



DCEM2

GASTROLOGIE- ENTEROLOGIE

Enseignants ayant participé à l'élaboration du module d'enseignement

Pr AZZOUZ MM, Pr BAHRI O, Pr BEL HADJ N, Pr Ch. BELKAHIA, Pr BELLIL K,
Pr BEN ABDALLAH H, Pr BEN MAMI N, Pr BOUALI R, Pr BOUBAKER J, Pr BOURAOUI S,
Pr BOUZAYANI, Pr DABBECHÉ R, Pr R. DAGHFOUS, Pr CHEIKH I, Pr DOUGGUI MH, Pr EBDELLI N,
Pr FILALI A, Pr GAMOUDI A, Pr GARGOURI D, Pr GORGI Y, Pr KCHIR N, Pr KHARRAT J,
Pr KLOUZ A, Pr LAKHAL M, Pr M. H. LOUESLATI, Pr NAJJAR T, Pr AG BEN BRAHIM E,
Pr AG BEN FARHAT L, Pr AG BIZID S, Pr AG BOUZAIDI S, Pr AG CHELBI E, Pr AG EL AIDLI S,
Pr AG ELLOUMI H, Pr AG GAIES E, Pr AG JOMNI T, Pr AG MAAMOURI N, Pr AG SAID Y,
Pr AG SERGHINI M, Dr ENNAIFER R, Dr HAMZAOUI L, Dr LAABIDI B, Dr NECHI S, Dr ZEHANI A

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2016-2017

www.fmt.rnu.tn

PLAN

COURS	N° de la page
Le Reflux gastro-œsophagien	P 3
Les Troubles de la motricité œsophagienne	P 14
La Maladie ulcéreuse gastro-duodénale	P 22
Les Gastrites	P 36
Les Lymphomes gastriques primitifs	P 41
La Maladie cœliaque de l'adulte	P 50
Les Diarrhées aiguës de l'adulte	P 57
CAT devant une diarrhée chronique de l'adulte	P 64
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	P 70
Les Troubles fonctionnels intestinaux	P 84
Diagnostic des hépatomégalies	P 91
Diagnostic des ascites	P 95
Le Syndrome d'hypertension portale	P 101
Les Hépatites virales aiguës	P 111
Les Hépatites chroniques	P 121
Les Cirrhoses	P 133
Les Cancers primitifs du foie	P 145
CAT devant un ictère	P 156
La Lithiase biliaire	P 164
Pancréatites chroniques	P 171
Les Gastrites (anatomie-pathologie)	P 181
Les Lymphomes gastriques primitifs (anatomie-pathologie)	P 186
Les Atrophies villositaires (anatomie-pathologie)	P 195
Les entérocolites (anatomie-pathologie)	P 200
Polypes et polyposes intestinales (anatomie-pathologie)	P 208
Les Cirrhoses (anatomie-pathologie)	P 221
Les Tumeurs hépatiques (anatomie-pathologie)	P 224
Imagerie des masses hépatiques (radiologie)	P 231
Aspects virologiques des hépatites (virologie)	P 238
Diagnostic Immunologique des hépatites virales (immunologie)	P 244
Pharmacologie des médicaments de l'ulcère gastro-duodéal	P 251
Médicaments de la sphère digestive haute (pharmacologie)	P 258
Médicaments de la sphère digestive basse (pharmacologie)	P 263

LE REFLUX GASTRO - ŒSOPHAGIEN (RGO)

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

- 1- Définition et physiopathologie du syndrome de RGO
- 2- principaux signes fonctionnels du RGO
- 3- les manifestations cliniques atypiques du RGO
- 4- les moyens diagnostiques du RGO
- 5- les principales complications du RGO
- 6- stratégie diagnostique devant un RGO
- 7- les principales modalités et indications thérapeutiques du RGO

Connaissances préalables requises

- 1- Anatomie de la région oesogastrique
- 2- Physiologie digestive : Motricité œsophagienne normale.
- 3- Sémiologie fonctionnelle digestive

1- INTRODUCTION – DÉFINITION (OBJECTIF N° 1)

- Le RGO se définit comme le passage intermittent ou permanent du contenu de l'estomac vers l'œsophage
- Il s'agit d'un phénomène physiologique bref qui devient pathologique lorsque la fréquence et la durée des épisodes de reflux augmentent induisant alors des symptômes ou des lésions endoscopiques de la muqueuse œsophagienne liées à l'agression par le matériel de reflux qu'il soit acide ou biliaire.
- Le syndrome de RGO peut se manifester, soit par des signes fonctionnels hautement évocateurs (pyrosis), soit par des signes cliniques atypiques évoquant des pathologies cardiaques, respiratoires ou ORL.
- La physiopathologie est essentiellement liée aux troubles de la continence cardiale et surtout à l'incompétence du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO).
- C'est une affection très fréquente qui touche 5 à 10 % de la population adulte avec un retentissement fonctionnel très variable.
- Son diagnostic est essentiellement clinique, l'apport de la pH-métrie des 24 h est essentiel pour le diagnostic des cas avec manifestations atypiques.
- Le traitement médical a permis grâce à l'apport des anti-sécrétoires puissants type IPP de réduire nettement le recours à la chirurgie.

2- RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE SUR LA CONTINENCE CARDIALE

- La région cardio-tubérositaire est la seule région de l'organisme située entre 2 cavités où règne une pression différente :
 - une pression thoracique négative
 - une pression abdominale positive

Cette différence de pression a notamment tendance à faire refluer le contenu gastrique dans l'œsophage ; pour prévenir un tel reflux, la région hiatale dispose de 2 moyens de continence :

- **des moyens physiologiques** qui constituent une barrière anti-reflux.
- **des moyens anatomiques**

2.1 - LES MOYENS PHYSIOLOGIQUES :

a. LE SIO : Sphincter inférieur de l'œsophage (fig 1)

C'est la principale barrière anti-reflux, il s'agit d'une zone d'hyper pression localisée par la manométrie, sans réalité anatomique, c'est une zone fonctionnelle qui a toutes les propriétés d'un sphincter, elle mesure 4 cm de hauteur. La pression de repos du SIO varie de 15 à 30 mm Hg. Le SIO est susceptible de se relâcher à la déglutition, à la distension œsophagienne ou après stimulation vagale, il est influencé par différents stimuli hormonaux, pharmacologiques, et mécaniques.

Les facteurs influençant la pression du SIO :

Fig.1 : Le sphincter œsophagien inférieur

b. Les facteurs renforçant la pression du SIO (SIO+) :

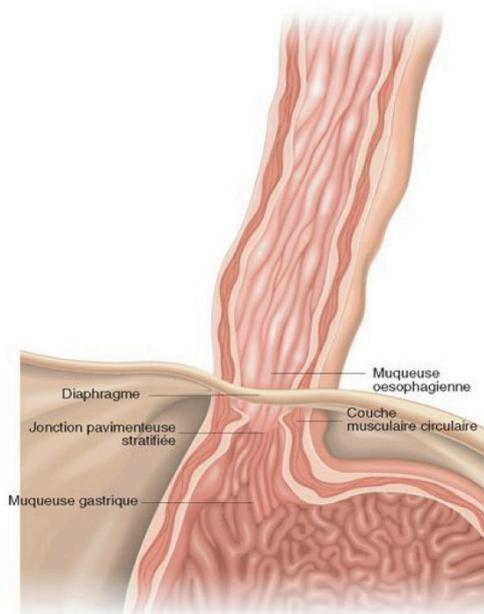
- Le métopropramide
- le cisapride
- le domperidone

c. Les facteurs inhibant la pression du SIO (SIO-) :

- l'hyper pression abdominale
- le tabac
- le café
- le chocolat et les graisses
- la théophylline
- les anticholinergiques
- les dérivés nitrés
- les inhibiteurs calciques
- les oestrogénostatifs

d. La clairance œsophagienne :

Est représentée par le péristaltisme œsophagien et la déglutition de la salive qui permettent le nettoyage de l'œsophage; la clairance œsophagienne est la capacité de nettoyage de l'œsophage, donc de vidanger son contenu dans la cavité gastrique.



Copyright © 2007 XL Sistemas S.A.

2.2 - LES MOYENS ANATOMIQUES :

Ils sont constitués par les moyens de fixation de l'œsophage abdominal au niveau de la région cardio-tubérositaire :

- La membrane phrénico-œsophagienne
- le méso-œsophage
- le ligament gastro-phrénique
- la valvule de Gubarov
- l'angle de HIS

Ce sont les moyens d'attache et de fixation de la région cardio-tubérositaire.

3- PHYSIOPATHOLOGIE DU RGO (OBJECTIF N° 1, FIGURES 2-7)

La pathogénie du RGO est multifactorielle et associe de façon variable différents éléments :

- l'insuffisance de la barrière anti-reflux et particulièrement **l'insuffisance du SIO**
- l'évacuation inefficace du matériel de reflux présent dans l'œsophage c'est-à-dire **l'altération de la clairance œsophagienne**
- Le caractère agressif du reflux et **l'atteinte de la résistance de la muqueuse œsophagienne**
- Autres facteurs notamment **les troubles de la vidange gastrique**

a- L'insuffisance du sphincter inférieur de l'œsophage

L'atteinte du SIO représente l'anomalie fondamentale au cours du RGO, il s'agit :

- soit de relaxations inappropriées non liées à des déglutitions ou répétitives après déglutitions (65%)
- soit hypotonie constante du SIO (1-2 %).

Cas particuliers :

- la hernie hiatale : situation où le SIO est dans un environnement de pression négative et provoque son insuffisance ou aggrave son insuffisance (toutes les HH ne donnent pas nécessairement un RGO)
- la grossesse.
- l'obésité.

b- L'atteinte de la clairance œsophagienne :

Au cours d'un épisode de RGO, il est important que le matériel de reflux soit évacué rapidement; en effet c'est surtout l'augmentation de la durée de contact ou d'exposition de la muqueuse œsophagienne à l'acide qui est déterminante et conditionne le développement d'une atteinte du péristaltisme œsophagien.

c- L'atteinte de la résistance de la muqueuse œsophagienne :

La résistance de la barrière muqueuse constitue un facteur important dans le développement ou non d'une œsophagite.

d- Les troubles de la vidange gastrique :

L'existence d'un trouble de la vidange gastrique au cours du RGO est controversée; pour certains le retard à la vidange gastrique favoriserait le RGO par l'augmentation de la pression gastrique et donc la pression intra-abdominale.

4- ÉTUDE CLINIQUE : (OBJECTIF N 2)

Syndrome de RGO typique non compliqué chez un adulte jeune :

4.1- SYMPTOMATOLOGIE FONCTIONNELLE :

Le diagnostic du syndrome de RGO dans ce cas de figure est aisé, il est essentiellement clinique, basé sur l'interrogatoire qui va rechercher :

- a- **La brûlure rétro sternale & pyrosis** : c'est le maître symptôme pathognomonique du RGO; le pyrosis se définit comme une sensation de brûlure ascendante rétro sternale jusqu'à la gorge qui s'accompagne d'une régurgitation d'un liquide acide et chaud; c'est un signe très fréquent (68%) calmé par l'ingestion d'antiacides.
- b- **Les régurgitations** : signe fréquent (60%) elles sont isolées ou associées au pyrosis; elles sont constituées de liquide acide ou plus rarement de régurgitations alimentaires, elles sont spontanées, non déclenchées par l'effort et sans vomissements associés.

Fait important tous les symptômes sont majorés ou déclenchés par l'ante flexion ou le décubitus : c'est le syndrome postural.

L'interrogatoire recherchera les circonstances déclenchantes :

- l'effort physique
- le décubitus
- la prise de certains aliments : alcool, graisse, alimentation liquidienne (boisson, chocolat, ou des prises médicamenteuses et le tabac.

4.2- L'EXAMEN PHYSIQUE :

Est le plus souvent négatif dans cette forme, mais il recherchera des facteurs d'hyper pression abdominale : une obésité, une hernie et/ou éventration, une grosse prostate.

Au terme de ces premiers éléments nous sommes en face d'un patient qui présente un syndrome de RGO typique et évident il n'y a pas lieu de faire d'investigations pour confirmer le RGO, mais avant d'instituer un traitement, il faudrait réaliser un bilan de retentissement lésionnel et rechercher des facteurs prédisposant.

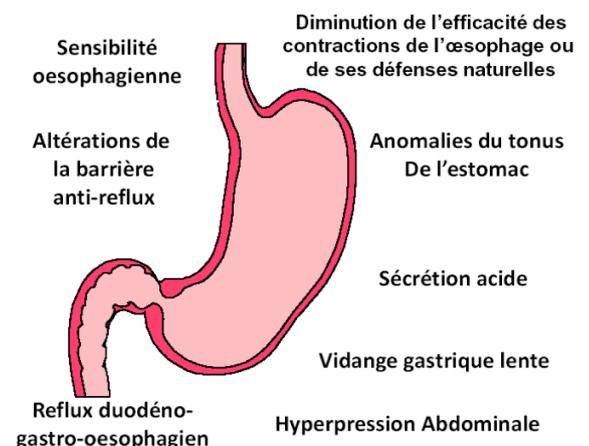
4.3- LES LÉSIONS ASSOCIÉES : La fibroscopie recherchera :

- une lésion suspecte du bas œsophage ou de la région cardio-tubérositaire
- un ulcère duodénal ou gastrique associé à une autre lésion.

4.4- BILAN PRE THERAPEUTIQUE : Il recherchera des facteurs favorisant le RGO :

- une hyper pression abdominale par obésité, port de gaine, hernie ombilicale

Fig.2 : La physiopathologie du RGO est multifactorielle



5- LES FORMES CLINIQUES : (OBJECTIF N 3)

5.1- LES FORMES ATYPIQUES :

a- les formes digestives atypiques :

- **les épigastralgies** : sous forme de douleurs rétroxyphoïdiennes localisées, elles peuvent être isolées, sans pyrosis ni régurgitation, le plus souvent post-prandiales ou au décours d'un effort.
- **Hoquet, éructations, fétidité de l'haleine**

b- les formes extradiigestives du RGO :

b.1 Les manifestations respiratoires du RGO :

Un syndrome de RGO doit être évoqué devant les circonstances suivantes :

- **L'asthme** : en l'absence d'étiologie il s'agit d'asthmes sévères, peu sensibles ou rebelles aux traitements habituels, qui s'aggravent sans raison évidente en l'absence de facteurs déclenchants classiques, précédés par des accès de toux quinteuses en position rétro sternale. Le RGO constitue probablement un cofacteur pathogénique chez les asthmatiques présentant une hypersensibilité et une hyperréactivité bronchique.
 - **Toux persistante chronique** : peut constituer la seule manifestation clinique d'un RGO elle est souvent nocturne, quinteuse.
 - **Broncho-pneumopathies aiguës** : isolées ou récidivantes ont été rattachées au RGO, notamment les pneumopathies récidivantes à droite qui disparaissent après traitement chirurgical du RGO
 - **Les broncho-pneumopathies chroniques**
 - DDB
 - bronchites chroniques
 - fibroses pulmonaires
- ont été rattachées au RGO dans 50 - 65 % des cas devant un bilan étiologique négatif.

b.2 Les manifestations ORL du RGO :

Sont de 3 types :

- **Les manifestations pharyngées** : il peut s'agir de :
 - paresthésies pharyngées à type de brûlures pharyngées, de boule dans la gorge, de type unilatéral évocatrices du diagnostic
 - fausses angines à répétitions résistantes à plusieurs cures plus ou moins prolongées d'ATB. L'examen des amygdales montre une congestion postérieure du pharynx (évocatrice).
- **Les manifestations laryngées** : à type de :
 - dysphonie : essentiellement, avec à l'examen une congestion de la commissure postérieure du larynx, témoin d'une laryngite peptique.
 - laryngites à répétition ou à rechute
- **les manifestations sinusiennes** à type de sinusite chronique avec bilan allergologique négatif.

b.3 Les manifestations pseudo-cardiaques du RGO (DTPA) :

elles sont dominées essentiellement par les douleurs thoraciques pseudo-angineuses avec coronarographie normale. La corrélation entre douleurs thoraciques et RGO est observée dans 50 % des cas. Le diagnostic est parfois difficile surtout que l'association I. Coronarienne/RGO est fréquente. De toute façon en l'absence d'I. Coronarienne la pH-métrie avec marqueurs d'évènement couplée si possible à une manométrie des 24 h permet d'avoir une certitude diagnostique.

b.4 Les manifestations stomatologiques :

Aphtes buccaux à répétitions, érosions de l'email dentaire

c- Les éléments du diagnostic du RGO atypique :

(objectif n 4) font appel à :

c.1- Fibroscopie OGD :

Intérêt de la fibroscopie : est triple

- rechercher les signes indirects du RGO : **l'œsophagite**. La fibroscopie recherchera des lésions inflammatoires et/ou ulcérées du bas œsophage qui définissent l'œsophagite, leur découverte affirme et signe le RGO ; à noter que la présence et la sévérité de l'œsophagite sont des facteurs prédictifs de la réponse au traitement.
- rechercher une cause favorisante du RGO : H. Hiatale, béance cardiale
- rechercher une autre lésion associée OGD, ulcère, gastrite.

Fig.3

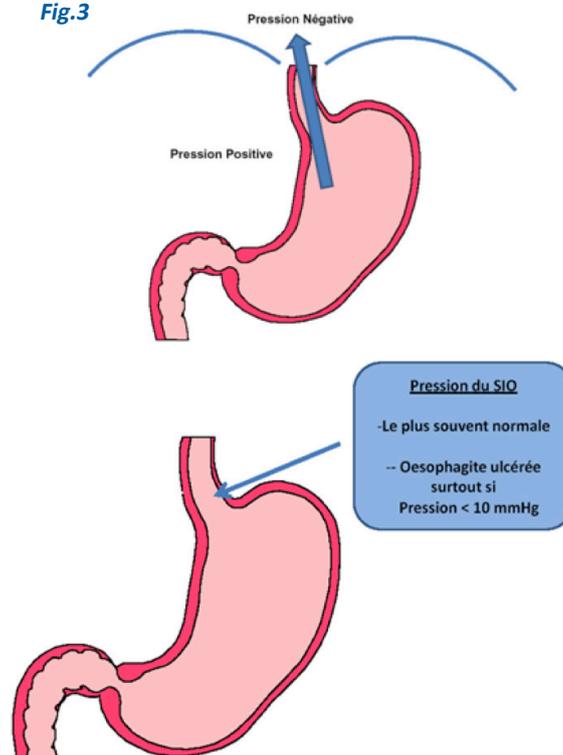
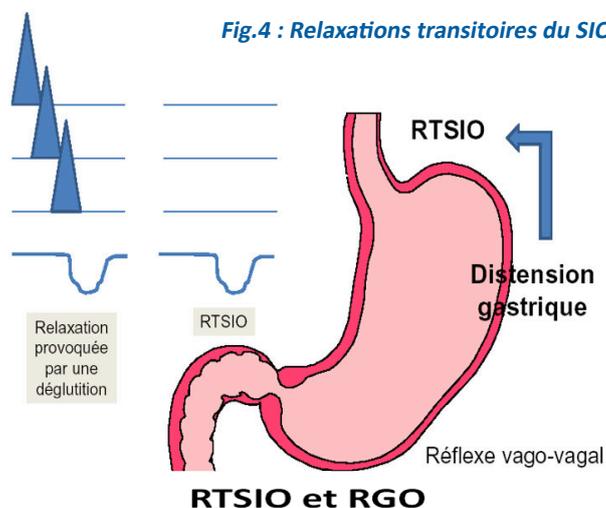
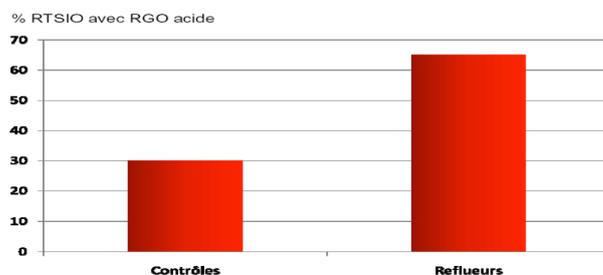


Fig.4 : Relaxations transitoires du SIO



RTSIO et RGO



c.2- La pH métrie : c'est la **méthode de référence** pour le diagnostic du syndrome de RGO.

- **But** : c'est d'enregistrer les épisodes de RGO sur une durée de 24 h.

Indications de la pH-métrie des 24 h

- indiquée surtout dans les formes atypiques du syndrome de RGO (respiratoires, ORL ou cardiaque)

- **Méthode** : la recherche du RGO par mesure du pH œsophagien se fait par l'intermédiaire d'une électrode en verre ou en antimoine introduite dans l'œsophage et fixée à 5 cm au-dessus du SIO, elle est reliée à un boîtier enregistreur muni de marqueurs d'évènements, l'enregistrement de pHmétrie peut se faire :

- Chez un patient hospitalisé

- En ambulatoire pour reproduire la vie normale du sujet.

Grâce à un logiciel l'enregistrement permet de déterminer plusieurs variables :

- le nombre d'épisodes de reflux acide
- le pourcentage de temps passé au-dessous de pH4.
- la durée de l'épisode le plus long
- le nombre d'épisode de reflux sup. à 5mn

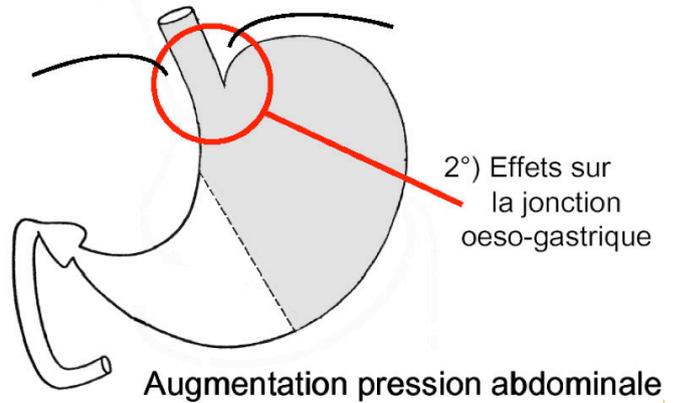
L'interprétation des événements est calculée au vu d'un score selon la technique de De Meester et selon le score de Kaye qui permettent de préjuger de l'existence ou non du RGO pathologique

- L'étude de l'index des événements permet de rattacher les symptômes au RGO avec une corrélation positive : c'est l'index des symptômes, il exprime le pourcentage des épisodes symptomatiques associés à un RGO, il est ainsi appelé l'indice de spécificité
- **Indice de spécificité IS** = nombre total des symptômes associés au RGO/nombre total de symptômes. Si **IS > 75 %** la corrélation est presque certaine entre les symptômes et les épisodes de RGO.

c-3 L'échographie : est utilisée essentiellement en pédiatrie elle permet de faire le diagnostic du RGO chez le nourrisson et les enfants de 1er âge, mais avec une sensibilité et spécificité médiocre

c-4 Le test thérapeutique : consiste à prescrire un IPP à simple ou double dose pendant 15 jours et d'évaluer la réponse clinique : la disparition des symptômes extra digestifs sous IPP permet de rattacher ces symptômes au RGO

Fig.5: Par quels mécanismes le surpoids favorise-t-il le RGO ?



5.2 - LES FORMES SELON LE TERRAIN :

a- La forme de l'enfant :

- Elle se manifeste soit dès les premières semaines après la naissance par des vomissements répétés et fréquents et régurgitations alimentaires après la tétée soit par une cassure de la courbe de croissance après les premiers mois
- Soit chez l'enfant en bas âge sous forme de broncho-pneumopathies aiguës récidivantes à répétition, de toux nocturne ou de bronchite asthmatiforme.
- Le diagnostic positif est porté par la pHmétrie des 24 h ou à défaut par l'échographie.

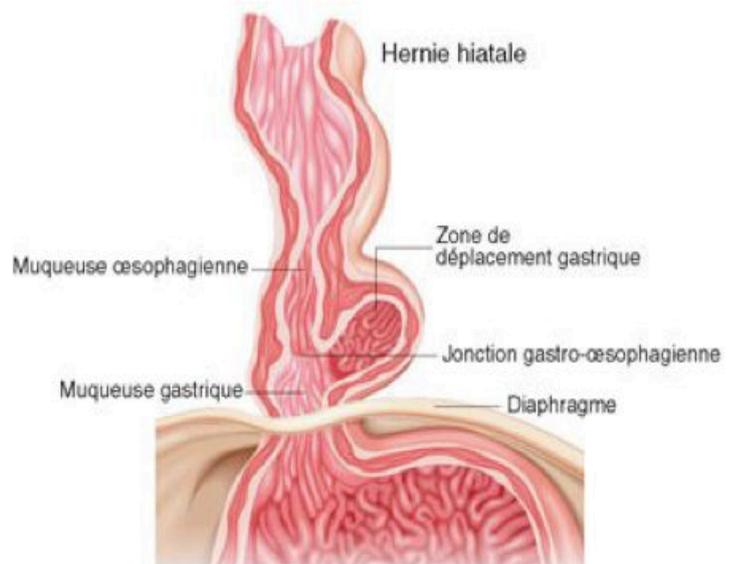
b- La forme de la femme enceinte :

La grossesse agit par des sécrétions hormonales en diminuant la pression du SIO; si déjà la parturiente possède un SIO incompetent, la grossesse va l'aggraver en aboutissant à un syndrome de reflux parfois invalidant (vomissements +++).

c- La forme du sujet âgé :

Le RGO est volontiers compliqué avec œsophagite sévère (stade III - IV parfois même au stade d'endobrachyoesophage) ; la prévalence des œsophagites sévères est plus fréquente chez le sujet âgé en raison d'une diminution de la sensibilité de l'œsophage au RGO, mais aussi en raison d'une diminution de la clairance œsophagienne.

Fig 6 : Différents types anatomiques de Hernie Hiatale
Hernie hiatale/Reflux gastro-œsophagien



Copyright © 2007 XL Sistemas S.A.

5.3- FORMES CLINIQUES PARTICULIÈRES :

a- L'œsophage acido-sensible

Les L'œsophage acido-sensible se définit par l'association de 2 critères :

- Une exposition acide normale de l'œsophage
- une association temporelle significative entre la survenue des symptômes et les épisodes de reflux

Cette définition impose deux conditions : la réalisation d'une pHmétrie œsophagienne et la survenue de symptôme durant la pH métrie

b- Le reflux Non acide (figures7, 8)

1 à 30 % des malades résistent aux IPP ce qui suppose que d'autres composants que l'acide interviennent notamment la bile et les sécrétions pancréatiques et après gastrectomie totale ce qui confirme l'existence de reflux non acide. Celui-ci est actuellement bien confirmé par la technique d'enregistrement couplant impédancemétrie-pH-métrie.

Fig.7 : Le couplage impédancemètre - pHmétrie détecte les reflux non acides

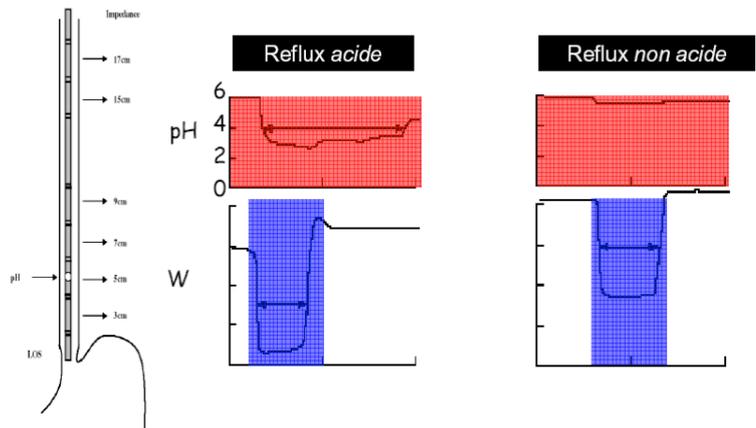
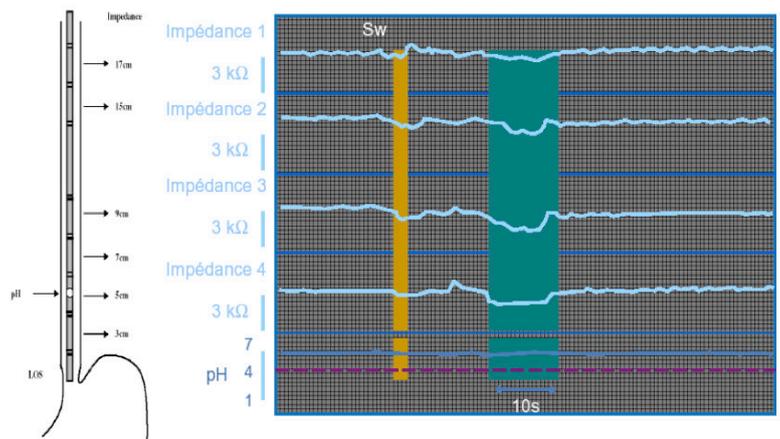


Fig.8 : Impédancemètre œsophagien : Identification des reflux non acides



6 - ÉVOLUTION – COMPLICATIONS (OBJECTIF N 5)

6.1- EVOLUTION SPONTANÉE :

Le syndrome de RGO peut rester assez longtemps pauci symptomatique et donc assez bien toléré ; parfois l'évolution est émaillée de complications.

6.2 - LES COMPLICATIONS :

a- L'œsophagite peptique :

- Sa présence au niveau du tiers inférieur de l'œsophage signe le RGO ; cependant son absence n'élimine pas le RGO.
- Sa fréquence est variable ; quand l'indication de la fibroscopie est motivée par le RGO, l'œsophagite est retrouvée dans 30 à 40 % des cas.
- Plus des 3/4 des œsophagites sont à des stades I ou II
- Le tableau clinique de l'œsophagite peptique est marqué par les symptômes du RGO/pyrosis -régurgitations, brûlures rétrosternales par foi dysphagie
- Le diagnostic positif de l'œsophagite peptique est porté uniquement par la fibroscopie œsogastroduodénale qui permet de classer l'œsophagite en différents stades

Classification des œsophagites peptiques :

Classification de SAVARY MILLER : c'est le système de gradation le plus répandu des lésions endoscopiques induites par le RGO. Cette classification ayant été établie avant l'ère des IPP et donc moins bien adaptée à l'épidémiologie actuelle de l'œsophagite. Elle distingue 4 grades :

- grade 1 : érosions uniques ou multiples et isolées non confluentes longitudinales
- grade 2 : érosions multiples confluentes non irconférentielles
- grade 3 : érosions circonférentielles
- grade 4 : ulcère, sténose, endobrachy-œsophage.

Classification de LOS ANGELES (1994) : La lésion principale d'œsophagite est appelée « mucosal break » c'est une zone d'érythème ou d'érosion se démarquant de la muqueuse environnante et remplace les termes d'ulcérations :

- grade A : un ou plusieurs mucosal break < à 5 mm
- grade B : au moins 1 mucosal break > à 5 mm sans continuité entre le sommet des plis
- grade C : au moins un mucosal break se prolongeant en continuité entre les plis et non circonférentiel
- grade D : mucosal break circonférentiel

b- La sténose peptique de l'œsophage :

- C'est une des principales complications de l'œsophagite par reflux (prévalence : 2%)
- C'est une complication tardive du reflux après plusieurs années d'évolution, elle est inaugurale dans 20% des cas
- Elle est volontiers l'apanage du sujet âgé > 60 ans
- Sa symptomatologie est dominée par la dysphagie (80 -100% des cas)
- Son diagnostic se fait, bien sûr par la fibroscopie OGD avec. Biopsies systématiques pour éliminer la dégénérescence.

c- L'Endobrachyoesophage :

- définition : c'est le remplacement cicatriciel de la muqueuse malpighienne par une muqueuse de type cylindrique, en position ectopique de l'œsophage distal
- la lésion endoscopique d'EBO correspond à une muqueuse de type cylindrique, l'EBO constitue un état pré néoplasique ++, des biopsies systématiques à la recherche de dysplasie sévère ou carcinome in situ sont nécessaires.

Donc une surveillance régulière endoscopique d'un EBO avec Biopsies est systématique.

7 - STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE DU RGO : (OBJECTIF N 6)

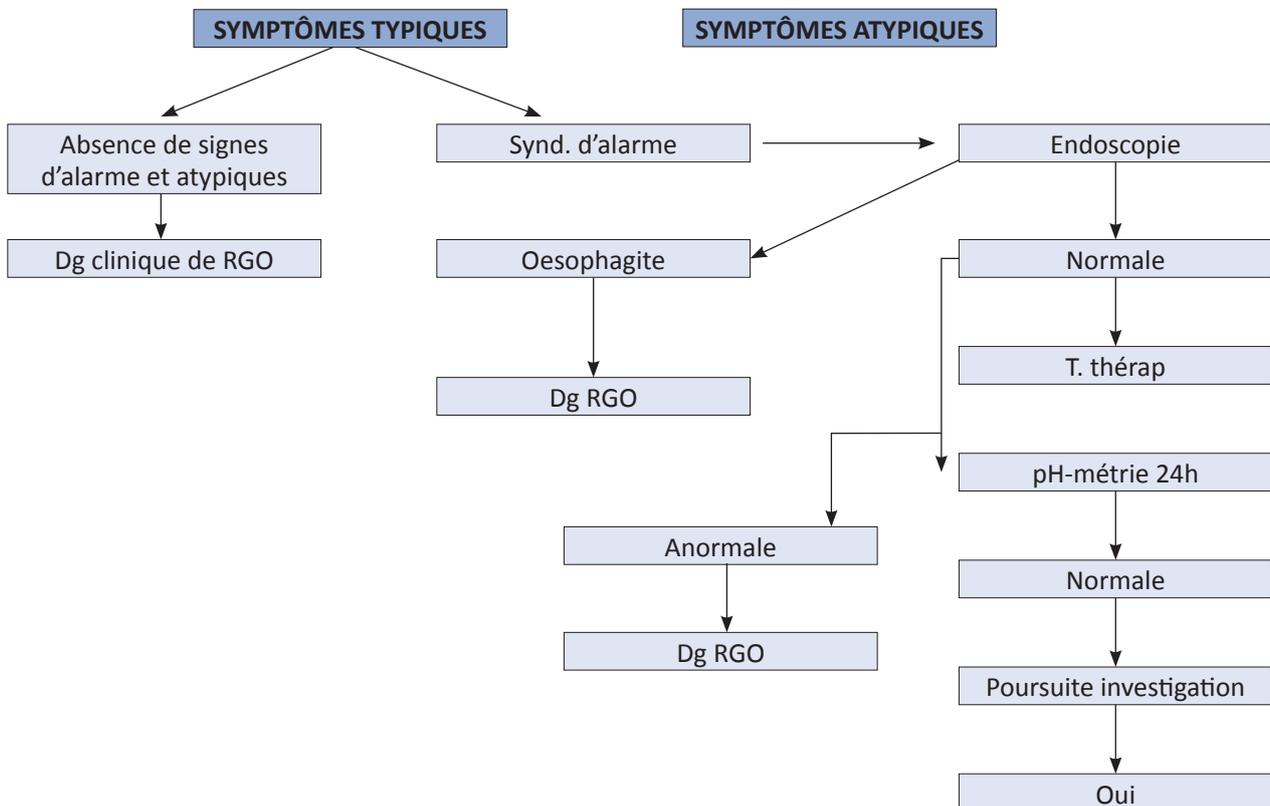
En l'absence d'étude prospective permettant de valider une attitude précise le choix de la stratégie diagnostique à adopter chez un sujet donné repose essentiellement sur les signes cliniques révélateurs (typiques ou atypiques) et l'évaluation de l'ensemble du contexte médical. Schématiquement 3 situations cliniques sont individualisées :

a. Symptômes typiques du RGO sans signes d'alarme chez un sujet < 50 ans : un traitement médical prescrit d'emblée sans recours systématique à des explorations complémentaires

b. Symptômes typiques de RGO, mais avec des symptômes d'alarme : (amaigrissement, anémie, dysphagie, hémorragie) ou avec âge > 50 ans : une endoscopie digestive haute est systématique, la résistance au traitement médical ou la récurrence rapide des symptômes après arrêt du traitement imposent une FOGD.

c. Symptômes atypiques digestifs ou extradiigestifs : endoscopie digestive haute en 1^{ère} intention : si pas d'œsophagite faire une pH-métrie des 24 h.

Stratégie de la prise en charge diagnostique du RGO



8 - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

8.1 - AU STADE D'ŒSOPHAGITE, ON ÉLIMINERA AINSI :

a. L'œsophagite caustique :

Devant les ATCD d'accidents d'ingestion volontaire ou involontaire de caustiques ; les biopsies seront systématiques (état pré néoplasique)

b. L'œsophagite Mycotique :

Est évoquée devant l'aspect de fausse membrane blanchâtre translucide, le terrain immunodéprimé

8.2 - DEVANT UNE STÉNOSE :

- les biopsies sont systématiques (dégénérescence ++)
- les dilatations par bougies son parfois nécessaires pour faire des biopsies multiples (dégénérescence)

8.3. L'ŒSOPHAGITE SPÉCIFIQUE :

- **Lésions sidéennes** : terrain spécifique dues à une coinfection par le CMV elles se traduisent par des ulcérations étendues, délabrantes, parfois nécrotiques
- **Maladie de Crohn** : les lésions ulcérées sont discontinues, ou associées avec d'autres localisations digestives (GD ou iléo-coliques)

Les lésions iatrogènes médicamenteuses dues aux AINS, KCL... donnent des ulcérations suspendues respectant le bas œsophage.

9 - TRAITEMENT : (OBJECTIF N 7)

9.1- OBJECTIFS DU TRAITEMENT DU RGO : sont

- Le soulagement des symptômes** : en sachant que les IPP sont les plus efficaces et agissent le plus rapidement et que par ailleurs les symptômes typiques du RGO répondent habituellement plus rapidement au traitement que les signes atypiques du RGO.
- La guérison ou l'amélioration des lésions** : puisque la cicatrisation des lésions œsophagiennes est un but important du traitement médical susceptible d'améliorer l'évolution de la maladie à long terme.
- La prévention des récidives** : or cet objectif n'est pas souvent atteint sauf par un geste chirurgical anti reflux ou par un traitement médical au long cours.
- La Prévention des complications**/les hémorragies, les sténoses peptiques et l'endobrachyoesophage.

9.2- LES MOYENS :

9.2.1 - Règles hygiénodiététiques :

- arrêt tabac - alcool
- surélévation de la tête du lit (éviter le décubitus dorsal) éviter les repas gras, l'ingestion de liquide et les boissons surtout le soir
- diminuer les excès pondéral
- éviter les moyens de compression abdominale (gaine, ceinture trop serrées)

9.2.2 - Les médicaments :

- les antiacides protecteurs de la muqueuse
- les protecteurs de la muqueuse œsophagienne
 - GAVISCON, Le Sucralfate (ULCAR)
- les Prokinétiques : diminuent la pression du SIO et augmentent la vidange gastrique
 - Metoclopramide (priméran) : effets secondaires neurologiques++ troubles du comportement
 - Cisapride (Prepulsid)
 - Domperidone (Motilium)
- Les antiseptoires,
 - les anti-H2 ou antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine
 - Ranitidine (Zantac *) 300 mg/j
 - Famotidine (Pepdine *, Famodine*) 40 mg/j
 - les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)

- Oméprazole Mopral* 20mg - 10 mg
- Lanzoprazole Lanzor * 30 mg - 15 mg
- Pantoprazole Inipomp 40mg
- Esomeprazole Innexium 40 mg, Innexium 20 mg

9.2. 3- Traitement instrumental :

Dilatation par les bougies de Savary de diamètre croissant de 5 à 18 mm, permettant une dilatation de la sténose en progressivement le diamètre des bougies utilisées.

Le nombre et la fréquence des séances de dilatation sont adaptés en fonction de la tolérance et du degré de la sténose.

Résultats : bons à court terme dans 75 - 85 % des cas.

9.2.4 Traitement chirurgical : (figure9)

a-Principe : c'est d'agir au niveau de la région cardiaque qui est incontinente pour réaliser un geste anti-reflux permettant d'améliorer la continence cardiaque.

- Avant l'intervention il est nécessaire de faire une manométrie œsophagienne (éliminer un trouble moteur l'œsophage/sclérodémie) ainsi qu'une pH-métrie quand la fibroscopie est normale.

b-Plusieurs techniques

b-1 Soit fundoplicatures complètes ou intervention de Nissen : consiste à réaliser un manchonnage de l'œsophage sur 360 ° sur une hauteur de 4 - 6 cm au moyen de la grosse tubérosité gastrique

- Résultats : très bon dans 85 -95 % sur le syndrome de RGO
- Mortalité < 1%
- complication post opératoire :
 - syndrome post fundo-plicature : dysphagie ou impossibilité d'éructer si la FP est très serrée
 - Migration intra thoracique de la FPC : c'est le Slipped Nissen ou migration vers le bas de la FPC avec récurrence du syndrome de RGO

b-2 Soit Fundoplicature partielle ou hemivalve Postérieure :

- **Principe :** même chose que le FPT consiste à faire un manchonnage sur seulement 180 ° en laissant une partie de l'œsophage distal libre.
- **Avantage :** morbidité et effets secondaires faibles.

2 techniques :

- **Hémi- valve postérieure :** intervention de Toupet Boutelier (manchonnage de la face postérieure de l'œsophage et pilier droit du diaphragme)

Résultats : très bon sur le RGO

- **Hémi- valve antérieure :** intervention de manchonnage des 2/3 antérieur de l'œsophage sur 180 °, utilisée surtout par les Anglo-Saxons.

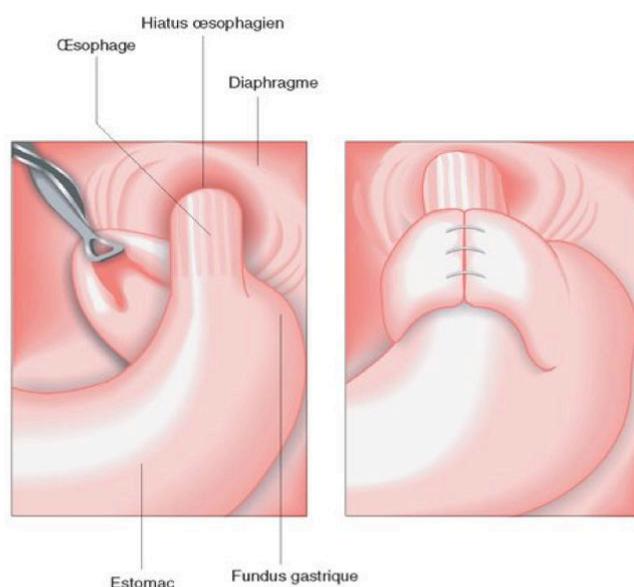
- La diversion duodénale totale (DDT) associe une VT + antrectomie + anastomose gastro-jéjunale sur une anse longue de 60 - 70 cm

Le principe : n'est pas un montage antireflux, mais assure la vacuité permanente du moignon gastrique de tout contenu acide ou biliaire

Résultats : excellent sur le RGO au prise d'une intervention mutilante

Indication : réservée aux échecs des interventions antireflux classiques et au reflux alcalin post gastrectomie

Fig.9: Reflux gastro-oesophagien. Traitement chirurgical



Copyright © 2007 XL Sistemas S.A.

9.3 - INDICATIONS :

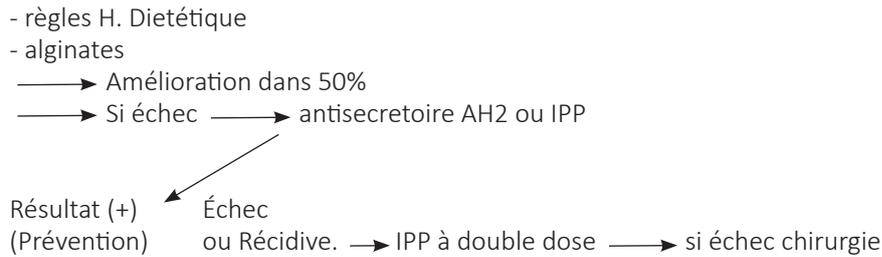
2 attitudes thérapeutiques peuvent être préconisées :

- La stratégie du « STEP UP » qui consiste à engager progressivement les moyens et à ne recourir aux IPP que dans certaines formes ou après échec des autres moyens de traitement
- La stratégie du « STEP DOWN » qui s'appuie sur la rapidité et la qualité de la réponse thérapeutique aux IPP utilisés d'emblée.

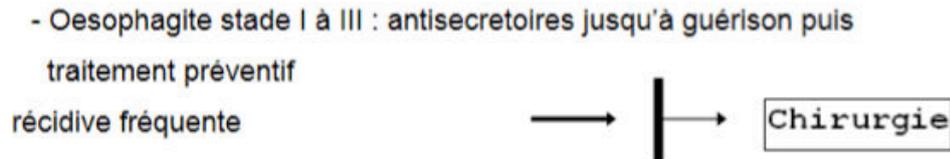
Le choix d'un IPP se base sur certains critères de sélection :

- délai d'action court
- puissance inhibitrice maximale
- durée d'action prolongée
- sécurité d'emploi et tolérance
- faible risque d'interférences médicamenteuses.

a- RGO non compliqué,

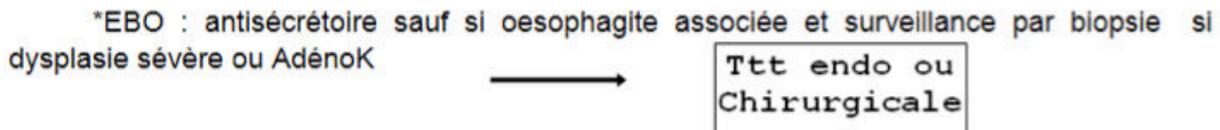
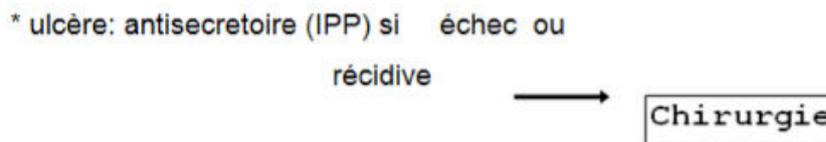


b- RGO compliqué d'œsophagite,



- Oesophagite stade IV

*Sténose : dilatation + antisecretoires



10 - CONCLUSION

- Le RGO est caractérisé par la richesse de la symptomatologie clinique en particulier les manifestations atypiques.
- L'apport de la pH-métrie et de la manométrie ont été considérables dans la compréhension du mécanisme physiopathologique, mais surtout dans la stratégie diagnostique et l'attitude thérapeutique à envisager.
- Enfin l'arsenal thérapeutique riche et varié grâce notamment aux IPP a permis de maîtriser davantage le RGO et de réduire le recours à la chirurgie.

