néonatale. Celle-ci a nécessité différents traitements laxatifs et souvent des lavements. De manière inexplicable, l'évolution est parfois entrecoupée de périodes d'amélioration ou, à l'inverse, il existe d'authentiques épisodes occlusifs parfois liés à un volvulus du sigmoïde. Ceci a pu conduire à réaliser une ou plusieurs laparotomies, voire une colectomie segmentaire ou totale<sup>[2]</sup>. Habituellement, le développement staturopondéral de ces grands enfants ou de ces adultes et l'état général sont normaux.

Outre la clinique, le diagnostic est évoqué sur le lavement baryté qui retrouve une disparité de calibre nette entre le rectum ou le rectosigmoïde et la distension colique d'amont prédominant sur le côlon gauche. Dans les formes dites ultracourtes, si seul le sphincter anal interne est atteint, la dilatation peut débuter dès le rectum. La manométrie anorectale permet de confirmer le diagnostic. Le tonus

sphinctérien est normal, voire augmenté, et le réflexe rectoanal inhibiteur déclenché par la distension rectale par un ballonnet est aboli. Cette anomalie est quasiment pathognomonique. Cependant, en cas de dilatation rectale importante dans les formes ultracourtes avec constitution d'un mégarectum, il est parfois nécessaire d'effectuer des distensions avec des volumes plus importants que d'habitude (jusqu'à 100 ou 150 mL) afin de stimuler la paroi rectale et d'être certain que le réflexe rectoanal inhibiteur est aboli. Le diagnostic est confirmé par biopsie par aspiration de la muqueuse et de la sous-muqueuse ou par une biopsie chirurgicale. Elle confirme l'absence de cellule ganglionnaire dans les plexus sous-muqueux par des colorations spécifiques et montre surtout la forte imprégnation de filets nerveux lors de l'étude histochemique de l'activité choline-estérase.

Le traitement est chirurgical. Il fait appel soit à la résection de toute la zone aganglionnaire avec abaissement coloanal, soit à l'abaissement rectorectal et transanal de Duhamel<sup>[7]</sup>. Cette intervention est préférée chez l'adulte car elle semble éviter les séquelles génitales et urinaires et car elle ne donne jamais de constipation résiduelle. Dans les formes ultracourtes de la maladie, une léiomyotomie rectale est parfois nécessaire.

### ● Mégarectum et mégacôlon idiopathiques

Un mégacôlon peut s'observer dans différentes causes de constipation en dehors de la maladie de Hirschsprung (*tableau I*). Si ces causes sont exclues, on parle alors de mégacôlon idiopathique. La proportion de mégarectum isolé ou associé à un mégacôlon varie selon les études<sup>[2, 4]</sup> mais les études anatomopathologiques sont rares. Une étude récente portant sur 24 patients ayant un mégarectum et six un mégacôlon semblerait montrer des différences marquées entre les deux groupes : un épaississement de la musculature muqueuse et de la musculature et une diminution de la densité des cellules nerveuses des plexus intramuraux seraient présents au cours du

**Tableau I. – Causes de mégacôlon chronique acquis.****Système nerveux périphérique et pathologie musculaire**

- Maladie de Chagas
- Ganglioneuromatoses :
  - primaire
  - maladie de Recklinghausen
  - phéochromocytome
- néoplasie endocrine multiple type 2
- Neuropathie végétative secondaire :
  - diabète
  - amylose
  - paranéoplasique
  - dysautonomie familiale
- Myopathie ou neuropathie viscérale (pseudo-obstruction intestinale idiopathique)
- Sclérodémie et autres collagénoses
- Amylose (atteinte musculaire)

**Système nerveux central**

- Dystrophie myotomique
- Maladie de Parkinson

**Maladies métaboliques**

- Hypothyroïdie
- Hypokaliémie chronique
- Porphyrrie

**Drogues**

- Toxicomanie aux morphiniques

**Idiopathique**

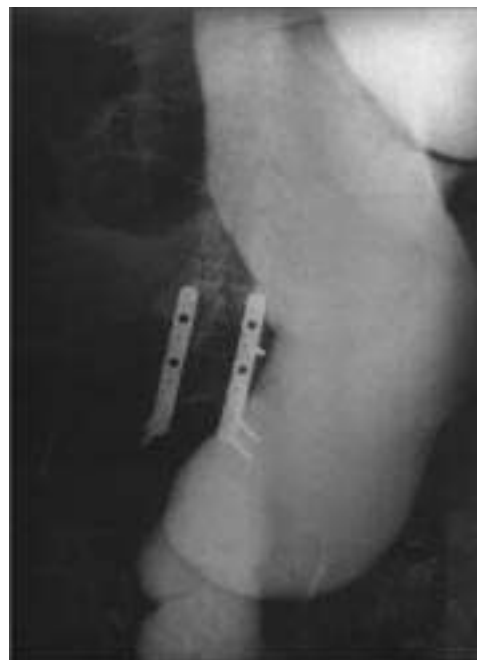
mégarectum, alors qu'au cours du mégacôlon il n'existerait aucune anomalie<sup>[5]</sup>. Cependant, l'association d'un mégacôlon avec des anomalies de la motricité œsophagienne<sup>[11]</sup> montre clairement l'existence de formes de passage avec la pseudo-obstruction intestinale chronique idiopathique.

Sur le plan clinique, le mégarectum est diagnostiqué plus précocement que le mégacôlon (âge médian : 20 ans versus 40 ans)<sup>[4]</sup>. Au cours du mégarectum, les patients sont symptomatiques dès l'enfance et, dans certains cas, le volvulus du sigmoïde peut être un mode de révélation. Les différents symptômes rapportés par les patients dans les deux formes cliniques sont donnés dans le tableau II. Sur le plan des explorations fonctionnelles, lors de la manométrie anorectale, il existe souvent une hypotonie de repos mais l'amplitude des contractions volontaires (explorant le sphincter anal externe) est habituellement normale. Dans tous les cas, il existe une diminution de la sensibilité rectale à la distension. Le réflexe rectoanal inhibiteur peut être absent chez les patients ayant un mégarectum, mais il faut prendre garde aux problèmes méthodologiques rencontrés également au cours de la maladie de Hirschsprung. Dans certains cas, une biopsie rectale profonde est réalisée pour éliminer une maladie de Hirschsprung ultracourte.

Le diagnostic repose sur la radiologie (fig 1) (en cas de lavement baryté il faut bien veiller à ce que la baryte s'évacue) et sur la coloscopie pour éliminer une autre cause (tableau I). Les formes frontières avec une pseudo-obstruction intestinale chronique idiopathique sont parfois floues. En cas d'indication chirurgicale, il est impératif de compléter l'exploration motrice par une manométrie œsophagienne et une manométrie intestinale.

**Tableau II. – Symptômes dans une série prospective de mégarectums et de mégacôlons idiopathiques (d'après Gattuso et al<sup>[5]</sup>).**

	Mégarectum (n = 22)	Mégacôlon (n = 6)
Incontinence fécale	22	0
Impaction fécale	22	0
Désimpaction manuelle préalable sous anesthésie	19	0
Douleurs abdominales	19	6
Distension abdominale	17	5
Nausées et/ou vomissements	4	1
Sensation d'exonération incomplète	16/18	3
Extraction des selles au doigt	1	1
Nocturie	3	0

**1** Distension majeure du sigmoïde sans mégarectum associé.

Le traitement varie selon l'étendue de l'atteinte. Au cours du mégarectum, dans la majorité des cas, un traitement laxatif au long cours souvent associé à des lavements itératifs est efficace. Chez les patients ayant un mégacôlon, différentes associations de laxatifs sont souvent proposées<sup>[4]</sup>. En pratique quotidienne, l'association de mucilages et de macrogols à fortes doses (deux à quatre fois les doses habituelles) donne souvent de bons résultats. Les prokinétiques actuellement sur le marché n'ont pas d'effet sur la motricité colique. Il est possible que les prostaglandines par voie orale, qui augmentent de manière significative les contractions coliques, aient une certaine efficacité dans cette situation (misoprostol : 200 à 400 µg, deux ou trois fois par jour, expérience personnelle). En cas de forme rebelle, on peut envisager un traitement chirurgical<sup>[10]</sup> bien que cette éventualité reste peu fréquente en France (cinq interventions réalisées sur une période de 10 ans dans notre centre) à la différence des équipes anglaises. En cas de mégacôlon isolé, il faut réaliser une colectomie avec anastomose iléorectale. Chez des patients ayant un mégarectum parfois associé avec un mégasigmoïde, il faut envisager une proctocolectomie segmentaire avec anastomose colorectale basse ou coloanale avec ou sans réservoir. Les atteintes diffuses relèvent

d'une proctocolectomie totale avec anastomose iléoanale après avoir éliminé une pseudo-obstruction intestinale chronique.

**MÉGACÔLON AIGU OU SYNDROME D'OGILVIE**

La dilatation aiguë du côlon sans obstacle mécanique ni lésion pariétale rectocolique, ce qui exclut par définition les colectasies au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales, est une forme de pseudo-obstruction aiguë limitée au côlon<sup>[2]</sup>. Il s'agit d'une urgence devant être prise en charge par une équipe spécialisée. Le mécanisme physiopathologique reste très flou. Sur le plan clinique, le syndrome d'Ogilvie touche préférentiellement les personnes âgées dans une situation instable, présentant des troubles métaboliques souvent multiples, ou relevant d'intervention chirurgicale, ou ayant une maladie neurologique évolutive ou une insuffisance cardiaque ou rénale à un stade avancé. Parfois, aucun facteur favorisante n'est retrouvé. Sur le plan clinique, il existe une distension abdominale majeure, diffuse, avec un arrêt des matières et des gaz très fréquent mais inconstant, car parfois il existe une débâcle diarrhéique. À l'examen, le ventre est tympanique, silencieux et, en l'absence de complication, il n'y a pas de signes péritonéaux. Rapidement, l'état général s'altère avec l'apparition d'une gêne respiratoire secondaire à la distension abdominale. Dans tous les cas, il est indispensable d'exclure un obstacle organique. Sur les clichés de l'abdomen sans préparation, il existe une distension gazeuse massive du côlon et en règle générale du rectum. Une rectosigmoïdoscopie ou un lavement aux hydrosolubles est pratiqué pour éliminer avec certitude un obstacle. Les conditions de réalisation de l'examen sont souvent médiocres chez ces patients fragiles ayant été préparés par voie basse.

Sur le plan thérapeutique, il s'agit d'une situation clinique à prendre en charge rapidement et de manière adaptée. Dans tous les cas, il faut traiter la cause associée dans la mesure du possible. L'alimentation orale est suspendue, une sonde d'aspiration gastrique mise en place et les désordres hydroélectrolytiques corrigés. Le lavement aux hydrosolubles réalisé à visée diagnostique possède en outre un effet thérapeutique car, grâce à son hypertonicité, il entraîne un effet évacuateur puissant et rapide sur le côlon. Il est souvent nécessaire de mettre en place une sonde de Faucher. Les différents traitements prokinétiques usuels sont peu efficaces en règle générale, à l'exception de la

néostigmine (2 mg par voie intraveineuse lente) administrée en l'absence d'antécédents cardiovasculaires et sous couvert d'un monitoring cardiaque<sup>[6]</sup>. Son efficacité rapide et sa très bonne tolérance en font le traitement de première intention. En l'absence d'amélioration clinique, si le diamètre cæcal est supérieur à 11 cm sur les clichés de l'abdomen sans préparation avec un risque de perforation cæcale élevé, il faut réaliser une

coloscopie d'exsufflation<sup>[6]</sup>. Cet examen est difficile et doit être réalisé par un personnel entraîné avec un minimum d'insufflation lors de la coloscopie. Il est indispensable de progresser au maximum, si possible au-delà de l'angle droit. Dans certains cas, un tube de décompression peut être laissé en place ; son efficacité est variable<sup>[9]</sup>. L'efficacité de la néostigmine par voie intraveineuse semble mettre en seconde intention la coloexsufflation. Au besoin,

il faut répéter le geste endoscopique. En cas d'échec de la coloscopie, une cœcostomie percutanée peut être réalisée. Dans tous les cas, l'apparition de fièvre ou d'une hyperleucocytose ou de signes péritonéaux doit imposer une laparotomie à la recherche d'une ischémie colique ou d'une perforation siégeant préférentiellement au niveau du cæcum. Le pronostic vital à court terme chez ces patients fragiles est réservé.

*Benoît Coffin : Praticien hospitalier,  
service de gastroentérologie, hôpital Louis-Mourier, 178, rue des Renouillers, 92701 Colombes cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : B Coffin. Mégacôlon de l'adulte : formes chroniques et aiguës.  
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0555, 2001, 3 p*

#### R É F É R E N C E S

[1] Basilisco G, Velio P, Bianchi PA. Oesophageal manometry in the evaluation of megacolon with onset in adult life. *Gut* 1997 ; 40 : 188-191

[2] Bharucha AE, Phillips SF. Megacolon: acute, toxic, and chronic. *Curr Treat Options Gastroenterol* 1999 ; 2 : 517-523

[3] Fu CG, Muto T, Masaki T, Nagawa H. Zonal adult Hirschsprung's disease. *Gut* 1996 ; 39 : 765-767

[4] Gattuso JM, Kamm MA. Clinical features of idiopathic megarectum and idiopathic megacolon. *Gut* 1997 ; 41 : 93-99

[5] Gattuso JM, Kamm MA, Talbot JC. Pathology of idiopathic megarectum and megacolon. *Gut* 1997 ; 41 : 252-257

[6] Jetmore AB, Timmcke AE, Gathright JB Jr, Hicks TC, Ray JE, Baker JW. Ogilvie's syndrome: colonoscopic decompression and analysis of predisposing factors. *Dis Colon Rectum* 1992 ; 35 : 1135-1142

[7] Kim CY, Park JG, Park KW, Park KJ, Cho MH, Kim WK. Adult Hirschsprung's disease. Results of the Duhamel's procedure. *Int J Colorectal Dis* 1995 ; 10 : 156-160

[8] Ponec RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 137-141

[9] Stephenson BM, Morgan AR, Salaman JR, Wheeler MH. Ogilvie's syndrome: a new approach to an old problem. *Dis Colon Rectum* 1995 ; 38 : 424-427

[10] Stewart J, Kumar D, Keighley MR. Results of anal or low rectal anastomosis and pouch construction for megarectum and megacolon. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 1051-1053



# POLYPOSES ET CANCERS COLORECTAUX FAMILIAUX

A PATIENTE

**L**es polyposes et les syndromes de cancer colorectal familiaux sont dus à des mutations germinales dont beaucoup ont été récemment découvertes. Les gènes responsables sont également souvent mutés dans les cancers colorectaux sporadiques. Le diagnostic repose principalement sur l'étude des antécédents familiaux et le type même des lésions observées. Le dépistage familial est considérablement facilité par les possibilités déjà grandes du diagnostic génétique, permettant de réduire aux sujets porteurs de la mutation les mesures de dépistage et de traitement prophylactique souvent contraignantes.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** cancers colorectaux, polypose adénomateuse familiale, syndrome de Peutz-Jeghers, polypose hamartomateuse, polypose juvénile, syndrome de Cowden, syndrome de Lynch, cancer colorectal héréditaire non polyposique.

## INTRODUCTION

La connaissance des polyposes et cancers coliques familiaux a considérablement progressé au cours des dix dernières années, permettant d'améliorer à la fois l'efficacité et l'acceptabilité du dépistage dans les familles atteintes, et la connaissance des cancers colorectaux « sporadiques ».

## POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE

Elle est responsable d'environ 1 % des cas de cancer colorectal.

### ● Génétique

La polypose adénomateuse familiale est une maladie héréditaire autosomique dominante liée à une mutation germinale du gène *adenomatosis polyposis coli* (*APC*), localisé sur le bras court du chromosome 21<sup>[5, 14]</sup>. Son incidence est évaluée à 1 pour 10 000 naissances environ, avec une pénétrance supérieure à 90 %. Le gène de 15 exons code pour une protéine de 2 843 acides aminés aux domaines fonctionnels multiples, impliqués dans la polymérisation et la liaison de nombreuses protéines intracellulaires (notamment la  $\beta$ -caténine, la  $\gamma$ -caténine, la glycogène synthétase kinase 3 $\beta$ , l'axine, la tubuline, etc.). La mutation est habituellement unique dans une famille donnée, et conduit à une protéine tronquée (ce qui explique l'utilisation d'un test diagnostique simple, détectant la protéine tronquée, efficace dans 80 % des cas). Le siège de la mutation sur la protéine APC détermine en partie le phénotype : sévérité de la polypose colique, présence ou non de lésions extracoliques. Le

taux de néomutations est estimé à 30 % des cas (où les parents du proposant ne sont pas porteurs de la mutation).

### ● Manifestations cliniques et diagnostic

Le diagnostic est habituellement porté chez un membre de la famille (proposant) à l'occasion de symptômes intestinaux (rectorragies, diarrhée, douleurs), ou plus rarement à l'occasion de manifestations extra-intestinales. Il existe alors souvent déjà un cancer. L'interrogatoire retrouve habituellement des antécédents de cancer du côlon juvénile transmis sur le mode dominant dans une des lignées parentales.

Le diagnostic est fait par la rectosigmoïdoscopie, complétée d'une coloscopie : il existe en effet de très nombreux polypes (plus de 100) répartis sur l'ensemble du côlon et du rectum, de taille variable, donnant typiquement un aspect en « tapis de haute laine ». L'examen histologique confirme la nature adénomateuse des polypes, et peut confirmer l'existence d'un ou plusieurs cancers. Des « polyposes atténuées » existent, où les adénomes sont moins nombreux et la cancérisation plus tardive (les mutations responsables siègent alors aux deux extrémités du gène *APC*).

Des manifestations extra-intestinales sont fréquentes et doivent pour certaines être systématiquement dépistées (*tableau I*). Leur présence (à l'exception des tumeurs cérébrales qui caractérisent le très rare syndrome de Turcot) définit le syndrome de Gardner.

L'évolution spontanée se fait inéluctablement vers la survenue d'un ou plusieurs cancers colorectaux, à un âge moyen de 39 ans.

### Diagnostic génétique et dépistage familial

À partir du sang (des lymphocytes) du malade, on réalise une extraction de l'acide désoxyribonucléique (ADN), puis un test de détection de la protéine APC tronquée, puis la recherche de la mutation par

**Tableau I. – Manifestations extracoliques de la polypose adénomateuse familiale.**

<i>Hypertrophie de l'épithélium pigmenté de la rétine</i>
<i>Ostéomes (notamment de la mâchoire inférieure), dents surnuméraires</i>
<i>Kystes épidermoïdes, kystes sébacés</i>
<i>Adénomes duodénaux (périampullaires) (et adénocarcinomes)</i>
<i>Polypes hyperplasiques gastriques fundiques</i>
<i>Lipomes</i>
<i>Cancers de la thyroïde (folliculaire ou papillaire)</i>
<i>Cancers de l'estomac</i>
<i>Cancers du pancréas</i>
<i>Hépatoblastome chez l'enfant</i>
<i>Tumeurs cérébrales (syndrome de Turcot)</i>
<i>Tumeurs desmoïdes (sur les cicatrices)</i>

séquençage<sup>[5]</sup>. De nouvelles méthodes permettent encore d'augmenter l'efficacité du diagnostic génétique<sup>[11, 01]</sup>. L'identification de la mutation responsable (80 % des cas) permet de la rechercher chez tous les membres de la famille, après une consultation de conseil génétique et une information appropriée<sup>[6]</sup>. Les sujets porteurs de la mutation doivent être examinés à partir de 10-12 ans et subir une rectosigmoïdoscopie. Si des adénomes sont présents, une proctocolectomie est faite, généralement après la fin de la croissance. Si on ne détecte pas d'adénome, l'examen doit être répété tous les 1-2 ans jusqu'à 40 ans, puis tous les 3-5 ans. Lorsque aucune mutation n'est détectable chez le proposant, on doit appliquer le dépistage endoscopique à toute la famille.

## ● Traitement

La colectomie totale avec anastomose iléorectale était l'intervention de référence, à condition de l'absence de cancer du rectum et de polypose rectale trop sévère. Le nombre de polypes rectaux diminue souvent après l'intervention. Elle nécessitait une surveillance régulière (tous les 6 à 12 mois) du moignon rectal, pour détruire les nouveaux polypes au fur et à mesure de leur apparition. Le risque de cancer du moignon rectal est estimé à 15 % 25 ans après la colectomie. Elle garde encore certaines indications<sup>[3]</sup>.

La proctocolectomie totale avec réservoir iléal en « J » est devenue l'intervention de référence. Elle nécessite souvent une iléostomie de protection transitoire, a plus de complications immédiates (occlusions, infections) et un résultat fonctionnel un peu moins bon que l'anastomose iléorectale (en moyenne cinq selles par jour, une selle nocturne, discrimination parfois imparfaite des gaz et des selles, suintement). Elle ne dispense pas de surveillance endoscopique car le réservoir iléal peut être le siège du développement d'adénomes et, surtout si l'anastomose a été mécanique, il peut persister un peu de muqueuse rectale.

Une surveillance annuelle est nécessaire chez ces patients : clinique, pour recueillir tôt les premières manifestations d'une maladie éventuellement curable (tumeur desmoïde, tumeur de la thyroïde, etc) et endoscopique (réservoir iléal ou moignon rectal, duodéno-scopie, examen endoscopique et biopsies systématiques de la papille au moyen d'un endoscope à vision latérale), bien que le risque cumulatif d'adénocarcinome duodénal sur la vie entière ne soit « que » de 4 %<sup>[2, 16]</sup>.

Des anti-inflammatoires non stéroïdiens (sulindac, et plus récemment celecoxib) diminuent le nombre et le taux d'apparition des polypes. Leur efficacité est insuffisante pour éviter la colectomie. Ils sont peut-être utiles comme adjuvants au traitement endoscopique en cas de conservation rectale.

## POLYPOSES HAMARTOMATEUSES

### ● Syndrome de Peutz-Jeghers

Transmis sur le mode autosomique dominant et lié à une mutation germinale sur le gène sérine thréonine kinase 11 (*STK11*) situé sur le chromosome 19, il associe une pigmentation cutanéomuqueuse et une polypose gastro-intestinale. Dès la petite enfance, les sujets atteints ont des taches pigmentées (des dépôts de mélanine) sur la muqueuse buccale, autour du nez, des lèvres, sur les mains, les pieds, parfois dans les régions génitales et périanales. Ces taches disparaissent vers la puberté (sauf celles de la muqueuse buccale).

Les polypes atteignent préférentiellement l'intestin grêle, mais aussi l'estomac et le côlon, et ont une structure d'hamartomes (une architecture anormale faite de composants normaux du tissu, avec des fibres musculaires lisses dans la muqueuse) caractéristiques. Ils peuvent se révéler par des hémorragies digestives, une anémie microcytaire, une occlusion intestinale par invagination. Des tumeurs gonadiques (kystes de l'ovaire, tumeurs des cordons sexuels et des cellules de Sertoli) sont également fréquentes. Il existe une augmentation de la fréquence de divers cancers, le risque total de

**Tableau II. – Surveillance dans le syndrome de Peutz-Jeghers (protocole du registre des polyposes du St Mark's Hospital, d'après Spiegelman et al<sup>[15]</sup>).**

Examen clinique annuel
Numération globulaire annuelle
Échographie pelvienne ou testiculaire annuelle
Endoscopie digestive haute et coloscopie bisannuelles
Transit du grêle tous les 2 ans (moins souvent si deux examens successifs sont normaux)
Mammographie à 25, 30, 35, 38 ans puis tous les 2 ans jusqu'à 50 ans, puis annuelle
Examen gynécologique et frottis cervicovaginaux tous les 3 ans
Laparotomie avec entéroscopie recommandée pour les polypes grêliques de plus de 1,5 cm, ou en cas de douleurs abdominales associées à des polypes

cancer étant multiplié par 15, l'âge médian de 40 ans, le risque de cancer à 65 ans estimé à 93 %, les principaux cancers étant ceux du sein (environ 50 %), du côlon (environ 40 %), du pancréas (environ 35 %), de l'estomac (environ 30 %) et de l'ovaire (environ 20 %)<sup>[8]</sup>.

Le traitement comporte l'exérèse endoscopique, chirurgicale ou combinée des polypes, et une surveillance régulière (tableau II).

Le diagnostic génétique est proposé aux malades et à leurs parents. La mutation est acquise dans 30 % des cas environ.

### ● Polypose juvénile

Il s'agit d'une maladie rare transmise sur le mode autosomique dominant dont trois variantes (colique, gastrique, gastro-intestinale) ont été décrites. Il s'agit d'un syndrome relevant d'anomalies géniques distinctes (mutations du gène *PTEN*, situé sur le chromosome 10, du gène *DPC4* [ou *SMAD4*] situé sur le chromosome 18 et probablement d'autres gènes)<sup>[17]</sup>. Les polypes sont des polypes juvéniles (des hamartomes recouverts d'une muqueuse normale, avec un stroma abondant mais dépourvu de fibres musculaires). Il existe une augmentation du risque de cancer du côlon, de l'intestin grêle et de l'estomac. La maladie peut se révéler par une hémorragie digestive, une anémie microcytaire, des occlusions par invagination.

### ● Syndrome de Cowden

Il s'agit d'une maladie rare transmise sur le mode autosomique dominant, liée à une mutation germinale du gène *PTEN* situé sur le chromosome 10, caractérisée par des hamartomes multiples de toute origine. Les lésions cutanéomuqueuses sont caractéristiques : trichilemmomes du visage, kératose palmoplantaire, papillomes buccaux, et peuvent être associées à d'autres lésions (lipomes, kystes de l'ovaire, léiomyomes utérins, anomalies squelettiques). Les polypes gastro-intestinaux (de type juvénile) sont fréquents, mais le risque de cancer colique est faible. En revanche, il existe des lésions fibrokystiques mammaires et un risque élevé de cancer du sein, ainsi que des goitres multinodulaires et des cancers thyroïdiens, utérins et cutanés.

**Tableau III. – Cancers extracoliques dans le syndrome de cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC) (par ordre de fréquence décroissante).**

Cancer de l'endomètre
Cancer de l'estomac
Cancer des voies urinaires
Cancer des voies biliaires et du pancréas
Cancer du sein
Cancer de l'intestin grêle
Cancer de l'ovaire
Tumeurs cutanées (adénomes et adénocarcinomes sébacés, kératoacanthomes du syndrome de Muir-Torre)
Tumeurs cérébrales (glioblastomes)

**Tableau IV. – Critères d'Amsterdam pour le diagnostic du syndrome de cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC) ou syndrome de Lynch dans une famille (les trois sont nécessaires).**

1	Trois parents atteints, deux étant liés au premier degré au troisième
2	Au moins deux générations atteintes
3	Au moins un cas de cancer avant 50 ans

## CANCERS COLORECTAUX FAMILIAUX SANS POLYPOSE

### ● Syndrome de cancer colorectal héréditaire non polyposique ou syndrome de Lynch<sup>[12, 13]</sup>

Le syndrome de cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC) est une maladie autosomique dominante à forte pénétrance (80 % des sujets atteints développent un cancer colorectal), due à une mutation germinale des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (six sont connus, dont les principaux sont *hMLH1* et *hMSH2*). Ces mutations sont responsables de l'accumulation de séquences répétitives, assez faciles à détecter sur des gènes microsatellites, et désignées sous le nom de phénotype RER<sup>+</sup> (pour erreurs répétées de réplication) ou MSI<sup>+</sup> (pour instabilité microsatellite). Le syndrome HNPCC est responsable de 2 à 5 % des cancers du côlon.

Le cancer du côlon naît d'adénomes peu nombreux (moins de cinq), souvent plans, et peut-être aussi de muqueuse non adénomateuse. Les cancers siègent plus souvent à droite, sont fréquemment de type colloïde muqueux ou peu différencié, sont plus souvent multiples avec un risque plus élevé de cancer métachrone après une première exérèse que les cancers sporadiques. Ils surviennent à un âge plus jeune (45 ans en moyenne) et ont, à stade égal, un meilleur pronostic que les cancers sporadiques. D'autres cancers sont anormalement fréquents dans les familles atteintes (tableau III). Les « critères d'Amsterdam » (tableau IV) permettent un diagnostic de certitude (spécificité parfaite) mais ont une sensibilité insuffisante.

### Diagnostic génétique et dépistage familial

Un diagnostic génétique doit être proposé lorsque les critères d'Amsterdam sont réunis. Lorsqu'ils sont incomplets mais qu'existent une ou plusieurs des autres caractéristiques du syndrome, il est raisonnable de rechercher d'abord, sur un fragment de tumeur, l'existence d'erreurs de réplication de l'ADN (ou par immunohistochimie l'absence d'expression au sein du tissu tumoral des produits des deux principaux gènes mutés) puis de ne rechercher la mutation causale que si cette anomalie (phénotype RER<sup>+</sup> ou MSI<sup>+</sup>) est présente.

Le conseil génétique n'est pas simple, notamment parce que la mutation responsable n'est pas toujours identifiée (30 % des cas où les critères d'Amsterdam sont au complet) et que certaines mutations ont une pathogénicité discutable.

Chez les personnes porteuses de la mutation, ou chez tous les membres de la famille si on n'a pas trouvé de mutation ou une mutation de pathogénicité douteuse, une coloscopie doit être faite à partir de l'âge de 25 ans (ou 5 ans avant l'âge du plus jeune cas de cancer de la famille s'il avait moins de 25 ans), puis répétée tous les 2 ans. Cette

politique prévient efficacement le cancer colorectal et réduit la mortalité<sup>[9]</sup>.

Le dépistage des lésions extracoliques n'est pas l'objet de consensus<sup>[4]</sup> : un examen gynécologique complété d'une échographie endovaginale et d'un frottis aspiratif est raisonnable tous les ans à partir de 30 ans, une gastroscopie avec biopsies en cas de cancer gastrique dans la famille (suivie d'éradication en cas d'infection à *Helicobacter pylori*), une cytologie urinaire régulière, et des investigations appropriées rapides en cas de symptômes d'appel.

### Traitement

En cas de cancer colique, la colectomie totale avec anastomose iléorectale est le meilleur moyen de prévenir les cancers métachrones. Le moignon rectal doit être surveillé (le risque de survenue d'un cancer est de l'ordre de 10 % à 15 ans). Chez les femmes, une hystérectomie totale avec ovariectomie bilatérale prophylactique peut être faite en même temps que la colectomie si aucune grossesse supplémentaire n'est envisagée.

En cas d'adénomes, le même traitement est l'option la plus sûre. En cas de refus, la surveillance coloscopique doit être fréquente (1-2 ans) et très attentive (adénomes plans).

Des essais de chimioprévention utilisant des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont en cours.

### ● Cancer colorectal familial chez les juifs ashkénazes

Une prédisposition familiale (doublement du risque) au cancer colorectal a été récemment décrite chez des juifs ashkénazes et yéménites, et rattachée à une mutation du gène *APC (I1307K)* favorisant elle-même l'apparition de mutations inactivantes sur le même gène. Elle est retrouvée chez environ 5 % des témoins et 15 % des malades. Le cancer apparaît à un âge assez tardif, identique à celui du cancer sporadique, siège plus souvent à droite, est bien différencié, mais ne semble pas d'un pronostic différent<sup>[6, 11]</sup>.

#### Associations de malades :

- ✓ **APTEPF. Association pour la prévention, le traitement et l'étude des polyposes familiales.**  
[aptepf.free.fr](mailto:aptepf.free.fr)
- ✓ **HNPCC France.**  
[hnpcc.France@free.fr](mailto:hnpcc.France@free.fr)

Alexandre Pariente : Praticien hospitalier, ancien chef de clinique-assistant, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier universitaire de Pau, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Polyposes et cancers colorectaux familiaux. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0521, 2002, 3 p*

## R É F É R E N C E S

[1] Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, Lindor NM, McDonnell SK, Burgart LJ et al. Increased risk of cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 896-899

[2] Buecher B, Lehur PA. La polypose duodénale dans la polypose adénomateuse familiale : quels risques, quelle prise en charge ? *Gastroentérol Clin Biol* 1997 ; 21 : 967-977

[3] Bülow C, Vasen H, Järvinen H, Blörk J, Bisgaard L, Bülow S. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1454-1460

[4] Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. I. Hereditary nonpolyposis colon cancer. *JAMA* 1997 ; 277 : 915-919

[5] Chung DC. The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 854-865

[6] Drucker L, Shpilberg O, Neumann A, Shapira J, Stackiewicz R, Beyth Y et al. Adenomatous polyposis coli I1307K mutation in Jewish patients with different ethnicity. Prevalence and phenotype. *Cancer* 2000 ; 88 : 755-760

[7] Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, Luce MC, Hyland LM, Bacon JA et al. The use and interpretation of commercial gene *APC* gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 823-827

[8] Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers's syndrome. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 1447-1453

[9] Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomäki P et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 969-971

[10] Laken SJ, Papadopoulos N, Petersen GM, Gruber SB, Hamilton SR, Giardiello FM et al. Analysis of masked mutations in familial adenomatous polyposis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 2322-2326

[11] Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, Oddoux C, Oster H, Giardiello FM et al. Familial colorectal cancer in ashkenazim due to a hypermutable tract in *APC*. *Nat Genet* 1997 ; 17 : 79-83

[12] Lynch HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch's syndrome). An updated review. *Cancer* 1996 ; 78 : 1149-1167

[13] Lynch PM. Clinical challenges in management of familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1999 ; 86 : 2533-2539

[14] Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1694-1701

[15] Spigelman AD, Arese P, Phillips RK. Polyposis: the Peutz-Jeghers's syndrome. *Br J Surg* 1995 ; 82 : 1131-1134

[16] Vasen HF, Bülow S, Myrholm T, Mathus-Vliegen L, Griffioen G, Buskens E et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997 ; 40 : 716-719

[17] Woodford-Richens K, Bevan S, Churchman M, Dowling B, Jones D, Norbury CG et al. Analysis of genetic and phenotypic heterogeneity in juvenile polyposis. *Gut* 2000 ; 46 : 656-660

# PSEUDO-OBSTRUCTION INTESTINALE CHRONIQUE, DIVERTICULES DU GRÊLE ET COLONISATION BACTÉRIENNE CHRONIQUE DU GRÊLE

A ATTAR

**L**a pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC), la diverticulose du grêle et la colonisation bactérienne chronique du grêle (CBCG) ont en commun une stase du contenu digestif et des anomalies de la motricité intestinale. La POIC est caractérisée par le ralentissement, voire l'arrêt du transit intestinal du fait d'une diminution ou disparition de la motricité digestive. Le diverticule est une « hernie » de la muqueuse et de la séreuse au travers de la musculature avec stagnation du contenu grélique à son niveau. Il peut entraîner une CBCG et des anomalies motrices pouvant exceptionnellement se présenter comme une POIC. La CBCG est définie par une prolifération bactérienne intestinale excessive, au-delà de  $10^5$  bactéries par mL de liquide intestinal et survient précisément en cas de stagnation ou de ralentissement du flux de celui-ci. Ce n'est qu'en cas de symptômes ou d'anomalies biologiques qu'elle doit être traitée, soit par suppression de la maladie entraînant la stase digestive si c'est possible, soit par une antibiothérapie orale, le plus souvent cyclique.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** diverticules du grêle, pseudo-obstruction intestinale chronique, colonisation bactérienne chronique du grêle, motricité intestinale, prokinétiques, antibiotiques, nutrition parentérale.

## INTRODUCTION

Les dénominateurs communs entre pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC), diverticulose du grêle et colonisation bactérienne chronique du grêle (CBCG) sont la stase digestive et les anomalies de la motricité intestinale. En effet, la POIC est caractérisée par le ralentissement, voire l'arrêt du transit intestinal du fait d'une diminution ou disparition de la motricité digestive tandis que le diverticule est par définition une « enclave » digestive à l'écart du flux intestinal avec stagnation du contenu grélique à son niveau. La CBCG est définie par la prolifération bactérienne intestinale au-delà de  $10^5$  bactéries par mL de liquide intestinal et survient précisément en cas de stagnation ou de ralentissement du flux de celui-ci.

## PSEUDO-OBSTRUCTION INTESTINALE CHRONIQUE

Le terme de POIC désigne une situation clinique d'occlusion intestinale chronique sans que l'on puisse mettre en évidence aucun obstacle digestif (tumeur, sténose...) et entraînant une diminution ou une absence de motricité intestinale à tout ou partie du tractus digestif. Tous les acteurs de la motricité intestinale peuvent être impliqués, de l'innervation intrinsèque de l'intestin (plexus entériques) aux tissus musculaires lisses ou striés des différentes couches de la paroi et jusqu'au système nerveux extradigestif. Schématiquement, on distingue des formes myogènes et des formes neurogènes en fonction du tissu principalement atteint.

### ● Clinique

Cliniquement, il s'agit principalement d'un syndrome occlusif chronique associant nausées, vomissements, météorisme et arrêt du transit, permanent ou transitoire<sup>[5]</sup>. Cependant, une diarrhée peut survenir de façon continue ou intermittente, hydroélectrolytique ou stéatorrhéique car liée à une CBCG favorisée par la stase digestive. Un amaigrissement et des signes propres à la maladie causale responsable de POIC secondaire quand elle existe doivent être recherchés. Les patients atteints sont très fréquemment opérés (à tort notamment) lors des premiers épisodes d'occlusion clinique.

### ● Examens complémentaires

Les causes de POIC sont multiples et pas toujours faciles à identifier (tableau I). Les examens complémentaires ont pour but d'évaluer à la fois l'étendue de l'atteinte motrice et son origine primitive ou secondaire. Des tests permettent également d'évaluer l'importance de la dénutrition (hémogramme, albuminémie, transthyrétine, cholestérolémie, calcémie, magnésémie, folates, vitamine B<sub>12</sub>, stéatorrhée...). Le test respiratoire après ingestion de glucose permet de confirmer une éventuelle CBCG (cf infra).

### ● Imagerie

Le bilan de l'étendue des lésions et leur sévérité fait appel à la radiologie. L'abdomen sans préparation (fig 1) montre une distension digestive plus ou moins étendue le long du tube digestif avec présence de niveaux hydroaériques et permet d'avoir une idée de la topographie de l'atteinte qui peut prédominer sur le grêle ou le côlon. Le transit

**Tableau I. – Causes de pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC).**

#### POIC primitives

- Myopathies viscérales familiales ou sporadiques
- Neuropathies viscérales familiales ou sporadiques

#### POIC secondaires

- Myogènes prédominantes ou exclusives
- Dystrophie myotonique
- Maladies systémiques : sclérodémie systémique, lupus érythémateux disséminé, dermatomyosite
- Cytopathies mitochondriales
- Infiltration digestive : amylose primitive ou secondaire, lymphomes du grêle
- Entéropathies radiques
- Neurogènes prédominantes ou exclusives
- Syndrome anti-Hu, paranéoplasique ou non
- POLIP syndrome (pour polyneuropathy, ophthalmoplegia, leukoencephalopathy and intestinal pseudo-obstruction également dénommé MN-GIE pour mitochondrial neuro-gastro-intestinal encephalomyopathy)
- Neurofibromatoses
- Dysautonomies primitives
- Maladie de Parkinson
- Mixtes et autres causes
- Diverticulose du grêle
- Pharmacologiques (vincristine, clonidine, opiacés, anticalciques, tricycliques)
- Maladies endocriniennes (hypothyroïdie, hypoparathyroïdie, phéochromocytome, diabète)

baryté du grêle, réalisé si possible à distance de l'épisode occlusif, s'il n'est pas permanent, renseigne non seulement sur la longueur de grêle distendu, mais également, du fait de la stase intestinale, sur un



1 Abdomen sans préparation de pseudo-obstruction intestinale chronique.



2 Scanner de pseudo-obstruction intestinale chronique.

megaoesophage ou une dilatation gastrique associée. L'existence d'une zone d'intestin dilaté puis non dilaté ou plat est en faveur d'une obstruction mécanique et doit faire remettre en cause le diagnostic de POIC. Il est cependant parfois difficile d'éliminer une sténose digestive et le recours à la tomodynamométrie est utile. En cas de POIC, les anses intestinales et/ou le côlon sont spontanément distendus par le liquide de stase intestinal et les clichés ressemblent à ceux d'un entéroscanner où le tube digestif est perfusé à haut débit avec de l'eau pour bien dégager les parois intestinales (fig 2).

### ● Bilan à visée étiologique et diagnostic différentiel

Les examens complémentaires sériques sont demandés en fonction de l'orientation clinique dans les POIC d'allure secondaire (anticorps anti-Hu de type immunoglobulines [Ig]G dirigés contre les plexus myentériques dans les syndromes paranéoplasiques, anticorps antinucléaires...). L'endoscopie digestive est souvent réalisée pour éliminer un obstacle. Hormis dans l'amylose, les lésions siègent au niveau des couches musculaires et des plexus myentériques de la paroi, non accessibles à la pince à biopsie. C'est donc le plus souvent la biopsie chirurgicale cunéiforme transpariétale réalisée au moment d'une laparotomie finalement blanche qui permet le diagnostic histologique. Un électromyogramme de détection et de stimulation

peut être réalisé si l'on suspecte une atteinte neurogène diffuse. Des examens urologiques et, dans certains cas, des explorations du rythme cardiaque peuvent être effectués si l'on suspecte une atteinte neurogène ou myogène extradiigestive.

### ● Manométrie

Les explorations manométriques montrent les anomalies motrices, pas tant au niveau de l'oesophage où le meilleur signe est la baisse de tonus du sphincter inférieur de l'oesophage (SIO), non spécifique, que la disparition du complexe moteur migrant (CMM) et notamment de sa phase III lors de la manométrie du grêle. Ce complexe correspond à la succession de trois séquences chez le sujet à jeun : une longue période d'inactivité totale du grêle (phase I, environ 75 minutes), une période plus courte d'activité motrice désordonnée (phase II, environ 15 minutes) puis une phase de contraction intestinale rapide (phase III, environ 5 minutes). Les anomalies motrices peuvent siéger à tous les niveaux du tube digestif, de l'oesophage à l'anus. Néanmoins, la manométrie intestinale est un examen de réalisation complexe, long et pénible, particulièrement chez les patients ayant une POIC du fait de la difficulté de faire progresser la sonde au-delà de l'estomac. Selon les anomalies observées, il est possible de suspecter l'origine neurogène ou myogène de l'atteinte. Au cours des formes neurogènes, les ondes de contractions sont d'amplitude normale, voire élevée, mais leur propagation est anormale. Dans les formes myogènes, la propagation des contractions est normale, alors que leur amplitude est très faible ; à l'extrême, elles sont absentes et le CMM n'est pas identifié<sup>[8]</sup>. Le côlon est très difficile à enregistrer et la manométrie anorectale renseigne sur des anomalies instantanées et peu spécifiques (hypotonie sphinctérienne et anomalies du réflexe rectoanal inhibiteur).

### ● Traitement

Le traitement associe des mesures non spécifiques (correction des déficits nutritionnels ou assistance nutritive) et spécifiques en cas de POIC secondaire. Le plus souvent, le traitement étiologique est difficile, soit parce que la POIC est d'origine primitive ou inconnue, soit parce que le traitement est difficile ou impossible à mettre en oeuvre (sclérodémie systémique, amylose, diabète avec dysautonomie...). Dans les formes les moins importantes, une simple correction des déficits vitaminiques ou caloriques peut suffire. Le plus fréquemment, une assistance nutritive par alimentation entérale ou plus souvent parentérale est requise, associée à des traitements stimulant la motricité intestinale (prokinétiques). Parmi eux, le cisapride n'est plus qu'exceptionnellement utilisable depuis 2000 (arythmies cardiaques) et l'érythromycine à faible dose n'est active que sur la motricité antropylorique<sup>[11]</sup>. L'océtrotide à faible dose est ainsi très fréquemment utilisé avec des résultats validés dans certaines indications<sup>[8]</sup>.

## DIVERTICULOSE DU GRÊLE

La diverticulose jéuno-iléale diffuse est une entité rare touchant essentiellement le sujet âgé. La

fréquence des diverticules jéuno-iléaux varie de 0,6 à 4,5 % dans les séries autopsiques et de 0,42 à 1,9 % dans les séries radiologiques. Il n'est pas rapporté de terrain prédisposant. Le siège est préférentiellement jéunal, puisque dans l'une des plus grandes séries<sup>[10]</sup>, les diverticules siègeaient au niveau du jéjunum proximal dans 70 % des cas et au niveau de l'iléon seul dans 5 % des cas. Ils sont multiples dans 80 % des cas et il n'est pas rare qu'ils soient associés à des diverticules duodénaux. Ces diverticules sont classiquement considérés comme de faux diverticules, ne comportant qu'une tunique muqueuse et séreuse et siègeant préférentiellement sur le bord mésentérique. Il convient de les différencier des vrais diverticules comportant une couche muqueuse, musculuse et séreuse et pouvant siéger sur l'un ou l'autre bord intestinal.

### ● Physiopathologie

La physiopathologie des diverticules jéuno-iléaux n'est pas univoque et rend compte probablement d'entités différentes. La prédominance du siège jéunal des diverticules de l'intestin grêle relatée dans les différentes séries est liée à leur étiologie (pulsion) ; elle serait due au plus grand calibre des vasa recta entraînant une augmentation du nombre de zones de faiblesse de la paroi. À côté de cette pathogénie mécanique, plusieurs courtes séries ont mis en évidence des anomalies histologiques des tuniques, en particulier de la musculuse de l'intestin grêle où siègent les diverticules. Dans certains cas, il s'agissait d'atteintes spécifiques comme dans l'amylose intestinale avec présence de dépôts amyloïdes au niveau de la musculature muqueuse et de la musculuse, ou encore de dépôts glycolipidiques consécutifs au déficit en une enzyme lysosomiale (alphagalactosidase A) générant une surcharge des neurones et des axones des plexus myentériques, générateurs de troubles moteurs chroniques. En dehors de ces maladies métaboliques à localisation intestinale, des troubles moteurs intestinaux ont été décrits chez des patients porteurs de diverticules jéuno-iléaux. Ceux-ci étaient idiopathiques et caractérisés par une diminution du nombre de phases 3 du CMM. L'analyse histologique de l'intestin retrouve parfois des anomalies du tissu musculaire lisse digestif et/ou des plexus myentériques et certaines lésions histologiques s'apparentent à la sclérodémie. L'étude de la motricité digestive chez ces patients révèle diverses anomalies : diminution ou absence de la phase 3 du CMM, survenue de rythmes minute durant plus de 80 % de la phase 2 du CMM. Ces troubles moteurs, myogènes ou neurogènes, réalisant à l'extrême un tableau de POIC, sont parfois familiaux<sup>[11]</sup> ou s'intègrent dans un tableau de cytopathie mitochondriale.

### ● Diagnostic

Les symptômes cliniques reliés à la diverticulose intestinale sont rares. Ils sont le résultat de la CBCG ou de complications volontiers chirurgicales. Près de 40 % des cas de diverticules jéuno-iléaux sont découverts fortuitement au transit du grêle<sup>[10]</sup>. Il s'agit d'images rondes se projetant sur ou à coté des anses grêles et correspondant aux diverticules remplis de baryte. La tomodynamométrie est également utile, avec ou sans ingestion barytée, montrant les sacs diverticulaires appendus au grêle. Le nombre peut être extrêmement variable, se comptant en unité ou dizaine. Un tableau de

malabsorption associé à une diarrhée chronique par CBCG n'est pas rare et constituait le syndrome révélateur dans 45 des 112 cas de la série de la Mayo Clinic<sup>[10]</sup>. Seulement 12 à 20 % des cas se révèlent par une complication à type d'occlusion, de perforation<sup>[6, 7]</sup>, de volvulus, d'occlusion consécutive à la migration d'un entérolithe ou d'hémorragie<sup>[10]</sup>. Enfin, une diverticulose jéjunale peut être révélée par une pneumatose kystique habituellement bénigne. L'évolution et le pronostic d'une forme asymptomatique découverte fortuitement sont le plus souvent sans complication dans près de 85 %<sup>[10]</sup>.

Un tableau de POIC est possible mais est rarement aussi grave que dans la POIC constituée primitive où l'alimentation orale est très limitée (cf supra). Un syndrome de Raynaud est observé de façon un peu plus fréquente (5 %) par rapport à la population générale et une authentique sclérodémie a été décrite chez près de 3 % des patients ayant des diverticules intestinaux. Le caractère primitif ou secondaire (notamment à la CBCG) des anomalies motrices reste débattu.

### ● Traitement

Le traitement ne s'adresse qu'aux formes symptomatiques. Le traitement médical se résume bien souvent à celui de la CBCG et nécessite une antibiothérapie (cf infra). Dans ce cas néanmoins, le traitement chirurgical doit être proposé si le sacrifice intestinal est limité car il a l'avantage de supprimer la zone de stase et donc le recours aux antibiotiques. Dans les formes compliquées nécessitant une intervention, la mortalité postopératoire varie de 10 à 21 %<sup>[3, 10]</sup>.

## COLONISATION BACTÉRIENNE CHRONIQUE DU GRÊLE

La partie proximale de l'intestin grêle humain normal contient généralement moins de 10<sup>3</sup> bactéries/mL de contenu, principalement des bactéries aérobies-anaérobies facultatives, jusqu'à 10<sup>7</sup> à 10<sup>8</sup> au niveau de l'iléon terminal et 10<sup>10</sup> à 10<sup>11</sup> dans le côlon, quasi exclusivement composé d'anaérobies strictes. Le syndrome de CBCG, anciennement dénommé pullulation microbienne, est caractérisé par la présence dans le grêle proximal d'une population bactérienne résidente à une concentration supérieure à 10<sup>5</sup> bactéries/mL, associée à une diarrhée chronique et/ou à un syndrome de malabsorption. La composition de cette population bactérienne est originale car différente de celle des flores oropharyngée et colique normales. Le seul critère bactériologique ne suffit pas pour porter le diagnostic de syndrome de colonisation bactérienne. En effet, la présence de bactéries à des concentrations anormalement élevées dans le grêle proximal a été rapportée chez le sujet âgé, en cas d'achlorhydrie gastrique ou de déficit immunitaire sans qu'il ne s'y associe de diarrhée ou de manifestations clinicobiologiques en rapport avec un syndrome de malabsorption. Il convient donc de différencier CBCG et syndrome de CBCG.

### ● Physiopathologie

Le principal facteur favorisant la survenue d'une colonisation bactérienne est la stase du chyme intestinal. Le plus souvent, le ralentissement du

### Tableau II. – Principales conditions associées à la survenue d'une colonisation bactérienne chronique du grêle.

#### Stase intestinale

##### Anatomique

- Anse afférente après gastrectomie partielle (montage de type Finsterer principalement)
- Anse borgne ou provoquant une recirculation du contenu intestinal après montage chirurgical
- Diverticulose du grêle
- Obstruction (sténose inflammatoire, néoplasique, radique...)

##### Motrice

- Pseudo-obstruction intestinale primitive
- Pseudo-obstruction intestinale secondaire (sclérodémie, diabète, dysautonomie, amylose)
- Communication anormale entre les parties proximales et distales du tube digestif
  - Fistule gastrocolique ou grêlocolique
  - Résection de la valve iléocœcale, reflux colo-grélique

#### Divers

- Hypo- ou achlorhydrie gastrique (gastrectomie, atrophie fundique, traitement antisécrétoire acide...)
- Déficits immunitaires ; sida, hypo- $\gamma$ -globulinémie commune variable, déficit sélectif en IgA
- Cirrhose

Sida : syndrome de l'immunodéficience acquise ; Ig : immunoglobulines.

contenu digestif est limité à un segment intestinal ; c'est le cas des montages chirurgicaux avec anse borgne, des sténoses et des diverticules du grêle. Plus rarement, le ralentissement est diffus, généralement en rapport avec une POIC. Les causes les plus fréquentes de colonisation bactérienne sont indiquées dans le tableau II.

L'existence d'anomalies de la motricité digestive au cours de la CBCG a été évoquée. Le rôle physiologique principal du CMM, et notamment de sa phase 3, serait d'éviter la stagnation des bactéries dans l'intestin grêle. Au niveau de l'iléon terminal normal, la production d'acides gras volatils par la fermentation des bactéries anaérobies entraîne l'apparition de contractions de fortes amplitudes rapidement propagées et hautement propulsives, facilitant ainsi la vidange intestinale. À l'inverse, chez des patients ayant une CBCG, plusieurs travaux ont montré des anomalies de la motricité de l'intestin grêle proximal : diminution d'intensité des phases 2 et 3 du CMM et parfois disparition des phases 3. Des études chez l'animal axénique suggèrent que ces anomalies motrices sont primitives et non induites par la CBCG.

La fréquence de ce syndrome est mal connue et probablement sous-évaluée en raison de l'association, chez les patients atteints, de plusieurs causes potentiellement responsables d'une diarrhée et/ou d'un syndrome de malabsorption<sup>[9]</sup>. En fonction de la condition favorisante, du site de la colonisation bactérienne, probablement de la durée de son évolution, du degré de contamination et du type de bactéries contaminantes, les conséquences cliniques sont variables. En effet, la présence de bactéries dans le grêle proximal peut être sans conséquence. Inversement, elle peut être responsable d'un syndrome clinicobiologique révélé de deux façons : soit il s'agit de l'apparition d'une diarrhée ou d'un syndrome de malabsorption chez un malade jusque-là sans symptômes (cas de la diverticulose du grêle), soit il existe déjà des

symptômes digestifs et/ou un syndrome de malabsorption en rapport avec l'affection causale. Dans ce cas, il convient de penser à la CBCG en cas d'aggravation de la diarrhée, d'apparition ou d'aggravation d'un syndrome de malabsorption.

La diarrhée peut être associée à une stéatorrhée (par déconjugaison des acides biliaires, lésions de l'épithélium intestinal) ou être hydroélectrolytique (effet sécrétoire des acides biliaires déconjugés et des acides gras à longue chaîne hydroxylés, effet moteur des acides gras à courte chaîne). Le syndrome de malabsorption est d'intensité variable, de même que l'amaigrissement : syndrome anémique (anémie macrocytaire mégalo-blastique par consommation bactérienne de la vitamine B<sub>12</sub>, plus rarement microcytaire ou mixte), neurologique (comparable à celui de l'anémie de Biermer), hémorragique (par baisse du taux de prothrombine), osseux (douleurs osseuses, ostéomalacie), tétanie, œdémateux (hypoprotidémie).