QUESTIONS D'ÉVALUATION

1- Quel(s) signe(s) fonctionnel(s) évoquent le reflux gastro-œsophagien ?

- A/un pyrosis
 - B/des régurgitations postprandiales
 - C/une douleur rétro sternale
 - D/une toux nocturne
 - E/une douleur périodique et rythmée
-

2- Quel(s) est ou sont le(s) mécanisme(s) étiopathogénique (s) du reflux gastro-œsophagien ?

- A/une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage
 - B/un apéristaltisme de l'œsophage
 - C/des relaxations inappropriées de l'œsophage
 - D/une anomalie ou trouble de la clairance œsophagienne
 - E/un trouble de la vidange gastrique
-

3- Parmi les méthodes d'explorations fonctionnelles suivantes quelle celle qui est la plus performante pour le diagnostic du reflux gastro-œsophagien

- A/la pHmétrie des 24 h
 - B/la fibroscopie œsogastrique
 - C/la manométrie œsophagienne
 - D/la scintigraphie œsophagienne
 - E/la transit baryté de l'œsophage
-

4- L'œsophage acido-sensible est caractérisé par :

- A/une exposition acide de l'œsophage normale
 - B/une association fréquente entre les symptômes et les épisodes de RGO
 - C/une hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage à la manométrie œsophagienne
 - D/une diminution de la sensibilité œsophagienne
 - E/une amélioration des symptômes après traitement anti-sécrétoire
-

Question n° 1 : A-B-C-D
Question n° 2 : A-C-D-E
Question n° 3 : A
Question n° 4 : A-B-E

RÉPONSE

LES TROUBLES MOTEURS DE L'ŒSOPHAGE

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

- 1- Connaître la classification des troubles moteurs œsophagiens
- 2- Définir l'achalasia
- 3- Expliquer les mécanismes physiopathologiques de l'achalasia
- 4- Établir le diagnostic positif de l'achalasia sur des données cliniques et manométriques
- 5- Reconnaître les complications de l'achalasia et leurs moyens diagnostiques
- 6- Identifier les formes particulières de l'achalasia
- 7- Établir le diagnostic positif des autres troubles moteurs œsophagiens sur des données cliniques et manométriques
- 8- Proposer une stratégie de prise en charge face à un malade atteint d'une achalasia

Connaissances préalables requises

- 1- Physiologie digestive : Motricité œsophagienne normale
- 2- Sémiologie fonctionnelle digestive

INTRODUCTION

Les troubles moteurs œsophagiens (TMO) constituent un groupe hétérogène de pathologies qui touchent la motricité de l'œsophage. Il s'agit de pathologies rares qui peuvent être primitives ou secondaires (tableau 1). Elles se manifestent cliniquement par une dysphagie et/ou par des douleurs thoraciques. Le bilan initial comporte une Fibroscopie œsogastro-duodénale et en cas de douleurs thoraciques, un bilan cardiaque. Le diagnostic positif repose sur la manométrie œsophagienne, examen fonctionnel de la motricité œsophagienne qui permettra d'identifier la nature du trouble moteur. Le traitement reste limité en l'absence de prokinétiques. L'achalasia, encore appelée mégaœsophage idiopathique, constitue le trouble moteur primitif de l'œsophage le mieux caractérisé. Elle sera abordée de façon détaillée dans ce cours, à côté des autres TMO primitifs et secondaires.

TABLEAU 1 : Classification des troubles moteurs œsophagiens

TMO primitifs	TMO secondaires
Achalasia	Sclérodermie, Dermatopolymyosite
Maladie des spasmes diffus de l'œsophage	Dystrophie musculaire
Œsophage casse-noisette	Diabète, Sclérose en plaques
Hypertonie essentielle du sphincter inférieur de l'œsophage	Maladie de Chagas
	Pseudo-achalasia ou achalasia secondaire

ACHALASIE

1- DEFINITION-INTRODUCTION

L'achalasia, ou mégaœsophage idiopathique est un trouble moteur primitif de l'œsophage, caractérisé par l'absence de péristaltisme normal au niveau du corps œsophagien après la déglutition associée à un défaut de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO). Elle est due à la perte des plexus nerveux inhibiteurs au niveau œsophagien.

L'achalasia est définie sur des critères manométriques. Il s'agit de la présence :

- D'un apéristaltisme œsophagien
- D'un défaut de relaxation du SIO
- D'une hypertonie du SIO (critère inconstant)

Il s'agit d'une affection rare, d'étiologie inconnue, bénigne, mais qui peut retentir sur l'état nutritionnel si le diagnostic est tardif et qui peut exposer à des complications parfois graves. Des progrès ont été accomplis ces dernières années surtout dans la meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie, la standardisation des moyens diagnostiques et l'amélioration des techniques du traitement endoscopique et chirurgical.

2- ÉPIDÉMIOLOGIE

Il s'agit d'une maladie rare. Son incidence est estimée à 0.8/100.000 habitant/an. Elle touche les 2 sexes de façon équivalente; et toutes les tranches d'âge, en particulier entre 40 et 60 ans.

3- RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE

L'œsophage est constitué d'un sphincter supérieur (SSO), du corps de l'œsophage et du SIO.

Le SSO est une structure musculaire striée, sous la dépendance d'une innervation extrinsèque. Il s'agit d'une zone de haute pression au repos, et qui se relâche au moment de la déglutition, avec une durée d'ouverture très brève, entre 0.5 et 0.7 seconde.

Le corps de l'œsophage assure le transit du bol alimentaire. Ses 2/3 inférieurs sont composés d'une musculature lisse innervée par le système nerveux intrinsèque. Il est caractérisé par la présence d'un péristaltisme, c'est-à-dire la présence d'une onde de contraction qui se propage le long de l'œsophage et qui est induite par la déglutition.

Le SIO est une zone de 4 cm de long, séparant l'œsophage de l'estomac. Il s'agit d'un muscle lisse, ayant un tonus de base entre 10 et 30 mmHg, et qui se relâche au moment de la déglutition, pendant environ 5 à 7 secondes.

4- PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'achalasie est multifactorielle. Elle fait intervenir :

4.1-DES FACTEURS GÉNÉTIQUES

Leur rôle a été proposé devant la fréquence de l'association avec certains Antigènes HLA de classe II, en particulier l'haplotype HLA DQ W 1, et la présence de cas familiaux d'achalasie (1 – 2% des cas).

4.2-DES FACTEURS INFECTIEUX

Le rôle de certains virus à tropisme nerveux a été évoqué, mais non confirmé (adénovirus, virus de la rougeole, de la varicelle, etc.)

4.3-DES FACTEURS IMMUNOLOGIQUES

Évoqués devant la présence très fréquente d'anticorps anti-plexus myentériques chez les patients atteints d'achalasie avec présence d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire CD3+ et CD8+.

La physiopathologie de l'achalasie peut ainsi être résumée selon un modèle étiopathogénique (annexe).

5-ANATOMIE-PATHOLOGIE

5.1-MACROSCOPIE

La paroi œsophagienne est épaissie. Cet épaississement prédomine sur la couche circulaire.

5.2-MICROSCOPIE

Il existe des lésions nerveuses à type de dégénérescence walerienne au niveau des nerfs vagues, une infiltration du plexus d'Auerbach par une fibrose et des cellules mononuclées associées à une infiltration du plexus myentérique.

6-ÉTUDE CLINIQUE

TYPE DE DESCRIPTION : ACHALASIE AU STADE PRÉCOCE DE L'ADULTE

6.1-SIGNES FONCTIONNELS :

a- Les signes fonctionnels sont dominés par la **dysphagie**, qui est le maître symptôme au cours de l'achalasie. Elle est définie par une sensation de blocage ou d'arrêt du bol alimentaire. C'est un signe constant, qui présente deux particularités sémiologiques :

- Elle est souvent paradoxale, c'est-à-dire qu'elle peut intéresser les liquides et épargner les solides.
- Elle peut être capricieuse, intermittente au début puis tend à s'aggraver progressivement ou à s'atténuer, en étant variable d'un jour à l'autre.

La dysphagie prédomine sur les liquides chauds. Elle est améliorée par l'ingestion massive de liquide au cours des repas et par certaines manœuvres (expiration glotte fermée par exemple, hyperextension du tronc, etc.).

b- A la dysphagie peut s'associer des régurgitations (60%), définies par une sensation de remontée du contenu gastrique vers la bouche sans effort de vomissements, et plus rarement des douleurs thoraciques (30%) irradiant vers le cou et le dos.

6.2-SIGNES PHYSIQUES

L'examen physique est normal dans cette forme. L'état général est conservé. L'examen va relever des signes négatifs importants à savoir l'absence d'adénopathies palpables, une auscultation pleuropulmonaire normale et un examen abdominal normal.

6.3-BILAN BIOLOGIQUE

Normal.

6.4-EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Devant ce tableau de dysphagie, le 1er examen à réaliser est une **fibroscopie** oesogastroduodénale.

a. Fibroscopie :

La fibroscopie confirme l'absence de lésions muqueuses oesogastroduodénales, en particulier au niveau de l'œsophage et de la grosse tubérosité gastrique après examen en rétrovision. Dans cette forme prise comme type de description, l'œsophage est non dilaté, ne contenant pas d'aliments. On peut retrouver une convergence des plis au niveau du bas œsophage réalisant un aspect en rosette. On peut aussi retrouver une sensation de résistance lors du passage du cardia par le fibroscope réalisant le signe du ressaut.

Devant ce tableau de dysphagie avec fibroscopie normale, le diagnostic d'achalasia est suspecté, il faut le confirmer par la réalisation d'une manométrie œsophagienne.

b. Manométrie œsophagienne :

C'est l'**examen clé** pour le diagnostic positif de l'achalasia. Il s'agit d'une technique qui explore les pressions au niveau des 3 segments de l'œsophage, au repos et après déglutition d'eau. L'examen doit être réalisé à jeun, en ayant arrêté les médicaments susceptibles d'altérer et de modifier la motricité œsophagienne.

La manométrie permet de poser le diagnostic avec une sensibilité de 100%, en mettant en évidence les anomalies précédemment citées dans la définition, à savoir :

- Un apéristaltisme œsophagien : Les contractions œsophagiennes sont **toujours** non propagées, et souvent de faible amplitude.
- Un défaut de relaxation du SIO : Avec des relaxations soit absentes soit incomplètes.
- Une hypertonie du SIO : De façon non constante, avec une pression qui dépasse 30 mmHg.

Ainsi, le diagnostic positif de l'achalasia est retenu, il est inutile au cours de cette forme de pratiquer d'autres explorations complémentaires.

7- ÉVOLUTION – COMPLICATIONS

7.1-EVOLUTION :

L'évolution spontanée est lente, elle se fera progressivement vers l'installation d'une forme évoluée et tardive de l'achalasia.

- **Signes fonctionnels** : La dysphagie devient permanente, aux solides et aux liquides pouvant aller jusqu'à l'aphagie; associée à des régurgitations pouvant aboutir au rejet d'une grande quantité de liquide fétide, associé à des aliments non digérés, d'abord au milieu des repas pour devenir tardives, 3 à 4 heures après les repas. Il s'y associe fréquemment des manifestations respiratoires à type de sensation d'étouffement, de dyspnée ou de cyanose et un amaigrissement progressif.
- **Signes physiques** : Le malade est maigre, dénutri, avec une pâleur cutanéomuqueuse et parfois des signes de déshydratation extracellulaire.
- **Biologie** : On retrouve à ce stade une anémie hypochrome microcytaire, une hypoprotidémie, une hypoalbuminémie, et une hypocalcémie.
- **Fibroscopie** : Elle montre une stase alimentaire dans l'œsophage. Elle doit donc être réalisée après une aspiration, montrant ainsi une muqueuse œsophagienne blanchâtre dépolie. Le signe du ressaut est plus net et la sensation de résistance plus difficile à vaincre.
- **Manométrie œsophagienne** : Elle confirme le diagnostic en montrant les anomalies précédemment citées. Elle montre en outre l'existence d'un gradient de pression oeso-gastrique positif témoignant de la stase œsophagienne importante et correspondant à une augmentation progressive de la pression de repos du corps de l'œsophage au fur et à mesure de l'examen. Par ailleurs, les contractions œsophagiennes sont volontiers d'amplitudes plus basses et plus fréquemment répétitives.
- **Radiographie du thorax** : Elle va montrer un élargissement du médiastin, un comblement de l'espace rétrocardiaque, parfois un niveau hydroaérique horizontal en regard de la crosse de l'aorte et souvent un signe indirect important représenté par la disparition de la poche à air gastrique.
- **Transit œsophagien** : Réalisé au cours de cette forme évoluée, le transit baryté va montrer une stase œsophagienne, une

dilatation œsophagienne et un aspect effilé régulier et axial de l'extrémité inférieure de l'œsophage réalisant un aspect en queue de radis. Quand la dilatation est plus importante, le dolichomégaoesophage devient coudé et réalise l'aspect en chaussette de l'œsophage. On peut classer ainsi l'achalasia selon le degré de dilatation (stade 1 : < 4 cm, stade 2 : entre 4 et 6 cm et stade 3 : > 6 cm).

7.2. COMPLICATIONS :

a. Œsophagite :

Elle est rare au cours des formes précoces de la maladie, est plus fréquente avec la durée d'évolution de l'achalasia. Il s'agit d'une œsophagite de stase. Le diagnostic est endoscopique, avec la mise en évidence de raghades œsophagiennes plus ou moins confluentes ou circonférentielles.

b. Cancer de l'œsophage :

L'achalasia est un état précancéreux. Elle expose au risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage (3 – 8%). Il s'agit d'une complication tardive, survenant en moyenne 17 ans après le diagnostic de l'achalasia. Le cancer siège au 1/3 moyen de l'œsophage (50%) ou au 1/3 inférieur (40%). Il se manifeste cliniquement par l'aggravation d'une dysphagie préexistante et une altération de l'état général. Il est favorisé par l'existence d'une œsophagite et par l'ancienneté de la maladie.

c. Complications respiratoires :

Surviennent dans 10% des cas. Il s'agit d'une toux nocturne, de bronchopneumopathies récidivantes, d'abcès pulmonaires, voire d'insuffisance respiratoire chronique.

d. Complications médiastinales :

Elles sont secondaires à la compression des organes de voisinage par l'œsophage dilaté. La compression cardiaque peut entraîner des syncopes ou une bradycardie. La compression nerveuse peut occasionner un hoquet ou une dysphonie.

8-FORMES CLINIQUES

8.1-FORMES SYMPTOMATIQUES :

a. Formes asymptomatiques :

Caractérisées par l'absence totale de symptômes, faisant poser le diagnostic le plus souvent à un stade très évolué.

b. Formes pauci symptomatiques :

La dysphagie peut être très intermittente, évoluant pendant plusieurs années et n'amenant pas le malade à consulter.

8.2-ACHALASIE VIGOUREUSE :

Il s'agit d'une forme particulière de l'achalasia correspondant à un stade très précoce de la maladie. Sur le plan clinique, on note la fréquence des douleurs thoraciques associées à la dysphagie (80 à 100 % des cas).

Son diagnostic est manométrique, avec une augmentation de l'amplitude des contractions œsophagiennes > 40 mmHg, en association avec les autres signes de l'achalasia.

8.3-FORME DE L'ENFANT :

Chez l'enfant, l'achalasia s'intègre très souvent dans le cadre d'un syndrome, le syndrome des 3 A ou syndrome d'Allgrove, associant achalasia, alacrymie et maladie d'Adison (insuffisance surrénalienne).

Il s'agit d'une maladie génétique rare, autosomique récessive, en rapport avec une mutation d'un gène au niveau du chromosome 12. Il n'y a pas de particularités cliniques ou manométriques par rapport à la forme de l'adulte.

9- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel de l'achalasia peut se poser à différents niveaux :

9.1 DEVANT UNE DYSPHAGIE AVANT LA RÉALISATION DE LA FIBROSCOPIE :

On peut évoquer un cancer de l'œsophage ou du cardia : la dysphagie dans ce cas est volontiers continue, prédominant sur les solides, de durée d'évolution plus courte et associée à une importante altération de l'état général. Le diagnostic est posé sur les données endoscopiques et histologiques.

On peut aussi évoquer une sténose peptique de l'œsophage, en cas d'antécédents de symptomatologie de reflux gastro-œsophagien. La fibroscopie montre dans ce cas un rétrécissement régulier, centré, non franchissable au niveau du bas œsophage.

9.2 APRÈS LA FIBROSCOPIE :

Devant une dysphagie avec une fibroscopie normale, il faut savoir que l'achalasia est le 1er diagnostic à évoquer. Cependant, on peut aussi évoquer les autres TMO (tableau 1), dont les détails cliniques et manométriques seront présentés par la suite.

9.3- APRES LA MANOMETRIE

Devant un tracé typique d'achalasia, certaines pathologies doivent être discutées :

a. Pseudo-achalasia ou achalasia secondaire :

En rapport avec une infiltration néoplasique de la jonction oesogastrique, secondaire à plusieurs cancers (œsophage, cardia, poumon, sein, pancréas, utérus, prostate). Le diagnostic doit être évoqué devant des symptômes en rapport avec la néoplasie, mais également devant l'apparition récente avec une aggravation rapide des symptômes, un amaigrissement important et un âge supérieur à 60 ans.

Il n'existe pas de critères manométriques permettant de différencier une achalasia d'une pseudo-achalasia. L'échoendoscopie et l'examen scannographique thoracoabdominal permettent le plus souvent de retrouver la néoplasie sous-jacente.

b. Maladie de Chagas :

Il s'agit d'une maladie parasitaire, secondaire à l'infection par *Trypanosoma Cruzi*. C'est une maladie endémique en Amérique du Sud. Elle donne un tableau clinique et manométrique d'achalasia, le plus souvent associé à un mégacôlon, un mégauretère et des troubles du rythme cardiaque. Le diagnostic est suspecté devant le contexte clinique et confirmé par la positivité de la sérologie parasitaire.

c. Pseudo-obstruction intestinale chronique :

Elle peut s'associer à une atteinte œsophagienne réalisant des anomalies manométriques similaires à celles rencontrées au cours de l'achalasia. Le diagnostic est suspecté devant un contexte évocateur, fait d'une constipation chronique associée, et l'existence d'anomalies motrices associées, surtout au niveau de l'intestin grêle et du colon.

10- TRAITEMENT

10.1-PRINCIPES ET BUTS DU TRAITEMENT :

Aucun des traitements disponibles n'est capable de corriger les anomalies motrices au niveau du corps de l'œsophage. Les buts du traitement sont donc de faire disparaître la dysphagie en diminuant la pression de repos du SIO afin de permettre un passage facile du bolus tout en préservant la barrière antireflux.

10.2-MOYENS THÉRAPEUTIQUES :

Le traitement de l'achalasia se base sur le traitement endoscopique et le traitement chirurgical. Les traitements médicamenteux sont très peu efficaces.

a. Traitement médical :

Les dérivés nitrés (Dinitrate d'Isosorbide 5 mg en sublingual) et les inhibiteurs calciques (Nifedipine 10 – 20 mg en sublingual) entraînent une disparition de la dysphagie dans respectivement 50 et 30 % des cas, mais sont associés à une récurrence constante et rapide de la dysphagie.

b. Traitement endoscopique :

b.1- Dilatation endoscopique :

- Principe : Dilatation des fibres musculaires du SIO entraînant ainsi une diminution de la pression de repos du SIO
- Matériel : endoscope, fil guide, dilateur, et des ballonnets
- Nombre de séances : 1ère Séance (ballonnet de 30 - . 5 mmHg) et 2^{ème} séance (ballonnet de 40 mmHg)
- Efficacité : 60 – 80 %
- Facteurs prédictifs de bonne réponse : Diminution de la pression du SIO de plus de 40% de sa valeur de base 1 mois après la séance de dilatation.
- Complications : Perforation œsophagienne (2 – 6 %), reflux gastro-œsophagien (1 – 7%).

b.2-Injection intrasphinctérienne de toxine botulique :

- Principe : Inhibition locale de la production d'acétylcholine
- Matériel : Endoscope, aiguille de sclérose
- Efficacité : 40 – 50 % avec détérioration rapide des résultats au bout de 6 mois
- Facteurs prédictifs de bonne réponse : Âge > 50 ans, achalasia vigoureuse, diminution précoce de la pression du SIO < 20 mmHg
- Complications : Mineures (douleurs rétrosternales)

c. Traitement chirurgical :

c.1 Cardiomyotomie extramuqueuse de Heller :

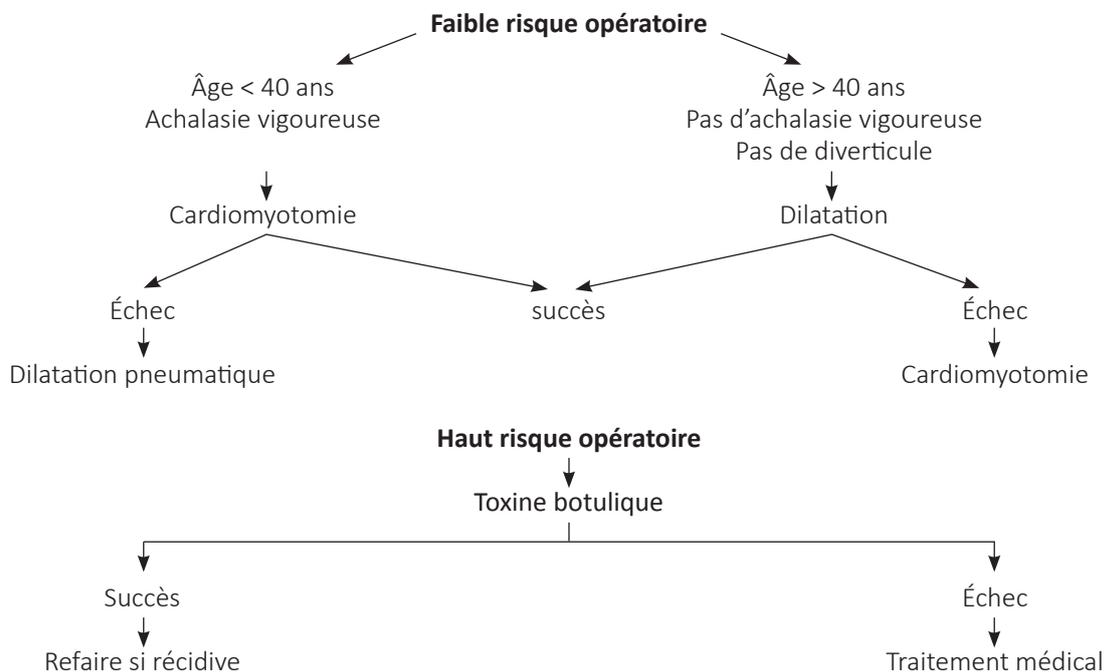
- Technique : Myotomie sur 8 – 10 cm sur le corps de l'œsophage associée à un geste antireflux (hémivalve postérieure de type Toupet).
Peut être réalisée sous coelioscopie
- Efficacité : 90%
- Complications : Pneumothorax (1%), reflux gastrooesophagien (10%)

c.2 Oesophagectomie :

Rarement indiquée.

10.3-INDICATIONS :

Il n'existe pas de consensus quant au choix thérapeutique de l'achalasie, cependant, l'algorithme de prise en charge suivant peut être proposé :



11- CONCLUSION

Le développement de la manométrie œsophagienne a permis le diagnostic positif de l'achalasie très facilement.

Des progrès restent à faire en matière de meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques de la maladie, ce qui permettrait de trouver un traitement efficace, et en matière de diagnostic des formes infracliniques.

Les perspectives d'avenir sont surtout la recherche d'un traitement ayant un support physiopathologique et qui permettrait de retrouver un péristaltisme œsophagien normal, ainsi que l'élaboration de protocoles de dépistages du cancer œsophagien à un stade précoce.

AUTRES TROUBLES MOTEURS DE L'ŒSOPHAGE

1- TROUBLES MOTEURS ŒSOPHAGIENS PRIMITIFS

1.1- MALADIE DES SPASMES DIFFUS DE L'ŒSOPHAGE :

Il s'agit d'un TMO primitif très rare, qui est caractérisé par une perte intermittente du péristaltisme œsophagien. Il touche le plus souvent les sujets de 50 ans, et se manifeste par des douleurs thoraciques associées ou non à une dysphagie.

Le diagnostic est manométrique, avec présence de contractions d'amplitude et de durée prolongée, non propagées, alternant avec des contractions normales en amplitude et en durée et propagées. Le SIO a une pression et des relaxations normales.

1.2- ŒSOPHAGE CASSE-NOISETTE :

Appelé aussi syndrome du péristaltisme œsophagien douloureux. Il se manifeste le plus souvent par des douleurs thoraciques et est très fréquemment associé à un reflux gastro-œsophagien.

Le diagnostic est manométrique, avec présence de contractions œsophagiennes toujours propagées, mais d'amplitude très élevée (> 180 mmHg) et de durée très élevée (> 6 secondes), associées à un SIO de pression et de relaxation normales.

1.3- HYPERTONIE ESSENTIELLE DU SIO :

Il s'agit d'un TMO rare, touchant souvent les sujets jeunes, et se manifestant par une dysphagie isolée. La manométrie trouve un péristaltisme œsophagien normal, avec une pression de base du SIO élevée > 30 mmHg, avec des relaxations normales.

1.4- TROUBLES MOTEURS NON SPÉCIFIQUES :

Il s'agit de TMO assez fréquents, ne rentrant pas dans le cadre des TMO primitifs déjà cités, et non associés à des maladies systémiques. Il peut s'agir de :

- Contractions œsophagiennes inefficaces : Présence d'au moins 30% de contractions non propagées et/ou d'amplitude < 30 mmHg.
- Apéristaltisme œsophagien segmentaire
- Contractions répétitives multiphasiques
- Contractions rétrogrades

2-TROUBLES MOTEURS ŒSOPHAGIENS SECONDAIRES

Il s'agit de TMO rentrant dans le cadre d'une atteinte œsophagienne de plusieurs pathologies, musculaires, neurologiques ou systémiques.

2.1- SCLÉRODERMIE SYSTÉMIQUE :

L'atteinte œsophagienne manométrique est fréquente, elle est souvent asymptomatique, elle peut être isolée ou rentrant dans le cadre d'un CREST syndrome (calcinose, Raynaud, Télangiectasie).

Sur le plan manométrique, l'atteinte touche les 2/3 inférieurs de l'œsophage, les contractions sont diminuées en amplitude de façon très importante, avec ou sans contractions non propagées, associées à une hypotonie du SIO.

2.2- AUTRES :

L'atteinte motrice œsophagienne est très fréquente au cours de plusieurs autres pathologies (tableau 1). Elle se manifeste sur le plan manométrique le plus souvent par des TMO non spécifiques.

ANNEXES

- 1- E. H. Metman, S. Debbabi, L. N . Troubles moteurs de l'œsophage. EMC [9-201 -A-10], janvier 2016.
- 2- AGA technical review on treatment of patients with dysphagia caused by benign disorders of the distal esophagus. Gastroenterology 1999;117:233-254.
- 3- AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. Gastroenterology 2005;128:209-224.

TESTS D'AUTO-ÉVALUATION

QCM

1- Au cours de l'achalasia, la dysphagie :

- A- Peut être capricieuse
 - B- Peut être paradoxale
 - C- Peut être intermittente
 - D- Peut s'accompagner de régurgitations et de douleurs thoraciques
 - E- Peut être soulagée par les inhibiteurs de la pompe à protons
-

2- À propos de l'achalasia :

- A- Il s'agit d'un trouble moteur secondaire de l'œsophage
 - B- Il s'agit d'une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive
 - C- L'anomalie siège au niveau de la cellule musculaire œsophagienne
 - D- L'anomalie siège au niveau du plexus d'Auerbach
 - E- La maladie peut toucher uniquement le bas œsophage
-

3- À propos de l'achalasia :

- A- Touche principalement les sujets âgés
 - B- L'enfant est moins souvent atteint que l'adulte
 - C- La maladie prédomine chez la femme
 - D- Intéresse principalement les Caucasiens
 - E- Sa prévalence en Tunisie avoisine celle de la maladie cœliaque
-

QROC

4- Citer l'examen paraclinique à demander chez un patient qui se plaint de dysphagie et chez qui la fibroscopie oesogastroduodénale est normale.

Question n° 1 : A, B, C, D
Question n° 2 : D
Question n° 3 : B
Question n° 4 : La manométrie œsophagienne

RÉPONSE

LA MALADIE ULCÉREUSE GASTRO-DUODENAL

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Définir la maladie ulcéreuse gastro-duodénale.
2. Définir les caractéristiques macroscopiques de l'ulcère gastro-duodéal.
3. Définir histologiquement l'ulcère chronique gastrique ou duodéal et citer les lésions associées
4. Décrire les principaux mécanismes physiopathologiques de la maladie ulcéreuse.
5. Évoquer le diagnostic de poussée ulcéreuse devant des symptômes typiques et atypiques.
6. Reconnaître les indications de l'endoscopie digestive haute dans la prise en charge de la maladie ulcéreuse.
7. Porter le diagnostic d'une maladie ulcéreuse compliquée par l'examen clinique et les examens paracliniques.
8. Établir les modalités thérapeutiques de la prise en charge de la maladie ulcéreuse non compliquée.

Connaissances préalables requises

1. Anatomie de l'estomac, Faculté de Médecine de Tunis, Thème 14 (PCEM 2)
2. Physiologie de la sécrétion gastrique, Faculté de Médecine de Tunis, Thème 14 (PCEM2)
3. Histologie de l'estomac et du duodénum

Activités d'apprentissage

1. Assister à une endoscopie digestive haute

INTRODUCTION (OBJECTIF N° 1)

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale est définie par une perte de substance localisée de la paroi digestive, dépassant la musculaire muqueuse, amputant plus ou moins profondément la musculature et limitée au fond par une réaction inflammatoire caractérisant l'ulcère vrai (de Cruveilhier). L'évolution chronique par poussées suivies de phases de rémission plus ou moins prolongées complète la définition de la maladie.

Elle constitue un véritable problème de santé publique du fait de sa fréquence, de la morbidité qu'elle occasionne et de la fréquence de ses complications souvent justiciables d'un traitement chirurgical.

Son concept étiopathogénique a été bouleversé depuis la découverte de l'*Helicobacter pylori* (*H.pylori*) et nous assistons à une véritable révolution thérapeutique de la maladie ulcéreuse ces 20 dernières années.

1. ÉPIDÉMIOLOGIE :

Il s'agit d'une affection très fréquente avec une prévalence atteignant 4 à 10% de la population adulte.

La localisation duodénale est au moins 5 fois plus fréquente que celle gastrique. Elle touche préférentiellement l'adulte jeune avec un sex-ratio variant de 5 à 7 hommes pour une femme.

La localisation gastrique touche les 2 sexes presque de la même façon avec un pic de fréquence au-delà de l'âge de 50 ans et une incidence croissante avec l'âge.

2. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

2.1. EUDES MACROSCOPIQUE (OBJECTIF N° 2)

a. Taille

Souvent importante, dépassant généralement 0.5 à 1 cm, pouvant atteindre 3 à 4 cm répondant ainsi à un « ulcère géant ». La taille moyenne est de 10 à 15 mm. Les ulcères duodénaux sont généralement plus petits que les ulcères gastriques.

b. Siège

- Gastrique : Atteint essentiellement la petite courbure, plus souvent en zone antrale que fundique avec un maximum de fréquence dans la région angulaire
- duodénal : c'est l'ulcère du bulbe avec une atteinte préférentielle de la face antérieure et plus accessoirement de la face postérieure ou des bords.

c. Nombre

L'ulcère chronique est habituellement unique, mais peut être double ou multiple surtout dans le syndrome de Zollinger Ellison. On appelle « kissing ulcer », les ulcères siégeant « face à face » dans le duodénum.

d. Aspect

L'ulcère est une perte de substance arrondie ou ovale à grand axe longitudinal. Son fond est recouvert de fausses membranes jaunâtres, parfois hémorragiques. Le cratère de l'ulcère est entouré d'un bourrelet boursoufflé, parfois hémorragique. Les plis convergent vers la perte de substance et se perdent dans l'anneau d'œdème à distance du cratère ulcéreux. Ces différents éléments correspondent aux signes de bénignité radiologique. Au voisinage de l'ulcère, la paroi interne de l'estomac présente des lésions de congestion, d'hémorragie, d'œdème avec un aspect hyperplasique ou atrophique de la muqueuse.

2.2. ETUDE MICROSCOPIQUE (OBJECTIF N° 3)

Ulcère chronique de type calleux : Ulcère de CRUVEILHIER

Il s'agit d'un ulcère chronique en poussée évolutive, constitué d'un bloc scléro-inflammatoire. Il répond, par définition, à une perte de substance panpariétale qui rompt à la fois la muqueuse, la musculaire muqueuse, la sous muqueuse et atteint la musculature au moins en partie, pouvant même l'amputer complètement. Cette perte de substance est remplacée par une sclérose correspondant à une fibrose collagène dense remplaçant les plans pariétaux amputés. Il s'y associe toujours une hyperplasie nerveuse et des lésions d'endartérite fibreuse. Son fond en cupule est tapissé par un enduit fibrinoleucocytaire et cruorique.

L'infiltrat inflammatoire est surtout composé de lymphocytes avec parfois de véritables follicules lymphoïdes pouvant être hyperplasiques et confluents. Les capillaires congestifs sont en nombre variable. Les lésions périulcéreuses répondent à une duodénite ou à une gastrite d'accompagnement type B qui peut se compliquer de lésions précancéreuses (dysplasiques).

Souvent, une surinfection mycosique à candida albicans est présente dans les ulcères gastriques chroniques de type calleux.

3. PHYSIOPATHOLOGIE (OBJECTIF N° 4)

3.1. RAPPEL : PHYSIOLOGIE DE LA SÉCRÉTION GASTRIQUE

a. Sécrétion gastrique acide :

Elle est assurée par les **cellules pariétales** des glandes fundiques. La sécrétion des ions H⁺ ou protons est faite grâce à une enzyme située au niveau du pôle apical de la cellule pariétale : H⁺K⁺ ATPase ou pompe à protons spécifique de cette cellule. Elle est bloquée par les **inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)**.

Différents récepteurs se trouvent au pôle baso-latéral de la cellule qui ont une **action stimulante** (récepteurs histaminiques de type H₂, récepteurs à acétylcholine, récepteurs à gastrine) ou une **action inhibitrice** (récepteurs à somatostatine ou des prostaglandines) sur la sécrétion acide.

b. Sécrétion de pepsinogène :

Elle est assurée par les **cellules principales** des glandes fundiques. Le pepsinogène est activé par l'acidité gastrique en pepsine (enzyme protéolytique).

c. Sécrétion de mucus et de bicarbonates :

Elle est assurée par les **cellules muqueuses** contribuant au concept de « barrière muqueuse ». Le mucus forme un gel tapissant la muqueuse et retenant les bicarbonates. Il assure ainsi un gradient de pH de la surface (pH=2) à la profondeur (pH=7) en empêchant la rétro diffusion des ions H⁺.

3.2. GÉNÉRALITÉS :

Les évènements physiopathologiques conduisant aux lésions gastro-duodénales sont maintenant bien connus. Cependant, les raisons pour lesquelles certains sujets soumis aux mêmes facteurs de risque que d'autres développent un ulcère sont moins bien connues.

La survenue d'un ulcère résulte du **déséquilibre** entre **l'agression** chlorhydro-peptique de la sécrétion gastrique et les **mécanismes de défense** (barrière muqueuse) en un point précis de la muqueuse (Tableau 1 (annexe)).

De multiples facteurs endogènes et exogènes modulent l'équilibre agression/défense.

Le principal facteur étiopathogénique de la maladie ulcéreuse est l'*H.pylori*.

L'acide et la pepsine sont nécessaires, mais non suffisants dans l'ulcérogénèse. En effet chez le sujet normal, l'existence de mécanismes de défense efficaces assure une protection suffisante de la muqueuse gastro-duodénale, ce qui n'est pas le cas chez le patient ulcéreux.

a. Facteurs d'agression :

- La sécrétion chlorhydro-peptique constitue le facteur d'agression principal : l'adage « **pas d'acide, pas d'ulcère** » reste exact.
- Les sels biliaires sont agressifs pour la muqueuse gastro-duodénale en milieu acide : ils sont fréquemment retrouvés dans l'estomac en cas de reflux duodéno-gastrique.

b. Facteurs de défense (ou cytoprotection) :

La barrière muqueuse a une composante :

- Pré-épithéliale (mucus, sécrétion de bicarbonates et phospholipides)
- Épithéliale (cellules de surface à renouvellement rapide constituant une barrière dynamique)
- Sous-épithéliale (flux sanguin muqueux).

Les prostaglandines synthétisées en permanence dans la muqueuse stimulent ces mécanismes de protection (rôle trophique)

Les altérations de la muqueuse gastro-duodénale par des agents nocifs surviennent en cas de :

- Diminution de la sécrétion de bicarbonates et altération de la couche de mucus
- Altération de l'épithélium de surface et de sa capacité de régénération.
- Diminution des prostaglandines endogènes

c. Mécanismes de l'ulcérogénèse :

Dans l'ulcère duodéal, l'augmentation des facteurs d'agression constituerait le mécanisme principal :

- Augmentation de la sécrétion acide favorisée par le tabac, le stress ou exceptionnellement les états d'hypergastrinémie pathologique.
- Augmentation de la sécrétion de pepsine.

Dans l'ulcère gastrique, c'est plutôt la diminution des moyens de défense qui favoriserait l'apparition de l'ulcère : la barrière muqueuse est de mauvaise qualité et permet l'effraction par les ions H⁺.

3.3. MALADIE ULCÉREUSE ET HELICOBACTER PYLORI :

- L'*H.pylori* est une bactérie spirillée Gram négatif isolée la première fois chez l'homme en 1983 (Marshall et Warren). Elle colonise la surface de l'épithélium gastrique sans le pénétrer, évoluant dans les profondeurs du mucus surtout au niveau de l'antrum. Elle s'y implante durablement grâce à son équipement enzymatique (surtout **l'uréase** qui produit de l'ammoniac et neutralise localement l'acidité) et ses propriétés d'adhérence aux cellules à mucus. Elle déclenche une réaction immunitaire (locale et générale : anticorps sériques) qui ne parvient pas à engendrer une éradication spontanée.

- L'*H.pylori* est le facteur étiopathogénique essentiel de la maladie ulcéreuse. En l'absence d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de gastrinome, il apparaît que tous les ulcères duodénaux et la plupart des ulcères gastriques surviennent en présence d'une infection par *H.pylori*.

C'est le 1er exemple d'une infection bactérienne chronique (la plus fréquente dans le monde), acquise habituellement durant l'enfance, qui cause tardivement une maladie : conséquence des interactions à long terme entre cette bactérie et son hôte.

L'infection chronique s'accompagne toujours d'une **gastrite chronique prédominant à l'antré**, mais qui peut s'étendre au fundus.

Toutes les études suggèrent une transmission interhumaine (oro-orale ou oro-fécale) survenant essentiellement dans l'enfance. En effet, la prévalence de l'infection peut atteindre 90% de la population générale dans les zones à faible niveau économique, alors qu'elle est de 30 à 40% dans les pays à haut niveau d'hygiène.

- La relation étroite entre H.pylori et maladie ulcéreuse a été prouvée surtout par les arguments suivants :
 - L'H.Pylori est retrouvé chez plus de 90% des ulcères duodénaux et plus de 70% des ulcères gastriques, et ceci dans des pays où la prévalence de l'infection dans la population générale est de 30-40 %.
 - L'éradication de H.Pylori traite la maladie de manière permanente dans la plupart des cas.
- Les **mécanismes** par lesquels l'H.Pylori induit un ulcère sont multiples et rejoignent en grande partie le schéma classique du **déséquilibre** entre les facteurs d'agression et les moyens de défense de la muqueuse :
 - L'H.pylori diminue la sécrétion de somatostatine par les cellules D antrales, dont le rôle freinateur sur la sécrétion de gastrine est bien connu. Ceci entraîne une hypergastrinémie basale et stimulée et une hypersécrétion acide. L'hypersécrétion acide sera responsable de l'apparition d'une métaplasie gastrique au niveau du bulbe duodéal, ouvrant la voie à sa colonisation par l'H.pylori et à l'altération des mécanismes de cytoprotection sous l'action de cette bactérie.
 - L'H.pylori altère les défenses muqueuses des sites colonisés par : une altération des protéines du mucus et de l'hydrophobicité de l'épithélium, une libération de médiateurs néfastes pour la muqueuse (tels que l'histamine) et une cytotoxicité épithéliale directe de certaines souches d'H. pylori.

Cette action néfaste s'exerce sur tous les sites colonisés par la bactérie : muqueuse antrale, zones de métaplasie gastrique dans le duodénum.

La relation entre H.pylori et maladie ulcéreuse est très étroite, mais il ne s'agit pas d'une relation de cause à effet puisque seule une minorité de sujets infectés développeront un ulcère : la maladie ulcéreuse reste une affection multifactorielle, même si l'H.pylori y joue un rôle de premier plan.

4. DIAGNOSTIC POSITIF : (OBJECTIFS N° 5 ET N° 6)

Le diagnostic de poussée ulcéreuse est d'autant plus facile que le syndrome ulcéreux est typique et qu'il survient chez un ulcère connu. Il peut être plus difficile lorsque les symptômes sont atypiques, surtout si la maladie ulcéreuse n'est pas connue auparavant. La poussée ulcéreuse peut se révéler aussi par une des complications de la maladie.

4.1. MALADIE ULCÉREUSE NON COMPLIQUÉE

a. Signes fonctionnels :

- **Syndrome ulcéreux typique (40% des cas environ) :**

Il est dominé par la **douleur** qui constitue le signe principal amenant le patient à consulter : il s'agit d'une crampe, d'une torsion ou d'une faim douloureuse d'intensité variable, de siège épigastrique sans irradiations. Cette douleur est **rythmée** par les repas, survenant 2-3 h après le repas et durant jusqu'au repas suivant. Elle est calmée par les antiacides ou les alcalins. La survenue de douleurs réveillant le patient au cours de la deuxième moitié de la nuit est très évocatrice.

L'interrogatoire révèle souvent la notion d'épisodes douloureux antérieurs évoluant spontanément par poussées de 2 à 4 semaines, pendant lesquelles le malade souffre tous les jours. Entre les poussées, la douleur disparaît complètement (**périodicité** évocatrice de maladie ulcéreuse).

Rythmicité et périodicité sont les caractères fondamentaux des douleurs ulcéreuses typiques avec une spécificité élevée. D'autres signes digestifs peuvent accompagner la douleur : pyrosis, vomissements postprandiaux précoces, constipation modérée.

Devant ce tableau typique, le diagnostic de poussée ulcéreuse est fortement suspecté dès l'interrogatoire.

- **Syndrome ulcéreux atypique :**

La douleur peut être atypique :

- par son siège : hypocondre droit, hypogastre, dorsal.
- par son type : brûlure ou simple gêne postprandiale.
- par l'absence de rythmicité ou de périodicité nette.
- par son intensité : les formes hyperalgiques peuvent simuler la perforation d'un organe creux avec une douleur intense.

C'est pourquoi l'endoscopie digestive haute doit être pratiquée systématiquement devant toute douleur abdominale persistante qui n'a pas fait la preuve de son étiologie.

b. Examen physique :

Il est en général **négatif**; une sensibilité épigastrique peut être notée.

c. Examens complémentaires :

• *L'endoscopie digestive haute :*

Elle est **l'examen clé** à demander de première intention.

• *En cas d'ulcère duodéal :*

L'endoscopie n'est pas nécessaire chez un ulcéreux connu présentant une poussée typique.

Elle sera par contre systématique dans les autres cas.

Elle permet de visualiser l'ulcère, de préciser son siège (habituellement bulbaire), sa forme et sa taille.

Elle permet aussi de rechercher des lésions associées et peut mettre en évidence des aspects cicatriciels (déformations pariétales, cicatrices linéaires) témoins d'une maladie ulcéreuse préexistante.

4 formes sont habituellement décrites :

- l'ulcère rond est le plus fréquent : c'est une perte de substance à l'emporte-pièce, arrondie, creusante, tapissée d'un enduit fibrinoïde (contours nets, fond lisse).
- l'ulcère irrégulier : triangulaire ou en étoile
- l'ulcère « salami » : confluence de plusieurs petites ulcérations irrégulières.
- l'ulcère linéaire : fissure allongée de 1-2 mm de large sur 1 à 2 cm de long, cicatrisant lentement.

Des érosions multiples (bulbite érosive) ont généralement la même signification qu'un ulcère classique.

L'ulcère duodéal **ne cancérisant jamais**, il n'y a pas lieu de réaliser des biopsies à son niveau.

• *En cas d'ulcère gastrique :*

L'ulcère apparaît sous forme d'une perte de substance ronde ou ovale, creusante, à fond lisse, recouverte d'un enduit fibrinoïde, souvent unique et de taille < 1 cm, siégeant le plus souvent au niveau de la petite courbure gastrique : angle ou partie verticale.

L'aspect régulier et non induré (palpation par la pince à biopsies) des berges, vers lesquelles peuvent converger des plis, mais s'arrêtant à distance du cratère, est en faveur du **caractère bénin**, mais qui ne peut être affirmé que par **l'histologie**.

En effet, les biopsies seront systématiquement réalisées sur les berges de l'ulcère, en nombre suffisant (8 à 12) et à son voisinage, le diagnostic d'ulcère gastrique étant toujours sous-tendu par la possibilité d'une dégénérescence. Des biopsies antrales et fundiques seront systématiquement réalisées pour rechercher une infection à H.pylori.

• *Le transit oeso-gastro-duodéal :*

Il a été largement supplanté par l'endoscopie. Il permet classiquement de visualiser la niche ulcéreuse :

- image d'addition de profil
- image en cocarde de face, l'œdème périulcéreux constituant un halo clair autour de la niche.

Outre que l'examen radiologique ne permet pas de réaliser d'examen histologique, sa sensibilité et sa spécificité sont très insuffisantes par rapport à l'endoscopie. De ce fait, il ne doit pas représenter une alternative à l'examen endoscopique.

Il conserve comme éventuelle indication l'étude de la vidange gastrique en cas d'ulcère sténosant.

d. Diagnostic de l'infection par H.pylori :

La recherche d'une infection gastrique à H.pylori s'impose en cas d'ulcère duodéal compliqué ou survenant chez un sujet à risque (sujet âgé, prise d'anti-inflammatoires au long cours, anti-vitamine K, salicylés) et devant tout ulcère gastrique.

Elle repose sur des tests réalisés sur des biopsies gastriques (tests directs) et des tests non endoscopiques (tests non invasifs ou indirects).

• *Tests directs :*

- Examen anatomopathologique sur biopsies antrales et fundiques : c'est l'examen le plus utilisé dans la pratique courante. H. pylori a un aspect morphologique très caractéristique à l'histologie
- Test rapide à l'uréase : il permet d'obtenir un résultat immédiat (moins d'une heure).
- Il consiste à détecter une activité uréasique spécifique d'H.pylori au sein des biopsies. Associé à l'histologie, il améliore la sensibilité diagnostique (fig 1).
- Culture avec antibiogramme : réservée à des centres spécialisés en cas d'échec de l'éradication.
- Amplification génique (PCR) : consiste à détecter l'ADN de l'H.pylori. Elle est réservée à des centres spécialisés, principalement dans le cadre de la recherche.

• *Tests indirects :*

- Test respiratoire à l'urée marquée : test utilisé pour le contrôle d'éradication lorsqu'une endoscopie n'est pas nécessaire (UD) (fig 2).
- Sérologie H.pylori : utile pour établir que le patient est infecté ou a été infecté par H.pylori dans les situations qui ré-

duisent la sensibilité des techniques sur biopsies (traitement récent par inhibiteurs de la pompe à protons ou antibiotique récent, hémorragie, atrophie gastrique).

- Détection antigénique dans les selles : rarement utilisée.
- Un patient ulcéreux est considéré comme infecté si l'un des tests diagnostiques est positif en sachant que la sensibilité de la détection augmente quand plusieurs tests sont combinés.

La mise en culture de biopsies n'est effectuée que pour étudier la sensibilité de l'H.pylori aux antibiotiques en cas de suspicion de résistance.

- Le diagnostic d'éradication de H.pylori est généralement porté devant 2 tests directs négatifs (histologie, test à l'uréase, culture) réalisés sur des biopsies antrales et fundiques (2 biopsies de l'antra, 2 biopsies du fundus et une biopsie au niveau de l'angle de la petite courbure), 4 semaines au moins après l'arrêt du traitement, ou bien devant seulement un test respiratoire à l'urée négatif lorsqu'un contrôle endoscopique n'est pas nécessaire (ulcère duodéal non compliqué). La sérologie n'a pas de place dans cette indication (négativisation des anticorps après plusieurs mois).

Figure 1 : Principe du test rapide à l'uréase

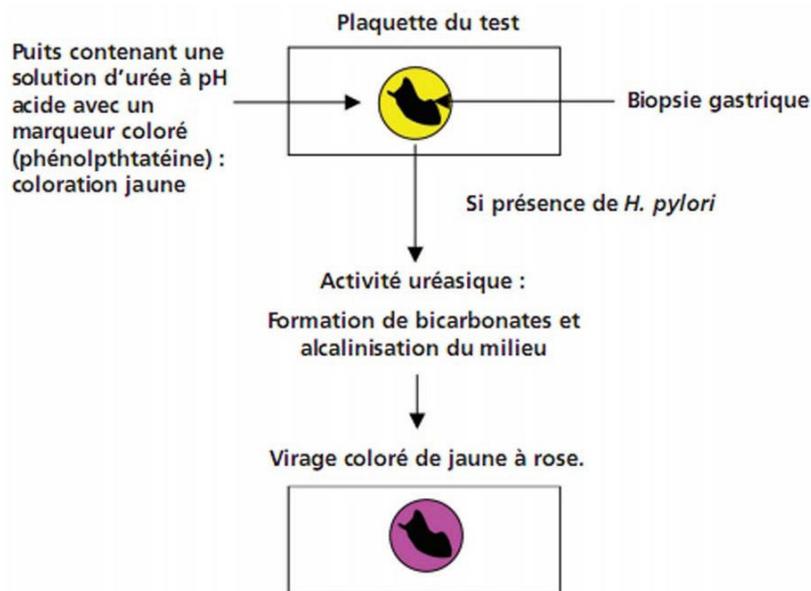
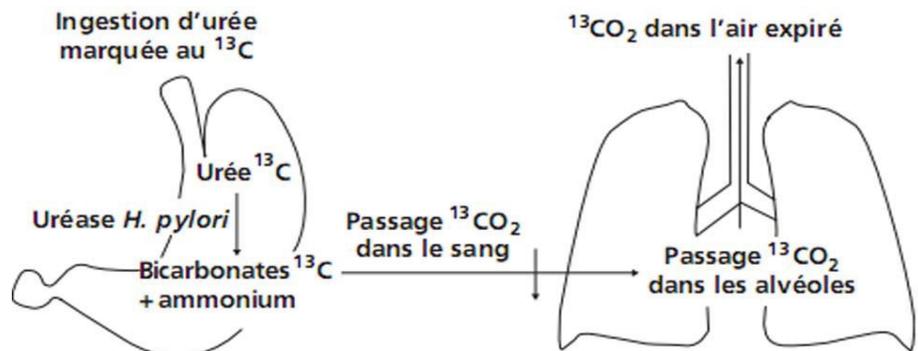


Figure 2 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13

Chez les patients infectés par H.pylori, l'activité uréasique du germe hydrolyse l'urée en ammonium et CO₂ marqué au ¹³C qui est ensuite éliminé par voie respiratoire. L'augmentation du ¹³CO₂ dans l'air expiré traduit l'infection gastrique à H.pylori.



e. Bilan préthérapeutique :

- L'évolutivité de la maladie sera appréciée sur :
 - l'ancienneté et la fréquence des poussées
 - la notion de complications antérieures
 - les antécédents familiaux d'ulcère
- Le terrain sera évalué sur : l'âge, l'état général, les tares associées, le tabagisme et l'éthylisme éventuels. Une prise d'aspirine, d'AINS et d'anticoagulants sera systématiquement recherchée.

f. Évolution - pronostic :

- **L'évolution de la poussée** est habituellement favorable sous l'action de la thérapeutique avec disparition assez rapide de la douleur. La cicatrisation endoscopique est plus lente et ce d'autant plus que l'ulcère est de grande taille. Le contrôle endoscopique est indispensable en cas d'ulcère gastrique : réalisé après 6 à 8 semaines du début de traitement, il montre habituellement une cicatrisation complète de la lésion. Des biopsies seront cependant toujours réalisées au niveau de la cicatrice.

En cas d'ulcère duodéal, le contrôle endoscopique n'est pas systématique : il ne sera réalisé qu'en cas de persistance des symptômes douloureux après un traitement bien suivi.

- **L'évolution spontanée à plus long terme** est caractérisée par une tendance à la chronicité, en cas de maladie ulcéreuse avec une évolution cyclique (ulcère-cicatrisation-ulcère, etc.), les poussées se répétant à des intervalles variables. Sur ce fond évolutif peuvent se greffer à tout moment des complications aiguës : hémorragie, perforation, sténose (et cancérisation en cas d'ulcère gastrique) qui peuvent constituer parfois le mode de révélation de la maladie. Dans les cas où l'ulcère est associé à une infection par H.pylori (soit l'immense majorité des cas), l'éradication de la bactérie permet d'interrompre définitivement l'évolutivité de la maladie et de mettre le patient à l'abri de nouvelles poussées ou de complications intercurrentes.

4.2. MALADIE ULCÉREUSE COMPLIQUÉE (OBJECTIF N° 7)

La poussée ulcéreuse peut se révéler par une complication, qui peut survenir chez un ulcéreux connu ou être inaugurale.

a. L'hémorragie :

C'est la complication la plus fréquente de l'ulcère duodéal ou gastrique. Elle représente une urgence médico-chirurgicale. Elle est spontanée, parfois iatrogène, survenant à la suite d'ingestion d'AINS, salicylés ou d'un traitement anticoagulant. Elle se manifeste par une hématomésose, et/ou un méléna isolé voir un état de choc hypovolémique ou être occulte révélée par un syndrome anémique. L'endoscopie en urgence réalisée après réanimation du malade permet de :

- Confirmer l'origine ulcéreuse du saignement
- Réaliser un geste d'hémostase endoscopique en cas d'hémorragie active (injection de sclérosants ou de vasoconstricteurs, pose de clips, électrocoagulation bipolaire, etc.) ou de prévenir une récurrence hémorragique précoce (surtout en cas de vaisseau visible au sein de l'ulcère).
- Enfin, son intérêt pronostic est largement reconnu, permettant d'évaluer l'évolutivité du saignement sur les constatations endoscopiques selon la classification de Forrest :
 - Saignement actif, en nappe (Forrest Ib) et surtout en jet (Forrest Ia), de mauvais pronostic.
 - Vaisseau visible (Forrest IIa), associé à un taux de récurrence hémorragique élevé.
 - Caillot adhérent (Forrest IIb) et surtout taches brunes au fond du cratère ulcéreux (Forrest IIc), de meilleur pronostic.
 - Cratère ulcéreux propre sans signe d'hémorragie récente (Forrest III), de très bon pronostic.

A long terme, la récurrence hémorragique est fréquente à moins d'une éradication de l'infection par H. pylori, qui arrêtera le cours évolutif de l'affection.

b. La perforation :

Elle est moins fréquente que l'hémorragie. Elle peut être inaugurale ou survenir au cours de l'évolution d'un ulcère connu.

- La perforation peut se faire en **péritoine libre** :
 - Elle débute par une douleur brutale, intense, syncopale de siège épigastrique puis diffusant à tout l'abdomen.
 - Elle est accompagnée de nausées, vomissements, de signes de choc ; la fièvre est absente au début.
 - A l'examen de l'abdomen, il existe une contracture abdominale, très douloureuse, invincible.
 - La radio de l'abdomen sans préparation debout montre le **pneumopéritoine** qui signe le diagnostic.

L'intervention devra être réalisée en urgence avant la phase de péritonite septique.

- Il peut s'agir ailleurs d'une **perforation bouchée** par un organe de voisinage, le plus souvent le pancréas pour les ulcères de la face postérieure. Dans quelques cas, la perforation se fait dans le cholédoque avec constitution d'une fistule bilio-digestive.

En cas de suspicion de perforation, l'endoscopie est contre-indiquée. Si la radio de l'abdomen n'est pas concluante, une tomodensitométrie avec opacification digestive aux hydrosolubles peut permettre de confirmer le diagnostic.

c. La sténose :

- Elle peut être due :
 - à des phénomènes inflammatoires : œdème périulcéreux, spasme, donc susceptibles de réagir au traitement médical.
 - à une cicatrice scléreuse définitive qui nécessite le traitement chirurgical.
- Classiquement, cette sténose évolue en deux phases :
 - au début, il existe un hyper péristaltisme antral et retard de l'évacuation pylorique avec vomissements post-prandiaux précoces.
 - puis survient une phase d'atonie avec distension gastrique et vomissements alimentaires postprandiaux tardifs, souvent vespéraux, soulageant le malade.

Il existe souvent un amaigrissement important ou même une déshydratation.

A l'examen il existe :

- un péristaltisme épigastrique visible à jour frisant (ondes de Bouveret) dans les formes de début
- un clapotage à jeun

L'endoscopie, réalisée si besoin est après aspiration gastrique suffisante, montre le siège de la sténose, souvent médio-bulbaire ou siégeant au sommet du bulbe, rarement pylorique, infranchissable par l'endoscope. L'ulcère n'est pas toujours visible, ce qui peut poser parfois des problèmes diagnostiques.

Dans quelques cas, le TOGD peut être utile pour évaluer la réalité et l'importance de la sténose.

d. La cancérisation :

La dégénérescence de l'ulcère gastrique survient chez 3 - 4% des ulcéreux.

Elle se produit habituellement sur les berges de l'ulcère et parfois à distance, sur une muqueuse dysplasique.

Les biopsies systématiques (8 à 12) sur les berges de l'ulcère permettent de rechercher des foyers néoplasiques. Les foyers de dysplasie nécessitent une surveillance endoscopique et histologique rapprochée.

Complication majeure de la maladie ulcéreuse gastrique, la cancérisation conditionne la surveillance endoscopique et histologique ainsi que l'attitude résolument chirurgicale vis-à-vis de l'ulcère gastrique.

5. FORMES CLINIQUES :

5.1. FORMES ASYMPTOMATIQUES :

Elles représentent environ 20% des cas et touchent surtout les sujets âgés. Elles sont de découverte endoscopique ou révélées par une complication.

5.2. FORMES TOPOGRAPHIQUES :

- Les ulcères doubles : (10% environ) localisations duodénale et gastrique (antre) souvent associées à une hypersécrétion acide
- Les ulcères de la pointe bulbaire : à tendance sténosante.
- Les ulcères bulbaires postéro inférieurs : à risque hémorragique élevé.

5.3. FORMES ÉTIOLOGIQUES : très rares liées à une hypergastrinémie pathologique

a. Hyperparathyroïdie : l'hypercalcémie stimule la sécrétion de gastrine. Le diagnostic repose sur le bilan phosphocalcique et un dosage de la PTH.

b. Gastrinome ou syndrome de Zollinger-Ellison : affection exceptionnelle, due à une tumeur endocrine souvent pancréatique, sécrétant de la gastrine. Le diagnostic est évoqué devant une maladie ulcéreuse sévère ou de siège trop distal (2ème duodénum, jéjunum) surtout avec une diarrhée. Le diagnostic repose sur l'hypergastrinémie basale et un test à la sécrétine positif.

c. L'hyperplasie des cellules G antrales : caractérisée par une hypergastrinémie, mais un test à la sécrétine négatif.

6. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

6.1. AVANT L'ENDOSCOPIE :

- La poussée ulcéreuse peut simuler une autre pathologie abdominale : colique hépatique, colopathie fonctionnelle, pancréatopathie, pathologie rachidienne, un reflux gastro-œsophagien.
L'endoscopie digestive haute devra donc être facilement pratiquée devant toute symptomatologie abdominale persistante, particulièrement en cas de douleur.
- Dans l'ulcère hyperalgique :
Il faudra éliminer une urgence médicale ou chirurgicale, particulièrement : une perforation d'ulcère, une pancréatite aiguë, un infarctus du myocarde ou un infarctus mésentérique chez un patient athéromateux.

6.2. APRÈS L'ENDOSCOPIE :

- Le **cancer gastrique ulcéré** devra toujours être éliminé devant un ulcère gastrique. Classiquement, l'aspect endoscopique est différent : l'ulcération est à fond et à contours irréguliers, le bourrelet péri ulcéreux est dur et friable à la pince à biopsie, les plis convergent jusqu'à l'ulcération.

Parfois, l'aspect endoscopique peut être parfaitement rassurant. En plus, un cancer ulcéreux peut même cicatriser en surface sous anti-sécrétoires.

Ce sont les biopsies systématiques, nombreuses, pratiquées sur tout le pourtour de l'ulcère et à distance, qui feront le diagnostic. Elles seront répétées au moindre doute.

- Les autres causes de pertes de substance gastro-duodénales (en particulier : **maladie de Crohn, tuberculose, lymphome**) : le diagnostic repose sur l'endoscopie (aspect différent) et les biopsies.
- **L'ulcère de stress** : L'aspect endoscopique est habituellement différent : pertes de substance généralement peu creusantes, de petite taille et souvent multiples (gastriques et duodénales), de profondeur variable. Mais parfois la perte de substance est unique et profonde, simulant un ulcère gastrique chronique. C'est le contexte qui évoque le diagnostic dans ce cas (milieu de réanimation, stress...). Habituellement, ils ne récidivent pas en cas d'évolution favorable. Histologiquement, la perte de substance érode la muqueuse ou la dépasse et ne s'accompagne ni de socle fibreux ni de lésions artérielles ou nerveuses qui signent la chronicité.

7. TRAITEMENT : (OBJECTIF N° 8)

7.1. BUTS DU TRAITEMENT :

Le traitement médical vise à :

- diminuer ou supprimer la douleur
- favoriser la cicatrisation
- diminuer la fréquence des récidives ou mieux, les supprimer définitivement grâce à l'éradication de l'H.pylori.
- prévenir les complications

Le but du traitement chirurgical est d'assurer la guérison définitive de la maladie ulcéreuse.

Pour l'ulcère gastrique, ce traitement est sous-tendu par la hantise de la cancérisation ; il visera donc en plus à enlever l'ulcère et la totalité de la muqueuse antrale, souvent siège d'une dysplasie plus ou moins importante.

7.2. TRAITEMENT MÉDICAL :

a. Les règles hygiéno-diététiques + éducation :

Le régime devra être équilibré, avec des repas pris régulièrement excluant le tabac et l'alcool.

Proscrire si c'est possible les salicylés et les AINS.

Informers le malade de l'évolution, des risques potentiels et des effets de l'éradication de l'H.pylori.

b. Médicaments antiulcéreux :

Les antiulcéreux peuvent être classés en 3 groupes :

- les antiacides
- les anti-sécrétoires
- les cytoprotecteurs

• Les antiacides :

Ils tamponnent l'acidité gastrique. Les plus efficaces sont les hydroxydes d'Aluminium et de Magnésium. Administrés aux doses usuelles, les antiacides ne peuvent pas être considérés comme des antiulcéreux efficaces. Ils n'ont qu'une action symptomatique antalgique. Ils doivent être pris entre le repas, ou bien en période douloureuse.

• Les anti-sécrétoires :

Ils assurent une diminution de la sécrétion gastrique acide. Il s'agit :

- des antihistaminiques H2
- des inhibiteurs de la pompe à protons

Les antihistaminiques de type H2 :

Ils agissent au niveau des cellules pariétales gastriques par un antagonisme compétitif et sélectif des sites récepteurs H2 qui ne peuvent plus être stimulés par l'histamine

• La cimétidine : Tagamet *

- elle assure des taux de cicatrisation largement supérieurs au placebo (70% à 4 semaines, 90% à 8 semaines pour l'ulcère duodénal).
- elle doit être administrée à raison de 800 mg/j en 2 prises quotidiennes, ou en une seule prise au coucher.
- elle n'est pas dénuée d'effets secondaires :
 - Troubles neuropsychiques, notamment chez le vieillard et l'insuffisant rénal.
 - Effet anti-androgène (gynécomastie, impuissance réversible à l'arrêt du traitement)

- *Autres anti-H2* : meilleure tolérance, taux de cicatrisation modérément plus élevé

La ranitidine (Zantac *) administrée à la dose de 300 mg/j

La famotidine (Famodine *) administrée à la dose de 40 mg/j

Les inhibiteurs de la pompe à protons :

Ils agissent en bloquant la pompe à protons qui assure l'excrétion des ions H⁺ au niveau de la cellule pariétale. Ils ont une tolérance encore meilleure que celle des anti-H2, en particulier chez le vieillard et l'insuffisant rénal. Ils représentent la classe d'anti-sécrétoires la plus puissante actuellement disponible.

Aux doses usuelles, ils assurent une cicatrisation supérieure à 90% à 4 semaines (pour l'ulcère duodénal).

Cinq produits sont actuellement disponibles :

- L'Oméprazole : simple dose 20 mg.
- Le Lansoprazole : simple dose 30 mg.
- Le Pantoprazole : simple dose 40 mg.
- L'Esoméprazole : simple dose 20 mg.
- Le Rabéprazole : simple dose 20 mg (non disponible en Tunisie).

Les cytoprotecteurs :

- *Le Sucralfate* :

C'est un gel d'aluminium de sucrose octosulfaté.

En milieu acide, il se transforme en une substance visqueuse adhésive se fixant de manière élective au niveau du cratère ulcéreux, par chélation avec les protéines exsudées, réalisant ainsi un film protecteur à la surface de l'ulcère.

Il doit être administré à raison d'un gramme 4 fois par jour, à prendre 1 h ou 1/2h avant les repas. Son efficacité est comparable à celle de la Cimétidine.

Il a peu d'effets secondaires, en dehors de quelques épisodes de constipation.

- *Les Prostaglandines* :

Les prostaglandines E1 et E2 ont une action théorique de cytoprotection. En fait, aux doses thérapeutiques, elles ont surtout une action anti-sécrétoire.

Leurs effets secondaires (en particulier la diarrhée) limitent considérablement leur utilisation.

- *Le bismuth colloïdal* :

Il a un mécanisme d'action proche de celui du sucralfate. Son action sur l'H.pylori explique son efficacité sur la survenue tardive des rechutes.

Administré à la dose de 125 mg 4 fois par jour, il assure un taux de cicatrisation comparable à celui de la Cimétidine.

Ce médicament n'est pas disponible en Tunisie à l'heure actuelle.

c. Éradication de l'*Helicobacter pylori* :

L'éradication de l'H.pylori est actuellement considérée comme étant le traitement de choix pour tous les ulcères infectés par ce microorganisme (c'est-à-dire l'immense majorité des ulcères). Elle permet en effet d'interrompre définitivement le cours évolutif de la maladie.

Actuellement, une attitude probabiliste vis-à-vis des ulcères duodénaux dans le traitement de l'H.pylori se justifie dans notre pays. En effet, la forte prévalence de l'infection (>98%) dans cette population autorise son traitement sans une recherche systématique préalable.

Cependant, la recherche de H.pylori sera effectuée chaque fois qu'elle est jugée nécessaire (persistance des symptômes malgré le traitement, ulcère duodénal compliqué, patient sous AINS, anti-vitamine K ou salicylés au long cours, sujet taré). L'attitude est différente concernant le patient ulcéreux gastrique puisque les biopsies (antro-fundiques à la recherche de l'H.pylori) sont systématiques lors de l'examen endoscopique vu que la proportion d'ulcères gastriques H.pylori négatifs n'est pas négligeable (20-30 %).

Traitement de l'H Pylori :

Les associations les plus efficaces sont des trithérapies de 7 jours au moins, comprenant :

- un inhibiteur de la pompe à protons à double dose (Omeprazole 20 mg x2/j, Lansoprazole 30 mg x 2/j, Pantoprazole 40 mg x 2/j, Esomeprazole 40 mg/j)
- associé à 2 antibiotiques parmi les suivants :
 - Amoxicilline : 1 g x 2/j
 - Clarithromycine : 500 mg x 2/j
 - Métronidazole : 500 mg x2/j

La trithérapie à utiliser en 1ère intention (en l'absence d'allergie) est un IPP + Amoxicilline + Clarithromycine.

La durée du traitement est de 7 jours. Une durée de 10 ou 14 jours peut être proposée. En cas de non-disponibilité de la Clarithromycine, on prescrira du Métronidazole.

La poursuite par un traitement anti-sécrétoire à simple dose n'est pas indiquée au-delà du terme de la trithérapie. Toutefois, ce traitement est recommandé chez les patients restant symptomatiques, chez ceux présentant une maladie sévère concomitante, un ulcère gastrique, un ulcère compliqué et chez ceux prenant un traitement par anticoagulants, AINS ou salicylés.

Ces protocoles assurent un taux d'éradication de 70 à 80%.

En cas d'échec du traitement de première ligne, on changera d'antibiotique (remplacer la Clarithromycine par le Métronidazole ou inversement), on pourra également augmenter la durée du traitement à 14 jours.

En cas d'échec de la deuxième ligne de traitement, on indiquera un traitement de 3^{ème} ligne qui repose sur une quadrithérapie incluant le Bismuth (120 mg x 4/j). Si le Bismuth n'est pas disponible, une trithérapie contenant la Levofloxacine (250 mg x 2/j) ou la Rifabutine (150 mg x 2/j) sera prescrite.

Avant le traitement de 2 ou 3^{èmes} ligne, un antibiogramme est recommandé.

Dans les pays où la résistance de l'H.pylori à la Clarithromycine est élevée (tel que la France), le traitement de 1^{ère} ligne repose soit :

- sur le traitement séquentiel (IPP double dose pendant 10 jours associé à l'Amoxicilline 2 g/j les 5 premiers jours et à la Clarithromycine 1 g/j + Métronidazole 1 g/j les 5 jours qui suivent)
- sur l'association d'Oméprazole (double dose) + Pyléra® (association de sous-citrate de bismuth, métronidazole et tétracycline) (3 gélules quatre fois par jour pendant 10 jours).

Les facteurs affectant l'éradication d'H.pylori sont représentés par

- Le défaut d'observance
- Le tabagisme
- La résistance initiale ou acquise aux imidazoles ou à un plus faible degré aux macrolides.

Diagnostic de l'éradication

L'éradication est recherchée au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement d'éradication. Il repose sur les tests directs et indirects.

7.3. TRAITEMENT CHIRURGICAL :

Le traitement chirurgical vise à diminuer la sécrétion gastrique acide de manière appréciable :

- en supprimant la stimulation nerveuse : ce sont les vagotomies complétées par un geste de vidange gastrique.
- associées ou non à une antrectomie qui permet de supprimer la stimulation hormonale.

Dans l'ulcère gastrique, une antrectomie élargie constitue la base du traitement chirurgical sous-tendu par la hantise de la cancérisation.

Le rétablissement de la continuité après antrectomie sera assuré :

- par une anastomose gastro-duodénale termino-terminale : c'est l'intervention de Pean
- ou par une anastomose gastro-jéjunale termino-latérale : c'est l'intervention de Finsterer.

7.4. INDICATIONS :

a. Les ulcères non compliqués :

• Ulcère duodénal non compliqué :

Une trithérapie anti-H.pylori de 1^{ère} ligne pendant 7 jours sera prescrite en 1^{ère} intention. Un traitement d'entretien par anti-sécrétoires (anti-H2 ou IPP) pris quotidiennement sera réservé aux patients ayant des facteurs de risque (prise d'anticoagulants, salicylés, AINS, tares sévères ou antécédents d'ulcère compliqué).

Le contrôle d'éradication d'H.pylori ne sera réalisé qu'en cas de récurrence clinique ou en cas de facteurs de risque.

En cas d'échec d'éradication (après le traitement de 3^{ème} ligne), un traitement d'entretien ou au « coup par coup » sera alors proposé selon la situation.

Le traitement chirurgical :

Autrefois indiqué en cas de résistance au traitement médical (absence de cicatrisation après 8 semaines d'anti-H2) ou en cas de poussées fréquentes, il a vu ses indications se rétrécir considérablement depuis l'adoption de l'éradication de l'H.pylori comme traitement de première intention.

• Ulcère gastrique non compliqué :

Ulcère gastrique H.pylori (+) :

Le traitement repose sur une trithérapie suivie par un traitement de consolidation à base d'IPP simple dose pendant une durée de 3 à 5 semaines.

Le contrôle endoscopique est obligatoire, 6 à 8 semaines après le début du traitement. Il permet de vérifier :

- la cicatrisation de l'ulcère (avec biopsies systématiques)
- l'éradication de H.pylori par un examen anatomopathologique (2 biopsies antrales, 2 biopsies fundiques et 1 biopsie au niveau de l'angle de la petite courbure gastrique).

Différentes situations peuvent être envisagées :

- Cicatrisation de l'ulcère :
 - avec éradication de H.pylori => Pas de traitement d'entretien.
 - sans éradication de H.pylori => Traitement d'éradication de 2^{ème} ligne puis de 3^{ème} ligne éventuellement.
- Absence de cicatrisation de l'ulcère avec des biopsies négatives (absence de malignité) :
 - avec éradication de H.pylori => Traitement anti-sécrétoire par IPP pendant 6 à 8 semaines.
 - sans éradication de H.pylori => Traitement de 2^{ème} ligne suivi d'un traitement anti-sécrétoire par IPP.

Ulceré gastrique H.pylori (-) :

Il faut rechercher un facteur favorisant, notamment la consommation d'AINS ou de salicylés.

Le traitement repose sur la prescription d'anti-sécrétoires à simple dose :

- IPP pendant 4 à 6 semaines
- Anti H2 (en cas d'intolérance ou non-disponibilité des IPP) pendant 6 à 8 semaines.

Un contrôle endoscopique doit être réalisé au terme du traitement avec biopsies systématiques de l'ulcère ou de sa cicatrice.

- En cas de cicatrisation de l'ulcère, aucun traitement d'entretien n'est indiqué.
- En l'absence de cicatrisation de l'ulcère, un 2^{ème} traitement de même durée doit être prescrit, suivi d'un contrôle endoscopique avec biopsies systématiques.

L'absence de cicatrisation de l'ulcère gastrique après 2 cures, conduit au traitement chirurgical.

b. Les ulcères compliqués :

La recherche de l'infection par H.pylori est systématique. La trithérapie sera prescrite s'il s'agit d'un ulcère H.pylori positif. Elle sera suivie d'un traitement d'entretien par anti-sécrétoires.

Le contrôle de l'éradication H.pylori sera également systématique.

• **L'ulcère hémorragique :**

Le traitement endoscopique est indiqué en cas de saignement actif (Forrest Ia, Ib) ou de présence d'un vaisseau visible (Forrest II a), discuté en cas de caillot adhérent (Forrest II b). L'association d'un traitement par IPP par voie intraveineuse à fortes doses (8 mg/h) prévient les récurrences hémorragiques précoces.

En cas de contrôle du saignement, l'éradication de l'H.pylori permettra d'arrêter le cours évolutif de l'affection et d'éviter des hémorragies ultérieures (l'éradication devra être confirmée dans cette indication).

La chirurgie pourra être indiquée dans un but d'hémostase en cas d'échec ou de non-disponibilité du traitement endoscopique ou d'emblée en cas d'hémorragie massive.

• **La sténose ulcéreuse :**

On pratiquera une antrectomie (ou gastrectomie 2/3) selon le terrain et la dilatation gastrique ou une simple gastro-entéro-anastomose avec vagotomie tronculaire.

Certaines équipes réalisent avec succès une dilatation endoscopique au ballonnet de la sténose chez des malades sélectionnés suivie d'une éradication d'H.pylori.

• **La perforation d'ulcère :**

On procédera à la suture de l'ulcère, à la toilette péritonéale et si l'état du patient le permet, on réalisera une vagotomie tronculaire bilatérale.

Un traitement médical conservateur pourra être proposé dans certaines situations.

• **La cancérisation :**

Dans ce cas, la chirurgie obéit à des impératifs carcinologiques complètement différents de la chirurgie habituelle de l'ulcère.

8. CONCLUSION :

La maladie ulcéreuse est une affection très fréquente, responsable de complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Le diagnostic d'une poussée ulcéreuse est habituellement aisé grâce à l'apport de l'endoscopie. Le traitement chirurgical, qui constituait le seul moyen d'obtenir la guérison définitive de la maladie, a vu ses indications se rétrécir depuis la découverte de l'H.pylori, dont l'éradication permet d'interrompre le cours évolutif de la maladie ulcéreuse.

Tableau 1 : Facteurs d'agression et moyens de défense de la muqueuse gastro-duodénale

Facteurs d'agression	Moyens de défense de la muqueuse
- Acide/pepsine	- Sécrétion de mucus
- H.pylori	- Production de bicarbonates
- AINS	- Flux sanguin muqueux
- Sels biliaires	- Mécanismes de régénération cellulaire
- Tabac	- Prostaglandines endogènes
- Alcool, stress	- Facteurs de croissance

TESTS D'AUTO-ÉVALUATION

QCM1 : l'ulcère gastro-duodénal

- A- est une perte de substance atteignant la muqueuse
- B- est une perte de substance atteignant la musculaire-muqueuse
- C- les mécanismes de la protection de la barrière muqueuse contre l'agression acide sont inhibés par les prostaglandines
- D- la prise d'AINS altère les mécanismes de défense contre l'ulcère
- E- L'Helicobacter pylori altère les mécanismes de défense contre l'ulcère

QCM2 : concernant les complications de l'UGD

- A- l'hémorragie digestive est la complication la plus fréquente
- B- la sténose duodénale donne un tableau de syndrome occlusif haut avec vomissements postprandiaux tardifs
- C- la perforation ulcéreuse peut, dans certains cas, être traitée médicalement
- D- les ulcères duodénaux se transforment en adénocarcinomes
- E- l'adénocarcinome de l'estomac peut faire son lit sur un ulcère préalablement bénin.

QCM3 : concernant l'endoscopie haute digestive

- A- elle est souvent réalisée sous anesthésie générale, car mal tolérée
- B- en cas d'ulcère gastrique, 8 à 12 biopsies des berges de l'ulcère sont analysées
- C- en cas d'ulcère duodénal, 8 à 12 biopsies des berges de l'ulcère sont analysées
- D- des biopsies antrales et fundiques sont toujours réalisées à la recherche d'H.pylori en cas d'ulcère gastrique
- E- les ulcères duodénaux sont le plus souvent localisés au niveau bulbaire

QCM4 : parmi ces propositions, lesquelles sont justes concernant le traitement d'éradication d'H.pylori?

- A- la trithérapie comporte : 07 jours d'IPP pleine dose $\times 2/j$ en association avec de l'amoxicilline 2g/jour et de clarithromycine 1g/jour
- B- la trithérapie comporte : 07 jours d'IPP pleine dose $\times 2/j$ en association avec de l'amoxicilline 1g/jour et de métronidazole 1g/jour
- C- le traitement séquentiel comporte : 10 jours d'IPP pleine dose (2 g/j) avec 5 jours d'IPP pleine dose (2 par jour) et 5 jours de clarithromycine (2 g/j)
- D- le traitement séquentiel comporte : 10 jours d'IPP pleine dose 2 fois par jour avec 5 jours d'amoxicilline (2 g/j) puis 5 jours de clarithromycine (1 g/j)
- E- Avant le traitement de 2 ou 3^{èmes} ligne, un antibiogramme est recommandé.

QCM1 : B,D,E
QCM2 : A, B, C, D, E
QCM3 : B, D, E
QCM4 : A, E

RÉPONSE

LES GASTRITES

Les objectifs éducationnels

- 1- Définir une gastrite aiguë
- 2- Préciser les étiologies des gastrites aiguës
- 3- Décrire la symptomatologie clinique évocatrice d'une gastrite aiguë
- 4- Définir une gastrite chronique
- 5- Classer une gastrite selon ses lésions histologiques, topographiques et étiologiques
- 6- Reconnaître par l'endoscopie les lésions macroscopiques d'une gastrite chronique
- 7- Préciser les affections associées à la gastrite chronique à HP

Activités d'apprentissage

- 1- Réponse aux tests
- 2- Assister à une endoscopie digestive haute

INTRODUCTION

La « gastrite » est un terme imprécis, mais largement utilisé. Il désigne l'ensemble des affections diffuses bénignes de la muqueuse gastrique. Une meilleure connaissance des causes de gastrites avec notamment la découverte du rôle pathogène d'*Helicobacter Pylori* a permis de redéfinir et de classer les altérations diffuses de la muqueuse gastrique essentiellement sur des critères anatomopathologiques.

1- LES GASTRITES AIGUES

1.1 DÉFINITION (OBJECTIF N° 1)

Il s'agit d'un état inflammatoire aigu de l'estomac de causes très variées. Leur évolution est habituellement transitoire et rapidement régressive, mais parfois à l'origine de complications hémorragiques ou perforatives graves.

1.2-CLINIQUE

Les gastrites aiguës selon leur étiologie peuvent être cliniquement latentes ou se manifester de façon brutale par :

- a. Des douleurs épigastriques à type de crampe ou seulement réduites à des brûlures
- b. des vomissements alimentaires associés parfois à une diarrhée
- c. une hémorragie digestive souvent importante et récidivante pouvant mettre en jeu le pronostic vital

1.3-ETIOLOGIES

a. Gastrites aiguës de stress

b. Gastrites aiguës médicamenteuses : AINS (surtout Aspirine)

Les deux étiologies sont responsables de lésions gastriques érosives généralement multiples peu profondes (ne dépassent pas la musculaire-muqueuse) localisées ou étendues à tout l'estomac et parfois au duodénum, il s'y associe souvent une congestion de la muqueuse.

Ces lésions sont de survenue brusque et peuvent régresser en quelques heures.

La complication essentielle est l'hémorragie digestive haute dont elle est l'une des causes les plus fréquentes.

Leur évolution est souvent favorable sous traitement médical et/ou arrêt de l'agent causal, mais peut parfois conduire à une gastrectomie d'hémostase.

c. Gastrites aiguës infectieuses

Le mode de début est souvent brusque avec des épigastalgies, des vomissements, de la diarrhée et de la fièvre.

La régression des symptômes en quelques jours est de règle dans la majorité des cas, l'atteinte gastrique est souvent associée à une atteinte diffuse du tube digestif.

Les germes les plus en cause sont le streptocoque, le staphylocoque, colibacille, salmonelle ou shigelle, parfois il peut survenir de véritables gastrites phlegmoneuses (staphylocoque, streptocoque) surtout chez les immunodéprimés. L'endoscopie met en évidence des lésions muqueuses importantes, inflammatoires, associées à des enduits purulents. Ces lésions régressent sous antibiothérapie adaptée.

- La gastrite à *H. Pylori* est très rare. Les rares observations rapportées sont celles d'ingestion volontaire de la bactérie.
- Les gastrites virales sont également rares, le plus souvent dues à une infection à cytomégalovirus survenant au cours du SIDA.

d. Gastrites allergiques

Sont rares probablement secondaires à l'ingestion d'allergènes alimentaires, elles sont de début brusque avec des épigastries et des vomissements, il peut exister un infiltrat inflammatoire à éosinophiles.

e. Gastrites toxiques

Elles succèdent à des tentatives de suicide ou à la suite d'ingestion accidentelle d'acides ou alcalins. Ces substances entraînent surtout des lésions œsophagiennes. Des complications immédiates telles qu'une hémorragie ou une perforation sont possibles.

L'évolution est souvent marquée par la survenue de sténoses cicatricielles surtout au niveau de l'antrum.

f. Gastrites secondaires à la radiothérapie abdominale

Elles sont en général régressives, mais peuvent évoluer vers des lésions de gastrite atrophique

g. Gastrites alcooliques

2- LES GASTRITES CHRONIQUES

2.1 DEFINITION :

Elles sont caractérisées par un processus inflammatoire chronique de la muqueuse gastrique diffus ou localisé qui peut aboutir à l'atrophie plus ou moins complète de cette muqueuse.

La gastrite chronique est fréquente touchant 30 à 50% de la population. Elle survient à tous âges surtout entre 30 et 50 ans. Elle augmente avec l'âge et reste souvent asymptomatique. Elle domine chez l'homme.

L'intérêt de la question est lié aux interrelations avec la pathologie gastro-duodénale, l'ulcère, le cancer et le lymphome.

2.2 DIAGNOSTIC POSITIF :

a. Clinique

Signe fonctionnel

- **Gastrite symptomatique** : la gastrite chronique est le plus souvent peu ou pas symptomatique
- **Dyspepsie non ulcéreuse** : les symptômes ressentis par les patients sont souvent variés :
 - Douleurs épigastriques : le plus souvent, simple inconfort abdominal
 - Brûlures postprandiales déclenchées surtout par certains aliments acides, confitures, vins mal calmés par les alcalins
 - Pesanteur gastrique
 - Éructations, nausées

Ces symptômes ne sont pas spécifiques d'une gastrite.

a. Signes physiques

- L'état général est bon
- Parfois on note une chute de poids par auto restriction alimentaire
- L'examen physique est normal, tout au plu on peut noter une certaine sensibilité épigastrique ou parfois des signes d'anémie

b. Endoscopie : la fibroscopie digestive haute est un examen fondamental, elle permet de :

- D'apprécier le siège des lésions : antrum, fundus
- Décrire les lésions endoscopiques :
 - Lésions élémentaires non spécifiques
 - Œdème – érythème – fragilité muqueuse – exsudats (dépôts blanchâtres) ou lésions erythémato-exsudative, pertes de substances : érosions, ulcère
 - Lésions varioliformes (renflement en cône tronqué centré par une dépression)

- Hypertrophie des plis gastriques
- Visibilité des vaisseaux de la sous-muqueuse (aspect en fond d'œil)
- Nodules – points hémorragiques (aspect purpurique et ecchymotique)
- Parfois l'aspect endoscopique est d'emblée évocateur de l'étiologique de la gastrite :
 - Gastrite varioliforme évocatrice d'une gastrite lymphocytaire
 - Gastrite nodulaire antrale évocatrice d'une gastrite à H. Pylori
- Enfin la fibroscopie peut être normale
 - Réaliser des biopsies : 2 biopsies antrales et 2 biopsies fundiques et même une au niveau de l'angle de la petite courbure.

Le diagnostic positif des gastrites chroniques repose donc sur un ensemble de lésions élémentaires morphologiques épithéliales et inflammatoires (cf. cours « les aspects anatomopathologiques des gastrites »)

2.3 GASTRITE CHRONIQUE NON AUTO-IMMUNE

Elle correspond à la gastrite de type B liée à l'Hélicobacter Pylori (HP)

Caractérisée par l'infiltration du chorion par des lymphoplasmocytes et des polynucléaires définissant l'activité de la gastrite et la possibilité notamment chez l'enfant de la formation de nodules lymphoïdes dans le chorion.

Sont décrits 2 sous types :

- Gastrite chronique antrale non atrophique
- Gastrite atrophique multifocale

L'H.P est une bactérie Gram négatif spiralée spécifique à l'homme découverte et décrite la première fois par Marschall et Warren en 1982, l'infection est ubiquitaire à travers le monde, bien que maximale dans les pays à bas niveau d'hygiène ou elle est contractée généralement au jeune âge. Ce micro-organisme est transmis par voie orale.

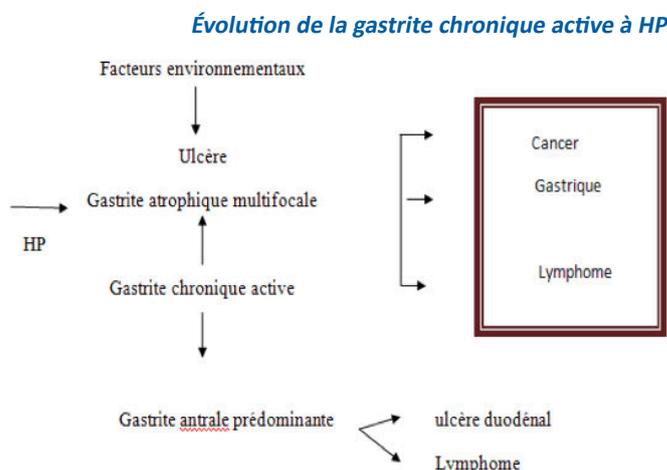
Les méthodes diagnostiques sont soit :

- Invasives : réalisée à partir de biopsies antrales + biopsies fundique
- Test à l'uréase : clo-test, pyloritec : son principe repose sur la forte activité uréasique de l'H.P qui hydrolyse l'urée en ammoniac. L'ammoniac libéré accroît le pH du milieu de réaction et fait virer de couleur l'indicateur de pH.
- L'examen anatomopathologique (moyen le plus répandu : spécificité 90%) fixation des biopsies au formol puis coloration au Giesma modifié ou crésyl violet pour mieux reconnaître la bactérie.
- Les cultures surtout pour tester la sensibilité et résistance de H. P aux antibiotiques utilisés
- L'amplification génique de l'ADN de l'HP (sensibilité >90%)
- Indirectes ou non invasives (sans biopsies)
- Test respiratoire à l'urée marquée (sensibilité >90%) il détecte l'activité uréasique de la bactérie en mesurant la production de CO2 marqué au carbone 13 après ingestion d'urée 13c
- La détection des anticorps sériques anti HP (sensibilité et spécificité >90%)
- La détection des antigènes dans les selles
- La détection des anti corps dans la salive

L'H.P colonise avec prédilection la muqueuse antrale ou elle se niche à la surface de l'épithélium, dans les profondeurs du mucus. Cette bactérie présente une grande capacité à persister dans l'estomac de l'hôte. L'infection chronique à HP induit une réaction inflammatoire qui évolue vers une gastrite chronique le plus souvent persistante. Ces lésions histologiques peuvent rester stables ou évoluer à long terme vers l'atrophie et la métaplasie intestinale.