### ● Diagnostic

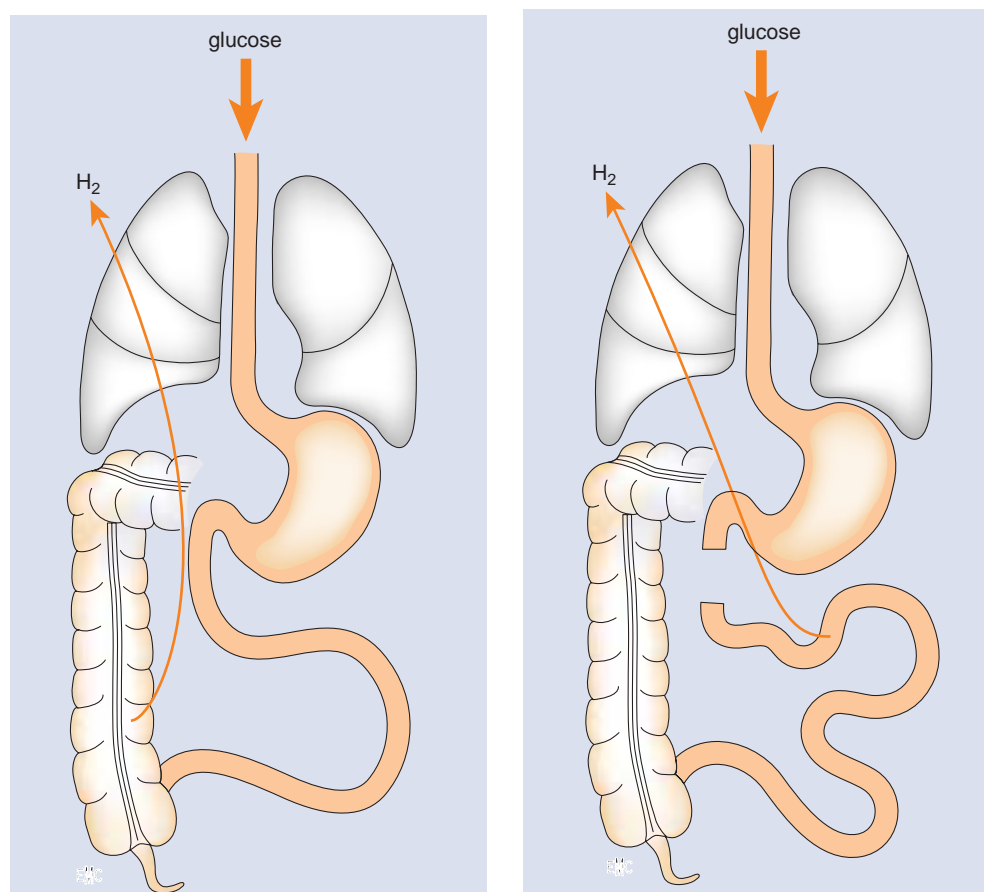
Le syndrome de colonisation bactérienne peut être défini par l'association d'une diarrhée chronique quelles qu'en soient les caractéristiques, d'un syndrome de malabsorption clinique ou biologique et d'une ou plusieurs conditions pathologiques favorisantes.

Le diagnostic doit être suspecté devant la connaissance ou la mise en évidence d'une cause favorisante. C'est dire l'importance de l'anamnèse ou du bilan morphologique (endoscopique, radiologique) à la recherche d'une cause favorisante. Le tubage bactériologique du grêle, les tests respiratoires et/ou le test thérapeutique permettent de confirmer le diagnostic. Le tubage bactériologique du grêle est considéré comme la méthode diagnostique de référence. Néanmoins, il s'agit d'une technique invasive, fastidieuse, coûteuse et finalement limitée (prélèvement partiel et à un seul niveau du chyme intestinal), difficilement réalisable en routine. Les tests respiratoires permettent un diagnostic indirect en révélant l'activité métabolique des bactéries en excès dans l'intestin grêle proximal. L'un d'eux, le test respiratoire à l'hydrogène (H<sub>2</sub>) après ingestion de glucose, est le plus utilisé en pratique courante car de réalisation facile, non invasive et peu coûteuse (7,6 euros) (fig 3). Chez l'humain, l'H<sub>2</sub> est produit uniquement par les bactéries intestinales qui rencontrent un substrat fermentescible comme le glucose. Une fraction de l'H<sub>2</sub> produit est absorbée dans le sang puis éliminée par le poumon et peut-être mesurée dans les gaz expirés. En l'absence de colonisation bactérienne du grêle proximal, le glucose ingéré par le patient n'est pas fermenté et est absorbé dans l'intestin proximal. En cas de CBCG, une partie du glucose est fermentée par les bactéries en excès. On observe alors une élévation précoce et soutenue de la concentration d'H<sub>2</sub> dans les gaz expirés. La sensibilité et la spécificité de ce test par rapport au tubage bactériologique du grêle est proche de 60-90 % et 70-90 % respectivement, selon les études<sup>[4]</sup>. L'accélération du transit, l'existence d'un grêle court ou l'incapacité de la flore à produire de l'H<sub>2</sub> sont les principales limites de ce test. D'autres tests respiratoires sont disponibles mais ne semblent pas apporter plus de renseignements. Le test thérapeutique aux antibiotiques peut être la troisième façon de faire le diagnostic de CBCG. Mais il est imparfait puisqu'il n'existe pas de traitement de

référence (l'absence d'effet thérapeutique peut correspondre à une inefficacité du traitement) et il est d'interprétation difficile lorsqu'il existe une maladie digestive responsable de symptômes digestifs ou d'un syndrome de malabsorption. Le test thérapeutique ne permet dans ce cas qu'une amélioration des symptômes clinico-biologiques, qui doit alors être franche.

### ● Traitement

Le traitement étiologique devrait être chirurgical, visant à rétablir la clairance intestinale. Néanmoins, le geste technique est de réalisation souvent difficile et impossible. Pour cette raison et du fait du caractère multifactoriel de la diarrhée chez ces patients, une antibiothérapie d'épreuve est couramment proposée. Le traitement médical est empirique et repose sur l'emploi d'antibiotiques à large spectre comme les aminopénicillines, les céphalosporines ou les cyclines. L'utilisation d'un traitement antibiotique sélectivement dirigé contre les bactéries aérobies a pu être proposée, l'hypothèse étant que la destruction de cette population maintiendrait une pression partielle en oxygène intraluminaire suffisamment élevée pour détruire les bactéries anaérobies strictes. C'est le cas des quinolones. Dans ce cadre, une seule étude contrôlée réalisée en double aveugle a comparé un placebo à la norfloxacine (800 mg/j), l'amoxicilline-acide clavulanique (1,5 g/j) et à un probiotique chez dix patients ayant un syndrome de CBCG<sup>[2]</sup>. La norfloxacine et l'amoxicilline-acide clavulanique étaient plus efficaces que le placebo, entraînant une diminution du nombre moyen de selles de 50 et 30 % respectivement. L'effet des traitements sur le symptôme diarrhée, critère principal de l'étude, était rapide (1 à 2 jours en moyenne) mais de courte durée, de l'ordre de 5 à 6 jours après leur arrêt. On



3 Test respiratoire à l'hydrogène après ingestion de glucose.

Faux positif : accélération du transit ; faux négatif : sujet non producteur d'hydrogène.

peut ainsi proposer l'administration cyclique ou alternée de norfloxacine ou d'amoxicilline-acide clavulanique pendant une durée de 7 à 14 jours, fonction du temps de réapparition des symptômes.

Alain Attar : Assistant hospitalo-universitaire,  
service d'hépatogastro-entérologie et d'assistance nutritionnelle, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Attar. Pseudo-obstruction intestinale chronique, diverticules du grêle et colonisation bactérienne chronique du grêle. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0553, 2002, 4 p*

## RÉFÉRENCES

- [1] Anuras S, Mitros FA, Soper RT, Pringle KC, Maves BV, Younoszai MK et al. Chronic intestinal pseudoobstruction in young children. *Gastroenterology* 1986 ; 91 : 62-70
- [2] Attar A, Flourie B, Rambaud JC, Franchisseur C, Ruszniewski P, Bouhnik Y. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 794-797
- [3] Babcock TL, Hutton JE Jr, Salander JM. Perforated jejunal diverticulitis. *Am Surg* 1976 ; 42 : 568-571
- [4] Flourie B, Turk J, Lémann M, Florent C, Colimon R, Rambaud JC. Breath hydrogen in bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1989 ; 96 : 1225
- [5] Mann SD, Debinski HS, Kamm MA. Clinical characteristics of chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction in adults. *Gut* 1997 ; 41 : 675-681
- [6] Rosing MA, Amory S. Perforated ileal diverticulitis. An atypical presentation with definitive diagnosis by laparoscopy. *Surg Endosc* 1995 ; 9 : 522-524
- [7] Sibille A, Willocx R. Jejunal diverticulitis. *Am J Gastroenterol* 1992 ; 87 : 655-658
- [8] Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1461-1467
- [9] Toskes PP, Donaldson R. Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome. In : *Gastrointestinal diseases. Pathophysiology, diagnosis, management*. Philadelphia : WB Saunders, 1993 : 1106-1118
- [10] Tsiotos GG, Farnell MB, Ilstrup DM. Nonmeckelian jejunal or ileal diverticulosis: an analysis of 112 cases. *Surgery* 1994 ; 116 : 726-731
- [11] Verne GN, Eaker EY, Hardy E, Sninsky CA. Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudo-obstruction. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 : 1892-1901

# RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE

F CARBONNEL

**L**a rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique du côlon, de cause indéterminée. Elle peut survenir à tout âge, mais affecte préférentiellement le jeune adulte, entre 20 et 40 ans.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** rectocolite hémorragique, salicylés, corticoïdes, cancer colorectal.

## QUELLES SONT LES CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE DE LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE (RCH) ?

Les principaux symptômes sont les rectorragies, la diarrhée, les émissions de glaires et les douleurs abdominales.

Dans les formes limitées au rectum, les rectorragies peuvent faire porter à tort le diagnostic d'hémorroïdes : le malade émet du sang frais, pur ou après une selle normale. Lorsque la maladie s'étend en amont du rectum, le sang est mélangé aux selles (normales ou liquides) ou à des glaires.

La diarrhée est inconstante. Elle est liée à la perte de la capacité d'absorption de l'eau et du sodium par la muqueuse colique. Elle est observée dans les formes étendues au côlon gauche ou en amont, mais pas dans les formes distales de la maladie, limitées au rectosigmoïde. Elle est volontiers postprandiale et impérieuse.

Les vomissements, l'anorexie, l'anémie, la fièvre, l'amaigrissement, la pâleur sont l'apanage des formes sévères (cf infra).

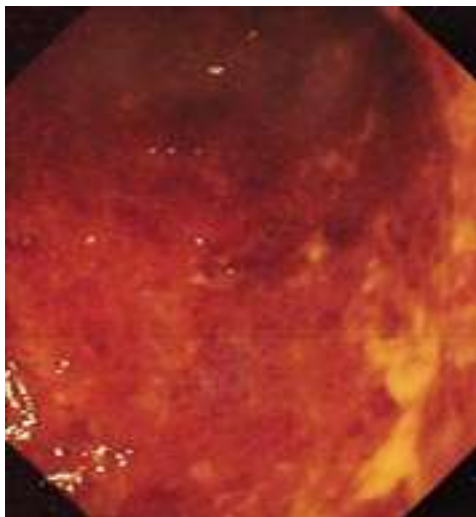
La RCH peut être associée à des manifestations extra-intestinales qui peuvent être dépendantes ou non de l'activité de la maladie (tableau I).

## COMMENT ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC DE RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE ? PAR L'ENDOSCOPIE DU CÔLON

La rectosigmoïdoscopie au tube souple est le prolongement immédiat de la consultation clinique. Elle ne nécessite ni anesthésie ni préparation. Les signes endoscopiques les plus précoces sont une perte du relief vasculaire, un aspect hyperhémé et œdémateux de la muqueuse. À un degré de plus, la muqueuse devient granuleuse, friable et des pétéchies apparaissent (fig 1). À un degré de plus, la muqueuse est spontanément hémorragique et des ulcérations superficielles (fig 2) ou profondes sont visibles. Ces anomalies sont diffuses, sans intervalle de muqueuse saine, et s'étendent vers l'amont à partir de la ligne pectinée. Des pseudopolypes (fig 3) peuvent se former chez les malades qui ont une évolution prolongée. Après rémission, la muqueuse peut reprendre un aspect normal ou devenir pâle et atrophique. Des biopsies doivent toujours être prélevées pendant la rectosigmoïdoscopie. L'analyse histologique montre une distorsion des cryptes, une inflammation aiguë et

Tableau I.

Corrélée à l'activité de la maladie	Généralement corrélée à l'activité de la maladie	Indépendant de l'activité de la maladie	Rare
Arthrites périphériques Érythème noueux Épisclérite Aphtes buccaux Stéatose hépatique	Pyoderma gangrenosum Uvéite antérieure	Sacro-iliéite Spondylarthropathie Cholangite sclérosante primitive	Péricardite Syndrome de Sweet Amylose



1 Coloscopie au cours d'une rectocolite hémorragique en poussée : muqueuse granuleuse, friable, pétéchiale.

chronique de la lamina propria, des abcès cryptiques et parfois des agrégats lymphocytaires.

La coloscopie (avec iléoscopie) est utile pour apprécier l'extension de la RCH, différencier la RCH d'une maladie de Crohn et dans le cadre de la surveillance du risque néoplasique.

## COMMENT DIFFÉRENCIER LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE DES AUTRES COLITES ?

La constatation d'une colite endoscopique chez un malade qui présente une diarrhée glairosanglante



2 Coloscopie au cours d'une rectocolite hémorragique en poussée : ulcérations superficielles.

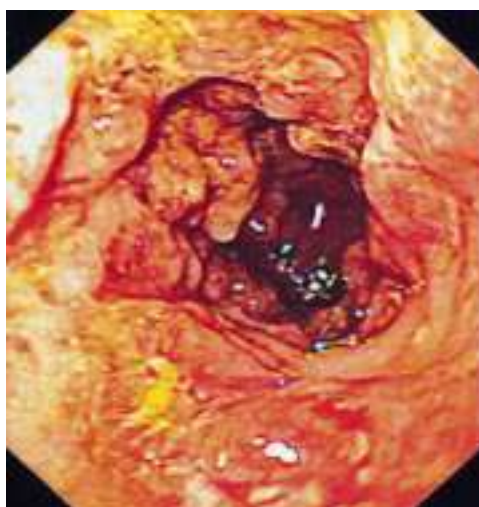
n'est pas suffisante pour porter le diagnostic de RCH. Les autres causes doivent être systématiquement évoquées (tableau II).

### ● Colite d'évolution chronique ou récidivante

Si l'on retrouve, par l'interrogatoire, la notion d'une poussée antérieure passée inaperçue et/ou si les symptômes de la poussée actuelle durent depuis plusieurs mois, le diagnostic de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) est le plus probable. Le principal diagnostic différentiel est alors celui de maladie de Crohn.

Le tableau III donne quelques éléments du diagnostic différentiel entre RCH et maladie de Crohn.





3 Coloscopie au cours d'une rectocolite hémorragique en poussée : pseudopolypes.

#### Tableau II. – Principaux diagnostics différentiels de la rectocolite hémorragique.

**Colite chronique**  
Maladie de Crohn  
Colite ischémique  
Colite médicamenteuse

**Colite aiguë**  
Colite infectieuse  
Colite ischémique

**Proctite (atteinte limitée au rectosigmoïde)**  
Proctite radique  
Proctite ischémique  
Syndrome de l'ulcère solitaire du rectum  
Maladie sexuellement transmissible

Dans certains cas, il est impossible de différencier les deux affections et l'on porte alors le diagnostic de colite indéterminée.

La colite ischémique a parfois une évolution chronique. Elle survient le plus souvent chez le sujet âgé aux antécédents vasculaires. L'atteinte est segmentaire, la muqueuse est hémorragique et œdémateuse, et les biopsies montrent une nécrose muqueuse, une congestion hémorragique, la présence de sidérophages et une fibrose.

#### ● Colite aiguë inaugurale

Le principal diagnostic différentiel d'une poussée inaugurale de RCH est celui de colite infectieuse (tableau IV).

Les données cliniques et endoscopiques ne permettent pas toujours de différencier une première poussée de RCH d'une colite aiguë infectieuse. Un érythème noueux, une uvéite antérieure ou un pyoderma gangrenosum orientent vers une colite inflammatoire mais sont rarement présents au cours d'une colite aiguë inaugurale. L'examen bactériologique des selles revêt une grande importance. Il faut systématiquement pratiquer une coproculture et demander une recherche spécifique d'*Escherichia coli* O157H7. Ce dernier germe est à l'origine de colites hémorragiques aux États-Unis et, sans doute avec une moins grande fréquence, en France. Les colites à *Escherichia coli* O157H7 peuvent se compliquer de syndrome hémolytique et urémique. La mise en évidence d'*Escherichia coli* O157H7 est délicate et la plupart des laboratoires de microbiologie ne sont pas équipés pour identifier ce micro-organisme. La

#### Tableau III.

	RCH	Maladie de Crohn
<b>Rectorragies</b>	Constantes	Inconstantes
<b>Localisation</b>	Côlon	Côlon, anus, intestin grêle
<b>Aspect endoscopique</b>	Atteinte rectale constante Atteinte continue sans intervalle de muqueuse saine Inflammation diffuse Ulcérations de petite taille dans une muqueuse diffusément inflammatoire Ulcérations profondes dans les formes sévères	Atteinte rectale inconstante Atteinte discontinue avec intervalles de muqueuse saine Inflammation focale et asymétrique Ulcérations aphthoïdes ou longitudinales ; muqueuse normale ou inflammatoire
<b>Anatomopathologie</b>	Granulomes absents  Fistules absentes Sténoses rares Fissures rares	Granulomes dans 25 à 30 % des cas sur les biopsies perendoscopiques 50 % des cas dans les pièces de résection coliques Fistules fréquentes Sténoses fréquentes Fissures fréquentes
<b>Sérologie</b>	pANCA + dans 60 à 70 % ASCA + dans 10 à 15 %	pANCA + dans 5 à 20 % ASCA + dans 60 %

RCH : rectocolite hémorragique ; pANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires (fluorescence périnucléaire) ; ASCA : anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*.

#### Tableau IV. – Principaux germes en cause dans les colites aiguës infectieuses.

<b>Bactéries</b>	Salmonella Clostridium difficile Klebsiella oxytoca Shigella Campylobacter
<b>Protozoaires</b>	Entamoeba histolytica histolytica Ballantidium coli
<b>Virus</b>	Cytomégalo virus Herpès Adénovirus

recherche de la toxine de *Clostridium difficile* est systématique. Néanmoins, les colites à *Clostridium difficile* sont rarement hémorragiques et ont un aspect endoscopique pseudomembraneux caractéristique. Chez le malade revenant d'une zone d'endémie, la présence d'*Entamoeba histolytica histolytica* doit être recherchée dans les selles, à l'état frais. Une partie des biopsies perendoscopiques doit être mise en culture. Une autre partie doit faire l'objet d'un examen anatomopathologique. Les critères histologiques en faveur d'une colite inflammatoire sont l'existence d'une dystrophie des cryptes, une plasmocytose basale et une inflammation transmurale plutôt que limitée à la muqueuse. Dans les formes typiques, les colites aiguës infectieuses sont associées à un infiltrat à polynucléaires neutrophiles, limité à la partie superficielle de la muqueuse, et à des abcès cryptiques.

#### COMMENT APPRÉCIER LA GRAVITÉ D'UNE POUSSÉE DE RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE ?

Les formes compliquées de RCH représentent une urgence chirurgicale. La présence d'une perforation colique (à la radiographie sans préparation ou à l'examen tomodensitométrique de l'abdomen), d'une rectorragie massive, d'un choc septique ou d'une colectasie (définie par la dilatation du côlon supérieure

#### Tableau V. – Critères de Truelove et Witts.

Plus de 5 évacuations glairo-sanglantes/24 h

Tachycardie > 90/min

Fièvre

Hémoglobine < 10,5 g/dL

VS > 30

Albumine < 35 g/L

VS : vitesse de sédimentation.

à 7 cm en muqueuse pathologique associée à un tableau clinique grave) représentent une urgence chirurgicale.

La gravité d'une poussée de RCH peut être évaluée par des critères cliniques, biologiques et endoscopiques. Les critères cliniques et biologiques définis par Truelove et Witts sont les mieux validés (tableau V). La gravité de la colite est corrélée au nombre de critères présents. Les signes endoscopiques de gravité peuvent être recherchés par une coloscopie limitée à l'examen du rectosigmoïde et du côlon gauche. Ce sont les ulcérations profondes étendues, les décollements muqueux, les ulcérations en « puits » et les abrasions muqueuses. La présence de ces signes définit un sous-groupe à haut risque de complications et augmente le risque de colectomie.

#### QUELS SONT LES PRINCIPAUX MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE ?

Les seuls facteurs de risque connus à l'heure actuelle sont l'absence d'intoxication tabagique et l'absence d'appendicectomie. Les mécanismes des effets du tabac (délétère dans la maladie de Crohn, protecteur dans la RCH) dans les maladies inflammatoires intestinales demeurent incompris. L'effet protecteur du tabac dans la RCH passerait par une augmentation de la production de mucus par l'épithélium colique, par une inhibition de la

production d'interleukine (IL) 8 par les macrophages et les neutrophiles de la lamina propria, et par une diminution du flux sanguin rectal. Les expériences effectuées chez les souris rendues déficientes dans la sous-unité  $\alpha$  du récepteur des lymphocytes T (KO TCR $\alpha$ ) éclaircissent le rôle de l'appendice dans la pathogénie de la RCH. Ces souris développent une colite inflammatoire spontanée ressemblant à la RCH. L'appendicectomie néonatale protège les souris KO TCR $\alpha$  du développement ultérieur d'une colite inflammatoire. L'appendice apparaît comme un site d'activation des lymphocytes B où est générée une réponse anticorps dirigée contre les bactéries de la flore colique normale et, de façon croisée, contre l'épithélium. Dans ce modèle de souris génétiquement prédisposées aux MICI, tout se passe comme si l'appendice éduquait les cellules à reconnaître des autoantigènes ayant une spécificité croisée avec les bactéries de la flore colique normale.

Dans le grand public (et auprès des malades), la RCH a la réputation d'être d'origine psychosomatique. Aucune donnée scientifique ne permet d'appuyer cette affirmation. Certes, les patients atteints de RCH peuvent éprouver des difficultés psychologiques en raison de la fatigue, du caractère imprévisible de la maladie, de la crainte de l'intervention chirurgicale, de la stomie, de l'incontinence, des effets secondaires des médicaments, du risque de cancer..., mais il s'agit d'attitudes réactionnelles à la maladie et non l'inverse.

Des anomalies immunologiques dans la muqueuse du côlon jouent un rôle prédominant dans la survenue de la RCH. Ces anomalies concernent l'immunité humorale et cellulaire. Les anomalies de l'immunité humorale consistent en une augmentation de la synthèse des immunoglobulines (Ig) G1 et G3 au sein de la muqueuse colique (alors que les IgG2 sont augmentées dans la maladie de Crohn) et en la présence d'autoanticorps. Un anticorps dirigé contre une protéine de 40 kD (l'isoforme 5 de la tropomyosine) localisée à la surface des cellules épithéliales du côlon, de la peau et des canaux biliaires, serait retrouvé spécifiquement dans le sérum des malades atteints de RCH. De plus, de 60 à 70 % des malades atteints de RCH ont des anticorps sériques dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires. Ces anticorps sont recherchés en immunofluorescence et ont une disposition périnucléaire. La muqueuse colique des patients atteints de RCH est le siège d'un afflux de cellules inflammatoires activées (macrophages, lymphocytes principalement) qui libèrent des cytokines (IL1 $\beta$ , *tumor necrosis factor*  $\alpha$ , IL6, interféron- $\gamma$ ) et des médiateurs de l'inflammation qui vont être responsables des lésions anatomiques et des symptômes.

## PRINCIPES DU TRAITEMENT

Le traitement d'un malade atteint de RCH doit être pris en charge par un gastroentérologue. Les formes sévères, réfractaires, doivent être confiées (au moins pour avis) à des gastroentérologues expérimentés dans la prise en charge des patients atteints de MICI.

### ● Traitement médicamenteux

#### Salicylés per os

Cette classe de médicaments comprend la salazopyrine, utilisée dans le traitement de la RCH depuis les années 1940, et les nouveaux aminosalicylates (mésalazine, balsalazide, olsalazine). Ces médicaments ont montré leur efficacité dans les

poussées de RCH d'intensité minime à modérée, ainsi que dans le maintien de la rémission. Plusieurs travaux ont montré que la fraction 5-ASA est seule responsable de l'effet thérapeutique de la salazopyrine. Les effets indésirables de la salazopyrine sont nombreux et 80 % d'entre eux sont imputables à la moitié sulfamide de la molécule. Ce sont les nausées, l'anorexie, la malabsorption de l'acide folique, les céphalées, la toxidermie, l'anémie hémolytique, la pneumopathie d'hypersensibilité et l'infertilité masculine. L'incidence globale des effets indésirables du 5-ASA est beaucoup plus faible que celle de la salazopyrine. Le plus fréquent est la diarrhée provoquée par l'olsalazine. Des néphropathies au 5-ASA ont été décrites et justifient une surveillance de la fonction rénale chez tous les malades. Il est recommandé de doser la créatininémie avant l'instauration du traitement, 1 mois après le début, puis tous les 6 mois. Des cas d'hépatite, de pancréatite, de cytopénie, de myocardite, de péricardite et de pleuropneumopathie ont été rapportés avec le 5-ASA. Pendant la grossesse, la salazopyrine et le 5-ASA à une dose de 2 g/j ne comportent pas de risque pour le fœtus. L'utilisation du 5-ASA à une dose supérieure à 3 g/j est déconseillée au cours de la grossesse.

#### Corticoïdes par voie systémique

Les corticoïdes par voies orale et intraveineuse ont fait la preuve de leur efficacité dans les poussées de RCH. En revanche, ils ne sont pas indiqués dans le traitement d'entretien de la RCH. La prednisone (Cortancyl®) et le métsulfobenzate de prednisolone (Solupred®) sont utilisés en France à la posologie de 1 mg/kg/j pendant 3 semaines. Si la rémission est obtenue, la dose d'attaque est diminuée par paliers de 10 jours, de 10 mg jusqu'à mi-dose, puis de 5 mg jusqu'à 15 mg, puis de 2,5 mg jusqu'à l'arrêt. Les effets indésirables de la corticothérapie systémique sont nombreux (syndrome cushingoïde, diabète, troubles psychiques, ostéopénie...) et ne seront pas décrits en détail dans le présent article.

#### Traitements topiques

Le 5-ASA existe sous forme de lavements et de suppositoires. Les corticoïdes sont disponibles sous forme de lavements et de mousses. Le traitement topique est la base du traitement des formes basses de RCH. Les suppositoires sont indiqués dans les formes limitées au rectum. Les mousses sont adaptées aux formes remontant jusqu'au sigmoïde et les lavements dans les formes remontant jusqu'à l'angle gauche. Si les lavements ne sont pas retenus, on peut diminuer leur volume ou leur substituer une mousse. Les effets indésirables des lavements de 5-ASA sont inexistant, en dehors de la mauvaise tolérance locale et de rares cas d'alopécie. Certains dérivés corticoïdes sont absorbés par la muqueuse colique et ont ainsi une action systémique (mousses d'hydrocortisone et surtout Betnesol®). D'autres ont une action purement topique (lavements de prednisolone préparés par le patient, pivalate de tixocortol, budésonide).

#### Azathioprine

L'azathioprine s'adresse à certains patients ayant une forme cortico-dépendante ou fréquemment récidivante de RCH malgré l'emploi des salicylés. L'azathioprine a pour but d'obtenir la rémission et le sevrage en corticoïdes. Elle a un délai d'action de 3 mois.

Les principaux effets indésirables de l'azathioprine sont la cytopénie, la pancréatite aiguë, l'hépatite. Une étude récente a montré une augmentation du risque de lymphome chez les malades atteints de MICI traités

par azathioprine, mais ce risque reste faible. En revanche, l'azathioprine ne semble pas augmenter le risque de cancer du côlon chez les patients atteints de RCH.

#### Ciclosporine

La ciclosporine est efficace dans les formes graves et corticorésistantes de poussée de RCH. Elle permet d'éviter la colectomie chez 67 % des malades à court terme et chez 40 % à long terme. Une toxicité majeure de la ciclosporine est observée chez 15 à 20 % des patients (insuffisance rénale, infections, convulsions...) et une toxicité mineure chez 40 à 50 % des patients (paresthésies, hypertension artérielle, hypertrophie gingivale...).

### ● Traitement chirurgical

Les indications de la colectomie sont les complications d'une poussée de RCH (perforation, colectasie...), les poussées sévères ne répondant pas au traitement médical, la RCH chronique active, la dysplasie et le cancer. Le premier temps opératoire consiste le plus souvent en une colectomie subtotalaire avec iléostomie et sigmoïdostomie, intervention simple et salvatrice dans les situations d'urgence ou chez des malades fragilisés par des cures répétées de corticoïdes. On a ensuite le choix entre trois interventions :

- la coloproctectomie totale avec iléostomie terminale, devenue rare, guérit définitivement la maladie et supprime le risque de cancer colorectal ;
- la colectomie subtotalaire avec anastomose iléorectale ;
- la coloproctectomie avec confection d'un réservoir iléal et une anastomose iléoanale.

La première intervention n'est plus guère pratiquée en dehors de malades ayant une atteinte rectale sévère, trop âgés pour subir une anastomose iléoanale avec réservoir.

La colectomie subtotalaire avec anastomose iléorectale est une intervention simple avec une morbidité faible en période élective. Mais, après 10 ans de suivi, le taux cumulé d'anastomoses iléorectales restées fonctionnelles est de 50 %. Les causes d'échec sont la répétition des épisodes de rectite, la dysplasie et le cancer.

L'anastomose iléoanale avec réservoir est une intervention complexe qui requiert une bonne expérience de l'équipe chirurgicale. Les malades opérés dans les centres spécialisés ont, en moyenne, cinq évacuations le jour et une la nuit après plusieurs années de suivi. Une incontinence diurne ou nocturne est observée dans 7 et 12 % des cas respectivement, après 10 ans de suivi. Certains patients opérés d'une anastomose iléoanale avec réservoir pour RCH développent une inflammation du réservoir souvent désignée par le terme de « pochite », emprunté à l'anglais. Les symptômes sont des douleurs pelviennes, une fièvre, une diarrhée. L'endoscopie du réservoir montre une muqueuse érythémateuse, œdématisée, souvent ulcérée. Les antibiotiques (métronidazole, ciprofloxacine) sont efficaces. Le taux cumulé de pochite est de 48 % 10 ans après l'opération. En réalité, le terme de pochite renvoie à des situations cliniques très diverses, depuis les formes bénignes caractérisées par des épisodes peu fréquents et rapidement réversibles sous métronidazole jusqu'aux pochites chroniques réfractaires et invalidantes. Au total, après 10 ans de suivi, seuls 9 % des malades ont eu un échec de l'anastomose iléoanale nécessitant l'ablation du réservoir ou une iléostomie de dérivation, généralement pour un sepsis chronique ou un mauvais résultat fonctionnel [2].

**Tableau VI. – Modalités du traitement intraveineux intensif.**

- Méthylprednisolone par voie intraveineuse : 0,2 mg/kg/6 h
  - Prednisolone en lavement : 20 mg/12 h
  - Repos digestif
  - Perfusion d'eau et d'électrolytes
  - (Nutrition parentérale périphérique)
- pendant 5 jours puis décision :  
- colectomie ou cyclosporine ou prednisolone per os

**CONDUITE GÉNÉRALE DU TRAITEMENT****● Formes distales**

Le traitement de première intention repose sur l'association de salicylés par voies rectale et orale. Les corticoïdes rectaux peuvent être utilisés en association avec les salicylés lorsque ces derniers sont inefficaces. Les corticoïdes par voie systémique sont souvent efficaces dans les formes basses résistantes mais une récurrence symptomatique se produit souvent à la diminution des doses de corticoïdes. On se trouve alors placé dans la discussion de l'attitude thérapeutique devant une RCH chronique active.

**● Rectocolite hémorragique chronique active**

La corticothérapie prolongée doit être proscrite. Le choix thérapeutique se résume à la chirurgie et à l'azathioprine. Il doit être discuté au cas par cas.

**● Colite aiguë grave**

Les formes graves de RCH menacent le pronostic vital. Le traitement intraveineux intensif (TIVI) reste le traitement de première intention des formes sévères ou réfractaires à la corticothérapie orale. Ses modalités sont appelées dans le tableau VI.

Les malades qui ne sont pas franchement améliorés au bout de 5 jours de TIVI relèvent de la colectomie ou de la cyclosporine intraveineuse.

**● Maintien de la rémission**

Un traitement préventif des rechutes doit être prescrit dès la première poussée, sauf s'il persiste un doute avec une colite infectieuse, s'il s'agit de rectites bénignes facilement contrôlées par le traitement local intermittent, si les malades sont intolérants aux aminosalicylés et ne relèvent ni d'un traitement immunosuppresseur ni d'une intervention.

**● Faut-il prescrire un régime ?**

La prescription d'un régime strict et de longue durée n'est pas indiquée. Un régime sans résidus est indiqué en cas de poussée moyenne et a fortiori sévère. En cas de diarrhée, il faut supprimer le lait, mais pas les autres sources de lactose comme les yaourts, qui sont autorisés et permettent le maintien des apports calciques.

**RISQUE NÉOPLASIQUE AU COURS DE LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE**

Le cancer colorectal est une complication de la RCH. Le risque est plus élevé chez les malades ayant une maladie étendue en amont de l'angle gauche ou pancolique et chez les malades ayant une évolution depuis plus de 10 ans. Des antécédents familiaux de cancer colorectal et une cholangite sclérosante augmentent également le risque de cancer. Les cancers du côlon développés chez les malades ayant une RCH sont précédés par une dysplasie. De cette constatation est née l'idée d'une surveillance de la muqueuse des patients à risque. Cette surveillance repose à l'heure actuelle sur la réalisation de coloscopies avec biopsies étagées chez les malades atteints de RCH et présentant une maladie ancienne (> 10 ans) et étendue. La constatation d'une dysplasie n'a de valeur que chez un malade en rémission clinique et endoscopique. On distingue la dysplasie de bas grade et de haut grade. La constatation d'une dysplasie de haut grade est une indication à la colectomie. La constatation d'une dysplasie de bas grade nécessite

confirmation. Si elle est confirmée, elle constitue pour un nombre croissant d'auteurs une indication à la colectomie, car la proportion de cancer sur la pièce opératoire est de 20% ; de plus, 35 à 50% de ces malades évoluent vers la dysplasie de haut grade et le cancer dans les mois qui suivent.

**CONCLUSION**

De nombreux progrès ont été accomplis dans le traitement médical et chirurgical de la RCH ces 20 dernières années. La mortalité de cette affection bénigne devrait être nulle ou presque. Le maintien d'une qualité de vie proche de la normale est possible dans la plupart des cas.

**Erreurs à éviter**

- ✓ Traiter une colite inaugurale par les corticoïdes avant d'avoir éliminé une colite infectieuse.
- ✓ Ne pas employer de traitement local dans une forme basse de RCH.
- ✓ Traiter un malade corticodépendant par une corticothérapie systémique ou le Betnesol® au long cours.
- ✓ Prolonger le traitement intraveineux intensif au-delà de 5 jours chez un malade qui ne s'améliore pas.
- ✓ Ne pas surveiller la fonction rénale chez un malade traité par salicylés.
- ✓ Ne pas tenir compte d'une dysplasie de bas grade chez un malade en rémission endoscopique.
- ✓ Arrêter le traitement d'entretien par salicylés chez un malade répondeur.

Franck Carbonnel : Professeur,  
service de gastroentérologie et nutrition, CHU Jean Minjoz, 25000 Besançon, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F Carbonnel. Rectocolite hémorragique.  
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0510, 2002, 4 p

**RÉFÉRENCES**

[1] Carbonnel F, Lémann M, Rambaud JC. Stratégie diagnostique et thérapeutique dans les colites aiguës graves de l'adulte. *Gastroentérol Clin Biol* 1995 ; 19 : B15-B22

[2] Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994 ; 343 : 1249-1252

[3] Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1 310 patients. *Br J Surg* 1998 ; 85 : 800-803

[4] Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1995 ; 1 : 48-63

# TOXICITÉ INTESTINALE DES MÉDICAMENTS

T PICHE, SM SCHNEIDER, X HÉBUTERNE, P RAMPAL

**L**es effets secondaires des médicaments doivent toujours être pris en compte comme diagnostic différentiel devant des symptômes digestifs. L'enquête médicamenteuse est un élément capital qui permet au clinicien de suspecter la toxicité d'un agent pharmacologique. Ainsi, les lésions coliques induites par les laxatifs, la diarrhée sous antibiotiques ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont bien décrites. En revanche, les mécanismes de la réactivation de colites inflammatoires au cours de traitements par AINS ou des réinfections par *Clostridium difficile*, malgré des traitements bien conduits, restent mal compris. L'imputabilité d'un symptôme à un médicament répond à des critères stricts, mais les tests de réintroduction restent difficilement envisageables devant des complications graves comme des hémorragies ou des sténoses digestives. Bien que les effets secondaires digestifs apparaissent le plus souvent au début des traitements, certains symptômes sont tardifs et souvent difficiles à attribuer au médicament. L'arrêt du médicament en cause est généralement la première mesure à prendre quand son imputabilité est retenue.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** effet secondaire, intestin, côlon, diarrhée, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques.

## INTRODUCTION

De nombreux médicaments possèdent des effets secondaires intestinaux. La diarrhée est la traduction clinique la plus banale et représente environ 7 % des effets indésirables des médicaments. La pathogénie de ces désordres reste le plus souvent imprécise car leur caractérisation fait appel à des examens endoscopiques invasifs et l'imputabilité des médicaments est souvent difficile à établir en l'absence de test de réintroduction. Au cours de cet article, nous abordons successivement les atteintes médicamenteuses du côlon-rectum puis du grêle. En raison de leur fréquence, nous développons à part les effets secondaires digestifs des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des antibiotiques. Les colites microscopiques font l'objet d'un article dans cette collection et ne sont pas traitées au cours de cette revue générale.

## LÉSIONS DU CÔLON-RECTUM

### ● Colites ischémiques

#### Pathogénie

La colite ischémique correspond à une anoxie d'origine circulatoire de la paroi colique. Il s'agit de la pathologie ischémique la plus fréquente du tube digestif. Elle représente environ 10 % des causes d'hémorragies digestives basses<sup>[9]</sup>. On distingue le plus souvent deux formes de la maladie : la colite ischémique non gangreneuse, qui représente

#### La colite ischémique est :

- une pathologie fréquente chez le sujet âgé ;
- dont la cause est souvent médicamenteuse ;
- les formes gangreneuses sont graves.

environ 90 % de l'ensemble des cas et se traduit par un tableau de colite aiguë hémorragique, et la colite gangreneuse qui réalise un tableau d'urgence chirurgicale. L'origine des colites ischémiques est souvent multifactorielle, plusieurs facteurs étiologiques pouvant coexister chez le même patient. On distingue classiquement les causes occlusives et non occlusives. Plusieurs agents pharmacologiques ont été incriminés dans le développement de colites ischémiques chez l'homme (tableau I). Grossièrement, le tableau typique de la colite ischémique est celui du sujet âgé chez lequel un traitement antihypertenseur ou diurétique a été prescrit récemment.

#### Clinique

Sur un plan clinique, les symptômes apparaissent souvent brutalement, chez un malade sans antécédent digestif particulier. Dans la forme non gangreneuse, il s'agit de douleurs abdominales ou de crampes localisées au niveau du flanc et de la fosse iliaque gauche, associées à une diarrhée aiguë ou des rectorragies. La triade complète est présente dans environ 40 % des cas. Une fièvre est très souvent observée. L'examen clinique retrouve souvent une distension, voire une défense dont le siège oriente vers le territoire ischémié. Les formes

Tableau I. – Étiologies médicamenteuses des colites ischémiques.

Causes occlusives	Causes non occlusives
Œstroprogestatifs Neuroleptiques	Antihypertenseurs Vasopressine Danazol Interleukines Ergot de seigle Pénicillines Sels d'or Anti-inflammatoires non stéroïdiens Diurétiques Digitaliques

gangreneuses sont plus inquiétantes avec des tableaux de péritonite et le diagnostic est alors porté en peropérateur.

#### Explorations complémentaires

La coloscopie apporte les meilleurs éléments diagnostiques par la visualisation directe de la muqueuse et l'analyse des prélèvements. Généralement, un aspect segmentaire est très évocateur et le côlon gauche est incriminé dans 75 % des cas. La chronologie de l'apparition des lésions est assez bien documentée avec, dans les 2 premiers jours, des zones congestives purpuriques en nappe puis, du troisième au septième jour, des ulcérations à l'emporte-pièce. Les hématomes et/ou une teinte noirâtre traduisent la nécrose et l'évolution vers une forme gangreneuse.

#### Étiologies médicamenteuses

L'imputabilité des médicaments n'est pas toujours facile. Il convient d'éliminer avant tout une colite infectieuse ou inflammatoire. Les sigmoïdites

diverticulaires sont évoquées essentiellement sur les données de l'imagerie. Parmi les causes obstructives, il faut citer les thromboses artérielles relatives à la prise d'œstrogénostatifs, en particulier quand les agents contraceptifs n'étaient (ou ne sont) pas aminésés en œstrogènes. Les imipraminiques ont aussi été incriminés dans les formes obstructives, à l'occasion de surdosage. Les autres médicaments sont responsables de colites ischémiques selon des mécanismes non occlusifs. L'imputabilité de produits vasoconstricteurs comme les amphétamines ou la vasopressine est bien établie, surtout quand la colite survient lors d'un traitement de courte durée. Celle des digitaliques ou des dérivés de l'ergot de seigle est établie et correspond là aussi à un surdosage. La responsabilité de beaucoup d'autres médicaments a été suggérée, mais leur imputabilité est difficile à établir quand une colite ischémique survient à l'arrêt d'un traitement ou dans le cadre d'une prise chronique.

### Prise en charge pratique

Le traitement de la colite ischémique non gangreneuse est le plus souvent symptomatique, associant une alimentation parentérale stricte, ou pour certains une alimentation entérale sans résidus, une réhydratation et un traitement antibiotique le plus souvent par du métronidazole. La prise en charge des formes gangreneuses est chirurgicale, avec comme principal écueil le repérage des zones coliques saines où la section peut être réalisée. Bien entendu, l'arrêt du médicament suspecté est impératif.

#### ● Colites immunoallergiques

Les colites allergiques surviennent dans les premières semaines du traitement incriminé. Ces affections sont rares. Il existe souvent des manifestations extradigestives avec de la fièvre, des éruptions cutanées, une hyperéosinophilie sanguine et/ou tissulaire qui témoignent du caractère immunoallergique. L'aspect endoscopique ou radiologique d'une véritable urticaire a été observé dans quelques cas avec les pénicillines ou l'adrenocorticotrophique hormone (ACTH). Les entérocolites aux sels d'or sont également bien décrites et leur évolution est généralement sévère.

#### ● Mélanose colique

La mélanose colique est une entité dont la prévalence atteindrait environ 1 à 8 % sur des séries de rectoscopies. Il s'agit d'un tatouage de la muqueuse colique qui témoigne de la prise prolongée (au moins 4 mois) de laxatifs contenant des anthraquinones. Les laxatifs irritants (acide ricinoléique [huile de ricin], les dérivés du diphénylméthane, dioctyle-sulfosuccinate, acides biliaires et anthraquinones) modifient les échanges hydroélectrolytiques à travers l'épithélium intestinal. En endoscopie, les lésions prédominent volontiers dans le côlon droit et réalisent un véritable tatouage muqueux en « peau de lézard ». La régression des lésions est lente après l'arrêt définitif des laxatifs. L'examen histologique révèle la présence de pigments qui siègent dans les macrophages de tous les plans de la paroi colique. Il s'agit d'éléments proches de la lipofuscine ou de la mélanine.

#### ● Maladie des laxatifs

Il existe environ 100 spécialités de laxatifs stimulants commercialisées. Il s'agit d'une affection

*La maladie des laxatifs est :*

- une affection rare exclusivement féminine ;
- qui survient dans un contexte psychiatrique ;
- qui provoque des hypokaliémies parfois sévères ;
- la recherche de laxatifs dans les urines et/ou les selles permet de porter le diagnostic en cas de prise cachée.

presque exclusivement féminine, secondaire à la consommation prolongée de laxatifs à des posologies élevées. Malgré tout, cette affection reste rare et une revue récente de la littérature n'a répertorié que 240 cas. La prise de laxatifs survient souvent dans un contexte psychiatrique dans le cadre d'une anorexie mentale ou est motivée par une surcharge pondérale. L'âge moyen du diagnostic est environ de 50 ans et survient plus tôt en cas de terrain psychiatrique. La diarrhée est souvent abondante, d'allure sécrétoire, hydroélectrolytique, associée à des pertes protéiques par entéropathie exsudative avec rarement une stéatorrhée. Les pertes fécales, l'importance des vomissements et l'hyperaldostéronisme favorisent souvent une déperdition potassique. Les anomalies constatées au lavement baryté sont assez caractéristiques, avec une atonie du côlon ascendant et la perte des haustrations coliques, une béance de la valvule de Bauhin. Il existe parfois un rétrécissement du côlon qui évoque la pancolite. Sur un plan histologique, on note une atrophie muqueuse associée à un infiltrat inflammatoire du chorion et un épaississement de la musculaire-muqueuse. La mélanose n'est constatée que dans 10 % des cas. Le diagnostic de maladie des laxatifs repose sur la découverte de laxatifs dans les selles et/ou les urines.

#### ● Colites liées aux psychotropes

Des colites hémorragiques peuvent survenir chez des malades traités depuis plusieurs années par des psychotropes. Les ulcérations coliques observées sous antidépresseurs tricycliques et/ou phénothiazines peuvent concerner tout le côlon, en respectant généralement des intervalles de muqueuse saine. Une dilatation aiguë du côlon est possible et nécessite généralement une colectomie subtotalaire. La mortalité de ces colites atteindrait 15 à 50 % des cas selon les séries. Excepté leur action anticholinergique expliquant la possibilité d'un mégacôlon, la pathogénie des lésions coliques des malades en milieu psychiatrique reste obscure.

#### ● Lésions circonscrites du côlon et du rectum

Des cas de sténoses coliques longues ont été attribués à la prise de fortes doses d'extraits pancréatiques chez des enfants atteints de mucoviscidose. Les corticoïdes sont aussi susceptibles de provoquer des perforations de diverticules. Des ulcérations ou des sténoses anorectales ont été attribuées à l'utilisation de plusieurs agents administrés sous forme de suppositoires (tableau II). Il existe souvent un délai important avant que ces anorectites deviennent symptomatiques car les médicaments en cause sont généralement des antalgiques. L'aspect histologique n'est pas spécifique. Les lésions superficielles disparaissent généralement à l'arrêt du traitement, alors que les ulcérations profondes évoluent parfois vers des lésions irréversibles, avec la constitution de sténoses symptomatiques.

## LÉSIONS DU GRÊLE

Les atteintes intestinales médicamenteuses sont le plus souvent diffuses, parfois associées à des lésions du côlon et souvent cliniquement silencieuses. Elles sont généralement moins fréquentes que les colites et surviennent essentiellement au décours de traitements prolongés.

#### ● Toxicité intestinale directe des antimétabolites

La toxicité intestinale des antimétabolites est assez bien connue et se traduit le plus souvent par la survenue d'une diarrhée. Sa sévérité dépend de la classe d'antimétabolites utilisée mais aussi du terrain (sujet âgé<sup>++</sup>). Pour un antimétabolite, la toxicité digestive dépend de la dose, du temps d'exposition et du mode d'administration. Les drogues les plus toxiques sont les antifolates (méthotrexate), les antipyrimidiques (5-fluorouracile, cytosine-arabinoside), et certains antibiotiques possédant une activité antitumorale comme l'adriamycine ou la mitomycine C. Il faut noter que la toxicité digestive répond à une grande variabilité individuelle, ce qui explique probablement l'absence de parallélisme entre l'intensité des tableaux cliniques et la sévérité des lésions intestinales. Le mécanisme de ces syndromes diarrhéiques correspond essentiellement à une malabsorption consécutive aux lésions histopathologiques chimio-induites, qui apparaissent en quelques heures seulement. La restitutio ad integrum s'effectue en moyenne en 2 à 4 semaines après l'arrêt du cytotoxique.

Tableau II. – Agents pharmacologiques responsables de sténoses anorectales.

Nom de spécialité du suppositoire	Composition	Composant présumé responsable	Nombre de cas rapportés
Di-Antalvic®	Paracétamol	Dextropropoxyphène	> 40
Véganine®	Dextropropoxyphène Paracétamol	Acide salicylique	> 30
Gynergène® caféine	Acide salicylique Phosphate de codéine	Ergotamine	> 30
Indocid®	Ergotamine Caféine	Indométacine	> 10
Glycérine®	Indométacine Glycérine	Glycérine	1

### ● **Entéropathie exsudative et malabsorption d'origine médicamenteuse**

Plusieurs médicaments sont susceptibles de produire une malabsorption par des mécanismes actuellement bien élucidés. Il peut s'agir d'une toxicité directe de l'agent pharmacologique, d'une précipitation d'éléments du contenu micellaire (acides biliaires en particulier) ou d'une inhibition enzymatique au niveau des membranes ou directement en intraluminal. Les biguanides diminuent l'absorption du glucose et de la vitamine B<sub>12</sub>. Certains antibiotiques polypeptidiques peuvent générer une atrophie villositaire et une malabsorption au cours de traitements prolongés. La colestyramine peut chélater une fraction des sels biliaires et une malabsorption des vitamines liposolubles peut se révéler, en particulier dans des situations de grêle court. La colchicine peut être responsable d'une diarrhée avec stéatorrhée, voire d'une carence en vitamine B<sub>12</sub> dont l'importance est dose-dépendante. Disposant maintenant d'un recul de plusieurs dizaines d'années sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, il faut citer le risque de survenue d'une diminution des taux plasmatiques de vitamine B<sub>12</sub>, surtout au cours des traitements prolongés. Cependant, aucune traduction clinique n'a, à ce jour, été observée.

### ● **Lésions circonscrites intestinales**

Les lésions observées sont des ulcères, voire des perforations digestives ou la formation de véritables diaphragmes sténosants. Les formes galéniques de potassium peuvent comporter un risque ulcératif malgré la microencapsulation ou l'insolubilité de la matrice du générique qui, théoriquement, permettent un délitement intestinal progressif. Le risque perforatif a été évalué à 0,3 cas pour 100 000 patients en France. Les traitements par corticoïdes ont aussi été incriminés dans des cas de perforation d'ulcères, voire de diverticules.

### ● **Autres lésions**

L'angioœdème est représenté par une dilatation des vaisseaux de petit calibre associée à un œdème du tissu conjonctif (lèvres, langue, cavité buccale, intestin grêle...). Ces lésions digestives ont été observées après administration d'inhibiteurs d'enzymes de conversion de l'angiotensine dans environ 0,2 % des cas. Les signes cliniques surviennent dans les heures après la prise du médicament. Le plus souvent, le tableau clinique est constitué d'un œdème des lèvres et de diverses muqueuses (langue, pharynx, nez). L'angioœdème intestinal isolé est rare et se traduit par des douleurs abdominales et/ou une intolérance alimentaire.

### **TOXICITÉ INTESTINALE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS**

La toxicité digestive des AINS n'est pas limitée à la sphère gastroduodénale. On considère que 10-15 % des malades traités par AINS se plaignent de diarrhée. Les AINS peuvent induire des lésions de l'intestin grêle ou du côlon, mais il existe également un risque de sténoses digestives, d'ulcérations ou de perforations (revue générale<sup>[10]</sup>). La réactivation de rectocolites ulcérohémorragiques a même été rapportée.

*Les AINS sont largement utilisés du fait de leur efficacité dans les affections rhumatismales :*

- *chez l'homme, les traitements prolongés par AINS sont responsables d'une inflammation intestinale, le plus souvent asymptomatique ;*
- *parfois, cette inflammation entraîne des saignements chroniques et/ou des pertes protidiques ;*
- *une hypoalbuminémie ou une carence en fer non expliquée par les explorations endoscopiques doivent faire rechercher une lésion intestinale par un transit du grêle.*

### ● **Atteinte intestinale**

Si la toxicité gastroduodénale des AINS est bien établie, en revanche, leur retentissement sur la physiologie de l'intestin grêle est connu depuis moins longtemps. Sur un plan clinique, la diarrhée est le symptôme prédominant et seule une minorité de patients présentera des complications graves. La pathogénie de l'atteinte intestinale des AINS fait intervenir alternativement des troubles de la perméabilité intestinale, une inflammation et une malabsorption.

#### **Perméabilité intestinale**

Les modifications de la perméabilité intestinale sous AINS exposent la muqueuse à l'action agressive du contenu luminal. Les travaux de Bjarnason ont permis de mettre en évidence des troubles de la perméabilité intestinale chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrose, seulement chez ceux traités par AINS<sup>[9]</sup>.

#### **Inflammation intestinale**

Plusieurs travaux chez l'animal ont montré que les AINS pouvaient provoquer des ulcérations et des lésions inflammatoires dont l'histologie correspond à une nécrose muqueuse atteignant parfois la musculature. Comme le métronidazole est susceptible d'atténuer cette réaction inflammatoire, le rôle de la microflore intestinale dans le développement des lésions ulcéreuses a été envisagé.