L'évolution : est imprévisible

- Peut rester symptomatique : le plus souvent
- Toutefois des complications peuvent se voir, elles sont peu fréquentes
- Les hémorragies, notamment iatrogène
- L'anémie par carence martiale secondaire à un saignement occulte
- Association à des affections gastro-duodénale
- Ulcère duodénal (gastrite multifocale)
- L'adénocarcinome : la gastrite multifocale en rapport avec HP (carcinogène de classe I) peut être à l'origine d'un adénocarcinome par le biais de la métaplasie intestinale et la dysplasie
- Lymphome : Malt primitif gastrique



Les preuves d'une relation entre la gastrite à HP et l'acquisition d'un tissu lymphoïde de type Malt à l'origine d'un lymphome ont été apportées.

Le traitement de la gastrite chronique est l'éradication de l'H. Pylori. Il est actuellement recommandé de ne pas traiter systématiquement les sujets asymptomatiques.

Une surveillance endoscopique et histologique des malades ayant une gastrite chronique active associée à une dysplasie peut être proposée.

2.4 GASTRITE CHRONIQUE ATROPHIQUE AUTO-IMMUNE

Elle correspond à la gastrite chronique atrophique de type A.

Elle est caractérisée par une atrophie des glandes de la muqueuse fundique

Elle n'est pas associée à la présence d'H.Pylori.

L'atrophie fundique est responsable de l'achlorydie et de l'absence de faveur intrinsèque.

La gastrite chronique auto-immune est asymptomatique et peut être de découverte fortuite à un stade préclinique à l'occasion de biopsies fundiques.

Des complications gastriques peuvent survenir : adénocarcinome gastrique, tumeurs carcinoïdes fundiques...

Le traitement repose sur l'administration de vitamine B12 par injection intra musculaire pour corriger ou prévenir la carence en vitamine B12.

3. FORMES RARES

3.1 GASTRITE LYMPHOCYTAIRE

Elle est caractérisée par un infiltrat lymphocytaire de l'épithélium de surface et des cryptes. Le diagnostic est porté devant la présence d'un nombre de lymphocytes intraépithéliaux supérieur à 25% des cellules épithéliales.

L'aspect endoscopique réalisé est celui de gastrite varioliforme.

3.2 GASTRITES GRANULOMATEUSES

a. La tuberculose

Cause fréquente de granulomatose digestive, mais l'atteinte gastrique est rare.

b. Syphilis

La gastrite syphilitique s'observe habituellement au cours de la syphilis secondaire. Les spirochètes peuvent parfois être vus sur des colorations spéciales.

c. Les gastrites parasitaires

- Aniakiasse : helminthiase qui atteint le plus souvent l'estomac. L'infection est causée par la consommation de poisson cru ou mal cuit.
- Cryptosporidioses : au cours du sida.

d. Les gastrites fongiques : rares

e. Maladie de Crohn : les lésions endoscopiques liées à l'atteinte gastrique ne sont pas spécifiques. Les lésions histologiques sont fréquentes même en l'absence de lésions endoscopiques.

Les granulomes épithélioïdes sont en fait assez rares, observés dans environ 10% des cas.

- f. Sarcoïdose** :
- L'atteinte digestive est très rare au cours de la sarcoïdose
 - L'atteinte gastrique est la plus fréquente des atteintes digestives
 - Le diagnostic ne peut être porté qu'en cas d'une atteinte extra digestive.

g. Gastrite granulomateuse isolée ou idiopathique

3.3 GASTRITE A EOSINOPHILES

Elle correspond à l'atteinte gastrique au cours de la rare gastroentérite à éosinophiles.

3.4 GASTRITE COLLAGÈNES : rare

4. CLASSIFICATION

De nombreuses classifications se sont succédé depuis la classification initiale de Schindler, la dernière est celle du « Sydney system » actualisée en 1994 qui prend en compte les facteurs étiologiques, topographiques et histologiques.

Classification des gastrites selon les données histologiques, topographiques et étiologiques

	clinique	endoscopie	histologie	Étiologie
Gastrite aiguë	Douleurs épigastriques, nausées, vomissements, perforation possible	Normale ou œdème et érosions, hyperplasie des plis	Infiltrat à PN neutrophile	Hélicobacter Pylori autres infections bactériennes CMV
Gastrite chronique active			Infiltrat à PN neutrophiles	H.P
Gastrite antrale non atrophique	Asymptomatique ou dyspepsie ou ulcère gastrique (gastrite multifocale) ou duodénal (gastrite antrale)	Normale ou gastrite nodulaire, érythème, fragilité	+ lymphoplasmocytes +/- Érosion, ulcération	
Gastrite atrophique multifocale			Atrophie, métaplasie intestinale	
Gastrite chronique Auto-immune	Anémie pernicieuse	Aspect en fond d'œil du fundus	Infiltrat lymphocytaire +/- atrophie fundique	Gastrite atrophique auto-immune
Gastrite lymphocytaire		Normale ou gastrite varioliforme ou hyperplasique	Infiltrat lymphocytaire intra épithélial	Parfois associée à une maladie cœliaque H.P ?
Gastrite granulomateuse	Dépend de la cause	Normale ou ulcère parfois volumineux ou plis hypertrophiques	Granulome épithélioïde géant-gigantocellulaire	Tuberculose, syphilis, parasitoses, mycoses, Crohn, sarcoïdose
Gastrite à éosinophiles	Nausées, vomissements, épigastalgies	Normale ou ulcère ou plis hypertrophiques	Infiltrat riche en PN éosinophiles	Gastroentérites à éosinophiles

LES LYMPHOMES GASTRIQUES PRIMITIFS

Les objectifs éducationnels

- 1- Définir les Lymphomes Gastriques (LG) primitifs.
- 2- Distinguer les principales formes anatomocliniques des LG.
- 3- Préciser les caractéristiques épidémiologiques des LG.
- 4- Connaître l'étiopathogénie des LG.
- 5- Établir le diagnostic de LG.
- 6- Énumérer les examens complémentaires du bilan d'extension d'un LG.
- 7- Planifier le traitement d'un LG selon le type anatomoclinique.

Prérequis

- Cours immunologie et histologie du tube digestif.

I-DEFINITION ET INTRODUCTION (OBJECTIF N° 1)

Les lymphomes gastriques sont des proliférations monoclonales malignes constituées de cellules lymphoïdes bloquées à un certain stade de leur maturation.

Les lymphomes gastriques sont dits primitifs (LGP), lorsque la localisation gastrique est prédominante sans atteinte ganglionnaire antérieure et lorsque les symptômes cliniques sont liés à l'atteinte digestive.

Les lymphomes gastriques primitifs (LGP) présentent plusieurs points d'intérêt, de part

- Leur relative fréquence.
- L'actualisation de leur classification histologique.
- La mise en évidence du rôle de l'hélicobacter pylori (HP) dans la genèse du lymphome gastrique et la rémission de ce lymphome après traitement d'éradication de HP.

II- ÉTUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE (OBJECTIF N° 2)

II-1. RAPPEL DU CONCEPT MALT

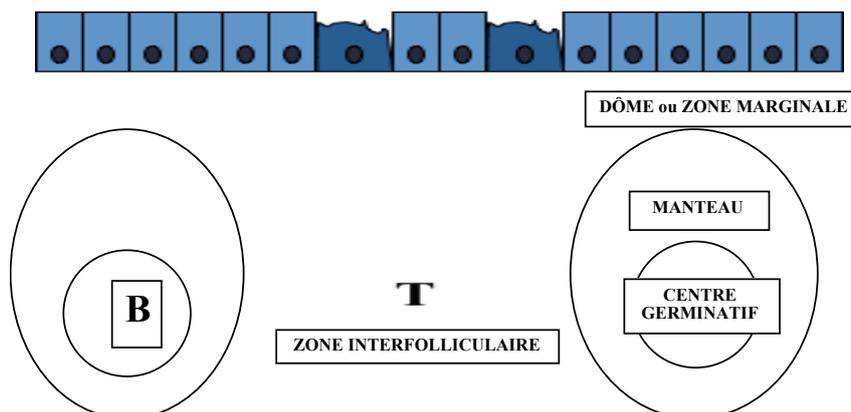
Les lymphomes du tube digestif dérivent du tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou MALT (mucosal associated lymphoid tissue).

Ce tissu lymphoïde existe :

- A l'état normal au niveau de l'intestin grêle, du colon, du rectum et de l'appendice.
- Au niveau de l'estomac, il est absent et apparaît après une stimulation antigénique à HP (Hélicobacter pylori)

Le MALT rappelle en tout point une plaque de Peyer.

Il comprend à la fois les lymphocytes intraépithéliaux et les lymphocytes du chorion.



1- Les lymphocytes intraépithéliaux

Les lymphocytes intraépithéliaux sont de phénotype T (CD3+) de type cytotoxique (CD8+).

2- Les cellules M intraépithéliales

L'épithélium au-dessus des follicules contient des cellules M, lieu de passage des antigènes intra-luminaux vers les follicules lymphoïdes, où s'effectue la réponse immunitaire.

3- Les lymphocytes du chorion

Les lymphocytes du chorion sont isolés ou regroupés en follicules.

Ils sont organisés en :

- La zone du Dôme ou zone marginale est occupée par des lymphocytes de phénotype B de petite taille à noyau clivé : centrocyte like
- Les follicules lymphoïdes faits de lymphocytes B comprennent :
 - La zone du manteau périfolliculaire renfermant des lymphocytes B de petite taille à noyau clivé : les centrocytes
 - Le centre germinatif fait de lymphocytes B : les centroblastes et les centrocytes.
- La zone interfolliculaire : occupée par des lymphocytes de phénotype T

II-2. CLASSIFICATIONS DES LYMPHOMES DIGESTIFS

La classification d'Isaacson 1994 a longtemps été utilisée.

Classification d'Isaacson 1994

Lymphomes B

- Lymphome de MALT : Bas grade
Haut grade
IPSID
- Lymphome de Manteau (polypose lymphomateuse)
- Lymphome de Burkitt

Lymphomes T

- Lymphome T avec entéropathie
- Lymphome T avec éosinophilie

Actuellement la classification de référence est celle de l'OMS dont la dernière en date est celle de 2008.

Classification de l'OMS 2008

Lymphomes B

- Lymphomes B de la zone marginale du MALT
- LB diffus à grandes cellules
- Lymphome du manteau
- Lymphome de Burkitt
- Autres

Lymphomes T

- Lymphome T associé à une entéropathie
- Lymphome T non spécifique

II-3. LE LYMPHOME B DE LA ZONE MARGINALE DU MALT (couramment appelé lymphome du malt)

1- Macroscopie

Les aspects macroscopiques seront détaillés dans le chapitre fibroscopie oesogastroduodénale

2- Histologie

Le diagnostic histologique de ce lymphome repose sur 4 critères :

- L'infiltration du chorion par une prolifération lymphoïde composée de cellules tumorales de petite taille à noyau encoché ou clivé correspondant à des « centrocyte-like »
- Des lésions lymphoépithéliales (LLE) qui correspondent à une infiltration et une destruction de l'épithélium des glandes et/ou des cryptes par les cellules lymphoïdes « centrocyte-like »
- Des follicules lymphoïdes
- Des plasmocytes réactionnels polyclonaux ou tumoraux monoclonaux

3- Immunohistochimie

L'étude immunohistochimique permet de confirmer le phénotype B (CD20+, CD79a+) du processus tumoral lymphomateux ; l'anticorps anti Cytokératine permet de mettre évidence les images lymphoépithéliales

4- Aspect génotypique

L'anomalie génotypique la plus significative est la « trisomie 3 » retrouvée dans environ 60% des cas. La translocation t (11-18) est incriminée dans la résistance du lymphome au traitement anti HP.

II-4. LE LYMPHOME B DIFFUS À GRANDES CELLULES (LBDGC)

1- Macroscopie

Le LBDGC se présente le plus souvent sous forme d'une masse tumorale de taille variable. A la coupe la tumeur est blanchâtre présentant un aspect dit en « chair de poisson »

2- Histologie

Le LBDGC est fait d'une prolifération lymphoïde maligne composée de cellules blastiques de grande taille (2 à 3 fois la taille d'un lymphocyte normal) organisées en nappes diffuses. Les cellules ont un noyau rond muni d'un nucléole central « immunoblaste » ou de 2 à 3 nucléoles périphériques « centroblaste ».

La présence d'un contingent à petites cellules de type centrocytes like avec des images lymphoépithéliales témoigne de la nature secondaire du LBDGC. Dans le cas contraire, il s'agit d'un LBDGC de Novo.

3- Immunohistochimie

Les cellules tumorales expriment les marqueurs lymphoïdes B (CD 20, CD 79a)

II-5. AUTRES LYMPHOMES GASTRIQUES

1- Le lymphome du Manteau

Également appelé polypose lymphomateuse diffuse.

Atteint le plus souvent le colon et se traduit par une polypose diffuse.

Il se traduit histologiquement par une prolifération lymphoïde organisée en nodules s'étendant et/ou confluant en plagues

Les cellules tumorales sont de petite taille et ont un aspect centrocytique

Les lésions lymphoépithéliales sont absentes.

L'étude immunohistochimique confirme la nature B de la prolifération lymphoïde (CD20+).

2- Le lymphome de Burkitt

La localisation gastrique est rare

Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération de cellules blastiques monomorphes de taille moyenne à cytoplasme peu abondant et à noyau rond à chromatine hétérogène granulaire

Les figures de mitose et les corps apoptotiques sont nombreux.

Il existe typiquement des macrophages procurant à la tumeur un aspect dit en ciel étoilé.

L'étude immunohistochimique confirme la nature B de la prolifération et montre une positivité de 100% des cellules au MIB1 (indice de prolifération).

3- Le Lymphome folliculaire

La localisation gastrique primitive est rare

4- Le lymphome T

Le lymphome T gastrique primitif est exceptionnel

III- ÉPIDÉMIOLOGIE (OBJECTIF N° 3)

III-1. FRÉQUENCE

En occident les lymphomes gastriques sont les plus fréquents parmi les lymphomes digestifs primitifs (60%)

Leur incidence est de 0.21% par 105 habitants supérieure à celle des lymphomes du grêle (incidence de 0.16% par 105 habitants) et des lymphomes rectaux coliques (incidence de 0.08 % par 105 habitants).

C'est de tout de même une néoplasie rare puisque les lymphomes gastriques ne représentent que 3% des cancers de l'estomac.

En Tunisie, la fréquence exacte de ces lymphomes n'est pas connue.

III-2. ÂGE

Les lymphomes gastriques se voient à tout âge, mais avec une particulière fréquence entre 50 et 70 ans.

III-3. SEXE

Les lymphomes gastriques sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme, avec un sex ratio=2. Cette prédominance masculine est plus nette chez l'enfant ou l'adulte jeune.

IV- ETIOPATHOGENIE (OBJECTIF N° 4)

IV-1. HÉLICOBACTER PYLORI (HP)

Le principal agent étiopathogénique

Les lymphomes gastriques de la zone marginale du MALT sont liés à l'infection gastrique par l'HP.

Le rôle de l'HP a été évoqué devant :

- des arguments épidémiologiques
 - Association gastrite chronique à HP et lymphome gastrique : 95%
 - Le risque d'infection à HP est 6 fois plus élevé chez les patients ayant un lymphome gastrique que chez ceux ayant un lymphome n'atteignant pas l'estomac
- des arguments expérimentaux :
 - In vitro, les lymphocytes T gastriques sensibilisés à HP, fabriquent des cytokines qui stimulent la prolifération des lymphocytes B.
- des arguments thérapeutiques
 - L'éradication de HP fait régresser le lymphome.

La Pathogénie :

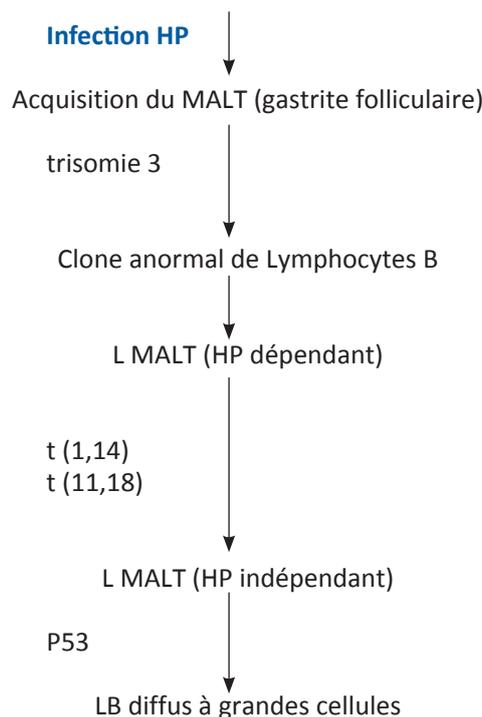
A la suite d'une infection à HP, une réponse immunitaire se produit, avec recrutement de cellules effectrices de l'inflammation incluant des lymphocytes B et T.

Au niveau de la muqueuse gastrique, ces lymphocytes se disposent en follicules lymphoïdes réalisant la gastrite folliculaire. Cette première étape est l'acquisition du MALT par la muqueuse gastrique qui est normalement dépourvue de cellules inflammatoires.

Si l'infection persiste, un mécanisme de stimulation se déclenche avec activation du lymphocyte T par l'HP.

Les lymphocytes T activés vont à leur tour stimuler les lymphocytes B, dont certains vont acquérir une trisomie 3. D'où l'apparition d'un clone anormal. Celui-ci, également stimulé par les lymphocytes T, favorisera l'émergence d'un lymphome MALT dit « HP dépendant ». La stimulation du lymphome MALT se poursuit par les lymphocytes T jusqu'à ce que se produise une translocation t(1;14) au niveau des lymphocytes B tumoraux. Le lymphome devient alors « HP indépendant » ne répondant donc plus à une antibiothérapie anti HP.

Une mutation du gène P53 entraîne ensuite une transformation du lymphome MALT en un lymphome diffus à grandes cellules.



IV-2. AUTRES FACTEURS ÉTIOPATHOGÉNIQUES :

- Les lymphomes de Burkitt sont liés à l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV)
- Certaines affections comme la maladie cœliaque et les déficits immunitaires surtout acquis (SIDA) augmentent le risque de développement des lymphomes digestifs.
- La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent se compliquer également de lymphomes.

V- ÉTUDE CLINIQUE (OBJECTIF N° 5)

Forme type : Lymphome gastrique primitif B de la zone marginale du MALT

V-1. SIGNES FONCTIONNELS :

Ce lymphome est caractérisé par un délai diagnostique long pouvant aller de quelques mois à quelques années.

La découverte de ce lymphome peut se faire devant des symptômes non spécifiques :

- des épigastralgies,
- un amaigrissement modéré (60%)
- des nausées, des vomissements.

V-2. EXAMEN PHYSIQUE :

Il est le plus souvent normal. il ne montre habituellement ni masse abdominale, ni splénomégalie, ni hépatomégalie, ni ascite et les aires ganglionnaires sont libres.

V-3. BIOLOGIE :

Le plus souvent normale. Elle montre parfois une anémie ferriprive, un syndrome inflammatoire biologique, des LDH et des B2 microglobulines augmentées.

V-4. FIBROSCOPIE OESOGASTRODUODÉNALE (FOGD) AVEC BIOPSIES :

Elle a 3 intérêts :

1- Mettre en évidence des lésions endoscopiques :

- aspect ulcéré (50%)
- aspect cérébroïde ou de gros plis (40%)
- aspect infiltrant (20%) : perte de la souplesse pariétale
- aspect nodulaire
- Simple érythème

Ces lésions endoscopiques n'ont rien de spécifique, mais la multiplicité des lésions est en faveur du diagnostic

2- Préciser la topographie des lésions

L'atteinte de l'antra se voit dans 60% des cas, celle du corps gastrique dans 20 %.

L'atteinte est multifocale dans 30% des cas.

L'atteinte des orifices est par contre exceptionnelle

3-pratiquer des biopsies

- multiples au niveau des lésions et en muqueuse endoscopiquement normale ce qui permet de confirmer le diagnostic lorsque les biopsies sont négatives (40%), le recours aux macrobiopsies chez les patients ayant un bilan d'hémostase normal peut être proposé.
- antrales à la recherche de HP

V-5. BILAN PRÉ THÉRAPEUTIQUE

Comprend 3 volets

V-5-1. Bilan d'extension (OBJECTIF N° 6)

- Clinique avec recherche de signes généraux, d'HMG, de SMG, d'adénopathies périphériques.
- Biologique : Hémogramme, bilan hépatique, taux sérique des LDH, B2 microglobuline
- Endoscopique : Écho-endoscopie gastrique +++ → extension pariétale et vers les ganglions péri-gastriques (intérêt pronostique).

Iléo-coloscopie avec biopsies systématiques,

- Radiologique : entéroscanner abdominal, Scanner thoracique et pelvien

- Scanner du cavum et/ou endoscopie du cavum et biopsies en cas de doute
- Biopsie ostéomédullaire (BOM)
- Biopsie hépatique si perturbation du bilan hépatique

Au terme de ce bilan, le lymphome sera classé selon la classification **d'Ann Arbor modifiée par Musshof**

Stade IE	Atteinte d'un ou de plusieurs segments du TD sans atteinte ganglionnaire
Stade IIE	Atteinte d'un ou de plusieurs segments du TD. II 1E Atteinte des gg abdominaux contigus II 2E Atteinte des gg abdominaux non contigus
Stade III E	Atteinte du tube digestif. Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
Stade IV E	Atteinte d'un ou plusieurs organes extra ganglionnaires autres que le tube digestif

V-5-2. Bilan de terrain

Il comprend l'évaluation de l'indice de performance OMS, la recherche de tares associées, l'appréciation de l'état nutritionnel, la sérologie VIH, la sérologie des hépatites B et C et l'uricémie.

V-3-3- Détermination du statut HP :

un statut HP positif est défini comme une histologie positive et/ou une sérologie positive.

VI - ÉVOLUTION -PRONOSTIC

Ce lymphome est souvent localisé au moment du diagnostic (stade I, II dans 96% des cas) et reste longtemps localisé. Des complications aiguës peuvent émailler cette évolution et sont dominées par l'hémorragie digestive. La perforation est rare, la sténose est exceptionnelle.

La transformation d'un lymphome gastrique de la zone marginale du MALT en un lymphome à grandes cellules est possible. Le pronostic est favorable avec une Survie globale à 5 ans dépassant 85 %, quel que soit le stade.

VII - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

VII-1. FORME SECONDAIRE À UN LYMPHOME GANGLIONNAIRE :

Une extension digestive à l'estomac d'un lymphome ganglionnaire est à discuter avant de retenir l'origine primitive du lymphome digestif.

VII-2. LE LYMPHOME GASTRIQUE fait discuter :

A l'endoscopie :

- La linite plastique : devant un aspect infiltré et là aussi l'échoendoscopie et les biopsies gastriques sont d'un grand apport.
- L'adénocarcinome gastrique devant un aspect ulcéro-bourgeonnant.
- La maladie de Ménétrier : devant des gros plis ulcérés. L'échoendoscopie permet d'orienter le diagnostic qui sera confirmé par la macrobiopsie à l'anse diathermique.
- Un ulcère gastrique chronique bénin devant une forme ulcéreuse.
- Une gastrite à *helicobacter pylori* : devant une forme congestive et/ou nodulaire

VIII - TRAITEMENT (OBJECTIF N° 7)

VIII-1. BUT

Obtenir la rémission complète endoscopique et histologique.

VIII-2. MOYENS

VIII-2-1. L'éradication de HP

Elle repose sur une trithérapie associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à double dose et 2 antibiotiques parmi

les suivants : Amoxicilline 1gx2/j + Métronidazole 500mgx2/j + Clarithromycine 500mgx2/j pendant 7 à 14 jours.
Un traitement de consolidation par un IPP à simple dose est recommandé par certains.

VIII-2-2. La chimiothérapie

Il peut s'agir d'une

- **Monochimiothérapie** orale par agents alkylants administrés per os
 - Chlorambucil (Chloraminophène*)
 - Cyclophosphamide (Endoxan*)

Effets indésirables : neutropénie régressive à la diminution de la posologie

- **Polychimiothérapie**
 - surtout CHOP : Cyclophosphamide (Endoxan*), Doxorubicine, Vincristine, Prednisone
 - intensive aplasante : nécessitant des greffes de moelle ou des greffes de cellules souches.
- **Immunothérapie par Rituximab (Mabthera*)**

C'est un anticorps monoclonal anti CD20

Proposé en association avec la chimiothérapie classique.

VIII-2-3. La radiothérapie

Utilisée à la dose de 30-40Gray/j,

Elle a une action locorégionale

VIII-2-4. La chirurgie

Le geste est une gastrectomie totale.

IX. INDICATIONS

IX-1. LYMPHOME BDE LA ZONE MARGINALE DU MALT

Pour les lymphomes de stade IE, HP(+) qui représentent la majorité des cas, le traitement de première intention est une éradication de HP. Lorsque celle-ci est obtenue, une rémission complète du lymphome est observée dans 80% des cas après un délai qui peut aller de 4 mois à 2 ans.

Sur le plan histologique, il est parfois difficile de faire la différence entre un reliquat tumoral lymphomateux et des lésions de gastrite chronique.

Wotherspoon a proposé 6 grades pour évaluer la réponse au traitement anti HP :

- grade 0 : muqueuse normale
- grade 1:gastrite chronique active
- grade 2:gastrite lymphoïde folliculaire floride
- grade 3:infiltrat lymphoïde suspect versus bénin
- grade 4 : infiltrat lymphoïde suspect versus lymphome
- grade 5 : lymphome

- Si la rémission complète est obtenue, une surveillance régulière et prolongée par une FOGD avec biopsies tous les 6mois pendant 2 ans puis 1fois/an est instaurée pour s'assurer de l'absence de rechute d'une part et pour ne pas méconnaître un adénocarcinome gastrique métachrone d'autre part.
- Si cette rémission complète n'est pas obtenue, un traitement par monochimiothérapie associée ou non au Rituximab* ou par radiothérapie est discuté.

IX-2. LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B

Chimiothérapie (CHOP + Rituximab*) avec une éventuelle radiothérapie sur les masses résiduelles

IX-3. LYMPHOME DES CELLULES DU MANTEAU

Chimiothérapie (intensive + Rituximab*).

IX-4. LYMPHOME FOLLICULAIRE

Chimiothérapie (CHOP + Rituximab*)

IX-5. LYMPHOME DE BURKITT

Chimiothérapie (intensive) avec un traitement intrathécal prophylactique).

IX-6. LYMPHOME T

Chimiothérapie (intensive)

IX-7. PLACE DE LA CHIRURGIE

La chirurgie est indiquée dans les formes compliquées (hémorragie, perforation)

X - CONCLUSION

Dans les lymphomes gastriques, plusieurs avancées ont été notées en matière :

- d'étiopathogénie avec la mise en évidence du rôle essentiel de L'HP dans la genèse des lymphomes gastriques
- de traitement avec un rôle primordial du traitement d'éradication de HP, le développement de protocoles de chimiothérapies intensives et l'intérêt de l'adjonction du Rituximab dans certains cas.

Dans l'avenir, l'élaboration d'algorithmes thérapeutiques tenant compte de facteurs prédictifs de réponse au traitement pourrait optimiser la prise en charge des patients atteints de lymphome gastrique.

QUESTIONS D'AUTO-ÉVALUATION

1- Quelles sont les affirmations exactes concernant les lymphomes gastriques de la zone marginale :

- A. Ils sont plus fréquents chez les sujets de plus de 40 ans
 - B. Ils sont souvent révélés par une sténose digestive
 - C. Les aspects endoscopiques sont spécifiques
 - D. Ils restent longtemps localisés à l'estomac
 - E. L'éradication de *Helicobacter pylori* est le traitement de première intention
-

2- Parmi examens complémentaires suivants quels sont ceux qui font partie du bilan d'extension d'un lymphome gastrique ?

- A. Un entéroscanner
 - B. Une biopsie ostéomédullaire
 - C. Examen ophtalmologique
 - D. Une naso-fibroscopie du cavum
 - E. Un scanner thoracique
-

Question N°1 : A-D-E
Question N°2 : A-B-D-E.

RÉPONSE

LA MALADIE CŒLIAQUE DE L'ADULTE

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

- 1- Recueillir les arguments cliniques et histologiques permettant de définir la maladie cœliaque de l'adulte
- 2- Préciser les caractéristiques épidémiologiques
- 3- Expliquer la pathogénie
- 4- Poser le diagnostic de maladie cœliaque de l'adulte dans sa forme typique sur des signes cliniques, biologiques et endoscopiques
- 5- Déterminer les différents profils évolutifs de la maladie cœliaque de l'adulte
- 6- Déterminer les caractéristiques des différentes formes cliniques de la maladie cœliaque de l'adulte
- 7- Décrire le régime sans gluten

Connaissances préalables requises

Physiopathologie des troubles du transit intestinal

Auto-immunité

Système HLA

INTRODUCTION

La maladie cœliaque est essentiellement reconnue chez le nourrisson à l'âge de l'introduction du gluten (6 à 18 mois), cependant il s'agit d'une pathologie fréquente de l'adulte dont le concept a évolué d'une maladie purement intestinale à une maladie plus générale du système. Les circonstances de découvertes sont multiples, les formes asymptomatiques et trompeuses sont les plus fréquentes. Les marqueurs sérologiques sont d'un grand intérêt pour le diagnostic qui repose toujours sur les biopsies duodénales. Cette maladie expose à un risque accru de cancer digestif. Le traitement consiste en un régime sans gluten à vie.

1. DÉFINITION (OBJECTIF 1)

La maladie cœliaque de l'adulte est une entéropathie auto-immune induite par l'ingestion de gluten chez les sujets génétiquement prédisposés. Elle se traduit classiquement par une atrophie villositaire totale ou subtotale du grêle commençant au niveau du grêle proximal, et pouvant s'étendre à sa totalité, régressive après exclusion du gluten, des principales céréales. Contrairement à la maladie cœliaque de l'enfant, la réapparition des signes histologiques à la réintroduction du gluten ne constitue pas un critère retenu pour le diagnostic de maladie cœliaque de l'adulte.

2- ÉPIDÉMIOLOGIE (OBJECTIF 2)

2.1 PRÉVALENCE

La maladie cœliaque de l'adulte présente une distribution universelle avec une prévalence moyenne de 1-2 %. Cette prévalence est sous-estimée en raison de l'existence de formes asymptomatiques.

La prévalence est plus importante dans des conditions particulières : parent de premier degré des sujets atteints : 4-12 %, et en cas de diabète de type 1 : 3-8 %

2.2 ÂGE

La maladie cœliaque de l'adulte se voit à tout âge avec un pic vers la 4^{ème}-5^{ème} décennie chez la femme et un pic vers la 5^{ème}-6^{ème} décennie chez l'homme

2.3 SEXE

Prédominance féminine : sex-ratio : F/H=2-3/1

3- PATHOGÉNIE (OBJECTIF 3)

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune dont l'antigène responsable est connu : le gluten alimentaire. Le gluten (du latin, colle) est la masse protéique, élastique et visqueuse, restante après extraction de l'amidon du blé et par extension, d'autres graminées (seigle, orge...). La fraction toxique du gluten alimentaire est l' α -gliadine qui est une protéine de la famille des prolamines, résistante à la dégradation par les enzymes pancréatogastriques.

La maladie survient chez des patients génétiquement prédisposés exprimant une molécule du système HLA de classe II de type DQ2 ou DQ8. Cette susceptibilité génétique n'explique pas à elle seule la maladie, puisque cette molécule est aussi présente chez 20 à 30 % des sujets sains et que les jumeaux monozygotes n'ont une concordance, en termes de maladie cœliaque, que dans 70 % des cas.

Schématiquement, la gliadine pénétrerait au niveau du chorion, du fait d'une augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients cœliaques (facteurs de l'environnement ? Infectieux ?). La gliadine serait ensuite modifiée par une enzyme, la transglutaminase tissulaire et présentée par l'intermédiaire des cellules porteuses d'antigènes de type DQ2/DQ8 aux lymphocytes T CD4+ du chorion. Il en résulterait une réaction inflammatoire de type TH1 et une réaction humorale avec production d'anticorps antigliadine, antitransglutaminase (tTG) tissulaire et antiendomysium. La transglutaminase tissulaire a été identifiée comme étant justement la cible antigénique des anticorps antiendomysium.

À côté de cette réponse immunitaire adaptative, il y a une production accrue d'interleukine 15 (IL-15) par les cellules épithéliales intestinales, à l'origine d'une hyperplasie des lymphocytes intraépithéliaux (LIE).

Cette réaction immunitaire aboutira à la destruction des entérocytes avec une atteinte constante du duodénum, mais une extension variable vers le grêle distal ce qui explique la variation des signes cliniques.

4- ANATOMIE-PATHOLOGIE (OBJECTIF 1)

Le duodénum est toujours atteint. Les lésions varient en fonction des différentes formes et stades évolutifs de la maladie.

4.1-MACROSCOPIE

(Voir chapitre endoscopie)

4.2-MICROSCOPIE

L'aspect histologique est variable et il existe plusieurs classifications fondées sur la hauteur respective des cryptes et des villosités, exemple la classification de MARSCH

I : entérite lymphocytaire avec lymphocytose intraépithéliale >30%. Villosités préservées

II : entérite lymphocytaire avec hyperplasie des cryptes. Villosités préservées

IIIA : atrophie villositaire partielle

IIIB : atrophie villositaire subtotale

IIIC : atrophie villositaire totale

4.3- IMMUNOHISTOCHEMIE

Les lymphocytes intraépithéliaux : CD3+ et CD8+ sont pathologiques exprimant anormalement le récepteur à l'antigène $\gamma\delta$ (TCR $\gamma\delta$)

5- ÉTUDE CLINIQUE (OBJECTIF 1,4)

FTD : Maladie cœliaque dans sa forme classique, non compliquée

Cette forme est devenue très rare

5.1-SIGNES FONCTIONNELS : ASSOCIENT DIARRHÉE ET SIGNES DE CARENCE

a-diarrhée

- Intermittente ; entrecoupée de périodes de constipation,
- nocturne et diurne
- Graisseuse ou hydrique, molle ou pâteuse, collante
- Grisâtre, jaunâtre, luisante
- Sans sang ni glaire
- Nombre peu important, mais la selle est volumineuse en « bouse de vache »
- Poids : 1000-1200g/24h
- Peut être associée à des nausées, vomissements, ballonnement abdominal.

La présence de douleurs abdominales devrait faire rechercher une complication

b- signes de carence

Manifestations	Signes cliniques
Amaigrissement modeste contrastant avec une hyperphagie	
Œdèmes	
Syndrome anémique	Dyspnée d'effort Céphalées Tachycardie Chute des cheveux
Syndrome hémorragique	Ecchymoses Epistaxis Gingivorragies
Troubles de la vision nocturne	
Manifestations ostéo-articulaires	Douleurs osseuses lombaires/dorsales Douleurs de la ceinture pelvienne mécaniques Fractures spontanées
Manifestations génitales	Dysménorrhée Puberté tardive/Ménopause précoce Infertilité Fausses couches à répétition, oligozoospermie ; impuissance
Manifestations cutané-muqueuses	Alopécie Aphoses récurrentes bénignes Hyperpigmentation cutanée
Manifestations neuromusculaires	Crampes musculaires Crises de tétanie Atrophie musculaire Syndrome cérébelleux Syndrome cordonal postérieur Dépression- irritabilité

Les signes de carence peuvent être dissociés ou dominant le tableau clinique

5.2-EXAMEN PHYSIQUE

a.Étudiera l'intensité du syndrome carenciel

- Signes d'anémie
- Œdèmes
- Signes de Trousseau/Chovsteck
- Examen neurologique

b. Examen abdominal

- Souvent Normal
- Peut mettre en évidence un météorisme abdominal ou une hépatomégalie en rapport avec une stéatose.
- Le toucher rectal est normal.

5.3-BILAN BIOLOGIQUE

5.3.1 Bilan usuel hématologique et biochimique

Bilan	Résultats
Numération Formule Sanguine	Anémie hypochrome microcytaire Anémie macrocytaire par malabsorption de folates e de vitB12. Anémie dimorphe Hyperplaquettose Corps de Howell-Jolly
Frottis sanguin	Corps de Howell-Jolly Acanthocytes Plaquettes géantes et/ou cellules cibles } → Hypo-splénisme
Bilan phosphocalcique	Hypocalcémie Phosphorémie normale } → Insuffisance parathyroïdienne
Électrophorèse des protéides	Hypoprotidémie Hypoalbuminémie } → Insuffisance parathyroïdienne
Taux de prothrombine	TP abaissé corrigé par l'administration parentérale de vitamine K
Dosage pondéral d'Immunoglobulines	Recherche de déficit en Ig A
Bilan hépatique	Élévation des transaminases
Stéatorrhée	Poids des graisses fécales > 6g/24h

5.3.2 Marqueurs sérologiques

Recherche d'anticorps de type Ig A en premier, si déficit en Ig A on recherchera les IgG

- Anticorps antigliadine (sensibilité et spécificité de 50% respectivement)
- Anticorps anti-endomysium = de bonne spécificité : 100%
- Anticorps antitranglutaminase (spécificité : 100%).

5.4- FIBROSCOPIE DIGESTIVE HAUTE

L'examen endoscopique du duodénum peut mettre en évidence :

- Une diminution du plissement valvulaire
- Un aspect en mosaïque avec une disparition du relief microvillositaire
- Un aspect en écaille
- Un aspect en fond d'œil (trop bonne visibilité des vaisseaux sanguins)
- Un aspect normal
- Des ulcérations en dehors de complications

De multiples biopsies du duodénum doivent être réalisées dans tous les cas à la recherche dans cette forme prise comme type de description de lésions d'atrophie villositaire subtotale ou totale.

5.5- AUTRES EXAMENS

a- Echographie abdominale : à la recherche d'une stéatose, d'un hyposplénisme ou d'adénopathies

b- Clichés osseux : rachis lombaire à la recherche de signes d'ostéoporose, radiographie du bassin à la recherche de signes d'ostéomalacie

c- Densitométrie osseuse

d- La réalisation d'autres examens endoscopiques tels qu'une **entéroscopie** ou une **iléocoloscopie** n'ont pas un intérêt diagnostique, mais pourrait avoir un intérêt pour évaluer l'extension des lésions

Le transit du grêle n'est pas utile pour le diagnostic.

5.6- RECHERCHE DE PATHOLOGIES ASSOCIÉES

La maladie cœliaque est considérée comme une maladie du système, il convient de rechercher les pathologies associées. Les principales associations morbides de la maladie cœliaque de l'adulte sont : la dermatite herpétiforme, le diabète insulino-dépendant, les thyroïdites et le déficit en Ig A.

Tableau : Principales associations morbides de la maladie cœliaque de l'adulte.

Maladies auto-immunes et dysimmunitaires
Dermatite herpétiforme
Diabète insulino-dépendant, dysthyroïdie, maladie d'Addison
Myasthénie, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose et sclérose en plaques
Anémie hémolytique et purpura thrombopénique auto-immuns
Vascularite systémique et cutanée, lupus érythémateux diffus, syndrome de Sjögren
Cirrhose biliaire primitive (++) et cholangite sclérosante (±)
Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique
Déficit en IgA
Néphropathie à IgA
Maladies immunoallergiques
Atopie et asthme, maladie du poumon de fermier, maladie des éleveurs d'oiseaux
Syndromes malformatifs
Trisomie 21
Syndrome de Turner

6- EVOLUTION-COMPLICATIONS (OBJECTIF 5)

6.1 ÉVOLUTION

L'évolution sous régime sans gluten est favorable dans 70-95 % des cas avec une régression des signes cliniques digestifs et extradiigestifs, de l'hyposplénisme et de certaines pathologies associées. De même on note une amélioration biologique et histologique avec une repousse villositaire observée au bout de 18 mois. L'espérance de vie des cœliaques non compliqués avoisine celle de la population générale.

6.2 COMPLICATIONS

- a- Lésions malignes** : augmentation de la fréquence des carcinomes digestifs (grêle ++), mais aussi des carcinomes de l'oropharynx, de l'œsophage, du sein et du testicule
- b- Lymphomes malins non hodgkiniens (lymphome T) du grêle** : de haut grade de malignité siégeant au niveau du jéjunum. Le risque est multiplié par 50 en l'absence de régime sans gluten. Le lymphome est suspecté devant la persistance de la symptomatologie ou l'aggravation sous régime sans gluten, devant des douleurs abdominales ou un syndrome occlusif ou devant une masse abdominale.
- c- Sprue réfractaire** : (5% des cas) persistance des symptômes avec une atrophie villositaire malgré un régime bien conduit
- d- Ulcérations duodéno-jéjunales** surtout en cas de forme réfractaire au régime sans gluten. Ces formes favorisent ou sont les formes de début d'un lymphome.
- e- Sprue collagène** (infiltration collagène de la paroi). Évolution le plus souvent fatale
- f- Cavitation ganglionnaire mésentérique** : atteinte du système réticulo-endothélial avec atrophie splénique
- g-** Augmentation probable des maladies auto-immunes associées en l'absence de traitement.

7- FORMES CLINIQUES (OBJECTIF 6)

7.1 FORMES SYMPTOMATIQUES

Sont de plus en plus rares et ne constituent que la partie visible de l'iceberg

a-Formes digestives pauci symptomatiques :

Syndrome dyspeptique, symptomatologie de reflux, constipation, ballonnement abdominal...

b-Formes extradiigestives

Les symptômes gastro-intestinaux sont absents, mais les manifestations extra intestinales sont au premier plan ou les pathologies associées sont au premier plan.

c-Formes silencieuses

Infracliniques avec des lésions histologiques et des tests sérologiques positifs. Le diagnostic est généralement fait chez les apparentés et les jumeaux monozygotes.

d-Formes latentes ou potentielles

Infra clinique et infra histologique. Une surcharge en gluten ferait apparaître des lésions histologiques. Les tests sérologiques sont positifs. Intérêt de l'étude HLA DQ2 et DQ8.

7.2 FORMES SELON LE TERRAIN

a- femme enceinte

Le diagnostic doit être évoqué lorsqu'une anémie sévère se développe au cours de la grossesse ou en post-partum

b- forme du sujet âgé

20% des sujets ont plus de 60 ans au moment du diagnostic.

c- forme du sujet obèse avec indice de masse corporel élevé

7.3 FORMES COMPLIQUÉES

Formes révélées par une complication. Rares.

7.4 FORMES TOPOGRAPHIQUES

L'Extension étant variable

8. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

8.1 DEVANT UN SYNDROME DE MALABSORPTION

a- une maldigestion intraluminale

Pullulation microbienne, certains médicaments, intolérance au lait...

b- atteinte intestinale

Essentiellement de la muqueuse aboutissant à une atrophie villositaire : Entéropathie auto-immune, gastroentérite à éosinophiles, maladie des chaînes lourdes alpha, maladie de Crohn, sprue tropicale, Giardiose, entéropathie HIV, maladie de Whipple, tuberculose radiothérapie, néomycine...

8.2 DEVANT UNE DIARRHÉE

Pancréatite chronique, Colite microscopique, troubles fonctionnels intestinaux, colite inflammatoire

9. TRAITEMENT (OBJECTIF 7)

9.1 BUTS

- Corriger les anomalies cliniques, biologiques et histologiques de la maladie.
- Diminuer le risque de complications néoplasiques à long terme

9.2 MOYENS

a- Exclusion complète et définitive du gluten de l'alimentation à vie

Ce régime est très strict : il ne peut être établi que par une diététicienne spécialisée ainsi que son suivi régulier.

Ce régime est difficile à suivre, car le gluten est présent en quantité parfois infime dans certains aliments ou plats préparés additifs et enrobement de médicaments.

Il en résulte souvent un état de frustration des malades vécu au plan social.

Les associations de malades sont très utiles aux conseils et au soutien.

L'observance du régime est stricte. Il est suivi à vie, car il prévient les complications.

b- Autres

- b.1 Traitement de substitution : fer, calcium, vitamine D
- b.2 Corticothérapie
- b.3 Immunosuppresseurs
- b.4 Nutrition parentérale totale

9.3 INDICATIONS

- Le régime sans gluten à vie est indiqué dans toutes les formes cliniques, il est cependant discuté dans les formes asymptomatiques sans lésions histologiques et chez les parents de premier degré. Il est aussi indiqué en cas d'infertilité et de troubles osseux.
- La corticothérapie et les immunosuppresseurs sont indiqués en cas de résistance au régime sans gluten et en cas de complications

10 –CONCLUSION

Le profil clinique de la maladie cœliaque de l'adulte a changé au cours de la dernière décennie, avec la mise en évidence d'une prévalence élevée de la maladie liée à l'existence de formes cliniques atypiques. L'émergence d'un nombre très important des formes asymptomatiques ou peu symptomatiques pose maintenant le problème du dépistage et du bénéfice attendu. Le régime sans gluten reste actuellement le seul traitement de la maladie cœliaque et doit être prescrit à vie. Les complications malignes associées à la maladie cœliaque, principalement la sprue réfractaire et lymphome T intestinal, restent rares, mais redoutables.

ANNEXE

EXEMPLES D'ALIMENTS CONTENANT LE GLUTEN (A EXCLURE)

- Pain à base de farine de blé, pain complet, pain de mie, pain de seigle, pain d'épice.
- Biscottes, viennoiseries, biscuits, gâteaux,
- Semoule de blé, vermicelle, pâtes, pizza, raviolis, gnocchis, cannellonis,
- Farine de blé, d'orge, d'avoine, flocons d'avoine, Galettes de seitan, de blé complet, galettes contenant des germes de blé, de l'orge, de l'avoine
- Viandes et poissons cuisinés, panés, en conserve, en sauce, en croûte, hamburger
- Charcuterie (pâtés, saucisses, jambons industriels...)
- Crustacés et mollusques en sauce,
- Plats préparés en sauce, plats surgelés ou lyophilisés, légumes verts cuisinés (du traiteur ou surgelés), plats cuisinés à base de céréales contenant du gluten,
- Purées, potages et sauces (instantanés ou en boîte), sauces du traiteur faites à la farine de blé, concentré de bouillon (en poudre, en cube), de tomate
- Mayonnaise en tube, vinaigrettes toutes prêtes, moutarde, épices en poudre,
- Fromages à tartiner ou en cubes
- Confiseries industrielles, glaces et chocolat industriels, pâtisserie, crêpe et gaufres, entremets instantanés, sucre glace, sucre vanillé, levure chimique, figues sèches, chips aromatisés,
- Bières et panachés
- Poudres instantanées pour boissons
- Matières grasses allégées, Protéines végétales

LES DIARRHEES AIGUES DE L'ADULTE

Les objectifs éducationnels

- 1- Définir la diarrhée aiguë
- 2- Expliquer les mécanismes physiopathologiques des diarrhées aiguës
- 3- Distinguer les différents tableaux cliniques des diarrhées aiguës
- 4- Indiquer les examens complémentaires adaptés à chaque tableau clinique
- 5- Connaître les différents diagnostics étiologiques des diarrhées aiguës
- 6- Reconnaître les principaux agents responsables des diarrhées aiguës infectieuses et leurs particularités pathogéniques et cliniques
- 7- Établir la stratégie thérapeutique au cours des diarrhées aiguës

Prérequis

Microbiologie.
Physiologie de l'absorption intestinale de l'eau et des électrolytes.

Activités complémentaires

Stage en médecine communautaire.

INTRODUCTION

Les diarrhées aiguës constituent un motif fréquent de consultation et de recours aux soins. Les diarrhées aiguës sont presque toujours d'origine infectieuse et elles sont dans ce cas le plus souvent des maladies bénignes, autolimitées et d'évolution spontanée favorable. Ainsi, le plus souvent, il n'est pas indiqué de recourir à des examens complémentaires ni à une antibiothérapie à visée étiologique. Cependant, certaines formes peuvent être graves particulièrement chez les sujets âgés et les sujets immunodéprimés et nécessitent une intervention médicale.

1. DEFINITION :

La diarrhée est définie par une augmentation de la fréquence (> 2 selles/24 h) et une modification de la consistance des selles (selles molles à liquides) due à une augmentation de l'excrétion de l'eau fécale. Le caractère aigu est défini par une diarrhée évoluant depuis moins de deux semaines (< 14 jours).

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

La prévalence des diarrhées aiguës varie en fonction de la localisation géographique, du groupe d'âge étudié et des conditions hygiéniques et sanitaires. Ceci dit, elles représentent de façon universelle un problème majeur de santé publique avec une incidence estimée à environ 1 cas par personne-année.

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie des diarrhées aiguës infectieuses est basée sur 3 grands mécanismes.

- Le mécanisme entéro-toxinogène
- Le mécanisme entéro-invasif
- Le mécanisme entéro-pathogène

Cependant, cette distinction est purement schématique, car plusieurs agents agissent par un double mécanisme.

3.1. LE MECANISME ENTERO-TOXINOGENE :

a. L'intoxication :

Mécanisme prépondérant au cours des intoxications alimentaires. Dans ce cas, la toxine de l'agent pathogène est présente dans l'aliment contaminé et va agir directement dès son arrivée dans l'intestin grêle. Ceci rend compte du temps de latence très court entre l'intoxication et le début des symptômes.

b. Mécanisme toxigène via un second messenger :

Certains germes sécrètent une toxine qui interfère avec un second messenger. Il s'agit d'un nucléotide cyclique (AMPc ou GMPc) qui, en réponse à un stimulus extérieur, va être synthétisé dans les cellules entérocytaires. Il en résulte une stimulation de la sécrétion et une inhibition de l'absorption au niveau de l'entérocyte.

c. Mécanisme toxigène sans second messenger :

Dans ce cas, il y aurait une double action à la fois cytotoxique directe et peut être par le biais de médiateurs autres que le second messenger, mais dont la nature n'est pas connue (prostaglandines...).

3.2. LE MECANISME ENTERO-INVASIF :

a. Le mécanisme entéro-invasif avec ulcérations :

Le germe entéro-invasif agit essentiellement au niveau du colon. La bactérie adhère à la cellule épithéliale, y pénètre à l'intérieur ou elle va se multiplier. Il s'ensuit une destruction cellulaire à l'origine des ulcérations.

b. Le mécanisme entéro-invasif sans ulcérations :

Dans ce cas le germe adhère à la cellule épithéliale et y pénètre, mais le passage du germe de la lumière vers la lamina propria et les cellules immunitaires se fait sans destruction cellulaire. L'étape ultime est la stimulation des cellules immunocompétentes avec une réaction inflammatoire.

3.3. LE MECANISME ENTERO-PATHOGENE :

Il repose sur le pouvoir d'adhésion que possède certaines bactéries. Les bactéries adhèrent aux cellules épithéliales et vont les coloniser. Le résultat est une perturbation des phénomènes de sécrétion et d'absorption intestinales.

4. ÉTUDE CLINIQUE :

Il convient de distinguer d'emblée 2 tableaux cliniques :

- Le syndrome dysentérique
- Le syndrome cholériforme

4.1. LE SYNDROME DYSENTERIQUE :

Le syndrome dysentérique est dû à des germes entéro-invasifs.

4.1.1. Signes fonctionnels :

Dans sa forme complète, le syndrome dysentérique associe :

- une diarrhée sanglante et/ou glaireuse et/ou parfois purulente. Les émissions fécales sont dans ce cas fréquentes et peu abondantes, contribuant rarement à un état de déshydratation. Il peut s'agir d'évacuations afécales de sang et/ou glaires et/ou pus.
- un syndrome rectal fait de ténésmes, épreintes et faux besoins.

Il s'y associe fréquemment des douleurs abdominales à type de coliques intestinales. La fièvre est présente dans la plupart des cas. Les vomissements sont rares.

Par ailleurs, l'interrogatoire doit préciser le contexte d'apparition de la diarrhée et rechercher en particulier :

- La composition des repas des derniers 7 jours à la recherche d'un aliment suspect
- L'existence de cas similaires dans l'entourage
- La notion de voyage récent s'étant achevé dans les 7 jours précédents l'apparition de la diarrhée

4.1.2. Examen physique :

L'examen physique peut être normal.

Ailleurs :

- l'examen général objective une fièvre généralement modérée

- L'examen abdominal est en général pauvre, mais peut objectiver une sensibilité du cadre colique en particulier dans la fosse iliaque gauche.
- Le toucher rectal objective la présence de sang et/ou de glaires

Les signes de gravité cliniques doivent être systématiquement recherchés :

- Les signes de déshydratation
- Une fièvre élevée (> 39 °C), une hypothermie ou des signes de choc septique
- Un météorisme abdominal faisant suspecter une colectasie

4.1.3. Examens des selles :

a. L'examen direct :

Il s'agit de l'examen au microscope optique de selles fraîches. Il fait partie intégrante à la fois de la coproculture et de l'examen parasitologique des selles. Cet examen peut mettre en évidence des bactéries mobiles. La présence de leucocytes fécaux et/ou d'hématies témoigne d'une invasion de la muqueuse.

b. La coproculture :

Elle doit être réalisée systématiquement devant tout syndrome dysentérique. La technique doit être rigoureuse avec des selles qui doivent être ensemencées fraîches. La principale limite de cet examen est sa faible rentabilité.

Les germes les plus souvent responsables de syndrome dysentérique sont : shigelles, campylobacter, Escherchia Coli entéro-invasif, salmonelles...

c. L'examen parasitologique des selles :

Il doit être fait systématiquement devant tout syndrome dysentérique. Il comprend un examen direct des selles fraîches au microscope et un examen après concentration. L'excrétion fécale des parasites est parfois intermittente et cet examen doit être prescrit 3 fois de façon systématique, à quelques jours d'intervalle et non pas 3 jours de suite. Un examen isolé dont le résultat est négatif n'a donc aucune valeur.

4.1.4. Bilan biologique :

a. Bilan usuel :

Les examens sanguins évaluent surtout le retentissement général des formes sévères de diarrhées aiguës. Dans ces cas, une numération formule sanguine, un dosage de la protéine C-réactive, un ionogramme sanguin et une fonction rénale sont demandés.

b. Tests sérologiques : sont utilisés pour certains germes et sont souvent non contributifs.

4.1.5. Examens morphologiques :

a. Abdomen sans préparation :

Il est nécessaire en cas de météorisme abdominal à la recherche d'une éventuelle complication à type de colectasie.

b. Examens endoscopiques :

Une recto-sigmoïdoscopie ou une coloscopie gauche complétée si nécessaire par une iléo-coloscopie doit être d'indication systématique devant tout syndrome dysentérique. Elle permet de visualiser les éventuelles lésions muqueuses, d'évaluer leur gravité et d'effectuer des biopsies pour examen histologique et bactériologique.

4.2. LE SYNDROME CHOLÉRIFORME :

Le tableau clinique réalise une diarrhée aqueuse, non sanglante et abondante qui s'associe souvent à des vomissements. Le risque de déshydratation est important. Les signes généraux et la fièvre sont généralement absents. Des coliques intestinales peuvent être signalées. L'examen physique doit rechercher des signes de déshydratation.

L'évolution est le plus souvent spontanément favorable.

Il n'y a pas d'indications à la réalisation d'examen complémentaires sauf dans des cas particuliers :

- Dans les formes sévères, le bilan biologique doit dépister une éventuelle insuffisance rénale fonctionnelle et/ou des troubles ioniques.
- Les examens des selles sont indiqués seulement dans les situations suivantes :
 - Patients à risque chez lesquels une diarrhée aiguë infectieuse, en particulier d'origine bactérienne, pourrait avoir des conséquences sévères : personnes âgées, insuffisants et transplantés rénaux, patients valvulaires, immunodéprimés...
 - Signes de gravité : fièvre > 38,5 – 39, hypothermie, choc septique, déshydratation majeure
 - Contexte particulier : toxi-infection alimentaire collective
 - Diarrhée persistante plus de 72 heures malgré le traitement symptomatique
- L'endoscopie digestive basse n'a pas de place dans le bilan d'un syndrome cholériforme sauf si la diarrhée est persistante malgré un traitement bien conduit avec des examens de selles négatifs.

5. FORMES CLINIQUES :

5.1. FORMES ÉTIOLOGIQUES :

5.1.1. DIARRHÉES AIGÜES INFECTIEUSES :

Il s'agit de la cause la plus fréquente des diarrhées aiguës chez l'adulte. Les agents infectieux responsables sont le plus souvent d'origine bactérienne.

a. Diarrhées bactériennes :

Diarrhées à *Escherchia Coli* : Il s'agit de l'agent pathogène le plus fréquemment responsable de diarrhées aiguës infectieuses. Le tableau clinique est différent selon la souche bactérienne responsable. Il peut s'agir de syndrome dysentérique (*Escherchia Coli* entéro-invasif) ou de syndrome cholériforme (*Escherchia Coli* entéro-toxinogène, *Escherchia Coli* entéro-pathogène).

Diarrhées à salmonelles : Les salmonelles agissent le plus souvent par un mécanisme entéro-invasif sans ulcérations au niveau iléal et colique. Elles sont responsables de 80 % des toxi-infections alimentaires collectives. Le tableau clinique est dominé par une diarrhée aqueuse abondante, douleurs abdominales, vomissements et fièvre. Une diarrhée glairo-sanglante peut se voir si l'atteinte colique est importante.

Diarrhées à *Shigelles* : Les *shigelles* sont toutes pathogènes et agissent par un mécanisme invasif, mais possèdent aussi la capacité de sécréter une toxine. La toxine est responsable d'une diarrhée aqueuse qui précède le syndrome dysentérique appelé « dysenterie bacillaire ». La sévérité du tableau clinique est variable et des manifestations extra-intestinales (pulmonaires, neurologiques, syndrome hémolytique et urémique) sont possibles dont la toxine serait responsable.

Diarrhées à *Campylobacter* : Ce sont des germes invasifs au niveau de l'iléon et du colon. Le tableau clinique réalisé va de la diarrhée aqueuse d'intensité modérée et rapidement régressive au syndrome dysentérique fébrile. Les myalgies et arthralgies sont fréquentes. La coproculture permet généralement le diagnostic.

Diarrhées à *Yersinia enterocolitica* : C'est un germe entéro-invasif. L'atteinte touche surtout l'iléon terminal et le carrefour iléo-cæcal. L'hypertrophie des follicules lymphoïdes et des ganglions mésentériques est habituelle. Le tableau clinique est celui d'un syndrome pseudo-appendiculaire avec douleurs de la fosse iliaque droite, diarrhée et fièvre. Les signes extra-intestinaux (arthralgies, érythème noueux) sont fréquents. L'évolution est parfois prolongée pouvant prêter à confusion avec une première poussée de maladie de Crohn. L'iléo-coloscopie peut montrer une iléite. Le diagnostic repose sur la coproculture et le sérodiagnostic.

Autres diarrhées bactériennes : Plusieurs autres agents peuvent être responsables de diarrhées aiguës parfois sévères : Staphylocoque doré, *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas aeruginosa*.

b. Diarrhées virales :

Les rotavirus et les adénovirus touchent surtout les nourrissons et les enfants. Les calcivirus (virus du groupe Norwalk) atteignent les enfants plus âgés et les adultes. Ils sont responsables de diarrhées cholériformes.

c. Diarrhées parasitaires :

Deux parasites sont capables d'induire une diarrhée aiguë : *Giardia Lamblia* et *Entamoeba histolytica*. *Giardia Lamblia* est responsable d'une diarrhée hydrique par atteinte de l'intestin grêle alors qu'*entamoeba histolytica* dans sa forme hématophage entraîne la dysenterie amibienne avec des lésions coliques caractéristiques représentées par des ulcérations en coup d'ongles. Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des selles.

d. Formes particulières des diarrhées aiguës infectieuses :

La toxi-infection alimentaire collective (TIAC) : Il s'agit de maladie à déclaration obligatoire. Elle se définit par l'apparition d'au moins 2 cas groupés similaires de diarrhée dont on peut rapporter la cause à une même origine alimentaire. Elles sont dominées par les salmonelloses. Lorsque la toxine est présente dans l'aliment, la durée d'incubation est de quelques heures et les premiers symptômes consistent généralement en des vomissements. Lorsqu'une TIAC est suspectée, il faut demander une coproculture et tenter de récupérer l'aliment suspect pour identifier le germe et/ou sa toxine.

La diarrhée post antibiotiques : *Clostridium difficile* est la principale cause des diarrhées post-antibiotiques. Le diagnostic doit être évoqué devant l'apparition de symptômes digestifs au cours ou au décours (8 semaines) d'un traitement antibiotique. Le tableau clinique est celui d'une diarrhée liquide de début brutal, une fièvre et des douleurs abdominales. Des formes graves avec diarrhée sanglante et risque de complications (colectasie, perforation) peuvent se voir. *Clostridium difficile* n'est pathogène que par l'intermédiaire de ses deux toxines A et B et le diagnostic repose sur la mise en évidence de ces toxines dans les selles. La coloscopie peut montrer l'aspect de colite pseudo-membraneuse très évocatrice.

La diarrhée des voyageurs : Il s'agit de diarrhées apparues lors d'un voyage à l'étranger (régions tropicales et/ou à faible niveau d'hygiène) ou à son retour immédiat. Il s'agit le plus souvent de formes bénignes qui cèdent spontanément au bout de 2 à 3 jours en moyenne. Les germes les plus souvent responsables sont : ECET (80%), *Shigella*, *Campylobacter* et certains agents parasitaires.

5.1.2. DIARRHÉES AIGÜES NON INFECTIEUSES :

a. Diarrhées médicamenteuses :

De nombreux médicaments sont susceptibles d'entraîner une diarrhée aiguë (Annexe 2). Ce diagnostic doit être évoqué devant toute diarrhée survenant dans les 8 semaines suivant le début d'une prise médicamenteuse. Le plus souvent, la diarrhée apparaît dès les premières prises du médicament, mais il existe des formes qui sont de début retardé par rapport à l'introduction du médicament. Au moindre doute, il est nécessaire d'interrompre le médicament suspect et de consulter les centres de pharmacovigilance.

b. Diarrhées toxiques :

Les principaux toxiques responsables sont des toxiques industriels (savons, détergents, acides et bases, organophosphorés, métaux lourds...) et des champignons vénéneux dans un contexte d'ingestion accidentelle (exposition professionnelle) ou volontaire (tentative de suicide).

c. Colites ischémiques :

Elles surviennent sur un terrain particulier le plus souvent chez un sujet âgé avec des facteurs de risque cardio-vasculaire. Elle peut évoluer vers la chronicité.

5.2. FORMES SELON LE TERRAIN :

5.2.1. Sujet âgé :

Les diarrhées aiguës infectieuses chez le sujet âgé sont associées à un risque majeur de déshydratation et de mortalité. L'infection par *Clostridium difficile* est assez fréquente.

5.2.2. Immunodéprimé :

Il peut s'agir de déficits immunitaires innés ou acquis (HIV, chimiothérapie, immunosuppresseurs, diabète...). Le déficit immunitaire peut modifier la présentation clinique de certaines infections et favoriser l'infection par des microorganismes opportunistes (mycobactéries atypiques, cryptosporidium...). Le tableau clinique peut être grave avec un risque de déshydratation et de choc septique.

6. TRAITEMENT :

6.1. MOYENS THÉRAPEUTIQUES :

6.1.1. La réhydratation :

Elle constitue l'élément fondamental du traitement de la diarrhée aiguë, particulièrement chez les nourrissons et les sujets âgés. La réhydratation orale doit d'abord être tentée à l'aide de préparations type OMS (Adiaril*) ou de solutions reconstituées (SRO : Annexe 1). Les limites sont les vomissements incoercibles et les états de déshydratation importante. Il s'agit d'une situation très rare chez l'adulte pour laquelle on aura recours à la réhydratation parentale par voie intraveineuse.

Deux types de solutés peuvent être utilisés :

- Le Ringer-lactate enrichi en KCl
- Le soluté glucosé isotonique à 5 % auquel un apport électrolytique permet une meilleure adaptation aux cas individuels.

6.1.2. Traitement symptomatique de la diarrhée :

- Les ralentisseurs du transit non opiacés (Loperamide : Imodium*) sont utiles pour le confort des malades en diminuant le nombre des selles d'environ 80 %. Ils sont contre-indiqués dans le syndrome dysentérique et/ou en cas de fièvre élevée, car ils pérennisent le temps de contact entre le germe et/ou sa toxine et la paroi intestinale pouvant donc parfois être responsables d'aggravation.
- Les anti-sécrétoires oraux (racécadotril : Tiorfan*) ont une efficacité clinique équivalente et ne sont pas contre indiqués en cas de diarrhée invasive.
- Les topiques adsorbants (Actapulgate*, diosmectite : Smecta*) ont le mérite de leur innocuité, à condition d'être ingérés à distance des autres prises médicamenteuses, mais la preuve définitive de leur efficacité n'a pas été faite.

6.1.3. Les antibiotiques :

Ils sont le plus souvent inutiles vu le caractère souvent autolimité de la diarrhée.

Les antibiotiques les plus utilisés sont :

- Les fluoroquinolones : Ciprofloxacine (Ciflox* 500) 1 g/j ; Norfloxacine (Noroxine*400) 800 mg/j
- Le Métronidazole (Flagyl*) 1,5 à 2 g/j
- Amoxicilline – acide clavulanique (augmentin*) 2 g/j
- Vancomycine 2 g/j

6.2. INDICATIONS :

6.2.1. Devant un syndrome dysentérique :

En plus de la réhydratation et du traitement symptomatique, une antibiothérapie empirique systématique doit être débutée après avoir réalisé les prélèvements à visée microbiologique. Elle comporte l'association d'une fluoroquinolone et du métronidazole pendant 7 jours. L'association amoxicilline – acide clavulanique peut être utilisée en cas d'allergie ou de contre indications aux quinolones. Cette antibiothérapie est par la suite à ajuster en fonction des résultats microbiologiques.

6.2.2. Devant un syndrome cholériforme

Les mesures de réhydratation et le traitement symptomatique sont dans ce cas un élément très important du traitement. Il n'y a pas d'indication à un traitement par antibiotiques sauf en présence de signes de gravité, de terrain débilité ou si persistance au-delà de 72 heures d'une diarrhée fébrile malgré le traitement symptomatique. Cette antibiothérapie est par la suite à ajuster en fonction des résultats microbiologiques.

6.2.3. Cas particulier : Diarrhées post antibiotiques à *Clostridium difficile* :

Le traitement repose sur l'arrêt de l'antibiotique responsable et la mise sous un traitement par métronidazole par voie orale pendant 10 jours. En cas de colite pseudo-membraneuse, le métronidazole et la vancomycine ont une efficacité équivalente. La vancomycine devrait donc être réservée aux formes les plus sévères ou aux formes résistantes.

6.3. MESURES PRÉVENTIVES :

Les mesures préventives reposent sur les règles d'hygiène individuelle et collective dans le but de lutter contre le péril fécal responsable des diarrhées aiguës infectieuses.

ANNEXES

Annexe 1 : Solution de réhydratation orale (SRO) : composition recommandée par l'OMS.

Glucose : 20 g/l

Sodium : 90 mmol/l

Potassium : 20 mmol/l

Chlore : 80 mmol/l

Bicarbonates ou citrates : 30 mmol/l

Annexe 2 : Principaux médicaments potentiellement responsables de diarrhée.

Antibiotiques (NB : possibles colites à *Clostridium Difficile*)

Chimiothérapie

Colchicine

AINS

Sels d'or

antiacides/anti-sécrétoires acide (IPP, anti-H2)

Veinotoniques

QUESTIONS D'AUTO-ÉVALUATION

Cas clinique 1 :

Mr MS âgé de 52 ans, suivi pour un adénome de la prostate non traité, se présente aux urgences pour une diarrhée liquidienne faite de 3 à 4 selles molles/24 h évoluant depuis 3 jours et associée à des coliques intestinales. Le patient rapporte aussi 2 épisodes de vomissement durant ces 3 jours. L'examen physique objective une température à 37,9 °, une légère sensibilité de tout l'abdomen et un bon état d'hydratation.

1- Quel diagnostic évoqueriez-vous chez ce patient ?

- a- Une poussée de rectocolite hémorragique
- b- Une colite ischémique
- c- Une diarrhée aiguë infectieuse
- d- Une maladie cœliaque
- e- Des troubles fonctionnels intestinaux

2- Quel (s) examen (s) complémentaire (s) demandez-vous devant ce tableau clinique ?

- a- Coprocultures
- b- Examen parasitologique des selles
- c- Aucun examen complémentaire
- d- Coloscopie
- e- Fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsies duodénales

3- Quelle est votre conduite à tenir thérapeutique pour ce patient ?

- a- Réhydratation orale
- b- Ciprofloxacine (Ciflox*)
- c- Attapulgite de Mormoiron (Actapulgite*)
- d- Bromure de N-Butyl hyoscine (Buscopan*)
- e- Metoclopramide (Primpéran*)

Question N°1 : C
Question N°2 : C
Question N°3 : A-C

RÉPONSE

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE DIARRHÉE CHRONIQUE DE L'ADULTE

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Définir une diarrhée chronique
2. Faire le diagnostic différentiel d'une diarrhée chronique
3. Rattacher par les données cliniques et biologiques la diarrhée chronique à un mécanisme physiopathologique
4. Evaluer le retentissement et faire le diagnostic de gravité de la diarrhée chronique
5. Établir une démarche diagnostique comportant une hiérarchie des examens complémentaires permettant d'aboutir au diagnostic étiologique

Prérequis

Physiopathologie de l'absorption du tube digestif

1-INTRODUCTION ET DÉFINITION (OBJECTIF 1)

La diarrhée chronique est définie par un poids des selles > 300g/24h et une durée d'évolution supérieure à trois semaines.

En pratique clinique, la diarrhée est généralement définie par des selles trop nombreuses ($\geq 3/24h$), trop abondantes et/ou liquides

Les causes des diarrhées chroniques sont multiples, ainsi le diagnostic étiologique impose une démarche basée sur un interrogatoire précis, un examen physique soigneux et une utilisation rationnelle des examens complémentaires biologiques et morphologiques.

De façon schématique, on oppose les diarrhées chroniques avec syndrome de malabsorption (de micronutriments et/ou de macronutriments, vitamines et oligoéléments) et les diarrhées chroniques hydro électrolytiques sans malabsorption.

La prise en charge est essentiellement celle de la maladie causale.

2- DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif d'une diarrhée chronique **est clinique**, il repose sur l'interrogatoire éventuellement associé à la pesée des selles.

L'interrogatoire précise : la date de début de la diarrhée (évoluant depuis > 3 semaines) et les autres caractères : hydrique/graisseuse ; le nombre de selles/24h ; les signes associés.

En cas de doute on s'assurera de l'authenticité de celle-ci par une simple pesée des selles de 24 h : un poids > 300 g/24h confirme le diagnostic de diarrhée. Le caractère chronique est confirmé par l'interrogatoire.

Cette étape de diagnostic positif est indissociable et concomitante de la démarche diagnostique étiologique qui sera développée ultérieurement

3- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL (OBJECTIF2)

Il faudrait éliminer par l'interrogatoire ; l'examen physique et parfois, les examens complémentaires une « fausse diarrhée » qui peut être due à :

3.1 FAUSSE DIARRHÉE DES CONSTIPES

L'interrogatoire trouve la notion d'émission de selles liquides alternant avec des épisodes de constipation.

Le diagnostic sera orienté par :

- Les antécédents de constipation,
- Des matières hétérogènes constituées d'un liquide fécal ou de glaires précédées par l'émission de selles dures appelées syballes.
- La présence de fécalome au toucher rectal.

3.2 INCONTINENCE ANALE

Suspectée devant :

- Le terrain ; l'âge avancé,
- La notion de suintement en dehors de la défécation,
- L'association à une incontinence urinaire,
- L'hypotonie ou l'atonie du sphincter anal au toucher rectal (TR).

Le diagnostic sera éventuellement affirmé par la manométrie.

3.3 TUMEUR RECTALE VILLEUSE

Ce type de tumeur peut provoquer des émissions glaireuses et/ou sanglantes pouvant mimer une diarrhée. Le diagnostic suspecté par le toucher rectal (TR) et confirmé par la rectoscopie et les biopsies.

3.4 PATHOMIMIE

Ce sont les sujets qui simulent la diarrhée en rajoutant de l'eau et/ou des urines à leurs selles. Dans ce cas la surveillance par le personnel médical ou la mesure de l'osmolarité de l'eau fécale permettent de retenir le diagnostic.

4-DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE (OBJECTIF 3)

4.1 DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

4.1.1 Interrogatoire : temps essentiel, il permet de préciser les antécédents, le terrain, les habitudes alimentaires, les caractères de la diarrhée et les signes fonctionnels et généraux associés.

Les principales questions à poser concernent les points suivants :

- Antécédents familiaux : cancer ou polypes recto coliques, maladie coéliqua, maladie de Crohn, néoplasie endocrinienne multiple....
- Antécédents personnels : chirurgie digestive, radiothérapie abdominopelvienne, endocrinopathie (diabète, hyperthyroïdie), amylose, HIV ?
- Habitudes : alimentaires, alcoolisme....
- Tous les médicaments pris depuis que la diarrhée est apparue et dans les 3 mois précédant son apparition, en particulier :
 - les AINS,
 - les antibiotiques,
 - les médicaments susceptibles d'entraîner une diarrhée par action pharmacologique (pro-sécrétoire (olsalazine), inhibitrice de la digestion glucidique (acarbose), etc.), par toxicité entérocytaire (colchicine, biguanides) ou en donnant naissance, souvent de façon soudaine et retardée, à une colite microscopique (veinotoniques, lansoprazole, ticlopidine, sertraline)
- Signes fonctionnels :
 - *Diarrhée* :
 - Mode d'installation, caractère continu ou intermittent,
 - L'aspect des selles :
 - * volumineuses,
 - * bouseuses,
 - * visiblement graisseuses (maldigestion),
 - * aqueuse (diarrhée osmotique et/ou sécrétoire),
 - * diarrhée hémorragique ou dysentérique (colite),
 - * présence dans les selles d'aliments non digérés ? (diarrhée motrice),
 - * l'horaire des selles dans la journée et le rôle de l'alimentation, en cherchant en particulier des selles postprandiales précoces (diarrhée motrice) ou plutôt réparties dans la journée, des selles nocturnes qui traduisent le caractère organique de la diarrhée (diarrhée au moins en partie sécrétoire) ;
 - le degré d'impériosité des selles (par convention une selle non impérieuse peut être retenue plus de 15 minutes)
 - l'efficacité éventuelle des ralentisseurs du transit
 - *Signes associés* : amaigrissement, douleur abdominale, Flush syndrome (sensation de chaleur intense s'accompagnant d'une transpiration et d'une tachycardie), signes cutanés, signes ostéoarticulaires.....

4.1.2 Examen physique : (Objectif 4)

- Évalue le retentissement de la diarrhée et en particulier l'état nutritionnel et l'hydratation qui nécessiteraient éventuellement une prise en charge urgente.
- Recherche les signes de carence (amaigrissement, œdèmes, mélanodermie hyperkératose, acrodermatite, glossite, cheveux fins et cassant, diminution de la pilosité, striation unguéales, neuropathie périphérique, trouble de la vision nocturne signe de chvostek et trousseau.....
- Des signes ou lésions cutanées muqueuses ou articulaires,
- Un goitre ; nodule ou souffle thyroïdien,
- Signes d'insuffisance cardiaque droite,
- Hépatomégalie, ascite, masse abdominale
- Examen proctologique : Lésions anopérinéales, prolapsus rectal, tonus anal

Au terme de cette étape clinique reposant sur l'interrogatoire et l'examen physique on peut avoir une orientation vers le mécanisme de la diarrhée, ainsi :

- Une diarrhée grasseuse associée à un syndrome carenciel oriente vers un **syndrome de malabsorption**.
- Les selles nombreuses (> 5 selles/24 heures), impérieuses, contenant des aliments non digérés et ingérés le jour même, d'horaire matinal ou post prandial sans douleurs abdominales ni altération de l'état général et améliorées par les ralentisseurs du transit évoquent **une diarrhée motrice**.

4.1.3 Examens complémentaires :

La demande des examens complémentaires ainsi que la hiérarchie de leur réalisation est fonction du contexte clinique, ainsi une cause et / ou un mécanisme sont généralement suspectés et seront alors confirmés par des examens complémentaires appropriés.

a- Bilan à la recherche d'un syndrome carenciel biologique

Examens sanguins standards : à la recherche d'un syndrome carenciel biologique :

NFS, ferritinémie, ionogramme sanguin, albuminémie, cholestérolémie, calcémie, prothrombinémie, +/- folates et vitamine B12, EPP.

Ainsi,

- Une anémie ferriprive : traduit soit une malabsorption du grêle proximal ou un saignement chronique occulte.
- La carence en folates : oriente vers une lésion du grêle proximal.
- La carence en vitamine B12 : oriente vers une lésion iléale ou une colonisation bactérienne chronique.
- Une hypocalcémie/hypocalciurie/hypophosphatémie associée à une élévation des phosphatases alcalines (hypoparathyroïdie fonctionnelle) signent la carence en vitamine D, surtout observée dans les lésions du grêle proximal.
- TP allongé : corrigé par l'injection de la vitamine K traduit une malabsorption des vitamines liposolubles en rapport avec des lésions du grêle proximal ou un déficit luminal en sels biliaires conjugués dans le grêle proximal.
- Une hypo protidémie + hypo albuminémie : peuvent traduire une malabsorption sans avoir de valeur localisatrice.

b-Tests en faveur d'une malabsorption :

Si un syndrome de malabsorption est suspecté, les examens qui permettent de le confirmer sont :

- b.1) Mesure de la stéatorrhée :** explore l'absorption des graisses, il s'agit de mesurer la graisse fécale après recueil des selles pendant 3 jours de suite et surcharge préalable en graisse (50-70 g de beurre à commencer 48h avant le début du recueil et pendant les 3 jours du recueil). La stéatorrhée est pathologique si elle est > 6 – 7 g/24h.
- b.2) Test au D-xylose :** explore l'absorption des sucres au niveau du grêle proximal. Il consiste à faire ingérer au patient 25 g de xylose puis de doser la xylosémie 2 heures après ; une xylosémie < 250 mg/ml signe la présence d'une maladie pariétale du grêle proximal ou une pullulation bactérienne chronique intraluminaire.
- b.3) Le dosage de l'élastase fécale et de l'activité chymotrypsine fécale :** leur diminution traduit une insuffisance pancréatique exocrine.
- b.4) Test respiratoire à l'hydrogène H2 :** à l'état normal il n'existe pas ou très peu d'hydrogène expiré après ingestion d'un sucre. Ce test consiste à faire ingérer au patient 50 g de sucre (xylose – lactose ou saccharose) puis de faire des prélèvements des gazs expirée toutes les demi heures pendant 3 heures avec dosage de l'H2 expiré. Ce test est anormal (une augmentation du taux d'H2 expiré) en cas de pullulations bactériennes chroniques du grêle ou de maladies pariétales du grêle proximal.
- b.5) test de schilling :** explorant l'absorption de la vitamine B12 au niveau de l'iléon. n'est plus pratiqué.

c- Autres examens :

- c.1) Le PH fécal :** normalement = 7, il évoque, lorsqu'il est acide pH < 5-6, une malabsorption des hydrates de carbone.
- c.2) La mesure du temps de transit orofécal d'un colorant :** consiste à administrer lors d'un repas deux cachets de carmin (colorant atoxique et non absorbé) qui colorent les selles en rouge avec un délai d'apparition et de disparition normalement compris entre 15 – 24 h et 24 – 72h respectivement. L'accélération du transit se traduit par un temps d'apparition du carmin généralement < 8 h et un temps d'élimination totale < 18 h.
- c.3) Clairance fécale de l'alpha 1 antitrypsine (N < 12 ml/24h) :** l'alpha 1 antitrypsine est une protéine synthétisée par le

foie, sécrétée dans le tube digestif, non absorbée et résistante à la digestion enzymatique et bactérienne. Après recueil des selles de 3 jours de suite puis dosage de l'alpha 1 antitrypsine fécale et sanguine la clairance de l'alpha 1 antitrypsine est calculée. Une clairance > 12 ml/24h traduit une entéropathie exsudative sans préjuger de son étiologie.

- c.4) Le trou osmotique fécal :** calculé par la formule : $290 - (Na^+ + K^+) \times 2$. Na^+ et K^+ étant les concentrations des 2 principaux cations dans l'eau fécale. Un trou > 50mosm/Kg traduit la présence d'un soluté osmotiquement actif.
- c.5) Thyroid Stimulating Hormone** (hyperthyroïdie);
- c.6) gastrinémie** (hypergastrinémie liée à la production de gastrine par une tumeur (gastrinome) ou secondaire à une gastrite atrophique auto-immune);
- c.7) sérologie Virus de l'immunodéficience humaine ;**
- c.8) dosage pondéral des immunoglobulines** ou à défaut électrophorèse standard des protéines (une carence nette témoigne d'un déficit congénital ou acquis en immunoglobulines, et/ou d'une exsudation protéique digestive majeure)
- c.9) L'examen parasitologique des selles** est utile chez les immunodéprimés et les patients venant d'une zone endémique.
- c.10) La coproculture** n'a pas d'intérêt dans les diarrhées chroniques (sauf déficit immunitaire).
- c.11)** D'autres examens sanguins seront demandés en fonction des premières orientations cliniques

d- Examens complémentaires morphologiques :

Ont pour intention de rattacher le mécanisme de la diarrhée à une étiologie

- L'endoscopie œsogastroduodénale et iléo-coloscopie avec biopsies sont souvent les explorations morphologiques à entreprendre en premier lieu.
- Le transit du grêle, l'entéroscooper, l'entéro-IRM, l'entérocapsule et la videocapsule peuvent compléter si besoin ce bilan.
- Une radiographie de l'abdomen sans préparation, une échographie voire un scanner abdominal peuvent être proposés d'emblée en cas de suspicion d'une affection pancréatique ou biliaire.

4.2 STRATÉGIE D'EXPLORATION :

La stratégie d'exploration est décidée individuellement en fonction de l'orientation apportée par l'interrogatoire, l'examen clinique et les résultats des examens biologiques de débrouillage.

On peut néanmoins identifier quelques situations fréquentes

une diarrhée modérée très ancienne d'allure motrice chez un adulte jeune, sans altération de l'état général, sans aucune anomalie à l'examen clinique et biologique de débrouillage, et répondant bien au traitement symptomatique, peut être souvent considérée jusqu'à tout événement nouveau, comme de nature fonctionnelle (voir cours TFI), sans pousser plus loin les explorations

Une diarrhée chronique apparaissant à un âge tardif, sans antécédent personnel de colopathie fonctionnelle, doit faire éliminer par les examens morphologiques les cancers débutants

Une diarrhée chronique graisseuse avec un syndrome carenciel clinique et/ou biologique évoque un syndrome de malabsorption et doit être exploré en premier lieu par une fibroscopie digestive avec biopsies duodénales

4.3 LES ETIOLOGIES : (OBJECTIF 5)

Les principales étiologies seront citées selon le mécanisme étiopathogénique : à noter qu'une étiologie peut associer plusieurs mécanismes physiopathologiques.

4.3.1. Diarrhée par malabsorption : peut être en rapport avec :

a- maladies liées à une anomalie **de la phase entérocytaire** de l'absorption :

Réduction de la surface absorbante par anomalies muqueuses ou fonctionnelles.

Par ce mécanisme de diarrhée, les étiologies sont dominées par une entité qui est la maladie coéliquaie.

- **La maladie coéliquaie** : la cause la plus fréquente des diarrhées par malabsorption (voir cours)
- Parasitoses : lambliaose – anguillulose, le diagnostic repose sur les biopsies duodénales et l'examen parasitologique des selles.
- Maladie de Crohn grélique.
- Sprue tropicale.
- Entéropathie radique.
- Lymphome du grêle
- Déficit enzymatique : déficit en disaccharidase, en entérokinase...

Réduction anatomique de la surface absorbante

Réalisant un tableau bruyant avec diarrhée, stéatorrhée et syndrome carenciel plus ou moins important.

Cause : résection étendue du grêle, court circuit intestinaux, fistule gastrocolique ou gastrojejuno-colique.

Infiltration de la Lamina Propria

– Maladie des chaînes lourdes α :

Définie comme une prolifération monoclonale de cellules lymphoïdes B sécrétant une IgA anormale monoclonale

faite de chaînes lourdes incomplètes et dépourvues de chaînes légères. C'est une maladie rare qui touche les adultes jeunes (15-35 ans) de faible niveau socio-économique et se manifeste parfois un syndrome tumoral abdominal ou une complication.

L'endoscopie haute avec des biopsies duodeno-jejunales permettent de faire le diagnostic.

– Maladie de Wipple :

C'est une maladie rare secondaire à une infection par un bacille appelé *Tropheryma Wippllei*.

Elle se traduit par un syndrome de malabsorption et des signes extradiigestifs (polyarthrite – fièvre- manifestations neurologiques). Le diagnostic repose sur les biopsies duodeno-jejunales, avec recherche de *T wippllei* par PCR.

– Gastroentérite à éosinophile : caractérisée par l'association de troubles digestifs à une hyperéosinophilie tissulaire (plus de 20 par grand champs) touchant préférentiellement l'estomac et le grêle proximal en l'absence d'autre cause d'éosinophilie intestinale

b- Anomalies de la phase pré-enterocytaire :

Colonisation bactérienne chronique du grêle : définie par une population bactérienne quantitativement ou qualitativement anormale (>10⁵ bac/ml de liquide intestinal du grêle proximal et/ou >10³/ml de bactéries anaérobies).

Elle se manifeste par une diarrhée chronique et un syndrome de malabsorption et se voit au cours de multiples pathologies à l'origine d'une diminution de la clairance intestinale et/ou une diminution des défenses anti bactériennes (ex : diabète –pseudobstruction intestinale chronique...)

Le diagnostic positif repose soit sur le tubage bactériologique ou sur le test respiratoire à l'hydrogène

Autres causes :

- insuffisance pancréatique exocrine (pancréatite chronique, mucoviscidose, post chirurgie pancréatique
- insuffisance en sels biliaires : cholestase prolongée...

c- Anomalies de la phase post enterocytaire :

Par ce mécanisme, il existe un blocage de la circulation lymphatique à l'origine d'une augmentation des pertes digestives de protéines plasmatiques. La confirmation de l'entéropathie exsudative passe par le dosage de l'alpha 1 antitrypsine.

L'endoscopie haute permet la recherche des anomalies macroscopiques et de réaliser des biopsies, les principales causes :

- Maladie de Waldman : lymphangiectasie primitive est une maladie rare, se manifeste dans 95 % des cas avant l'âge de 30 ans par un syndrome œdémateux parfois par un anasarque ou un lymphœdème asymétrique et intermittent associés une diarrhée graisseuse avec steatorrhée, un syndrome carenciel, des épanchements d'aspect chyleux et un retard de croissance chez l'enfant.

En endoscopie la muqueuse est œdématisée blanchâtre multinodulaire. Les biopsies duodénales et jéjunales montrent une dilatation des lymphatiques, un aspect de cavités bordés par un endothélium vide ou contenant des lipophages PAS négatif, un œdème muqueux et absence d'atrophie villositaire

- Obstacles sur les vaisseaux lymphatiques :

Secondaires à une fibrose rétro péritonéale, une tumeur de mésentère, du pancréas, du rétro péritoine, une insuffisance cardiaque droite, une péricardite constrictive

d- Autres causes de malabsorption de mécanisme complexe :

- Déficit en Ig A,
- Déficit commun variable,
- Autres lymphomes de grêle,
- Vascularite – amylose- sclérodermie-lupus-SIDA.....

4.3.2 Diarrhées hydro électrolytiques :

a- Diarrhée motrice évoquée devant :

- Selles nombreuses
- Emissions impérieuses avec parfois pseudo incontinence,
- Horaire post prandial,
- Présence d'aliments non digérés ingérés le jour même,
- Efficacité des ralentisseurs du transit,
- Test au carmin anormalement court

Les principales causes des diarrhées motrices sont :

*** Les causes endocriniennes :**

- Hyperthyroïdie : le diagnostic repose sur le dosage de la TSH,

- Cancer médullaire de la thyroïde : en plus de la diarrhée motrice, on peut trouver un syndrome carcinoïde. L'examen peut montrer une masse cervicale avec ou sans un souffle systolique à l'auscultation. Le diagnostic repose sur le dosage de la thyrocalcitonine et l'échographie cervicale,

- Syndrome carcinoïde : en rapport avec une tumeur carcinoïde, le diagnostic repose sur le dosage de 5HIAA urinaire, sérotoninémie chromogranine A et la réalisation d'un octreo scan pour préciser le siège de la tumeur.

*** Les causes neurologiques :**

- Vagotomie tronculaire ou sélective,
- Neuropathie viscérale (diabète, amylose),
- Hypotension orthostatique.

*** Le syndrome de l'intestin irritable :**

C'est la cause la plus fréquente de diarrhée motrice, elle est dans ce cas toujours modérée et répond aux critères de ROME III (voir cours TFI).

b- Les diarrhées osmotiques :

Dues à l'ingestion méconnues ou volontaire de solutés peu ou pas absorbables donc osmotiquement actifs. Le diagnostic repose sur :

- L'élévation > 50 mosom/KG du trou osmotique des selles,
- L'acidité du PH fécal s'il ya un sucre fermentescible dans le colon,
- L'arrêt de diarrhée à l'épreuve de jeûne.

Les principales causes sont les suivantes :

- Ingestion de substances osmotiques :
Laxatif (lactulose phosphate et magnésium sorbitol...), le diagnostic repose sur l'anamnèse et éventuellement la recherche du laxatif dans les selles.
- Une malabsorption pathologique des sucres : par
 - Déficit en lactase : (intolérance au lait) le diagnostic repose sur les tests respiratoires et les tests d'exclusion positifs,
 - Déficit en saccharose –iso maltase.

c- Diarrhées sécrétoires :

Dues à une augmentation de la sécrétion hydro électrolytiques dans le grêle et/ou le colon. Une entéropathie exsudative peut s'y associer.

Ses caractéristiques essentielles sont :

- Selles abondantes
- Normalité du trou osmotique et élévation du k+ fécal,
- Fréquence élevée d'hypokaliémie et d'acidose métabolique,
- Résistance à l'épreuve de jeûne.

On distingue les diarrhées avec ou sans lésions intestinales macroscopiques :

• Diarrhées sécrétoires sans lésions intestinales macroscopiques :

- Colites microscopiques : collagène ou lymphocytaire, le diagnostic repose sur les biopsies coliques étagées.
- Médicaments : biguanides, colchicine, laxatifs irritants,
- Parasitose : lamblia, cryptosporidiose, microsporidiose. Le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des selles et les biopsies duodénales.
- Vipome : tumeur endocrine pancréatique.