#### **Modifications fonctionnelles et malabsorption**

Les AINS possèdent un effet inhibiteur sur l'absorption de l'eau et des électrolytes. Parallèlement, il a été montré que l'injection d'indométacine était susceptible d'accroître le nombre de potentiels d'action et de contractions au niveau du grêle mais aussi du côlon, ce qui explique, au moins en partie, l'accélération du transit souvent observée après des administrations orales. Une malabsorption de la vitamine B<sub>12</sub> sans carence vraie serait observée chez 20 % des malades sous AINS au long cours et une malabsorption des acides biliaires dans 65 % des cas<sup>[2]</sup>.

#### **Complications : hémorragies, sténoses, perforations**

Des lésions macroscopiques majeures de l'intestin grêle avec des sténoses ulcérées du jéjunum ou de

l'iléon ont été rapportées. La fréquence de ces lésions est vraisemblablement sous-estimée. Elles se traduisent généralement par une diarrhée, des épisodes subocclusifs répétés, avec parfois une hypoalbuminémie et/ou une anémie ferriprive qui témoignent respectivement de l'existence d'une entéropathie exsudative et d'un saignement digestif chronique. Ces sténoses ont souvent l'aspect d'un diaphragme qui est formé par un repli muqueux et sous-muqueux circonférenciel. Ces sténoses ont été décrites après des traitements par la phénylbutazone, le piroxicam ou l'indométacine. La prévalence des ulcérations de l'intestin grêle pourrait atteindre 8,4 %. Les hémorragies digestives aiguës et les perforations sont exceptionnelles. Les premiers cas de perforations ont été rapportés chez des nouveau-nés au cours de traitement par AINS administrés dans le cadre de la persistance du canal artériel. Une anémie chronique hyposidérémique est souvent observée chez les malades traités par AINS au long cours. Le développement de l'entéropathie permet maintenant la visualisation des lésions intestinales hémorragiques. Ainsi, Morris et al ont observé des ulcérations intestinales chez 41 % des malades explorés pour une anémie ferriprive<sup>[8]</sup>. Une malabsorption infraclinique a également été rapportée et des anomalies de l'absorption des graisses ou du xylose existeraient au cours de traitements chroniques par les AINS. Ces anomalies sont bien distinctes des quelques cas d'atrophie villositaire constatés avec le sulindac ou les méfénamates.

### ● **Atteinte colique**

#### **Colites**

Les colites sous AINS sont volontiers hémorragiques et associées à des douleurs abdominales. Le délai de survenue est très variable, allant de quelques jours à plusieurs années. L'aspect endoscopique peut mimer une maladie de Crohn ou, à l'inverse, une rectocolite hémorragique. L'aspect histologique reste invariablement non spécifique. Le diagnostic différentiel avec une colite iatrogène repose sur la disparition des lésions à l'arrêt des AINS et de la récurrence de la colite après la réintroduction du médicament. Quelques cas de colites à éosinophiles ont été décrits après l'administration d'AINS. Enfin, un cas de colite pseudomembraneuse a été observé sous diclofénac. L'imputabilité des AINS dans la survenue de colites collagènes reste toujours imprécise. Des observations de colites ischémiques ont été rapportées. La toxicité rectale des AINS administrés sous forme de suppositoires est bien établie et les rectites en sont la traduction la plus habituelle. Des formes plus sévères, avec des sténoses rectoanales, des perforations ou des fistules rectovaginales ont été également observées.

#### **Complications : sténoses, hémorragies, perforations**

Les sténoses coliques réalisant un aspect de diaphragme parfois ulcéré ont fait l'objet d'observations isolées. La pathogénie de ces lésions serait identique à celle des sténoses du grêle et elles siègent plus volontiers au niveau du côlon proximal.

#### **Aggravation de pathologies sous-jacentes : diverticulose, maladie inflammatoire**

En cas de diverticulose colique, les AINS augmenteraient le risque de survenue des complications à type d'hémorragies ou de

perforations. Le risque de complications septiques est également accru, au moins en partie, à cause du retard diagnostique et des formes cliniques insidieuses. Le rôle aggravant des AINS au cours de maladies inflammatoires du tube digestif est également bien établi, de même que la probabilité de déclencher une poussée initiale, révélatrice de la maladie<sup>[5]</sup>.

## TOXICITÉ INTESTINALE DES ANTIBIOTIQUES

Les troubles digestifs sont les effets secondaires le plus souvent rencontrés au cours des traitements par antibiotiques<sup>[4]</sup>. Les mécanismes à l'origine de ces désordres digestifs sont de mieux en mieux compris et des modifications des fonctions sécrétoires, motrices ou des perturbations de la flore intestinale interviennent parfois de façon intriquée. L'incidence des effets secondaires digestifs des antibiotiques est très variable, fonction de la classe des produits, du terrain sur lequel ils surviennent et de la définition des symptômes. Ainsi, l'absence de standardisation rend impossible toute comparaison entre les différentes études épidémiologiques et la fréquence de la diarrhée pourrait atteindre 22 %, en particulier quand plusieurs traitements sont associés. Nous distinguons la colite pseudomembraneuse et ses formes cliniques et les diarrhées non liées à *Clostridium difficile* dont les mécanismes sont différents.

### ● Colite pseudomembraneuse

– *Clostridium difficile* est l'agent responsable de la majorité des colites pseudomembraneuses. Ces colites surviennent presque exclusivement au cours de traitements antibiotiques.

– La mise en évidence des toxines de *Clostridium difficile* dans les selles permet un diagnostic rapide en quelques heures.

– Le traitement repose sur une antibiothérapie orale par le métronidazole ou la vancomycine.

– Des mesures préventives strictes doivent être prises pour éviter la transmission nosocomiale.

*Clostridium difficile* est l'agent responsable de la majorité des colites pseudomembraneuses, même s'il n'est impliqué que dans 10 % des diarrhées sous antibiotiques. Un portage chronique est retrouvé chez environ 4 % des adultes sains dans les pays industrialisés et 40 à 85 % des nourrissons âgés de moins de 6 mois. Ce portage augmente significativement en cas de prise d'antibiotiques. La transmission de ce germe peut se faire de malade à malade, par le biais du personnel soignant ou directement par l'environnement. Les spores de *Clostridium difficile* sont très résistantes dans le milieu extérieur. Le portage est favorisé par l'hospitalisation, surtout quand elle est prolongée, qu'une alimentation entérale par sonde a été entreprise, ou

que des antiacides ont été utilisés. Une grande majorité des sujets colonisés par *Clostridium difficile* reste asymptomatique, alors que plus de 30 % développent une diarrhée.

### Clinique et explorations complémentaires

#### Quand suspecter une infection digestive par *Clostridium difficile* ?

– Diarrhée survenant au cours d'une antibiothérapie.

– Terrain prédisposant (corticothérapie, diabète, immunodépression, âge avancé).

Le tableau clinique caractéristique de l'infection à *Clostridium difficile* est la colite pseudomembraneuse. La colite pseudomembraneuse a été initialement observée au cours des traitements par les lincosamides, mais peut être induite par la majorité des bêtalactamines, surtout les céphalosporines et les aminopénicillines<sup>[7]</sup>. Les autres classes d'antibiotiques sont exceptionnellement en cause. L'association de plusieurs antibiotiques et une longue durée de traitement accroissent encore le risque de survenue d'une colite pseudomembraneuse. Les symptômes apparaissent le plus souvent 5 à 10 jours après le début du traitement ; il s'agit le plus souvent d'une diarrhée profuse associée à un météorisme abdominal, une hyperthermie avec altération de l'état général. En endoscopie, on observe souvent une pancolite à fausses membranes. Ces dépôts blanchâtres sont constitués par des exsudats fibrinoleucocytaires sur une muqueuse abrasée en surface. La mortalité atteint 10-20 % en raison des complications locales (colectasies, perforations, hémorragies) ou générales (toxi-infections). Des signes alarmants sont fréquents, avec une perte pondérale de plus de 10 % du poids du corps liée à la déshydratation. Les rectorragies sont rares et doivent faire discuter un autre diagnostic. L'hyperleucocytose supérieure à 15 000/mm<sup>3</sup> existe dans 40 % des cas. Le diagnostic repose au départ sur l'anamnèse avec la notion d'une antibiothérapie récente. On considère que le délai moyen d'apparition des signes après avoir initié une antibiothérapie est de 7 jours. L'isolement de *Clostridium difficile* dans les selles est réalisé à l'aide de milieux sélectifs et demande quelques jours avant de porter un diagnostic de certitude. La recherche de toxine est plus rapide et les tests récents de type *enzyme-linked immunosorbent assay* (Elisa) sont plus intéressants avec une spécificité de 97 % et un délai d'interprétation de quelques heures. La rectoscopie permet de visualiser les lésions dans plus de 70 % des cas. Il s'agit de fausses membranes, jaunâtres, en relief dont l'analyse histologique est une nécrose superficielle de la muqueuse associée à un exsudat fibrinoleucocyttaire. L'analyse des selles met en évidence le germe et ses toxines. Les autres examens morphologiques ont peu d'intérêt dans les formes évidentes.

### Formes cliniques

Les formes cliniques avec lésions coliques sévères posent le problème du diagnostic différentiel avec les colites ischémiques ou infectieuses. Ces situations imposent de réaliser des examens bactériologiques et une étude histologique précise. À l'opposé,

d'authentiques colites pseudomembraneuses peuvent s'observer en l'absence de diarrhée. Les signes généraux sont le plus souvent sévères et peuvent évoluer vers un mégacolon toxique. En fait, la colite pseudomembraneuse ne représente qu'une partie du large spectre des tableaux anatomocliniques en rapport avec la présence d'un grand nombre de *Clostridium difficile* toxinogènes présents au niveau du tube digestif. Ainsi, les souches de *Clostridium difficile* toxinogènes sont retrouvées dans 50 à 75 % des cas de colites associées à une antibiothérapie et dans 20 % des cas de diarrhées aux antibiotiques sans lésion colique. Malgré tout, l'imputabilité de *Clostridium difficile* dans la diarrhée simple aux antibiotiques est très difficile à établir. Les formes à rechutes constituent un problème difficile et on considère que chez des malades ayant déjà fait une rechute, 40 % d'entre eux vont encore récidiver. La rechute est parfois liée à des réinfestations par des souches différentes ou en rapport avec la réémergence du même *Clostridium difficile*. Il semble que le nombre d'épisodes antérieurs soit un facteur prédictif de rechute<sup>[6]</sup>.

### Pathogénie

*Clostridium difficile* est l'agent pathogène responsable des colites pseudomembraneuses postantibiotiques. Seules les souches toxigènes (toxines A et B) sont pathogènes. En fait, *Clostridium difficile* n'est pas toujours pathogène et un portage sain est décrit chez environ 3 % de la population adulte non traitée. Son rôle comme facteur déclenchant de poussées de maladies de Crohn ou de rectocolite hémorragique a été suggéré.

### Traitement

Le traitement est d'abord symptomatique avec une réhydratation hydroélectrolytique et l'arrêt de l'antibiothérapie en cause. Les antibiotiques les plus efficaces pour éradiquer *Clostridium difficile* sont le métronidazole, la vancomycine et la bacitracine par voie orale. Le métronidazole doit être prescrit à la posologie de 1 à 2 g/j en quatre prises. La vancomycine peut être administrée selon le même schéma thérapeutique. La durée de traitement est de 7 à 14 jours et dans ces conditions, la fièvre disparaît en 1 à 3 jours et la diarrhée en moyenne en 5 jours. Il faut systématiquement y associer des mesures d'hygiène et de prévention pour l'entourage. Le personnel soignant doit être encouragé à porter des gants, le malade doit être isolé si possible dans la période initiale, et les locaux doivent être désinfectés au glutaraldéhyde. Les formes à rechute ont fait proposer des traitements par *Saccharomyces boulardii* ou *Lactobacillus rhamnosus* souche GG afin de restaurer une flore de barrière. Les formes graves constituent des urgences chirurgicales en cas de non-réponse à une antibiothérapie par métronidazole ou vancomycine par voie veineuse.

### ● Diarrhée

#### Clinique

Les diarrhées déclenchées par les antibiotiques ont des présentations cliniques dont la sévérité est variable. Une diarrhée isolée sans altération de l'état général, survenant en début de traitement et régressant rapidement est souvent observée ; elle nécessite rarement l'arrêt du traitement. L'endoscopie est le plus souvent normale ou montre des lésions congestives traduisant une réaction

inflammatoire modérée. Des colites hémorragiques peuvent également compliquer des traitements antibiotiques par les pénicillines. Le rectum est généralement épargné et l'aspect microscopique retrouve une muqueuse infiltrée de sang en l'absence de nécrose.

#### Facteurs de risque

La classe des antibiotiques constitue un élément essentiel qui favorise l'apparition des troubles digestifs. Les antibiotiques à large spectre sont le plus souvent en cause. La tolérance digestive de ces produits dépend aussi des propriétés pharmacocinétiques des molécules et, par exemple, les diarrhées sont plus fréquentes sous ampicilline (12 %) qu'avec des produits mieux absorbés comme l'amoxicilline (2,2 %). La voie d'administration, la durée du traitement et la posologie influencent aussi le risque de survenue des effets secondaires. La comparaison en fonction des modes d'administration est difficile, le recours à la voie parentérale étant généralement justifié par des infections plus sévères et les rares études sont souvent contradictoires. La survenue de désordres digestifs au cours d'une antibiothérapie dépend également du terrain. La survenue des colites pseudomembraneuses augmente avec l'âge, essentiellement après 60 ans. Plusieurs médicaments associés ont un rôle aggravant, par exemple, les AINS dans les diarrhées mineures.

#### Pathogénie

La pathogénie de l'« intolérance digestive » aux antibiotiques reste imprécise. Elle repose sur des concepts incertains comme des perturbations de la microflore ou la possibilité de micro-ulcérations, et plus récemment des modifications de la motricité digestive.

#### ■ Perturbations motrices

Les troubles digestifs observés avec les macrolides sont bien corrélés aux modifications de la motricité intestinale. Ainsi, à de faibles posologies, l'activité motrice induite par l'érythromycine correspond à des contractions rythmiques se propageant dans le sens oral-aboral et mime les phases 3 du complexe moteur migrant, alors qu'à des posologies élevées, comme celles utilisées chez l'homme en thérapeutique, les contractions sont irrégulières et non propagées. En dehors de l'érythromycine, les conséquences motrices des antibiotiques sont mal connues. Il a été montré que l'Augmentin® augmentait de façon significative la motricité de l'intestin grêle, ce qui expliquerait, au moins en partie, l'intolérance gastrique, voire la diarrhée qui est observée chez environ 10 % des malades traités.

#### ■ Modification de la microflore

Le rôle des perturbations de l'écosystème bactérien colique sur la survenue des diarrhées reste mal compris. La sélection de germes pathogènes normalement absents et/ou l'altération des fonctions physiologiques de la flore commensale ont été envisagés. Les perturbations de la flore sont

généralement d'autant plus marquées que le spectre de l'antibiotique est large. Elles dépendent aussi de la pharmacocinétique du produit et les concentrations intraluminales de l'agent antibiotique dépendent de la voie d'administration, de la posologie, des coefficients d'absorption gastro-intestinaux et des sécrétions intestinales et biliaires. La sélection d'autres bactéries comme *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* pourrait expliquer certaines diarrhées postantibiotiques et non liées à *Clostridium difficile*.

#### ■ Diarrhées par malabsorption

Des diarrhées par malabsorption ont été rapportées avec les aminosides et les antibiotiques polypeptidiques. Il s'agirait de lésions de la muqueuse du grêle avec atrophie villositaire associée à une chélation des acides biliaires les rendant impropres à l'absorption des graisses.

#### ■ Diarrhées sécrétoires

La clindamycine induit, dans 15 à 30 % des cas, une diarrhée hydrique en l'absence de colite ou de la sélection de *Clostridium difficile*. En effet, chez le rat, la perfusion intestinale de clindamycine entraîne, à faibles doses, une inhibition de l'absorption hydroélectrolytique et, à fortes doses, une stimulation de la sécrétion d'eau, indépendamment d'une augmentation de la perméabilité intestinale, d'une altération de la morphologie de la muqueuse ou d'une variation de la concentration des messagers nucléosidiques (adénosine monophosphate cyclique [AMPc] ou guanosine monophosphate cyclique [GMPc]).

### IMPUTABILITÉ DES DIARRHÉES AUX MÉDICAMENTS

#### Comment imputer un effet secondaire intestinal à un médicament ?

- **Imputabilité intrinsèque : délai de survenue, évolution à l'arrêt, test de réintroduction (si éthiquement possible).**
- **Imputabilité extrinsèque : données de la bibliographie.**
- **Ne pas hésiter à solliciter l'avis du Centre régional de pharmacovigilance.**

Les critères permettant de relier un symptôme et la prise d'un médicament associent des critères chronologiques et sémiologiques<sup>[1]</sup>. On considère que le délai d'apparition de la diarrhée est très suggestif quand elle survient dans les heures qui suivent la prise du médicament, incompatible quand elle l'a précédée et compatible dans les autres situations. L'évolution est non suggestive quand la diarrhée persiste malgré l'arrêt du traitement, non concluante dans les autres cas. Le test de réintroduction est considéré comme positif quand

l'effet indésirable récidive dans un délai non précisé. L'anamnèse et les critères sémiologiques recherchent systématiquement d'autres explications à la diarrhée. Si l'imputabilité d'une diarrhée est accessible par les critères sémiologiques et chronologiques, celle d'une lésion intestinale est plus difficile à établir. Dans ces cas, la chronologie est souvent imprécise et les arguments sémiologiques le plus souvent absents. L'imputabilité intrinsèque est celle que l'on étudie pour un patient donné en évaluant les critères sémiologiques et chronologiques. L'imputabilité extrinsèque est appréciée par les connaissances bibliographiques de l'effet médicamenteux considéré. Concernant les colites microscopiques, les tests de réintroduction sont éthiquement réalisables, puisque des biopsies rectales faites immédiatement avant et après réintroduction permettent de mettre en évidence des signes immunohistochimiques qui traduisent l'activation immunitaire muqueuse. Dans ces conditions favorables, l'imputabilité intrinsèque est alors facilement accessible et devient très vraisemblable. En revanche, les tests de réintroduction sont toujours plus difficilement réalisables quand l'effet indésirable digestif de l'agent pharmacologique (diarrhée, colite...) est sévère.

### CONCLUSION

La diarrhée est un événement fréquent qui représente environ 7 % des effets indésirables des médicaments. La diarrhée n'est pas le seul effet secondaire digestif des nombreux agents pharmacologiques disponibles sur le marché et les conséquences néfastes des médicaments sur le tube digestif englobent un vaste cadre nosologique dont les présentations cliniques sont parfois bruyantes, comme au cours de colites hémorragiques et parfois insidieuses avec la mise en évidence d'anémies ou d'hypoalbuminémies en rapport avec une malabsorption. Le médecin prescripteur doit prendre en compte les facteurs liés à l'état de santé du patient lorsqu'il prescrit certains médicaments connus pour induire des entérocrites médicamenteuses. Ainsi, la toxicité digestive des AINS, des antibiotiques ou des laxatifs irritants est maintenant bien connue. La grande variété des tableaux cliniques traduit en fait un vaste éventail de mécanismes de leurs toxicités respectives. Les mécanismes de ces effets indésirables restent encore incompris pour de nombreux produits en raison des difficultés à imputer des symptômes aux médicaments, de l'absence de déclaration systématique au sein d'une structure spécifique et de l'impossibilité éthique à réintroduire délibérément les médicaments. La déclaration systématique de tout événement indésirable digestif non répertorié auprès des organismes de pharmacovigilance devrait être systématique et l'augmentation du niveau d'imputabilité d'un symptôme digestif à un médicament devrait faire envisager, quand cela est possible, une réintroduction de l'agent pharmacologique responsable.



Thierry Piche : Chef de clinique des Universités, assistant hospitalier.  
Stéphane M Schneider : Maître de conférences des Universités, praticien hospitalier.  
Xavier Hébuterne : Professeur des Universités, praticien hospitalier.  
Patrick Rampal : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Fédération des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition, hôpital de l'Archet, BP 3079, F 06202 Nice cedex 3, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : T Piche, SM Schneider, X Hébuterne et P Rampal. Toxicité intestinale des médicaments. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0540, 2001, 7 p

## R É F É R E N C E S

- [1] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-118
- [2] Bjarnarson I, Price A, Zanelli G, Smelthurst P, Burke M, Gumpel JM et al. Clinicopathological features of non steroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal strictures. *Gastroenterology* 1988 ; 94 : 1070-1074
- [3] Bjarnarson I, Williams P, So A, Zanelli GD, Levi AJ, Gumpel JM et al. Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non steroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 1984 ; 2 : 1171-1174
- [4] Bramble MG, Record CO. Drug-induced gastrointestinal disease. *Drugs* 1978 ; 15 : 451-463
- [5] Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory Bowel's disease. *Gut* 1997 ; 40 : 619-622
- [6] Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blind trial. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 324-333
- [7] Marteau P, Sobhani I, Berretta O, Rambaud JC. Physiopathologie des infections intestinales dues à *Clostridium difficile*. Rôle de l'écosystème colique. *Gastroentérol Clin Biol* 1991 ; 15 : 322-329
- [8] Morris AJ, Wasson LA, MacKenzie JF. Small bowel enteroscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss. *Gut* 1992 ; 33 : 887-889
- [9] Petit A, Guédon C, Duhamel C, Lerebours E, Colin R. Colites ischémiques « ambulatoires ». *Gastroentérol Clin Biol* 1990 ; 14 : 739-743
- [10] Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1888-1899

# TROUBLES FONCTIONNELS DIGESTIFS

A PATIENTE

**C**'est la première cause de consultation en gastroentérologie.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Les troubles fonctionnels digestifs sont définis par une combinaison de symptômes (douleurs abdominales, nausées, vomissements, troubles du transit) existant depuis plus de 3 mois, sans cause organique décelable. On distingue habituellement la dyspepsie fonctionnelle (douleurs épigastriques, pesanteur, distension épigastrique, nausées et vomissements) des troubles fonctionnels intestinaux ou syndrome de l'intestin irritable (ex-colopathie fonctionnelle ou côlon irritable) où, aux douleurs de type colique, s'associent des troubles du transit. En fait, ces deux types de troubles sont souvent associés ou se succèdent chez le même malade.

Les troubles fonctionnels digestifs sont très fréquents, et sont de loin la première cause de consultation gastroentérologique. À côté d'anomalies de la motricité, la responsabilité des troubles de la sensibilité viscérale paraît de plus en plus importante.

## QUAND Y PENSER ?

C'est l'association de symptômes chroniques à des éléments négatifs qui permet de poser le diagnostic. Les différents symptômes peuvent s'associer ou se succéder chez un même malade.

### ● **Dyspepsie de type moteur**

Elle associe une sensation de satiété précoce, de réplétion gastrique prolongée, de distension épigastrique postprandiale, de nausées et rarement de vomissements. Il faut ici éliminer essentiellement l'anorexie mentale, les migraines, une hypertension intracrânienne, une gastroparésie (diabétique surtout), une hypothyroïdie, la prise de médicaments ralentissant la vidange gastrique.

### ● **Dyspepsie pseudo-ulcéreuse**

Les douleurs sont épigastriques, plus ou moins typiques d'ulcère. L'existence d'un ulcère est éliminée par l'endoscopie. L'élimination d'un reflux gastro-œsophagien peut être plus difficile cliniquement et requérir un traitement d'épreuve ou une pH-métrie.

### ● **Troubles fonctionnels intestinaux**

Il existe des douleurs ou un inconfort abdominal améliorés par la défécation ou associés à un changement dans la fréquence ou la consistance des selles. D'autres symptômes sont souvent rapportés : modifications de la fréquence des selles, de leur consistance, de leur émission (impériosité ou nécessité d'efforts de poussée, sensation d'évacuation incomplète), émission de mucus et, surtout, ballonnement abdominal.

### ● **Symptômes extradigestifs**

Ils sont assez souvent associés : myalgies, dorsalgies, céphalées, dyspareunie, troubles mictionnels. Un syndrome dépressif masqué doit être recherché avec soin (troubles du sommeil, de la libido, perte d'élan, asthénie psychogène, tristesse notamment).

### ● **Éléments négatifs**

Il n'y a pas d'altération de l'état général, notamment de fièvre ou d'amaigrissement (sauf dépression associée). Il n'y a habituellement pas de douleur nocturne (mais parfois des symptômes au petit matin).

Il n'y a pas d'émission de sang, de glaires ou de pus.

L'examen clinique est normal, en dehors d'une sensibilité ou de douleurs provoquées à la palpation ou de ballonnement abdominal. L'examen proctologique et gynécologique doit être soigneux.

Il n'y a pas d'anomalie de tests biologiques simples (numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, fonction rénale, ionogramme, calcémie, TSH [*thyroid stimulating hormone*], bandelette urinaire). Un examen parasitologique des selles est utile en cas de diarrhée.

**L'indication des examens morphologiques n'est pas univoque.** Normaux, ils ne doivent pas être répétés en l'absence de modification symptomatique.

**En cas de dyspepsie isolée**, l'endoscopie est indiquée après 45 ans, ou lorsque les symptômes persistent malgré un traitement symptomatique. L'échographie n'est pas indiquée.

**En cas de troubles fonctionnels intestinaux**, une coloscopie est indiquée après 45 ans, ou en cas d'antécédent familial de tumeur intestinale. Des biopsies sont nécessaires en cas de diarrhée prédominante. En dehors de ces cas, une rectosigmoïdoscopie peut être faite en cas de symptômes anorectaux prédominants.

Un transit du grêle peut être indiqué lorsque les symptômes évoquent un syndrome de König, notamment quand les douleurs se calment avec des borborygmes.

## COMMENT LES TRAITER ?

Les symptômes, responsables d'une gêne importante, ne doivent pas être méprisés. En revanche, leur bénignité doit être expliquée, ainsi que leur caractère périodique.

Une dépression doit être recherchée et traitée si elle existe, au besoin avec l'aide d'un psychiatre. D'autres troubles psychiques peuvent être présents (troubles obsessionnels, personnalité hystérique, etc).

**En cas de dyspepsie motrice**, on recommande la fragmentation des repas, la réduction des apports en

graisses et en fibres alimentaires s'ils sont excessifs, et la prescription de prokinétiques : dompéridone (Motilium®) ou cisapride (Prepulsid®), 10 mg avant les repas et au coucher. Le cisapride peut être responsable de douleurs abdominales, de diarrhée et d'interactions médicamenteuses (cf chapitre « Prokinétiques »).

**En cas de dyspepsie pseudo-ulcéreuse**, on prescrit habituellement un antiacide après les repas. Un anti-H<sub>2</sub> peut être efficace. En cas de gastrite à *Helicobacter pylori*, l'efficacité de l'éradication du germe sur les symptômes (qui pourrait être retardée) n'est pas établie.

**En cas de troubles fonctionnels intestinaux**, on recherche une modification récente du régime (enrichissement ou appauvrissement du régime en fibres alimentaires, en laitages ou en édulcorants par exemple) ou l'introduction de médicaments éventuellement responsables de douleurs abdominales.

On traite le trouble du transit :

– constipation : par l'association d'un régime équilibré, de fibres ou de mucilages (qui peuvent

augmenter le ballonnement), de suppositoires (Eductyl® par exemple) et si besoin, de polyéthylènes glycols (Forlax®, Movicol®, Transipeg®) qui ont l'avantage sur les laxatifs osmotiques (Duphalac®, Importal®, Lactulose®) de ne pas provoquer de ballonnement ou de douleur ;

– diarrhée : par lopéramide à doses fixes (après avoir écarté une intolérance au lactose et surtout une fausse diarrhée de constipation).

Les **douleurs abdominales** sont traitées par les antispasmodiques (Débridat®, Dicletel®,

Duspatalin®, Spasfon®), à doses fixes ou à la demande en cas de douleur (notamment avec le Spasfon-Lyoc® sublingual). Des antalgiques purs (paracétamol) peuvent être utiles, ainsi que des antidépresseurs tricycliques, à doses faibles. Aucun médicament agissant spécifiquement sur la sensibilité viscérale n'est actuellement disponible.

Un **syndrome dépressif** associé doit être traité (en choisissant des médicaments n'aggravant pas les symptômes digestifs).

#### *Erreurs à éviter*

- ✓ *Faire une coloscopie à une femme de 30 ans ayant des troubles fonctionnels intestinaux anciens.*
- ✓ *Attribuer des troubles dyspeptiques à une lithiase vésiculaire.*
- ✓ *Donner des extraits pancréatiques pour traiter une dyspepsie.*
- ✓ *Devant des troubles fonctionnels intestinaux avec diarrhée, rater une maladie cœliaque, une intolérance au lactose, une colite microscopique.*
- ✓ *Donner des ralentisseurs du transit en cas de fausse diarrhée de constipation.*

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Troubles fonctionnels digestifs. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0499, 1999, 2 p*

#### R É F É R E N C E S

[1] Coffin B. Syndrome de l'intestin irritable. Données nouvelles. *Concours Med* 1996 ; 118 : 1127-1131

[2] Maillot C, Ducrotté P. Dyspepsie chronique idiopathique. *Hepato-Gastro* 1996 ; 3 : 149-158

# TUMEURS DE L'INTESTIN GRÊLE

T LECOMTE, B LANDI, JP BARBIER, P MARTEAU, R JIAN

**L**es tumeurs de l'intestin grêle sont rares (moins de 5 % des tumeurs du tube digestif)<sup>[1]</sup>. Environ deux tiers sont malignes et les plus fréquentes sont les tumeurs carcinoïdes. Leur diagnostic est souvent tardif, du fait du manque de spécificité des symptômes initiaux et de la sensibilité insuffisante des explorations radiologiques classiques<sup>[2]</sup>. Le développement de nouveaux moyens d'exploration (entéroscopie et entéroscanner) devrait permettre de les détecter plus précocement.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** tumeurs de l'intestin, hémorragie digestive, entéroscopie, carcinoïde, léiomyome, lymphome.

## ANATOMOPATHOLOGIE

Les principales tumeurs de l'intestin grêle sont indiquées dans le tableau I.

## DIAGNOSTIC

### ● Manifestations cliniques

Le plus souvent, les symptômes ne sont pas spécifiques, initialement modérés et intermittents. Le principal symptôme est la douleur abdominale déclenchée par la prise alimentaire. Dans sa forme la plus évocatrice, elle réalise un syndrome de König, caractérisé par une douleur abdominale postprandiale, de siège fixe, cédant brusquement avec un borborygme et parfois une diarrhée. Elle est liée à une obstruction progressive de l'intestin grêle. L'occlusion intestinale est fréquemment révélatrice et peut être due à une obstruction complète de la

**Tableau I. – Principales tumeurs de l'intestin grêle.**

Tumeurs malignes
Tumeurs carcinoïdes <sup>+++</sup>
Adénocarcinomes <sup>++</sup>
Lymphomes malins <sup>++</sup>
Tumeurs stromales (léiomyosarcome, neurofibrosarcome)
Sarcome de Kaposi
Métastases
Tumeurs bénignes
Adénomes <sup>++</sup>
Tumeurs stromales (léiomyomes <sup>+</sup> , schwannomes, neurofibromes)
Lipomes <sup>+</sup>
Hamartomes
Hémangiomes
Fibromes

lumière digestive ou à une invagination. Le deuxième mode de révélation est l'hémorragie digestive, parfois massive, mais le plus souvent distillante et responsable d'une anémie ferriprive pour laquelle la coloscopie et la gastroscopie sont négatives. Une altération de l'état général, une fièvre au long cours ou une masse abdominale peuvent être observées en cas de tumeur maligne. L'existence d'un syndrome carcinoïde (bouffées vasomotrices, diarrhée) oriente vers une tumeur carcinoïde. Plus rarement, le mode de révélation est une diarrhée secondaire à une pullulation microbienne en amont d'une sténose. Un ictère obstructif peut révéler une tumeur duodénale périampullaire.

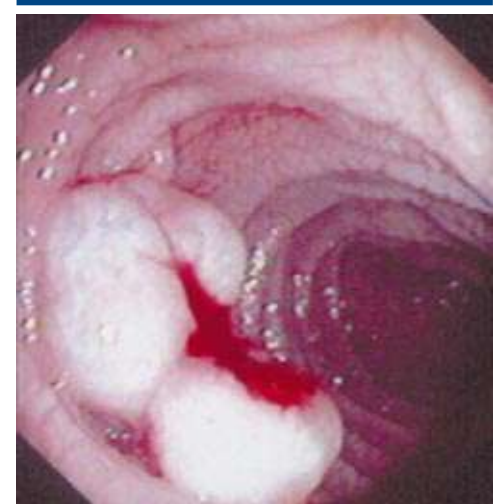
### ● Examens complémentaires

#### Radiologie

Le transit baryté était, jusqu'à peu, l'examen de référence pour étudier l'intestin grêle. Cependant, sa sensibilité diagnostique est faible pour la détection des tumeurs de petite taille, et sa réalisation et son interprétation nécessitent un radiologue expérimenté. Les anomalies radiologiques qui peuvent être constatées sont : une sténose courte pour l'adénocarcinome, une lacune pour les tumeurs à développement intraluminal, avec ou sans ulcération, un refoulement des anses adjacentes pour les tumeurs à développement extraluminal comme le léiomyosarcome. D'autres méthodes radiologiques, plus prometteuses, sont actuellement en cours d'évaluation, telles que l'entéroscanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du grêle. La technique de l'entéroscanner nécessite une instillation de baryte ou d'eau à haut débit à l'aide d'une sonde placée au-delà de l'angle de Treitz.

#### Endoscopie

C'est l'examen le plus sensible pour détecter les petites tumeurs, mais sa limite est qu'il ne permet pas d'explorer toute la longueur de l'intestin. Les tumeurs situées dans le duodénum et au niveau de l'iléon terminal sont accessibles à une endoscopie



**1** Tumeur végétante du jéjunum mise en évidence par entéroscopie chez un patient porteur d'une atrophie villositaire.

« classique ». Un endoscope à vision latérale (duodéno-scopie) doit parfois être utilisé, en particulier pour la surveillance des patients atteints de polypose adénomateuse familiale, car les tumeurs duodénales situées sur le bord interne du deuxième duodénum, au niveau de la région ampullaire, sont souvent mal visibles avec un endoscope classique à vision directe. L'entéroscopie est une avancée importante, en particulier pour le diagnostic des tumeurs (fig 1). Elle permet l'exploration d'une grande partie du jéjunum par voie haute et d'une partie de l'iléon par voie basse. Généralement, 50 à 70 % de la longueur totale du grêle est explorée. Elle permet la réalisation de biopsies et des polypectomies.

#### Autres examens

L'échoendoscopie a un intérêt dans le diagnostic et le bilan d'extension des tumeurs duodénales (envahissement de la paroi duodénale, adénopathies satellites). L'octréoscan (scintigraphie utilisant un analogue de la somatostatine, marqué

par un isotope) peut être utilisé en cas de tumeur carcinoïde pour rechercher la tumeur primitive ou ses métastases.

### Biologie

L'hémogramme peut mettre en évidence une anémie ferriprive ou inflammatoire. En cas de tumeur carcinoïde, on peut constater une élévation du taux sanguin de la sérotonine et de l'excrétion urinaire de son principal métabolite, l'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5-HIAA). Des signes biologiques de malabsorption peuvent être observés (anémie, hypocalcémie, carences vitaminiques), principalement en cas d'infiltration diffuse du grêle (lymphome).

### ● Diagnostic différentiel

De nombreuses affections non tumorales peuvent simuler une tumeur du grêle. Les plus fréquentes sont les pseudotumeurs inflammatoires dont la cause principale est la maladie de Crohn, loin devant la tuberculose intestinale, l'amylose digestive et l'endométriose. Enfin, l'intestin grêle peut être envahi ou comprimé par une tumeur colique, pancréatique, rénale ou une carcinose péritonéale.

## TUMEURS MALIGNES

Les tumeurs les plus fréquentes sont les carcinoïdes (40 %), les adénocarcinomes (25 %), les lymphomes (10-20 %) et les léiomyosarcomes (10 %) [3]. Leur répartition est inégale et la majorité siège sur l'iléon.

### ● Tumeurs carcinoïdes [5]

Les tumeurs carcinoïdes développées à partir des cellules endocrines entérochromaffines du tube digestif sont les plus fréquentes des tumeurs endocrines digestives. Environ 30 % des tumeurs carcinoïdes digestives sont localisées sur l'intestin grêle et la majorité siège au niveau de l'iléon. Leur évolution est en général lente et elles sont longtemps asymptomatiques. Leur taille est, dans une majorité des cas, inférieure à 2 cm, ce qui rend leur diagnostic topographique difficile. Elles sont souvent capables de sécréter des substances peptidiques, principalement de la sérotonine et son précurseur, le 5 hydroxytryptophane, mais aussi de la substance P, des catécholamines ou de l'histamine. Ces sécrétions sont responsables des signes cliniques constituant le syndrome carcinoïdien (bouffées vasomotrices, diarrhée, atteinte cardiaque droite, bronchospasme) qui n'apparaît généralement que lorsqu'il existe des métastases hépatiques. Les symptômes révélateurs les plus fréquents sont des douleurs abdominales, des signes subocclusifs ou un syndrome carcinoïdien.

Du fait de la croissance tumorale très lente, des survies prolongées de plusieurs années peuvent être observées, même au stade métastatique. Le traitement est avant tout chirurgical. Même en cas de métastases, il faut tenter de réséquer la tumeur primitive et de réduire la masse tumorale métastatique, éventuellement en plusieurs temps, afin d'éviter les complications occlusives et d'améliorer le syndrome carcinoïdien. L'efficacité de la chimiothérapie par voie systémique est limitée,

### Tableau II. – Principaux lymphomes digestifs (de phénotype B).

*Lymphomes digestifs de type occidental*  
*Lymphomes du MALT à grandes cellules B de malignité intermédiaire et haute (les plus fréquents)*  
*Lymphomes du MALT à petites cellules de faible degré de malignité*  
*Lymphomes de Burkitt (localisés essentiellement dans la région iléocœcale, presque toujours associés à une infection à virus d'Epstein-Barr et d'incidence accrue dans les déficits immunitaires)*  
*Polypose lymphomateuse*  
*Lymphomes de type méditerranéen définis par une infiltration diffuse de l'intestin par des cellules lymphoïdes B qui synthétisent une IgA incomplète*

Ig : immunoglobulines ; MALT : mucosa-associated lymphoid tissue.

mais la chimiothérapie par voie intra-artérielle hépatique et la chioembolisation hépatique ont un intérêt en cas de métastases hépatiques isolées non résécables. Les analogues de la somatostatine ont une efficacité démontrée pour pallier le syndrome carcinoïde.

### ● Adénocarcinome [4]

Les adénocarcinomes du grêle siègent majoritairement à la partie proximale du grêle et sont le plus souvent dus à la transformation maligne d'un adénome. Au cours de la polypose adénomateuse familiale, le risque d'adénocarcinome de la région ampullaire et périampullaire est très élevé et une politique de dépistage endoscopique est recommandée. De même, on observe un risque accru d'adénocarcinome du grêle dans le syndrome *hereditary non polyposis colorectal cancer* (HNPCC), la maladie de Peutz-Jeghers, la maladie de Crohn et la maladie cœliaque. Au moment de la découverte de la lésion, un envahissement ganglionnaire, voire métastatique, est fréquent. Le retard diagnostique fréquent explique le pronostic souvent sombre. Le traitement est principalement chirurgical et la survie après exérèse n'excède pas 20 % à 5 ans.

### ● Lymphomes malins [1]

Les lymphomes primitifs du tube digestif représentent 5 à 10 % de l'ensemble des lymphomes et 20 à 30 % siègent sur l'intestin grêle. La fréquence des lymphomes digestifs est accrue en cas de maladie cœliaque, de déficit immunitaire acquis (traitement immunosuppresseur, syndrome d'immunodépression acquise [sida]) ou congénital (déficit congénital en immunoglobulines). Le tableau clinique diffère selon leur caractère localisé ou diffus. Les lymphomes du tube digestif sont le plus souvent de phénotype B (tableau II). Les plus fréquents sont les lymphomes du *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT).

Les lymphomes de phénotype T sont très rares et généralement de haut degré de malignité. Ils sont souvent associés à une atrophie villositaire et peuvent compliquer ou révéler une maladie cœliaque.

Le traitement et le pronostic dépendent du degré de malignité et de l'extension. Schématiquement, dans les lymphomes de haut grade de malignité, la chimiothérapie a une place prépondérante, et dans les lymphomes de bas grade, l'exérèse chirurgicale est encore indiquée lorsque la tumeur est extirpable. La survie à 5 ans est globalement de 70 %.

### ● Sarcomes

Ce sont essentiellement des léiomyosarcomes. Le diagnostic de malignité est parfois difficile, même à l'histologie. Une nécrose intratumorale évoque la dégénérescence. La survie à 5 ans après exérèse est d'environ 50 %. Le sarcome de Kaposi s'observe principalement au cours du sida et le diagnostic est souvent aisé car l'atteinte digestive est généralement associée à une atteinte cutanée. Les autres sarcomes (neurofibrosarcome, schwannome malin, fibrosarcome) sont rares.

### ● Métastases

Le mélanome est la tumeur responsable de la majorité des métastases sur l'intestin grêle. Elles peuvent également être observées au cours du cancer du poumon, du sein ou du testicule. Le tableau clinique révélateur est généralement bruyant (douleurs, hémorragie, signes occlusifs). Dans la majorité des cas, il existe des lésions multiples. Toutefois, leur exérèse doit être tentée s'il n'existe pas d'autre signe de dissémination tumorale.

## TUMEURS BÉNIGNES [6]

### ● Adénomes

Ils représentent environ 25 % des tumeurs bénignes du grêle et sont situés principalement à sa partie proximale, au niveau de la région périampullaire. Leur aspect est identique à celui des adénomes colorectaux. Ils peuvent être tubuleux, vilieux ou tubulovilieux. Le risque de transformation maligne est important, tout particulièrement pour le type vilieux. Les adénomes duodénaux doivent bénéficier d'un traitement endoscopique ou d'une résection chirurgicale en cas de polype volumineux ou de contingent carcinomateux.

### ● Léiomyomes

Ce sont les plus fréquentes des tumeurs bénignes du grêle (environ 30 %). Ils se répartissent uniformément tout le long de l'intestin grêle. Ils sont constitués de faisceaux de fibres musculaires lisses développés à partir de la musculature. Ils ont un développement intraluminal ou extraluminal. Le mode de révélation le plus fréquent est une hémorragie digestive secondaire à une ulcération de la lésion. Leur résection chirurgicale est justifiée, car le seul moyen de les différencier d'un léiomyosarcome est l'examen anatomopathologique de la pièce de résection.

### ● Lipomes

Ils représentent 10 à 20 % des tumeurs bénignes. Ils sont jaunes, mous, et ont un développement intraluminal. Le plus souvent asymptomatiques, ils peuvent exceptionnellement s'ulcérer et être responsables d'hémorragies. Leur résection n'est justifiée qu'en cas de complications.

### ● Autres tumeurs bénignes

Les tumeurs d'origine nerveuse (schwannomes, neurofibromes) sont rares, sauf chez les patients atteints de neurofibromatose. Les hémangiomes se révèlent habituellement par une hémorragie digestive. Les hamartomes sont observés dans le cadre du syndrome de Peutz-Jeghers et de la polypose juvénile diffuse.

Thierry Lecomte : Chef de clinique-assistant.

Bruno Landi : Praticien hospitalier.

Jean-Philippe Barbier : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Philippe Marteau : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Raymond Jian : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service d'hépatogastro-entérologie, hôpital Européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : T Lecomte, B Landi, JP Barbier, P Marteau et R Jian. Tumeurs de l'intestin grêle.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0515, 2001, 3 p

## R É F É R E N C E S

[1] Amer MH, El-Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterology* 1994 ; 106 : 846-858

[2] Cunningham JD, Aleali R, Aleali M, Brower ST, Aufses AH. Malignant small bowel neoplasms: histopathologic determinants of recurrence and survival. *Ann Surg* 1997 ; 225 : 300-306

[3] Di Sario JA, Burt RW, Vargas H, McWhorter WP. Small bowel cancer: epidemiological and clinical characteristics from a population-based registry. *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 : 699-701

[4] Howe JR, Karnell LH, Menck HR, Scott-Conner C. The American College of Surgeons Commission on cancer and the american cancer society. Adenocarcinoma of the small bowel: review of the National Cancer Data Base, 1985-1995. *Cancer* 1999 ; 86 : 2693-2706

[5] Lauffer JM, Zhang T, Modlin IM. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 13 : 271-287

[6] Mendes Da Costa P, Beernaerts A. Benign tumours of the upper gastrointestinal tract (stomach, duodenum, small bowel): a review of 178 surgical cases. Belgian multicentric study. *Acta Chir Belg* 1993 ; 93 : 39-42

[7] North JH, Pack MS. Malignant tumors of the small intestine: a review of 144 cases. *Am Surg* 2000 ; 66 : 46-51

# HERNIES

A PARIENTE

**L**es hernies sont la protrusion d'un organe hors de la cavité qui le contient normalement.

© Elsevier, Paris.

## TERMINOLOGIE

Une hernie est composée du viscère hernié, d'un sac herniaire et d'un anneau herniaire. La hernie est externe quand le viscère passe à l'extérieur de l'abdomen, interne lorsque le viscère est anormalement situé dans la cavité abdominale.

L'intestin est le viscère le plus fréquemment en cause, et peut être partiellement (pincement latéral) ou totalement (une ou plusieurs anses) hernié. L'épiploon peut être seul dans la hernie.

La hernie est **réductible** quand elle est intermittente et retourne, spontanément ou non, dans la cavité abdominale. Elle peut être **irréductible** (configuration anatomique, adhérences dans des hernies habituellement volumineuses et anciennes). Elle peut être **étranglée** quand la vascularisation du viscère hernié est compromise.

## QUELLES SONT LES PRINCIPALES HERNIES ET LEURS SYMPTÔMES ?

Les **hernies inguinales** sont les plus fréquentes (85 %), plus fréquentes chez l'homme, bilatérales dans plus de 10 % des cas et s'étranglent dans 5 % des cas environ.

Les **hernies crurales** et les **hernies ombilicales** sont plus fréquentes chez les femmes et s'étranglent plus souvent (25 %).

Les **hernies épigastriques** (de la ligne blanche) sont banales et se compliquent peu, mais peuvent

être responsables de douleurs épigastriques d'effort, et difficiles à reconnaître chez les malades obèses (comme les hernies crurales).

D'autres hernies externes sont plus rares et plus difficiles à reconnaître.

Les **hernies obturatoires** : très rares, habituellement révélées par une occlusion, elles peuvent être diagnostiquées cliniquement (toucher pelvien, douleur de la face antérieure de la cuisse diminuée par la flexion) et par le scanner. L'important est d'y penser (c'est le triomphe diagnostique et thérapeutique de la coelioscopie).

Les **hernies lombaires** (lombocostales ou lombopelviennes) sont souvent dans un orifice post-traumatique ou iatrogénique (prélèvement de crête iliaque).

Les **hernies de Spiegel**, dans un defect spontané en dehors du muscle droit : elles atteignent surtout les sujets obèses et âgés. L'échographie (ou le scanner) est très utile.

Les **hernies diaphragmatiques traumatiques** peuvent ne se révéler par des symptômes digestifs (nausées, vomissements, éructations, douleurs, voire occlusions) ou respiratoires que plusieurs années après l'accident. Le diagnostic, parfois clinique (borborygmes à l'auscultation thoracique) est assuré par les clichés thoraciques de face et de profil et le scanner.

Les **hernies internes** sont rares. Les principales sont paraduodénales, péricæcales, du hiatus de Winslow, pelviennes, intersigmoïdiennes transmésentériques ou épiploïques. Elles peuvent être responsables d'épisodes occlusifs récidivants, séparés par des intervalles totalement libres. Le

diagnostic repose sur l'analyse des clichés d'abdomen sans préparation (face et profil) et du scanner (au mieux entérosscanner), mais reste souvent fait par l'intervention chirurgicale.

Les **hernies postopératoires** : le plus souvent, il s'agit d'atteintes de la paroi abdominale (éventrations), parfois d'hernies rétroanastomotiques (par exemple dans la brèche mésentérique faite pour monter l'anse grêle nécessaire à la réalisation d'une anastomose gastrojéjunale).

## QUEL EST LE TRAITEMENT DES HERNIES ?

Le traitement est uniquement chirurgical. Toutes les hernies doivent être opérées, sauf contre-indication.

Le traitement des hernies de l'aîne peut souvent se faire sous anesthésie locale, en ambulatoire. L'abord coelioscopique (avec mise en place obligatoire d'une prothèse) pourrait réduire encore (au prix d'un coût immédiat plus élevé) le risque de récurrence, inférieur à 10 %.

Le traitement des hernies ombilicales, comme celui des éventrations, peut nécessiter la pose d'une prothèse.

Les hernies étranglées sont une urgence chirurgicale absolue, afin d'éviter au maximum la nécessité d'une résection intestinale.

Les principales complications du traitement des hernies sont l'hématome, l'abcès de paroi et la récurrence herniaire.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Hernies. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 40-575, 1998, 1 p

## RÉFÉRENCES

[1] Fagniez PL. Hernies des parois de l'abdomen. Pour la pratique. *Rev Prat* 1997 ; 47 : 295-297

# MALADIES DU PÉRITOINE, DU MÉSENTÈRE ET DE L'ÉPIPLOON

A PARIENTE

**L**e diagnostic des maladies du péritoine, du mésentère et de l'épiploon repose sur la clinique et les examens morphologiques (échographie, scanner, coelioscopie). Les péritonites « chirurgicales » ne seront pas envisagées dans ce chapitre.

© Elsevier, Paris.

## QUAND LES SUSPECTER ?

Les symptômes révélateurs sont variés et peuvent être aigus (douleurs, vomissements, arrêt du transit faisant discuter une urgence chirurgicale) ou chroniques (douleurs abdominales, syndrome de Koenig, ascite, découverte d'une masse, altération fébrile ou non de l'état général).

## COMMENT LES DIAGNOSTIQUER ?

L'**interrogatoire** (antécédents tumoraux notamment) et l'**examen clinique**, incluant les touchers pelviens (recherche d'ascite, de masse, d'adénopathie, de distension localisée de l'intestin), sont essentiels.

En cas d'ascite, une **ponction** est nécessaire (dosage des protéines, de l'amylase, des triglycérides, examen direct, culture, numération et formule des éléments figurés et examen cytopathologique. Cela nécessite le prélèvement de liquide sur un tube sec, un flacon d'hémoculture et un tube contenant un anticoagulant pour la cytologie).

Les **clichés d'abdomen sans préparation** sont utiles en cas d'abdomen aigu, mais ne montrent le plus souvent qu'une distension localisée du grêle.

L'**échographie** et le **scanner** sont très utiles au diagnostic topographique (mésentère, péritoine pariétal ou épiploon) et étiologique des masses (kystiques ou solides notamment).

La **coelioscopie** est essentielle au diagnostic des maladies péritonéales en permettant des biopsies pour histologie et culture. La **laparotomie** peut être indispensable au diagnostic.

## QUELLES SONT LEURS PRINCIPALES CAUSES ?

### ● Tumeurs

#### Tumeurs bénignes

##### ■ Tumeurs desmoïdes (ou fibromatose mésentérique)

Ce sont des tumeurs bénignes d'évolution locale, mal limitées. Elles sont moins fréquentes au niveau du mésentère qu'au niveau de la paroi abdominale. Dans la moitié des cas, elles compliquent l'évolution d'une polypose adénomateuse familiale. Elles sont découvertes à l'occasion de la palpation d'une masse ou de symptômes occlusifs. Le scanner montre une masse mésentérique peu vascularisée. La chirurgie est nécessaire pour affirmer le diagnostic, et si possible, faire l'exérèse large de la lésion, dont le risque de récurrence in situ est élevé. Des traitements médicaux (progestatifs, tamoxifène, indométacine, sulindac) peuvent parfois être efficaces.

##### ■ Kystes du mésentère et de l'épiploon

Il s'agit le plus souvent de lymphangiomes kystiques du mésentère, diagnostiqués habituellement chez l'enfant, à l'occasion de la découverte d'une masse, ou de kystes non lymphangiomateux chez l'adulte. La nature kystique de la lésion et son siège mésentérique sont facilement affirmés par l'échographie et/ou le scanner. Le traitement est chirurgical, le pronostic excellent. Ces tumeurs font discuter les tératomes kystiques (calcifications périphériques, composante graisseuse), les mésothéliomes kystiques bénins (souvent multiloculaires), les tumeurs musculaires lisses kystiques et les duplications intestinales.

##### ■ Tumeurs solides bénignes du mésentère et de l'épiploon

Elles sont exceptionnelles : léiomyomes, hémangiopéricytomes, lipome, myxome, neurofibrome. Le diagnostic et le traitement sont chirurgicaux.

#### Tumeurs malignes

##### ■ Tumeurs malignes primitives.

Diverses tumeurs malignes conjonctives sont exceptionnelles, dont le **léiomyosarcome** est la plus fréquente. Une lésion particulière au mésentère est le fibrosarcome inflammatoire qui peut guérir après exérèse large.

L'atteinte péritonéale est observée dans un quart des **mésothéliomes**, le plus souvent associée à une atteinte pleurale. La maladie complique souvent (après un temps de latence de 20 à 40 ans) une exposition à l'amiante.

Elle est longtemps responsable de douleurs abdominales atypiques, et n'est souvent diagnostiquée qu'après l'apparition d'une ascite. Une altération de l'état général, des symptômes occlusifs, une masse abdominale, des syndromes paranéoplasiques sont possibles (hyponatrémie, hypoglycémie, thrombocythémie, coagulation intravasculaire disséminée).

Le diagnostic repose sur l'examen histologique (difficile) de multiples biopsies faites sous coelioscopie. Le diagnostic doit toujours être évoqué devant une carcinose péritonéale sans tumeur primitive retrouvée. Une atteinte pleurale, des calcifications diaphragmatiques, la notion d'exposition à l'amiante et la présence de fibres d'amiante dans l'expectoration ou le lavage alvéolaire sont des arguments importants en faveur du diagnostic. En l'absence de traitement clairement



efficace, le traitement est souvent purement palliatif et le pronostic est très sévère (médiane de survie inférieure à 1 an).