• Diarrhées sécrétoires avec lésions intestinales macroscopiques :

Le diagnostic étiologique est basé sur l'iléo coloscopie avec biopsies, le transit du grêle, l'enteroscopie, la capsule endoscopique. Les principales causes sont : les cancers rectaux coliques, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les entérocolites infectieuses, radiques ou ischémiques, les colites des laxatifs.

d- Diarrhées volumogéniques :

Leur principale cause est le gastrinome ou le syndrome de Zollinger Ellison. Le diagnostic sera confirmé par le dosage de la gastrinémie, le débit acide de base et la régression rapide de la diarrhée sous traitement par inhibiteurs de la pompe à proton.

5- CONCLUSION :

Les causes de diarrhée chronique recouvrent une grande partie de la pathologie digestive, mais un interrogatoire et un examen physique soigneux orientent généralement le diagnostic. Une enquête méthodique basée sur les examens complémentaires doit être mise en œuvre pour établir un diagnostic étiologique.

LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

Les objectifs éducationnels spécifiques

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

- 1- Définir les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- 2- Préciser les caractéristiques épidémiologiques des MICI
- 3- Expliquer les mécanismes physiopathologiques des MICI
- 4- Décrire les aspects lésionnels de la RCH et de la MC
- 5- Établir le diagnostic positif d'une poussée de RCH sur les données cliniques et paracliniques
- 6- Établir le diagnostic positif d'une poussée de MC sur les données cliniques et paracliniques
- 7- Citer les principales manifestations extra-intestinales associées aux MICI.
- 8- Reconnaître en s'aidant des données cliniques et paracliniques les principales complications des MICI.
- 9- Distinguer une RCH d'une MC colique en s'aidant d'éléments cliniques, paracliniques et évolutifs
- 10- Établir les principales modalités et indications du traitement des MICI

Connaissances préalables requises

Cours pathologie inflammatoire des intestins.

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) représentent un ensemble d'affections d'étiologies multifactorielles responsables de la survenue d'une inflammation intestinale d'évolution chronique faites de poussées entrecoupées par des périodes de rémission. Deux entités s'intègrent dans ce cadre : La Rectocolite Hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC).

Le diagnostic des MICI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, histologiques et évolutifs. Il s'agit d'affections chroniques, le plus souvent bénignes, mais dont l'évolution chronique peut être émaillée de complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital et altérer la qualité de vie des malades. Le risque de cancer colique doit, en particulier, rester une préoccupation face à ces malades.

Des progrès ont été réalisés durant ces dernières années avec une meilleure connaissance de la physiopathologie et le développement de nouveaux traitements en particulier les immunosuppresseurs et les biothérapies ayant permis une meilleure maîtrise du génie évolutif et une diminution du recours à la chirurgie.

1. DÉFINITION (OBJECTIF 1)

La RCH peut être définie comme étant « une maladie chronique caractérisée par une atteinte inflammatoire continue du rectum et du colon en partie ou en totalité, prédominant à sa terminaison et à sa surface, sans granulomes à l'histologie, évoluant par poussées entrecoupées de périodes de rémission et caractérisée au moment des poussées par un syndrome muco-hémorragique et purulent ».

La MC peut être définie comme étant « une maladie inflammatoire chronique pouvant toucher n'importe quel segment du tube digestif depuis la bouche jusqu'à l'anus avec une prédilection pour l'iléon terminal et qui est caractérisée par une atteinte segmentaire, transmurale, pouvant être sténosante et/ou fistulisante avec risque de récurrence même après résection chirurgicale constituant ainsi, un ensemble hétérogène dans ses aspects cliniques et évolutifs ».

Une colite inflammatoire chronique est dite inclassée lorsqu'elle ne répond pas complètement aux critères diagnostiques de rectocolite hémorragique et qu'elle n'est pas associée à des lésions anatomiques spécifiques de maladie de Crohn.

2. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES (OBJECTIF 2) :

2.1. PRÉVALENCE ET INCIDENCE :

Les MICI représentent des pathologies relativement rares. Leur incidence est variable en fonction de la localisation géographique et de certains groupes ethniques. On distingue ainsi deux grandes zones d'incidence avec un **gradient Nord-Sud** :

- **Des zones à forte incidence** : Amérique du Nord, Australie et Europe du Nord (12 - 15 cas/100.000 habitants/an pour la RCH et 4 - 7 cas/100.000 habitants/an pour la MC).
- **Des zones à faible incidence** : Amérique et Europe du Sud et Asie (Japon) avec 5 cas/100.000 habitants/an pour la RCH et 1,3 cas/100.000 habitants/an pour la MC.

Cette incidence serait en augmentation dans les pays en voie de développement surtout pour la MC. Pour les pays d'Afrique du Nord, en particulier la Tunisie, on ne dispose pas pour l'instant de chiffres d'incidence.

Les MICI sont aussi plus fréquentes chez les sujets de race blanche et les Israélites en particulier les **Juifs Ashkénazes**.

2.2. AGE ET SEXE :

Il existe 2 pics d'incidence, le pic maximal concerne l'**adulte jeune entre 20 et 30 ans**. Un second pic, inconstamment retrouvé, est observé entre 60 et 70 ans pour la RCH. Le sex-ratio est proche de 1 sauf pour la MC où une légère prédominance féminine est décrite.

3. ÉTIOPATHOGÉNIE (OBJECTIF 3),

L'étiopathogénie des MICI est encore imparfaitement connue. Elle est multifactorielle et complexe. En effet, la théorie actuellement avancée est celle d'une réaction immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale vis-à-vis de la flore commensale chez des sujets génétiquement prédisposés et sous l'influence de facteurs environnementaux.

3.1. FACTEURS GÉNÉTIQUES :

Le déterminisme génétique des MICI a été évoqué devant :

- **Les formes familiales des MICI** : Elles sont observées dans 8 à 10 % des cas. Le risque de développer une MICI chez les apparentés du premier degré est multiplié par 10 – 40 avec un risque empirique de 1 - 3%.
- **L'association entre MICI et certains gènes** : La mise au point récente d'un séquençage du génome humain a permis d'identifier des « régions de susceptibilité » aux MICI dénommés « IBD » (« Inflammatory Bowel Disease ») et qui sont actuellement au nombre de 9 (IBD1 à IBD9).

Les études de liaison ont permis l'identification, au sein de ces différentes régions de susceptibilité, des « gènes candidats » aux MICI. Il s'agit essentiellement du **gène « NOD2/CARD15 »** situé sur la région IBD1 (chromosome 16) et qui est fortement associé à la MC. Il code pour une protéine intracellulaire capable de reconnaître les composants bactériens et de réguler les voies de l'inflammation en particulier la voie NFκB. Trois mutations majeures sont associées à la MC dont la fréquence cumulée est de l'ordre de 30% (15% dans la population non MICI). Il s'agit donc d'une condition ni nécessaire ni suffisante pour le développement d'une MC.

Il existe aussi une association entre MICI et **gènes du système HLA** en particulier l'haplotype **HLA DRB* 0103** pour la RCH.

Plusieurs autres gènes ont été aussi associés aux MICI : gène TLR4 (Toll-Like Receptor 4) qui code pour une protéine jouant le rôle de récepteur membranaire des lipopolysaccharides bactériens, gène de l'autophagie (ATG16L1)...

Ainsi, la transmission génétique des MICI semble être **polygénique** c'est à dire une transmission faisant intervenir une combinaison de différents gènes.

3.2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX :

a. Le tabagisme :

Il constitue le facteur de risque le mieux établi. Son effet est opposé selon qu'il s'agit de RCH ou de MC.

- **Au cours de la MC** : Il s'agit du seul facteur de risque clairement identifié. Ainsi, le risque d'avoir une MC est multiplié par 2 chez les fumeurs. De plus, le tabagisme est associé à des formes plus sévères avec en particulier un risque plus important de récidives post-opératoires et de ré-interventions. Ces risques sont plus grands chez la femme avec une relation dose-effet. Par ailleurs, l'arrêt du tabac est associé à une diminution du risque de rechute, de récidive post-opératoire et de recours aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.
- **Au cours de la RCH** : Le tabagisme joue un rôle protecteur. Pour un fumeur, le risque de développer une RCH est réduit de moitié par rapport à un non fumeur.

b. Appendicectomie :

Elle constitue, lorsqu'elle est réalisée pour une véritable appendicite aiguë en particulier avant l'âge de 20 ans, un facteur protecteur vis-à-vis de la RCH diminuant le risque de développer la maladie de 70%.

c. Autres :

D'autres facteurs dont le rôle reste controversé ont été aussi décrits :

- Facteurs infectieux : Il s'agit de certains agents infectieux (*Mycobacterium paratuberculosis* et virus de la Rougeole) dont le rôle est actuellement écarté.
- Facteurs médicamenteux : Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS) peuvent déclencher une poussée de MICI.
- Allaitement maternel : serait un facteur protecteur

3.3. FLORE INTESTINALE :

Le rôle du microbiote intestinal a été suggéré par des arguments expérimentaux avec l'impossibilité d'induire une colite chez les animaux axéniques exempts de tous germes saprophytes ou pathogènes (sans flore commensale) et puis par la mise en évidence au cours des MICI d'une instabilité du microbiote intestinal avec des anomalies qualitatives et quantitatives de la flore commensale. Cependant, il n'a pas été mis en évidence une **dysbiose** spécifique de la RCH ou de la MC.

3.4. FACTEURS IMMUNOLOGIQUES :

Au cours des MICI, la muqueuse du tube digestif est le siège d'une réaction inflammatoire sévère et prolongée qui est déterminée et perpétuée par une altération profonde de l'immunité locale au niveau de la muqueuse intestinale.

a. Anomalies de la réaction immune innée : Il existe au cours des MICI une altération fonctionnelle (et parfois structurale) de certaines cellules :

- les cellules épithéliales et les cellules de Paneth avec pour conséquence une augmentation de la perméabilité intestinale et une **altération de la fonction « barrière épithéliale »** de la muqueuse intestinale,
- les cellules macrophagiques et dendritiques avec une perturbation d'expression des récepteurs membranaires et cytoplasmiques et une activation inappropriée de la voie de transduction **NFκB**.

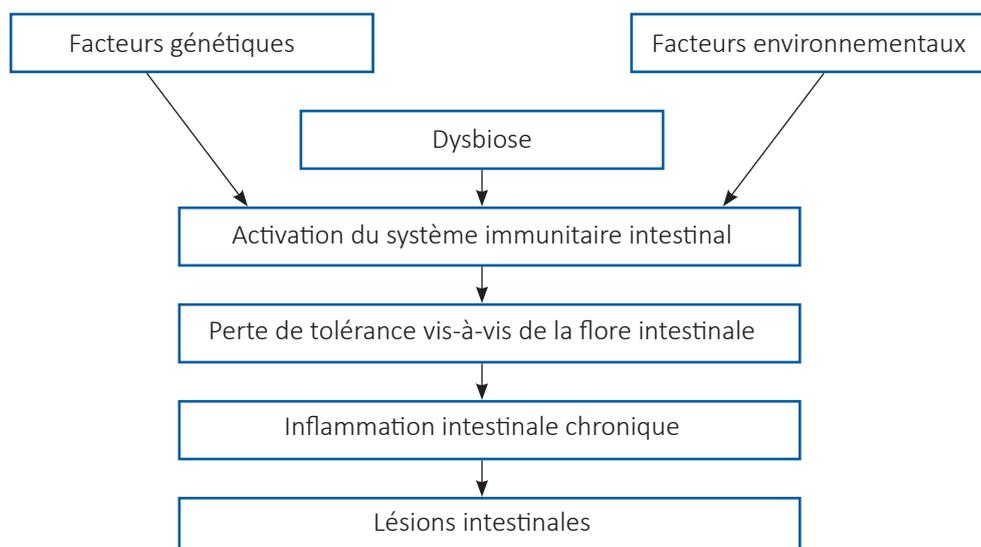
b. Anomalies de la réaction adaptative : Au cours des MICI, le nombre de lymphocytes T dans le chorion de la muqueuse est considérablement augmenté, multiplié par 2 à 4. Il s'agit classiquement de l'activation d'une réaction immune de type **Th1/Th17** au cours de la MC et **Th2** au cours de la RCH.

c. Une réaction inflammatoire anormale : attestée par l'augmentation considérable du taux des cytokines inflammatoires **TNFα**, IL-6 et IL-1β et peut être une diminution relative des cytokines anti-inflammatoires.

3.5. MODELE ETIOPATHOGENIQUE :

L'interaction des différents facteurs suscités permet de proposer un modèle étiopathogénique des MICI (Figure 1).

Figure 1 : Modèle étiopathogénique des MICI.



4. ASPECTS LESIONNELS (OBJECTIF 4) :

4.1. TOPOGRAPHIE :

a. La RCH :

Les lésions endoscopiques sont diffuses et **continues** sans espace de muqueuse saine. Elles débutent toujours dans le **rectum** qui est constamment atteint, s'étendant **plus ou moins haut sur le colon** puis s'arrêtent de façon abrupte avec une **ligne de démarcation** nette séparant le recto-colon malade du reste du colon sain. De plus, les anomalies de la RCH ne concernent que le rectum et le colon, jamais le grêle et jamais la muqueuse anale.

On définit ainsi, en fonction de l'étendue des lésions, trois formes topographiques de la RCH (tableau1). Le terme de RCH distale correspond aux formes s'étendant du rectum jusqu'à l'angle colique gauche.

Tableau 1 : Formes topographiques de la RCH. Classification de Montréal.

E1 : Rectite	Lésions limitées au rectum ne dépassant pas la jonction recto-sigmoïdienne
E2 : Colite gauche	Lésions ne dépassant pas l'angle colique gauche
E3 : Colite étendue (au maximum pancolite)	Lésions dépassant l'angle colique gauche

b. La MC :

Au cours de la MC, l'atteinte peut toucher **l'ensemble du tube digestif** et les lésions peuvent donc s'observer à n'importe quel segment du tube digestif, depuis la bouche jusqu'à l'anus, avec néanmoins une prédilection pour **l'iléon terminal** et la **région iléo-cæcale**.

Ainsi, plusieurs formes topographiques sont décrites :

- Iléale pure (30%)
- Colique pure (20%)
- Iléo-colique (40 – 50%)
- Anopérinéale (20%)
- Localisation digestive haute ou proximale (5 – 20%)
- Forme multifocale ou plurisegmentaire (10%)

Ces lésions endoscopiques sont **segmentaires** c'est-à-dire qu'elles n'occupent pas la totalité d'un segment malade et que le segment malade alterne avec des zones de muqueuse saine.

4.2. MACROSCOPIE

a. La RCH :

Au moment des poussées : L'anomalie endoscopique la plus précoce est la **disparition de la fine trame vasculaire** puis se développe un **érythème** diffus. Cet érythème s'associe habituellement à de l'œdème qui se traduit par un aspect **granité** de la muqueuse. L'inflammation s'associe aussi à des exsudats jaunâtres recouvrant la muqueuse par plages et dénommés « mucopus ». La muqueuse est aussi **fragile** saignant aisément spontanément ou au moindre contact. On parle d'une muqueuse qui « pleure le sang ». Puis des **ulcérations** apparaissent. Elles sont en règle superficielles, d'étendue variable et de formes diverses dites en carte de géographie. Elles peuvent être profondes dans les formes sévères.

En rémission : on observe une **restitution ad-integrum** de la muqueuse ou plus rarement une cicatrisation sous la forme de pseudopolypes.

b. La MC :

La MC est caractérisée par une atteinte **segmentaire, transmurale** ou **panpariétale** (touchant la totalité de la paroi digestive) et **polymorphe**.

La lésion la plus précoce est l'**ulcération aphtoïde**. Il s'agit d'une ulcération de quelques millimètres de diamètre entourée d'un fin halo rouge de muqueuse œdémateuse. Ces ulcérations sont habituellement multiples, séparées par des segments de muqueuse endoscopiquement saine. Puis, ces ulcérations s'élargissent et peuvent revêtir un aspect stellaire, transversal ou longitudinal, dit « **serpigineux** ».

La muqueuse est par ailleurs boursouflée en plages arrondies ou en bande pouvant donner un **aspect pavimenteux** décrit comme étant des îlots de muqueuse en relief séparées par des ulcérations longitudinales ou transversales.

Les autres lésions élémentaires sont représentées par le rétrécissement ou la **sténose** de la lumière digestive due à un épaississement inflammatoire et/ou fibreux de la paroi, la **fistule** et la **sclérolipomatose** qui est définie comme étant une hypertrophie adipeuse du mésentère ou du méso-colon.

4.3. MICROSCOPIE :

Les anomalies suivantes sont observées au cours des MICI :

a. Anomalies architecturales des cryptes :

L'épithélium glandulaire présente une perte de son parallélisme normal avec un aspect désorganisé, distordu, irrégulier et ramifié des glandes.

b. L'inflammation :

Elle comporte un œdème sous muqueux ainsi qu'un infiltrat de cellules inflammatoires. Cet infiltrat est de type lympho-plasmocytaire et occupe soit la muqueuse jusqu'au niveau de la muscularis mucosae (cas de la RCH) soit toute la paroi avec une inflammation transmurale (cas de la MC). Au cours de la MC, les cellules inflammatoires peuvent s'entourer d'une couronne de cellules épithélioïdes et de cellules géantes type Langhans réalisant les fameux **granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires** qui constituent un élément majeur très évocateur de la MC, mais non spécifique observé dans environ 30% des cas. Ces granulomes ne sont jamais centrés par une nécrose caséeuse et ne sont jamais observés au cours de la RCH. On peut aussi observer des polynucléaires neutrophiles (PNN) qui peuvent former des agrégats infiltrant l'épithélium des glandes et réalisant des lésions de cryptites et d'**abcès cryptiques**. Ces lésions sont surtout observées au cours de la RCH et attestent de l'inflammation aiguë.

c. Les ulcérations :

Il s'agit de zones où il y a perte de continuité de l'épithélium qui peut être superficielle ou plus ou moins profonde et d'étendue variable. Au cours de la MC, les **ulcérations fissuraires** représentent un élément majeur très évocateur. Elles réalisent une perte de substance profonde traversant muqueuse et sous-muqueuse et s'enfonçant dans la musculature pouvant être à l'origine de fistules.

d. La fibrose :

Elle s'observe le plus souvent au décours d'une poussée à la phase de cicatrisation. Elle s'observe surtout au cours de la MC.

5. ÉTUDE CLINIQUE : LA RECTOCOLITE HÉMORRAGIQUE. FORME TYPE = RCH COLIQUE GAUCHE EN POUSSEE INAUGURALE DE SEVERITE MOYENNE, NON COMPLIQUÉE DE L'ADULTE JEUNE (OBJECTIF 5)

5.1. SIGNES FONCTIONNELS :

- Une **diarrhée glairo-sanglante** à raison de 4 à 5 selles/24 h. Il s'agit du maître symptôme. Cette diarrhée est d'installation insidieuse évoluant depuis plus de 4 semaines, diurne et nocturne, faite de selles mêlées à du sang rouge, des glaires et du mucopus. Parfois, il peut s'agir **d'émissions glairo-sanglantes afécales**.
- Un **syndrome rectal** fait de ténésmes, épreintes et faux besoins
- Des douleurs abdominales à type de coliques intestinales, de siège hypogastrique et au niveau de la fosse iliaque gauche, de durée brève (quelques minutes), soulagées par l'émission des selles.
- Des signes généraux qui sont minimes dans cette forme à type d'amaigrissement très discret.
- Des signes extradigestifs peuvent être présents avec quelques arthralgies modérées.

L'interrogatoire doit rechercher chez ce patient des antécédents personnels d'épisodes antérieurs similaires ayant cédé spontanément et des antécédents familiaux de MICI.

5.2. EXAMEN PHYSIQUE :

A l'examen, l'état général est conservé. Il existe une discrète pâleur cutanéomuqueuse. A l'examen abdominal, la palpation réveille une discrète sensibilité au niveau de la FIG, mais la paroi abdominale est souple et dépressible. L'examen de la marge anale ne révèle pas de fissure ni d'orifice fistuleux. Le doigtier ramène un mélange de selles et de sang.

5.3. BILAN BIOLOGIQUE :

Il peut révéler une discrète anémie hypochrome, microcytaire, liée au saignement.

Il existe aussi un discret syndrome inflammatoire biologique affectant VS, fibrinémie et CRP. Une thrombocytose modérée peut être observée.

Les paramètres évaluant l'état nutritionnel sont normaux : Albumine, Calcémie, Cholestérol.

A ce stade, devant ce tableau de diarrhée glairo-sanglante, le premier examen morphologique à demander est une coloscopie.

5.4. ILEO-COLOSCOPIE AVEC BIOPSIES

Il s'agit d'un examen essentiel constituant le Gold Standard pour le diagnostic étiologique. Elle est réalisée après une préparation colique. Elle permet de :

- Objectiver les **aspects endoscopiques** caractéristiques de la RCH et qui ont été précédemment décrits et d'évaluer

L'étendue des lésions sur le colon pour définir la topographie de la RCH. Elle révèle dans cette forme, dès la partie basse du rectum, une atteinte diffuse de la muqueuse qui est congestive, granitée, fragile et parsemée de traînées de mucopus ainsi que des ulcérations superficielles en carte de géographie. Ces lésions s'arrêtent au niveau de l'angle colique gauche avec une ligne de démarcation nette. Le reste du colon ainsi que l'iléon terminal sont d'aspect normal.

- Réaliser des **biopsies étagées** pour étude anatomopathologique permettant de mettre en évidence les anomalies précédemment décrites.

5.5. STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE :

A ce stade, le diagnostic de RCH colique gauche en poussée est retenu devant un **faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques et histologiques**. Ceci dit, il est à noter que porter le diagnostic de RCH suppose qu'on ait préalablement écarté un certain nombre d'autres entités. Ainsi, les principaux **diagnostics différentiels** sont représentés par :

- **Les colites infectieuses** : Elles peuvent être parasitaires, bactériennes ou virales et réaliser un tableau clinique comparable à celui de la RCH. Les arguments cliniques en faveur de l'origine infectieuse sont : le début brutal des symptômes, l'association fréquente à une fièvre, l'existence de douleurs abdominales intenses avec parfois vomissements ; la biologie montre un SIB marqué avec hyperleucocytose à PNN. L'étiologie parasitaire est dominée par l'amibiase et le diagnostic différentiel de certitude suppose la pratique d'un écouvillonnage des glaires du rectum et/ou d'un examen parasitologique des selles à la recherche d'Entamoeba histolytica – histolytica. Pour l'origine bactérienne (surtout Shigella dysenteriae et Escherichia Coli entéro-hémorragique), le diagnostic différentiel repose sur l'isolement du germe par coproculture ou par mise en culture des biopsies coliques. Enfin, un contexte d'immunodéficience doit inciter à la recherche de colite à cytomégalovirus par la recherche à l'histologie d'inclusions virales dans les cellules endothéliales.
- **Les colites médicamenteuses** : L'interrogatoire doit faire l'inventaire de la prise médicamenteuse en particulier les AINS et les agents de chimiothérapie...
- **Les colites ischémiques** : doivent être évoquées si sujet âgé avec facteurs de risque d'athérosclérose.

5.6. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

Le diagnostic de RCH étant retenu, un bilan préthérapeutique est nécessaire. Il comporte trois temps essentiels :

a. Evaluation de l'étendue des lésions :

Cette étape a été déjà accomplie par la réalisation d'une coloscopie totale avec cathérisation de la dernière anse iléale.

b. Évaluation de la gravité de la poussée :

Cette évaluation est effectuée au moyen d'indices de gravité. Plusieurs indices de gravité ont été proposés pour la RCH. Le plus utilisé demeure celui proposé par **Truelove et Witts** dans les années cinquante, qui reste toujours d'actualité et qui prend en compte 5 paramètres clinico-biologiques permettant de classer les poussées de RCH en trois catégories de gravité croissante (Tableau 2).

Tableau 2 : Critères de Truelove et Witts.

	Poussée légère	Poussée modérée	Poussée sévère
Nombre de selles sanglantes par 24 h	<4	≥4	≥6 ^(et)
Température	<37.5	≤37.8	>37.8 ^(ou)
Fréquence cardiaque	<90	≤90	>90 ^(ou)
Hémoglobine	>11.5	≥10.5	<10.5 ^(ou)
VS à la 1 ^{ère} heure	<20	≤30	>30
ou CRP	normale	≤30	>30

c. Recherche des manifestations extra-intestinales :

Elle est impérative et devra comporter systématiquement un examen cutanéomuqueux, la recherche d'une atteinte ostéo-articulaire, un examen ophtalmologique ainsi qu'un bilan hépatique.

5.7. ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS :

a. Histoire naturelle de la RCH :

Elle demeure fondamentalement chronique, faite de poussées séparées de périodes de rémission. Au cours de la RCH, la rémission est clinique et endoscopique, définie par l'absence complète de symptômes associée à une cicatrisation muqueuse endoscopique. Dans de rares cas (< 1 % des malades), l'évolution est continue sans rémission.

En cours d'évolution, on peut observer une extension des lésions avec une progression vers une pancolite dans 20 à 25 % des cas.

b. Complications de la RCH :

- **Le mégacôlon toxique ou colectasie** :

C'est une complication des RCH en poussée sévère observée dans environ 5% des cas. Il s'agit d'une complication grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et constituant une urgence médico-chirurgicale. Il s'agit d'un syndrome associant une dilatation colique (colectasie) et des signes de sepsis sévère (syndrome toxique). Elle peut être favorisée par la prise d'anticholinergiques, d'opiacés ou de neuroleptiques, par des troubles hydro-électrolytiques à type surtout d'hypokaliémie ou par des surinfections en particulier à Clostridium Difficile. Elle doit être évoquée devant tout météorisme abdominal d'installation brutale. L'examen trouve des signes de sepsis sévère avec un abdomen distendu et tympanique. Le diagnostic est fait devant la constatation sur un cliché d'ASP en position couché, d'une dilatation colique, affectant le colon transverse et atteignant au moins 6 cm. Il s'agit d'un état pré-perforatif qui peut évoluer vers une perforation colique.

- **La perforation colique :**

C'est une complication rare, mais grave survenant lors des poussées sévères ou suite à une colectasie et réalisant le tableau d'une **péritonite aiguë stercorale**. Le diagnostic repose sur la mise en évidence à l'ASP debout centré sur les coupes diaphragmatiques d'un pneumopéritoine.

- **L'hémorragie massive :**

Elle réalise le tableau de rectorragies ou diarrhée glairo-sanglante abondantes avec anémie aiguë (Hb<6g/dl) voir un état de choc nécessitant des transfusions sanguines itératives.

- **Le cancer du colon :**

C'est une complication redoutable. Le risque de cancer est supérieur à celui de la population générale chez les sujets ayant une RCH atteignant le sigmoïde et plus et à partir de la 8^{ème} – 10^{ème} année d'évolution de la RCH. Ainsi, les facteurs de risque sont représentés par :

- La durée d'évolution de la RCH (risque cumulé de 2% à 10 ans, 8% à 20 ans et 30% à 30 ans).
- L'étendue des lésions : Le risque relatif est accru de 14 % en cas de pancolite ; de 2,8 % en cas de RCH gauche et il est similaire à celui de la population générale en cas de rectite
- La sévérité de l'inflammation
- Les antécédents familiaux de cancer du colon
- La présence d'une cholangite sclérosante primitive associée à la RCH

Ce cancer survient à partir de lésions dysplasiques pouvant apparaître sur une muqueuse plane ou une lésion surélevée et selon la séquence dysplasie bas grade – **dysplasie** haut grade – **adénocarcinome**. Le diagnostic est donc pas toujours aisé et doit se faire actuellement dans le cadre d'un **dépistage systématique** des lésions de dysplasie ou de cancer à un stade précoce. Ce dépistage s'adresse aux patients ayant une RCH dépassant le rectum et évoluant depuis plus de 6 – 8 ans. Il repose sur la coloscopie totale avec chromoendoscopie et biopsies étagées réalisées tous les 1 à 4 ans en fonction du nombre de facteurs de risque.

5.8. FORMES CLINIQUES :

- **La colite aiguë grave (CAG) :**

C'est une poussée sévère de RCH observée dans 10 à 15% des cas, pouvant être inaugurale ou survenir lors de l'évolution de la MICI. Elle peut mettre en jeu le pronostic vital avec une mortalité actuelle de 1 – 2%. Elle représente une **urgence médico-chirurgicale** qui impose une identification et une prise en charge urgentes. La suspicion diagnostique repose sur des critères clinico-biologiques éventuellement étayés par des critères endoscopiques. Le score de **Truelove et Witts** est actuellement retenu pour identifier rapidement et facilement, en pratique clinique, les malades ayant une CAG.

Une poussée de RCH avec au moins 6 selles sanglantes/24 h (critère obligatoire) + un des signes généraux (T ° > 37,8 ; pouls > 90) et/ou biologiques (hb < 10,5 g/l ; VS ou CRP > 30) doit être considérée comme une poussée sévère.

Un score clinique de Lichtiger > 10 définit aussi la poussée sévère (Annexe).

La **prise en charge** de tels malades ne se conçoit qu'en milieu spécialisé et sous stricte surveillance par une équipe médico-chirurgicale. Cette prise en charge suppose :

- La vérification de la stabilité hémodynamique et la mise en place d'un abord veineux.
- Le prélèvement d'un bilan sanguin comportant une NFS, un bilan inflammatoire (VS, CRP), une fonction rénale, un ionogramme et une albuminémie ainsi que la réalisation d'hémocultures si fièvre.
- La pratique d'un **cliché d'ASP debout et couché**. Celui-ci permet d'exclure une complication à type d'un pneumopéritoine attestant d'une perforation colique ou d'une colectasie. Par ailleurs, l'ASP visualise la paroi colique dessinée par l'air montrant parfois des images d'addition correspondant à des ulcérations coliques.
- La pratique d'une endoscopie basse prudente, sans préparation et avec le minimum d'insufflation. Cet examen révèle la présence de **lésions graves** : ulcérations creusantes, ulcérations en puits et/ou des décollements de la muqueuse laissant à nu la musculature. Cette endoscopie est arrêtée dès la constatation des lésions de gravité qui siègent dans plus de 90% des cas avant l'angle colique gauche.
- La recherche d'une surinfection essentiellement parasitaire ou à Clostridium Difficile (recherche de toxines A et B dans les selles) et selon le contexte une surinfection à Cytomégalovirus (biopsies coliques).

- **La Rectite de RCH :** Elle serait plus fréquente chez le sujet âgé. Son tableau clinique est fait essentiellement d'émissions

glairo-sanglantes fécales associées à un syndrome rectal. Le pronostic de ces formes reste bon : les complications et les manifestations extra-intestinales sont rares, le risque de cancer est identique à celui de la population générale, l'extension au reste du colon est < 10 %.

6. ÉTUDE CLINIQUE : LA MALADIE DE CROHN FORME TYPE : MALADIE DE CROHN ILEALE EN POUSSEE INAUGURALE DE MOYENNE SEVERITE, NON COMPLIQUÉE DE L'ADULTE JEUNE (OBJECTIF 6).

6.1. SIGNES FONCTIONNELS :

La symptomatologie associe :

- Une **diarrhée chronique** qui représente le maître symptôme. Elle est d'installation insidieuse évoluant depuis plus de 4 semaines, faite de 4 à 5 selles/24 h, diurnes et nocturnes. Les selles sont le plus souvent molles, jaune clair, stéatorrhéiques, ne contenant pas de sang.
- Une douleur de la fosse iliaque droite à type de coliques intestinales soulagées par l'émission des selles. Il peut aussi s'agir d'une douleur sourde et prolongée.
- Des signes généraux avec un amaigrissement modéré et une baisse de l'état général.
- Des signes extradigestifs peuvent être présents : arthralgies ou arthrites, érythème noueux, troubles oculaires.

6.2. EXAMEN PHYSIQUE :

A l'examen, l'état général est conservé. Il existe une discrète pâleur cutanéomuqueuse. A l'examen abdominal, la palpation réveille une sensibilité au niveau de la FID et peut objectiver une masse oblongue, ferme et mobile sous la forme d'un « boudin » en rapport avec l'anse iléale pathologique. L'examen de la marge anale doit être systématique à la recherche d'éventuelles **lésions ano-périnéales**.

6.3. BILAN BIOLOGIQUE :

Il existe un syndrome inflammatoire biologique avec élévation de la VS, la CRP, la fibrinémie et aussi des plaquettes. Il existe aussi des stigmates biologiques de dénutrition avec un syndrome carenciel portant sur l'hémoglobine (anémie hypochrome microcytaire), l'albumine, la calcémie et le cholestérol.

6.4. EXAMENS MORPHOLOGIQUES :

a. L'iléocoloscopie avec biopsies :

C'est l'examen clé du diagnostic qui doit être réalisé en 1ère intention. Elle permet de :

- Explorer le colon qui est normal dans cette forme topographique.
- Explorer la dernière anse iléale et visualiser une iléite segmentaire et ulcérée. Les lésions associent un aspect boursoufflé de la muqueuse avec des ulcérations, tantôt aphtoïdes, tantôt serpigneuses.
- Réaliser des biopsies en zone saine et en zone pathologique montrant les lésions histologiques évocatrices de la MC.

b. Echographie abdominale centrée sur la fosse iliaque droite :

Elle est utile si l'examen objective une masse au niveau de la FID et permet dans ce cas d'orienter le diagnostic en montrant un épaississement pariétal de la dernière anse iléale.

6.5. STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE :

A ce stade, le diagnostic de MC iléale en poussée est retenu devant **un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques et histologiques**. Ceci dit, il est à noter que porter le diagnostic de MC suppose qu'on ait préalablement écarté un certain nombre d'autres entités. Ainsi, les principaux **diagnostics différentiels** sont représentés par :

- **La tuberculose iléo-coecale** : Son tableau clinique associe des douleurs de la FID, un amaigrissement et parfois une diarrhée. La coloscopie retrouve des érosions de la muqueuse iléale, des remaniements de la valvule iléo-coecale (souvent sténosée) et des lésions majeures du coecum dont la muqueuse est boursoufflée et à fond rétracté. Les biopsies permettent la recherche de BK à l'examen direct ou bien après mise en culture sur milieu de Lowenstein ou mieux par recherche du DNA bactérien par PCR. L'étude des lésions histologiques peut aussi être très contributive au diagnostic de tuberculose en montrant un granulome épithélio-giganto-cellulaire centré par de la nécrose caséeuse. En fait, le diagnostic est souvent difficile et nécessite dans ce cas le recours à une résection iléo-coecale à but diagnostique ou un traitement anti-tuberculeux d'épreuve.
- **L'entérocolite à Yersinia enterocolitica** : Elle réalise le plus souvent le tableau clinique d'une diarrhée aiguë avec un début brutal associée à des douleurs abdominales surtout au niveau de la FID et de la fièvre. Ce tableau peut, toutefois, se prolonger 2 à 3 semaines réalisant une forme subaiguë. Le diagnostic repose sur la sérologie avec des taux sériques

élevés d'anticorps anti-yersinia enterocolitica ou la mise en culture de prélèvement biopsiques qui permet la croissance de la bactérie.

- **L'entéro-Behcet** : Une atteinte digestive est observée dans 15 à 65 % des maladies de Behcet et affecte essentiellement la région iléo-cæcale. Les critères diagnostiques en faveur de la maladie de Behcet peuvent être partagés par les malades atteints de MC : aphtose génitale, uvéite, vascularite rétinienne, érythème noueux. Toutefois, la pseudofolliculite, l'hypersensibilité aux points d'injection restent plus évocateurs de maladie de Behcet, en association avec l'atteinte d'autres viscères : thromboses veineuses profondes, atteinte rénale...
- **Autres** : lymphome intestinal, entérite radique...

6.6. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

Le diagnostic de MC étant retenu, un bilan préthérapeutique est nécessaire. Il comporte trois temps essentiels :

a. Evaluation de l'étendue des lésions :

- Au niveau du grêle :

Actuellement on dispose de plusieurs examens radiologiques pouvant faire le bilan lésionnel sur l'intestin grêle :

- **Le transit du grêle** : montre des lésions discontinues avec une atteinte constante de la dernière anse iléale. Au niveau du segment malade, il existe aussi des anomalies du relief muqueux à type le plus souvent d'images d'addition traduisant l'existence d'ulcérations et aussi un aspect dit en pavage ou en « cobblestone » réalisé par les îlots de muqueuse inflammatoire quadrillés par des ulcérations. On peut aussi observer des modifications de calibre des anses avec parfois des rétrécissements, uniques ou multiples, séparés par des segments distendus. Cet examen a en fait perdu sa place depuis le développement de l'imagerie en coupe.
- **Entréro-TDM ou Entéro-IRM** : permettent, en plus du bilan lésionnel sur le grêle, d'explorer le reste de la cavité abdominale et de détecter d'éventuelles complications de la MC (fistules, abcès...) avec l'avantage de non irradiation pour l'IRM.

- Au niveau de la sphère oeso-gastro-duodénale :

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies systématiques recherchera des lésions hautes de MC. Ces lésions endoscopiques ou histologiques sont fréquentes, mais demeurent le plus souvent asymptomatiques. Le segment le plus souvent atteint est le duodénum puis l'estomac puis l'œsophage.

b. Évaluation de l'activité de la maladie :

Elle se fait au moyen d'index d'activité, chaque index réunit un ensemble de paramètres cliniques et biologiques auxquels un score est attribué. Le score global permet de grader l'activité de la poussée. L'index le plus utilisé et le mieux validé est le « **Crohn's disease activity index** » ou **CDAI** ou **indice de Best** : Il réunit 8 variables cliniques et biologiques qui sont appréciées quotidiennement pendant une durée de 7 jours. Si le score global est <150, la maladie est jugée quiescente. Entre 150 et 450 l'activité est légère à modérée. Au delà de 450, il s'agit d'une poussée sévère (Annexe).

c. Recherche des manifestations extra-intestinales :

Elle est impérative et devra comporter systématiquement le même bilan que celui de la RCH.

6.7. ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS :

a. Histoire naturelle :

Elle est habituellement faite de poussées itératives entrecoupées de rémissions. La définition de **la rémission est clinique** avec la résolution des symptômes et un CDAI < 150. Toutefois, la cicatrisation muqueuse est un objectif de plus en plus requis. En fait, le profil évolutif de la MC est variable d'un patient à l'autre et il est difficilement prévisible. La sévérité de la MC est en particulier corrélée à son **phénotype**. Le recours à la chirurgie est fréquent avec un risque de **récidive post-opératoire** de 40 – 80% à 10 ans. Par ailleurs, cette évolution peut être émaillée de complications.

b. Complications :

- Les sténoses :

C'est la complication la plus fréquente. Les sténoses siègent le plus souvent au niveau de la dernière anse iléale. Elles résultent de l'épaississement inflammatoire ou fibreux de la paroi intestinale résultant des phénomènes cicatriciels secondaires aux poussées successives.

Au plan clinique, elles se traduisent le plus souvent par la survenue d'un **syndrome de Kœnig** ; il s'agit d'un épisode subocclusif consistant en :

l'apparition brutale de douleurs abdominales à type de coliques siégeant au niveau de la FID et d'intensité croissante, un arrêt des gaz avec ou sans arrêt des matières,

la survenue, au bout d'une à plusieurs heures, d'une débâcle diarrhéique et gazeuse soulageant les douleurs.

L'examen clinique montre alors une fosse iliaque droite sensible, tendue, mais sans défense avec parfois une masse oblongue correspondant à la dernière anse iléale distendue. La radio de l'ASP debout objective des **niveaux hydro-aériques** de type grêlique se projetant en regard de la fosse iliaque droite.

La sténose peut parfois être révélée par un tableau d'occlusion intestinale aiguë.

Le bilan lésionnel repose sur les examens radiologiques (surtout entéro-IRM et entéro-TDM, sinon transit du grêle) qui permettent d'objectiver la sténose et ses caractéristiques (nombre, étendue, siège, caractère inflammatoire ou fibreux...) et l'éventuelle dilatation du grêle en amont.

- Les fistules :

C'est une complication fréquente observée dans 30% des cas. Elles sont secondaires au caractère transmural des lésions et sont le plus souvent à point de départ iléal terminal. Elles constituent des trajets anormaux, s'établissant soit :

- Entre deux segments intestinaux; telles les fistules iléo-iléales ou iléo-sigmoïdiennes
- Entre un segment intestinal et un organe de voisinage; telles les fistules entéro-vésicales, recto-vaginales ou entéro-cutanées. Leur symptomatologie est tributaire de l'organe-cible, auquel aboutit le trajet fistuleux. Dans le cas des fistules entéro-vésicales par exemple, les symptômes urinaires sont au premier plan à type de brûlures mictionnelles, dysurie, pollakiurie et parfois pneumaturie et fécalurie.
- Entre un segment intestinal et la paroi abdominal constituant une fistule entéro-cutanée dite fistule externe

Le diagnostic repose sur les examens radiologiques.

- Les abcès intra-abdominaux :

Elles compliquent la MC dans 15 – 20% des cas. Elles sont toujours secondaires à l'évolution d'une fistule intestinale borgne. Ces collections siègent le plus souvent au niveau de la FID et donnent lieu à un **syndrome douloureux et fébrile** avec parfois perception d'une masse douloureuse de la FID. Plus rarement l'abcès peut se localiser au sein du muscle psoas. Le diagnostic repose sur la pratique urgente d'une TDM abdominale qui objective la collection, peut montrer le ou les trajets fistuleux et peut avoir un intérêt thérapeutique par la pratique d'un drainage per-cutané.

6.8. FORMES CLINIQUES :

a. Forme pseudo-chirurgicale :

Elles sont révélées par un syndrome pseudo-appendiculaire avec douleurs brutale et rapidement progressive de la FID associée à de la fièvre simulant un tableau d'appendicite aiguë. L'interrogatoire minutieux doit rechercher la notion de diarrhée chronique et/ou de douleurs anciennes de la FID qui permettent d'orienter le diagnostic et inciter à la réalisation d'examens radiologiques avant la chirurgie. Ainsi, l'échographie abdominale centrée sur la FID, éventuellement complétée par un examen TDM, permet d'objectiver des anomalies de la dernière anse iléale avec un appendice sain, de redresser le diagnostic et d'éviter la chirurgie.

b. Formes topographiques :

- **MC colique pure** : Elle peut poser le problème de diagnostic différentiel avec la RCH puisqu'elle peut se manifester par une diarrhée glairo-sanglante et présenter les mêmes complications (CAG, colectasie, cancérisation).
- **MC iléo-colique** : C'est la forme la plus fréquente. Elle présente les caractéristiques communes aux deux localisations.
- **MC grêlique étendue** : Elle est définie par une atteinte grêlique de plus de 100 cm et réalise sur le plan clinique un tableau sévère de malabsorption avec diarrhée graisseuse et syndrome carenciel majeur.
- **MC proximale** : Elle est définie par l'existence d'une atteinte du tractus digestif supérieur. Elle est souvent révélée par des douleurs épigastriques, plus rarement par un syndrome de sténose digestive haute en rapport avec une complication. Les formes asymptomatiques sont aussi fréquentes. Le diagnostic repose sur la FOGD.
- **MC avec lésions ano-périnéales** : La présence de lésions ano-périnéales est observée dans 30% des cas et représente un argument majeur en faveur de la MC. Elles sont plus fréquentes en cas d'atteinte colique et surtout rectale. La classification de Cardiff permet d'en distinguer trois types (Tableau 3). La clinique est dominée par l'écoulement périnéal purulent et les douleurs anales. Le diagnostic se base sur l'examen clinique réalisé éventuellement sous anesthésie générale. En cas de lésions à type de fistules, l'**IRM périnéale** permet de réaliser la cartographie des lésions en déterminant le nombre et le type des trajets fistuleux.

Tableau 3 : Classification de Cardiff pour les lésions anopérinéales.

Lésions primaires inflammatoires : Ulcération	Lésions secondaires suppurées : Fistule et abcès	Lésions tertiaires séquellaires : Sténose
1=Fissure superficielle	1 = Fistule basse/superficielle	1 = Réversible
2=Ulcère creusant	2 = Fistule haute/profonde	2 = Irréversible

7. MANIFESTATIONS EXTRA-INTESTINALES (OBJECTIF 7) :

Elles s'associent aux MICI selon une fréquence supérieure au simple hasard. Elles peuvent s'associer aux poussées de la maladie ou évoluer pour leur propre compte.

Ces manifestations peuvent concerner les articulations, la sphère cutanée, l'œil et plus rarement la sphère hépato-biliaire.

7.1. MANIFESTATIONS OSTEO-ARTICULAIRES :

Les manifestations articulaires sont les plus fréquentes parmi les manifestations associées. Elles peuvent se présenter selon deux tableaux cliniques :

a. Les arthrites périphériques :

Elles s'observent chez 20 % des malades et apparaissent le plus souvent au cours d'une poussée. Elles affectent surtout les grosses articulations des membres et sont plus fréquemment observées au cours de la maladie de Crohn.

b. Les spondylarthropathies,

Elles ont une évolution indépendante des poussées. Elles commencent par les articulations sacro-iliaques puis remontent vers le rachis. Elle se manifeste par des lombalgies tenaces associées à une raideur matinale. La sacroiliite isolée en représente une forme particulière pouvant être complètement asymptomatique. Une radiographie des sacro-iliaques doit de ce fait être réalisée de principe.

Les manifestations osseuses sont à type de diminution de la densité minérale osseuse au stade d'**ostéopénie** ou d'ostéoporose pouvant être asymptomatiques, se traduire par des douleurs osseuses ou provoquer des fractures spontanées et/ou des tassements vertébraux. Elles sont plus fréquentes au cours de la MC et sont majorées par la corticothérapie.

7.2. MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES :

Elles sont dominées par les poussées d'**érythème noueux** qui représente la lésion associée la plus fréquente et s'associe aux poussées intestinales. Plus rarement, on observe des lésions de pyoderma gangrenosum survenant dans 1 à 4 % des cas, plus fréquentes au cours de la RCH et consistant en des lésions d'abord bulleuses puis pustuleuses et enfin ulcérées, siégeant électivement au niveau des membres inférieurs. D'autres lésions à type en particulier d'aphtose buccale peuvent aussi se voir.

7.3. LES MANIFESTATIONS OCULAIRES :

La lésion la plus fréquente et la plus préoccupante est l'uvéïte antérieure observée dans 10 à 15 % des cas, le plus souvent associée aux poussées. Elle se manifeste par un œil douloureux, un flou visuel avec acuité visuelle conservée. Leur évolution à long terme peut cependant menacer l'acuité visuelle. Leur diagnostic est basé sur l'examen systématique à la lampe à fente. Les autres manifestations consistent en des épisclérites ou des sclérites se manifestant surtout par une rougeur oculaire.

7.4. MANIFESTATIONS HEPATO-BILIAIRES :

a. La cholangite sclérosante primitive :

C'est la manifestation la plus fréquente. Il s'agit d'une maladie cholestatique chronique caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des petites voies biliaires intra-hépatiques associées ou non à une atteinte des voies biliaires extra-hépatiques. Elle s'observe le plus souvent au cours de la RCH et prédomine chez l'homme. Elle peut être asymptomatique se révélant par un syndrome de cholestase biologique. Son tableau clinique évolue par poussées successives et comporte un ictère, un prurit et une asthénie. Le diagnostic repose sur la cholangio-IRM et la ponction biopsie du foie. Le pronostic est dominé par le risque de cholangiocarcinome et de cancer colique.

b. Autres : à type de stéatose hépatique, lithiase biliaire...

7.5. MANIFESTATIONS VASCULAIRES :

Elles sont dominées par les thromboses veineuses qui sont plus fréquentes dans la MC. Elles affectent le plus souvent les veines des membres inférieurs (50% cas) et témoignent d'un état d'hyper-coagulabilité constant au cours des MICI.

8. TRAITEMENT (OBJECTIF 10) :

8.1. BUTS :

- Induire une rémission clinique (et endoscopique pour la RCH).
- Maintenir la rémission et éviter les rechutes (et les récidives post-opératoires pour la MC).
- Prévenir les complications.
- Améliorer la qualité de vie.

8.2. MOYENS :

a. Mesures générales :

- Arrêt du tabac au cours de la MC

- Un régime pauvre en résidus lors des poussées
- Une nutrition parentérale totale lors des colites aiguës graves permettant d'assurer la mise au repos du colon
- Une assistance nutritionnelle avec une correction des éventuelles carences

b. Traitement médicamenteux :

b1. Les salicylés : Le principe actif est l'acide 5 -amino-salicylique ou 5-ASA ayant une action topique intestinale anti-inflammatoire. Plusieurs molécules sont disponibles :

La sulfasalazine (Salazopyrine*)= acide 5 -amino-salicylique + sulfapyridine. Ces deux molécules sont clivées au niveau du colon sous l'action des bactéries coliques avec une action strictement colique.

Dose : 4 – 6 g/j pour le traitement des poussées

2 – 4 g/j pour le traitement d'entretien

Effets secondaires : relativement fréquents (intolérance digestive, hépatite, anémie, oligospermie...)

La mésalazine (Pentsa*, Rowasa*, Fivasa*...)= acide 5 -amino-salicylique. Le site d'action est dans ce cas grêlique et iléo-colique avec moins d'effets secondaires. La dose varie de 2 à 4 g/j. La mésalazine peut aussi être administrée par voie rectale en suppositoires ou en lavement.

b2. Les corticoïdes : Différentes voies d'administration sont possibles au cours des MICI (Tableau 3). Leurs effets secondaires sont fréquents nécessitant une surveillance clinique et biologique. Le traitement adjuvant est surtout basée sur la supplémentation vitamino-calcique.

Tableau 3 : Voies d'administration des corticoïdes.

Voie orale	Voie parentérale	Voie rectale (lavement)
- Prednisolone (Solupred*) - Prednison (Cortancyl*)	- Hémissuccinate d'hydrocortisone (dose = 4 mg/Kg/j en IV)	- bétaméthasone (Betnésol*) - hydrocortisone (colofam*) - lavement artisanal d'hydrocortisone (100 mg dans 100 ml) ou de prednisolone (40 – 80 mg dans 100 ml).
Dose = 1mg/Kg/j sans dépasser 60 mg/j.	- Methyl prednisolone (dose = 0.8 mg/Kg/j en IV ou IM)	

b3. Les immunosuppresseurs :

- **Les thiopurines :** Azathioprine (Imurel*) dose = 2 – 2.5 mg/Kg/j

6-Mercaptopurine (Purinéthol*) dose = 1 – 1.5 mg/Kg/j

Leur délai d'action est long de 12 à 17 semaines. Les effets secondaires sont surtout à type de toxicité hématologique (imposant une surveillance régulière de la NFS), de rares hépatites (surveillance du bilan hépatique) ou pancréatites imposant l'arrêt du traitement et d'infections opportunistes.

- **Le méthotrexate :** Dose = 1 ampoule à 25mg/semaine en IM ou S/C

- **La ciclosporine :** Dose = 2 mg/Kg/j en IV à la pousse seringue électrique
5 mg/Kg/j par voie orale

b4. Les biothérapies : représentées actuellement par les anti-TNF α . Trois molécules sont utilisées :

- Infliximab (Remicade*) administré en perfusion IV à la dose de 5mg/Kg selon un schéma d'induction (S0, S2 et S6) puis un traitement séquentiel toutes les 8 semaines.
- Adalimumab (Humira*) administré en sous cutané selon un schéma d'induction (160 mg et 80 mg à S0 et S6) puis un traitement séquentiel (40 mg toutes les 4 semaines)
- Golimumab (Simponi*) administré en sous cutané selon un schéma d'induction (200 et 10 mg à S0 et S2) puis un traitement séquentiel (50 à 100 mg toutes les 4 semaines).

Effets secondaires : réactions d'hypersensibilité, risque infectieux (tuberculose), risque accru de lymphome. Un bilan pré-thérapeutique en particulier tuberculeux est de ce fait nécessaire.

b5. Les antibiotiques : utilisées dans le traitement des lésions ano-périnéales et les complications septiques de la MC.

c. Traitement chirurgical

Au cours de la MC, les règles de la chirurgie sont :

- Une chirurgie de nécessité indiquée seulement en cas de formes réfractaires ou compliquées
- Une chirurgie économe limitée aux lésions macroscopiques
- Une chirurgie sous coelioscopie

Plusieurs gestes de résection intestinale peuvent être réalisés, allant de la résection iléo-cæcale, geste le plus fréquent, à la colectomie totale avec anastomose iléo-rectale. Le recours à la coloproctectomie totale avec iléostomie définitive est devenu très rare. Des stricturoplasties peuvent aussi être réalisées en cas de sténoses multiples. La chirurgie des lésions ano-périnéales consiste surtout en un drainage des trajets fistuleux par sétons et la mise à plat d'abcès.

Au cours de la RCH, l'intervention de référence est la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anales sur réservoir en J.

8.3. INDICATIONS :

a. Traitement de la poussée :

Il dépend de la gravité de la poussée et de la localisation de la MICI.

a1. Poussée légère à modérée : le traitement est à base de salicylés.

- **Rectite :** traitement local par *suppositoires* à base de mésalazine à la dose de 1 g/j pendant 4 à 6 semaines.
- **Colite gauche ou étendue :** traitement par voie orale (mésalazine ou sulfasalazine) à une dose > 2 g/j associé à un traitement local par *lavement* à base de mésalazine à la dose de 1 g/j pendant 4 à 6 semaines.
- **MC iléale, iléo-cæcale ou iléo-colique droite :** mésalazine à une dose > 2 g/j (3 – 4 g/j) pendant 6- 8 semaines.

a2. Poussée sévère :

Le traitement est à base d'une corticothérapie par voie orale pendant 6 – 8 semaines suivie d'une dégression par paliers de 10 mg tous les 7 jours jusqu'à ½ dose puis 5 mg tous les 7 jours jusqu'à arrêt. Ce traitement permet d'obtenir une rémission dans 60% des cas.

La **corticorésistance** est définie par une maladie toujours active malgré un traitement à une dose d'au moins 0,75 mg/kg/j pendant au moins 4 semaines.

La **corticodépendance** est définie par l'impossibilité de réduire la dose en dessous de 10 mg/j dans les 3 mois suivant l'instauration d'une corticothérapie ou la rechute dans les 3 mois après le sevrage complet.

a3. Colite aiguë grave :

Le traitement consiste à prescrire un traitement médical intensif de 1ère ligne qui est basée sur une corticothérapie IV pendant une durée de 5 à 7 jours associée à certaines mesures qui sont :

- une mise au repos du tube digestif et un support nutritionnel
- une HBPM à dose préventive
- un traitement local par corticoïdes ou salicylés si toléré
- une antibiothérapie si signes de surinfection

Un suivi quotidien médico-chirurgical est nécessaire avec une évaluation clinique (score de Lichtiger), biologique et radiologique (ASP quotidiens). L'objectif est l'obtention d'une réponse clinique rapide.

- A J3, la persistance de plus de 8 selles sanglantes avec une CRP > 45 mg/l prédit l'échec du traitement et doit faire envisager soit un traitement médical de 2ème ligne par ciclosporine IV ou infliximab soit la chirurgie. Après échec de deux lignes de traitement médical, la chirurgie est le traitement de référence : colectomie subtotal avec double stomie (iléale et sigmoïdienne) et rétablissement de la continuité au bout d'un délai moyen de 3 mois.
- En cas de réponse clinique, le relais se fera par corticothérapie orale avec introduction d'un traitement d'entretien par azathioprine.

b. Traitement d'entretien :

Le traitement d'entretien est systématique en cas de RCH. Il sera à base de :

- **Salicylés :** c'est le traitement d'entretien de 1ère ligne chez les patients dont la poussée a été jugulé par les salicylés ou la corticothérapie. Ils sont administrés par voie locale en cas de rectite ou de colite gauche à la dose de 3g/semaine de façon espacée (2 – 3 fois/semaine) et par voie orale à une dose >1.2 g/j en cas de colite étendue.
- **Immunosuppresseurs :** indiqués en cas d'échec ou d'intolérance des salicylés, de corticodépendance ou de poussée sévère.
- **Anti-TNFα :** indiqués en traitement séquentiel si la rémission a été induite par les anti-TNFα en induction.

Au cours de la MC, le traitement d'entretien n'est pas systématique. Il est indiqué si présence de facteurs prédictifs d'un génie évolutif sévère (âge <40 ans, atteinte étendue, lésions anopérinéales), en cas de cortico-dépendance ou si la rémission a été induite par les immunosuppresseurs ou les anti-TNFα.

c. Traitement des complications :

- **Les complications de la RCH :** La colectasie, la perforation, l'hémorragie massive et le cancer colique sont une indication au traitement chirurgical. Il en est de même pour la CAG résistante au traitement médical de 1ère et 2ème ligne.
- **Les sténoses symptomatiques :** Un traitement médical à base de corticothérapie orale peut être tenté si la sténose est d'allure inflammatoire. L'échec ou les sténoses fibreuses sont justiciables de la chirurgie qui sera à type de résection iléo-cæcale si sténose limitée de la dernière anse iléale ou stricturoplastie si sténoses multiples.
- **Les fistules symptomatiques :** Leur traitement très varié sera choisi en fonction de plusieurs paramètres : Le trajet fistuleux, l'organe cible, l'activité de la maladie et l'étendue des lésions sur le grêle et le colon. Ce traitement associe la chirurgie (déconnexions du trajet fistuleux avec résection segmentaire intestinale) et/ou la prescription d'anti TNF.
- **Les collections abcédées :** Le traitement est à base d'antibiothérapie par voie parentérale pendant 21 jours associé à un drainage rapide par voie per-cutané si la taille est supérieure à 3 – 5 cm. Le traitement ultérieur du trajet fistuleux responsable de la collection est le plus souvent chirurgical. Ceci dit, les anti-TNF peuvent être prescrits si l'atteinte est étendue.

d. Cas particulier : Les lésions ano-périnéales :

- **Fistules ano-périnéales :** le traitement est basé sur le drainage chirurgical des trajets fistuleux par sétons associé à une antibiothérapie (métronidazole 1g/24H et/ou ciprofloxacine 1g/24H). Le recours aux anti-TNFα (Infliximab ou Adalimumab) est réservé aux fistules complexes et réfractaires.
- **Abcès de la marge anale :** le traitement est chirurgical par mise à plat.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

TESTS D'AUTO-ÉVALUATION

QCM 1 : La classification de Truelove et Witts tient compte :

- A- Du nombre de selles sanglantes par 24 heures
- B- De la température
- C- De l'amaigrissement
- D- Des douleurs abdominales
- E- De la valeur des globules blancs

QCM 2 : Une ou plusieurs proposition(s) sont correcte(s) concernant la maladie de Crohn :

- A- Le tabac est un facteur protecteur
- B- L'atteinte de la paroi intestinale est limitée à la muqueuse
- C- L'atteinte intestinale est discontinue
- D- Les rectorragies constituent un signe clinique majeur
- E- Peut se compliquer de colite aiguë grave

Cas clinique 1 : Patient âgé de 30 ans, sans antécédents particuliers qui présente depuis 2 mois des émissions glairo-sanglantes à raison de 3 à 4 par 24 h, un syndrome rectal et un amaigrissement chiffré à 5 Kg. L'examen physique objective une température à 37,2 °, un pouls à 80 battements par minute et un abdomen souple et indolore. Le diagnostic de rectocolite hémorragique est suspecté.

1- Quel(s) diagnostic(s) différentiel(s) évoquez-vous ?

- A- Colite ischémique
- B- Colite infectieuse à Shigelles
- C- Tumeur colique
- D- Maladie cœliaque
- E- Maladie de Crohn iléale

Un bilan est réalisé : Hémoglobine à 11,5 g/dl – VS à 40/mn – CRP à 10 mg/l.

Une coloscopie est réalisée : La muqueuse rectale est érythémateuse, granitée et fragile jusqu'à 15 cm de la marge anale et avec une ligne de démarcation nette. Le reste du colon est normal. Les biopsies rectales sont en faveur d'une rectocolite hémorragique.

2- Quel bilan de la maladie préconisez-vous ?

- A- Un bilan hépatique
- B- Une fibroscopie œsogastroduodénale
- C- Un entéro-scanner
- D- Un examen ophtalmologique
- E- Une radiographie des sacro-iliaques

3- Quel traitement prescrivez-vous ?

- A- Salicylés par voie orale
- B- Corticoïdes par voie orale
- C- Salicylés en lavement
- D- Corticoïdes en lavement
- E- Salicylés en suppositoire

QCM1 : A-B
QCM2 : C-E
Cas clinique 1 :
1- C
2- A-D-E
3- E

RÉPONSE

LES TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

- 1- Définir les troubles fonctionnels intestinaux.
- 2- Distinguer les principales caractéristiques épidémiologiques des TFI.
- 3- Connaître les principaux facteurs physiopathologiques des TFI.
- 4- Connaître les signes fonctionnels qui font évoquer des TFI.
- 5- Eliminer une pathologie organique en présence de signes d'alarme.
- 6- Citer les indications des examens complémentaires utilisés de façon courante dans l'exploration des TFI.
- 7- Adapter le traitement suivant la prédominance des symptômes.

Connaissances préalables requises

- 1- Cours de physiologie digestive.
- 2- Cours de sémiologie fonctionnelle en gastro-entérologie.

INTRODUCTION

Les troubles fonctionnels intestinaux (TFI) ou « colopathie fonctionnelle » font partie des troubles fonctionnels digestifs qui englobent aussi les troubles fonctionnels œsophagiens, gastroduodénaux et ano-rectaux. Le terme TFI désigne un ensemble de troubles dont la traduction clinique, extrêmement polymorphe, est centrée sur l'alternance ou l'association de 3 symptômes majeurs : douleurs abdominales, ballonnements abdominaux et troubles du transit.

Il s'agit d'une affection très fréquente. Sa physiopathologie exacte reste inconnue, mais semble être multifactorielle, associant des troubles de la sensibilité viscérale, des troubles de la motricité colique, des facteurs post-infectieux, et des facteurs neuropsychiques.

En l'absence d'éléments diagnostiques spécifiques, le diagnostic repose sur l'exclusion formelle de toute cause organique aussi bien initialement que secondairement et reste un diagnostic d'élimination.

Les TFI altèrent la qualité de vie et ont des répercussions socio-économiques liées à la surconsommation médicale et l'absentéisme. En dépit de leur bénignité, les TFI constituent un problème de santé publique.

1. DEFINITION :

Les TFI sont définis par des symptômes associant de manière variable des douleurs abdominales, ballonnements abdominaux et troubles du transit, d'évolution chronique et récurrente, en l'absence de toute lésion organique du tube digestif.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

Les TFI représentent la plus fréquente des affections intestinales puisqu'ils atteignent environ 5 à 30% (selon les critères utilisés) de la population générale, dont 20% uniquement consultent. Ils représentent néanmoins 30 à 70% des consultations en gastro-entérologie.

Ils sont plus fréquents chez la femme avec un sex-ratio de 1 homme pour 2 à 3 femmes. Les symptômes surviennent à tout âge, y compris chez l'enfant, avec toutefois une prédominance chez l'adulte entre 30 et 50 ans.

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

La reconnaissance du caractère multifactoriel des TFI a permis des progrès considérables dans leur compréhension. Les TFI impliquent, chez des patients génétiquement prédisposés, des troubles de la motricité et de la sensibilité intestinale pouvant être favorisés par un état inflammatoire intestinal, des facteurs endoluminaux (microbiote, nutriments) et des facteurs

psychologiques. L'accent est actuellement mis sur le dysfonctionnement des relations bidirectionnelles entre le cerveau et le tube digestif (**axe cerveau-intestin**).

A noter qu'aucun de ces troubles n'est constant ou spécifique, ce qui explique qu'ils ne puissent pas être utilisés à des fins diagnostiques.

3.1. TROUBLES DE LA MOTRICITE INTESTINALE :

Des troubles moteurs ont été décrits au cours des TFI. Ils sont inconstants et peu spécifiques.

Les profils moteurs dégagés chez ces patients varient en fonction des symptômes :

- Chez les sujets ayant une constipation avec trouble de la progression colique des selles, le profil moteur le plus fréquent est une augmentation de l'activité contractile segmentaire, faisant obstacle à la progression normale du contenu endoluminal.
- Chez les sujets ayant une diarrhée, la réponse colique propulsive à l'alimentation est très rapide et intense, mais il existe aussi une diminution globale de l'activité contractile segmentaire, surtout au niveau sigmoïdien.

3.2. TROUBLES SENSITIFS :

Une hypersensibilité viscérale existe chez au moins 60% des malades. Celle-ci est définie par un seuil d'inconfort ou de douleur abaissé lors des stimuli nociceptifs (distension rectale par un ballonnet gonflé à l'air).

3.3. FACTEURS ALIMENTAIRES :

Un régime pauvre en fibres alimentaires et une absorption réduite de liquides favorise l'apparition des TFI notamment à type de constipation.

Le rôle des **FODMAPs** (Fermentescibles oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) est incriminé dans les ballonnements.

Il existe parfois une intolérance individuelle à certains aliments, alors que l'allergie alimentaire est rare.

3.4. ACTIVATION IMMUNITAIRE :

Les TFI peuvent apparaître au décours d'un épisode de gastroentérite infectieuse dans 15 à 20% des cas indépendamment de l'agent infectieux initial (TFI post-infectieux). Ceci suggère que l'**inflammation** engendrée par l'infection est un stimulus essentiel pouvant perturber les seuils de stimulation des neurones du tube digestif. L'augmentation de la **perméabilité intestinale**, en favorisant la pénétration d'antigènes alimentaires et bactériens, joue un rôle dans la réponse inflammatoire.

3.5 ROLE DU MICROBIOTE :

L'écosystème intestinal joue très vraisemblablement un rôle physiopathologique. Une modification quantitative et qualitative du **microbiote** est de plus en plus probable.

3.6. ROLE DES NEUROMEDIATEURS :

Le rôle d'une dysrégulation du système nerveux autonome entérique reposant sur une **voie sérotoninergique** est incriminé dans les TFI (récepteurs 5HT3 et 4 des fibres nerveuses et transporteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine dans les entérocytes).

3.7. TROUBLES PSYCHOLOGIQUES :

Les TFI sont l'exemple type des affections psychosomatiques. Les symptômes de TFI sont classiquement favorisés par le stress et les émotions et améliorés pendant les périodes de repos. De même une fréquence plus élevée des troubles anxieux et dépressifs, ainsi que des troubles de la personnalité de type obsessionnel a été rapportée au cours des TFI. Ces facteurs psychologiques peuvent jouer un rôle dans la persistance et la sévérité des symptômes perçus, contribuer à la détérioration de la qualité de vie et favoriser le recours excessif aux soins.

4. ÉTUDE CLINIQUE :

4.1. INTERROGATOIRE :

a. Symptômes

L'interrogatoire permet de :

- Préciser l'importance relative de chacun des symptômes
- Rechercher leur caractère chronique (évolution depuis plus de 6 mois) et récurrent avec une évolution capricieuse par poussées pendant les périodes de stress et cédant pendant les périodes de repos et les vacances.

a.1. Douleurs abdominales : il s'agit du signe le plus fréquent. Ses caractéristiques sont variables :

- Siège : très variable (région péri ombilicale, cadre colique, fosse iliaque droite, fosse iliaque gauche). Les douleurs sont parfois diffuses.
- Irradiation : souvent le long du cadre colique
- Type : colique
- Intensité : variable souvent modérée, mais peut être intense
- Durée : intermittente (quelques minutes à quelques heures) ou continue
- Horaire de survenue : variable volontiers diurne
- Facteur déclenchant : repas, stress, fatigue...
- Facteur calmant : **émission de selles ou de gaz**, repos, vacances, médicaments (antispasmodiques)
- Évolution : chronique avec parfois des accès paroxystiques

a.2. Ballonnement abdominal :

Il est très fréquent. Il peut être généralisé à tout l'abdomen ou localisé, se traduisant soit par une simple gêne post prandiale soit par une distension douloureuse.

a.3. Troubles du transit : ils sont variables selon les formes cliniques

- **Constipation** : elle est définie :
 - soit par des selles peu fréquentes : moins de 3 selles par semaine (constipation de transit)
 - soit par une difficulté d'exonération (constipation terminale ou dyschésie)
 - soit les deux

- **Diarrhée** : elle est définie par l'évacuation de selles dont le poids moyen est supérieur à 300g/24h.

Cette définition implique que les selles soient trop fréquentes (un nombre de selles à 3/24h), trop liquides ou trop abondantes.

La diarrhée est le plus souvent motrice au cours des TFI caractérisée par :

- Un horaire postprandial et souvent matinal
- La présence de résidus alimentaires ingérés le jour même
- Une sensation d'impériosité

- **Alternance de constipation et de diarrhée** : Il s'agit le plus souvent d'une fausse diarrhée des constipés secondaire à une hypersécrétion par le recto-sigmoïde réactionnelle à la stase fécale qui fait suite à une constipation le plus souvent terminale. Elle se reconnaît par des matières hétérogènes constituées d'un liquide fécal ou de glaires précédant l'émission de selles dures appelées scyballes.

a.4. Autres symptômes :

D'autres manifestations peuvent être associées, particulièrement dans les formes sévères. Elles peuvent être digestives ou extradiigestives :

- Manifestations digestives :
 - Nausées, éructations, halitose (mauvaise haleine), dyspepsie
 - Prurit anal, algies ano-rectales
- Manifestations extradiigestives :
 - Asthénie, céphalées
 - Lombalgies, fibromyalgies
 - Palpitations, dyspareunie, cystalgies, douleurs pelviennes

b. Signes d'alarme :

L'interrogatoire doit rechercher des signes d'alarme qui **imposent des examens complémentaires** :

- Début de la symptomatologie après 50 ans
- Symptômes d'apparition récente ou récemment modifiés (aggravation ou changement)
- Altération de l'état général avec amaigrissement involontaire
- Présence de sang dans les selles (rectorragies, méléna)
- Antécédents familiaux de : Polype/Cancer colorectal
- Fièvre
- Syndrome anémique
- Caractère nocturne des symptômes

Ces signes sont **absents** au cours des TFI.

c. Autres éléments à rechercher :

- Les examens complémentaires déjà pratiqués et leur délai.
- Les traitements déjà suivis.
- Les habitudes alimentaires.
- Le contexte social, familial et professionnel.
- Le profil psychologique du patient (personnalité hypochondriaque ou hystérique, caractère obsessionnel, anxiété, dépression...).

4.2. EXAMEN PHYSIQUE :

Il est **pauvre**, contrastant avec la richesse des signes fonctionnels. Il peut trouver tout au plus :

- Une douleur à la palpation du cadre colique ou d'une fosse iliaque
- Un météorisme abdominal
- Une ampoule rectale pleine en l'absence d'envie défécatoire (en faveur d'une dyschésie)

L'examen physique doit être complet. Il doit rechercher des signes d'alarme qui sont absents au cours des TFI

- Prendre le poids du patient à la recherche d'un amaigrissement
- Faire un examen abdominal à la recherche d'une masse
- Faire un toucher rectal à la recherche de rectorragies, de tumeur rectale...
- Palper les aires ganglionnaires à la recherche d'adénopathies périphériques
- Palper la thyroïde en présence de troubles du transit à la recherche d'une anomalie thyroïdienne

4.3. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :

Il n'y a aucun examen qui permette d'affirmer le diagnostic de TFI. Ce diagnostic reste donc un **diagnostic d'élimination**. Les examens complémentaires demandés en cas de suspicion de TFI ont pour but d'éliminer une affection organique notamment le cancer colorectal.

Ces examens sont constamment normaux chez les sujets atteints de TFI isolés. Leur prescription n'est pas systématique.

La difficulté est d'arriver à éliminer certains diagnostics en évitant une cascade d'examens complémentaires et leur répétition. Un bilan biologique comportant une numération formule sanguine, une vitesse de sédimentation et une CRP est parfois utile à la décision de réaliser des explorations morphologiques. Le choix d'examens complémentaires dépend des symptômes dominants :

- En présence de signes d'alarme, la coloscopie est indiquée afin de s'assurer de l'absence de lésion organique. En cas de diarrhée, des biopsies systématiques sont réalisées pour éliminer une colite microscopique.
- En cas de diarrhée chronique, plusieurs examens peuvent être demandés : bilan carenciel, bilan thyroïdien, examen parasitologique des selles, sérologie de la maladie cœliaque...
- En cas de douleurs abdominales, une échographie abdominale et/ou une fibroscopie œsogastroduodénale peuvent être demandées.

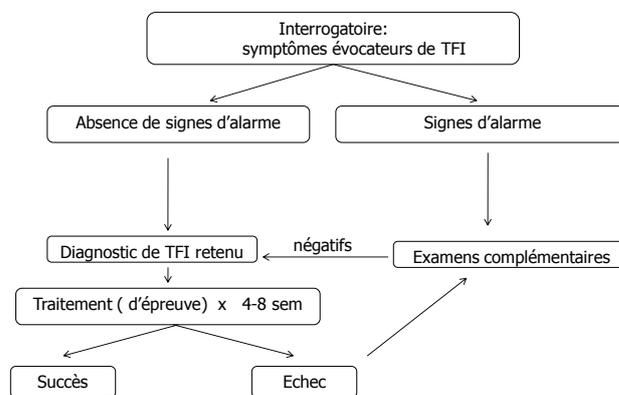
Au terme des explorations, il est important d'éviter d'attribuer les symptômes de TFI à des affections organiques asymptomatiques (lithiase vésiculaire, diverticulose colique...)

4.4. STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE :

Le diagnostic de TFI sera évoqué devant :

- Les caractères des symptômes décrits précédemment
- L'intensité et le polymorphisme des signes fonctionnels contrastant avec un examen physique souvent normal et un état général conservé
- L'ancienneté des symptômes et leur caractère stable
- Le contexte psychologique
- L'influence du stress sur les symptômes

Il faudra rechercher les signes d'alarme qui sont absents dans les TFI isolés.



Devant un tableau typique de TFI sans signes d'alarme, la prescription d'examens complémentaires n'est pas obligatoire. En présence de signes d'alarme, des examens complémentaires seront demandés afin d'éliminer une pathologie organique.

5. CLASSIFICATION

La classification de **Rome III** en 2006 a déterminé 5 grands cadres pour classer les patients atteints de TFI. Chaque cadre correspond à un tableau de symptômes. Le syndrome de l'intestin irritable étant le TFI le plus fréquent. Dans tous les cas, les symptômes doivent être :

- **Chroniques** : évoluant depuis au moins 6 mois
- **Récurents** : présents au moins 3 jours par mois durant les 3 derniers mois

Le diagnostic du syndrome de l'intestin irritable repose sur la présence d'une douleur ou un inconfort abdominal associé avec au moins deux des critères suivants :

- Amélioration par la défécation
- Survenue associée à une modification de la fréquence des selles
- Survenue associée à une modification de la consistance des selles

Ces critères sont stricts et peu utilisés en pratique quotidienne. Ils sont surtout utiles pour la recherche clinique et l'évaluation des traitements des TFI.

6. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Le diagnostic de TFI est un diagnostic d'élimination. Certains caractères doivent faire rechercher une pathologie organique. Les diagnostics à évoquer sont très nombreux. Les examens complémentaires nécessaires à ce diagnostic différentiel se discutent au cas par cas selon le contexte clinique.

6.1. DEVANT DES DOULEURS ABDOMINALES :

La symptomatologie douloureuse peut être trompeuse par sa fixité, son siège ou ses irradiations pouvant amener à demander selon les cas :

- Une fibroscopie œsogastroduodénale à la recherche d'un ulcère gastro-duodéal ou un cancer.
- Une échographie hépato-biliaire et pancréatique à la recherche d'une lithiase vésiculaire ou une masse pancréatique.
- Une échographie rénale à la recherche d'une lithiase rénale.
- Un examen gynécologique et/ou une échographie pelvienne à la recherche d'une pathologie gynécologique.

6.2. DEVANT DES TROUBLES DU TRANSIT :

- La diarrhée chronique doit faire éliminer une atteinte organique du colon ou de la dernière anse iléale (cancer colorectal, maladie de Crohn, RCH...) ou une atrophie villositaire (maladie coéliqua...). Les TFI sont la cause la plus fréquente de diarrhée motrice. Toutefois, avant d'évoquer ce diagnostic, il faut savoir éliminer des causes hormonales (hyperthyroïdie,...) ou nerveuses (neuropathies,...).
- Une constipation récente isolée ou alternant avec une diarrhée fera rechercher un cancer colorectal ou les autres causes de sténose organique.

7. TRAITEMENT :

7.1. BUT :

Il vise à soulager les symptômes. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif.

7.2. MOYENS :

a. Règles hygiéno-diététiques :

Conseils alimentaires : le régime alimentaire vise à corriger les erreurs diététiques :

- Alimentation variée et équilibrée en tenant compte des tolérances individuelles
- Le régime doit être adapté aux symptômes prédominants :
 - En cas de constipation : proposer un régime riche en fibres et des boissons abondantes
 - En cas de diarrhée : évoquer une intolérance au lactose (épreuve d'exclusion-réintroduction)
 - En cas de ballonnement : réduire les aliments fermentescibles

Conseils d'hygiène : il faut conseiller

- Activité physique régulière
- Prise des repas dans le calme, à heures régulières
- Aller à la selle quotidiennement et à heures fixes de préférence

b. Médicaments :

Il faut adapter la prescription en fonction des symptômes prédominants

En cas de douleur :

- Les antispasmodiques :
 - Préférer les antispasmodiques musculotropes (mébéverine=Duspatalin®, bromure de pinaverium=Dicetel®, phloroglucinol=Spasfon®...) ou les agonistes opioïdes périphériques (trimebutine=Débridat®).
 - Éviter les anticholinergiques (Buscopan®) en raison de leurs effets indésirables.

En cas de ballonnement : on utilise les médicaments dit adsorbants à base

- d'argile (Smecta®, Bedelix®...)
- de charbon (Eucarbon®...)

En cas de constipation prédominante :

- Prescrire :
 - Les laxatifs osmotiques comme le lactulose (Duphalac®) ou les macrogols (Forlax®).
 - Les laxatifs de lest à base de fibres ou mucilages (Normacol®)
- Éviter les laxatifs émoullissants ou lubrifiants
- Proscrire les laxatifs irritants

En cas de diarrhée prédominante :

- Ralentisseurs du transit (lopéramide=Imodium®)
- Pansements intestinaux :
 - Argiles et apparentés
 - Silicones : diméticone et siméticone

En cas de fausse diarrhée des constipés :

- Traiter la constipation.

c. Prise en charge psychologique :

- La **relation médecin – malade** : Elle est essentielle dans la prise en charge d'un patient souffrant de TFI. Le médecin doit faire un diagnostic précis de TFI avec un nombre limité d'examen complémentaires et doit :
 - Ecouter le malade et rechercher les facteurs favorisant les poussées
 - Expliquer au patient le caractère chronique et récidivant des symptômes
 - Rassurer le patient sur l'absence de pathologie organique et sur l'existence d'un éventail thérapeutique
- Les mesures associées :
 - Psychothérapie de soutien
 - Anxiolytiques ou antidépresseurs
 - * Antidépresseurs tricycliques (plus efficaces) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : peuvent être prescrits dans les formes sévères, à faible dose
 - Autres méthodes : thérapie cognitivo-comportementale, hypnose, relaxation...

d. Médicaments agissant sur l'écosystème intestinal :

- Probiotiques : l'objectif est une restauration qualitative et quantitative du microbiote
- Antibiotiques : rôle de la rifaximine (Normix®) au cours des TFI avec un effet sur le ballonnement abdominal.

e. Autres traitements :

- Agonistes 5-HT₄ (constipation)
- Antagonistes 5-HT₃ (diarrhée)

Ces traitements semblent efficaces, mais associés à des effets indésirables potentiellement graves.

8. CONCLUSION :

Les TFI restent un problème de santé publique par la gêne fonctionnelle occasionnée et le coût important de la prise en charge de ces patients.

Le médecin doit tout d'abord éliminer une pathologie organique avant de retenir le diagnostic de TFI. L'ancienneté des symptômes, la conservation de l'état général et la normalité de l'examen physique sont les éléments essentiels du diagnostic.

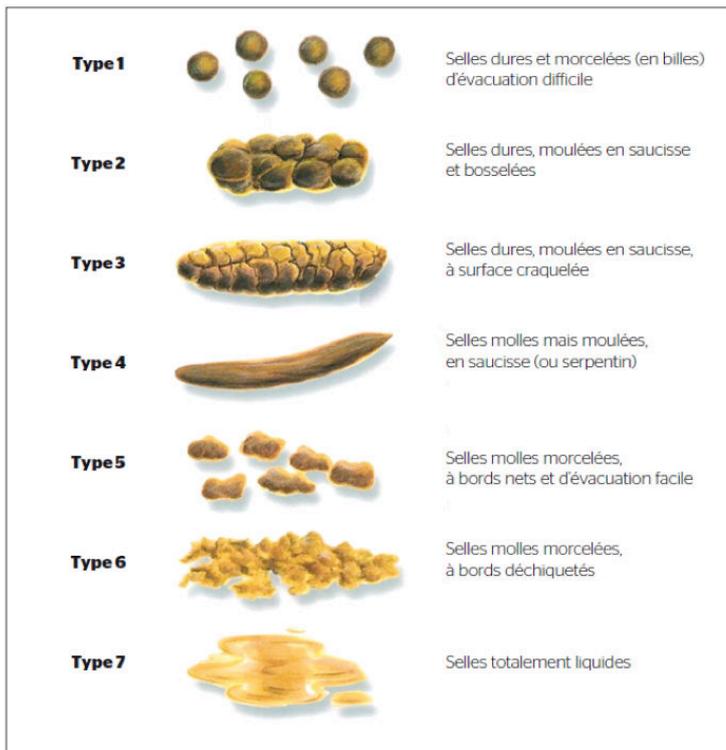
Leur prise en charge doit être globale. Le traitement dépend avant tout d'une bonne relation médecin malade vue le caractère chronique et parfois invalidant de ces troubles.

ANNEXES

Annexe I : Critères de Rome III des TFI

Syndrome de l'intestin irritable (SII)	Douleur ou inconfort abdominal associé avec au moins deux des critères suivants : - Amélioration par la défécation - Survenue associée à une modification de la fréquence des selles - Survenue associée à une modification de la consistance des selles
Ballonnements fonctionnels	Sensation de ballonnement ou de distension abdominale, sans que soient présents les critères complets du SII
Constipation fonctionnelle	- Présence d'au moins 2 des symptômes suivants : • Fréquence des selles < 3/semaine • Selles dures > 25% des défécations • Efforts de poussée > 25% des défécations • Sensation d'évacuation incomplète > 25% des défécations • Sensation de blocage anorectal > 25% des défécations • Manœuvres digitales > 25% des défécations - Absence de selles liquides - Critères du SII insuffisants
Diarrhée fonctionnelle	Selles de consistance liquide dans plus de 75% des défécations sans autres critères du SII
Troubles fonctionnels intestinaux non spécifiques	Autres symptômes intestinaux n'entrant pas dans les cadres précédents

Annexe II : Consistance des selles selon l'échelle de Bristol



Annexe III : Sous groupes de syndrome de l'intestin irritable

Les sous-groupes se définissent en fonction de la consistance des selles selon l'échelle de Bristol (voir annexe II) :

- SII constipation prédominante (**C-SII**) : Bristol 1- 2 \geq 25 % du temps, Bristol 6-7 \leq 25 % du temps
- SII diarrhée prédominante (**D-SII**) : Bristol 6-7 \geq 25 % du temps, Bristol 1-2 \leq 25 % du temps
- SII avec alternance diarrhée-constipation (**M-SII**) : Bristol 1- 2 \geq 25 % du temps et Bristol 6-7 \geq 25 % du temps
- SII non spécifié (**U-SII**) : absence de critères suffisants pour répondre aux critères du C-TFI, D-TFI ou M-TFI.

DIAGNOSTIC DES HEPATOMEGALIES

Les objectifs éducationnels

- 1- Définir une hépatomégalie
- 2- Reconnaître par l'examen clinique une hépatomégalie et préciser ses caractères
- 3- Établir la stratégie d'exploration d'une hépatomégalie en vue de la recherche d'une étiologie
- 4- Distinguer une hépatomégalie d'une masse de l'hypocondre droit
- 5- Énumérer les principales causes d'hépatomégalie

Connaissances préalables requises

Anatomie du foie

Activités complémentaires

Stage clinique

INTRODUCTION

L'hépatomégalie est un signe fréquent, facilement reconnu à l'examen clinique. Ses étiologies sont nombreuses. Il est important de rattacher ce signe à sa cause grâce à une démarche diagnostique logique permettant une économie de temps et des examens.

1. DEFINITION :

L'hépatomégalie est définie par une augmentation du volume du foie.

La flèche hépatique est définie par la distance entre le bord supérieur du foie et le bord inférieur du foie.

La flèche hépatique normale est de 10-11 cm

On parle d'hépatomégalie si la flèche hépatique est > 12 cm

2. DIAGNOSTIC POSITIF :

Le diagnostic d'une hépatomégalie est le plus souvent clinique

2.1. CLINIQUE :

La recherche d'une hépatomégalie se fait lors de l'examen d'un patient en décubitus dorsal avec les jambes semi-fléchies.

a. L'inspection :

Cherche une voussure au niveau de l'hypocondre droit et/ou de l'épigastre

b. La palpation :

Elle permet de chercher le bord inférieur du foie.

La palpation se fait avec la main à plat sur l'abdomen. On fait respirer le patient, la bouche ouverte. Le bord inférieur du foie peut être perçu en inspiration dans l'hypocondre droit. On marque le bord inférieur du foie, au niveau de la ligne médio-claviculaire.

c. La percussion :

Elle permet de localiser le bord supérieur du foie.

On percute de haut en bas l'hémi-thorax droit au niveau de la ligne médio-claviculaire, les doigts positionnés dans les espaces intercostaux. On marque la zone de transition entre la sonorité pulmonaire et la matité hépatique qui correspond au bord supérieur du foie.

2.2. EXAMEN MORPHOLOGIQUE :

Parfois l'examen clinique du foie est gêné par une obésité, une ascite ou une musculature abdominale très développée.

Une hépatomégalie peut être alors mise en évidence par l'échographie abdominale. Cet examen permet une mensuration précise du foie.

3-DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Il peut se poser devant :

3.1 UN FOIE PALPABLE AVEC UNE FLECHE HEPATIQUE NORMALE :

- ujets brévilignes
- foie ptosé
- foie abaissé par une pleurésie, un emphysème.....

3.2. UNE MASSE DE L'HYPOCHONDRE DROIT :

a. Une grosse vésicule biliaire :

Dans ce cas, la masse est habituellement piriforme, sous costale droite, mobile à la respiration.

L'échographie abdominale redresse le diagnostic

b. Une tumeur de l'ange colique droit :

Elle peut s'accompagner de troubles de transit et d'une altération de l'état général, Dans ce cas, la masse est immobile à la respiration

L'échographie abdominale peut évoquer le diagnostic qui sera confirmé par la coloscopie

c. Un gros rein droit :

La masse est immobile à la respiration et donne le contact lombaire

L'échographie permet de faire le diagnostic

4-DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

4.1- ELEMENTS DU DIAGNOSTIC :

L'enquête étiologique est guidée en premier lieu par la clinique :

a. L'interrogatoire :

Il permet de préciser :

- L'âge, le sexe
- Les antécédents personnels : éthyisme chronique, prise de médicaments hépatotoxiques, contage possible avec des virus de l'hépatite, diabète, antécédents carcinologiques, cardiopathie, maladie infectieuse et systémiques, contage hydatique...
- Les antécédents familiaux ; notion d'hépatopathie chronique
- Les signes fonctionnels :
 - Douleurs de l'hypocondre droit dont les caractéristiques doivent être précisées (coliques hépatiques, hépatalgies d'effort, douleurs continues)
 - Un ictère, un prurit
 - Signes généraux : fièvre, frissons, asthénie, amaigrissement

b. L'examen physique :

Il permet de préciser :

b.1 Les caractéristiques de l'hépatomégalie :

- **Consistance** de la face antérieure : molle, élastique, ferme, dure ou pierreuse
- **Surface** : régulière ou nodulaire
- **Sensibilité** : douleur provoquée par la palpation ou l'ébranlement
- **Bord inférieur** : arrondi, mince, tranchant

b.2 Les signes associés

- Signes d'imprégnation éthylique : hypertrophie des parotides, pituite matinale, érythrose des pommettes.....
- Ascite avec ou sans œdèmes des membres inférieurs
- Signes d'insuffisance cardiaque droite : hépatalgies provoquées, turgescence des jugulaires, reflux hépato-jugulaire.....
- Signes d'insuffisance hépato-cellulaire : angiomes stellaires, érythrose palmaire, hippocratisme digital, ongles blancs, gynécomastie chez l'homme, ictère.....
- Signes d'hypertension portale : circulation veineuse collatérale porto-cave, splénomégalie
- Signes de dissémination tumorale : adénopathie de Troisier, touchers pelviens (tumeur rectale ou génitale, nodules au niveau du cul de sac de douglas)

c. Le bilan biologique :

c.1-Bilan hépatique à la recherche d'une :

- cytolysse : dosage des transaminases (ALAT, ASAT)
- cholestase : phosphatases alcalines, gamma-GT, bilirubinémie totale et conjuguée
- Insuffisance hépato-cellulaire : albuminémie, taux de prothrombine, facteur V, cholestérolémie

c.2 Electrophorèse des protides sanguins : recherche d'un bloc bêta-gamma, d'une hypergammaglobulinémie...

c.3 Hémogramme à la recherche d'une :

- thrombopénie et/ou d'une leucopénie évoquant un hypersplénisme
- hyperleucocytose évoquant une cause infectieuse
- macrocytose évoquant une hépatopathie alcoolique
- hyperéosinophilie évoquant une étiologie parasitaire ou médicamenteuse

c.4-Autres en fonction de l'orientation : marqueurs tumoraux (alphafoeto-protéine, ACE, CA 19-9), ferritinémie, cuprémie, cupriurie, céruloplamine, bilan immunologique, sérologies virale B et C, sérologie du kyste hydatique du foie, dosage pondéral des immunoglobulines sanguines.....

d.Examens morphologiques :

d.1. Echographie abdominale : examen de 1ère intention devant une hépatomégalie. Elle permet de :

- préciser si l'hépatomégalie est diffuse ou localisée, si elle est secondaire à une hypertrophie du parenchyme hépatique ou à une ou plusieurs lésions focales du foie
- d'étudier l'échogénicité du foie, de rechercher une dysmorphie hépatique (contours bosselés, hypertrophie du lobe caudé)
- d'étudier les voies biliaires intra et extra-hépatiques
- d'étudier les vaisseaux hépatiques : artère, veines et réseau porte
- de rechercher une ascite, une splénomégalie, des voies de dérivation veineuses porto-caves et des adénopathies intra-abdominales

d.2 Tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique abdominales :

Peuvent être indiquées en fonction de l'orientation étiologique

e.Ponction biopsie hépatique :

N'est pas systématique. Elle peut être indiquée pour confirmer certaines étiologies d'hépatomégalie. Elle peut être réalisée par voie transpariétale ou transjugulaire si le bilan d'hémostase est perturbé.