#### ■ Tumeurs malignes secondaires

##### Carcinose péritonéale

Les métastases péritonéales sont les plus fréquentes des tumeurs du péritoine. Elles proviennent le plus souvent de tumeurs digestives (intestin, estomac, pancréas, voies biliaires) et, chez la femme, de tumeurs ovariennes.

Les lésions peuvent être asymptomatiques et inaccessibles aux examens morphologiques, et découvertes lors d'une intervention faite pour traiter la tumeur primitive. Elles peuvent être responsables d'une ascite (riche en protéines et en lymphocytes), de douleurs abdominales atypiques évoquant le plus souvent un syndrome de Koenig, de troubles du transit, d'une masse palpable. Le toucher rectal perçoit les métastases du cul de sac de Douglas. L'échographie et le scanner peuvent montrer des nodules pariétaux, mais leur sensibilité est insuffisante. Les deux examens essentiels au diagnostic sont la cytologie de l'ascite et la coelioscopie avec biopsies.

L'attitude thérapeutique varie en fonction de l'origine de la tumeur, de la diffusion et du siège des lésions péritonéales, de l'âge et de l'état général du malade.

L'attitude peut être agressive (chirurgie de réduction tumorale, chimiothérapie, chirurgie de second regard) en cas de cancer de l'ovaire, et au contraire limitée (carcinose secondaire à un adénocarcinome du pancréas par exemple).

Un traitement symptomatique (ponctions, traitement des épisodes occlusifs et de la douleur) est souvent le seul recours.

En dehors des cancers de l'ovaire, un traitement agressif associant l'exérèse complète des lésions visibles à une chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire immédiate (technique de Sugarbaker) ou à une chimiohyperthermie peut être proposé à des malades jeunes n'ayant ni carcinose péritonéale massive, ni métastases extrapéritonéales non résecables, en espérant une survie à 5 ans de 20%, au prix d'une morbidité lourde.

##### Maladie gélatineuse (pseudomyxome) du péritoine

Cette maladie rare est due aux greffes péritonéales d'adénocarcinomes mucineux,

essentiellement appendiculaires ou ovariens. Elle est découverte à l'occasion d'une augmentation de volume de l'abdomen, d'une ascite ou de masses (ayant un aspect assez caractéristique au scanner). Le traitement est chirurgical et consiste en une exérèse aussi complète que possible des lésions, associée à une appendicectomie et à une ovariectomie bilatérale de principe. Les récurrences sont fréquentes, mais l'évolution est relativement lente, avec une survie de 50 % à 5 ans.

#### ■ Adénopathies mésentériques malignes

Elles sont dues à des métastases de cancers digestifs (pancréas, intestin) ou, plus rarement, à une atteinte lymphomateuse, habituellement associée à une atteinte de l'intestin grêle. Elles peuvent être responsables de douleurs abdominales, de troubles du transit et d'une ascite chyleuse par blocage lymphatique. Le scanner est la meilleure méthode de diagnostic. Leur nature doit être établie histologiquement, sauf si la tumeur causale est déjà connue, par une biopsie dirigée sous scanner ou par une biopsie chirurgicale.

### ● Maladies inflammatoires

#### Infections

La **tuberculose** (et plus rarement les **mycoses**) peut atteindre le mésentère (atteinte ganglionnaire, nodules) et surtout le péritoine. Cette atteinte peut être silencieuse (et suspectée a posteriori devant des calcifications ganglionnaires ou des complications tubaires), ou bien responsable de douleurs abdominales, de troubles du transit et surtout d'une ascite, associées à une altération fébrile de l'état général. Une atteinte extra-abdominale (thoracique, urinaire notamment) est possible et doit toujours être recherchée. En cas d'ascite, le liquide est riche en protéines et lymphocytaire. La coelioscopie permet un diagnostic macroscopique et histologique. La culture du liquide d'ascite et/ou des biopsies est rarement positive, mais il est maintenant possible de confirmer rapidement le diagnostic de tuberculose en utilisant la PCR (*polymerase chain reaction*). Le traitement antituberculeux permet la guérison, mais des séquelles (génitales) sont possibles, que ne prévient pas une corticothérapie associée.

La **péritonite** (généralement staphylococcique) est une complication fréquente de la **dialyse péritonéale** chronique. Elle se manifeste par des douleurs abdominales, de la fièvre, une diarrhée ou

un arrêt du transit, et surtout, par un aspect trouble du liquide de dialyse. Le traitement consiste en l'administration locale d'antibiotiques (vancomycine en première intention), adaptée à la sensibilité du germe isolé à partir du liquide de dialyse, habituellement sans interrompre la dialyse. La répétition des épisodes peut conduire à une péritonite encapsulante, responsable d'une occlusion chronique qui nécessite un traitement chirurgical difficile (cette complication peut également être observée dans d'autres causes d'ascite chronique, comme la cirrhose).

#### Panniculite mésentérique et mésentérite rétractile

Ces maladies rares atteignent des adultes d'âge moyen (plus souvent des femmes), sont découvertes à l'occasion de coliques abdominales, de nausées ou de vomissements, d'un amaigrissement, de fièvre, d'une entéropathie exsudative ou d'une ascite chyleuse, d'une masse abdominale. L'échographie, et surtout le scanner, montrent une ou plusieurs masses mésentériques hypodenses hétérogènes (contenant parfois des zones pseudokystiques) comprimant les anses intestinales adjacentes, ou un épaississement rétractile de la racine du mésentère (mésentérite rétractile). Le diagnostic est établi par l'examen de biopsies faites sous coelioscopie, qui montre l'absence de tumeur et l'existence de stéatonecrose, d'inflammation xanthogranulomateuse, de fibrose et éventuellement de calcification. Le pronostic est généralement bon. Le traitement peut être chirurgical (en cas de sténose du grêle) et médical (corticoïdes ± immunodépresseurs).

La mésentérite rétractile doit être différenciée des infiltrations tumorales et de la fibrose rétractile secondaire à une tumeur carcinoïde du grêle.

### ● Maladies mécaniques

La torsion, l'infarctus ou l'hémorragie aiguë de l'épiploon causent une douleur abdominale aiguë, accompagnée d'une défense localisée, souvent d'une fièvre et d'une polynucléose modérées. Il est rare que le diagnostic soit suspecté avant la coelioscopie qui permet le traitement (exérèse de l'épiploon atteint).

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Maladies du péritoine, du mésentère et de l'épiploon. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0570, 1998, 2 p

## R É F É R E N C E S

[1] Deltenre P, Wilcox R, Van Vyve E. Lymphangiome kystique bénin chez un patient atteint de porphyrie aiguë intermittente. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 229-230

[2] Elias D, Gachot B, Bonvallet S, Blot F, Sabourin JC, Ducreux M et al. Carcinomes péritonéales traitées par exérèse complète et chimiothérapie intrapéritonéale postopératoire immédiate (CIPPI). Étude de phase II portant sur 54 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 181-187

# ABCÈS ET FISTULES DE L'ANUS

A PATIENTE

## INTRODUCTION

Les abcès et fistules de l'anus sont des suppurations aiguës ou chroniques de l'anus, dont le point de départ est l'infection d'une glande anale dite d'Hermann et Desfossés (par obstruction du canal excréteur qui s'abouche dans les cryptes de la ligne pectinée). **Ces suppurations ont donc toujours un orifice primaire au niveau de la ligne des cryptes, un passage obligatoire intersphinctérien, puis un trajet vers la peau ou l'ampoule rectale et, en cas de fistule, un orifice secondaire au niveau de la peau périnéale ou de l'ampoule rectale.**

La classification des abcès et des fistules anaux est schématisée sur la *figure 1*.

## QUAND Y PENSER ?

En **phase aiguë** (abcès), la douleur est vive, permanente, pulsatile, la fièvre souvent retardée. Une dysurie ou une rétention aiguë d'urines peuvent être révélatrices.

En **phase chronique** (fistule), il n'y a plus de fièvre, la douleur est une gêne, et il y a un écoulement purulent ou sérosanguinant permanent ou intermittent.

## COMMENT LES DIAGNOSTIQUER ?

En **phase aiguë**, l'abcès de la marge anale est visible (tuméfaction douloureuse latéoréale effaçant les plis radiés). Si l'abcès est intramural ou supralévatorien, seul un toucher rectal très doux (voire sous anesthésie) permet de percevoir la tuméfaction localisée très douloureuse. La tuméfaction est quasi circonférentielle (postérieure ou antérieure) en cas d'abcès en « fer à cheval ».

En **phase chronique** (fistule), l'orifice cutané est facile à trouver (s'il n'est pas visible spontanément, la pression de la marge fait sourdre un peu de pus). Plus l'orifice est distant de la marge, plus le trajet fistuleux est étendu. L'orifice interne (et le trajet fistuleux) peut souvent être perçu sous l'index, parfois plus facilement palpable que visible en anoscopie au niveau de la ligne des cryptes, postérieur trois fois sur quatre. En fait, la topographie exacte de l'abcès et de la fistule (simple ou complexe) ne sera appréciée précisément que sous anesthésie générale (orifice primaire, orifice secondaire, trajet fistuleux, trajets secondaires).

L'**examen clinique** et l'**endoscopie** permettent habituellement d'éliminer facilement les maladies anorectales pouvant causer l'écoulement de pus par l'anus (maladies sexuellement transmissibles, fistules

chez les malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, maladie de Crohn, fistules rectovaginales, cancers de l'anus, corps étrangers et traumatismes) et les suppurations périnéales d'origine extra-anale (furoncles, kyste pilonidal partant de la fossette sacrée, maladie de Verneuil, [hidradénite suppurative] avec des lésions multiples en zone cutanée, bartholinites et suppurations des glandes de Cooper, iléite, sigmoïdite...).

**Aucun examen supplémentaire** n'est habituellement indiqué. En cas de fistule complexe et/ou de récurrence après chirurgie, le spécialiste proctologue ou chirurgien demandera éventuellement une échoendoscopie ou une imagerie par résonance magnétique pelvienne.

## COMMENT LES TRAITER ?

Le traitement doit être confié à un proctologue ou à un chirurgien habitué à la chirurgie proctologique. Une antibioprophylaxie par amoxicilline et métronidazole ou amoxicilline et acide clavulanique est nécessaire mais ne traite pas la suppuration.

### Traitement des abcès

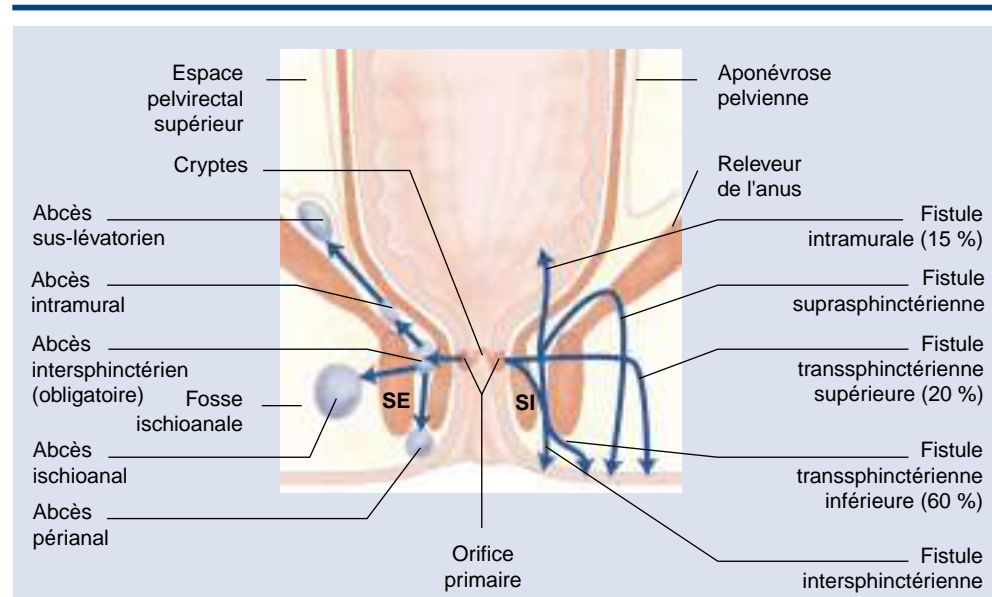
Le principe est de drainer l'abcès, d'évacuer les débris qu'il contient et de traiter, si possible, la fistule qui lui a donné naissance depuis l'orifice primaire, soit en un temps, soit en deux temps. Le risque de récurrence n'est pas négligeable (20 % ?) et doit être expliqué au malade si le trajet fistuleux n'a pas été retrouvé.

### Traitement des fistules

Il vise à guérir la suppuration, à éviter les récurrences et à respecter la continence.

Le trajet précis doit être reconnu en peropératoire par l'examen digital, l'injection de bleu et d'air.

Le principe est la mise à plat du ou des trajets fistuleux, ce qui peut être fait par fistulotomie (mise à plat) pour les fistules basses trans- ou intersphinctériennes, ou en plusieurs temps, associée à un drainage par séton (fil de soie ou élastique) pour les fistules hautes, les fistules en « fer à cheval » et les fistules complexes. Les soins postopératoires (hygiène, surveillance de la cicatrisation) nécessitent une surveillance hebdomadaire. Les principales complications sont l'incontinence aux gaz et aux selles liquides (10 % dans les fistules hautes) et la récurrence (qui doit être inférieure à 5 %).



1 Topographie des abcès de l'anus (à gauche) et des principales fistules simples (à droite), sur une vue verticofrontale (coronale) de l'anus et du rectum. SI : sphincter interne ; SE : sphincter externe.

**Erreurs à éviter**

- ✓ **Confondre l'orifice secondaire juxta-anal d'un sinus pilonidal avec celui d'une fistule anale (rechercher l'orifice primaire dans le sillon interfessier).**
- ✓ **Donner des antibiotiques avant la chirurgie.**
- ✓ **Penser qu'un abcès ou une fistule anaux peuvent guérir sans chirurgie.**
- ✓ **Ne pas évoquer une maladie de Crohn devant des fistules récidivantes.**

---

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier,  
unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Abscès et fistules de l'anus.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0595, 1998, 2 p

---

R É F É R E N C E S

---

[1] Denis J. Fistule anale. Toujours liée à l'infection d'une glande d'Hermann et Desfossés. *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 10-330 : 27-32

[2] Maladie de Verneuil périanale. L'échec des traitements médicaux impose le recours à la chirurgie. *Rev Prat Med Gen* 1997 ; 11-402 : 17-19

# CANCER DE L'ANUS

A PATIENTE

**L**es cancers de l'anus sont des tumeurs rares (incidence voisine de 0,7/100 000/an), de type essentiellement épidermoïde (avec une liaison forte à l'infection par les virus du papillome humain de type 16 et 18), plus rarement cloacogénique (dont le pronostic et le traitement sont identiques à ceux des carcinomes épidermoïdes), exceptionnellement glandulaire (développés à partir des glandes de Hermann et Desfosses). Ils atteignent surtout les femmes après 50 ans et siègent le plus souvent dans le canal anal. La radiothérapie est la base du traitement.

© Elsevier, Paris.

## QUAND PENSER À UN CANCER DE L'ANUS ?

Le plus souvent à l'occasion de rectorragies souvent terminales, à l'essuyage, de douleurs anales pseudofissuraires, de troubles du transit ou de la palpation de la tumeur par le malade lui-même.

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UN CANCER DE L'ANUS ?

L'**examen clinique** permet au moins une forte suspicion diagnostique, en raison de l'induration de la lésion.

La tumeur peut être visible, végétante et plus ou moins ulcérée, au niveau de la marge.

Il peut s'agir d'une fissure atypique car non commissurale, à bords décollés et infiltrée au toucher.

La lésion peut être purement intracanalair, seulement perçue au toucher comme une induration localisée, et visible seulement en anoscopie.

L'**anuscopie** permet de voir le développement endocanalair et de faire des biopsies. Si les biopsies ne confirment pas la présence de tumeur, une biopsie chirurgicale, sous anesthésie générale, est nécessaire.

De nombreux aspects atypiques étant possibles, toute lésion anale enlevée (et notamment les fissures) doit faire l'objet d'un examen anatomopathologique.

## QUEL BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE ?

L'**examen clinique**, complété de l'anoscopie et de la rectoscopie, détermine le volume de la tumeur, sa hauteur dans le canal et sur la marge, son infiltration en profondeur. Le toucher rectal (TR) peut percevoir une adénopathie pararectale.

Un examen gynécologique avec colposcopie et frottis est nécessaire pour rechercher une dysplasie cervicale associée.

Une extension à distance (adénopathie inguinale, sus-claviculaire, métastases hépatiques) peut être accessible à l'examen clinique.

L'**échoendoscopie** est très utile au bilan d'extension locale. Elle permet, à condition que la tumeur soit franchissable, une bonne appréciation de l'extension en profondeur (tableau I) et la recherche d'adénopathies pararectales (les adénopathies iliaques internes sont plus difficiles à rechercher).

Le bilan est complété par un **cliché pulmonaire** et une **échographie abdominale**.

**Tableau I. – Classification échoendoscopique de l'extension en profondeur des cancers du canal anal.**

UT1	Tumeur limitée à la muqueuse et à la sous-muqueuse
UT2	Tumeur limitée au sphincter interne au-dessous du puborectal, et à la musculature rectale au-dessus de ce muscle
UT3	Tumeur dépassant le sphincter interne ou la musculature rectale
UT4	Extension à un organe de voisinage

U : ultrasonographie ; T : tumeur.

**Tableau II. – Classification TNM-UICC des cancers du canal anal.**

T1	Inférieure à 2 cm
T2	De 2 à 5 cm
T3	Supérieure à 5 cm
T4	Extension aux organes adjacents (vagin, urètre, vessie)
N1	Atteinte des ganglions péirectaux
N2	Atteinte des ganglions inguinaux ou iliaques internes
N3	Atteinte des ganglions péirectaux et inguinaux, iliaques internes ou inguinaux bilatéraux
M	Métastases à distance

Une **sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)** doit être faite.

Au terme de ce bilan, la tumeur est classée (tableau II).

## COMMENT TRAITER UN CANCER DE L'ANUS ?

La **radiothérapie** est la base du traitement. Elle associe diverses techniques, irradie la tumeur et les aires ganglionnaires, et doit être réalisée dans un centre spécialisé. Elle peut être combinée à la chimiothérapie (5-fluorouracil et platine ou mitomycine C) dans les grosses tumeurs.

L'existence d'un résidu tumoral à distance de l'irradiation, mais aussi parfois de séquelles radiques (nécrose sévère, sténose ou incontinence anale), indique une amputation abdominopérinéale secondaire. Une colostomie peut être nécessaire en début de traitement (tumeurs très sténosantes) ou en cours de traitement (incontinence anale, récurrence non extirpable).

La **survie à 5 ans** va d'environ 60 % pour les tumeurs T1 à 15 % pour les tumeurs T4, de 60 % en l'absence d'atteinte ganglionnaire à 30 % en cas d'atteinte ganglionnaire. Les complications fonctionnelles sévères de la radiothérapie atteignent 10 % des malades.

Les **récidives locales ultérieures** sont observées dans environ 25 % des cas, d'autant plus souvent que la tumeur était initialement plus évoluée, et surviennent surtout au cours des 2 premières années (comme les métastases viscérales). Elles doivent être dépistées par un examen trimestriel (clinique, endoscopique et échoendoscopique).

Les métastases ganglionnaires inguinales sont traitées par irradiation si les creux inguinaux n'ont pas été initialement irradiés, et par chirurgie dans le cas contraire.

Les métastases viscérales ne peuvent que rarement faire l'objet d'une exérèse.

### CAS PARTICULIERS

Les carcinomes de la marge anale respectant le canal anal peuvent être traités par exérèse seule, s'ils sont petits (moins de 3 cm), ou par irradiation s'ils sont plus gros, éventuellement associée à la chimiothérapie.

Les condylomes malins (condylomes vénériens dégénérés), parfois de grande taille (tumeur de Buschke-Löwenstein), sont traités par exérèse locale.

Les adénocarcinomes du canal anal de type colloïde muqueux se présentent comme une fistule indurée très sécrétante. Ils sont traités par amputation abdominopérinéale et sont de très mauvais pronostic.

La maladie de Bowen est exceptionnelle au niveau du canal anal. Elle est traitée par exérèse, suivie d'irradiation en cas de récurrence.

**Erreurs à ne pas commettre**  
 ✓ **Considérer comme une hémorroïde ou une fissure une lésion indurée chronique.**  
 ✓ **Ne pas faire l'examen histologique de toute lésion du canal faisant l'objet d'une exérèse.**

La maladie de Paget (identique à celle du sein) est de mauvais pronostic en cas d'atteinte ganglionnaire.

Le mélanome malin n'est pigmenté que dans un quart des cas. Le traitement est chirurgical mais doit être conservateur, les amputations n'améliorant pas un pronostic très sévère.

Des lymphomes et des sarcomes de Kaposi de l'anus sont possibles dans l'infection VIH.

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Cancer de l'anus. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0610, 1998, 2 p*

### R É F É R E N C E S

[1] De Parades V, Parisot C, Boulet T. Échographie endoanale et cancer du canal anal. *Hepato-Gastro* 1996 ; 3 : 477-480

[2] Girodet J. Tumeurs malignes de l'anus (en deux parties). *Rev Prat Med Gen* 1996 ;10 (342) :21-28 , 10 (343) : 17-19

# DOULEURS ANALES

A PATIENTE

**L**es douleurs anales sont un motif de consultation fréquent dont le diagnostic est essentiellement clinique.

© Elsevier, Paris.

## DOULEURS ANALES AIGÜES

Les cinq principales causes de douleurs anales aiguës sont les phénomènes inflammatoires hémorroïdaires, les rétentions purulentes sous tension, les sepsis périanaux (gangrène clostridiale notamment), la fissure anale et l'herpès anal.

L'herpès anal peut être plus difficile à reconnaître lors de la première poussée (ulcérations multiples, douleurs causalgiques, troubles urinaires, sodomie).

## DOULEURS ANOPÉRINÉALES CHRONIQUES

Elles ont en commun l'absence de cause grave. En dehors de leurs signes spécifiques, l'examen clinique (et notamment neurologique et rachidien) est normal, la rectosigmoïdoscopie, l'échographie pelvienne chez la femme, les clichés du rachis lombosacré et du bassin (et éventuellement le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique pelvienne) sont normaux.

### ● Proctalgie fugace

Elle atteint surtout les femmes d'âge moyen. La douleur, très brève (toujours moins de 20 minutes) est intense, brutale, souvent nocturne, comparée à une crampe violente ou à une vrille intrarectale, régressant spontanément sans séquelle. Le rythme de survenue est irrégulier, sans facteur déclenchant identifiable.

L'examen clinique est normal. Ce tableau, très caractéristique, dispense d'examens complémentaires. En cas de crises répétées, le traitement utilise des  $\beta$ 2-mimétiques, (salbutamol : Ventoline® par exemple), des dérivés nitrés (Natispray® par exemple, à la demande), des inhibiteurs calciques ou de la clonidine.

### ● Coccygodynie

Elle est caractérisée par son déclenchement (position assise prolongée ou changement brutal de position), son type (pesanteur, corps étranger), son siège anal ou rectal, ses irradiations descendantes.

Le toucher rectal montre une douleur de l'interligne sacrococcygien ou à la mobilisation du coccyx, une douleur et une contracture à la palpation (ou à la mise en tension) du releveur par l'index intrarectal postérieur, uni- ou bilatérales.

On retrouve souvent pour facteurs déclenchants des microtraumatismes répétés, une chirurgie pelvienne, une mauvaise position assise prolongée. Une lésion organique et une instabilité discale coccygienne du coccyx doivent être éliminées par les radiographies (face et profil assis).

Le traitement est discuté : correction de l'appui en position assise, myorelaxants, antalgiques, massage des releveurs par toucher rectal en décubitus latéral gauche de 3 minutes trois fois par semaine, infiltrations anesthésiques ou corticoïdes périoccygiennes. La chirurgie n'est pas indiquée en l'absence de lésion organique du coccyx.

### ● Syndrome des releveurs

Il donne des douleurs similaires et est caractérisé par une contracture isolée douloureuse des releveurs au toucher rectal. Le traitement comporte bains chauds, myorelaxants et, en cas d'échec, la stimulation électrogonvanique et le biofeedback.

### ● Névralgies des nerfs honteux internes (syndrome du canal d'Alcock)

Elles atteignent les adultes de la cinquantaine. La douleur, plus évocatrice quand elle est unilatérale, atteint la région périanales et les organes génitaux

externes, irradie souvent vers le scrotum et la vulve, plus rarement en arrière. Elle est ressentie comme une brûlure ou des fourmillements, est majorée par la position assise et soulagée par la position debout ou allongée. Le toucher rectal peut déclencher la douleur en palpant, à bout de doigt, sur le côté, la tubérosité ischiatique. Les radiographies du bassin et du rachis lombosacré sont normales. On retrouve souvent pour facteur déclenchant une position assise prolongée inhabituelle (bicyclette par exemple), ou une notion de neuropathie diabétique ou alcoolique. Les explorations neurophysiologiques montrent une augmentation de la latence distale motrice du nerf pudendal. L'infiltration du canal d'Alcock ou de l'épine ischiatique (au mieux guidée par le scanner) à l'aide d'un mélange lidocaïne-corticoïdes est souvent immédiatement efficace, mais doit parfois être répétée. En cas d'échec, une neurolyse chirurgicale peut être indiquée.

### ● Douleurs des troubles de la statique pelvienne

Elles atteignent surtout les femmes de la cinquantaine. On retrouve souvent une histoire de constipation avec difficultés d'exonération anciennes et/ou des accouchements dystociques.

La douleur très typique est une pesanteur périnéale, sensation de boule rectale, augmentée par la station debout, maximale en fin de journée, soulagée par le décubitus. Elle est souvent associée à des troubles de l'exonération et de la continence et à des troubles mictionnels. L'examen clinique, proctologique et gynécologique, et l'anuscopie peuvent montrer les différents éléments du syndrome du périnée descendant (cf chapitre « Troubles de la statique pelvienne »).

Le traitement associe celui de la constipation et le *biofeedback* en cas d'anisme. La correction chirurgicale des troubles de la statique peut être

indiquée par la gêne fonctionnelle et est souvent, mais pas toujours, suivie de la disparition des douleurs.

### ● **Algies anorectales essentielles**

Elles restent un diagnostic d'élimination. Elles atteignent surtout des femmes. La douleur est imprécise, variable, avec des irradiations capricieuses. Des antécédents chirurgicaux gynécologiques ou proctologiques sont fréquents, ainsi que des épisodes antérieurs de cystalgies à urines claires. Des troubles fonctionnels digestifs sont fréquemment associés. L'examen clinique est normal. Il faut rechercher des éléments de

dépression masquée : maximum matinal des douleurs, troubles du sommeil, manque d'élan, troubles de la libido, tristesse. L'examen physique et les explorations complémentaires éliminent une cause organique. Le traitement utilise en premier les

tricycliques (Anafranil®, Laroxyl®), éventuellement associés à de la carbamazépine (Tégréto®) ou à du clonazépam (Rivotril®), à posologie lentement croissante. En l'absence d'efficacité, il est raisonnable de prendre un avis psychiatrique.

#### **Erreurs à éviter**

- ✓ **Prendre un abcès anal pour une complication des hémorroïdes.**
- ✓ **Prescrire une crème corticoïde sur un herpès périanal méconnu.**
- ✓ **Conclure à des algies anopérinéales essentielles, sans éliminer soigneusement une pathologie organique (notamment endométriose, tumeur de l'ovaire, tumeur rétrorectale, tumeur vésicale, métastase osseuse ou pathologie médullaire).**

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Douleurs anales. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 40-580, 1998, 2 p*

## R É F É R E N C E S

[1] Malbran J, Agard D, Jam P, Lecouillard Trilling C, Pannetier C, Libeskind M. Urgences en proctologie. *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 10 : 25-32

[2] Watrin B. Douleurs anopérinéales chroniques. Être prudent avant d'étiqueter psychogène une douleur. *Rev Prat Med Gen* 1995 ; 9 : 73-81

# FISSURES ET ULCÉRATIONS ANALES

A PATIENTE

**L'**examen clinique doit toujours différencier les fissures vraies des ulcérations pseudofissuraires.

© Elsevier, Paris.

## FISSURE ANALE

### ● Comment la reconnaître ?

Le diagnostic de fissure vraie exige quatre critères.

#### Chronologique

La douleur fissuraire, intense, à type de brûlure ou de déchirure, est **déclenchée par la selle** (pas de douleur si pas de selle), persistant après la selle (en un temps) ou reprenant après une accalmie transitoire (en deux temps), avant de disparaître jusqu'à l'exonération suivante. Un petit saignement en filet sur la selle est possible.

#### Topographique

La fissure est **commissurale** ou juxtapolaire, antérieure ou postérieure.

#### Morphologique

L'examen est très doux, à cause de l'intensité de la douleur provoquée. Le déplissement des plis radiés permet de voir la fissure, **piriforme**, à fond rouge ou blanc, n'atteignant pas la ligne des cryptes, parfois recouverte d'un capuchon à son pôle distal et d'une hypertrophie papillaire à son pôle interne.

#### Fonctionnel

Il existe toujours une **contracture sphinctérienne** (appréciée par le toucher très doux), qui peut être éventuellement levée par une anesthésie à la lidocaïne.

L'absence d'un seul de ces quatre critères doit toujours faire évoquer un autre diagnostic (cf infra).

### ● Comment la traiter ?

La pérennité de la fissure est liée à une ischémie locale chronique. Les buts du traitement sont de supprimer la douleur et d'obtenir la cicatrisation définitive.

Le traitement de la constipation a pour but de réduire la distension canalaire lors de l'évacuation.

Des antalgiques sont nécessaires (en évitant la codéine, qui constipe).

Il faut supprimer la contracture pour rétablir l'élasticité et l'extensibilité du canal anal, ce qui lève l'ischémie locale. On peut utiliser l'application locale quotidienne de dérivés nitrés (crème Lénital<sup>®</sup>, hors autorisation de mise sur le marché [AMM] ; principal effet secondaire : céphalées), ou l'injection intrasphinctérienne de toxine botulique, ou la chirurgie (sphinctérotomie latérale partielle).

En cas de fissure ancienne, le traitement est chirurgical (exérèse en bloc de la fissure, sphinctérotomie et anoplastie).

Les soins postopératoires comportent un toucher rectal quotidien avec une pommade « antiseptique/cicatrisante » et des exercices de contraction sphinctérienne volontaire. Une incontinence transitoire aux gaz (et parfois un suintement) est banale.

## ULCÉRATION PSEUDOFISSURALE

### ● Comment la reconnaître ?

Chaque fois que la fissure n'est pas absolument typique, le diagnostic doit être mis en doute.

#### Cancer anal à forme fissuraire

Il a une base indurée qui se prolonge dans le canal anal, et est parfois accompagné d'une adénopathie inguinale. L'aspect macroscopique est différent, le siège latéral, il n'y a pas de contracture. Le diagnostic est histologique.

#### Éczéma fissuré et lésions de grattage du prurit anal essentiel

Il existe un prurit, souvent une lichénification cutanée et des érosions multiples.

#### Lésions vénériennes

Elles sont essentiellement observées en cas d'homosexualité masculine. Il faut toujours penser à la possibilité d'infections multiples associées et systématiquement rechercher une infection à virus d'immunodéficience humaine (VIH) et une hépatite virale.

#### ■ Herpès

Douleur intense permanente, érosions ou ulcérations multiples, adénopathies. Diagnostic clinique et cytologique. Traitement par aciclovir (Zovirax<sup>®</sup> : 1 g/j pendant 10 jours).

#### ■ Syphilis

Ulcération indolore, latérale, sans contracture, adénopathies. Diagnostic par examen de prélèvement au microscope à fond noir. Traitement par Extenciline<sup>®</sup> (2,4 M une injection intramusculaire).

#### ■ Anorectite à Chlamydia trachomatis (maladie de Nicolas et Favre, exceptionnelle)

Ulcération postérieure profonde, condylomes multiples avec fissures multiples, adénite. Diagnostic sérologique. Traitement : doxycycline (200 mg/j pendant 21 jours).

#### ■ Chancre mou (bacille de Ducrey)

Ulcération profonde, parfois multiple, purulente, avec souvent une adénite inguinale. Traitement : Zithromax<sup>®</sup> (1 g per os en une prise) ou Rocéphine<sup>®</sup> (1 g intramusculaire).

#### Ulcérations fissuraires non vénériennes

#### ■ Maladie de Crohn

Les lésions sont souvent multiples, non commissurales, sans contracture, souvent peu douloureuses spontanément. Le diagnostic est fait



par l'existence d'autres localisations (rectocoliques, grêliques). Éviter les gestes locaux.

■ Tuberculose

Exceptionnelle. L'ulcération chronique, parfois pseudotumorale, est diagnostiquée par l'histologie et la culture.

**Erreurs à éviter**

- ✓ **Retenir le diagnostic de fissure anale quand manque même un seul des quatre critères diagnostiques.**
- ✓ **Traiter une fissure anale par une « crème cicatrisante », toujours inefficace.**
- ✓ **Oublier de traiter la constipation en cas de fissure anale.**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier,  
unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Fissures et ulcérations anales.  
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0590, 1999, 2 p

R É F É R E N C E S

[1] David R, Garrigues JM. Attitude pratique devant une ulcération anale. Souvent une fissure anale, mais toujours rechercher un autre diagnostic. *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 10 : 33-40

[2] Staumont G, Soduca JM, Soduca P. Fissure anale. De nouveaux traitements pourraient pallier le risque chirurgical d'incontinence anale. *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 10 : 22-29

# HÉMORROÏDES

A PATIENTE

**L**es hémorroïdes gênent un adulte sur trois. Elles sont un cache-misère fréquent à la négligence de l'examen clinique.

© Elsevier, Paris.

## HÉMORROÏDES EXTERNES

La **thrombose hémorroïdaire externe** est leur seule complication. Elle se manifeste par une douleur violente de la marge anale, à début brutal, localisée, permanente, non liée aux évacuations.

L'examen montre une petite tuméfaction bleutée exquisément douloureuse.

Le traitement consiste, en urgence, après anesthésie sous la thrombose avec de la lidocaïne, à exciser la veine thrombosée (ou au minimum à inciser la paroi pour extraire le thrombus). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) topiques sont moins efficaces que l'excision qui ne laisse pas de marisque et prévient la récurrence précoce.

La **thrombose œdémateuse** (petits caillots au sein de l'œdème) doit être traitée médicalement (antalgiques et topiques, AINS ou cortisonés). Les toniques veineux n'ont que peu d'intérêt.

La **thrombose du post-partum** est le plus souvent une complication des hémorroïdes externes (plus rarement des hémorroïdes internes procidentes). Le traitement fait appel à la corticothérapie orale (40 mg/j d'équivalent-prednisone pendant 3 à 5 jours).

## HÉMORROÏDES INTERNES

Elles peuvent être responsables de trois types de complications.

Le **saignement rouge vif**, artériolaire, survenant avec ou après la selle.

La **procidence hémorroïdaire**, localisée (5 heures en genupectorale) ou circulaire (pluripédiculaire), pouvant alors s'extérioriser avec la selle et se

réintégrer spontanément, ou n'être réintégrée qu'avec le doigt, ou enfin être permanente (grades 2, 3 et 4 respectivement).

La **thrombose hémorroïdaire interne**, rare, responsable d'une douleur fixe d'installation brutale peut ne pas être extériorisée (anuscopie) ou extériorisée (procidence hémorroïdaire thrombosée). Cette dernière est responsable de douleurs intenses et permanentes. À l'examen de la marge anale, on voit une tuméfaction circulaire œdémateuse et bleutée, rapidement ulcérée, irréductible ou réapparaissant le plus souvent après réduction.

Le diagnostic des hémorroïdes nécessite l'examen de la marge anale et (sauf thrombose externe ou extériorisée) une anoscopie. Le toucher anorectal ne fait pas le diagnostic des hémorroïdes internes.

En raison de leur banalité, l'examen proctologique doit éliminer d'autres causes aux symptômes allégués, basses (fissure, abcès, fistule, pathologie dermatologique, condylome, tumeur) ou plus hautes (rectite, tumeur).

L'indication d'une coloscopie repose sur les symptômes, les données de l'examen, l'âge et les antécédents familiaux.

## COMMENT TRAITER LES HÉMORROÏDES ?

### ● **Thromboses hémorroïdaires externes ou internes**

Leur traitement est détaillé précédemment.

### ● **Hémorroïdes internes hémorragiques et/ou procidentes peu gênantes**

Le point essentiel est la régularisation du transit, notamment le traitement d'une constipation ou d'une dyschésie.

### ● **Hémorroïdes internes hémorragiques et/ou procidentes gênantes**

Les **injections sclérosantes** sont indiquées en cas de rectorragies et de procidence minime (effets secondaires : injection dans la loge prostatique, hémorragie par chute d'escarre retardée, parfois abondante, exceptionnelle mais gravissime nécrose rectale).

Les **ligatures élastiques** sont le meilleur traitement instrumental et peuvent être appliquées à tous les stades (sauf stade 4) de la maladie hémorroïdaire (effets secondaires : douleur, hémorragie par chute d'escarre, exceptionnelle surinfection gangréneuse clostridiale létale).

L'**hémorroïdectomie** (en trois pédicules, type Milligan et Morgan) est indiquée en cas d'hémorroïdes gênantes (hémorragies répétées, procidence mal ou non réductible, association de cryptite, de fissure, de condylomes). Elle doit être faite par un opérateur entraîné.

Elle est contre-indiquée chez le sujet incontinent (sauf si l'incontinence est liée au prolapsus hémorroïdaire) et inutile chez les malades souffrant d'algies anorectales essentielles.

Elle nécessite habituellement une hospitalisation de 48 heures et 1 semaine au moins d'arrêt de l'activité professionnelle.

Les soins postopératoires comportent une antibioprophylaxie, un antalgique ou un AINS (sauf contre-indication), un laxatif doux, un toucher anal quotidien avec une crème « cicatrisante » ou antiseptique.

Les principales complications sont la rétention aiguë d'urine, l'hémorragie précoce par lachage de suture (réintervention), l'hémorragie retardée par chute d'escarre, l'infection (prévenue par l'antibioprophylaxie), le retard de cicatrisation (au-delà de 15 jours) et la douleur postopératoire

pseudofissuraire. À distance, on peut observer un suintement, exceptionnellement une incontinence vraie par déficit muqueux. Les sténoses, fréquentes avec la technique de Whitehead (hémorroïdectomie circulaire, totale abandonnée), sont rares avec l'hémorroïdectomie de Milligan et Morgan (faute technique) et doivent être prévenues par les touchers anaux postopératoires. Les syndromes fissuraires postcicatriciels peuvent parfois nécessiter une anoplastie secondaire.

**Erreurs à éviter**

- ✓ **Attribuer à des hémorroïdes des symptômes dont elles ne sont pas responsables.**
- ✓ **Faire le diagnostic d'hémorroïdes internes sans anoscopie (c'est impossible !).**
- ✓ **Prescrire des toniques veineux en oubliant de traiter la constipation.**
- ✓ **Traiter ou vouloir prévenir les poussées inflammatoires thrombotiques de la maladie hémorroïdaire externe par les traitements instrumentaux de fixation muqueuse (sclérose, ligature, photocoagulation). Les scléroses sont inutiles dans la maladie hémorroïdaire externe.**

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Hémorroïdes. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0585, 1999, 2 p*

**R É F É R E N C E S**

[1] Bigard MA. Maladie hémorroïdaire. Les hémorroïdes ne sont pas des varices. *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 10 : 29-34

# MALADIES SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES ANORECTALES

A PATIENTE

**L**es maladies sexuellement transmissibles anorectales atteignent surtout les homosexuels masculins, mais aussi les hétérosexuels à partenaires multiples (hommes ou femmes).

© Elsevier, Paris

## QUAND Y PENSER ?

Souvent, devant des plaintes diverses.  
Devant une ulcération, douloureuse ou non.  
Devant un syndrome rectal (ou dysentérique) avec douleurs, ténésme, émissions glairosanglantes ou purulentes.  
Devant un syndrome infectieux.  
Devant des adénopathies inguinales.  
Les formes asymptomatiques sont fréquentes (dépistage régulier en cas de vie sexuelle « à risque »).

## COMMENT LA DIAGNOSTIQUER ?

L'interrogatoire (notion de contagion, partenaire infecté, style de vie, etc) est essentiel. L'examen clinique (inspection, palpation protégée, anoscopie, rectoscopie) permet le diagnostic de la lésion (ulcération, rectite, excroissance), dans la majorité des cas.

Des prélèvements locaux sont utiles, mais doivent être faits dans des conditions strictes de prélèvement, au laboratoire même si possible.

Plusieurs maladies peuvent être associées. Dans tous les cas, on dépistera par la sérologie la syphilis, l'hépatite B et l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH), avec l'accord du malade. Le traitement du ou des partenaires est nécessaire.

Les lésions sont fréquemment plurifocales (marge anale, canal anal, rectum, mais aussi pénis, urètre, pharynx, vagin, col).

L'examen et le traitement du (ou des) partenaires est nécessaire.

## QUELLES EN SONT LES CAUSES ?

### ● Maladies bactériennes

#### Syphilis

Le chancre anal (syphilis primaire) est constamment induré (ulcération latérale, rosée, typiquement mais non toujours indolore, associée à une adénopathie inguinale unilatérale, indolore) et apparaît 3 à 4 semaines après le contage. Il peut être atypique (pseudofissuraire, pseudotumoral) ou endocanalaire. La marge anale est très fréquemment atteinte dans la syphilis secondaire (roséole, syphilides papuleuses). Le diagnostic est fait par la recherche de tréponèmes à l'ultramicroscope à fond noir, à partir d'un prélèvement local et le FTA (*fluorescent Treponema antibody*) absorbé avant le dixième jour d'évolution du chancre, et par la sérologie en phase secondaire (TPHA [*Treponema pallidum haemagglutination*], VDRL [*venereal disease research laboratory*]).

Le traitement repose sur la pénicilline G : une (chancre) à deux (syphilis secondaire) injections de 2,4 MU de benzathine benzylpénicilline [Extencilline®] à 1 semaine d'intervalle, en prenant garde à la réaction d'Herxheimer en cas de syphilis secondaire. En cas d'allergie à la pénicilline, on donne une à deux cures de cyclines (tétracycline 2 g/j ou doxycycline 200 mg/j pendant 15 jours). Chez la femme enceinte allergique à la pénicilline, on emploie l'érythromycine.

#### Gonococcie anorectale

Elle peut être responsable d'un syndrome dysentérique plus ou moins complet, ou être latente

et révélée, rarement, par des manifestations à distance (polyarthrite, endocardite, péricardite, périhépatite chez la femme). La rectoscopie montre une muqueuse érythémateuse et oedémateuse et du pus. Le diagnostic est assuré par l'examen direct et la culture après prélèvement in situ, mais des faux négatifs sont possibles. Le traitement repose sur la ceftriaxone (Rocéphine® 500 mg intramusculaire) ou la céfixime (Oroken® 400 mg per os), ou encore la ciprofloxacine (Ciflox® 500 mg per os). Il faut toujours associer une cure de doxycycline (200 mg/j pendant 15 à 21 jours) qui permet le traitement d'une chlamydie (associée dans un cas sur cinq).

#### Infection à *Chlamydia trachomatis* (sérotypes D à K)

Elle est responsable de symptômes identiques à la gonococcie et est souvent latente. Des adénopathies inguinales sont possibles.

Exceptionnellement (sérotypes L1, L2 et L3), une maladie de Nicolas et Favre peut être observée, évoluant en trois phases, primaire (ulcération marginale ou rectite), secondaire (fièvre, adénites inguinales) et tertiaire (fistules multiples, anorectites aiguës sévères pouvant évoluer vers la sténose). Le diagnostic est affirmé par la découverte du germe par culture (milieu spécial) et par l'immunofluorescence directe sur frottis. Le traitement repose sur les cyclines (doxycycline 2 g/j pendant 2 ou 3 semaines dans les formes habituelles, 6 semaines dans la maladie de Nicolas et Favre).

#### Chancre mou

Dû à *Haemophilus ducreyi* (incubation de 3 à 7 jours), il est surtout observé chez les immigrés : une ou plusieurs ulcérations marginales purulentes, douloureuses, non indurées, avec adénite inguinale

évoluant vers la suppuration. Le diagnostic est fait par l'examen direct (frottis) et la culture. Le traitement précoce peut utiliser l'érythromycine orale (2 g/j pendant 15 jours), l'azithromycine (Zithromax® 1 g en prise unique), la ceftriaxone (500 mg/j intramusculaire pendant 3 jours). Plus tard, il faut utiliser le cotrimoxazole (Bactrim Forte® 2 cp/j pendant 15 jours) ou la ciprofloxacine (1 g/j pendant 3 jours).

#### **Donovanose (granulome inguinal)**

Elle est exceptionnelle en France et donne un chancre non induré d'évolution ulcérobougeonnante, sans adénopathie. La biopsie permet le diagnostic (corps de Donovan intrahistiocytaires). Le traitement repose sur les cyclines (doxycycline 200 mg/j pendant 21 jours).

#### **Autres**

D'autres bactéries et parasites peuvent être transmis par voie vénérienne : shigellose, infections à *Campylobacter*, amibiase, lambliaose.

#### ● **Maladies virales**

##### **Papillomatose**

Due au *Papillomavirus* humain (68 types connus, dont 28 spécifiquement génitaux), elle est la plus fréquente des maladies vénériennes anorectales

(bien qu'une transmission non sexuelle, notamment chez l'enfant, soit possible). Les condylomes acuminés, multiples, disposés en « aile de papillon », rosés ou grisâtres, à crête dentelée (« crêtes de coq »), et les condylomes papuleux sont faciles à reconnaître. Une anoscopie et une coloscopie sont toujours nécessaires (en plus de l'examen pénien, vulvaire et vaginal) pour rechercher des condylomes plans, voire infracliniques (acide acétique). Le traitement peut utiliser l'acide trichloracétique, la podophylotoxine, l'application d'azote liquide, la crème au 5-FU pour les lésions externes. Les lésions endocanalaies sont traitées en un temps, sous anesthésie générale, par destruction au bistouri électrique. Une surveillance régulière sur 1 an est nécessaire pour dépister les récurrences (30 %) et les traiter précocement.

Des formes sévères (tumeur de Buschke-Löwenstein, papulose bowénoïde) sont diagnostiquées par la biopsie.

Les infections à *Papillomavirus* humain sont probablement responsables de la majorité des carcinomes épidermoïdes anaux.

##### **Herpès**

Plus fréquemment dû à l'*Herpès simplex virus* type 2, les lésions anorectales peuvent être observées lors d'une primo-infection (rapports anaux) avec fièvre,

douleurs intenses, ulcérations périanales nombreuses (les vésicules sont presque toujours décapitées), adénopathies inguinales. Dans les formes rectales, il existe une dysurie (voire une rétention d'urines) et les lésions ne sont visibles qu'en rectoscopie. Les récurrences sont plus discrètes et durent moins d'une semaine, mais gardent leur caractère douloureux. Le diagnostic, clinique, peut être confirmé par un frottis (cytodiagnostic de Tzanck), la culture virale étant rarement nécessaire. Le traitement est l'aciclovir (1 g/j pendant 10 jours), le famciclovir ou le valaciclovir.

##### **Molluscum contagiosum**

Dues à des *Poxvirus*, ce sont de petites élevures grisâtres d'où s'écoule une sérosité grisâtre à la pression. Elles sont traitées par curetage ou application d'azote liquide.

#### ● **Infection à VIH**

Les maladies sexuellement transmissibles peuvent révéler l'infection à VIH. Celle-ci peut les aggraver (herpès, papillomatose). Des infections à *Cytomégalo virus* (ulcération extensive très douloureuse), à mycobactéries, à mycoplasme, à cryptocoque sont possibles, de même que des localisations de sarcome de Kaposi dont l'agent est probablement transmis par voie génitale.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Maladies sexuellement transmissibles anorectales. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris) AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0600, 1999, 2 p

## R É F É R E N C E S

[1] Puy-Montbrun T, Ganansia R. Maladies sexuellement transmissibles anorectales. *Rev Prat Med Gen* 1995 ; 9 : 37-43

# TROUBLES DE LA STATIQUE ANORECTALE

A PATIENTE

**L**es troubles de la statique anorectale (comme les troubles de la statique pelvienne en général) résultent d'un déséquilibre entre la pression abdominale et la résistance du plancher pelvien. En plus de leur analyse propre, une évaluation complète urogénitale est nécessaire avant toute prise de décision chirurgicale.

© Elsevier, Paris.

## QUAND PENSER À UN TROUBLE DE LA STATIQUE RECTALE ?

Devant une **dyschésie**, c'est-à-dire une exonération difficile et lente, nécessitant des efforts de poussée prolongés, une sensation d'évacuation rectale incomplète, la sensation d'un obstacle anal ou la nécessité de manœuvres digitales défécatoires.

Devant la **perception d'un prolapsus**.

Devant une **incontinence fécale** (mais aussi urinaire).

Devant de **faux besoins**, des émissions anormales de glaires ou de sang, mêlées ou non à des selles.

Devant des **douleurs périnéales ou hypogastriques**.

## COMMENT RECONNAÎTRE UN TROUBLE DE LA STATIQUE RECTALE ?

L'**interrogatoire** précise les antécédents (obstétricaux et proctologiques notamment) et les prises médicamenteuses.

### ● Examen clinique

Il est essentiel. Le périnée antérieur est examiné en position gynécologique, le périnée postérieur en position genu-pectorale ou en décubitus latéral, au repos, avec efforts de poussée et contraction. Certains prolapsus ne s'extériorisent qu'en position debout ou accroupie.

Le **toucher rectal** confirme la dyschésie en révélant la présence de matières (voire d'un fécalome) dans l'ampoule rectale qui doit être normalement vide. Il apprécie la tonicité sphinctérienne et l'existence éventuelle d'un anisme (contraction paradoxale du sphincter strié et du puborectal lors de l'effort de poussée). Il peut percevoir les irrégularités muqueuses du syndrome de l'ulcère solitaire du rectum.

Un **prolapsus rectal** permanent est visible, comme un boudin rosé à striations circulaires concentriques. Le boudin peut contenir, en avant, le cul-de-sac de Douglas et des anses grêles (entéroccèle). Il est toujours associé à une atonie sphinctérienne (le prolapsus muqueux plus petit, plus bleu, est associé à un sphincter anal tonique).

L'**état du puborectal** est apprécié par le déplacement antérieur de l'anus lors de la

contraction volontaire et la contraction volontaire sur l'index intrarectal recourbé en arrière. Le bombement du périnée à la poussée et le toucher vaginal avec adduction contrariée des cuisses fléchies permettent aussi d'étudier l'état du plancher périnéal et des releveurs (béance vulvaire).

On doit également examiner la régularité ou la déviation des plis radiés, la sensibilité à la piquûre et rechercher le réflexe anal.

En avant, on doit rechercher une incontinence urinaire à la toux, une hypermobilité cervico-urétrale, une hystéroccèle, une rectoocèle, une élytroccèle (cf infra).

### ● Examens complémentaires

L'**anuscopie** et la **rectosigmoïdoscopie** sont utiles pour rechercher les conséquences du trouble statique (cf infra), mais aussi des lésions associées (tumeurs), parfois responsables des symptômes.

La **recto-colpo-cysto-défécographie** (associée à une opacification du grêle par voie haute) est un examen essentiel, mais de réalisation et d'interprétation délicates. Elle permet de mesurer, au repos et à la poussée, l'angle anorectal, le relâchement puborectal, l'évacuation rectale, la position de l'angle anorectal par rapport à la ligne anococcygienne, la descente périnéale, la mobilisation de la vessie ou du col, l'élargissement ou non de l'espace rétrovésical, etc.

La **manométrie anorectale** mesure les pressions basales et volontaires et recherche un anisme (test d'expulsion d'un ballonnet).

L'**électromyographie**, avec mesure de la vitesse distale du nerf honteux interne, est utile quand on soupçonne des troubles neurologiques, causes ou conséquences du trouble statique.

## QUELS SONT LES PRINCIPAUX TROUBLES DE LA STATIQUE RECTALE ?

### ● Prolapsus rectal ou intussusception

C'est une invagination endoluminale de toute ou partie de la paroi rectale, qui débute généralement 8 cm au-dessus de la marge anale, du fait d'efforts de poussée. Le prolapsus peut être purement muqueux ou intéresser toute la paroi (prolapsus total). La tête du prolapsus peut rester à l'intérieur du rectum (prolapsus rectal interne) ou s'extérioriser.

Le prolapsus peut être associé à une constipation, une dyschésie, des émissions glairosanglantes, des douleurs pelviennes, une incontinence. Il existe habituellement une descente périnéale au repos et/ou en poussée, parfois une rectoocèle ou une entéroccèle (surtout en cas d'hystérectomie préalable).

Le traitement est chirurgical.

L'intervention de Delorme, faite par voie transanale, comporte une résection de la muqueuse, associée à une plicature de la musculature du segment rectal prolapsé. Elle est de plus en plus employée en dépit d'un risque de récurrence de 15 à 20 %.

La rectopexie (que n'empêche pas une intervention de Delorme antérieure) est faite par voie abdominale. Elle a un risque de récurrence moindre, mais se complique souvent de constipation terminale difficile à traiter.

### ● Syndrome de l'ulcère solitaire du rectum ou syndrome du prolapsus muqueux

C'est une complication commune à tous les troubles de la statique rectale.

Il s'agit habituellement d'adultes jeunes, consultant pour des émissions glairosanglantes, des douleurs anorectales. Il existe une dyschésie dont le malade ne se plaint souvent pas spontanément.

Le toucher rectal et la rectoscopie montrent des lésions situées entre 4 et 10 cm de la marge : une rectite suspendue, un ulcère unique ou multiple, un aspect pseudopolypoïde, une pseudotumeur ulcérée ou non. Un prolapsus rectal interne ou extériorisé (souvent alors antérieur et partiel) doit être recherché. Une sténose peut compliquer l'évolution.

L'examen des biopsies multiples permet d'éliminer une tumeur ou une maladie inflammatoire et montre des lésions variables, incluant toujours une ascension des fibres musculaires dans le chorion.

La défécographie et la manométrie sont utiles pour rechercher un prolapsus rectal et un anisme (on pense que l'anisme favorise le prolapsus, qui lui-même entraîne les lésions inflammatoires et ulcérées).

Il faut obtenir des selles de consistance normale (fibres, laxatifs), rééduquer la défécation (suppression des efforts de poussée). S'il existe un prolapsus, il doit être traité soit par des ligatures élastiques hautes, soit, en cas de prolapsus externe, par intervention de

Delorme ou par rectopexie, ce dernier traitement pouvant aggraver la dyschésie. La lésion elle-même peut être traitée par excision par voie endoanale (formes pseudotumorales).

### ● **Rectocèle**

La rectocèle est une laxité de la cloison rectovaginale.

Elle est principalement observée chez les femmes de la cinquantaine, souvent multipares, souvent hystérectomisées. Elle est souvent associée à une constipation et à un anisme.

La malade peut se plaindre d'une sensation de boule intravaginale, d'évacuation en deux temps et surtout d'exonération aidée par un doigt vaginal.

Le diagnostic est clinique (examen proctologique et gynécologique au repos et à la poussée, en décubitus dorsal et latéral ou en position genu-pectorale, debout ou accroupie).

À l'inspection, en position gynécologique, à la poussée, on voit se tendre à la vulve la saillie rosée du sac vaginal contenant la hernie rectale, qu'on peut également faire saillir avec un doigt rectal recourbé en avant. Elle peut s'associer à une entéroécèle reconnue

par le toucher bidigital de la cloison rectovaginale qui permet de sentir les anses grêles.

Il n'y a pas de parallélisme entre le volume de la rectocèle et les symptômes observés.

Le traitement est d'abord celui de l'anisme (éducation, rééducation par *biofeedback*).

Un inventaire plus complet (anuscopie, rectoscopie, défécographie, manométrie anorectale) est nécessaire avant de proposer un éventuel traitement chirurgical, dont l'indication repose sur les symptômes et non sur l'aspect de la défécographie.

### ● **Élytrocèle, entéroécèle, sigmoïdocèle**

La colpocèle postérieure est un bombement de la paroi postérieure du vagin, anormalement mobile à la poussée. Ce bombement peut contenir le cul-de-sac de Douglas (élytrocèle), des anses grêles (entéroécèle), du sigmoïde (sigmoïdocèle). Ces lésions surviennent surtout après chirurgie pelvienne (hystérectomie, cystopexie). Elles sont responsables de sensation de pesanteur et de corps étranger intrarectal ou intravaginal. Elles sont souvent associées à une dyschésie et plus rarement à une incontinence ou à une constipation, mais n'en sont

pas la cause. Le traitement chirurgical est déterminé par les lésions associées (cystocèle, prolapsus rectal).

#### **Erreurs à éviter**

✓ **Méconnaître une dyschésie parce que l'on n'ose pas faire décrire la défécation.**

✓ **Prendre pour une tumeur un ulcère solitaire du rectum (ce qui a pu conduire à des amputations rectales).**

✓ **Confondre procidence hémorroïdaire et prolapsus rectal.**

✓ **Ne pas prendre en compte l'ensemble des anomalies du plancher pelvien antérieur et postérieur (le traitement isolé de l'une risque d'aggraver l'autre), ce qui explique la nécessité d'un traitement pluridisciplinaire.**

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Troubles de la statique anorectale. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0605, 1998, 2 p*

## R É F É R E N C E S

[1] Lazorthes F. Le prolapsus du rectum. *Hepato-Gastroenterology* 1997 ; 4 : 91-95

[2] Pigot F, Faivre J. Troubles de la statique anorectale. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 17-27

# ANGIODYSPLASIES ET TÉLANGIECTASIES DIGESTIVES

A PATIENTE

**L**es dilatations (ectasies) vasculaires peuvent être limitées au tube digestif (angiodysplasies), ou bien être associées à des lésions cutanées, à une maladie vasculaire systémique ou à une maladie familiale (télangiectasies).

© Elsevier, Paris.

## QUAND LES SUSPECTER ?

Devant une anémie microcytaire hyposidérémique inexpliquée.

Devant une hémorragie digestive macroscopique inexpliquée (hématémèse ou méléna).

## COMMENT LES DIAGNOSTIQUER ?

Grâce à l'existence des **signes cutanés** ou **systémiques** (télangiectasies) (cf infra).

Grâce à l'**endoscopie digestive**, haute ou basse. Le diagnostic de lésions vasculaires est d'autant plus recherché qu'aucune cause n'a été préalablement trouvée. Il nécessite d'excellentes conditions techniques et, dans le côlon, une préparation parfaite. La visibilité des lésions peut être intermittente (spasmes vasculaires), notamment dans le côlon. Les lésions de l'intestin grêle ne peuvent être visibles qu'en entéroscopie (indiquée lorsque les autres explorations sont itérativement normales).

Les **lésions angiodysplasiques** découvertes fortuitement en endoscopie (banales après 65 ans, surtout dans le côlon) ne doivent pas être traitées.

L'**artériographie cœliomésentérique** peut être utile pour préciser le siège de l'hémorragie en cas de saignements abondants persistants, et peut montrer des signes spécifiques (bouquet vasculaire, retour veineux précoce, grosse veine de drainage). Elle est précédée, chaque fois que possible, d'une scintigraphie aux leucocytes marqués, très sensible pour détecter et localiser le saignement.

## QUELLES SONT LEURS PRINCIPAUX ASPECTS ?

### ● Angiodysplasies

Elles atteignent surtout les sujets âgés. Elles peuvent être associées à une maladie valvulaire aortique, à une insuffisance rénale chronique, à une maladie de Willebrand. Dans l'estomac, elles sont le plus souvent fundiques, dans le côlon, le plus souvent droites. Elles peuvent être multiples et atteignent plus rarement l'intestin grêle. Le risque spontané de récurrence hémorragique est de l'ordre de 50 %.

Le traitement endoscopique (électrocoagulation, sclérose, photocoagulation laser, coagulation à la vapeur d'argon) est habituellement efficace, d'autant plus que les lésions sont moins nombreuses. Dans le côlon, l'efficacité est moins bonne et le risque de complication (perforation) partagé avec l'embolisation percutanée. La résection est plus souvent nécessaire. Dans l'intestin grêle, un abord combiné (entéroscopie peropératoire) est nécessaire. Chez les malades ayant des lésions multiples et des saignements récidivants, le traitement œstroprogestatif pourrait être efficace, mais n'est pas sans effet indésirable.

### ● Ectasies vasculaires antrales (« estomac pastèque »)

Ces lésions vasculaires, alignées en bandes antrales convergeant vers le pylore, atteignent plus souvent les femmes. Elles sont souvent associées à une cirrhose, à une gastrite atrophique, parfois à une sclérodémie. La principale manifestation est une anémie par saignement. Le traitement associe un supplément martial au long cours au traitement

endoscopique vu plus haut. Avec le temps, de nouvelles lésions peuvent apparaître dans le fundus. L'antrectomie est exceptionnellement nécessaire.

### ● Maladie de Rendu-Osler (télangiectasie hémorragique héréditaire)

Cette maladie est transmise sur le mode autosomal dominant. Les épistaxis répétées commencent habituellement dans l'enfance, les hémorragies digestives après 40 ans, et les télangiectasies des mains, de la langue et du nasopharynx permettent facilement le diagnostic. Les lésions vasculaires digestives siègent plus souvent dans l'estomac que dans l'intestin grêle et le côlon. Leur multiplicité et leur récurrence après électro- ou photocoagulation rendent leur traitement difficile. Le traitement œstroprogestatif peut être utile.

L'atteinte hépatique, très fréquente, comporte une fibrose en bandes non systématisée, des fistules artério-sus-hépatiques ou artérioportes intrahépatiques, des hémangiomes et des anévrysmes artériels. Ces anomalies vasculaires peuvent causer une dysmorphie hépatique, une hyperplasie nodulaire régénérative, une hypertension portale et une insuffisance cardiaque à débit élevé.

### ● Télangiectasies gastriques

Elles sont très fréquentes au cours de la sclérodémie (et particulièrement du syndrome CREST [C : calcinose sous-cutanée ; R : syndrome de Raynaud ; E : dysfonction de l'œsophage ; S : sclérodactylie ; T : télangiectasies]), mais peuvent atteindre aussi le côlon et le rectum. Des télangiectasies ont été décrites dans le syndrome de Turner. Elles pourraient régresser avec le temps.



### ● **Maladie de Dieulafoy (ou exulceratio simplex)**

Elle siège essentiellement dans le fundus, mais peut être observée sur tout le tube digestif. Elle est due au trajet anormal, sous-muqueux superficiel, d'une artère de calibre anormal. L'ulcération (parfois punctiforme) de la muqueuse qui la recouvre provoque l'hémorragie, habituellement violente.

L'identification endoscopique de la lésion peut être difficile. Le traitement est endoscopique (injection de sérum adrénaliné et éventuellement de produit sclérosant, pose de clips endoscopiques) ou chirurgical, en cas d'échec (la surveillance doit être très attentive).

### ● **Hémorragies digestives**

Éventuellement récidivantes, elles peuvent compliquer l'évolution de maladies héréditaires du tissu élastique : syndrome d'Ehlers-Danlos, pseudoxanthome élastique. Le diagnostic est suspecté sur l'existence de lésions cutanées, articulaires ou oculaires, et l'aspect du collagène sur la biopsie cutanée.

## TUMEURS VASCULAIRES DIGESTIVES

Elles ont le même mode de révélation.

En plus des hémorragies, certaines peuvent se compliquer d'occlusion (invagination).

### ● **Hémangiomes**

Ils sont surtout observés chez l'adulte jeune, tout au long du tube digestif, mais surtout dans l'intestin grêle et le rectum. Ils sont multiples dans 10 % des cas, et peuvent être associés à des lésions buccales et périanales. Le diagnostic est endoscopique et radiologique (scanner, artériographie). Le traitement

est le plus souvent chirurgical en raison de la taille des lésions, mais peut poser des problèmes insolubles.

Dans l'hémangiomatose intestinale, plusieurs dizaines d'hémangiomes sont présents. Dans le *blue-rubber bleb naevus syndrome*, aux lésions cutanées caractéristiques, sont très souvent associés des hémangiomes digestifs, siégeant surtout sur l'intestin grêle et saignant sur un mode chronique.

### ● **Tumeurs vasculaires malignes**

Elles sont très rares (angiosarcome, hémangioendothéliome épithélioïde, hémangiopéricytome, sarcome de Kaposi).

#### **Erreurs à éviter**

- ✓ **Ne pas répéter l'endoscopie haute en cas d'hémorragie ou d'anémie inexpliquée.**
- ✓ **Attribuer trop facilement une hémorragie digestive basse à des diverticules.**
- ✓ **Oublier de rechercher une sclérodermie devant des télangiectasies gastriques.**
- ✓ **Prendre un « estomac pastèque » pour une banale antrite congestive en « rayons de roue » (l'erreur est pour l'endoscopiste, mais peut être rattrapée...).**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Angiodysplasies et télangiectasies digestives. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0628, 1998, 2 p

# ATTEINTES DU FOIE ET DU TUBE DIGESTIF AU COURS DES MALADIES ENDOCRINOMÉTABOLIQUES

A PATIENTE

**L'**atteinte du foie et/ou du tube digestif est fréquente et peut à la fois révéler et égarer le diagnostic dans de nombreuses maladies endocrinométaboliques.

© Elsevier, Paris.

## MALADIES DE LA THYROÏDE

Dans l'**hypothyroïdie**, la constipation est très fréquente, pouvant aller jusqu'à la survenue d'une pseudo-obstruction colique et de fécalomes. Le reflux gastro-œsophagien est fréquent. Une ascite (riche en protéines) est exceptionnelle.

Dans l'**hyperthyroïdie**, une diarrhée motrice est très fréquente, ainsi qu'une augmentation modérée des phosphatases alcalines et de la gamma-GT. Un ictère est exceptionnel. Dans les crises aiguës thyrotoïxiques, douleurs, vomissements, diarrhée et fièvre peuvent égarer le diagnostic vers une pathologie digestive. Une dysphagie haute (atteinte du muscle strié) est possible.

Les **thyroïdites auto-immunes** sont fortement associées à l'hépatite auto-immune, à la cirrhose biliaire primitive, à la maladie de Biermer, à la maladie cœliaque et à la rectocolite hémorragique. Elles peuvent être déclenchées ou aggravées par l'interféron donné pour traiter une hépatite chronique virale.

Le carbimazole et le propylthiouracile, utilisés dans le traitement de l'hyperthyroïdie, peuvent causer une **hépatite médicamenteuse**.

Les **goîtres** volumineux, surtout intrathoraciques, peuvent causer une dysphagie qui fait toujours craindre l'existence d'un cancer thyroïdien.

Le **cancer médullaire** à stroma amyloïde, survenant parfois dans le cadre d'une NEM (néoplasie endocrinienne multiple) de type 2, est responsable d'une hypercalcitoninémie et d'une diarrhée motrice impressionnante, avec amaigrissement.

## MALADIES SURRÉNALIENNES

Dans l'**hypercorticisme**, une stéatose hépatique est banale. Elle peut être focale. La maladie ulcéreuse serait plus fréquente.

Dans l'**insuffisance corticosurrénale** lente, une anorexie et une constipation sont fréquentes. Une augmentation des transaminases, chronique,

modérée, est possible. Une diarrhée, des vomissements, des douleurs abdominales parfois pseudo-chirurgicales peuvent égarer le diagnostic des insuffisances surrénales aiguës.

Le **phéochromocytome** peut être responsable de crises douloureuses abdominales, parfois associées à une occlusion fonctionnelle.

L'**hyperaldostérionisme primaire** (syndrome de Conn) est responsable, par le biais de l'hypokaliémie, d'une constipation pouvant aller jusqu'à l'occlusion fonctionnelle.

## MALADIES DE L'HYPOPHYSE

L'**acromégalie** s'accompagne d'une augmentation du risque d'adénomes et probablement de cancers du côlon.

## HYPERANDROGÉNIE

Les traitements antiandrogéniques peuvent déterminer des **lésions hépatiques** (hépatites certaines, augmentation du risque de tumeur discutée).

L'administration d'androgènes ou de stéroïdes anabolisants peut entraîner une **cholestase**, des **lésions vasculaires** (dilatation sinusoidale, périose) et des **tumeurs du foie** (adénomes, carcinomes, angiosarcomes).

## HYPERPARATHYROÏDIE

Une **hyperparathyroïdie paranéoplasique** est possible en cas de carcinome hépatocellulaire, de cancer du pancréas et de lymphome.

L'**hyperparathyroïdie chronique** peut être responsable d'anorexie, de constipation, de nausées, de vomissements et de douleurs abdominales. Elle peut, rarement, être la cause de pancréatites aiguës et chroniques calcifiées. En cas d'association à une

maladie ulcéreuse, il faut rechercher un syndrome de Zollinger et Ellison (dans le cadre d'une NEM de type 1).

L'**hypoparathyroïdie** est responsable de constipation. Primitive, elle s'intègre dans une polyendocrinopathie auto-immune familiale, associant hypogonadisme, diabète sucré, insuffisance rénale, gastrite atrophique auto-immune, hépatite auto-immune, hypoplasie dentaire et candidose œsophagienne.

## DIABÈTE SUCRÉ

Des **troubles de la glycorégulation** sont très fréquents au cours de la cirrhose, avec un risque élevé de diabète caractérisé par une insulino-résistance (il peut s'agir aussi d'un diabète lié à une pancréatite chronique associée, d'une hémochromatose, ou d'un diabète de type II associé à une hépatite auto-immune).

Une **stéatose hépatique** est banale en cas de diabète sucré, surtout en cas d'excès pondéral ou de déséquilibre. Une surcharge glyco-génique du foie est possible en cas d'insulinothérapie excessive. Une forte hypertransaminasémie transitoire peut succéder à un coma hypoglycémique.

La **neuropathie diabétique** peut être à l'origine de manifestations digestives sévères : gastroparésie (avec souvent formation de bézoards), source de déséquilibre du diabète, diarrhée motrice (avec incontinence nocturne fréquente), pullulation microbienne ou, au contraire, constipation pouvant aller jusqu'à un syndrome de pseudo-obstruction. Des troubles moteurs œsophagiens, rarement symptomatiques, sont souvent associés à la gastroparésie.

Le **diabète sucré déséquilibré** est un facteur favorisant classique des candidoses œsophagiennes.

L'**acidocétose diabétique** provoque des vomissements et souvent des douleurs abdominales, parfois pseudo-chirurgicales. Elle peut provoquer une hyperamylasémie sans pancréatite.

Les sulfamides hypoglycémisants peuvent rarement causer des **hépatites médicamenteuses**.

Les biguanides peuvent assez souvent causer des diarrhées hydriques régressives à leur arrêt. L'acarbose (Glucor®), qui inhibe l'alpha-amylase, entraîne fréquemment ballonnement, douleurs abdominales et diarrhée.

## DYSLIPIDÉMIES

La stéatose hépatique est très fréquente (constante ?) en cas d'hypertriglycéridémie.

Une hypertriglycéridémie ne peut directement déclencher une pancréatite aiguë que si elle est majeure (supérieure à 10 g/L). L'amylasémie peut alors être faussement normale.

Les fibrates augmentent le risque de lithiase biliaire cholestérolique. Les fibrates et les

inhibiteurs de l'HMG Co-A (hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A) synthétase sont rarement hépatotoxiques. Une augmentation des transaminases (prédominant sur l'aspartate aminotransférase [ASAT]) peut être d'origine musculaire.

## NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES MULTIPLES

Les NEM sont des maladies héréditaires rares, transmises sur le mode autosomal dominant.

Le **syndrome de Wermer** (NEM type 1) associe quasi constamment une hyperparathyroïdie et des tumeurs endocrines multiples du pancréas (tumeurs non fonctionnelles, gastrinomes, insulinoïdes le plus

souvent) et plus rarement des tumeurs hypophysaires et une hyperplasie ou une tumeur corticosurrénalienne.

Le **syndrome de Sipple** (NEM type 2 ou 2a) associe un cancer médullaire de la thyroïde constant, une hyperparathyroïdie et un phéochromocytome.

Le **syndrome de Schimke** (NEM type 2b ou 3) associe un cancer médullaire de la thyroïde, un phéochromocytome et une ganglioneuromatose (responsable de troubles du transit en cas d'atteinte du tube digestif), des anomalies squelettiques et un syndrome marfanôïde.

La suspicion de NEM impose une enquête biologique et morphologique complexe, complétée d'un dépistage familial beaucoup aidé aujourd'hui par la génétique moléculaire.

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Atteintes du foie et du tube digestif au cours des maladies endocrinométaboliques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0645, 1999, 2 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Calender A, Gaudray P, Giraud S, Murat A, Zhang CX, GENEM. Néoéplasies endocriniennes multiples de type 1: du syndrome au gène, du gène aux syndromes. *Med Ther* 1998 ; 4 : 147-156

# DOULEURS ABDOMINALES AIGUËS RÉCIDIVANTES DE CAUSE RARE

A PATIENTE

**D**es maladies rares peuvent (ne) se manifester (que) par des crises douloureuses abdominales. Il est bien entendu nécessaire d'éliminer les causes fréquentes d'abord, sauf quand la symptomatologie ou le contexte sont d'emblée évocateurs. Seuls la maladie périodique et l'œdème angioneurotique héréditaire seront ici brièvement décrits.

© Elsevier, Paris.

## FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE (OU MALADIE PÉRIODIQUE)

Cette maladie héréditaire, transmise sur le mode autosomal récessif, touche principalement des sujets originaires du bassin méditerranéen.

### ● Quand la suspecter ?

Les symptômes débutent dans l'enfance, l'adolescence ou chez l'adulte jeune.

La maladie est caractérisée par des **accès fébriles** à début brutal (la fièvre diminue habituellement avant les douleurs), durant 1 à 3 jours et associant variablement une atteinte péritonéale, pleurale et synoviale.

L'**atteinte péritonéale** se manifeste par des douleurs abdominales intenses, des vomissements,

Le tableau I indique les principales causes et caractéristiques de ces maladies rares.

Tableau I. – Principales causes rares de douleurs abdominales aiguës récidivantes.

<p><b>Saturnisme</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Exposition au plomb</li> <li>– Polynévrite</li> <li>– Anémie avec hématies ponctuées</li> <li>– Plombémie</li> <li>– Plomburie provoquée</li> </ul>	<p><b>Fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Origine méditerranéenne</li> <li>– Cas familiaux</li> <li>– Fièvre</li> <li>– Arthralgies</li> <li>– Atteinte pleurale</li> <li>– Amylose</li> <li>– Syndrome inflammatoire</li> <li>– Efficacité de la colchicine</li> <li>– Diagnostic génétique</li> </ul>
<p><b>Drépanocytose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ethnie</li> <li>– Douleurs osseuses</li> <li>– Anémie hémolytique</li> <li>– Électrophorèse de l'hémoglobine</li> </ul>	<p><b>Maladie de Still</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fièvre</li> <li>– Polyarthrite</li> <li>– Éruption</li> <li>– Pharyngite</li> <li>– Syndrome inflammatoire avec hyperferritinémie</li> <li>– Polysérite</li> <li>– Péritonite aseptique</li> </ul>
<p><b>Hémoglobinurie paroxystique nocturne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Thrombose et infarctus veineux</li> <li>– Anémie hémolytique</li> <li>– Hémoglobinurie</li> <li>– Hémosidérinurie</li> <li>– Test de Ham et Dacie</li> <li>– Test au sucrose</li> <li>– Baisse de l'acétylcholinestérase érythrocytaire</li> <li>– Diagnostic génétique</li> </ul>	<p><b>Œdème angioneurotique héréditaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Œdèmes segmentaires non inflammatoires</li> <li>– Œdème laryngé</li> <li>– Diarrhée</li> <li>– Diminution des fractions C2 et C4 (consommation) et de l'inhibiteur de la C1-estérase</li> <li>– Efficacité préventive du danazol</li> </ul>
<p><b>Porphyries</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fièvre</li> <li>– Vomissements</li> <li>– Manifestations neuropsychiques</li> <li>– Facteur déclenchant (médicament)</li> <li>– Acide δ-aminolévulinique urinaire</li> <li>– Uro- et coproporphyrines urinaires</li> </ul>	<p><b>Maladie de Fabry</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladie récessive liée au sexe (déficit en α-galactosidase)</li> <li>– Crises douloureuses de l'abdomen et des extrémités</li> <li>– Angiokératomes cutanés</li> <li>– Lésions rétinienne</li> <li>– Atteinte rénale, cardiaque, cornéenne</li> </ul>
<p><b>Vascularites</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Atteintes systémiques</li> <li>– Syndrome inflammatoire</li> <li>– Autoanticorps</li> <li>– Artériographie</li> <li>– Histopathologie (purpura rhumatoïde, périartérite noueuse, lupus érythémateux, syndrome de Degos..)</li> </ul>	<p><b>Syphilis tertiaire (crises gastriques du tabès)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Atteinte cordonnale postérieure</li> <li>– Signe d'Argyll-Robertson</li> <li>– Sérologie syphilitique</li> <li>– Étude du liquide céphalorachidien</li> </ul>

un arrêt du transit, une défense, voire une contracture, et peut conduire, par erreur, à une intervention montrant un péritoine diffusément congestif et un épanchement peu abondant, riche en polynucléaires, aseptique.

L'**atteinte pleurale** se manifeste par des douleurs thoraciques, une dyspnée, un épanchement pleural peu abondant.

L'**atteinte synoviale** se manifeste par des arthralgies ou des arthrites d'évolution parfois prolongée.

Une atteinte cutanée (placards érythémateux, plus rarement purpura), des myalgies, une splénomégalie, une atteinte méningée ou péricardique sont possibles.

Au cours des accès, existent une polynucléose neutrophile et une forte augmentation de la vitesse de sédimentation, de la CRP (*C reactive protein*) et du fibrinogène.

#### ● **Comment établir le diagnostic ?**

Le diagnostic repose sur la clinique (le principal problème, dans les formes abdominales, se pose lors de la première crise, avec les urgences abdominales, puis avec une occlusion sur bride) et l'existence éventuelle (dans 30 à 50 % des cas) d'antécédents familiaux.

Un diagnostic génétique direct est maintenant possible (recherche de mutation du gène codant pour la marenostriine [ou pyrine]). Une enquête familiale, au moins clinique, est toujours nécessaire.

#### ● **Quels sont le pronostic et le traitement ?**

La principale complication est la survenue d'une amylose secondaire (jusqu'à 40 % des cas) atteignant principalement le rein, la rate, le tube digestif et les surrénales, le pronostic étant alors dominé par l'atteinte rénale.

Le traitement repose sur l'administration continue de 1 à 2 mg/j de colchicine, qui réduit la fréquence des crises et prévient la survenue de l'amylose.

### ŒDÈME ANGIONEUROTIQUE

L'œdème angio-neurotique est dû à un déficit, plus souvent quantitatif que qualitatif, plus souvent héréditaire (transmis comme un caractère autosomique dominant) qu'acquis (ce dernier probablement d'origine auto-immune), en inhibiteur de la C1-estérase.

#### ● **Quand y penser ?**

L'atteinte abdominale se manifeste par des crises douloureuses abdominales violentes, débutant habituellement chez l'enfant ou l'adulte jeune, durant 1 à 5 jours, avec vomissements et plus rarement diarrhée, pouvant entraîner un choc hypovolémique. Il peut exister une ascite minime.

#### ● **Comment le diagnostiquer ?**

**Sur des arguments cliniques :** négativité de l'examen physique et des explorations de routine

(leucocytose normale notamment), notion de cas familiaux, surtout d'accidents passés d'œdème sous-cutané ni douloureux ni prurigineux, ou d'œdème pharyngolaryngé.

**Sur des arguments biologiques :** pendant une crise, la concentration des composants C2 et C4 du complément est toujours abaissée, alors que celle de C3 (normalement synthétisée en excès) est normale ou peu diminuée. Le diagnostic est confirmé par la démonstration d'un déficit quantitatif, ou plus rarement fonctionnel, en inhibiteur de C1-estérase.

#### ● **Quel est le traitement ?**

Dans les crises sévères, notamment avec atteinte respiratoire, on peut apporter par voie veineuse du concentré d'inhibiteur de C1-estérase purifié d'origine humaine (1 000 à 1 500 U).

Chez les malades ayant des crises fréquentes et/ou graves, un traitement androgénique au long cours par le danazol (Danatrol®) permet de réduire la fréquence des crises, au prix d'effets secondaires non négligeables.

Chez les malades ayant des crises plus rares, ce traitement n'est administré, à titre prophylactique, que quelques jours avant et après des gestes potentiellement déclenchants (avulsions dentaires, endoscopie, chirurgie, etc). Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine doivent être évités.

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Douleurs abdominales aiguës récidivantes de cause rare. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0626, 1999, 2 p*

### RÉFÉRENCES

[1] Alric L, Abbal M, Bonnet E, Duffaut M. Crises douloureuses abdominales récidivantes chez une jeune fille. *Hepato-Gastro* 1996 ; 3 : 159-162

[2] Cattan D, Delpech M. Fièvre méditerranéenne familiale (maladie périodique). *Hepato-Gastro* 1996 ; 5 : 369-376

[3] Cattan D, Delpech M. Maladie périodique : clonage du gène. *Hepato-Gastro* 1998 ; 5 : 11-13

# ENTÉRITE RADIQUE

D REIJASSE, JP GENDRE, J COSNES

**L**es complications digestives de la radiothérapie sont fréquentes et probablement sous-estimées. Deux types de lésions doivent être distingués. Les lésions aiguës surviennent au cours ou au décours du traitement et disparaissent spontanément à l'arrêt de l'irradiation. En revanche, les lésions d'entérite radique chronique évoluent pour leur propre compte pouvant entraîner une maladie sévère, responsable d'une diarrhée, d'un syndrome de malabsorption avec dénutrition et parfois d'un état de subocclusion chronique. La prise en charge en est délicate et les choix de traitement sont particulièrement difficiles. Les patients sont souvent psychologiquement fragiles, présentant une maladie iatrogène sévère et vivant dans la hantise d'une récurrence de leur cancer. Le traitement repose sur une prise en charge nutritionnelle, nécessitant parfois le recours aux techniques d'assistance nutritive, associée à un traitement symptomatique des troubles digestifs. En cas de lésions intestinales étendues et sévères, un traitement étiopathogénique peut être proposé ; il consiste en une nutrition parentérale totale associée à une corticothérapie intraveineuse. La chirurgie, bien que grevée de taux de morbidité et de mortalité élevés, s'avère souvent nécessaire en ultime recours.

© 2002 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** entérite radique aiguë, entérite radique chronique, radiothérapie, intestin grêle, nutrition parentérale.

## INTRODUCTION

On regroupe sous le terme d'entérite radique les complications intestinales de la radiothérapie abdominopelvienne définies par l'existence de lésions morphologiques acquises de la muqueuse et de la paroi intestinales. L'entérite radique peut se présenter sous une forme aiguë ou chronique, qu'il importe de distinguer. L'entérite radique aiguë (ERA) est la conséquence directe de l'irradiation abdominale ou pelvienne ; son traitement est symptomatique et les symptômes régressent dans les semaines suivant l'arrêt de la radiothérapie<sup>[20]</sup>. L'entérite radique chronique (ERC) peut apparaître 2 mois à 30 ans après l'arrêt de la radiothérapie<sup>[14]</sup>. Contrairement aux manifestations aiguës, elle résulte d'une atteinte transmurale de l'intestin. Elle évolue alors pour son propre compte et les lésions ont tendance à s'aggraver au cours du temps. L'ERC est une affection grave avec une survie actuarielle de 36 % à 65 % 5 ans après la première consultation pour ERC<sup>[18]</sup>. La fréquence exacte des lésions d'entérite radique chez les patients recevant une radiothérapie est méconnue et sans doute sous-estimée. Selon les études, elle varie de 0,5 à 30 %<sup>[17]</sup> des patients irradiés et l'on estime que, à terme, 5 à 15 % des patients développent des manifestations cliniques en rapport avec une ERC<sup>[4, 17, 19, 20]</sup>.

## FACTEURS FAVORISANTS

Les complications digestives de la radiothérapie n'apparaissent, en général, qu'à partir de 45 Gy et leur prévalence augmente ensuite en fonction de la dose reçue, mais il existe une augmentation brutale de ces complications lorsque la dose dépasse 60 Gy<sup>[19]</sup>. La marge est souvent étroite entre la dose tumoricide nécessaire et la dose qui va léser les tissus avoisinants. Les modalités de fractionnement des doses, ainsi que l'importance du champ d'irradiation, sont aussi essentiels. Enfin, des facteurs indépendants de la radiothérapie peuvent avoir un rôle aggravant : un antécédent de chirurgie abdominopelvienne, l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose et l'administration concomitante d'une chimiothérapie<sup>[19]</sup>.

## PHYSIOPATHOGÉNIE

Les radiations ionisantes entraînent, au niveau des tissus, la libération de radicaux libres qui sont à l'origine du foyer inflammatoire initial. Cette inflammation et l'incapacité à maintenir une masse cellulaire suffisante pour assurer le remplacement des cellules détruites sont responsables des effets aigus observés et cicatrisent spontanément à l'arrêt de la radiothérapie.

Le passage à la chronicité paraît pour partie lié à la sévérité anatomique de l'atteinte aiguë<sup>[10]</sup>. Cette atteinte aiguë est responsable d'une altération de la physiologie intestinale et favorise la constitution d'un phénomène inflammatoire local. En particulier, une altération des mécanismes de défense épithéliale, induite par les radiations ionisantes, pourrait favoriser une inflammation locale chronique en rapport avec la flore intestinale locale, comme cela a été observé dans le cas des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin<sup>[13]</sup>, aboutissant aux lésions d'ERC. Outre ces facteurs endoluminaux, une atteinte vasculaire et la constitution de dépôts de collagène responsables d'une fibrose sont impliqués dans la constitution des lésions d'entérite radique<sup>[4, 17, 20]</sup>. Ces anomalies prédominent au niveau de la sous-muqueuse. Les lésions vasculaires touchent essentiellement les petites artères. Les fibroblastes sont activés par les radiations ionisantes, avec constitution d'une fibrose au niveau de la sous-muqueuse<sup>[10]</sup>. Ces anomalies vasculaires et la fibrose peuvent aussi être observées au niveau du chorion<sup>[4]</sup>.

## SIGNES CLINIQUES

### ● Entérite radique aiguë

Les symptômes apparaissent durant la radiothérapie ou dans les jours suivant la fin du traitement. Il s'agit essentiellement de douleurs

**Tableau I. – Approche diagnostique et thérapeutique de la diarrhée hydroélectrolytique de l'entérite radique chronique.**

Entité	Moyens diagnostiques	Moyens thérapeutiques
Grêle radique moteur	- Transit du grêle - Test au carmin	- Ralentisseurs du transit (lopéramide et dérivés...)
Entéropathie cholérhérique	- Fécalogramme - Test au SeHCAT	- Cholestyramine Poudre de craie <sup>(1)</sup> (à prendre au moins 30 min avant les repas)
Colonisation bactérienne chronique du grêle	Breath test au glucose	Antibiotiques per os (métronidazole, fluoroquinolones, tétracyclines...)
Perte de la compli-ance recto-sigmoïdienne	- Lavement baryté - Rectosigmoidoscopie - Manométrie anorectale	- Topiques locaux (corticoïdes, dérivés salicylés, sucralfate, acides gras à chaînes courtes) - Oxygénothérapie hyperbare ? - Colostomie

SeHCAT : homotaurocholate marqué au sélénium.

<sup>(1)</sup> La poudre de craie présente l'avantage par rapport à la cholestyramine de ne pas majorer le syndrome de malabsorption et d'avoir une meilleure tolérance digestive.

abdominales, parfois intenses, et d'une diarrhée hydroélectrolytique, en rapport direct avec l'atteinte des cryptes intestinales. Les nausées et vomissements sont peu fréquents, parfois en rapport avec une gastroparésie aiguë. Une malabsorption infradinique est parfois présente. Dans l'immense majorité des cas, la symptomatologie clinique régresse spontanément dans les semaines suivant la fin de la radiothérapie. Des examens biologiques et morphologiques sont donc rarement nécessaires pour prouver le diagnostic. Le passage à la chronicité paraît pour partie lié à la sévérité anatomique de l'atteinte aiguë<sup>[10]</sup>.

### ● Entérite radique chronique

#### Tableau clinique

La symptomatologie apparaît le plus souvent de manière torpide, associant diarrhée, douleurs abdominales et altération de l'état général avec amaigrissement ; cette symptomatologie, souvent fluctuante, s'aggrave progressivement au cours du temps. Elle apparaît le plus fréquemment dans l'année suivant la fin de la radiothérapie, mais peut parfois se révéler jusqu'à 20 ans après l'irradiation<sup>[14]</sup>.

La diarrhée chronique est la manifestation la plus fréquente en cas d'ERC. Elle est d'origine multifactorielle, en rapport avec une accélération du transit, une entéropathie cholérhérique par diminution de l'absorption des acides biliaires, une colonisation bactérienne chronique du grêle, une malabsorption et une diminution de la compli-ance rectosigmoïdienne (tableau I)<sup>[5]</sup>.

La malabsorption est quasi constante en cas d'ERC, intéressant toutes les catégories de nutriments et préférentiellement les lipides<sup>[7]</sup>.

Parfois peut se constituer un syndrome de subocclusion chronique, véritable tournant évolutif dans la maladie, nécessitant une prise en charge rapide et efficace. Le tableau achevé est un syndrome de König typique avec douleurs abdominales évoluant par crises, souvent

accompagnées de vomissements, survenant à distance des repas et calmées avec une sensation de filtration hydroaérique. Ce syndrome de subocclusion chronique, tantôt permanent, tantôt intermittent, est responsable d'une dénutrition secondaire à la réduction des apports alimentaires et aux vomissements. Cette subocclusion chronique est dans la grande majorité des cas la conséquence de sténoses radiques, même si d'authentiques syndromes de pseudo-obstruction post-radique ont été décrits.

Enfin, les lésions radiques se révèlent parfois à l'occasion d'une complication chirurgicale à type d'occlusion aiguë, de perforation avec péritonite ou abcès, de fistules ou d'hémorragies.

Les lésions d'ERC sont rarement isolées et l'on cherche à mettre en évidence d'autres lésions, parfois plus parlantes sur le plan symptomatique. Les lésions associées sont le plus fréquemment rectocoliques, urinaires, neurologiques avec un tableau de myélite radique ou artérielles.

La recherche d'une récurrence néoplasique doit bien sûr rester perpétuellement à l'esprit pour ces patients.

#### Examens complémentaires

Le maître examen pour apprécier les lésions anatomiques intestinales est le transit du grêle qui permet d'apprécier l'existence d'une subocclusion chronique en objectivant une ou plusieurs sténoses avec, dans les cas extrêmes, une dilatation majeure du grêle d'amont<sup>[15]</sup>. Le scanner et l'échographie abdominale visent à rechercher une masse abdominale, une collection abcédée ou un trajet fistuleux. Les examens endoscopiques sont à envisager avec précaution chez ces patients du fait d'un risque de perforation important.

Dans tous les cas, ces examens morphologiques recherchent également des arguments en faveur d'une récurrence tumorale ou de lésions radiques associées.

### ● Phase aiguë

Il repose tout d'abord sur le traitement préventif qui vise à écarter l'intestin grêle hors du champ d'irradiation abdominopelvien, par des manœuvres positionnelles, voire par la réalisation d'une épiploplastie ou la mise en place d'implants prothétiques<sup>[19]</sup>.

La sulfasalazine orale (2 g/j) durant la radiothérapie<sup>[11]</sup>, ainsi que le sucralfate<sup>[9]</sup> pendant et juste après la radiothérapie, ont montré leur efficacité dans deux essais contrôlés, dans la prévention des symptômes digestifs post-radiques. En revanche, les formulations orales de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) ne paraissent pas efficaces<sup>[16]</sup>. Une voie d'avenir est sans doute l'utilisation de facteurs trophiques intestinaux pendant et juste après la radiothérapie. Différents produits (glutamine, arginine, *insulin-like growth factor* [IGF]-1, hormone de croissance, neurotensine, *epidermal growth factor* [EGF], *fibroblast growth factor* [FGF]) ont montré une efficacité notable chez l'animal, mais on ne dispose pas à ce jour d'étude chez l'homme<sup>[1]</sup>.

Par ailleurs, un traitement symptomatique est institué avec régime sans résidus, ralentisseurs du transit tel le lopéramide et antispasmodiques. La sévérité des symptômes peut parfois nécessiter la suspension ou l'arrêt de la radiothérapie.

### ● Phase chronique

Les contraintes diététiques doivent être les moins sévères possibles chez ces patients présentant une malabsorption quasi constante<sup>[7]</sup>. Un régime pauvre en résidus peut cependant améliorer la symptomatologie digestive en cas d'ERC<sup>[5]</sup>. On propose une supplémentation vitaminique liposoluble, en particulier en vitamines A et D, ainsi qu'un apport supplémentaire de minéraux, notamment calcium et magnésium. Enfin, l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> est rapidement et nettement diminuée en cas d'ERC<sup>[5]</sup> et justifie un apport préventif par voie intramusculaire. Parfois, le recours aux techniques d'assistance nutritive, nutrition entérale (NE) ou nutrition parentérale (NP) de complément s'avère indispensable.

Les traitements de la diarrhée doivent être adaptés aux données de l'analyse sémiologique de la diarrhée (diarrhée motrice ou biliaire ou de malabsorption) et aux résultats des explorations fonctionnelles (tableau I).

En cas de subocclusion chronique avec distension importante du grêle, le traitement est d'abord médical : aspiration digestive – au mieux par une sonde lestée en position jéjunale –, alimentation parentérale, correction des désordres hydroélectrolytiques et de l'insuffisance rénale fonctionnelle. Un traitement étiopathogénique par nutrition parentérale totale (NPT) exclusive, éventuellement associée à une corticothérapie peut être tenté, surtout si l'irradiation est récente. Si le tableau clinique ne s'amende pas, le recours à la chirurgie devient nécessaire.

En cas de forme sévère, surtout si les lésions anatomiques sont très étendues, un traitement médical étiopathogénique peut être tenté. Seule la NPT, associée éventuellement à une corticothérapie intraveineuse, a montré une certaine efficacité<sup>[12, 18]</sup>, même si son intérêt n'est pas retrouvé par certains<sup>[3]</sup>. La NE ne semble pas efficace<sup>[12]</sup>. L'oxygénothérapie hyperbare, proposée par certains, doit faire la preuve de son efficacité<sup>[6]</sup>.

La sanction chirurgicale, nécessaire dans environ la moitié des cas<sup>[19]</sup>, reste réservée aux atteintes sévères résistant au traitement médical car grevée d'un taux de morbidité et de mortalité élevé, respectivement de 30 % à 50 % et de 10 à 15 %<sup>[2]</sup>. De plus, la persistance de symptômes est observée chez plus de la moitié de ces patients opérés<sup>[6]</sup>.

D'une part, la résection intestinale peut être suivie de séquelles fonctionnelles et générales importantes éventuellement responsables d'un syndrome du grêle court. D'autre part, les lésions radiques tendent à s'aggraver au cours du temps et, dans 39 % des cas, la symptomatologie clinique observée au décours de l'intervention chirurgicale est en rapport avec une autre atteinte que la lésion initiale<sup>[6]</sup>.

## CONCLUSION

Les complications digestives de la radiothérapie sont fréquentes et probablement sous-estimées. L'ERA peut être responsable de manifestations

cliniques sévères nécessitant parfois l'arrêt de la radiothérapie. Ces manifestations disparaissent cependant à l'arrêt de l'irradiation. L'ERC est une maladie sévère, mettant souvent en jeu le pronostic vital des patients. La prise en charge en est délicate et les choix thérapeutiques sont particulièrement difficiles. Les patients sont souvent psychologiquement fragiles, présentant une maladie iatrogène sévère et vivant dans la hantise d'une récurrence de leur cancer. Le traitement repose sur une prise en charge nutritionnelle précoce, nécessitant parfois le recours aux techniques d'assistance nutritive, associée à un traitement symptomatique des troubles digestifs. La chirurgie, bien que grevée de taux de morbidité et de mortalité élevés, s'avère souvent nécessaire en ultime recours.

*Didier Reijasse : Chef de clinique-assistant.*

*Jean-Pierre Gendre : Professeur des Universités, praticien hospitalier.*

*Jacques Cosnes : Professeur des Universités, praticien hospitalier.*

*Service d'hépatogastro-entérologie et nutrition, hôpital Rothschild, 33, boulevard de Picpus, 75012 Paris, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : D Reijasse, JP Gendre et J Cosnes. Entérite radique.*

*Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0623, 2002, 3 p*

## R É F É R E N C E S

[1] Alexandrides T, Spiliotis J, Mylonas P, Melachrinou M, Kardamakis D, Spiliopoulou I et al. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I on radiation enteritis. *Eur Surg Res* 1998 ; 30 : 305-311

[2] Allendorf JD, Whelan RL. Radiation injury to the small and large bowel. In : Cameron JL ed. *Current surgical therapy*. St Louis : CV Mosby, 1998 : 206-210

[3] Bories C, Messing B, Lacourt J, Bernier JJ. Évaluation de l'utilisation de la nutrition parentérale au cours des entérocrites radiques chroniques et sévères. *Gastroentérol Clin Biol* 1987 ; 11 : 142-147

[4] Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 31 : 1213-1236

[5] Danielsson A, Nyhlin H, Persson H, Stendahl U, Stenling R, Suhr O. Chronic diarrhoea after radiotherapy for gynecological cancer: occurrence and aetiology. *Gut* 1990 ; 32 : 1180-1187

[6] Galland RB, Spencer J. The natural history of clinically established radiation enteritis. *Lancet* 1985 ; 2 : 1257-1258

[7] Gendre JP, Cosnes J, Le Quintrec Y. L'entérite radique chronique. I. La malabsorption intestinale. Corrélations anatomo-fonctionnelles. *Gastroentérol Clin Biol* 1983 ; 7 : 664-670

[8] Gouëlle JP, Bouachour G, Person B, Ronceray J, Cellier P, Alquier P. Intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare dans la pathologie digestive post-radique. *Presse Méd* 1999 ; 28 : 1053-1057

[9] Henriksson R, Franzen L, Littbrand B. Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 969-975

[10] Johnson RJ, Carrington BM. Pelvic radiation disease. *Clin Radiol* 1992 ; 45 : 4-12

[11] Kiliç D, Egehan I, Özenirler S, Dursun A. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of sulphasalazine in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. *Radiother Oncol* 2000 ; 57 : 125-129

[12] Loiudice TA, Lang JA. Treatment of radiation enteritis: a comparison study. *Am J Gastroenterol* 1983 ; 78 : 481-487

[13] Macnaughton WK. New insights into the pathogenesis of radiation-induced intestinal dysfunction. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; 14 : 523-528

[14] Mann WJ. Surgical management of radiation enteropathy. *Surg Clin North Am* 1991 ; 71 : 977-990

[15] Mendelson RM, Nolan DJ. The radiological features of chronic radiation enteritis. *Clin Radiol* 1985 ; 36 : 141-148

[16] Resbeut M, Marteau P, Cowen D, Richaud P, Bourdin S, Dubois JB et al. A randomized double blind placebo controlled multicenter study of mesalazine for the prevention of acute radiation enteritis. *Radiother Oncol* 1997 ; 44 : 59-63

[17] Sher ME, Bauer J. Radiation-induced enteropathy. *Am J Gastroenterol* 1990 ; 85 : 121-128

[18] Silvain C, Besson I, Ingrand P, Beau P, Fort E, Matuchansky C et al. Long-term outcome of severe radiation enteritis treated by total parenteral nutrition. *Dig Dis Sci* 1992 ; 37 : 1065-1071

[19] Waddell BE, Rodriguez-Bigas MA, Lee RJ, Weber TK, Petrelli NJ. Prevention of chronic radiation enteritis. *J Am Coll Surg* 1999 ; 189 : 611-624

[20] Yeoh EK, Horowitz M. Radiation enteritis. *Surg Gynecol Obstet* 1987 ; 165 : 373-379



# FRÉQUENCE DES CANCERS DIGESTIFS EN FRANCE

A PARIENTE

**L**es cancers digestifs doivent être une préoccupation constante des médecins, soit lorsqu'ils examinent des malades se plaignant de symptômes, soit dans un but de dépistage ou de prévention.

© Elsevier, Paris.

## FRÉQUENCE

La fréquence des cancers digestifs est très grande. Ils sont responsables de 40 000 décès par an, soit 30 % des décès par cancer en France. Si l'on envisage les deux sexes, le cancer du côlon est la première cause de cancer en France, avant le cancer du poumon et le cancer du sein, avec 33 000 cas et 16 000 décès par an (fig 1).

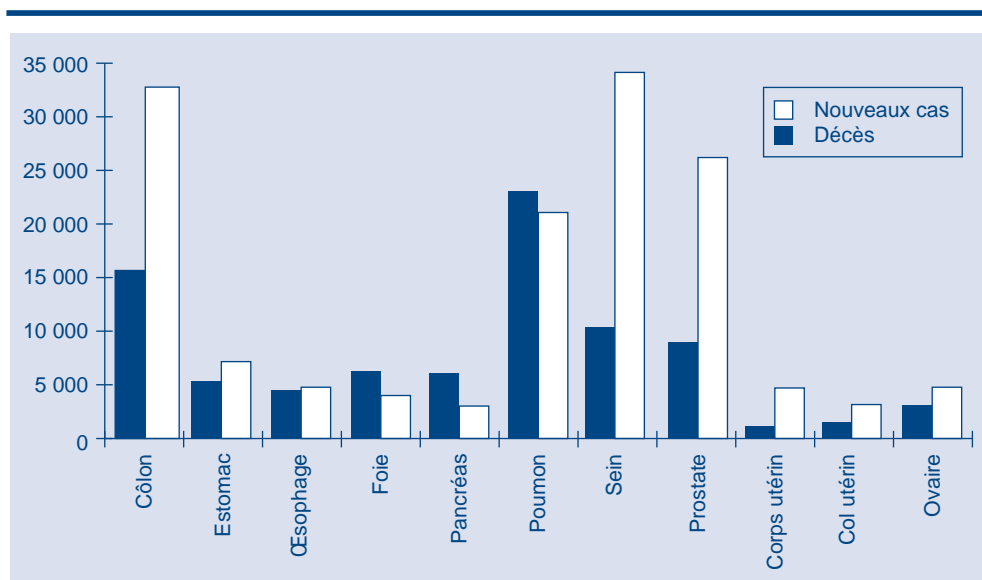
## INCIDENCE

L'incidence des cancers digestifs s'est beaucoup modifiée pendant ces 20 dernières années (fig 2). L'incidence du cancer de l'estomac diminue régulièrement, mais il reste responsable de 5 500 décès par an. Celle du carcinome épidermoïde de l'œsophage diminue, alors que celle de l'adénocarcinome œsophagien, celle du cancer du pancréas et surtout celle du cancer du côlon (+ 50 % en 20 ans) augmentent. L'augmentation forte de l'incidence du cancer primitif du foie pourrait être en partie due à une meilleure reconnaissance de la tumeur chez les malades atteints de cirrhose.

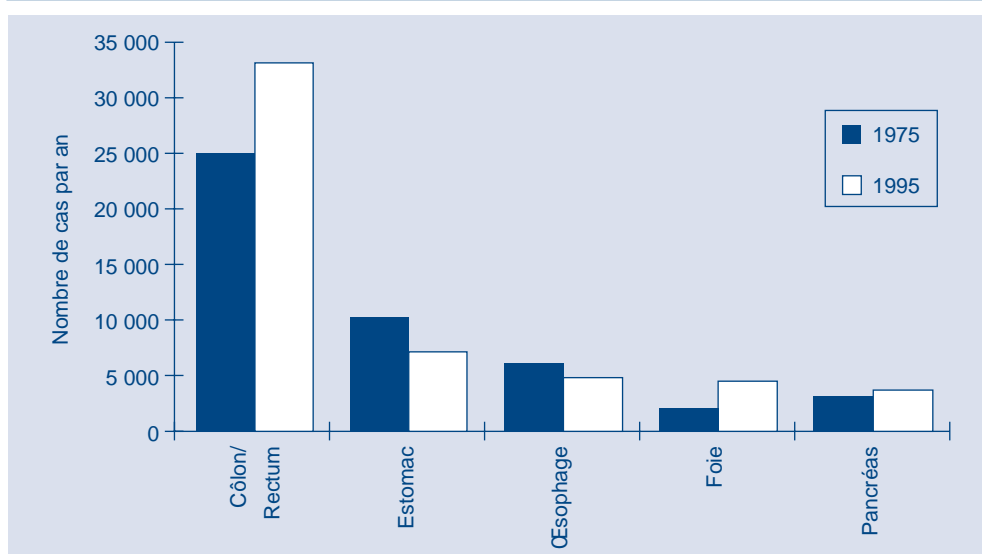
D'une région à l'autre, les variations d'incidence peuvent être fortes (fig 3). Ainsi, l'incidence du cancer de l'œsophage est-elle cinq fois plus élevée dans le Calvados que dans la Haute-Garonne. Il en est de même pour le cancer primitif du foie, cinq fois plus fréquent dans le Bas-Rhin que dans le Tarn.

## PRÉVALENCE

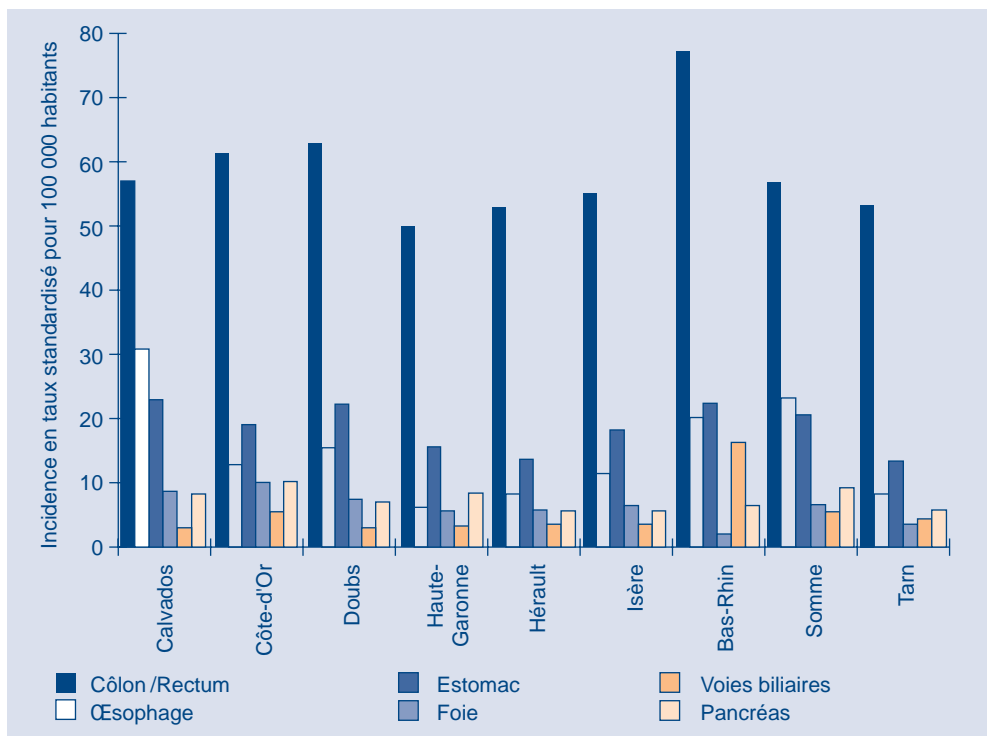
La prévalence des maladies est un des éléments essentiels du raisonnement diagnostique. Il est donc important de connaître, dans sa région, la fréquence des cancers digestifs, habituellement exprimée en



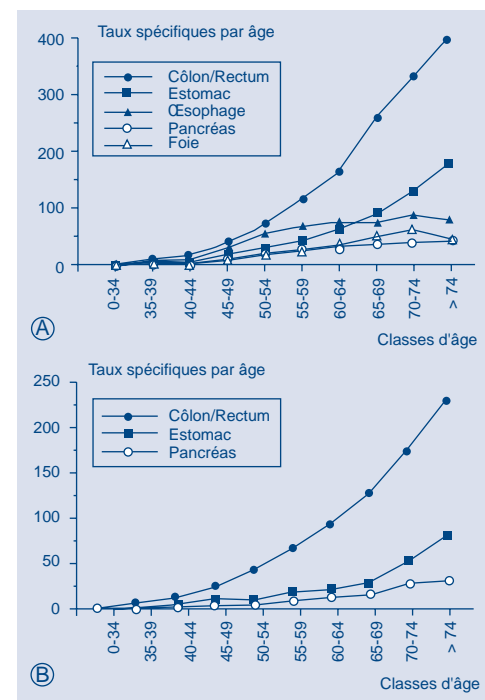
1 Incidence et décès par cancers en France en 1995 [3].



2 Modifications de l'incidence des cancers digestifs en France [1].



3 Variations de l'incidence des cancers digestifs dans neuf départements français [2].



4 Incidence, selon l'âge, des principaux cancers digestifs en France [2].

A. Chez l'homme. B. Chez la femme.

Tableau I. – Taux cumulé de cancers digestifs de 0 à 74 ans (pour 100 habitants).

	Hommes	Femmes
Côlon/Rectum	4,5	2,7
Estomac	1,6	0,6
Œsophage	1,8	0,1
Foie	0,8	0,1
Pancréas	0,6	0,3
Voies biliaires	0,2	0,2

taux standardisé par rapport à une population mondiale de référence (qui n'a pas forcément la même structure que la clientèle d'un médecin généraliste !). Il ne faut pas oublier, lorsque l'on est face à un individu, que la prévalence d'un cancer donné ne cesse d'augmenter avec l'âge et varie fortement avec le sexe (fig 4).

Une autre façon d'exprimer la fréquence des cancers, plus parlante pour la population générale, est d'indiquer le risque cumulatif encouru de la naissance à 75 ans (tableau I).

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Fréquence des cancers digestifs en France. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0615, 1998, 2 p

RÉFÉRENCES

[1] Benhamiche AM, Faivre J, Ménégoz F, Grosclaude P. Les cancers digestifs en France à l'aube de l'an 2000. *Hepato-Gastro* 1997 ; 4 (suppl 2) : 8-12

[2] Faivre J, Grosclaude P, Launois G, Arveux P, Raverdy N, Ménégoz F et al. Les cancers digestifs en France. Distribution géographique et estimation de l'incidence nationale. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 174-180

[3] Ménégoz F, Black RJ, Arveux P, Magne V, Ferley J, Buémi A et al. Cancer incidence and mortality in France in 1975-1995. *Eur J Cancer Prev* 1997 ; 6 : 442-466

# GASTROENTÉROPATHIES EXSUDATIVES

P MARTEAU, R JIAN

**U**ne gastroentéropathie exsudative désigne une perte excessive de protéines plasmatiques dans le tube digestif. Quand une telle perte excède la capacité de synthèse de l'organisme, une diminution de la concentration de certaines protéines circulantes, tout particulièrement l'albumine, peut en résulter, avec pour corollaire éventuel des œdèmes, voire une anasarque. Les causes sont nombreuses mais peuvent s'intégrer dans trois grands groupes : augmentation de la pression hydrostatique dans l'interstitium, perméabilité anormale de la barrière intestinale avec ulcérations macroscopiques, perméabilité anormale de la barrière intestinale sans ulcération visible.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** entéropathie exsudative, gastropathie exsudative, hypoalbuminémie, anasarque, alpha-1-antitrypsine, maladie de Waldmann, maladie de Ménétrier.

## PHYSIOPATHOLOGIE

### ● Pertes digestives physiologiques de protéines

Une quantité importante de protéines est physiologiquement sécrétée dans l'intestin. La plupart de ces protéines sont synthétisées par le tube digestif ou ses glandes annexes et correspondent aux enzymes nécessaires à la digestion, au mucus et à des protéines de défense contre les agents infectieux (immunoglobulines [Ig] sécrétoires, lysozyme...). Seule une faible quantité des protéines est exsudée dans la lumière digestive à partir du plasma.

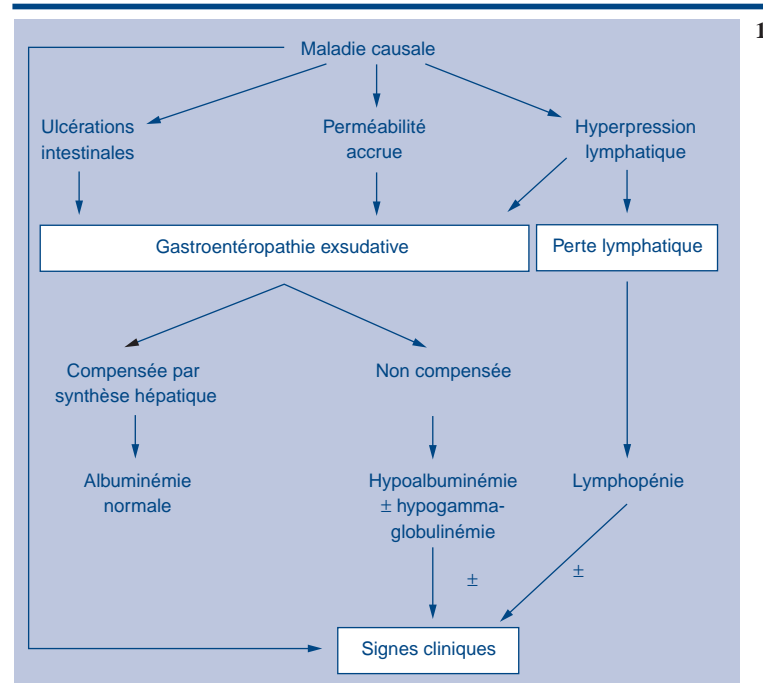
Quelle qu'en soit l'origine, les protéines sont en quasi-totalité digérées dans le tube digestif par l'action successive d'enzymes gastriques, pancréatiques, intestinales et bactériennes. Les acides aminés libérés sont absorbés et la perte d'azote fécale (créatorrhée) est inférieure à 1,8 g/24 h (ce qui correspond à environ 10 g de protéines).

*Comment les mesurer ?*

La digestion et la fermentation des protéines présentes dans l'intestin rendent les mesures des protéines ou de l'azote fécale inadéquates pour mesurer la quantité de protéines exsudées. L'alpha-1-antitrypsine est une protéine plasmatique qui résiste largement à l'hydrolyse intestinale et colique, et on peut donc utiliser sa clairance fécale pour mesurer les pertes protéiques plasmatiques dans l'intestin<sup>[3, 10]</sup>. Cette clairance fécale de l'alpha-1-antitrypsine plasmatique est physiologiquement inférieure à 24 mL/j.

### ● Mécanismes de pertes digestives accrues de protéines

Les pertes digestives de protéines peuvent être accrues essentiellement en raison de pertes de substance de la muqueuse, d'un obstacle au retour

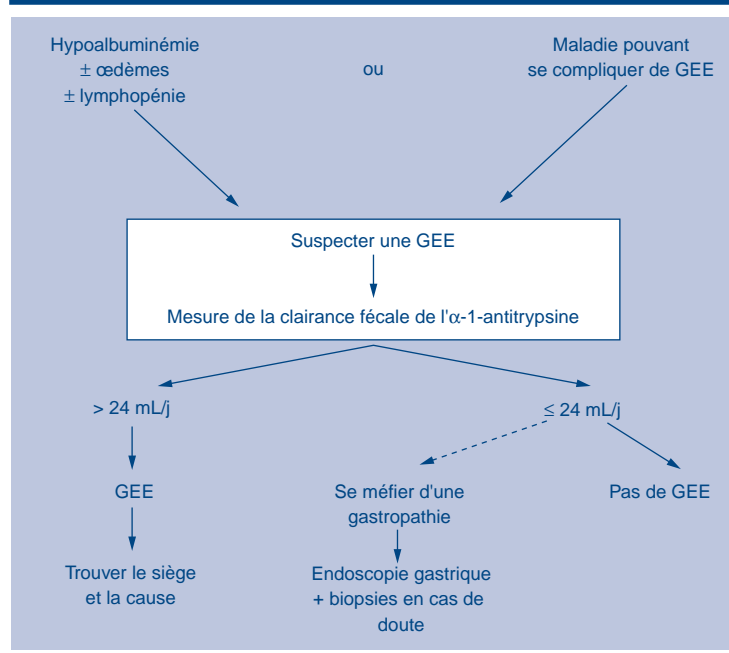


lymphatique intestinal ou d'autres affections avec perméabilité intestinale accrue mais sans lésion macroscopique intestinale<sup>[7]</sup>.

### ● Conséquences des gastroentéropathies exsudatives<sup>[7]</sup>

Les conséquences biologiques et cliniques des gastroentéropathies exsudatives sont influencées par le débit de perte des protéines, la capacité de synthèse de l'organisme, mais aussi par le mécanisme de la perte de protéines (fig 1). Les symptômes observés chez les malades résultent à la fois de la gastroentéropathie exsudative, mais aussi et souvent majoritairement de la maladie causale (c'est le cas par exemple de la diarrhée).

Les principales conséquences biologiques sont la diminution de protéines plasmatiques et éventuellement des lipoprotéines (et donc du cholestérol) et des lymphocytes. Bien que la fuite intestinale concerne toutes les protéines sériques, les conséquences sur leurs concentrations plasmatiques respectives ne sont pas semblables du fait de mécanismes compensateurs différents. La chute de la concentration d'albumine (demi-vie longue) est toujours prépondérante, supérieure à celle du fibrinogène ou de la transferrine (demi-vie courte), celle des hormones polypeptidiques (demi-vie extrêmement courte) ne variant pas. L'hypoalbuminémie entraîne une baisse de la pression oncotique plasmatique, elle-même responsable d'œdèmes auxquels participent une rétention



2 GEE : gastroentéropathie exsudative.

$^{111}\text{In}$ , albumine, ou la polyvinylpyrrolidone marquée par le  $^{51}\text{Cr}$ ) ont été pratiquement entièrement supplantées par la mesure de la clairance de l'alpha-1-antitrypsine.

## DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

### ● Causes

Les causes de gastroentéropathie exsudative sont nombreuses mais peuvent être divisées en trois groupes en fonction de leur mécanisme (tableau I) :

- fuite digestive de lymphes par obstacle au drainage lymphatique ;
- exsudation au niveau de pertes de substances épithéliales patentes (ulcérations) ;
- rupture de la barrière épithéliale sans obstacle au drainage lymphatique ou ulcération patentes.

Ces mécanismes ne s'excluent pas les uns les autres.

### Obstacles au drainage lymphatique

Les lymphangiectasies (dilatations des canaux chylifères) et l'exsudation sont le plus souvent localisées dans l'intestin grêle<sup>[7]</sup>. Les causes les plus fréquentes sont les obstacles sur les lymphatiques intra-abdominaux, le canal thoracique, ou les veines en aval de ce dernier (veine sous-clavière gauche, veine cave supérieure, cœur droit). Les causes cardiaques les plus fréquentes sont la péricardite constrictive, l'insuffisance cardiaque droite et l'intervention de Fontan qui crée une communication entre l'oreillette droite et l'artère pulmonaire chez les enfants atteints d'atrésie tricuspidale<sup>[7]</sup>.

### ■ Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Elles sont beaucoup plus rares que les autres causes d'obstacles lymphatiques<sup>[5, 11]</sup>. Les signes débutent avant l'âge de 30 ans dans 90 % des cas, souvent dans l'enfance. Ils sont dominés par le lymphœdème et une diarrhée. Le lymphœdème peut être asymétrique et intermittent, ce qui ne doit pas égarer. La diarrhée est souvent modérée ; cependant, une stéatorrhée abondante est possible. On note de manière inconstante des douleurs abdominales, des vomissements, des crises de tétanie, un retard staturopondéral et des épanchements pleuraux, péritonéaux ou péricardiques chyleux. Un œdème maculaire, bien que rare, doit être redouté car parfois responsable d'une baisse réversible de l'acuité visuelle<sup>[11]</sup>. L'hypoprotidémie est constante, avec hypoalbuminémie et hypogammaglobulinémie. Lymphopénie (souvent inférieure à 800/mm<sup>3</sup>) et hypocholestérolémie sont fréquentes. L'endoscopie duodénale ou jéjunale met souvent en évidence les aspects évocateurs de lymphangiectasies<sup>[5, 11]</sup>. Les biopsies mettent en évidence une dilatation des lymphatiques de la sous-muqueuse et de la muqueuse jusqu'à l'apex villositaire (fait très caractéristique). Les lésions sont souvent hétérogènes ; aussi, la réalisation de biopsies multiples et étagées est-elle nécessaire. Le transit du grêle montre dans 75 % des cas un épaississement non spécifique des valvules conniventes. La lymphographie bipédieuse (qui n'opacifie pas le réseau lymphatique mésentérique) peut mettre en évidence des anomalies associées des lymphatiques des membres inférieurs ou rétropéritonéaux ou du canal thoracique<sup>[11]</sup>. Elle est de moins en moins pratiquée<sup>[5]</sup>.

hydrosodée par hyperaldostéronisme secondaire. L'hypogammaglobulinémie est fréquente, se traduisant par une diminution des IgG, IgM et IgA mais pas des IgE. Une diminution des facteurs de coagulation est possible mais n'est qu'exceptionnellement symptomatique.

Au cours des gastroentéropathies exsudatives d'origine lymphatique, la fuite digestive de chylomicrons et de lymphocytes peut entraîner une diminution des lymphocytes circulants (ce qui doit faire évoquer la nature lymphatique de la fuite protéique) et/ou une hypolipémie, notamment une hypocholestérolémie. Le déficit lymphocytaire porte surtout sur les lymphocytes T.

## DIAGNOSTIC POSITIF (FIG 2)

### ● Quand suspecter une gastroentéropathie exsudative ?

Une gastroentéropathie exsudative peut être suspectée et recherchée devant une hypoalbuminémie, une symptomatologie clinique évocatrice, une diarrhée chronique ou en cas d'affection prédisposante<sup>[7]</sup>.

Les signes cliniques évocateurs ne sont présents que dans les formes sévères. Il peut s'agir d'œdèmes déclives, blancs, mous, prenant le godet, parfois d'une anasarque, parfois d'épanchements chyleux (en cas de cause lymphatique). Le signe biologique le plus fréquent est l'hypoalbuminémie. Les autres causes d'hypoalbuminémie (syndrome inflammatoire, insuffisance hépatocellulaire, syndrome néphrotique, marasme ou kwashiorkor) peuvent être associées à une gastroentéropathie exsudative. Aussi faut-il, en cas de doute, recourir à la mesure de la clairance fécale de l'alpha-1-antitrypsine. Chez un patient souffrant de diarrhée chronique, la mise en évidence d'une gastroentéropathie exsudative permet de restreindre les explorations à visée étiologique<sup>[8]</sup>. Une gastroentéropathie exsudative peut enfin être recherchée dans le bilan d'une affection pouvant en provoquer une, si la stratégie thérapeutique en est influencée.

### ● Comment affirmer une gastroentéropathie exsudative ?

Le simple dosage de l'azote fécal est très infidèle car l'essentiel des protéines exsudées est digéré et réabsorbé. La confirmation de l'existence d'une entéropathie exsudative est en général facile par la mesure de la clairance fécale de l'alpha-1-antitrypsine. Le diagnostic des gastropathies exsudatives (pertes intragastriques) est parfois plus difficile.

### Clairance fécale de l'alpha-1-antitrypsine

L'alpha-1-antitrypsine est une antiprotéase de poids moléculaire 50 kDa physiologiquement sécrétée de manière non spécifique dans le tube digestif et résistante à la digestion enzymatique et bactérienne. L'excrétion fécale d'alpha-1-antitrypsine est augmentée en cas de saignement digestif, quel qu'il soit. La seule mesure de la concentration fécale de l'alpha-1-antitrypsine n'est pas un marqueur fiable d'une gastroentéropathie exsudative, mais la clairance fécale au mieux réalisée avec un recueil sur 3 jours l'est<sup>[2, 3]</sup>. La clairance fécale de l'alpha-1-antitrypsine (volume des selles × concentration fécale / concentration sérique de l'alpha-1-antitrypsine) est un bon reflet des pertes intestinales, quel qu'en soit le mécanisme<sup>[3]</sup>. Elle est physiologiquement inférieure à 24 mL/j. Dans les cas pathologiques, les chiffres sont en général de l'ordre de 100 mL/j, voire plus.

### Cas particulier des gastropathies exsudatives

L'alpha-1-antitrypsine est détruite à pH acide et indétectable au-dessous de pH 3<sup>[3]</sup>. La mesure de sa clairance fécale risque donc de sous-estimer les pertes de protéines d'origine gastrique. La recherche d'une gastropathie avec perte de protéines peut être réalisée, soit par mesure de la clairance gastrique de l'alpha-1-antitrypsine faite lors d'un tubage gastrique sur 3 heures sous couvert d'un antisécrétoire<sup>[2, 4]</sup>, soit par mesure de la clairance fécale de l'alpha-1-antitrypsine après suppression de l'acidité gastrique par un inhibiteur de la pompe à protons.

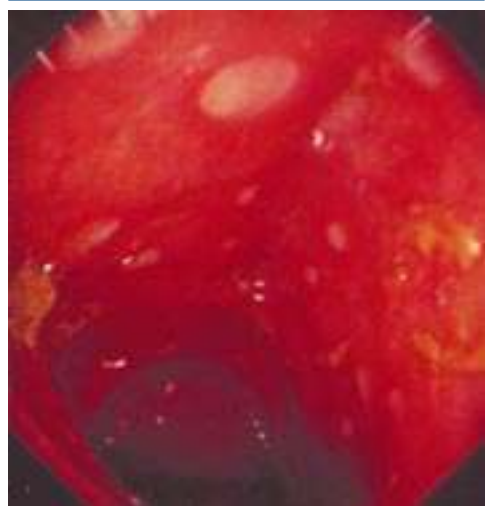
### Autres méthodes diagnostiques

Les méthodes anciennes, coûteuses et d'accessibilité limitée, utilisant des traceurs isotopiques couplés à des protéines ou des macromolécules (céruleoplasmine marquée par le  $^{67}\text{Cu}$ , transferrine marquée par le

Tableau I. – Principales causes des gastroentéropathies exsudatives.

Obstacle au drainage lymphatique	Rupture de la barrière épithéliale	
	Avec pertes de substances muqueuses	Sans ulcérations patentes
<p>Obstacles lymphatiques (au niveau mésentérique ou ganglionnaire d'aval)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lymphome</li> <li>- cancer du pancréas</li> <li>- carcinose péritonéale</li> <li>- tuberculose ou sarcoïdose mésentérique</li> </ul> <p>- maladie de Whipple</p> <p>- mésentérite retractile, fibrose rétropéritonéale</p> <p>Hyperpression veineuse en aval du canal thoracique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- thrombose de la veine sous-clavière gauche ou de la veine cave supérieure</li> <li>- péricardite constrictive</li> <li>- insuffisance cardiaque droite</li> <li>- communication interauriculaire</li> </ul> <p>Intervention de Fontan</p> <p>Lymphangiectasies primitives (maladie de Waldmann)</p>	<p>Entérites ou colites</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bactériennes (notamment à <i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>- virales</li> <li>- parasitaires</li> <li>Tuberculose digestive</li> </ul> <p>Maladies inflammatoires cryptogénétiques (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, entérocolites à éosinophile...)</p> <p>Réaction du greffon contre l'hôte</p> <p>Entérites ou colites radiques</p> <p>Tumeurs ulcérées malignes ou bénignes du tube digestif</p> <p>Maladie des chaînes alpha</p> <p>Œsophagite peptique</p> <p>Ulcères</p>	<p>Maladie de Ménétrier et autres gastropathies à gros plis</p> <p>Maladie de Whipple</p> <p>Sprue tropicale</p> <p>Gastrites ou entérites allergiques</p> <p>Entérites ou colites bactérienne, virale (dont VIH) ou parasitaire (dont giardiase)</p> <p>Colites microscopiques</p> <p>Adénomes vilieux et polyposes</p> <p>Pullulation microbienne du grêle</p> <p>Thromboses veineuses mésentériques</p> <p>Syndrome de Budd-Chiari</p> <p>Cirrhose hépatique</p> <p>Maladies de système : purpura rhumatoïde, lupus érythémateux aigu disséminé, amylose, mastocytose</p> <p>Polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, sarcoïdose</p>

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.



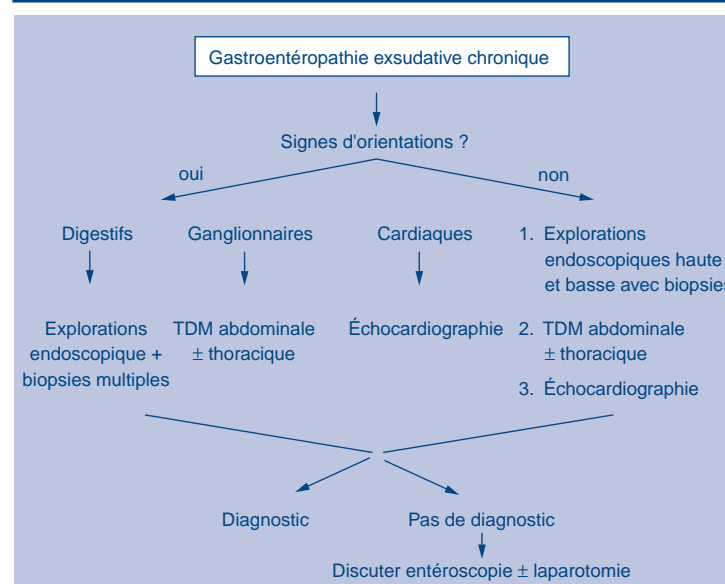
3 Ulcérations aphthoïdes du jéjunum révélées par une entéropathie exsudative et dues à une maladie de Crohn.

#### Pertes de substance épithéliales (ulcérations)

Toute ulcération, quelle qu'en soit la cause, peut se compliquer de gastroentéropathie exsudative. La sévérité de cette dernière dépend en partie de l'étendue des pertes de substances, d'éventuelles obstructions lymphatiques associées et de la maladie causale (associant éventuellement inflammation et malabsorption). Les causes principales sont les entérocolites infectieuses et cryptogénétiques (fig 3). Le tableau I mentionne les plus fréquentes.

#### Ruptures de la barrière épithéliale sans obstacle au drainage lymphatique ni ulcérations patentes

La maladie de Ménétrier est la première cause de gastropathie exsudative. Les traitements antisécrétoires acides (antihistaminiques H<sub>2</sub> ou inhibiteurs de la pompe à protons) sont parfois capables de diminuer l'exsudation<sup>[7]</sup>. La maladie cœliaque et diverses



4 Arbre décisionnel. Stratégie des explorations. TDM : tomodensitométrie.

entéropathies s'accompagnent fréquemment d'une exsudation protéique. De nombreuses infections intestinales virales, bactériennes ou parasitaires aiguës ou chroniques peuvent se compliquer d'une entéropathie exsudative. Cette situation est notamment fréquente au cours du syndrome d'immunodéficience acquise (sida)<sup>[6]</sup>.

Certaines gastroentérites allergiques, particulièrement chez l'enfant (dont l'allergie aux protéines du lait de vache), font partie des causes possibles<sup>[7]</sup>. La survenue d'une gastropathie et/ou d'une entéropathie exsudative est une complication possible de maladies du foie avec hypertension portale, et notamment de la cirrhose<sup>[2, 7]</sup>. La levée de l'obstacle vasculaire par shunt intrahépatique ou dilatation d'une sténose veineuse a permis de faire rétrocéder l'exsudation dans quelques cas<sup>[2, 7]</sup>. De nombreuses maladies systémiques à tropisme microvasculaire et/ou muqueux comme la sarcoïdose ou le lupus érythémateux disséminé sont des causes possibles<sup>[7]</sup>.

#### ● Stratégie des explorations (fig 4)

##### Diagnostic de la maladie causale

Le diagnostic est souvent orienté par les signes associés (sang dans les selles, douleurs abdominales, syndrome inflammatoire, masse abdominale, adénopathies périphériques, turgescence jugulaire...) et le terrain (âge, maladie connue abdominale, ganglionnaire ou cardiaque...). Ces éléments guident le choix des examens complémentaires. Les endoscopies œso-gastro-duodénales et iléocoliques et, si nécessaire, l'entéroscopie, sont les plus sensibles pour mettre en évidence des lymphangiectasies et/ou des pertes de substances de la muqueuse du tube digestif. Plusieurs aspects endoscopiques macroscopiques ont été décrits : les petites lymphangiectasies duodénales ou jéjunales apparaissent comme des points blanchâtres de 1 à 4 mm, plans ou surélevés, ou un aspect de villosités blanches ; une substance chyleuse peut recouvrir la muqueuse<sup>[7]</sup>. Les examens endoscopiques permettent en outre la réalisation de

biopsies pour affirmer des lymphangiectasies muqueuses et faire le diagnostic étiologique dans un nombre important de cas grâce aux signes histologiques associés. Les biopsies doivent être nombreuses car les lymphangiectasies et les lésions de la maladie causale sont parfois hétérogènes. En corollaire, une (ou quelques) biopsies normales ne permettent pas d'écartier la présence de lymphangiectasies muqueuses digestives.

Quand l'hypoprotidémie est importante, le transit du grêle montre souvent un épaissement des valvules conniventes correspondant à l'œdème. Cet aspect peut rendre difficile la mise en évidence d'ulcérations muqueuses associées.

Une entéropathie exsudative associée à un grand syndrome inflammatoire doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé<sup>[9]</sup>.

En cas de suspicion d'obstacle lymphatique, l'échographie et la tomodynamométrie abdominale permettent l'exploration des ganglions intra-abdominaux et rétropéritonéaux. Un obstacle lymphatique localisé dans le thorax peut être recherché par un cliché et une tomodynamométrie thoracique. L'échocardiographie et parfois le cathétérisme sont les méthodes les plus sensibles de diagnostic d'une péricardite constrictive ou d'une cardiopathie. La lymphographie pédiéeuse ne permet pas de visualiser les lymphatiques digestifs (sauf dans quelques cas d'obstacles acquis du canal thoracique). En cas de maladie de Waldmann, elle permet de diagnostiquer des malformations lymphatiques des membres et/ou du canal thoracique, parfois

associées<sup>[11]</sup>. Cet examen est surtout intéressant chez l'enfant et l'adulte jeune. Une lymphographie normale n'exclut pas le diagnostic.

#### Place de la laparoscopie ou de la laparotomie

Certaines gastroentéropathies exsudatives demeurent sans cause au terme des explorations citées (cf supra), ce qui fait discuter l'indication d'explorations chirurgicales. Certains cas exceptionnels de lymphangiectasies intestinales n'ont pu être diagnostiqués, en effet, que par la chirurgie<sup>[5, 7, 11]</sup>. Il n'existe pas de série permettant de guider le clinicien dans cette décision difficile (ni a fortiori dans le choix entre coelioscopie ou chirurgie classique). Le contexte doit influencer la décision (importance et constance de la perte protéique, conséquences cliniques, terrain), celle d'une coelioscopie devant être large mais n'intervenir qu'en cas d'échec d'explorations non chirurgicales bien conduites.

### TRAITEMENT

C'est, chaque fois que possible, le traitement de la maladie causale ou du mécanisme qui constitue le principal traitement<sup>[7]</sup>. Il peut s'agir par exemple, du traitement d'une insuffisance cardiaque, une péricardiectomie, la mise en place d'un shunt intrahépatique en cas d'hypertension portale, un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs en cas de lupus érythémateux, etc<sup>[7, 9]</sup>. L'efficacité

d'antisécrotoires ou de l'éradication d'*Helicobacter pylori* a été rapportée dans certaines observations de maladie de Ménétrier<sup>[7]</sup>.

#### ● Traitement symptomatique

Il est indiqué dans tous les cas et représente le seul traitement quand la maladie causale est inconnue ou incurable. Les triglycérides à chaîne longue augmentent le débit lymphatique dans le système de drainage digestif (et probablement la pression lymphatique en cas d'obstacle). Le traitement nutritionnel consiste donc à en réduire les apports (< 50 g/j) et à leur substituer éventuellement des triglycérides à chaîne moyenne (dont l'absorption court-circuite la voie lymphatique)<sup>[7]</sup>. Il faut prévenir d'éventuelles carences en acides gras essentiels et en vitamines liposolubles. Le régime doit par ailleurs être hyperprotidique. Les diurétiques sont souvent peu efficaces sur les lymphoedèmes. Ces derniers imposent une contention élastique et une hygiène stricte pour prévenir les infections locales. Les perfusions d'albumine sont indiquées dans le traitement des hypoalbuminémies très sévères, mais leur action est de durée brève.

#### ● Traitements médicamenteux

Plusieurs traitements médicamenteux ont été étudiés en ouvert sur des nombres restreints de malades, ce qui rend l'interprétation des résultats encore hasardeuse<sup>[7]</sup>. L'efficacité d'injections sous-cutanées d'octréotide a été rapportée chez quelques patients atteints de gastropathie ou d'entéropathie exsudatives<sup>[11]</sup>.

Philippe Marteau : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Raymond Jian : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service d'hépatogastro-entérologie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Marteau et R Jian. Gastroentéropathies exsudatives.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0622, 2001, 4 p

### R É F É R E N C E S

[1] Ballinger AB, Farthing MJ. Octreotide in the treatment of intestinal lymphangiectasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998 ; 10 : 699-702

[2] Becheur H, Pauwels A, Mostefa-Kara N, Degoutte E, Fourdan O, Akrouf O et al. Pertes protéiques gastriques et cirrhose alcoolique : étude par la mesure de la clairance gastrique de l'alpha-1-antitrypsine. *Gastroentérol Clin Biol* 1996 ; 20 : 669-673

[3] Florent C, L'hirondel C, Desmazes C, Aymes C, Bernier JJ. Intestinal clearance of alpha-1-antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 1981 ; 81 : 777-780

[4] Florent C, Vidon N, Flourie B, Carmantrand A, Zerhani A, Maurel M et al. Gastric clearance of alpha-1-antitrypsin under cimetidine perfusion. New test to detect protein-losing gastropathy? *Dig Dis Sci* 1986 ; 31 : 12-15

[5] Kazemi F, Lémann M, Modigliani R, Carbonnel F, Marteau P, Bouhnik Y et al. Intérêt des explorations digestives invasives pour le diagnostic des lymphangiectasies intestinales primitives. [abstract]. *Gastroentérol Clin Biol* 2001 ; 25 : A198

[6] Laine L, Garcia F, McGilligan K, Malinko A, Sinatra FR, Thomas DW. Protein-losing enteropathy and hypoalbuminemia in AIDS. *AIDS* 1993 ; 7 : 837-840

[7] Marteau P. Gastroentéropathies exsudatives. In : Rambaud JC éd. *Traité de gastroentérologie*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2000 : 175-180

[8] Marteau P, Cellier C, Jian R. Diarrhée chronique de l'adulte : approches diagnostiques. *Rev Prat* 2000 ; 50 : 799-808

[9] Marteau P, Grangé JD, Michel C, Islam S, Najman A, Mignon F et al. Entéropathie exsudative et cystite interstitielle au cours d'un lupus érythémateux : effets de bolus intraveineux de cyclophosphamide. *Gastroentérol Clin Biol* 1990 ; 14 : 771-775

[10] Strygler B, Nicar MJ, Santangelo WC, Porter JL, Fordtran JS. Alpha-1-antitrypsin excretion in stool in normal subjects and in patients with gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1990 ; 99 : 1380-1387

[11] Waldmann TA. Protein-losing gastroenteropathies. In : Haubrich WS, Kalser MA, Roth JL, Schaffner F eds. *Bockus gastroenterology*. Philadelphia : WB Saunders, 1985 : 1814-1830

# INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

A PATIENTE

**A**u cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le tube digestif, le foie et le pancréas peuvent être atteints par des infections opportunistes, des tumeurs, des affections iatrogènes et par le VIH lui-même. Ces atteintes peuvent révéler l'infection par le VIH (la sérologie, avec l'accord du malade, doit être effectuée chaque fois qu'une infection opportuniste et/ou un facteur d'exposition au virus sont reconnus).

© Elsevier, Paris.

## DIARRHÉES

La diarrhée est le symptôme digestif le plus fréquent, et elle est observée chez la moitié des malades immunodéprimés. Sa fréquence et sa sévérité ont récemment diminué, probablement grâce à la meilleure efficacité des traitements anti-VIH.

### ● Diarrhées infectieuses

Les principaux traitements disponibles sont indiqués dans le *tableau I*.

### Diarrhées parasitaires

Il s'agit habituellement de diarrhées hydriques, parfois sévères, sans malabsorption ni fièvre. Les cryptosporidies et les microsporidies en sont les principaux responsables et infectent les malades très immunodéprimés (moins de 50 CD4/ $\mu$ L) ; *Isospora belli* est plus rarement en cause en France que sous les tropiques. Le diagnostic est fait par la mise en évidence du parasite ou de ses oocystes dans les selles, ou par l'examen histologique de biopsies duodénales. D'autres parasites peuvent être en cause : *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*. La responsabilité d'autres parasites (*Entamoeba hartmanni*, *Entamoeba nana*, *B hominis*, etc) est discutée.

### Diarrhées bactériennes

Il s'agit le plus souvent de diarrhées fébriles, souvent associées à des coliques et parfois à des rectorragies. Le diagnostic est fait par la coproculture et les hémocultures. Les principaux responsables sont les salmonelles, les shigelles et *Campylobacter*.

Les bactéries à transmission vénérienne (*Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*) peuvent être responsables de diarrhées peu abondantes, avec faux besoins.

*Mycobacterium avium intracellulare* infecte les malades très immunodéprimés. La diarrhée, sévère, avec souvent douleurs abdominales, malabsorption et entéropathie exsudative, est souvent associée à de la fièvre et à un amaigrissement. Le diagnostic est fait par l'examen histologique des biopsies duodénales, et la fréquente positivité des hémocultures sur milieux spéciaux.

L'infection par *Clostridium difficile* fait généralement suite à une antibiothérapie à large spectre. Elle peut causer une colite pseudomembraneuse ou une

**Tableau I. – Traitement des diarrhées du sida (d'après <sup>[1]</sup>).**

### Traitement spécifique

#### Parasites

- *Cryptosporidies* : paromomycine (Humatin®) : 2-3 g/j pendant 1 mois, puis demi-dose. En cas d'échec, essai de nitazoxanide (non commercialisé)
- *Microsporidies* : albendazole (Zentel®) si *S intestinalis*. Sinon, essai de nitazoxanide
- *Isospora belli* : cotrimoxazole (Bactrim® Forte) : 3-4 comprimés/j pendant 15 jours, puis 1-2 comprimés/j au long cours
- *Amibiase, giardiase* : métronidazole et dérivés, comme chez l'immunocompétent

#### Bactéries

- *Salmonelles, shigelles* : quinolones ou céphalosporines de troisième génération, posologie habituelle, pendant 10-15 jours
- *Campylobacter* : macrolide ou quinolone, posologie habituelle, pendant 10-15 jours
- *Clostridium difficile* : métronidazole (Flagyl®) : 1-1,5 g/j pendant 10-15 jours. En cas d'échec, vancomycine : 1-1,5 g/j pendant 10-15 jours per os
- *Mycobacterium avium intracellulare* : clarithromycine (Zeclar®, Naxy®) et éthambutol (20 mg/kg/j)

#### Virus

- *Cytomégalovirus* : ganciclovir : 5 mg/kg 2 fois par jour pendant 21 jours en intraveineux ; foscarnet : 100 mg/kg 2 fois par jour pendant 21 jours en intraveineux

#### Sans cause retrouvée

- Essais successifs (quinolone, paromomycine, métronidazole) ; 5-aminosalicylique (5-ASA) en cas de colite idiopathique, extraits pancréatiques en cas de stéatorrhée

### Traitement symptomatique

#### En première intention

- Lopéramide (Imodium®) : à posologie fixe plutôt qu'après les selles diarrhéiques, 2 à 15 gélules/j (à éviter en cas de colite)
- Diosmectite (Smecta®) : 2 sachets 3 fois par jour
- Racécadotril (Tiorfan®) : 3 à 4 gélules/j

#### En seconde intention (éviter en cas de colite)

- Élixir parégorique : 1 à 4 cuillères à café 2-3 fois par jour
- Codéine et dérivés : codéine retard : 2 comprimés/j (hors AMM)

#### En troisième intention (éviter en cas de colite) (hors AMM)

- Morphiniques retard (Moscontin®, Skenan®) : 10 mg 2 fois par jour, puis augmentation jusqu'à l'efficacité ou l'intolérance

#### En quatrième intention (hors AMM, prescription hospitalière)

- Dérivés retard de la somatostatine

#### Traitement des conséquences nutritionnelles

- Hydratation : s'aider au besoin de solutés type Adiaril®, supplémentation potassique
- Régime pauvre en fibres, mais hypercalorique (fractionné). Les suppléments nutritionnels peuvent quelques fois aggraver la diarrhée. Essayer éventuellement la suppression du lactose.

AMM : autorisation de mise sur le marché.

diarrhée d'allure plus banale. Le diagnostic est fait par la découverte de la toxine ou du germe lui-même dans les selles, ou par la rectosigmoïdoscopie.

### Diarrhées virales

Le Cytomégalovirus (CMV) est responsable de diarrhées chez les malades très immunodéprimés. Il s'agit habituellement d'une diarrhée associée à des

douleurs de type colique et à de la fièvre. Le diagnostic est fait par la coloscopie et l'examen des biopsies (avec immunohistochimie). Une atteinte extra-intestinale (oculaire) est assez fréquente. Le traitement antiviral (en milieu hospitalier) est urgent pour éviter la survenue d'une colectasie, d'une perforation, d'une hémorragie ou la dissémination de l'infection. Les rechutes sont fréquentes.

D'autres infections virales (Adénovirus, Rotavirus) peuvent être en cause mais sont difficiles à identifier, et elles n'ont pas de traitement efficace.

### Diarrhées mycosiques

L'histoplasmosse (à suspecter en cas de séjour en pays d'endémie) et la cryptococcose peuvent rarement être en cause. La présence, banale, de *Candida* dans les selles ne doit pas être à l'origine d'un traitement antifongique.

### ● Diarrhées tumorales

Elles surviennent chez des malades très immunodéprimés. Le sarcome de Kaposi n'est responsable qu'en cas d'atteinte intestinale diffuse. Des lymphomes malins (atteignant habituellement le grêle) sont plus souvent en cause. Une tumeur « banale » (adénocarcinome) peut être en cause.

### ● Maladies inflammatoires de l'intestin

Une atteinte indifférenciable d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite est possible (association fortuite ? Exacerbation de la maladie au stade initial de l'infection VIH ?).

### ● Diarrhées iatrogéniques

Fréquentes, elles ne sont heureusement que rarement invalidantes. Parmi les médicaments antirétroviraux, le didanosine (Videx®) et les antiprotéases (indinavir, ritonavir, nelfinavir) peuvent causer une diarrhée qui ne contraint que rarement à arrêter le médicament.

### ● Diarrhées idiopathiques

Chez un malade sur cinq aucune cause n'est retrouvée. En fonction de l'allure clinique, on peut être amené à prescrire des traitements d'épreuve successifs ou à s'en tenir à un traitement symptomatique. Elles pourraient être dues à une pullulation microbienne intraluminaire, à une atteinte neurovégétative ou au VIH lui-même.

### ● Conduite pratique devant une diarrhée chez un malade infecté par le VIH

Les principaux arguments du diagnostic sont l'allure de la diarrhée (hydrique ou dysentérique, fébrile ou non, isolée ou associée) et la sévérité du déficit immunitaire.

En cas de diarrhée aiguë fébrile, coprocultures, hémocultures et rectosigmoïdoscopies sont nécessaires, en urgence.

En cas de diarrhée chronique, trois à six examens de selles (coprocultures avec recherche de salmonelles, shigelles, *Campylobacter* sp, *Clostridium difficile* [ou de sa toxine]; examen parasitologique des selles avec recherche de cryptosporidies, de microsporidies et d'*Isospora*) sont effectués. Ce n'est qu'en cas de négativité (ou d'arguments cliniques) que l'on réalisera

ensuite une endoscopie digestive haute et une rectosigmoïdoscopie (complétée de coloscopie si elle est normale) avec biopsies, d'autant plus s'il s'agit d'un malade immunodéprimé. Si l'ensemble des investigations est négatif, un traitement symptomatique est indiqué, souvent accompagné de traitements anti-infectieux probabilistes associés.

## ATTEINTES HÉPATIQUES

### ● Hépatites virales

Les hépatites virales sont fréquentes (co-contaminations). L'hépatite B est plus fréquente chez les homosexuels, l'hépatite C et l'hépatite D, et à un moindre degré l'hépatite B, sont plus fréquentes en cas de toxicomanie (cf chapitre « Hépatites virales aiguës »).

### ● Infections opportunistes

Elles sont fréquemment responsables d'hépatites granulomateuses avec nécrose, révélées par une cholestase anictérique souvent associée à une fièvre. Lorsque les manifestations hépatiques sont prédominantes et que d'autres prélèvements n'ont pas apporté le diagnostic (par exemple biopsies duodénales, hémocultures, sérologie, myélogramme), l'examen d'une biopsie hépatique, complété de techniques spéciales (culture, colorations spéciales, PCR [polymerase chain reaction]), peut être utile.

Les principaux pathogènes sont bactériens (*Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium hominis* ou *bovis*, *Bartonella henselae* [responsable de l'angiomatose bacillaire]), viraux (CMV, Herpèsvirus), fongiques (*Candida*, cryptocoques, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Coccidiomyces*), parasitaires (*Pneumocystis*, toxoplasme, leishmanies, cryptosporidies, microsporidies).

### ● Tumeurs

Le foie peut être le siège de lésions de sarcome de Kaposi ou d'un lymphome malin, habituellement dans le cadre d'une maladie disséminée.

### ● Lésions hépatiques médicamenteuses

De nombreux médicaments, induisant les anti-VIH, peuvent causer des hépatopathies.

### ● Lésions non spécifiques

Une stéatose et une dilatation sinusoidale sont fréquentes et peuvent accompagner toutes les autres lésions. Des lésions caractéristiques du foie sont possibles au cours du syndrome d'hémophagocytose réactionnelle, dont le sida est une des causes.

## LÉSIONS DES VOIES BILIAIRES ET PANCRÉATITES

### ● Cholécystites alithiasiques

Révélaées par des douleurs biliaires et de la fièvre, avec, à l'échographie, un épaississement de la paroi vésiculaire, elles sont assez fréquentes. Elles ont des causes multiples et souvent associées (infections bactériennes à entérobactéries, à *Candida*, à CMV ou à cryptosporidies). La cholécystectomie est nécessaire si les troubles persistent et peut apporter le soulagement (souvent temporaire) des douleurs.

### ● Cholangite

Une cholangite associant inflammation et fibrose des voies biliaires extra- et/ou intrahépatiques est révélée par des douleurs biliaires, une cholestase (rarement ictérique) et éventuellement de la fièvre (parfois due à des bactériémies à point de départ biliaire). L'échographie montre une dilatation, parfois segmentaire, de la voie biliaire principale et des voies biliaires intrahépatiques, et un épaississement de la paroi cholédocienne. En cas de douleurs ou d'angiocholites répétées, une cholangiographie rétrograde est indiquée pour réaliser une sphinctérotomie endoscopique en cas de sténose oddienne, et éventuellement dilater une sténose dominante de la voie biliaire.

Ces lésions sont dues à des infections opportunistes (CMV, cryptosporidies, microsporidies) et ne surviennent que chez des malades très immunodéprimés.

Des localisations tumorales (Kaposi, lymphome) sont possibles au niveau des voies biliaires.

### ● Pancréatites aiguës

Elles sont possibles, rarement liées à une infection opportuniste (CMV essentiellement), parfois dues aux médicaments (didanosine principalement).

## DOULEURS ABDOMINALES AIGUËS

Des syndromes abdominaux aigus sont fréquents au cours de l'infection à VIH. Ils peuvent être sans rapport direct avec l'infection à VIH, notamment chez les malades peu immunodéprimés, ou bien liés à une complication infectieuse (infection digestive à CMV, entérite à *Mycobacterium avium intracellulare*, cholangite), principalement tumorale (lymphome intestinal), pancréatite aiguë ou abcès du foie plus rarement. Le siège de la douleur spontanée et provoquée, ainsi que la sévérité de l'immunodépression, sont les meilleurs guides pour l'indication des examens complémentaires utiles au diagnostic (clichés d'abdomen sans préparation, endoscopie haute, coloscopie, échographie).

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.  
Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0620, 1998, 2 p

## RÉFÉRENCES

[1] Bouchaud O, René E. Les diarrhées au cours de l'infection par le VIH. *Rev Prat Med Gen* 1997 ; 11 : 31-35

[2] Vuitton DA, Chossegros P, Bresson-Hadni S, Delfraissy JF, Kirn A, Marcellin P et al. Foie, voies biliaires et infection à VIH. Première partie : Foie, VIH et virus des hépatites B, C et D. Deuxième partie : Complications hépatobiliaires du sida. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 269-280, 281-293



# LYMPHOMES DIGESTIFS

A PATIENTE

**L**es lymphomes digestifs (ceux dont la localisation digestive est révélatrice de la maladie) représentent un tiers des lymphomes non hodgkiniens extraganglionnaires. Ils atteignent surtout des enfants et des adultes après la cinquième décennie.

© Elsevier, Paris.

## QUAND SUSPECTER UN LYMPHOME DIGESTIF ?

Devant toute **tumeur digestive identifiée** (le diagnostic est histologique) et certaines lésions particulières (par exemple gastropathies à gros plis, lésions étagées de l'intestin grêle).

Devant une **masse abdominale**.

Devant une **complication chirurgicale** (hémorragie, occlusion, perforation).

Devant des **manifestations générales cliniques** (fièvre, amaigrissement, asthénie) ou **biologiques** (anémie microcytaire, syndrome inflammatoire notamment).

Chez des **malades prédisposés** : maladie cœliaque, hyperplasie nodulaire diffuse de l'intestin grêle associée ou non à un déficit en immunoglobulines, infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH), maladies inflammatoires de l'intestin, notamment devant l'apparition de troubles inexplicables.

## COMMENT L'AFFIRMER ?

C'est l'**examen de biopsies multiples**, fixées au mieux dans le formol, par un pathologiste avisé, qui permet le diagnostic positif et le diagnostic de type cellulaire qui définit le degré de malignité histologique. Des techniques complémentaires (immunohistochimie surtout et PCR [*polymerase chain reaction*]) sont parfois nécessaires. Les prélèvements peuvent être des biopsies perendoscopiques (estomac, duodénum, rectum et côlon), percutanées (masse repérable au scanner) ou chirurgicales (intestin grêle).

L'atteinte de l'estomac est la plus fréquente (deux tiers des cas), suivie par celle de l'intestin grêle et du côlon. Plusieurs segments du tube digestif peuvent être simultanément ou successivement atteints.

## QUEL EST LE BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE NÉCESSAIRE ?

Ce bilan est réalisé par une équipe spécialisée.

L'**examen clinique** recherche l'existence de signes généraux (amaigrissement, fièvre, sueurs), des adénopathies périphériques, d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie.

Tableau I. – Classification d'Ann Arbor adaptée par Muschoff.

Stade IE	Atteinte d'un seul organe ou site extralymphatique
Stade IIE	Atteinte d'un seul organe ou site extralymphatique avec atteinte d'un ou plusieurs ganglions régionaux
Stade IIIE	Atteinte ganglionnaire régionale contiguë
Stade II2E	Atteinte ganglionnaire régionale non contiguë
Stade IIIE	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme Atteinte d'un organe extralymphatique contigu
Stade IV	Atteinte extraganglionnaire diffuse ou disséminée

Une **atteinte médiastinale** ou **pulmonaire** est recherchée par le scanner thoracique.

Un **examen ORL** complet avec scanner et/ou fibroscopie est nécessaire.

Un **scanner abdominal** (avec ingestion d'eau) précise la topographie des atteintes pariétales, recherche des adénopathies, une atteinte hépatique ou splénique.

L'**échoendoscopie** est utile à l'étude de l'extension pariétale et à la recherche d'adénopathies dans les lymphomes gastriques.

La **biopsie ostéomédullaire** est indispensable, la biopsie hépatique non systématique.

La **recherche de localisations** sur les autres segments du tube digestif (endoscopie haute, transit du grêle, scanner, iléocoloscopie) est nécessaire.

Une **ponction lombaire** est faite dans les lymphomes de haut degré de malignité extensifs.

Des **examens biologiques** sont utiles (hémogramme, vitesse de sédimentation, électrophorèse et immunoélectrophorèse des protides, tests hépatiques, lactico-déshydrogénase,  $\beta$ 2-microglobuline, uricémie, évaluation de la fonction rénale, calcémie, sérologie du VIH).

## QUEL EST LE PRONOSTIC ?

Le pronostic dépend essentiellement de l'âge du malade, du type histologique, du siège et de l'extension du lymphome.

Un âge supérieur à 65 ans a une valeur pronostique défavorable.

On oppose les lymphomes de haut degré de malignité histologique, engageant rapidement le

pronostic vital, mais sensibles à la chimiothérapie, aux lymphomes de faible degré de malignité, d'évolution lente, mais répondant moins bien à la chimiothérapie.

L'extension est appréciée selon la classification d'Ann Arbor, modifiée par Muschoff (*tableau I*) :

- IE : atteinte localisée à la paroi d'un seul organe ;
- IIE : atteinte ganglionnaire paratumorale ;
- II2E : atteinte ganglionnaire sous-diaphragmatique à distance ;
- IIIE : atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme ;
- IV : atteintes digestives multiples ou multiviscérales.

Les lymphomes gastriques ont globalement un meilleur pronostic que les autres lymphomes digestifs.

L'obtention d'une rémission complète, à la fin du traitement d'induction, a une très forte valeur pronostique.

### ● Cas particuliers

Les **lymphomes gastriques** de faible malignité de type MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) (*tableau II*) sont fortement associés à l'infection par *Helicobacter pylori* (cf chapitre « Tumeurs gastriques »). Il est possible que l'éradication du germe puisse, au stade précoce de la maladie (atteinte muqueuse pure), entraîner la guérison du lymphome.

La **maladie des chaînes alpha** est un lymphome malin diffus de l'intestin grêle, observé en France chez des malades natifs de pays du tiers monde, révélé par un syndrome de malabsorption avec entéropathie exsudative ou par une complication

**Tableau II. – Classification histopathologique des lymphomes digestifs primitifs d'après Isaacson.****Phénotype B**

Lymphome B du MALT<sup>(1)</sup> de faible degré de malignité :

- de type occidental (localisé), centrocytique-like
- de type méditerranéen (maladie des chaînes alpha essentiellement)
- polypose lymphomateuse (centrocytique)

Lymphome B du MALT<sup>(1)</sup> de haut degré de malignité, incluant :

- centroblastique
- immunoblastique
- grandes cellules anaplasiques

Lymphome de Burkitt

Autres types (équivalents aux lymphomes ganglionnaires)

**Phénotype T**

Lymphome T associé ou non à une atrophie villositaire

<sup>(1)</sup> Tissu lymphoïde associé aux muqueuses.

(sténose, péritonite, etc). Le diagnostic est fait par l'examen de biopsies duodéno-jéjunales perendoscopiques, montrant une prolifération monoclonale de cellules lymphoïdes n'exprimant que la chaîne lourde alpha. Au stade précoce, limité à la muqueuse, le traitement antibiotique et antiparasitaire (*Giardia*) peut permettre la guérison de la maladie. Aux stades plus évolués (allant jusqu'au lymphome immunoblastique), la chimiothérapie (et éventuellement la chirurgie) sont nécessaires.

La **polypose lymphomateuse**, malgré un aspect cytologique rassurant, a une évolution sévère et nécessite des chimiothérapies lourdes.

Les **lymphomes de Burkitt** sont l'apanage de l'enfant ou du sujet jeune. Ils sont souvent localisés à

l'intestin grêle et relèvent d'emblée d'une chimiothérapie, excepté lors d'une complication chirurgicale révélatrice.

**COMMENT LE TRAITER ?**

Le traitement doit être discuté et mené par une équipe multidisciplinaire. Seuls des principes généraux seront donnés ici.

Il associe diversement la **chirurgie** (traitement de complications, exérèse de lésions tumorales jugées « dangereuses », réduction tumorale), la **chimiothérapie** (le régime de référence reste cyclo-

phosphamide, adriamycine, oncovin, prednisone [CHOP]), voire la **radiothérapie**.

Les lymphomes de faible malignité localisés sont traditionnellement traités par la chirurgie. L'effet de l'éradication d'*Helicobacter pylori* sur les lymphomes gastriques de bas degré de malignité est en cours d'évaluation. Les lymphomes de faible malignité peuvent ne pas être traités, notamment chez les sujets âgés, ou traités par chimiothérapie, mais l'efficacité du traitement au long cours est incertaine.

Les lymphomes de haute malignité localisés sont traités par chimiothérapie, associée ou non à la chirurgie ou à la radiothérapie en cas de maladie résiduelle. La chirurgie première reste préférée par certains si elle est sans risque.

Les lymphomes de haute malignité étendus (inextirpables) sont traités par chimiothérapie, éventuellement complétée de chirurgie ou de radiothérapie en cas de lésions résiduelles. En cas d'échec, une intensification thérapeutique pouvant nécessiter une autogreffe est nécessaire.

**Erreurs à éviter**

- ✓ **Ne pas faire une endoscopie (et des biopsies) en cas de douleurs épigastriques persistantes.**
- ✓ **Qualifier de gastrite un lymphome gastrique du MALT de bas degré de malignité. La qualité des biopsies et du pathologiste est essentielle.**
- ✓ **Ne pas confier un malade atteint ou suspect d'être atteint d'un lymphome digestif à une équipe spécialisée.**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Lymphomes digestifs. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0635, 1998, 2 p

**RÉFÉRENCES**

[1] Ruskoné-Fourmestreaux A. *Helicobacter pylori* et lymphome gastrique. *Hepato-Gastro* 1996 ; 2 : 91-95

[2] Ruskoné-Fourmestreaux A, Rambaud JC. Lymphomes gastro-intestinaux. In : *Pathologie du grêle. Progrès en gastroentérologie*. 1997 : Paris : Doin, 176-187

# MALADIES RARES DU TUBE DIGESTIF

A PARIENTE

## GASTROENTÉRITE À ÉOSINOPHILES

C'est une maladie de cause inconnue, caractérisée par une infiltration inflammatoire comportant une grande quantité de polynucléaires éosinophiles, limitée à la paroi digestive, en l'absence de cause décelable.

On distingue :

- les atteintes muqueuses, responsables de douleurs abdominales, de nausées, de vomissements, d'une diarrhée avec malabsorption et parfois entéropathie exsudative ;
- les atteintes musculaires, responsables de syndromes occlusifs ;
- l'atteinte péritonéale, responsable d'une ascite riche en éosinophiles.

L'atteinte œsophagienne est rare, responsable de dysphagies, de troubles moteurs, voire de sténoses. L'atteinte gastrique, plus fréquente, est responsable d'un syndrome ulcéreux ou de sténose antropylorique. L'atteinte de l'intestin grêle est la plus fréquente. L'atteinte colique est plus rare.

Une **hyperéosinophilie sanguine** est présente deux fois sur trois, une **augmentation des immunoglobulines E** sériques une fois sur deux. Les lésions endoscopiques ou radiologiques ne sont pas spécifiques.

Une **parasitose** (anisakiase gastrique, oxyurose, tœniasis, trichocéphalose, angiostrongylose, anguillulose, ankylostomiase, ascaridiose, schistosomiase, toxocarose, trichinose) doit être éliminée (examen des selles, des biopsies, sérologie), de même qu'une cause médicamenteuse (sels d'or, sulfamides hypoglycémisants, psychotropes, bêta-lactamines, anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Le diagnostic le plus difficile est celui de **syndrome hyperéosinophilique** (éosinophilie chronique supérieure à 1 500/mL, atteinte multiviscérale), qui

peut comporter une atteinte digestive et relève souvent d'un syndrome myéloprolifératif.

Le traitement repose principalement (après un traitement antiparasitaire d'épreuve), sur la corticothérapie et plus accessoirement sur le chromoglycate disodique et les antihistaminiques.

## PÉRIARTÉRITE NOUEUSE

La périartérite noueuse (PAN) est une **vasculite systémique**, caractérisée par une inflammation pan-pariétale, avec nécrose fibrinoïde de la paroi des artères de petit et moyen calibres.

Des manifestations digestives sont présentes dans 40 % des cas et peuvent être révélatrices. Elles sont liées à la thrombose des vaisseaux atteints et/ou à leur transformation anévrismale.

Elles se manifestent essentiellement par des douleurs abdominales et des symptômes spécifiques liés à l'organe atteint (intestin grêle, côlon, vésicule biliaire, pancréas, rate). L'atteinte hépatique peut être secondaire à la vasculite (hématome, hémobilie, rupture du foie, rupture d'anévrisme hépatique). Une hépatite B, aiguë ou chronique, peut être le facteur déclenchant la vasculite.

Le diagnostic repose sur des arguments cliniques de présomption (altération de l'état général, fièvre, syndrome inflammatoire biologique, atteinte musculaire, neuropathie périphérique, hypertension artérielle, insuffisance rénale, glomérulopathie, atteinte cardiaque ou cérébrale) et la démonstration de lésions caractéristiques au niveau de l'organe atteint (vésicule biliaire par exemple) ou d'une biopsie musculaire.

Le diagnostic différentiel comprend les localisations digestives des autres vasculites systémiques (purpura

rhumatoïde, vasculites d'hypersensibilité, maladie de Churg et Strauss, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, maladie de Wegener) et des pseudovasculites (syndrome des embolies de cholestérol, embolies d'origine cardiaque, endocardite, syndrome des anticorps antiphospholipides) et les vasculites rarement associées aux maladies inflammatoires intestinales et à la maladie cœliaque.

L'atteinte digestive est un facteur de mauvais pronostic. **Le traitement repose sur la corticothérapie à forte doses, associée au cyclophosphamide.**

En cas de PAN associée à une hépatite B, la corticothérapie est rapidement suivie d'un traitement antiviral (interféron alpha) et d'échanges plasmatiques. La chirurgie est nécessaire en cas de complications.

Lorsque la PAN est découverte à l'occasion d'une localisation apparemment isolée (essentiellement vésiculaire), une corticothérapie est indiquée, qui réduirait le risque de généralisation secondaire de la maladie.

## MALADIE DE VON RECKLINGHAUSEN

C'est une **neurofibromatose fréquente** (1 pour 3 000 naissances), sporadique ou transmise sur le mode autosomique dominant, associant diversement des taches café au lait, des neurofibromes cutanés parfois plexiformes, des lentigines axillaires et inguinales et une atteinte oculaire et osseuse.

L'**atteinte du tube digestif** est assez fréquente, celle du foie est possible. Il peut s'agir de neurofibromes parfois dégénérés, d'angiomes, de lipomes, de léiomyomes ou de tumeurs neuroendocrines de l'ampoule de Vater. Les lésions sont révélées par une hémorragie digestive, un syndrome obstructif, ou encore par une masse palpable ou des métastases. Le traitement est chirurgical.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Maladies rares du tube digestif. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0655, 1998, 1 p

## R É F É R E N C E S

[1] Desreumaux P, Seguy D, Dutoit E, Dubucquoi S, Colombel JF. La gastroentérite à éosinophiles. *Hepato Gastro* 1996 ; 4 : 279-286

[2] Dewailly A, Yazdanpanah Y, Renou C, Silvie J, Saudemont A, Dabrowski A et al. Urgences abdominales et neurofibromatose de von Recklinghausen. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 227-228

[3] Généreau T, Lortholary O, Royer I, Lhote F, Daras-Joly C, Guillevin L. Les manifestations digestives de la périartérite noueuse. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 503-510

# PORPHYRIES

A PARIENTE

**P**enser au foie devant une porphyrie cutanée tardive, penser aux porphyries devant un abdomen aigu.

© Elsevier, Paris.

## INTRODUCTION

Les porphyries<sup>(1)</sup> sont des maladies métaboliques caractérisées par une augmentation de la production de porphyrines due à des déficits enzymatiques héréditaires.

## PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE

C'est la plus fréquente des porphyries. Elle est due à un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase, généralement sporadique (le déficit est alors exclusivement hépatique) et plus rarement familial (transmis sur le mode autosomique dominant).

### ● Quand la suspecter ?

Elle se traduit par une hyperfragilité cutanée, à l'origine de bulles séreuses et hémorragiques laissant des croûtes puis des cicatrices sur les parties découvertes, parfois associée à un prurit, à une hypertrichose malaire et à des lésions sclérodermiformes.

### ● Comment l'affirmer ?

Le diagnostic repose sur l'augmentation de l'élimination urinaire de l'uroporphyrine.

### ● Quels sont ses rapports avec les maladies du foie ?

La maladie est souvent déclenchée par une consommation chronique d'alcool, par les médicaments porphyrinogéniques (liste longue incluant les contraceptifs oraux, les antiépileptiques, les sulfamides notamment), par une surcharge hépatique en fer, par l'existence d'une hépatite chronique (C le plus souvent). Une maladie chronique du foie, essentiellement une hémochromatose, une hépatite virale ou une hépatopathie alcoolique, doit donc toujours être recherchée en cas de porphyrie cutanée tardive.

Exceptionnellement, une porphyrie cutanée tardive peut être due à la synthèse excessive de porphyrine par un adénome ou un carcinome hépatocellulaire.

### ● Comment la traiter ?

Le traitement comporte la soustraction du fer (saignées de 400 mL tous les 7 à 15 jours jusqu'à désaturation) éventuellement associée à la chloroquine (250 mg/j), l'arrêt de l'alcool et des médicaments porphyrinogéniques, la protection solaire. Le traitement antiviral d'une hépatite C, quand il est efficace, peut (inconstamment) améliorer les manifestations cutanées.

## PORPHYRIES HÉPATIQUES GRAVES

Le terme d'hépatique indique le site de l'anomalie métabolique et non l'existence de lésions hépatiques. Ce sont : la porphyrie aiguë intermittente, la porphyrie variegata et la coproporphyrine héréditaire.

### ● Quand les suspecter ?

Devant des crises aiguës associant des douleurs abdominales intenses et un arrêt du transit. L'examen de l'abdomen est normal. Il existe une fébricule, des sueurs, une insomnie, une hypertension artérielle et les urines sont (bien inconstamment) rouge porto.

Des manifestations neuropsychiques polymorphes sont possibles : paralysies douloureuses proximales, flasques, avec risque d'extension aux muscles respiratoires, convulsions, syndromes confusionnels.

Si les douleurs abdominales disparaissent rapidement (sauf traitement intempestif), sans séquelles, les paralysies ne régressent (parfois incomplètement) qu'après plusieurs mois ou années.

### ● Comment affirmer leur existence ?

Le diagnostic est confirmé par l'examen des urines qui montre un excès considérable de précurseurs (acide delta-amino-lévuulinique et porphobilinogène). L'examen des urines et des selles, ainsi que le dosage des activités enzymatiques dans les érythrocytes ou les leucocytes permettent ensuite le diagnostic de type.

### ● Comment les traiter ?

Le traitement spécifique des crises utilise l'hématine Normosang®, 3 à 4 mg/kg/j en perfusion intraveineuse de 30 minutes, pendant 4 jours.

Le traitement préventif des crises comporte l'arrêt de l'alcool et des médicaments porphyrinogéniques, la protection solaire. Une enquête familiale est nécessaire. Une augmentation du risque de carcinome hépatocellulaire (en l'absence de cirrhose) a été récemment rapportée.

<sup>(1)</sup> Des conseils diagnostiques et thérapeutiques (notamment la liste actualisée des médicaments autorisés et interdits chez les malades atteints de porphyrie) peuvent être obtenus auprès du Centre français des porphyries, hôpital Louis-Mourier, 92701 Colombes cedex, tél : 01 47 60 63 31 ou 01 47 60 60 17 ou 01 47 60 63 35, Minitel 3617 code AFARP, fax : 01 47 60 67 03.

## PROTOPORPHYRIE ÉRYTHROPOÏÉTIQUE

Dans cette maladie rare, transmise le plus souvent

sur le mode autosomique dominant, due à un déficit en ferrochélatase, la protoporphyrine, produite en excès dans le système érythropoïétique, cause une photosensibilisation de traduction objective pauvre

mais intensément ressentie. Elle est éliminée dans la bile où elle peut former des calculs et se dépose dans le foie où elle peut, rarement, causer une cirrhose, rapidement fatale en l'absence de transplantation.

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Porphyrines. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0630, 1999, 2 p*

### R É F É R E N C E S

[1] Bourlière M, Boustière C. Porphyrine cutanée tardive : le point de vue de l'hépatologue. *Hepato-Gastro* 1997 ; 4 : 27-33

[2] Nordmann Y. Porphyrines et porphyrinuries. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-360-E-10, 1994 : 1-14

# TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES

A PATIENTE

**L**es tumeurs neuroendocrines dérivent de cellules caractérisées par l'expression de « marqueurs » neuroendocrines et par une sécrétion hormonale spécifique. Elles sont rares mais doivent être reconnues en raison de leur pronostic et de leur traitement fondamentalement différents de ceux des autres tumeurs malignes digestives.

© Elsevier, Paris.

## QUE SONT LES TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES ?

Ces tumeurs siègent trois fois sur quatre au niveau du tube digestif. Les autres tumeurs se situent sur l'hypophyse, les médullosurrénales, les parathyroïdes et les bronches.

On sépare les tumeurs dérivées de l'intestin antérieur (œsophage, estomac, duodénum, pancréas, haut jéjunum), de l'intestin moyen (jéjunum bas, iléon, appendice et caecum) et de l'intestin postérieur (côlon et rectum).

Histologiquement, on distingue les **tumeurs neuroendocrines bien différenciées** (aspect carcinoïde typique ou atypique, tumeurs de bas grade de malignité), des **carcinomes neuroendocrines** à grandes ou petites cellules (tumeurs de haut grade de malignité).

Ces tumeurs sont reconnues histologiquement par leur aspect souvent mais pas toujours évocateur, par l'imprégnation argentique (argentaffinité ou argyrophilie) et par l'expression de marqueurs neuroendocrines généraux (NSE [*neuron specific enolase*], chromogranines, peptides) en immunohistochimie.

## QUAND PENSER À UNE TUMEUR NEUROENDOCRINE DIGESTIVE ?

### ● **Devant une tumeur digestive**

Devant une tumeur digestive, quel que soit son mode de révélation : douleurs, obstruction intestinale, anémie microcytaire, amaigrissement, métastase (notamment hépatique) révélatrice. Certains sièges (appendice par exemple), certains aspects morphologiques (carcinoïde du grêle par exemple) et l'aspect des métastases (hypoéchogènes homogènes à l'échographie, hypervascularisées au temps artériel de façon homogène au scanner) peuvent être évocateurs. Surtout, les techniques histopathologiques adéquates doivent être mises en

œuvre devant toute tumeur non typique d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde digestif.

### ● **Devant un syndrome de sécrétion hormonale (assez souvent absent cliniquement)**

Le **syndrome carcinoïde** n'est présent qu'en cas de métastases hépatiques. Il associe des flushs (érythèmes paroxystiques faciotronculaires souvent déclenchés par la prise alimentaire ou d'alcool, pouvant devenir permanents), rarement accompagnés de bronchospasme et de collapsus, et une diarrhée motrice. Le syndrome carcinoïde peut être déclenché par un acte thérapeutique. Une cardiopathie droite avec insuffisance tricuspide en est la complication tardive et sévère.

L'**insulinome** est responsable d'accidents hypoglycémiques sévères (glycémie inférieure à 0,5 g/L) survenant à jeun, d'expression clinique trompeuse (neuropsychiatrique notamment).

Le **gastrinome** est responsable du syndrome de Zollinger et Ellison (cf chapitre « Ulcères gastroduodénaux »).

Le **vipome** (VIP : *vasoactive intestinal polypeptide*) est responsable de l'exceptionnel syndrome de Verner-Morrison (diarrhée hydrique sévère avec hypokaliémie et parfois flushs, possibles achlorhydrie et hypercalcémie).

Le **glucagonome** est responsable d'une éruption caractéristique, l'**érythème chronique migrateur**, d'un amaigrissement, de douleurs abdominales, de diarrhée, de troubles psychiques et d'un diabète sucré.

Le **somatostatine** est responsable d'un amaigrissement, d'une stéatorrhée, d'une lithiase vésiculaire, d'une hypochlorhydrie et d'un diabète.

Des **sécrétions multiples** sont possibles, qu'elles proviennent de la même tumeur ou qu'elles soient liées à des néoplasies endocrines multiples (NEM) de type 1 ou syndrome de Werner, associant diversement hyperparathyroïdie, gastrinome, insulinome, vipome, adénome hypophysaire et

tumeur surrénalienne transmise sur le mode autosomique dominant. Le gène responsable, MEN 1, est en cours d'identification.

## COMMENT DIAGNOSTIQUER UNE TUMEUR NEUROENDOCRINE ?

Par les **méthodes histopathologiques** à partir de prélèvements faits sur la tumeur primitive (iléon par exemple) ou à partir de biopsie percutanée (métastase hépatique).

Par la **démonstration d'une sécrétion hormonale anormale** qui conduit à la recherche d'une tumeur souvent petite et parfois difficile à mettre en évidence (gastrinome par exemple) : hypoglycémie à jeun, hypergastrinémie, élévation des 5 HIA urinaires (5 hydroxy-indol-acétique) par exemple.

Par l'**élévation inconstante de marqueurs sériques** généraux des tumeurs neuroendocrines comme la NSE, moins spécifique que la chromogranine.

## CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPALES TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES

### ● **Tumeurs carcinoïdes**

Ce sont les plus fréquentes des tumeurs neuroendocrines (1,5/100 000), digestives neuf fois sur dix (sinon bronchiques). Près de la moitié sont appendiculaires, découvertes par l'examen d'une pièce d'appendicectomie, quasiment sans risque de métastase si leur taille est inférieure à 2 cm et si elles sont distantes de la base appendiculaire. Les tumeurs du grêle atteignent l'iléon terminal et la valvule de Bauhin. Elles ne sont souvent diagnostiquées que tardivement à un stade métastatique. Les tumeurs rectales sont découvertes par hasard (petits polypes) et métastasent peu. Le syndrome carcinoïdien n'est présent qu'en cas de métastases hépatiques. Les

marqueurs biologiques sont l'élévation de la sérotonine plasmatique et surtout du 5 HIA urinaire (conditions de prélèvement). L'association à une NEM de type 1 est rare.

### ● **Tumeurs neuroendocrines pancréatiques**

La plus fréquente est l'**insulinome**, unique neuf fois sur dix, rarement métastatique (15%), associé à une NEM de type 1 dans 10% des cas. Le meilleur examen pour la recherche de la tumeur est l'échoendoscopie.

Le **gastrinome** est plus rare (cf chapitre « Ulcères gastroduodénaux »), souvent métastatique au moment du diagnostic. Le diagnostic topographique de la tumeur (pancréatique ou duodénale) repose sur l'échoendoscopie et la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine.

Le **vipome**, le **glucagonome** et le **somatostatino** sont exceptionnels. La tumeur primitive est souvent volumineuse et métastatique au moment du diagnostic.

## PRINCIPES DU TRAITEMENT

Le traitement doit être mené dans un centre spécialisé ou sur ses conseils.

Le bilan préthérapeutique comporte toujours la recherche de métastases (examens morphologiques usuels, souvent scintigraphie des récepteurs de somatostatine) et d'une NEM de type 1.

**En cas de tumeur bien différenciée sans métastase à distance, le traitement est l'exérèse chirurgicale.** Dans le cas particulier du carcinoïde appendiculaire, l'appendicectomie suffit si la tumeur mesure moins de 1 cm de diamètre, est située à distance de la base appendiculaire et ne s'accompagne pas d'envahissement lymphatique.

**En cas de tumeur métastatique**, le pronostic n'est pas désespéré à court terme (30% de survie à 5 ans dans les tumeurs carcinoïdes par exemple). Les **analogues retardés de la somatostatine** (octréotide : Sandostatine® ; lanréotide : Somatuline® LP) ont un intérêt majeur dans le contrôle du syndrome hormonal (notamment en cas de syndrome carcinoïde), mais n'ont probablement pas d'action antitumorale nette. Ils permettent un bon contrôle des symptômes avant de recourir à des traitements plus agressifs.

La chirurgie doit toujours être discutée (métastases extirpables, réduction du volume tumoral, traitement de complications locales [occlusion intestinale par exemple]).

La chimiothérapie est efficace. Elle est différente selon qu'il s'agit de tumeurs différenciées (le

« standard » est l'association adriamycine-streptozotocine pour les tumeurs neuroendocrines pancréatiques) ou de tumeurs peu différenciées de haut grade de malignité (le « standard » est l'association étoposide-cisplatine). Seuls les malades ayant des métastases évolutives doivent être traités.

Des méthodes locorégionales non chirurgicales (occlusion intermittente de l'artère hépatique, chemoembolisation) sont possibles et très efficaces pour le contrôle des symptômes.

L'activité antitumorale de l'interféron est connue mais encore en cours d'évaluation.

### **Erreurs à éviter**

- ✓ **Ne pas obtenir la confirmation histologique d'un diagnostic de métastases « évidentes ».**
- ✓ **Ne pas rechercher une tumeur neuroendocrine devant toute tumeur maligne digestive peu différenciée.**
- ✓ **Penser que toutes les tumeurs du pancréas sont des adénocarcinomes rapidement fatals.**
- ✓ **Inquiéter inutilement un malade chez qui un petit carcinoïde de la pointe de l'appendice a été découvert lors d'une appendicectomie.**

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Tumeurs neuroendocrines digestives. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0618, 1998, 2 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Rougier P. Tumeurs neuroendocrines malignes. Paris : Arnette, 1997 : 1-123

# ANTISÉCRÉTOIRES GASTRIQUES

A PARIENTE

L'arrivée des antihistaminiques  $H_2$ , puis des inhibiteurs de la pompe à protons, des médicaments efficaces, sûrs et faciles à utiliser, a révolutionné le traitement des maladies « acidodépendantes ».

© Elsevier, Paris.

## PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES SCHEMATIQUES

L'**acide chlorhydrique** est sécrété par les cellules pariétales des glandes fundiques de l'estomac.

La **sécrétion** est stimulée par l'activation des récepteurs à l'acétylcholine (pneumogastriques), à la gastrine (sécrétée par les cellules G de l'antra) et à l'histamine (sécrétée par les cellules endocrines ECL [entero-chromaffin-like] du fundus).

L'**activation** de ces récepteurs est suivie d'une cascade d'événements intracellulaires (seconds messagers, activation de protéines-kinases ou augmentation de la concentration de calcium ionisé intracellulaire), aboutissant à la stimulation de la cellule pariétale. Celle-ci contient un système canaliculaire très développé, porteur d'une ATPase  $H^+$ ,  $K^+$  qui pompe activement un proton vers la lumière en échangeant contre un ion  $K^+$ . Pour chaque proton sécrété, un ion  $OH^-$  est engendré dans la cellule, transformé ensuite par l'anhydrase carbonique en ion bicarbonate  $HCO_3^-$ , lui-même échangé contre un ion  $Cl^-$  au pôle basolatéral de la cellule.

Les **antagonistes** des récepteurs  $H_2$  à l'histamine (anti- $H_2$ ) bloquent réversiblement le récepteur membranaire à l'histamine. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) bloquent plus ou moins irréversiblement l'ATPase  $H^+$ ,  $K^+$  qui est l'étape terminale de la sécrétion acide.

L'**inhibition** de la sécrétion acide induite par les IPP est plus forte et plus prolongée que celle provoquée par les anti- $H_2$ , la différence étant particulièrement marquée pour la sécrétion postprandiale.

## INDICATIONS

Si les indications des antisécrétoires gastriques sont claires, il est plus difficile de se retrouver dans le tissu complexe des autorisations de mise sur le

marché des différents médicaments de cette classe (tableau I). Pour le détail du traitement, se reporter aux chapitres « Ulcères gastroduodénaux » et « Reflux gastro-œsophagien ».

De façon schématique, les IPP sont plus efficaces avec un rapport coût-efficacité très favorable en cas d'œsophagite ulcérée ou pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*. Les anti- $H_2$  ne sont plus prescrits dans le syndrome de Zollinger et Ellison.

### ● **Ulcères gastroduodénaux**

■ Traitement d'attaque d'un ulcère gastrique ou duodénal.

■ Éradication d'*H. pylori* (double dose, 7 à 14 jours, en association avec deux antibiotiques).

■ Prophylaxie des rechutes d'ulcère gastrique ou duodénal chez les malades non infectés par *H. pylori* ou en cas d'échec de l'éradication d'*H. pylori* (demi-dose, au long cours).

■ Prophylaxie des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (oméprazole pleine dose, misoprostol pleine dose).

■ Syndrome de Zollinger et Ellison.

### ● **Reflux gastro-œsophagien**

■ Traitement d'attaque d'une œsophagite ulcérée par reflux (IPP, pleine dose).

■ Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien en cas d'inefficacité des règles hygiénodietétiques (demi-dose).

■ Prophylaxie des rechutes d'œsophagite ulcérée par reflux (IPP, demi- ou pleine dose).

## EFFETS INDÉSIRABLES, INTERACTIONS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

### ● **Effets indésirables**

Ils sont rares. Les effets mineurs (troubles digestifs, céphalées, vertiges) peuvent disparaître avec le temps ou nécessiter un changement de médicament.

Des accidents immunoallergiques (éruption, cytopénies) sont exceptionnels.

L'impuissance, la gynécomastie et la galactorrhée n'ont été observées qu'avec des doses fortes et prolongées de cimétidine. Une bradycardie ou un bloc auriculoventriculaire sont possibles avec les anti- $H_2$ . Une confusion mentale est possible, surtout chez des sujets âgés, insuffisants hépatiques et/ou rénaux et en cas de doses fortes, avec la cimétidine et l'oméprazole. Une hyponatrémie peut survenir sous oméprazole et probablement lansoprazole. Une augmentation minime des transaminases est très rare, une hépatite cytolitique exceptionnelle.

### ● **Traitements antisécrétoires prolongés**

Ils peuvent induire une augmentation de la gastrinémie d'origine antrale (secondaire à l'achlorhydrie) et une augmentation de la densité des cellules endocrines fundiques ECL, sans formation de tumeurs endocrines (sauf chez les malades ayant un gastrinome et une néoplasie endocrinienne multiple). Ces conséquences, liées à l'action même du traitement antisécrétoire, sont essentiellement observées sous IPP. Il est possible mais discuté que, chez les malades infectés par *H. pylori*, un traitement antisécrétoire prolongé puisse accélérer le développement vers la gastrite atrophique.

### ● **Interactions médicamenteuses**

La cimétidine, qui inhibe les cytochromes P450 hépatiques, peut augmenter la concentration plasmatique d'autres médicaments : antivitamin K, phénytoïne, carbamazépine, diazépam, bêtabloqueurs, nifédipine, théophylline, ciclosporine notamment. Les autres anti- $H_2$  sont pratiquement dépourvus d'interaction médicamenteuse.

Parmi les IPP, seule une discrète diminution des concentrations plasmatiques de théophylline a été rapportée avec le lansoprazole.

Les antiacides topiques peuvent diminuer l'absorption de certains antisécrétoires (il est



Tableau I. – Antisécrotaires gastriques commercialisés en France.

Noms (DCI)	Spécialités	Indications Présentations	Ulcère gastrique en poussée	Ulcère duodénal en poussée	Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> <sup>(1)</sup>	Prophylaxie des rechutes ulcéreuses	Œsophagite ulcérée	Symptômes de RGO après échec des mesures hygiéno-diététiques	Prophylaxie des rechutes d'œsophagite ulcérée	Syndrome de Zollinger et Ellison	Prix <sup>(2)</sup> (F)
<b>Anti-H<sub>2</sub></b>											
Cimétidine	Cimétidine GNR®	Comprimé à 400 et 800 mg	800 mg/j pendant 6 semaines	800 mg/j pendant 6 semaines	Non	400 mg/j	800 à 1 600 mg/j pendant 4 à 12 semaines	Non	Non	Oui	6,45/800 mg
	Cimétidine Merck®	Comprimé à 200 et 400 mg	800 mg/j pendant 6 semaines	800 mg/j pendant 6 semaines	Non	400 mg/j	800 à 1 600 mg/j pendant 4 à 12 semaines	200 mg × 1 à 3/j pendant 2 semaines	Non	Oui	1,62/200 mg 1,93/400 mg
	Stomédine®	Comprimé effervescent 200 mg	Non	Non	Non	Non	Non	200 mg × 1 à 2/j	Non	Non	? Non remboursé
	Tagamet®	Comprimé 200 mg effervescent ou non  Comprimé 400 mg Comprimé 800 mg effervescent ou non	800 mg/j pendant 6 semaines	800 mg/j pendant 6 semaines	Non	400 mg/j	800 à 1 600 mg/j pendant 4 à 12 semaines	200 mg × 1 à 3/j pendant 2 semaines	Non	Oui	2,03/200 mg effervescent  8,59/800 mg
Ranitidine	Azantac®	Comprimé 150 mg effervescent ou non	300 mg/j pendant 4 à 6 semaines	300 mg/j pendant 4 semaines	600 mg/j pendant 14 jours	150 mg/j	300 mg/j pendant 4 à 8 semaines	Non	Non	Oui	4,72/150 mg
	Raniplex®	Comprimé 300 mg effervescent ou non									9,31/300 mg
Famotidine	Pepdine®	Comprimé à 20 et 40 mg	40 mg/j pendant 4 à 8 semaines	40 mg/j pendant 4 à 8 semaines	Non	20 mg/j	20 à 40 mg x 2/j pendant 4 à 8 semaines	Non	Non	Oui	3,91/20 mg
	Pepcidac®	Lyophilisat oral 20 et 40 mg Comprimé 10 mg	Non	Non	Non	Non	Non	10 à 20 mg/j	Non	Non	7,82/40 mg ? Non remboursé
Nizatidine	Nizaxid®	Gélule 150 et 300 mg	300 mg/j pendant 4 à 8 semaines	300 mg/j pendant 4 à 8 semaines	Non	150 mg/j	150 à 300 mg × 2/j pendant 6 à 12 semaines	Non	Non	Non	8,91/300 mg 4,53/150 mg
<b>IPP</b>											
Oméprazole	Mopral®	Gélule 10 et 20 mg	20 mg/j pendant 4 à 6 semaines	20 mg/j pendant 4 semaines	20 mg × 2/j pendant 7 jours	20 mg/j	20 mg/j pendant 4 à 8 semaines	10 mg/j pendant 4 à 6 semaines	10 à 20 mg/j	Oui	6,33 à 6,74/10 mg 13,25/20 mg
	Zoltum®										
Lansoprazole	Lanzor®	Gélule 15 et 30 mg	30 mg/j pendant 4 à 6 semaines	20 mg/j pendant 4 semaines	30 mg × 2/j pendant 7 jours	15 mg/j	30 mg/j pendant 4 à 8 semaines	15 mg/j pendant 4 à 6 semaines	15 à 30 mg/j	Oui	5,26/15 mg
	Ogast®										11,60/30 mg
Pantoprazole	Eupantol®	Gélule 40 mg	40 mg/j pendant 4 à 8 semaines	40 mg/j pendant 4 semaines	40 mg × 2/j pendant 7 jours	Non	40 mg/j pendant 4 à 8 semaines	Non	Non	Non	11,12/40 mg
	Inipomp®										

<sup>(1)</sup> En association avec deux antibiotiques ; <sup>(2)</sup> à interpréter en fonction de l'efficacité et de la durée du traitement. DCI : dénomination commune internationale ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; RGO : reflux gastro-œsophagien. Des formes injectables existent pour tous les anti-H<sub>2</sub> et l'oméprazole et ne doivent être utilisées que quand la voie orale est impossible.

habituellement inutile de les associer, sinon en tout début de traitement et avec des prises séparées d'au moins 2 heures).

La posologie des anti-H<sub>2</sub> doit être réduite en cas d'**insuffisance rénale**.

La posologie des anti-H<sub>2</sub> et des IPP doit être réduite en cas d'**insuffisance hépatique**.

### ● Précautions d'emploi

Chez la **femme enceinte**, les antisécrétoires restent officiellement contre-indiqués, surtout pendant le premier trimestre, bien qu'aucune tératogénicité ne soit connue après plus de 20 ans d'utilisation pour certains anti-H<sub>2</sub>. Les anti-H<sub>2</sub> passent dans le lait maternel (cette donnée est inconnue pour les IPP).

#### Erreurs à éviter

- ✓ Associer deux antisécrétoires.
- ✓ Prescrire des antisécrétoires au long cours sans avoir établi un diagnostic précis.
- ✓ Dépasser les doses, sauf dans les œsophagites ulcérées sévères résistant au traitement à doses normales.
- ✓ Éradiquer *H pylori* en dehors de la maladie ulcéreuse.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Antisécrétoires gastriques. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0670, 1998, 3 p*

## R É F É R E N C E S

[1] Chassany O, Colin R. Anti-ulcéreux. Recommandations et références médicales. En collaboration avec le groupe de travail ANDEM. *Concours Med* 1996 ; 39 (suppl) : 38-57 ou *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 991-1008

[2] Chassany O, Bergmann JF. Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> et inhibiteurs de la pompe à protons. Principes et règles d'utilisation. *Rev Prat* 1988 ; 48 : 893-898

[3] Conférence de Consensus. Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure d'*Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 (suppl) : S155-S165

# CHIMIOTHÉRAPIE DES CANCERS DIGESTIFS

P ARTRU, J TAÏEB, C TOURNIGAND

**L**a chimiothérapie des cancers digestifs a connu ces dernières années un essor considérable. De nouveaux agents thérapeutiques ont montré une plus grande efficacité en termes de survie, comme de qualité de vie pour les malades. Le praticien doit pouvoir informer ses malades des principaux aspects de la prise en charge de ces cancers à l'heure de ces nouveaux traitements.

© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** chimiothérapie, cancer, 5-FU, oxaliplatine, irinotécan

## INTRODUCTION

Avec près de 50 000 nouveaux cas par an en France, les cancers digestifs sont les plus fréquents des cancers, quels que soient l'âge et le sexe. À l'exception des cancers de l'estomac, leur incidence est stable ou en augmentation. Les progrès de l'endoscopie et de l'imagerie médicale ont simplifié les procédures diagnostiques. Demain, la mise en place de véritables campagnes de dépistage à grande échelle permettra de faire le diagnostic à un stade plus précoce.

Le point commun essentiel des cancers digestifs est que leur traitement demeure avant tout chirurgical, la chimiothérapie (CT) seule ne représentant qu'un traitement d'appoint (néoadjuvant ou adjuvant) ou un traitement palliatif en cas de maladie non résécable ou métastatique. Les progrès accomplis ces dernières années ont permis néanmoins d'asseoir la légitimité de la CT en montrant son intérêt en termes de survie, mais aussi de qualité de vie, par rapport à des soins palliatifs optimisés dans la plupart des localisations : cancer colorectal, cancers de l'estomac et du pancréas. De plus, la meilleure connaissance des mécanismes d'action des drogues cytotoxiques et l'arrivée de nouveaux agents thérapeutiques ont abouti à de nouveaux protocoles de CT permettant souvent un contrôle prolongé de la maladie.

Nous nous attachons dans un premier temps à définir les principaux objectifs de la CT, avant de présenter les différents agents actuellement disponibles, puis de faire un point des avancées thérapeutiques pour chaque localisation et de terminer sur les perspectives d'avenir.

## DÉFINITIONS

### ● Chimiothérapie adjuvante

Il s'agit d'une CT administrée après un traitement chirurgical carcinologiquement satisfaisant (résection

dite R0, pas de résidu tumoral macroscopique [R2] ou microscopique [R1] laissé en place). La CT a pour but de détruire d'éventuelles micrométastases et donc de diminuer le risque de rechutes. Il n'y a pas de cible tumorale évaluable et le bénéfice pour le patient est souvent modéré. La toxicité du traitement doit donc être étroitement surveillée. D'une façon générale, les protocoles de CT sont d'abord évalués en situation métastatique avant d'être proposés en situation adjuvante, d'où un certain « retard » dans l'utilisation de nouvelles drogues. Dans les cancers digestifs, l'intérêt d'une CT adjuvante n'est formellement prouvé à ce jour que dans les cancers coliques.

### ● Chimiothérapie néoadjuvante

Il s'agit d'une CT réalisée chez un malade avec maladie résécable afin de diminuer le volume tumoral et de détruire d'éventuelles micrométastases pouvant être responsables de rechutes rapides. Il s'agit d'une attitude en cours d'évaluation dans le cancer de l'œsophage, de l'estomac et des métastases résécables de cancer colorectal.

### ● Chimiothérapie palliative

Une CT est dite palliative quand elle vise à améliorer l'état clinique du malade en ralentissant l'évolution de la maladie sans prétendre à la guérison. Ses objectifs sont donc :

- l'amélioration de la survie du malade ;
- l'amélioration de son état général et une efficacité symptomatique (disparition des douleurs, reprise d'alimentation) ;
- permettre un meilleur suivi des malades (contrôle de la douleur, soutien psychologique).

### ● Réponse tumorale

L'efficacité des CT palliatives est évaluée généralement d'abord dans des études de phase II dont le critère principal de jugement est le taux de réponse. Il s'agit d'évaluer la variation sous traitement de cibles tumorales choisies sur l'imagerie en début de traitement. Le praticien mesure le plus grand diamètre de chaque cible et c'est la variation de la somme des plus grands diamètres des différentes cibles sous CT qui détermine la réponse tumorale :

- disparition des cibles : réponse complète ;
- diminution supérieure à 30 % : réponse partielle ;
- diminution inférieure à 30 % ou augmentation inférieure à 20 % : stabilisation ;
- augmentation supérieure à 20 % : progression tumorale.

## PRINCIPAUX AGENTS CYTOTOXIQUES DISPONIBLES

### ● Antimétabolites

#### 5-fluorouracile

Bien que disponible depuis plus de 40 ans, il demeure le principal médicament utilisé dans toutes les localisations digestives. Le 5-fluorouracile (5-FU) agit en inhibant la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et de l'acide ribonucléique comme analogue des pyrimidines. Il nécessite une activation préalable pour se fixer sur sa cible, la thymidilate synthétase. Le complexe ainsi formé est stabilisé par la présence de folates et l'activité du 5-FU est donc majorée par l'administration concomitante d'acide folinique (AF). Sa voie d'administration élective est la voie intraveineuse (en bolus ou perfusion continue), mais il peut aussi être administré dans les séreuses ou par voie intra-artérielle hépatique. Sa toxicité est relativement faible : nausées et vomissements modérés, neutropénie et thrombopénie rarement compliquées. Lors de perfusions continues, des épisodes de mucite et de diarrhée sont fréquents, ainsi que des atteintes cutanées des mains et des pieds (syndrome main-pied). Des manifestations neurologiques toxiques ont été rapportées, à type de syndrome cérébelleux ou de somnolence. Des complications cardiaques à type d'angor spastique sont possibles mais rares.

#### Prodrogues orales du 5-FU

L'UFT est un composé de tegafur (prodrogue orale du 5-FU) et d'uracile (inhibiteur de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme responsable

du catabolisme du 5-FU). Il peut être administré couplé à de l'AF (Orzel®). La capécitabine (Xéroda®) est aussi une prodrogue orale du 5-FU, dont l'activation se ferait préférentiellement au niveau tumoral. Ces médicaments, administrables en deux prises orales quotidiennes, sont en cours de développement dans le traitement du cancer du côlon.

#### **Raltitrexed (Tomudex®)**

Il partage la même cible que le 5-FU et agit comme un analogue de l'AF. Son excrétion est urinaire et sa posologie doit donc être adaptée à la fonction rénale (contre-indication si la clairance de la créatinine est inférieure à 25 mL/min). Son principal intérêt est une administration en perfusion intraveineuse de 15 minutes toutes les 3 semaines. Les principales toxicités sont hématologiques d'une part, avec possibilité de neutropénie ou moins souvent de thrombopénie, et digestive, à type de diarrhée parfois sévère et de mucite. Sa seule indication est le traitement du cancer colorectal métastatique.

#### **Gemcitabine (Gemzar®)**

Il s'agit d'un analogue nucléosidique inhibant la synthèse de l'ADN et ses processus de réparation. Son élimination est rénale et son administration réalisée par de courtes perfusions intraveineuses. Les principaux effets indésirables sont principalement la neutropénie, l'anémie et la thrombopénie réversibles et dose dépendantes. Les autres sont les nausées et vomissements habituellement modérés, la mucite, le syndrome pseudogrippal, les *rashs* cutanés. Ce médicament bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cancer du pancréas métastatique.

### ● **Sels de platine**

#### **Cisplatine**

Il appartient à la famille des alkylants, agissant par création de complexes avec l'ADN entravant son fonctionnement. Il s'agit d'un médicament néphrotoxique, nécessitant aux doses usuelles une hyperdiurèse obtenue par hydratation intraveineuse abondante. Une supplémentation en magnésium est souhaitable. La surveillance de la fonction rénale sous traitement est impérative. La toxicité neurologique est fréquente et retardée et se manifeste par une neuropathie périphérique, une ototoxicité étant possible. Les nausées et les vomissements sont particulièrement fréquents lors de l'administration de cisplatine. Ils doivent être prévenus par un traitement antiémétique à fortes doses. Enfin, une anémie est fréquente après administration répétée du produit et peut justifier l'emploi préventif d'injections d'érythropoïétine. Le cisplatine est actif sur tous les cancers digestifs, à l'exception des cancers colorectaux.

#### **Oxaliplatine (Eloxatine®)**

L'oxaliplatine est un nouvel analogue du cisplatine, de la famille des diamino-cyclohexanes (DACH) platines. Contrairement au cisplatine, il est actif sur le cancer colorectal où il bénéficie d'une AMM en situation métastatique. Il est en cours d'évaluation dans d'autres localisations (estomac, pancréas). Sa principale caractéristique est une activité synergique avec le 5-FU. Il est utilisé en perfusions intraveineuses de 2 heures toutes les 2 à

3 semaines. Son élimination est urinaire. La principale toxicité limitante de l'oxaliplatine est une neuropathie périphérique sensorielle, différente de celle du cisplatine. Cette neurotoxicité associe deux types de manifestations :

- une toxicité aiguë à type de paresthésies distales et de dysesthésies, souvent déclenchées par le froid, très fréquentes et réversibles rapidement ;
- une toxicité cumulative plus classique, survenant en général après quatre à six cycles de traitement, à type de paresthésies.

Le risque de neuropathie est élevé après huit à 12 cycles de traitement, mais les formes sévères régressent dans la grande majorité des cas dans les 3 à 6 mois suivant l'arrêt du traitement. L'oxaliplatine n'est ni ototoxique, ni néphrotoxique. Aucune hyperhydratation préalable n'est nécessaire, ce qui permet un traitement en hospitalisation de jour. Il peut être administré en cas d'insuffisance rénale. Neutropénies et thrombopénies sont plus fréquentes en cas d'association avec le 5-FU qu'avec le 5-FU seul. L'oxaliplatine est émétisant, mais les nausées et vomissements sont habituellement bien contrôlés par la prescription d'anti-HT3 et de corticoïdes avant et après traitement. Les manifestations allergiques ne sont pas exceptionnelles, à type d'éruption cutanée, de fièvre, voire de choc.

### ● **Inhibiteurs de la topo-isomérase I : irinotécan ou CPT-11**

L'irinotécan ou CPT-11 (Campto®) est un analogue alcaloïde de la camptothécine, agissant par inhibition de l'ADN-topo-isomérase I, enzyme clé de la réplication de l'ADN. Son élimination est essentiellement biliaire et digestive, avec un cycle entérohépatique. Initialement développé en monothérapie, le CPT-11 a un effet additif avec le 5-FU et est généralement administré par perfusions intraveineuses courtes (réalisables en hôpital de jour), associées à une administration de 5-FU et d'AF. Les deux principales toxicités du CPT-11 sont la neutropénie et la diarrhée tardive. La prise en charge de cette diarrhée doit être précoce et nécessite une éducation du patient qui doit être prévenu du risque et de la nécessité d'un traitement immédiat par l'opéramide. Un syndrome cholinergique est fréquent durant la perfusion, mais en général peu sévère et prévenu par une injection sous-cutanée d'atropine. Les autres toxicités sont une alopécie progressive qui survient chez environ 40 % des malades. Les nausées et vomissements peuvent être sévères et nécessitent le plus souvent un traitement préventif par corticoïdes et antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs sérotoninergiques. Le CPT-11 dispose d'une AMM dans le cancer colorectal métastatique et est en cours de développement dans d'autres localisations (œsophage, estomac, pancréas).

### ● **Vinca-alcaloïdes et taxanes**

#### **Vinorelbine (Navelbine®)**

La vinorelbine est un poison du fuseau appartenant aux alcaloïdes de la pervenche. L'administration est intraveineuse en perfusion courte de 10 minutes, en administration hebdomadaire ou 2 semaines consécutives tous les 21 jours. Les principaux effets indésirables sont la neutropénie, la constipation allant parfois jusqu'à l'iléus paralytique, les nausées et les vomissements, l'alopécie, la neurotoxicité. Elle est essentiellement utilisée dans les cancers de l'œsophage.

### **Taxanes : docétaxel (Taxotère®), paclitaxel (Taxol®)**

Il s'agit de taxoïdes extraits de l'if qui agissent en inhibant la dépolymérisation des microtubules. Ils sont administrés en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines avec des toxicités hématologiques (risque de neutropénie fébrile), allergiques (pré- et postmédication par corticoïdes indispensables), neurologiques et cutanées (alopécie, onychodystrophie). Ces drogues ne bénéficient pas d'AMM, mais le docétaxel est en évaluation dans le traitement des cancers métastatiques de l'œsophage, de l'estomac et du pancréas.

### ● **Anthracyclines**

L'adriamycine (ou doxorubicine) et l'épirubicine agissent comme agents intercalants au niveau de l'ADN. L'élimination est essentiellement biliaire. L'administration est intraveineuse, suivie d'un rinçage prolongé de la veine. La principale toxicité de ces drogues est une toxicité cardiaque cumulative grave nécessitant une surveillance de la fonction cardiaque. Il s'agit également de médicaments myélotoxiques (risque de neutropénie fébrile). Enfin, une alopécie complète mais réversible est quasi constante. Les anthracyclines sont essentiellement utilisées dans le cancer de l'estomac métastatique.

### ● **Mitomycine C**

La mitomycine C est un antibiotique antimitotique à action alkylante et intercalante. L'administration est intraveineuse en perfusion courte ou continue. Il existe une toxicité hématologique sévère et fréquente (thrombopénie). Une toxicité rénale, avec parfois microangiopathie thrombotique, est possible. Il s'agit d'un produit actif dans de nombreuses localisations, mais rarement prescrit en première ligne, sauf dans le traitement du cancer du canal anal.

## PRINCIPES GÉNÉRAUX D'ADMINISTRATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

La décision d'administrer une CT à un malade doit être prise lors d'une réunion multidisciplinaire réunissant gastroentérologues, oncologues, radiothérapeutes et chirurgiens. Chaque indication doit être évaluée en fonction des antécédents du malade, de son âge et de son état général (indice de performance de l'Organisation mondiale de la santé [OMS], cf infra). La décision doit être expliquée au malade, ainsi que les effets secondaires possibles et la surveillance prévue. L'adhésion du malade au traitement est indispensable.

La mise en route d'une CT adjuvante doit être relativement proche de la chirurgie (moins de 6 semaines). La mise en route d'une CT palliative se discute en fonction du contexte clinique mais, dans la plupart des localisations digestives, il existe un bénéfice à mettre en route la CT dès le diagnostic de la maladie métastatique, sans attendre l'apparition des symptômes.

La prescription de CT est adaptée généralement à la surface corporelle du patient, et les posologies revues à chaque cycle en fonction de l'état général et de la toxicité survenue pendant l'intercure. Une numération formule sanguine ( $\pm$  créatininémie) est indispensable avant chaque cycle de CT. En général, il faut que le patient ait au moins 1 000

polynucléaires neutrophiles/mm<sup>3</sup> et 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> pour que la cure soit possible. L'existence d'un ictère ou d'une insuffisance rénale ne contre-indique pas forcément le traitement, mais nécessite souvent une adaptation de la dose.

**Indice de performance (échelle OMS)**

**0. Activité normale.**

**1. Asthénie, travail sédentaire possible.**

**2. Incapable de travailler, alitement inférieur à 50 % de la journée.**

**3. Alitement supérieur à 50 % de la journée.**

**4. Grabataire.**

**5. Décès.**

**PRINCIPAUX PROTOCOLES UTILISÉS EN CANCÉROLOGIE DIGESTIVE (TABLEAU I)**

**● Cancer de l'œsophage**

Le traitement curatif est chirurgical. Cependant, beaucoup de malades présentent des contre-indications à une chirurgie d'exérèse. Ils peuvent alors bénéficier de traitements par une association de radio- et de chimiothérapie. Les tumeurs ne dépassant pas la sous-muqueuse peuvent être traitées par mucoséctomie endoscopique. Le cancer de l'œsophage est une tumeur relativement chimiosensible et il ne semble pas exister de différences de réponse tumorale entre carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes. Avant la mise en route de la CT, il faut corriger ou prévenir la dénutrition et rechercher des maladies associées (cancer oto-rhino-laryngologique, cirrhose, insuffisance respiratoire).

- *CT néoadjuvante* : il n'y a pas d'indication formelle pour l'instant. Dans tous les essais publiés, la CT néoadjuvante ne semblait pas aggraver la mortalité postopératoire. Actuellement, dans cette même indication, différents protocoles d'ARCC (association radiochimiothérapie concomitante) sont évalués.

- *CT adjuvante* : pas d'indication.

- *CT palliative* : bien qu'il n'existe pas d'essais randomisés prouvant la supériorité d'une CT par rapport à des soins palliatifs, il existe de forts arguments pour attribuer à la CT un intérêt en termes de bénéfice clinique (amélioration de la dysphagie, contrôle des douleurs) et de survie. Les schémas de références sont des associations

5-FU-cisplatine. La vinorelbine seule ou associée au cisplatine est possible. Plusieurs protocoles sont en cours, évaluant l'intérêt des taxanes et du CPT-11 [5].

**● Cancer de l'estomac**

Le traitement demeure essentiellement chirurgical. Les adénocarcinomes gastriques se caractérisent par une grande chimiosensibilité (taux de réponse souvent supérieurs à 60 %), mais des réponses de courte durée.

- *CT néoadjuvante* : pas d'indication en dehors de protocoles (essai FFD (fondation française de cancérologie digestive) de CT par 5-FU-cisplatine préopératoire).

- *CT adjuvante* : pas d'indication formelle, même si des méta-analyses récentes semblent dégager un bénéfice de survie chez les patients avec envahissement ganglionnaire [4].

- *CT palliative* : la CT a prouvé son intérêt en termes de survie (allongement de la médiane de 6 mois) et de qualité de vie par rapport aux soins palliatifs [6]. En France, le schéma de référence est une association de 5-FU en bolus et continu, modulé par de l'AF (protocole LV5FU2) couplé à du cisplatine et administré tous les 15 jours. Une autre possibilité est le protocole anglais ECF, associant épirubicine et cisplatine toutes les 3 semaines avec 5-FU continu [8]. Des essais évaluant l'intérêt du CPT-11, de l'oxaliplatine, des taxanes, sont en cours, devant prochainement déboucher sur de nouvelles AMM.

**● Cancer du pancréas**

Seuls 15 % des malades peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale à visée curative et la survie de ces malades n'excède pas 20 % à 2 ans. Il faut insister sur l'importance des traitements palliatifs endoscopiques ou chirurgicaux (endoprothèse biliaire et/ou duodénale, dérivation chirurgicale).

- *CT néoadjuvante* : pas d'indication actuellement. Des ARCC sont évaluées dans cette indication.

- *CT adjuvante* : pas d'indication actuellement. Des ARCC sont également en cours d'évaluation.

- *CT palliative* : la CT a aussi montré qu'elle permettait un allongement de la survie et de la qualité de vie [7]. Les protocoles de référence sont la gemcitabine seule (25 % de bénéfice clinique dans un essai randomisé, mesuré sur l'évolution de l'état général, de la consommation d'antalgiques et du poids) [11] ou une association plus toxique de 5-FU et cisplatine, type LV5FU2-cisplatine. Des essais sont en cours avec l'oxaliplatine, en particulier en combinaison avec la gemcitabine.

**● Cancer des voies biliaires**

Ces cancers surviennent souvent chez des patients âgés, à l'état général altéré. Le traitement chirurgical, agressif, est rarement possible. Un drainage biliaire endoscopique ou percutané est souvent nécessaire avant toute CT.

- *CT néoadjuvante* : pas d'indication.

- *CT adjuvante* : pas d'indication.

- *CT palliative* : pas d'indication validée, mais probable efficacité d'une association 5-FU-cisplatine et de la gemcitabine.

**● Cancer colorectal**

Avec plus de 33 000 nouveaux cas par an en France, c'est la première localisation tumorale tous sexes confondus. Si la chirurgie colique est possible chez près de 90 % des malades, environ 10 000 nouveaux cas sont d'emblée au stade métastatique. La chirurgie des métastases hépatiques ou pulmonaires, quand elle est possible, permet d'obtenir des taux de survie de 25 à 30 % à 1 an. Considéré comme chimiorésistant il y a plus de 10 ans, le cancer colorectal représente désormais l'une des principales indications de CT en oncologie.

- *CT néoadjuvante* : pas d'indication pour les cancers non métastatiques. En cours d'évaluation chez les malades avec métastases hépatiques d'emblée résécables, elle pourrait diminuer les rechutes sur le foie restant ou à distance.

- *CT adjuvante* : depuis 1990, elle est systématique pour tous les cancers du côlon avec envahissement ganglionnaire et permet un gain de survie brute de l'ordre de 10 % à 5 ans. Le traitement de référence est une association de 5-FU-AF (type LV5FU2) tous les 15 jours pendant 6 mois. Son intérêt est controversé dans le traitement des tumeurs envahissant toute la paroi colique sans envahissement ganglionnaire (stade B2 d'Astler-Coller). De même, son bénéfice n'est pas clairement établi pour les cancers du rectum. Actuellement, de grands essais randomisés internationaux évaluent l'intérêt d'ajouter à la combinaison 5-FU-AF de l'oxaliplatine ou du CPT-11 [9].

- *CT palliative* : son intérêt est clairement démontré, avec un bénéfice au traitement immédiat dès le diagnostic (même chez des sujets asymptomatiques). Trois types de traitement sont envisageables en première ligne : combinaison 5-FU-AF type LV5FU2, même combinaison avec oxaliplatine (protocoles FOLFOX) ou avec CPT-11 (protocoles FOLFIRI). Des durées de survie supérieures à 2 ans chez des malades ayant des métastases non résécables d'emblée sont fréquentes chez des malades traités par l'administration successive de plusieurs lignes de chimiothérapie. De nombreux protocoles sont en cours, évaluant différentes stratégies thérapeutiques ou nouvelles associations (ralitrexed-oxaliplatine par exemple). Le choix du traitement dépend du malade, de son état général, de ses aspirations (refus d'alopécie : éviter le CPT-11) et des possibilités locales (inclusion dans un protocole toujours souhaitable) [2, 3].

**● Carcinomes épidermoïdes du canal anal**

Le traitement de première intention repose sur une ARCC, avec chirurgie de rattrapage uniquement en cas d'échec ou de rechute.

- *CT néoadjuvante* : pas d'indication en dehors de protocoles (CT d'induction avant ARCC).

- *CT adjuvante* : pas d'indication.

**Tableau I. – Principales indications de la chimiothérapie (CT) dans les cancers digestifs.**

Indications	CT néoadjuvante	CT adjuvante	CT palliative
Œsophage	?	-	+
Estomac	?	?	+++
Pancréas	-	?	+++
Voies biliaires	-	-	+
Côlon-rectum	? (avant chirurgie de métastases hépatiques)	+++ / Côlon ? / Rectum	+++
Canal anal	? (avant ARCC)	-	+

+++ : efficacité prouvée en termes de survie globale et de qualité de vie dans des essais contrôlés.  
 + : efficacité non prouvée dans des essais contrôlés, mais indication consensuelle.  
 ? : indication débattue ou en cours d'évaluation.  
 - : pas d'indication.  
 ARCC : association radiochimiothérapie concomitante.

– *CT palliative* : peu de données disponibles, mais les associations utilisées sont celles utilisées dans les ARCC (5-FU-cisplatine, 5-FU-mitomycine C).

## QUELQUES PROBLÈMES PRATIQUES

### ● Chimiothérapie : jusqu'à quel âge ?

Même si la plupart des essais thérapeutiques sur lesquels reposent les principes actuels de CT n'ont inclus que des patients sélectionnés de moins de 75 ans, il n'existe pas de données en faveur d'une moindre efficacité chez les personnes plus âgées. De même, il n'est pas clairement démontré de toxicité supplémentaire après 75 ans. D'une façon pratique, l'appréciation de l'indication ou non d'un traitement est laissée au cancérologue et dépend surtout de l'âge physiologique et de l'espérance de vie prévisible du patient âgé. En général, une adaptation des doses est proposée avec des posologies réduites de 10 à 20 % au premier cycle. L'avis du patient est bien entendu fondamental.

### ● Voies centrales

Pour des raisons de commodité, la plupart des CT sont délivrées par un abord veineux central. Celui-ci est indispensable en cas de nécessité de perfusion continue. En pratique, la chambre implantable est plus adaptée que le cathéter tunnalisé. Ces

dispositifs sont mis sous anesthésie locale au bloc opératoire. Outre les complications immédiates de pose (pneumothorax), il faut toujours garder à l'esprit le risque infectieux (pas de manipulation intempestive) et thrombotique (phlébite du membre supérieur homolatéral).

### ● Perfusions continues au domicile

Les malades peuvent recevoir des perfusions continues au domicile par le biais de deux dispositifs : pompes portables et infuseurs. Les pompes sont de véritables mini-pousse-seringues électriques et nécessitent un rechargement fréquent. Il s'agit de matériel cher, mais réutilisable. Les infuseurs sont des dispositifs à usage unique fonctionnant par simple vidange continue d'un ballonnet gonflé sous pression. Ils existent en différentes capacités : 24 heures, 48 heures, 120 heures.

## PERSPECTIVES D'AVENIR

Le développement de nouvelles drogues et de nouvelles combinaisons permet des gains réguliers en taux de réponse et en survie dans toutes les localisations. Les deux principaux problèmes posés par ces avancées thérapeutiques sont leur coût élevé et leur toxicité. L'apparition de prodrogues orales du

5-FU n'a pas permis pour l'instant de progrès significatifs en termes de taux de réponse et de survie, mais leur association à d'autres cytotoxiques reste à développer.

L'avenir est certainement une CT à la carte, avec une adaptation du protocole de CT au malade et à sa maladie :

- au malade tout d'abord : âge, sexe, facteurs génétiques ou moléculaires tumoraux prédictifs de chimiosensibilité à telle ou telle drogue ;
- à la maladie : possibilité secondaire de résections des métastases, de traitement complémentaire par radiofréquence...

## CONCLUSION

La CT des cancers digestifs a plus progressé ces 10 dernières années que depuis l'introduction du 5-FU il y a plus de 40 ans. Il ne faut pas sous-estimer le bénéfice potentiel pour le malade des traitements disponibles et tous les malades porteurs d'un cancer digestif doivent être présentés à des staffs multidisciplinaires permettant de choisir la meilleure stratégie thérapeutique. Le coût et la toxicité potentielle des nouvelles associations font que ces malades doivent recevoir si possible leur traitement dans des structures spécialisées. Enfin, l'inclusion des malades à des essais thérapeutiques doit être favorisée, car ce sont ces essais qui détermineront les standards thérapeutiques de demain.

*Pascal Artru : Chef de clinique, assistant des hôpitaux de Paris.*

*Julien Taïeb : Chef de clinique, assistant des hôpitaux de Paris.*

*Christophe Tournigand : Chef de clinique, assistant des hôpitaux de Paris.*

*Service de médecine interne, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : P Artru, J Taïeb et C Tournigand. Chimiothérapie des cancers digestifs. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0705, 2001, 4 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2403-2413

[2] De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hiniissi A, Cassidy J et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2938-2947

[3] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000 ; 355 : 1041-1047

[4] Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999 ; 35 : 1059-1064

[5] Enzinger PC, Ison DH, Kelsen DP. Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999 ; 26 (suppl 15) : 12-20

[6] Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, Graf W, Sjoden PO, Haglund U. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 163-168

[7] Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H, Enander LK et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996 ; 7 : 593-600

[8] Waters JS, Norman A, Cunningham D, Scarffe JH, Webb A, Harper P et al. Long-term survival after epirubicin, cisplatin and fluorouracil for gastric cancer: results of a randomized trial. *Br J Cancer* 1999 ; 80 : 269-272

[9] Wils JA. Adjuvant treatment in Dukes' B and C disease. *Ann Oncol* 2000 ; 11 (suppl 3) : 37-43

# MÉDICAMENTS DE LA CHOLESTASE

A PARIENTE

**L'**arrêt ou la diminution de la sécrétion biliaire définit la cholestase, qui peut être cause d'une part d'un prurit, d'autre part de carences liées à la maldigestion des graisses et des vitamines liposolubles.

© Elsevier, Paris.

## TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE DU PRURIT

Lorsqu'aucun traitement de la cause n'est possible, le traitement symptomatique de ce symptôme très gênant est essentiel.

Les **antihistaminiques H<sub>1</sub>** ont une efficacité limitée et un effet sédatif qui peut être gênant. La prescription de 25 à 100 mg d'hydroxyzine (Atarax®) le soir peut être utile en cas de prurit nocturne.

La **colestyramine** (Questran®) chélate les acides biliaires dans la lumière intestinale. Elle n'est efficace qu'en cas de cholestase incomplète, à la dose de 8 à 16 g/j, en trois prises avant les repas, associée à de la vitamine K et à de la vitamine D en cas d'administration prolongée. Elle peut être responsable de nausées et de constipation et peut diminuer l'absorption de nombreux autres médicaments. Il faut bien apprendre au malade à délayer la poudre, peu soluble, en la laissant reposer dans l'eau à l'avance et à prendre les autres médicaments au moins 1 heure avant ou après la colestyramine.

La **rifampicine** a un mécanisme d'action incertain (qui aboutit à la diminution de la concentration intrahépatocytaire des acides biliaires), mais une efficacité probable à la dose de 6 à 8 mg/kg/j (hors autorisation de mise sur le marché [AMM]), avec les inconvénients possibles d'accidents d'hypersensibilité et d'une possible augmentation de l'ictère (élimination compétitive avec la bilirubine).

Les **antagonistes opioïdes** sont efficaces (hors AMM) : le nalmefene, donné progressivement à la dose de 2 à 40 mg 2 x/j, est efficace sur le prurit. Ce médicament n'est pas commercialisé en France. Seul un autre antagoniste opioïde, la naltrexone

(Nalorex® 50 mg), l'est, mais a pour seule AMM le soutien au sevrage des opiacés et de l'alcool, et par ailleurs un prix élevé (34 F/j).

L'**acide ursodésoxycholique** (Ursolvan®, Delursan®) à la dose de 13 à 15 mg/kg/j, est efficace sur le prurit dans la cirrhose biliaire primitive (où de plus il améliore le pronostic de la maladie). Le prurit peut être aggravé en début de traitement (il vaut mieux augmenter progressivement les doses, en commençant par 200 mg). En cas d'administration concomitante de colestyramine, les prises doivent être séparées d'au moins 8 heures.

La **photothérapie** (UVB) a une efficacité marginale.

Les **plasmaphèreses** ne sont utilisées qu'en cas de prurit intractable, dans l'attente d'une transplantation hépatique, quand elle est possible.

En pratique, dans la cirrhose biliaire primitive et la cholangite sclérosante primitive, on commence par l'acide ursodésoxycholique seul, dans les autres indications par l'association d'anti-H<sub>1</sub> et de colestyramine. Les autres traitements peuvent être essayés dans l'ordre indiqué, en cas de prurit rebelle, non sans avoir auparavant épuisé les possibilités de drainage biliaire en cas de cholestase extrahépatique.

## TRAITEMENT DES CONSÉQUENCES DE LA CHOLESTASE

### ● Vitamines liposolubles

La **vitamine K** doit être administrée par voie parentérale (20 mg intramusculaire ou en perfusion lente, dans 125 mL de sérum glucosé isotonique, en 1 à 3 heures par exemple [des arrêts cardiaques ont

été décrits après injection intraveineuse rapide]) en cas d'obstacle sur les voies biliaires, même si le taux de prothrombine (TP) est normal au début (la baisse peut être très brutale). La normalisation du TP après injection de vitamine K (épreuve de Koller) indique que c'est bien la cholestase et non l'insuffisance hépatique qui est responsable de la baisse des facteurs vitamine K-dépendants.

En cas de cholestase chronique bénigne, il faut donner au long cours de la **vitamine D** et du **calcium** (par exemple sous forme de Calcitrat® D<sub>3</sub>, 1 sachet/j, ou d'association de 5 gouttes de Stérogyl®/j et de 1 g de calcium), de la **vitamine A** (par exemple Arovit® Roche 50 000 à 100 000 UI, 1 à 2 comprimés, une fois par mois). Attention au risque de surdosage chronique en vitamine A pouvant conduire à une maladie sévère du foie. Il est prudent de doser avant le début du traitement puis une fois par an la vitamine A et la vitamine D plasmatiques.

La supplémentation en vitamine E (4 à 20 UI/j, soit 3 à 15 mg/j d'alphatocophérol) n'est recommandée que chez les enfants.

Si le malade prend de la colestyramine, on interrompt habituellement le traitement 24 heures tous les 3 mois et on administre 100 000 UI de vitamine A et D et 10 mg de vitamine K per os.

### Erreurs à éviter

- ✓ Donner la colestyramine en même temps que les autres médicaments (notamment l'acide ursodésoxycholique).
- ✓ Oublier d'administrer de la vitamine K en cas de cholestase.

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Médicaments de la cholestase. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0700, 1998, 1 p

## RÉFÉRENCES

[1] Sapey T, Guyader D, Brissot P. Traitement symptomatique du prurit de la cholestase. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 472-480

# MÉDICAMENTS DE LA CONSTIPATION ET ANTIDIARRHÉIQUES

A PATIENTE

## MÉDICAMENTS DE LA CONSTIPATION

Le traitement de la constipation essentielle repose sur l'analyse de son mécanisme présumé (trouble de la progression ou trouble de l'évacuation), l'éviction de facteurs favorisants, notamment médicamenteux. Les conseils « hygiénodietétiques » (activité physique régulière, boissons abondantes, enrichissement du régime en fibres alimentaires) sont pratiquement toujours de mise avant d'utiliser des médicaments<sup>(1)</sup>. Un obstacle intestinal (incluant les fécalomes) doit toujours être éliminé avant la prescription de médicaments.

### ● Laxatifs lubrifiants

Très populaires en France, à base d'huile de vaseline ou de paraffine, ils ont une efficacité modeste, ne sont pas dépourvus d'effets secondaires (fuites anales, malabsorption de médicaments pris simultanément, pneumopathies surtout, irréversibles, par inhalation accidentelle [reflux nocturnes], surtout chez les personnes âgées).

### ● Laxatifs osmotiques

Les **laxatifs salins** sont très peu employés (sulfate, phosphate, tartrate de sodium ou de magnésium, 20 à 50 g dans 300 à 400 mL d'eau). Ils ont un effet purgatif, parfois suivi d'aggravation de la constipation. Ils peuvent être cause de surcharge sodée, d'hypermagnésémie, d'hypocalcémie. Ils ne sont utilisables que de façon aiguë.

Les **sucres non absorbables** (lactulose [Duphalac®, Fitaxal®, Lactulose Biphar®, Lactulose Merck®, Transulose®], lactitol [Importal®], sorbitol [Héparholine Sorbitol®, Hépagrume®, Hépargitol®, Mégabyt®, Modulite®, Nivabetol®, Norbiline®, Sorbitol Delalande®], mannitol [Mannitol Aguetant®], pentaérythritol [Auxitran®]) exercent un appel d'eau au niveau de l'intestin grêle, puis sont métabolisés par les bactéries coliques. Ils peuvent être responsables de douleurs abdominales, de ballonnements et de gaz.

Les **laxatifs à base de polyéthylène glycol 3 350 à 4 000** (Forlax®, Movicol®, Transipeg®) ont une composition électrolytique « équilibrée » pour n'entraîner ni absorption, ni perte électrolytique, et agissent donc seulement en ajoutant de l'eau

alimentaire aux selles. Ils sont dépourvus d'effets indésirables, mais il est déconseillé de prendre simultanément d'autres médicaments.

### ● Laxatifs « stimulants »

Ils entraînent une sécrétion hydroélectrolytique active au niveau de l'intestin grêle et/ou du côlon, et parfois des effets moteurs.

Leur usage au long cours est déconseillé, peut-être excessivement. Il y a eu, dans le passé, une confusion entre **maladie des laxatifs** (abus monstrueux et caché de laxatifs stimulants avec hypokaliémie sévère, associée habituellement à une anorexie mentale et/ou un état psychotique), **côlon cathartique** (des troubles moteurs diffus du côlon, d'origine probablement toxique et dus à des composants maintenant absents des laxatifs commercialisés), **mélanose colique** (une pigmentation noire liée à la présence de macrophages chargés de pigment dans la sous-muqueuse colique, observée lors de la prise chronique de laxatifs anthraquinoniques et sans aucune conséquence pathologique), et **simple usage chronique modéré**. Il est possible (mais non certain) que ce dernier usage entraîne une certaine accoutumance. Les associations médicamenteuses sont légion, et l'automédication très fréquente dans cette classe de médicaments.

L'huile de ricin (15 à 30 mL), d'effet rapide et violent, n'est (très peu) utilisée que comme purgatif aigu. Le docusate de sodium (présent dans Jamlène®) a un mécanisme d'action proche, mais est mieux toléré, bien que son usage chronique soit déconseillé.

La phénolphtaléine, qui peut être responsable de réactions d'hypersensibilité sévère, doit être abandonnée. Le bisacodyl (Dulcolax®, Contalax®, Pilule Dupuis®) appartient à la même famille.

Parmi les anthraquinoniques, les sennosides (Sénokot®, Tamarine®, Péristaltine®) n'agissent que dans le côlon et nécessitent une hydrolyse bactérienne pour être actifs, alors que la dantrone a aussi des effets sur le grêle.

### ● Laxatifs de lest (fibres alimentaires et mucilages)

Ils augmentent le poids et l'hydratation des selles. Certains peuvent également chélater des sels biliaires, ou avoir des effets laxatifs dus à des métabolites bactériens. Ils représentent habituellement la première prescription « médicamenteuse ».

Le **son de blé brut** (vendu en magasin diététique, ou sous forme d'Infibran®) est utilisé à la dose

moyenne de 15 g/j, à atteindre progressivement. Il peut provoquer ballonnements, gaz et douleurs abdominales.

Les **principaux mucilages** sont l'ispaghule (Spagulax®), la gomme de sterculia (Normacol®, Inolaxine®, Poly-karaya®), le psyllium (Psyllia®, Psyllium Langlebert®). Certains pris « à sec » peuvent provoquer une obstruction œsophagienne. Ils peuvent causer des ballonnements et pour certains, une sensibilisation.

### ● Laxatifs rectaux

Ils ont pour but de provoquer le réflexe exonérateur par action irritante ou sécrétoire, ou par dégagement gazeux (Éductyl®). Ils sont utiles chez les malades ayant une constipation terminale.

#### Erreurs à éviter

✓ **Donner des laxatifs en méconnaissant un obstacle intestinal (fécalome notamment).**

✓ **Ne pas prévenir les malades de l'augmentation possible du météorisme abdominal (avec les sucres non absorbables et le son notamment).**

✓ **Traiter d'emblée une constipation chronique par des laxatifs stimulants.**

✓ **Sous-estimer l'utilisation de tisanes laxatives considérées par les malades comme une phytothérapie anodine.**

## ANTIDIARRHÉIQUES

Ils doivent être employés avec circonspection.

### ● Quand les prescrire ?

Dans les **diarrhées aiguës**, il faut en premier lieu éviter ou traiter la déshydratation, et en second lieu les conséquences éventuelles de l'infection causale. Les antidiarrhéiques ne peuvent être prescrits qu'en cas de diarrhée hydrique, pour diminuer (un peu) le nombre des selles et la durée de la diarrhée.

Dans les **diarrhées chroniques**, les antidiarrhéiques sont utiles, mais sont surtout efficaces dans les diarrhées motrices et les diarrhées dues à une résection intestinale, beaucoup moins ou pas du tout dans les malabsorptions.

<sup>(1)</sup> Dans cet article, les médicaments cités (la liste n'a rien d'exhaustif) sont choisis pour ne contenir autant que possible qu'un seul principe actif.



### ● **Quand les éviter ?**

Lorsqu'il existe un risque de colectasie, c'est-à-dire lorsque l'on suspecte une colite aiguë (diarrhée de type dysentérique).

En cas de vomissements.

En cas de sténose intestinale.

En cas de fausse diarrhée de constipation et notamment de fécalome.

### ● **Quels sont les principaux ?**

#### **Agents hydrophiles**

Le psyllium et l'ispaghule absorbent de l'eau. Bien qu'ils augmentent l'élimination d'eau fécale (et donc stricto sensu la diarrhée), ils améliorent la consistance des selles et sont souvent prescrits pour améliorer la continence après colectomie. Ils peuvent causer une obstruction en cas de sténose.

#### **Agents adsorbants**

Les **argiles** (attapulгите de Mormoiron activée [Actapulгите®], diosmectite [Smecta®]), le charbon, peuvent améliorer (un peu) les diarrhées hydriques aiguës (adsorption de toxines ?).

La **colestyramine** (Questran®), chélateur des sels biliaires, est très utile en cas de diarrhée due à une résection iléale. Elle est prescrite à raison de 1,5 à 6 sachets/j, bien diluée, avant les repas, séparée des autres prises médicamenteuses d'au moins 1 heure.

#### **Opiacés**

L'**élixir parégorique**, la codéine (Néo-Codion®) et la codéthylène sont évités en raison du risque d'accoutumance.

L'**association de diphénoxylate et d'atropine** (Diarsed®) n'est guère plus utilisée car elle a plus d'effets secondaires que le loperamide.

Le **loperamide** (Altocel®, Dyspagon®, Imodium®, Imosel®, Lopelin®, Loperamide Merck®, Peracel®) est un agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ . Il ne pénètre pas dans le système nerveux central. Il ralentit la vidange gastrique et le temps de transit intestinal. On peut l'utiliser dans les diarrhées hydriques aiguës (précautions cf supra), dans les diarrhées motrices, les résections intestinales, les colopathies fonctionnelles (et incontinences) avec diarrhée.

Il vaut mieux le prescrire à dose fixes, avant les repas, en commençant par 4 mg/j et en augmentant progressivement en fonction des besoins (on peut atteindre 16 mg/j en cas d'iléostomie par exemple), que de donner 4 mg après chaque selle liquide (risque de ballonnement et de constipation secondaires).

Les seuls effets indésirables sont la constipation, voire l'occlusion et la colectasie. Une nouvelle forme galénique, l'oxyde de loperamide (Arestal®), a été récemment commercialisée. Moins absorbé, il aurait une action topique plus prononcée, et moins d'effet ralentisseur du transit.

L'**acétorphan** est un inhibiteur de l'enképhalinase. Il est dépourvu d'effet sur la motricité. Il n'est indiqué que dans les diarrhées hydriques aiguës (200 à 400 mg/j) et a également été utilisé dans les diarrhées sécrétoires du sida.

### ● **Agents stimulant l'absorption ou réduisant la sécrétion intestinale**

L'administration conjointe de glucose et de sel stimule l'absorption intestinale de l'eau (qui suit celle du sodium) car ces deux éléments ont un transporteur commun (c'est la base théorique de la composition des solutions de réhydratation de type Organisation mondiale de la santé, Adiaril® par exemple).

La somatostatine et ses dérivés retard (octréotide [Sandostatine®], lanréotide [Somatuline LP®]) stimulent l'absorption et réduisent la sécrétion active du chlore. Ils sont indiqués dans les rares diarrhées sécrétoires hormonales, et dans des situations particulières (diarrhées réfractaires sévères de causes diverses : résections étendues, diabète, vagotomie, sida, etc). Ils favorisent la survenue d'une lithiase biliaire.

D'autres médicaments ont une efficacité anecdotique.

La **clonidine** (Catapressan®) 0,3 mg x 2/j peut être utile en cas de diarrhée du diabétique, mais son usage est limité par l'effet hypotenseur et sédatif.

Les **phénothiazines** ont un effet antidiarrhéique modéré et de gros effets indésirables.

Les **inhibiteurs calciques** (dont la constipation est un effet secondaire fréquent) peuvent être efficaces dans la diarrhée postvagotomie (vérapamil).

**Saccharomyces boulardii** (Ultra-Levure®) a une action antisécrétoire propre et peut être un traitement utile à doses suffisantes (500 mg x 3/j).

Les **corticoïdes** et les **5-aminosalicylates** ont une action antidiarrhéique propre dans les maladies inflammatoires intestinales.

#### **Erreurs à éviter**

✓ **Prescrire un antidiarrhéique à une personne âgée sans avoir fait de toucher rectal pour rechercher un fécalome.**

✓ **Prescrire un antidiarrhéique en cas de coliques violentes ou d'émissions glairosanglantes (suspicion de colite aiguë, risque de colectasie).**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Médicaments de la constipation et antidiarrhéiques. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0685, 1999, 2 p

# MÉDICAMENTS DES MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES

A PATIENTE

**E**n l'absence de traitement curatif, les traitements médicamenteux ont pour objectif d'obtenir une rémission aussi fréquente et rapide que possible, puis de prévenir les rechutes, au prix d'effets secondaires réduits.

© Elsevier, Paris.

## MÉDICAMENTS ANTI-INFLAMMATOIRES

### ● Dérivés 5-aminosalicylés

Ils sont présentés dans les *tableaux I et II*.

#### Sulfasalazine (Salazopyrine®)

C'est le médicament le plus ancien de cette classe. Peu absorbée par l'intestin grêle, elle est formée par l'union d'un sulfamide inactif, la sulfapyridine, et de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) par une liaison azoïque dont la rupture, par les bactéries coliques, libère le 5-ASA dans le côlon.

Ses effets secondaires étant plus fréquents que ceux du 5-ASA, et parfois graves, elle n'est pratiquement plus employée dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin.

#### Mésalazine (5-ASA)

Le 5-ASA est la partie active de la sulfasalazine.

Il est disponible par voie rectale (lavements, mousse, suppositoires), et par voie orale (les différentes galéniques assurant une libération exclusivement colique ou grêlocolique de la molécule active (*tableau I*)).

Les effets secondaires du 5-ASA (*tableau II*) sont rares, inférieurs à 5 %, hormis la diarrhée liée à l'olsalazine (Dipentum®), qui survient dans 15 % des cas en moyenne. Chez les malades préalablement intolérants à la sulfasalazine, le risque d'intolérance est de 20 % environ, montrant que c'est la fraction sulfamide qui est responsable de 80 % des effets indésirables de la sulfasalazine. Ces effets indésirables méritent d'être connus car ils peuvent être graves et, pour certains, doivent être dépistés : la surveillance de la créatininémie tous les 3 à 6 mois est nécessaire.

Tableau I. – Les 5-aminosalicylés utilisables dans les maladies inflammatoires intestinales.

Médicaments	Composition	Site de libération du 5-ASA	Posologie d'attaque	Posologie d'entretien
<b>Sulfasalazine</b> Salazopyrine® 500 mg	5-ASA + sulfapyridine	Côlon	2 à 4 g/j	2 g/j
<b>Olsalazine</b> Dipentum® 250 mg	5-ASA + 5-ASA	Côlon	1 à 2 g/j	1 g/j
<b>Mésalazine orale</b> Pentasa® 500 mg (comprimé) et 1 g (sachet) Rowasa® 500 mg	5-ASA enrobé d'éthylcellulose 5-ASA enrobé d'Eudragit® LP	Grêle (40 %) et côlon Iléon (30 %) et côlon	2 à 4 g/j 2 à 4 g/j	1 à 2 g/j (RCH) 2 à 3 g/j (Crohn) 1 à 2 g/j (RCH) 2 à 3 g/j (Crohn)
<b>Mésalazine rectale</b> Pentasa® lavement 1 g Pentasa® mousse 1 g <sup>(1)</sup> Pentasa® suppositoire 1 g Rowasa® suppositoire 0,5 g	5-ASA 5-ASA 5-ASA 5-ASA	Côlon gauche Rectosigmoïde Rectum Rectum	1 g/j 1 g/j 1 g/j 1 g/j	1 g/j <sup>(2)</sup> 1 g/j <sup>(2)</sup> 1 g/j <sup>(2)</sup> 0,5 à 1 g/j

<sup>(1)</sup> Commercialisation prochaine. <sup>(2)</sup> La posologie peut être diminuée en espaçant les prises un jour sur deux.  
RCH : rectocolite hémorragique ; 5-ASA : acide 5-aminosalicylique.

**Tableau II. – Effets indésirables de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA).**

<b>Manifestations cutanées :</b> – éruptions allergiques généralement prurigineuses – alopecie – lupus induit
<b>Manifestations hématologiques :</b> – hyperéosinophilie – leucopénies, neutropénies et thrombopénies réversibles – insuffisance médullaire
<b>Manifestations digestives :</b> – diarrhée (olsalazine surtout) – exacerbation de colites (souvent associées à une fièvre ou une éruption) – pancréatites aiguës – hépatites
<b>Manifestations rénales :</b> – néphropathies interstitielle aiguë ou chronique (1/500 malades) ; nécessité de surveillance trimestrielle de la créatininémie – syndrome néphrotique
<b>Manifestations cardiaques :</b> – péricardites – myocardites
<b>Manifestations pleuropulmonaires :</b> – pneumopathies d'hypersensibilité – pleurésies
<b>Manifestations rhumatologiques et neurologiques :</b> – arthralgies – neuropathies périphériques
<b>Fertilité, grossesse et allaitement :</b> – pas de récurrence des anomalies du spermogramme, et retour à la fertilité en cas d'infertilité due à la Salazopyrine® – grossesse : absence d'effet tératogène. Possible néphrotoxicité fœtale. Ne pas dépasser 2 g/j si la poursuite du 5-ASA est nécessaire – allaitement : discuté (passage dans le lait)

## CORTICOÏDES

Ils sont présentés dans les tableaux III et IV.

La **corticothérapie générale** est le traitement le plus souvent et le plus rapidement efficace des poussées de maladies inflammatoires de l'intestin.

**Le budésonide, un corticoïde à très forte extraction hépatique, a été récemment enrobé sous forme de microgranules, afin d'être libéré dans l'iléon et le côlon droit (Entocort®). À la posologie de 9 mg/j, il a une efficacité comparable à celle de 30 à 40 mg de prednisonone, avec des effets secondaires moins fréquents et moins intenses. Il devrait être mis sur le marché pour le traitement des poussées légères à modérées de maladie de Crohn iléocolique droite.**

**Tableau III. – Corticoïdes utilisés dans les maladies inflammatoires de l'intestin.**

Médicament	Absorption intestinale	Effets systémiques	Voie d'administration
Prednisonone Cortancyl® 1, 5 et 20 mg	+++	Forts	Orale
Prednisonone 5 et 20 mg	+++ (mais non colique)	Forts	Orale Lavement <sup>(1)</sup>
Hydrocortisone Colofoam® 100 mg/dose Proctocort® 90 mg/dose	+++	Négligeables	Mousse rectale
Bétaméthasone Betnesol® lavement 5 mg	++	Possibles	Lavement
Tixocortol Rectovalone® 250 mg	+	0	Lavement
Budésonide Entocort® 3 mg	+ (libération iléocolique D)	Faibles	Orale

<sup>(1)</sup> Préparation magistrale de 40 mg dans 50 mL d'eau ; commercialisation prochaine.

**Tableau IV. – Principales complications de la corticothérapie générale.**

Facès lunaire et syndrome cushingoïde
Augmentation de l'appétit et prise de poids
Acné
Hirsutisme
Atrophie et fragilité cutanée
Hypertension artérielle
Diabète sucré
Ostéopénie
Nécrose ischémique osseuse (fémurs, épaules)
Cataracte
Glaucome
Insomnie
Dépression
Excitation
Risque d'insuffisance surrénale aiguë

En dehors des formes graves où elle est donnée par voie parentérale (1 mg/kg/j), elle est administrée par voie orale. En général, en France, on donne

1 mg/kg/j jusqu'à la rémission clinique (3 à 6 semaines), puis on diminue par paliers de 10 mg par semaine jusqu'à 0,5 mg/kg/j, puis par paliers de 5 mg jusqu'à l'arrêt (certains diminuent plus lentement à partir de 10 mg/j). Les complications sont nombreuses (tableau IV). Le syndrome cushingoïde est constant à ces posologies (les malades doivent en être prévenus), mais d'intensité variable. L'ostéopénie est la complication la plus redoutée et doit être prévenue. Le régime sans sel est inutile en l'absence d'hypertension artérielle ou de rétention sodée.

La **corticothérapie locale** a pour but d'obtenir des concentrations locales élevées, en réduisant les effets systémiques.

Les lavements et les mousses sont utilisables dans les lésions basses, rectosigmoïdiennes. Le mode d'administration doit être bien expliqué aux malades.

## IMMUNODÉPRESSEURS

L'**azathioprine** (Imurel®) et son principal métabolite actif, la **6-mercaptopurine** (Purinéthol®) sont efficaces aux posologies respectives de 2 à 2,5 mg/kg/j et 1 à 1,5 mg/kg/j (avec un délai d'action pouvant aller jusqu'à 6 mois), dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (ils sont moins souvent employés en France dans cette dernière indication, en raison de l'existence d'un traitement chirurgical potentiellement curatif).

Ils sont indiqués dans les formes chroniques actives, cortico-dépendantes, et probablement à titre préventif, en cas de nécessité de résection intestinale itérative. Ils permettent d'obtenir la rémission et l'arrêt (ou la forte diminution) de la corticothérapie dans 70 % des cas, en réduisant le risque de rechute ultérieure à 5 à 10 % par an. Chez les malades atteints de maladie de Crohn restant en rémission 4 ans après le début du traitement, il semble que le risque de rechute devienne très faible (essai en cours).

Les effets indésirables ne sont pas très fréquents, mais peuvent être très graves (tableau V). Une surveillance rapprochée de l'hémogramme est nécessaire au début du traitement, puis doit rester

**Tableau V. – Effets indésirables de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine.**

Troubles dyspeptiques
Pancréatite aiguë
Myélosuppression (leucopénie, thrombopénie)
Réactions allergiques (fièvre, éruption)
Complications infectieuses
Toxicité hépatique (cholestase, lésions vasculaires)
Augmentation du risque de cancer (incertain, sauf lymphomes)

mensuelle à bimestrielle tout au long du traitement (avec celle des transaminases). La poursuite du traitement est déconseillée mais possible au cours de la grossesse.

Le **méthotrexate**, à la dose de 25 mg/semaine en intramusculaire, peut être efficace dans les formes corticorésistantes ou corticodépendantes de la maladie de Crohn. Il a un effet retardé (1 à 2 mois) qui semble moins persistant que celui de l'azathioprine. Ses effets indésirables peuvent être très sérieux (leucopénie, pneumopathie d'hypersensibilité et toxicité hépatique). Tératogène, il impose une contraception efficace.

La **ciclosporine** est efficace dans les poussées sévères de rectocolite hémorragique corticorésistante, mais son utilisation est réservée aux centres très spécialisés.

## ANTIBIOTIQUES

Le **métronidazole** (Flagyl®) est utilisé surtout dans les lésions anopérinéales de la maladie de Crohn, à raison de 500 à 1 000 mg/j. Son effet secondaire le plus sérieux est l'apparition d'une neuropathie à prédominance sensitive, pouvant persister après l'arrêt du traitement qui doit être immédiat dès l'apparition de paresthésies.

La **ciprofloxacine** (Ciflox®) à la posologie de 1 000 mg/j, est utilisée dans les poussées modérées de maladie de Crohn, ou en cas de lésions anopérinéales. Elle peut être responsable d'éruptions, de photosensibilité et surtout de ruptures tendineuses dont le malade doit être instruit. Son efficacité n'est pas clairement démontrée.

## MÉDICAMENTS SYMPTOMATIQUES

Les **antidiarrhéiques** sont souvent utilisés (essentiellement le loperamide [Imodium®] 3 à 6 gélules/j). Ils doivent être évités en cas de sténose et de poussée sévère (risque d'occlusion et de colectasie).

Les **antispasmodiques** peuvent être nécessaires en cas de douleurs intestinales. Il n'est pas certain qu'ils soient plus efficaces que les antalgiques purs.

**Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être évités le plus possible, car ils peuvent déclencher des poussées de la maladie intestinale.**

Les **traitements supplétifs** nécessaires en cas d'intestin court (anatomique ou fonctionnel) sont envisagés dans le chapitre « Résections intestinales »).

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Médicaments des maladies inflammatoires intestinales. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0703, 1998, 3 p*

## RÉFÉRENCES

[1] Lémann M. Place de la corticothérapie dans les maladies inflammatoires de l'intestin. *Rev Prat Med Gen* 1996 ; 10 : 10-13

[2] Lémann M. Les immunodépresseurs dans les maladies inflammatoires de l'intestin. *Rev Prat Med Gen* 1998 (sous presse)

[3] Marteau P, Cellier C. Effets indésirables de l'acide 5-aminosalicylique. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 377-386

# PROKINÉTIQUES

A PARIENTE

**L**es prokinétiques sont des substances qui accélèrent le transit digestif.

© Elsevier, Paris.

## QUAND LES UTILISER ?

### ● Reflux gastro-œsophagien

Les prokinétiques sont habituellement recommandés comme traitement symptomatique, éventuellement associés à des antiacides ou à des alginates. En cas d'œsophagite peu sévère, seul le cisapride (Prepulsid®) est indiqué, mais il est moins efficace et a plus d'effets secondaires que les inhibiteurs de la pompe à protons. Il peut être utile en cas de persistance de régurgitations.

### ● Dyspepsie fonctionnelle

Dans la dyspepsie fonctionnelle à type de satiété précoce ou de sensation de digestion lente, la dompéridone (Motilium®) et le cisapride (Prepulsid®), qui n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, peuvent être efficaces, mais leur effet peut s'atténuer avec le temps.

### ● Gastroparésies

Chez le diabétique, il faut améliorer au maximum l'équilibre glycémique (ce que la gastroparésie complique).

Le métoclopramide (Primpéran®), la dompéridone (Motilium®) et le cisapride (Prepulsid®) accélèrent la vidange gastrique mais ont une efficacité clinique faible.

L'érythromycine est efficace, mais beaucoup plus par voie parentérale qu'orale. Elle peut être utilisée pour réduire les gastroparésies postopératoires.

### ● Pseudo-obstructions idiopathiques

Dans ces maladies rares, le cisapride (Prepulsid®) peut améliorer le temps de transit dans l'intestin grêle. Dans la sclérodémie intestinale, l'octréotide (Sandostatine®, hors AMM) est paradoxalement efficace.

## QUAND FAUT-IL LES ÉVITER ?

Les vomissements ne requièrent que rarement un traitement symptomatique, mais nécessitent un bon diagnostic étiologique.

Les prokinétiques sont inutiles ou dangereux dans les **otites**, les **méningites**, les **sténoses pyloriques** ou les **occlusions intestinales**.

Chez les personnes âgées, les **risques d'effets indésirables** (et notamment de syndromes extrapyramidaux avec le métoclopramide) sont élevés en cas de prescription prolongée.

En association (pour le cisapride) avec d'autres médicaments allongeant l'espace QT en raison du **risque de torsades de pointe**.

## QUELS SONT LES PRINCIPAUX PROKINÉTIQUES ?

Ils sont résumés dans le *tableau I*.

### ● Agonistes cholinergiques directs

Ces agonistes cholinergiques directs (pyridostigmine [Mestinon®] et néostigmine [Prostigmine®]) sont presque abandonnés dans le traitement des constipations atoniques. Ils sont contre-indiqués en cas d'asthme, de maladie de Parkinson, de rétention d'urine ou d'occlusion mécanique. Ils peuvent provoquer hypersialorrhée, bradycardie, lipothymie, myosis, douleurs abdominales, fasciculations musculaires.

### ● Métoclopramide

Le métoclopramide a des mécanismes d'action divers : antidopaminergique central et périphérique, agoniste cholinergique périphérique, musculotrope, anti-5-HT<sub>3</sub>. Il augmente le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, les contractions péristaltiques de l'œsophage, la vidange gastrique. Il est pratiquement sans effet sur le grêle et le côlon.

Il existe sous forme de comprimés, de soluté buvable, de suppositoires. Il est prescrit à raison de 10 mg avant les repas, ou d'une gélule à libération prolongée, 2 fois/j. La posologie doit être réduite en cas d'insuffisance rénale. L'association à un anticholinergique annule ses effets prokinétiques. Les effets indésirables sont assez fréquents : fatigue, somnolence (majoration avec l'alcool), troubles psychiques, surtout syndromes extrapyramidaux et dystonies (contre-indication chez le parkinsonien),

syndrome aménorrhée-galactorrhée. Le médicament ne doit pas être prescrit en cas d'épilepsie, de phéochromocytome et de rétention sodée.

### ● Dompéridone (Motilium®, Pêridys®)

Antidopaminergique périphérique pur, elle a les mêmes propriétés que le métoclopramide sur la motricité œsogastroduodénale. Les effets extrapyramidaux centraux sont exceptionnels. L'association à un anticholinergique annule ses effets.

Elle existe sous forme de comprimés, de granulés effervescents et de suspension, la posologie étant de 10 à 20 mg avant les trois repas.

### ● Cisapride (Prepulsid®)

Il agit comme un cholinergique périphérique. Il stimule le péristaltisme œsophagien, augmente le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, accélère la vidange gastrique et améliore la coordination antroduodénale. Il a une action prokinétique intestinale.

Il existe sous forme de comprimés et de suspension buvable. La posologie est de 5 à 10 mg avant les trois repas et au coucher, et doit être réduite de moitié en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Il peut être responsable de douleurs abdominales et de diarrhée, de réactions d'hypersensibilité, de céphalées, exceptionnellement de pollakiurie, de convulsions, de syndromes extrapyramidaux, de galactorrhée et de gynécomastie.

Il doit être évité chez les malades cardiaques, hypokaliémiques ou prenant divers imidazolés ou des macrolides, en raison du risque d'allongement de l'espace QT et de survenue de torsades de pointe. Il potentialise l'action des antivitamines K.

### ● Érythromycine

L'érythromycine (hors AMM dans cette indication), antibiotique macrolide, est le chef de file d'une nouvelle catégorie de prokinétiques, les motilides.

À la dose de 3 à 6 mg/kg intraveineux en 20 minutes, elle augmente la pression du sphincter inférieur de l'œsophage, mais surtout, augmente

Tableau I. – Principaux prokinétiques commercialisés en France.

Nom	Spécialité	Présentation	Indications AMM	Posologie <sup>(1)</sup>	Coût journalier <sup>(1)</sup> F/j
Métoclopramide	Anausin Métoclopramide®	Comprimé LP 13,4 mg	Dyspepsie Nausées Vomissements	1 à 2 /j	0,66 à 1,33
	Métoclopramide GNR® Primpéran®	Soluté buvable 5 mg/cuillère à café	Idem	1 à 2 cuillères à café 3 fois/j	1,06 à 2,13
		Comprimé 10 mg	Idem	½ à 1 x 3 fois/j	1,56 à 3,12
		Soluté buvable 5 mg/cuillère à café Gouttes 0,1 mg/g Suppositoires 20 mg Suppositoire 10 mg Ampoule injectable IV ou IM 10 mg		1 à 2 cuillères à café 3 fois/j	1,33 à 2,67
Prokinyl LP®	Gélule 15 mg	Idem	1 à 2/j	1,42 à 2,84	
Dompéridone	Motilium®	Soluté buvable 2,5 mg/cuillère mesure	Dyspepsie	2 à 4 cuillères à café 3 fois/j	3,44 à 6,87
		Comprimé 10 mg	Nausées Vomissements	1 à 2 comprimés 3 fois/j	2,72 à 5,43
	Péridys®	Soluté buvable 5 mg/cuillère mesure Comprimé 10 mg	Idem	2 à 4 cuillères à café 3 fois/j 1 à 2 comprimés 3 fois/j	3,44 à 6,87 2,72 à 5,43
Cisapride	Prepulsid®	Comprimé 10 mg Suspension buvable 1 mg/mL	Reflux gastro-œsophagien Œsophagite par reflux  Gastroparésie	5 mg x 2 à 4 fois/j 10 mg x 2 à 4 fois/j	5,29 à 10,58 7,01 à 14,02

<sup>(1)</sup> Posologies pour l'adulte. Référence dictionnaire Vidal 1997.

AMM : autorisation de mise sur le marché ; IV : intraveineux ; IM : intramusculaire.

puissamment la vidange gastrique des solides et des liquides, favorise accessoirement la vidange vésiculaire postprandiale et a des effets inconstants sur la motricité intestinale. Elle est plus efficace par voie veineuse (perfusion de 200 mg en 15 minutes avant les repas) que par voie orale (250 mg, sous forme de suspension, au moins 15 à 20 minutes avant le repas).

Elle est actuellement le médicament de choix pour le traitement des gastroparésies sévères, notamment des diabétiques.

#### Erreurs à éviter

✓ **S'acharner à traiter, sans succès, un malade atteint de reflux gastro-œsophagien par les prokinétiques, sous prétexte que cette maladie est due (ce qui est vrai) à un trouble de motricité : ne pas confondre concept et efficacité, les inhibiteurs de la pompe à protons sont plus efficaces.**

✓ **Prescrire du métoclopramide chez les malades âgés, insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques.**

✓ **Oublier que le cisapride peut être responsable de torsades de pointes chez les sujets prédisposés ou en cas d'interaction avec des imidazolés ou des macrolides.**

Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Prokinétiques. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0675, 1998, 2 p

#### RÉFÉRENCES

[1] Dapoigny M. Prokinétiques et modificateurs de la sensibilité viscérale. In : Ruzsiewicz P, Larrey D eds. Prescrire en hépatogastroentérologie. Paris : Doin, 1997 : 77-93

[2] Parys V, Bruley des Varannes S, Galmiche JP. Effets moteurs des agonistes de la motiline : de l'érythromycine aux motilides. *Hepato-Gastroenterology* 1994 ; 4 : 325-337

# RÉGIME SANS RÉSIDU RÉGIME SANS GLUTEN

A PARIENTE

**L**e régime sans résidu (dit d'épargne intestinale) est un régime monotone, carencé en vitamines hydrosolubles, en calcium et en vitamine D, qui ne doit être employé que pour des périodes brèves, sauf nécessité absolue. Le régime sans gluten est un régime difficile, qui doit être poursuivi toute la vie. Les patients souffrant de maladie cœliaque doivent être enseignés avec soin, et la qualité du régime régulièrement évaluée.

© Elsevier, Paris.

## RÉGIME SANS RÉSIDU

### ● Indications

Préparation aux examens du côlon, pendant au moins 24 heures avant l'examen.

Poussée de maladie inflammatoire intestinale.

Sigmoïdite diverticulaire.

Suites immédiates d'une résection du côlon ou du grêle.

Sténoses chroniques intestinales non opérables (entérite radique, maladie de Crohn étendue par exemple).

Gastroparésie (suites immédiates de gastrectomie, de vagotomie, gastroparésie diabétique notamment).

Dans les poussées douloureuses de colopathie fonctionnelle, le recours au régime sans résidu doit être limité en rigueur et en durée.

### ● Principes et réalisation schématique

Éviction de deux catégories d'aliments : les fibres alimentaires et les glucides non absorbés.

Les **fibres alimentaires** comprennent principalement des éléments indigestibles (lignines des enveloppes de céréales, fibres celluloses dures [légumes verts, légumes secs]) et la cellulose, digestible seulement par les bactéries intestinales (cellulose tendre, pectine).

Les **glucides non absorbés** comportent des sucres simples non ou mal digestibles par l'intestin grêle (lactose chez les déficients en lactase, inuline des artichauts, raffinose et stachyose [haricots, lentilles, pois chiches]). Ces sucres exercent un effet laxatif osmotique dans le grêle et sont à l'origine de la production de gaz par les bactéries coliques.

**En pratique**, on doit supprimer tous les légumes et les fruits (crus, cuits, frais et secs), les céréales complètes, le lait et les laitages. Il est plus simple d'autoriser le riz, les pâtes, la semoule, la farine précuite, les biscottes, le pain rassis ou grillé, les pommes de terre bouillies, les bananes, les fromages à pâte cuite, les yaourts, le beurre cru.

### ● Comment en sortir ?

En réintroduisant séparément les fibres, les amidons et le lactose, en commençant par les aliments dont le malade se sent le plus privé :

– pour les légumes : commencer par les betteraves, les carottes bouillies, les tomates et les courgettes pelées et épépinées, les haricots verts fins ;

– pour les fruits : compotes ;

– pour les laitages : lait demi-écrémé cuisiné puis nature, fromages ;

– on réintroduit en dernier les crudités et les fruits (toujours pelés).

On peut émincer et hacher (notamment les crudités).

Oignons, haricots, choux, lentilles, cerises restent souvent mal tolérés par les malades souffrant de ballonnement.

## RÉGIME SANS GLUTEN

### ● À qui le prescrire ?

Aux patients atteints de maladie cœliaque et à eux seuls. L'atrophie villositaire doit être prouvée par l'examen des biopsies duodénales et rattachée à la maladie cœliaque (cf chapitre « Maladie cœliaque »).

Le régime sans gluten permet la guérison de l'atrophie villositaire et réduit le risque de complications (notamment des lymphomes).

### ● Quels en sont les principes ?

Il faut supprimer totalement les céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge, avoine, épeautre) et leurs dérivés (amidon, amidon modifié, matières amylacées, etc).

La principale source de glucides « retard » devient le riz. On peut utiliser le maïs, le sorgho, le millet (cela n'est pas très facile).

Beaucoup de conserves et de plats cuisinés contiennent des dérivés de céréales contenant du gluten, ce qui explique la nécessité de cuisiner souvent « frais ».

Des produits diététiques garantis sans gluten sont commercialisés et permettent une alimentation d'allure normale (pain, farine, biscuits, etc).

De nombreux médicaments contenant du gluten doivent être évités.

L'éviction du lactose peut être nécessaire au début (à cause du déficit en lactase, secondaire à l'atrophie villositaire). La réintroduction du lactose est habituellement possible après 1 ou 2 mois de franche amélioration clinique.

### ● Comment le mettre en route ?

Les principes et la nécessité du régime doivent être clairement expliqués par le médecin au malade et à sa famille.

Une consultation de diététique doit être organisée et répétée au cours des premiers mois du régime. Les produits sans gluten peuvent être achetés dans les pharmacies, les magasins de diététique et par correspondance auprès des fabricants.

L'adhésion à l'Association française des intolérants au gluten (AFDIAG, 11, villa Thoréton,

75015 Paris, téléphone : 01 45 54 71 23 ; fax 01 45 54 71 43) doit être encouragée (des informations de grande valeur concernant le régime et les produits sans gluten notamment sont régulièrement mises à jour).

La maladie cœliaque ne donne pas droit à l'exonération du ticket modérateur, mais les produits sans gluten sont pris en charge par le système du TIPS (tarif interministériel de protection sanitaire) sur la base de 300 francs par mois pour un adulte.

#### ● **Comment le surveiller ?**

Sur la clinique : l'amélioration subjective et objective (poids, croissance, diarrhée) est spectaculaire.

La repousse villositaire (qui n'est pas toujours totale) est affirmée par des biopsies duodénales de contrôle, faites habituellement au sixième mois.

La disparition des anticorps antigliadine et antiendomysium est constante, mais les anticorps ne réapparaissent pas toujours en cas d'écarts de régime.

#### **Erreurs à éviter**

- ✓ **Prescrire un régime sans gluten en l'absence de preuve de maladie cœliaque.**
- ✓ **Autoriser la reprise de gluten (même en petites quantités) après une apparente guérison : même en l'absence de rechute clinique, la récurrence histologique est constante et le risque de développement ultérieur d'un lymphome augmente.**

*Alexandre Pariente : Ancien chef de clinique-assistant, praticien hospitalier, unité d'hépatogastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Régime sans résidu. Régime sans gluten. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0665, 1998, 2 p*

#### R É F É R E N C E S

[1] Jeambrun P. Le régime sans gluten. *Concours Med* 1995 ; 117 : 2213-2215



# TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'HYPERTENSION PORTALE

A PARIENTE

**A**u cours de la cirrhose, l'hypertension portale résulte à la fois de l'augmentation de la résistance vasculaire intra-hépatique et du débit sanguin splanchnique associé à une hypercinésie circulatoire (tachycardie, hypotension artérielle, augmentation du débit cardiaque).

© Elsevier, Paris.

## QUAND DONNER UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX ?

- Chez un malade n'ayant jamais saigné mais porteur de varices œsophagiennes de taille au moins moyenne (prévention primaire).
- Chez un malade ayant saigné à cause de l'hypertension portale (varices œsophagiennes, gastriques ou gastropathie congestive) pour réduire le risque de récurrence hémorragique (prévention secondaire).
- Chez un malade saignant activement avant et pendant son hospitalisation.
- En revanche, chez les malades n'ayant pas ou ayant de petites varices œsophagiennes (s'effaçant lors de l'endoscopie), il ne faut pas donner de traitement médicamenteux.

## QUEL MÉDICAMENT PRESCRIRE ?

### ● Bêtabloqueurs non sélectifs

Le propranolol (Avlocardyl®, génériques) et le nadolol (Corgard®) sont indiqués en prévention primaire et secondaire.

Leurs **contre-indications** doivent être respectées : asthme, bronchopathie obstructive, bloc auriculoventriculaire, insuffisance cardiaque. Un électrocardiogramme est systématique, et au moindre doute une échographie cardiaque et des épreuves fonctionnelles respiratoires seront faites. Le

diabète sucré est une contre-indication relative (perte des signes d'alerte de l'hypoglycémie) ainsi que le psoriasis (risque d'aggravation).

Le **traitement** est commencé à faible dose (par exemple, 20 mg de propranolol matin et soir), puis augmenté progressivement pour réduire la fréquence cardiaque de base de 25 %, sans dépasser 160 mg/j. Une fois la tolérance connue à la dose efficace, on peut passer à la forme retard (Avlocardyl® LP 160 mg : 1 comprimé/j).

Le malade doit être prévenu des **effets indésirables** potentiels (outre ceux déjà évoqués, l'asthénie et l'impuissance sont les plus fréquents) et de la nécessité d'une observance parfaite (des hémorragies digestives sont possibles après l'arrêt brutal du traitement). L'ordonnance peut être renouvelée tous les 3-6 mois chez les malades stables ; la surveillance de la tension artérielle et de la fonction rénale doit être attentive, notamment en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child C).

Le **traitement bêtabloqueur** peut être associé au traitement endoscopique des varices œsophagiennes, et cette combinaison pourrait être plus efficace que chacun des deux traitements.

Les bêtabloqueurs ne doivent pas être utilisés en période hémorragique.

### ● Dérivés nitrés retard

Les dérivés nitrés retard, notamment le mononitrate d'isosorbide (Monicor® LP) et la molsidomine (Corvasal®), peuvent abaisser la

pression portale et réduire le risque de récurrence hémorragique ; ils pourraient cependant diminuer la survie. On ne les prescrit (hors autorisation de mise sur le marché) qu'en cas de contre-indication aux bêtabloqueurs, chez les malades jeunes et pendant moins de 2 ans. Ils entraînent souvent céphalées et hypotension.

### ● Terlipressine, somatostatine, octréotide

La terlipressine (Glypressine®), la somatostatine et l'octréotide (Sandostatine®) réduisent le risque de récurrence à court terme après hémorragie due à l'hypertension portale. La terlipressine (formellement contre-indiquée en cas d'insuffisance coronaire, d'artérite et chez les malades âgés) est également indiquée au domicile dans l'attente du transfert médicalisé (1 mg en injection intraveineuse stricte lente), à condition d'une surveillance cardiovasculaire étroite. Elle provoque souvent douleurs abdominales et diarrhée.

## QUELS MÉDICAMENTS NE PAS PRESCRIRE ?

L'**aspirine** et les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** peuvent déclencher une hémorragie digestive et augmentent la rétention sodée chez les malades atteints de cirrhose : ils sont formellement contre-indiqués.

Alexandre Pariente : Ancien interne des hôpitaux de Paris, ancien chef de clinique des hôpitaux de Paris, praticien hospitalier, unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 4, boulevard Hauterive, 64046 Pau cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Pariente. Traitement médicamenteux de l'hypertension portale. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0695, 1998, 1 p

## RÉFÉRENCES

- [1] Calès P. Prise en charge des varices œsophagiennes. *Rev Prat Med Gen* 1997 ; 11 : 17-20