Elle est réalisée soit à l'aveugle (surtout si l'hépatomégalie est homogène), ou sous guidage échographique ou tomodensitométrique pour cibler une lésion nodulaire ou une zone particulièrement hétérogène du parenchyme hépatique.

4-2- ETIOLOGIES :

Les données obtenues par l'interrogatoire, l'examen clinique, les examens biologiques et l'échographie permettent habituellement d'évoquer fortement le diagnostic.

Les tumeurs ne sont responsables d'une hépatomégalie que si elles sont volumineuses ou multiples.

a.cirrhose : le foie est de volume variable, de consistance ferme, insensible. Sa surface est lisse ou parfois nodulaire. Son bord inférieur est tranchant. En présence de signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale, le diagnostic est fortement suspecté. Le diagnostic de certitude est posé par la PBF.

b.hépatite :

b.1 hépatite virale aiguë : le foie est régulier, de volume variable, de consistance normale ou ferme, à bord inférieur mousse, parfois sensible. Le diagnostic est facilement reconnu par l'association à une cytolysse franche (transaminases > à 10 fois la normale). Etiologies virales, médicamenteuses, alcoolique.....

b.2 hépatite virale chronique : l'hépatomégalie est régulière, souvent modérée, de consistance ferme, à bord inférieur mousse. Les signes associés sont une asthénie souvent isolée parfois des manifestations systémiques. Le diagnostic repose sur :

- Une cytolysse variable (2-10 fois la normale) persistante pendant plus de 6 mois.
- La PBF est indispensable pour confirmer le diagnostic

Etiologies virales, médicamenteuses, alcoolique...

c- foie de surcharge (la stéatose hépatique) : Elle est observée le plus souvent chez l'alcoolique, le diabétique, le sujet obèse et au cours de la dénutrition. L'hépatomégalie est de volume variable, à surface régulière, de consistance molle et sensible. La biologie hépatique est peu perturbée (élévation modérée des transaminases et des enzymes de la cholestase). L'échographie montre un foie homogène et brillant

d. foie cardiaque : L'hépatomégalie est régulière, de consistance molle, sensible et à bord inférieur mousse. Signes d'insuffisance cardiaque droite : turgescence de jugulaires, reflux hépato-jugulaire, œdèmes des membres inférieurs. Biologi-

quement le plus souvent cholestase anictérique avec, en cas de foie cardiaque aigu, une cytolyse majeure. Echographie : dilatation des veines sus-hépatiques

e. Tumeurs malignes du foie

e.1 Il s'agit le plus souvent d'un **cancer secondaire du foie** : Dans ce cas, le foie est de consistance dure voire pierreuse, sensible, et à surface irrégulière

e.2 carcinome hépatocellulaire (CHC) sur foie de cirrhose quelque soit la cause de la cirrhose
 Dans ce cas, le foie devient de consistance dure voire pierreuse, sensible, et à surface irrégulière. Le bord inférieur est tranchant

e.3 carcinome hépatocellulaire (CHC) sur foie non cirrhotique (rare)

e.4 autres : cystadénocarcinome, cancer secondaire nécrosé.....

f. Tumeurs bénignes du foie :

f.1 kyste hydatique du foie : évoqué devant l'origine géographique du patient (La Tunisie est un pays d'endémie.), un contact avec des chiens ou des moutons, aspect échographique du kyste (lésion liquidienne à paroi propre) positivité inconstante de la sérologie hydatique

f.2 hémangiome c'est la tumeur solide bénigne du foie la plus fréquente, il peut donner une hépatomégalie s'il est volumineux. Il a des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles qui permettent de le reconnaître à l'échographie, au scanner et à l'IRM.

f.3 kyste biliaire simple : tumeur bénigne de contenu liquidien d'une grande banalité et rarement assez volumineuse pour donner une hépatomégalie ; le diagnostic est établi par l'échographie (tumeur parfaitement liquidienne sans paroi propre)

f.4 polykystose hépato-rénale : de transmission autosomale dominante où l'atteinte rénale conditionne le pronostic.

f.5 abcès hépatique : fièvre inconstante, douleur hépatique spontanée ou provoquée par l'ébranlement du foie et hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Il peut s'agir le plus souvent d'un abcès à pyogènes (bacille Gram négatif ou anaérobies) et plus rarement d'un abcès amibien.

f.6 adénome (rare)

f.7 hyperplasie nodulaire et focale (rare)

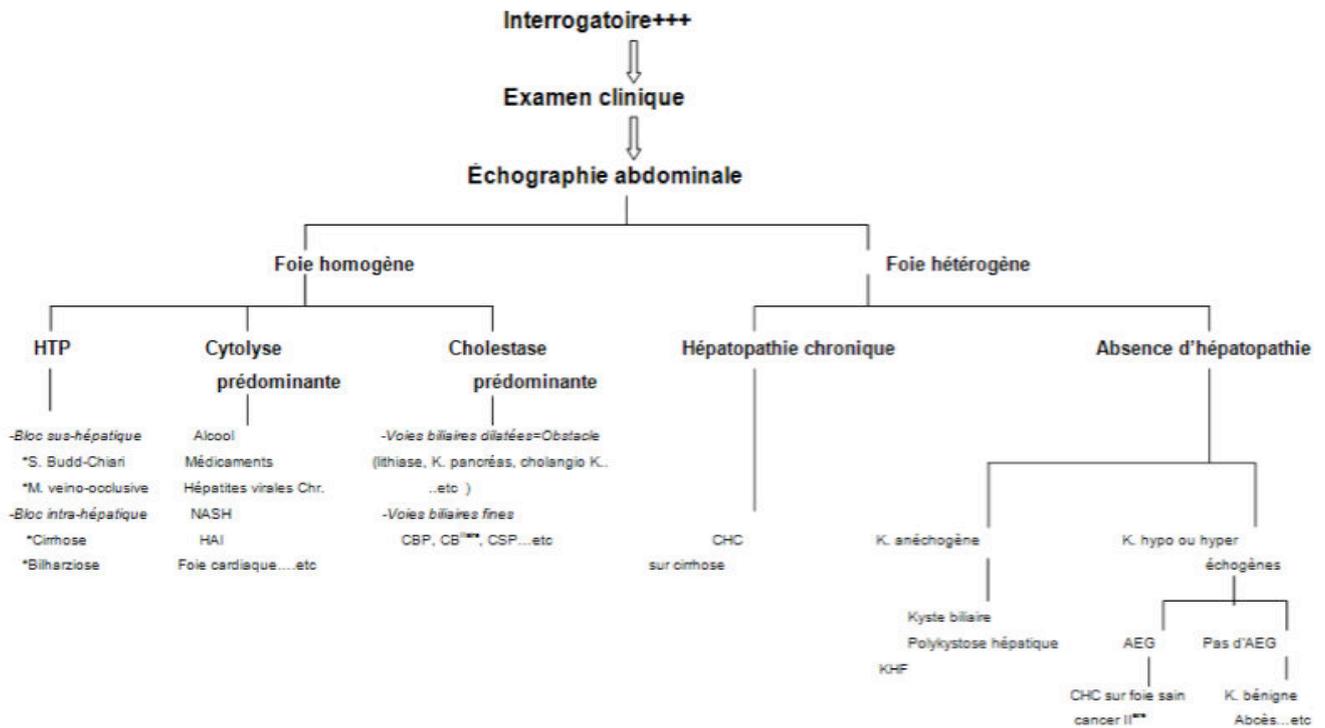
g. hépatomégalie par obstacle sur la voie biliaire extra-hépatique (lithiase, cancer du pancréas, cholangiocarcinome.....)

Dans ce cas, l'hépatomégalie est de volume variable, de consistance molle, à surface régulière à bord inférieur mousse, parfois sensible

h. hépatomégalie par obstacle intra-hépatique : cirrhose biliaire primitive ou secondaire, cholangite sclérosante primitive.....

i. syndrome de Budd-Chiari

Secondaire à l'obstruction des veines hépatiques ou de la VCI rétro-hépatique. L'échographie couplée au Doppler est l'examen d'imagerie de base pour confirmer le diagnostic en mettant en évidence les anomalies morphologiques des veines hépatiques et/ou de la VCI et En réalisant, grâce à l'écho-Doppler une étude des flux au niveau de ces vaisseaux



DIAGNOSTIC DES ASCITES

Les objectifs éducationnels

1. Définir une ascite.
2. Expliquer les 2 mécanismes physiopathologiques de formation de l'ascite.
3. Diagnostiquer une ascite en fonction de son abondance.
4. Différencier sur les données de l'examen clinique une ascite et un globe vésical ou un kyste de l'ovaire.
5. Interpréter les résultats d'une ponction exploratrice du liquide d'ascite.
6. Réunir les éléments cliniques et les résultats des analyses du liquide de la ponction d'ascite en faveur d'une origine cirrhotique de l'ascite.
7. Réunir, chez un cirrhotique connu, les éléments cliniques et les résultats de la ponction exploratrice du liquide d'ascite en faveur d'une infection spontanée du liquide d'ascite.
8. Évoquer l'origine tuberculeuse d'une ascite sur les éléments de l'examen clinique et les résultats des analyses du liquide d'ascite.
9. Évoquer l'origine néoplasique d'une ascite sur les éléments de l'examen clinique et les résultats des analyses du liquide d'ascite.

Connaissances préalables requises

- Cours tuberculose pulmonaire (DCEM1)
- Cours Cirrhose(DCEM2)

Activités d'apprentissage

- Reconnaître par l'examen clinique une ascite et apprécier son abondance
- Réaliser une ponction exploratrice du liquide d'ascite
- Interpréter les résultats d'une ponction du liquide d'ascite
- Hépato-Gastro-Entérologie : Raymond Jian, Robert Modigliani, Marc Léman et al. Editions Ellipses.
- Maladies du foie et des voies biliaires : J. P. Benhamou, S Erlinger. Médecine Sciences Flammarion 5^{ème} édition.

INTRODUCTION

L'ascite est définie par l'accumulation de liquide dans la cavité péritonéale. Les hémopéritoïnes et cholépéritoïnes sont exclus. Le diagnostic positif est souvent aisé. Le diagnostic étiologique repose obligatoirement sur l'interrogatoire, l'examen physique et la ponction exploratrice du liquide d'ascite.

Les causes de l'ascite sont nombreuses, mais la cirrhose, la tuberculose péritonéale et la carcinose sont les plus fréquentes.

1. PHYSIOPATHOLOGIE

1.1 RAPPEL SUR LA PHYSIOLOGIE DU PERITONE

Le péritoine est une membrane séreuse constituée par 2 feuillets endothéliaux le feuillet viscéral et le feuillet pariétal qui délimitent entre eux un espace virtuel appelé la cavité péritonéale. La surface du péritoine est de 2 m². Le péritoine se comporte comme une membrane dialysante semi-perméable qui permet le passage de l'eau et des électrolytes aboutissant à un équilibre ionique avec les autres compartiments du secteur extra-cellulaire (plasma, lymphe, liquide interstitiel).

1.2 MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE FORMATION DE L'ASCITE.

- **La transsudation** : suintement d'un liquide sérofibrineux à travers une surface non lésée suite à un déséquilibre mécanique qui résulte de l'augmentation de la pression hydrostatique ou de la diminution de la pression oncotique dans Le sang. Les principales étiologies d'une ascite transsudative sont :

- la cirrhose
- le syndrome néphrotique
- l'entéropathie exsudative
- la dénutrition protéique

- **L'exsudation** : suintement d'un liquide sérofibrineux à travers une surface lésée

Les étiologies d'une ascite exsudative sont :

- L'ascite tuberculeuse : tuberculose péritonéale
- L'ascite néoplasique : les tumeurs malignes du péritoine
- L'ascite d'origine cardiaque
- Le syndrome de Budd-Chiari aigu
- L'ascite pancréatique
- La maladie gélatineuse du péritoine (secondaire à la rupture d'un kyste mucoïde de l'ovaire ou de l'appendice)
- La gastro-entérite à éosinophiles
- La maladie de Whipple
- Le myxœdème
- L'ascite néphrogénique (des patients dialysés)
- Le lupus
- La périartérite noueuse
- Le purpura rhumatoïde

2. DIAGNOSTIC POSITIF

2.1. L'ASCITE DE FAIBLE ABONDANCE

Les signes fonctionnels sont absents et l'examen physique est normal.

Le diagnostic repose sur l'échographie abdominale qui montre un liquide en intra péritonéal, au niveau du cul de sac de Douglas et en inter-hépto-diaphragmatique.

2.2. L'ASCITE DE MOYENNE ABONDANCE

Le diagnostic est clinique

a. Les signes fonctionnels : l'ascite peut être responsable d'une augmentation du volume de l'abdomen et s'accompagne d'une prise de poids.

b. L'examen physique

- L'inspection : montre un bombement des flancs
- La percussion :

En décubitus dorsal, présence d'une matité déclive des flancs et de l'hypogastre, à limite supérieur concave vers le haut, surmontée d'un tympanisme périombilical.

En décubitus latéral, la matité se déplace vers le flanc déclive : C'est une matité mobile.

2.3. L'ASCITE DE GRANDE ABONDANCE

Le diagnostic est clinique

a. Les signes fonctionnels présence en plus de l'augmentation du volume de l'abdomen et de la prise de poids, de signes de mauvaise tolérance (dyspnée,..).

b. L'examen physique

- L'inspection : montre une distension de tout l'abdomen, un diastasis des grands droits de l'abdomen, un déplissement de l'ombilic.

A la station debout le ventre pointe en avant.

En décubitus dorsal le ventre s'étale sur les flancs et donne l'aspect étalé en batracien.

- La palpation recherche :

- le signe du flot : la perception, par la main posée à plat sur un des flancs du malade de l'onde de choc provoquée par la percussion de l'autre flanc (traduisant l'existence d'un épanchement liquidien intra péritonéal libre)
- le signe du glaçon : la dépression brusque de la paroi abdominale, renforce le foie qui donne un choc en retour
- La percussion : présence d'une matité de tout l'abdomen

En cas de doute clinique (abdomen très adipeux, ascite cloisonnée), une échographie abdominale confirmera la présence d'une ascite.

La suspicion clinique d'ascite impose la ponction exploratrice du liquide d'ascite.

3. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

3.1. DEVANT UNE AUGMENTATION DU VOLUME ABDOMINAL :

Météorisme : Tympanisme à la percussion

3.2. DEVANT UNE MATITE ABDOMINALE :

- Globe vesical : Matité hypogastrique à limite supérieure concave vers le bas non mobile. Intérêt du sondage vésical.
- Kyste de l'ovaire : Matité à limite supérieure concave vers le bas. le Toucher pelvien permet la perception de

4. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

4.1. ELEMENTS DU DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Le diagnostic étiologique repose obligatoirement sur l'interrogatoire, l'examen physique, la ponction exploratrice du liquide d'ascite, l'échographie abdominale et au besoin sur d'autres explorations (la coelioscopie diagnostique...)

a. Interrogatoire

- Antécédents : ictère, Hypertension portale, notion d'éthylisme, hémorragie digestive récente, contage viral, prise de toxiques (médicaments, alcool, amiante), contage tuberculeux.
- Signes associés : Fièvre, sueurs nocturnes, Asthénie.

b. Examen physique

- Signes de cirrhose (signes d'insuffisance hépatocellulaire, ou d'hypertension portale, foie à bord inférieur tranchant)
- signes d'insuffisance cardiaque droite
- signes d'anasarque
- signes de maladie tumorale (nodules tumoraux palpables dans l'abdomen, tumeur rectale, hépatomégalie tumorale, ganglion de troisier)

c. ponction exploratrice du liquide d'ascite

Elle impose une asepsie rigoureuse avec une désinfection large de la paroi abdominale. L'aiguille est introduire au niveau du 1/3 externe de la ligne reliant l'ombilic à l'épine iliaque antérosupérieure gauche. Il faut **systematiquement** décrire l'aspect macroscopique, et répartir le liquide pour pratiquer une étude biochimique (taux de protides dans l'ascite), une étude cytologique (éléments blancs et globules rouges dans l'ascite) et une étude bactériologique (examen direct et culture); d'autres analyses seront demandées en fonction du contexte clinique et de l'orientation étiologique.

Aspect macroscopique :

Le plus souvent, liquide jaune citrin, fluide, ne coagulant pas.

Il peut être trouble en faveur d'une infection, hémorragique en faveur d'un néoplasie, lactescent en faveur d'une compression du système lymphatique.

Etude biochimique :

Le taux en protides dans le liquide d'ascite est demandé systématiquement et permet de distinguer

- un transsudat (protides < 25 g/l)
- d'un exsudat (protides > 25 g/l).

Il est actuellement plus pertinent de calculer le gradient d'albumine cad la différence entre le taux d'albumine dans le sang et l'ascite. Ce gradient permet de différencier un transsudat (gradient >11 g/l) d'un exsudat (gradient <11 g/l).

D'autres analyses seront demandées en fonction du contexte. Si l'aspect du liquide est lactescent, on détermine la teneur en triglycérides dans le liquide d'ascite, l'ascite est chyleuse si le taux de triglycérides > 1 g/l.

Si on suspecte une ascite pancréatique, on réalise le dosage des amylases dans le liquide d'ascite.

Si on suspecte un mésothéliome, on détermine la teneur en acide hyaluronique dans le liquide d'ascite.

Etude cytologique :

Généralement le liquide d'ascite est pauvre en cellules et compte moins de 200 éléments blancs/mm³ dont moins de 10 % de polynucléaires neutrophiles (PNN).

Quand le taux > 200 éléments blancs/mm³ on parlera d'une ascite riche en éléments blancs en faveur d'une infection du liquide d'ascite.

Dans ce cas la formule est capitale :

S'il existe une prédominance de PNN avec un taux >250/mm³ → il s'agit d'une infection bactérienne à germes banaux.

S'il existe une prédominance lymphocytaire → une infection bactérienne d'origine tuberculeuse est probable.

Si l'ascite est riche en globules rouges, l'origine néoplasique est suspectée.

Etude bactériologique :

Le liquide d'ascite est systématiquement ensemencé sur milieu aérobie anaérobie.

Si on suspecte une tuberculose péritonéale, la recherche de BK sera faite à l'examen direct après coloration de Ziehl Nelson et une culture sera faite sur milieu de Lowenstein.

Recherche de cellules néoplasiques

Sera faite si on suspecte une ascite néoplasique.

d. L'échographie abdominale :

En plus de l'ascite, elle recherchera des signes d'hypertension portale, une masse abdominale, un épaissement du péritoine, etc.

e. La coelioscopie diagnostique : examen invasif de réalisation non systématique. Elle permet de préciser :

- L'état du péritoine : congestif, l'existence de granulations et leur aspect.
- Les adhérences entre le péritoine et la peau.
- L'état du foie : son volume (atrophie ou hypertrophie), sa surface (micro ou micronodulaire ou lisse), sa couleur
- L'existence d'une splénomégalie
- Permet de faire des biopsies péritonéales pour l'étude histologique et bactériologique si nécessaires

4.2. ETIOLOGIES

Nous nous limiterons aux étiologies les plus fréquentes

a. La Cirrhose

L'ascite est un mode de décompensation fréquent de la cirrhose. Le diagnostic de cirrhose repose sur l'association des signes d'HTP (CVC, splénomégalie) et de signes d'IHC (angiomes stellaires,...).

- L'ascite est libre mobile. Le liquide d'ascite est jaune citrin, transudatif et pauvre en cellules.
 - La complication majeure de l'ascite est l'**infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA)** Elle est fréquente (30 % des cas). Elle est le plus souvent monomicrobienne secondaire à la translocation d'un germe entérique (surtout Escherichia coli)
- Les facteurs de risque d'une infection du liquide d'ascite sont : les ATCD d'ISLA, une ascite pauvre en protéides < 15 g/l, une hémorragie digestive, une IHC sévère (Child C).

L'ISLA sera recherchée par une ponction exploratrice du liquide d'ascite chez le cirrhotique ascitique devant des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements), des frissons ou une fièvre, une Hémorragie digestive, une aggravation de la fonction hépatique, une aggravation de la fonction rénale, une encéphalopathie et chez tous les patients hospitalisés même en l'absence de symptômes associés. Le diagnostic d'ISLA repose sur **un taux de PNN dans le liquide d'ascite >250/mm³**.

Le pronostic de l'ISLA est sévère : 50 % de décès

- La tuberculisation du liquide d'ascite est plus rare. Le diagnostic est suspecté devant une ascite plus riche en protéides, riche en éléments blancs à prédominance lymphocytaire.

b. La tuberculose péritonéale

- La tuberculose péritonéale reste fréquente en Tunisie malgré la vaccination.
- Elle touche l'adulte jeune entre 20 - 30 ans.
- Terrain : niveau socio-économique bas, alcoolique chronique, immunodéprimé
- Signes fonctionnels : AEG (Anorexie, asthénie, amaigrissement), Fièvre et sueurs nocturnes, douleurs abdominale.
- Examen physique : l'ascite est souvent isolée sans hépatosplénomégalie ni signes d'htp
L'ascite peut être libre ou cloisonnée donnant alors un abdomen en Damier
- A la ponction exploratrice du liquide d'ascite : l'ascite est exsudative, riche en éléments blancs à prédominance lymphocytaire. Le BK peut être isolé soit à l'examen direct ou après culture sur milieu de Lowenstein
- La coelioscopie montre des adhérences entre le péritoine et les organes abdominaux ou entre les viscères et la paroi ainsi

que des granulations péritonéales d'âge égal, translucides.

Elle permet la réalisation de biopsies péritonéales qui seront adressées pour étude anatomopathologique à la recherche de granulome épithélioïde et géant cellulaire avec nécrose caséuse et pour étude bactériologie avec mise en culture sur milieu de Lowenstein.

- La confirmation du diagnostic repose sur la mise en évidence du BK ou d'un granulome avec nécrose caséuse.

c. L'ascite néoplasique

La carcinose péritonéale

Il s'agit de métastases péritonéales d'un carcinome d'origine digestif (estomac, côlon, pancréas) ou gynécologique. L'ascite est souvent hémorragique, exsudative, riche en globules rouges. Lorsque le cancer primitif est connu, il est aisé de rattacher l'ascite à son étiologie.

Le diagnostic formel est porté sur la présence de cellules malignes dans le liquide d'ascite, parfois une biopsie péritonéale sous coelioscopie est nécessaire.

Le Cancer primitif du péritoine

Rare, par le mésothéliome péritonéal.

d. L'Ascite des maladies cardiaques

Elle se rencontre essentiellement dans l'insuffisance ventriculaire droite (CPC, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque globale) et dans l'adiastolie (péricardite chronique constructive). Le diagnostic repose sur l'association des œdèmes des membres inférieurs, une hépatomégalie douloureuse, la turgescence des jugulaires avec reflux hépatojugulaire. L'échographie montre une dilatation des veines sus hépatiques. L'ascite est exsudative, pauvre en cellules.

e. le Syndrome de Budd Chiari aigu

Le syndrome de Budd chiari résulte de l'obstruction des veines hépatiques ou de la terminaison de la veine cave inférieure. A la phase aiguë du syndrome de Budd Chiari, l'ascite est exsudative, pauvre en cellules. Le diagnostic est suspecté devant l'association avec une hépatomégalie douloureuse et est confirmé par l'imagerie (l'échographie-Doppler hépatique, le scanner hépatique, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) hépatique).

f. Ascite pancréatique

L'ascite est due dans ce cas à la rupture d'un canal pancréatique ou d'un pseudo-kyste dans la cavité péritonéale. Le dosage de l'amylase et de la lipase dans le liquide d'ascite confirme le diagnostic.

g. L'Ascite chyleuse

Elle résulte d'un obstacle lymphatique dont les causes sont multiples et incluent les pathologies malignes (essentiellement les lymphomes), la chirurgie avec dissection du rétropéritoine, les traumatismes,...

L'aspect du liquide d'ascite est lactescent riche en lymphocytes. Un taux de triglycérides > 1 g/L confirme le caractère chyleux.

5. CONCLUSION

Le diagnostic positif d'une ascite de moyenne ou de grande abondance est souvent facile à l'examen physique. La présence d'une ascite impose une enquête étiologique rigoureuse reposant sur l'anamnèse, l'examen physique et la ponction exploratrice du liquide d'ascite.

Les causes les plus fréquentes sont la cirrhose, la tuberculose et la carcinose péritonéale.

TESTS D'AUTO-ÉVALUATION

Questions à choix multiples : sélectionner les réponses exactes.

QCM1 : Quelles sont les affirmations exactes concernant l'infection spontanée du liquide d'ascite chez le cirrhotique

- A. Elle est favorisée par l'hémorragie digestive
 - B. Elle peut être asymptomatique
 - C. Le liquide d'ascite peut être transudatif
 - D. Le diagnostic repose sur une culture positive
 - E. Elle est souvent monomicrobienne
-

QCM 2 : Au cours de la tuberculose péritonéale :

- A. L'ascite est hémorragique
 - B. L'ascite est riche en éléments blancs à prédominance lymphocytaire
 - C. L'ascite est transudative
 - D. La culture du liquide d'ascite se fait sur un milieu aérobie anaérobie
 - E. Le diagnostic repose sur la présence de granulations péritonéales à la coelioscopie
-

QCM3 : Parmi les étiologies suivantes quelles sont celles qui s'accompagnent d'une ascite transudative

- A. La tuberculose péritonéale
 - B. L'entéropathie exsudative
 - C. Le syndrome néphrotique
 - D. La dénutrition protéique
 - E. Le mésothéliome péritonéal
-

QCM 1 : A-B-C-E
QCM 2 : B
QCM 3 : B-C-D

RÉPONSE

LE SYNDROME D'HYPERTENSION PORTALE (HTP)

Les objectifs éducationnels

1. Définir l'H T P sur des critères hémodynamiques
2. Préciser la physiopathologie de l'H T P
3. Reconnaître les 3 grands groupes d'H T P en fonction du niveau de l'obstacle
4. Énumérer les principales étiologies de l'H T P
5. Reconnaître une H T P sur des données cliniques et paracliniques
6. Identifier les complications de l'H T P en s'aidant de critères cliniques et paracliniques
7. Énumérer les traitements de l'hémorragie digestive par rupture variqueuse ainsi que leurs indications respectives.

Connaissances préalables requises

- Anatomie du système porte
- Physiologie du foie
- Histologie normale du foie.

Activités d'apprentissage

- Lecture du document de base
- Lectures personnelles.
 - Hypertension portale :
 - a - Hépatologie (M. Bourel – Editions Ellipses Aupelf)
 - b- Maladie du foie et des voies biliaires (J.P. Benhamou – S. Erlinger) Editions Flammarion.
 - Imagerie du foie et de la rate
 - Cours de radiologie, 4ème année.
- Stage pratique.

INTRODUCTION

L'HTP est un syndrome rencontré au cours de nombreuses affections hépatiques ou intra- abdominales. Elle est due à une augmentation des résistances à l'écoulement du sang dans le système porte et/ou sus-hépatique. On distingue selon le niveau de l'obstacle des blocs infra-intra ou supra-hépatiques notamment l'apparition de varices gastriques. La rupture des varices oeso-gastriques constitue la complication la plus fréquente et la plus grave de l'HTP. Le traitement de l'hémorragie par rupture variqueuse a bénéficié des progrès de l'endoscopie et de la pharmacologie. Le traitement chirurgical n'est indiqué qu'en cas d'échec du traitement médical.

1 - DÉFINITION (OBJECTIF N° 1)

L'hypertension portale se définit par une pression dans la veine porte et/ou le territoire veineux portal supérieure à 12 mm de Hg ou par un gradient de pression entre les territoires veineux porte et cave supérieur ou égal à 5 mm Hg.

2 - ANATOMIE DU SYSTEME PORTE

2.1. EN L'ABSENCE D'HYPERTENSION PORTALE

Le Système porte est constitué des veines abdominales drainant le sang du territoire splanchnique et comporte quatre principaux troncs veineux : la veine porte, la veine splénique, les deux veines mésentériques supérieure et inférieure. La veine porte mesure 6 à 8 cm de long et 10 mm de diamètre. Elle est constituée par la réunion du tronc veineux spléno-mé-

saraique et de la veine mésentérique supérieure. Elle se divise un peu au-dessous du hile hépatique en deux branches droite et gauche, se divisant, elles-mêmes, en huit branches destinées à chacun des segments hépatiques.

2.2. AU COURS DE L'HYPERTENSION PORTALE

L'augmentation de la pression dans le territoire porte entraîne l'apparition d'une splénomégalie, d'une dilatation des veines du système porte (favorisée par l'absence de valves et de soutien fibro-élastique de ces veines) et le développement d'une circulation collatérale. La circulation collatérale correspond à des dérivations porto-systémiques qui font communiquer le territoire porte et le territoire cave et qui empruntent des trajets préexistants peu ou pas fonctionnels.

a- Dérivations porto-systémiques extra-hépatiques

Il en existe quatre types principaux

- Dérivation supérieure par la veine coronaire stomacique et les veines gastriques courtes, empruntant un réseau veineux péri-œsophagien, et un réseau sous-muqueux (varices gastro-œsophagiennes) se drainant dans la veine cave supérieure par l'intermédiaire du système azygos.
- Dérivation postérieure drainant vers la veine rénale gauche le sang veineux splénique, par des anastomoses directes ou indirectes (veines pancréatiques, surrénaliennes, diaphragmatiques).
- Dérivation antérieure drainant vers l'ombilic et les veines épigastriques le sang veineux portal par les veines para-ombilicales.
- Dérivation inférieure drainant vers le rectum et les veines hémorroïdaires (surtout moyennes) le sang veineux mésentérique inférieur.

Le siège et l'importance des dérivations porto-systémiques varient beaucoup d'un sujet à un autre, mais la fréquence de la dérivation supérieure s'explique par la richesse de la vascularisation du cardia et l'existence à ce niveau d'un gradient entre les pressions abdominale et thoracique.

b - Dérivations porto-systémiques intra-hépatiques

Le sang veineux portal (et artériel hépatique) peut être dérivé dans le parenchyme hépatique par des anastomoses directes avec les veines sus-hépatiques.

3 - PHYSIOPATHOLOGIE (OBJECTIF N° 2)

La pression (P) dans la veine porte dépend de deux facteurs ($P = Q \times R$)

- La résistance vasculaire hépatique et la résistance vasculaire des circulations collatérales porto-systémiques chez les malades atteints d'hypertension portale (R).
- Le débit sanguin dans le territoire porte (Q).

Chez le sujet normal, la résistance vasculaire hépatique est faible et le débit sanguin dans le territoire porte est égal au débit sanguin dans la veine porte. Une augmentation isolée du débit sanguin dans le territoire porte ne peut provoquer, à elle seule, l'hypertension portale.

L'hypertension portale est toujours secondaire à une augmentation de la résistance vasculaire des veines sus-hépatiques en cas de bloc supra-hépatique, de la circulation intra-hépatique en cas de bloc intra-hépatique et du territoire veineux porte en cas de bloc infra-hépatique. Dans les cas de bloc intra-hépatique notamment en cas de cirrhose, le mécanisme de l'augmentation de la résistance vasculaire hépatique n'est pas connu. En cas de cirrhose alcoolique, on évoque un mécanisme de compression des veinules sus-hépatiques par les nodules de régénération réalisant un bloc de type post-sinusoïdal ; il existe aussi un bloc sinusoïdal dû à la compression des sinusoides par des hépatocytes dont la taille est supérieure à la normale, et à l'imperméabilité de la barrière sinusoïdale par collagénisation de l'espace de Disse. Au cours des cirrhoses autres qu'alcooliques, telle la cirrhose post-hépatite, l'augmentation de la résistance intra-hépatique possède, en plus, une composante pré-sinusoïdale.

Au cours de l'hypertension portale, le débit sanguin dans la veine porte n'est pas égal au débit sanguin dans le territoire porte en raison du développement des circulations collatérales porto-systémiques. L'expérimentation animale montre qu'il existe une augmentation du débit sanguin dans le territoire porte. De façon plus générale, l'hémodynamique se caractérise par une hypercinésie circulatoire systémique et splanchnique avec augmentation des débits cardiaque et artériel splanchnique et diminution des résistances artérielles systémique et splanchnique.

L'hypertension portale n'est pas directement responsable de ces modifications hémodynamiques. Elles apparaissent liées au développement des circulations collatérales porto-systémiques, mais aussi au degré d'insuffisance hépato-cellulaire. Le rôle respectif des divers mécanismes hormonaux et nerveux est actuellement à l'étude.

Au total, l'hypertension portale apparaît comme la résultante de deux mécanismes, l'augmentation de la résistance vasculaire intra-hépatique (« backward flow mechanism ») et l'augmentation du débit sanguin dans le territoire porte (« forward flow mechanism »).

4 - ETIOLOGIES (OBJECTIFS N° 3 ET N° 4)

L'hypertension portale est classée en fonction du niveau de l'obstacle en hypertension infra-hépatique, intra-hépatique ou supra-hépatique.

4.1. HYPERTENSION PORTALE INFRA-HEPATIQUE : (TABLEAU 1)

L'obstruction du flux portal peut survenir au niveau de la veine porte ou de tout le territoire de la veine porte ou n'intéresser qu'une veine (veine splénique le plus souvent, ou veine mésentérique supérieure); dans ce dernier cas, on parle d'hypertension portale segmentaire.

L'obstacle peut être dû à une thrombose veineuse, une invasion tumorale ou une compression extrinsèque. Les principales causes sont inscrites dans le tableau 1.

La fréquence élevée des blocs infra-hépatiques idiopathiques (113) devrait diminuer depuis la recherche systématique des déficits familiaux en protéines de l'hémostase et de syndromes myéloprolifératifs latents par la mise en évidence de formation spontanée de colonies érythroblastiques.

Tableau 1 : Principales causes de l'hypertension infra-hépatique

Thrombose de la veine porte
Syndrome myéloprolifératif
Déficit en anti-thrombine II, protéine C, protéine S
Autres états thrombogènes (grossesse, contraceptifs oraux)
Infections (cathétérisme ombilical, maladies intestinales)
Blocs intra-hépatiques (cirrhose, sclérose hépato-portale)
Traumatismes.
Invasion tumorale endoluminale
Carcinome hépato-cellulaire
Compression extrinsèque
Pancréatopathies (pancréatites chroniques, cancer)
Adénopathies
Idiopathique.

4.2. HYPERTENSION PORTALE INTRA-HEPATIQUE : (TABLEAU 2)

Tableau 2 : Principales causes d'hypertension portale intra-hépatique

Maladies chroniques du foie rarement associées à une hypertension portale	Péliose
Sarcoïdose	Cirrhose biliaire primitive
Tuberculose	Cirrhose biliaire vsecondaire
Amylose, Waldenstrom	Fibrose hépatique congénitale
Mastocytose	Hyperplasie nodulaire régénérative
Syndromes lymphoprolifératifs	Transformation nodulaire partielle
Syndromes myéloprolifératifs	Sclérose hépato-portale
Cancer secondaire	Hypertension portale idiopathique
Maladie polykystique	Maladies aiguës du foie associées à une hypertension portale
Maladies chroniques du foie souvent associées à une hypertension portale	Maladie veino-occlusive
Cirrhoses	Hépatites fulminantes
Shistosomiases	Stéatose aiguë gravidique

4.3. HYPERTENSION PORTALE SUPRA-HEPATIQUE (BUDD-CHIARI)

Le bloc supra-hépatique est constitué par un obstacle siégeant sur les grosses veines sus-hépatiques, leur ostium ou le segment de la veine cave inférieure compris entre leur ostium et l'oreillette droite. L'ensemble des conséquences d'un bloc supra-hépatique porte le nom de syndrome de Budd-Chiari. Les principales étiologies sont inscrites dans le tableau 3

Tableau 3 : Etiologies du syndrome de Budd-Chiari selon l'expérience 1981-1987 de l'Hôpital Beaujon

Etiologies	Nombres de cas
Atteinte primitive des veines sus-hépatiques	27
Syndrome myéloprolifératif	11
Syndrome myéloprolifératif latent	10
Hémoglobine nocturne paroxystique	1
Anticoagulant lupique	1
Vascularite immuno-allergique	1
Grossesse	1
Invasion tumorale endoluminale	8
Carcinome hépato-cellulaire	5
Cancer du rein	2
Corticosurrénalome malin	1

4.4 - FISTULES ARTERIO-VEINEUSES

Les fistules artério-veineuses du système porte sont habituellement la conséquence d'un traumatisme chirurgical. Quant aux fistules artério-portes intra-hépatiques, elles sont secondaires à une ponction biopsie hépatique ou à un carcinome hépato-cellulaire.

L'augmentation du débit sanguin dans le territoire porte est habituellement insuffisante pour générer, à elle seule, une hypertension portale, mais elle peut majorer considérablement une hypertension portale préexistante.

5- ÉTUDE CLINIQUE (OBJECTIF N° 5)

5.1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

L'HTP est le plus souvent latente, découverte au cours du bilan de la maladie causale, ou de façon fortuite par la découverte d'une splénomégalie, de manifestations biologiques d'hyper-splénisme, ou encore de varices œsophagiennes à l'endoscopie. Elle peut être révélée par une complication (ascite, hémorragie digestive).

5.2- SIGNES CLINIQUES

a. CVC porto-cave

Elle correspond à des veines dilatées de la paroi abdominale, à point de départ ombilical, remontant vers l'épigastre, ou descendant vers l'hypogastre. L'association d'importantes dilatations veineuses péri-ombilicales en « tête de méduse » à un souffle à l'auscultation porte le nom de syndrome de Cruveilhier-Baumgarten.

La circulation collatérale porto-cave abdominale ne se rencontre pas au cours des blocs infra-hépatiques puisque la dérivation porto-systémique antérieure (veine para-ombilicale) est située en aval de la veine porte.

b. Splénomégalie

Bien qu'elle ne soit pas toujours perceptible à l'examen clinique, il s'agit d'un signe très fréquent, mais non constant ; le volume de la rate n'est pas corrélé au degré d'hypertension portale. L'hypersplénisme est fréquemment observé.

5.3. COMPLICATIONS (OBJECTIF N° 6)

a. Ascite

L'hypertension portale est une condition nécessaire, mais non suffisante à la constitution d'une ascite ; elle doit être associée à une insuffisance hépato-cellulaire. Une ascite minime peut n'être diagnostiquée que par l'échographie ; plus importante, elle devient évidente à l'examen clinique : matité des flancs mobile et déclive.

La ponction du liquide d'ascite ramène habituellement un liquide citrin (transsudat) avec un taux de protides < 30 g/l.

b. Hémorragies digestives

Elles se manifestent par une hématomérose et/ou un méléna d'abondance variable.

- Elles représentent 20 à 30 % des hémorragies digestives dans un service de gastro-entérologie.
- La rupture de varices œsophagiennes ou gastriques représente plus de 90 % des causes d'hémorragie liées à l'hypertension portale.
- Dans les autres cas, l'hémorragie est secondaire à un ulcère gastro-duodéal ou à des lésions de gastropathie congestive sévère favorisées par l'HTP.
- La rupture des varices n'est pas la conséquence d'une érosion primitivement muqueuse, mais d'une explosion par déséquilibre entre la résistance de la paroi et la tension de celle-ci.
- En cas de cirrhose, le risque hémorragique augmente avec la sévérité de l'insuffisance hépato-cellulaire, avec la taille des varices œsophagiennes et la présence de signes rouges à leur niveau.
- L'examen endoscopique réalisé le plus précocément possible chez un malade réanimé, précisera l'origine du saignement.
- En cas de cirrhose, l'hémorragie par rupture variqueuse entraîne une mortalité d'environ 40.

Le pronostic dépend du degré d'insuffisance hépato-cellulaire et de la précocité de la récurrence hémorragique.

c. Encéphalopathie hépatique

La survenue d'une encéphalopathie au cours de la cirrhose est souvent favorisée par une infection, une hémorragie digestive ou la prise de médicaments diurétiques ou sédatifs.

L'encéphalopathie spontanée est souvent le témoin de collatérales porto-systémiques, à gros débit Elle est exceptionnelle au cours des blocs infra-hépatiques.

On distingue 3 stades dans l'intensité de l'encéphalopathie :

- Stade 1 : présence d'un astérisis
- Stade 2 : confusion, ralentissement psychique ou hyperactivité psychomotrice, astérisis
- Stade 3 : coma profond sans signes de localisations, Babinski bilatéral.

d. Hypertension artérielle pulmonaire

Sa prévalence est très faible (< 1 %).

5.4. ASPECTS ENDOSCOPIQUES

a. Varices œsophagiennes et varices gastriques

Les varices œsophagiennes : il faut évaluer leur taille et la présence à leur niveau de signes rouges (macules, zébrures et vésicules).

La fréquence des varices œsophagiennes au cours de l'hypertension portale est de l'ordre de 90 %. Elles prédominent dans le tiers inférieur de l'œsophage.

Les varices gastriques : elles sont moins fréquentes que les varices œsophagiennes (24 à 53%). Elles peuvent être confondues avec des plis gastriques.

L'échoendoscopie devra permettre de mieux les individualiser.

b. Gastropathie hypertensive

Ce terme désigne toute une série de modifications macroscopiques de la muqueuse gastrique en rapport avec l'HTP.

Les lésions modérées correspondent à l'érythème diffus ou à l'aspect en mosaïque.

La gastropathie sévère correspond à des macules rouges ou à des lésions de gastropathie hémorragique (pétéchies, saignement en nappe).

Ces lésions prédominent sur le corps gastrique.

- Ectasies vasculaires antrales : Plages d'allure vasculaire +/- juxtaposées, mais non confluentes, pouvant réaliser un tableau de « Water melon Stomach » (estomac en pastèque).
 - Gastropathie hypertensive (série du Service de Gastro B, Hôpital La Rabta),
 - Gastropathie congestive,
 - * Modérée (55 %) : fin tacheté rose (13 %) rougeur superficielle (6 %) mosaïque (36 %)
 - * Sévère (28 %) : macules rouge-cerise + pétéchies (26,6 %) saignement en nappe (1,4 %).
 - * Érosion gastro-duodénales (7 %)
 - * Ectasies vasculaires antrales water melon stomach (8,3 %) forme diffuse (2,3 %) estomac en pastèque (6 %).

c. Varices coliques ou rectales

5.5 ECHO-ENDOSCOPIE

Permet la détection des premiers signes de l'HTP.

Visualise les varices gastriques et surtout des varices gastriques perforantes (VGP) qui seraient un signe prédictif de saignement.

5.6 SIGNES RADIOLOGIQUES

a. Echographie et écho-Doppler

Elle vérifie l'axe spléno-portal et permet le diagnostic de l'HTP.

Une augmentation du diamètre du tronc porte supérieure à 15 mm est un signe spécifique d'HTP, mais relativement peu sensible (50 %).

La mise en évidence des collatérales porto-systémiques est le signe le plus évident de l'existence d'une HTP.

L'échographie permet aussi de confirmer la présence d'une splénomégalie.

Elle permet le diagnostic de l'obstacle

- En étudiant la morphologie hépatique à la recherche de signes d'hépatopathie chronique
- En mettant en évidence un cavernome portal dû à un thrombus portal ancien (mieux visualisé par le Doppler pulsé) ou des anomalies des veines sus-hépatiques (Syndrome de Budd-Chiari).

L'écho-Doppler est un outil très performant pour étudier le flux dans le tronc porte. Le flux de la veine porte est normalement régulier, continu, hépatopète. Lors d'une HTP, on peut observer un flux en va et vient, instable. Lorsque l'HTP est évoluée, le flux portal devient hépatofuge (inversé).

b. Tomodensitométrie (TDM)

La TDM n'est pas indispensable au diagnostic de l'HTP. Elle recherche les mêmes modifications morphologiques que l'échographie. Elle montre facilement la dysmorphie hépatique et la splénomégalie. La TDM est particulièrement intéressante pour le diagnostic étiologique de bloc sous hépatique en particulier pancréatique, et pour l'étude des voies de dérivation porto-systémiques dont la cartographie est bien illustrée par les reconstructions multiplanaires après injection de produit de contraste.

c. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM permet d'étudier les vaisseaux sans injection de produit de contraste avec des séquences d'écho de gradient ou d'écho de spin. L'IRM est surtout performante pour l'étude des vaisseaux extra-hépatiques, et en particulier des anastomoses porto-systémiques chirurgicales.

L'IRM retrouve les mêmes arguments morphologiques en faveur de l'HTP que l'échographie et la TDM. Elle est utile aussi dans le syndrome de Budd-Chiari permettant une exploration précise de la VCI.

6 - TRAITEMENT (OBJECTIF N° 7)

Il s'agit essentiellement du traitement des complications hémorragiques de l'HTP.

Le traitement de l'ascite et de l'encéphalopathie ne sera pas envisagé.

6.1 - METHODES DE TRAITEMENT

a. Traitement pharmacologique

a.1- Substances utilisées dans le traitement hémostatique

- Vasopressine et ses dérivés.

La terlipressine (glypressine) se prescrit à la dose de 1 à 2 mg IV toutes les 4 heures pendant 24 à 36 H.

Elle entraîne une diminution de la pression portale par vasoconstriction splanchnique, mais aussi une vasoconstriction systémique responsable de complications ischémiques graves.

- Somatostatine (Modustatine) et Ocréotide (Sandostatine).

Ils diminuent la pression portale par un mécanisme de vasoconstriction splanchnique sans effet systémique.

- Modustatine : perfusion IV continue 250 µg/h.
- Sandostatine 125 à 50 µg/l en IV précédée ou non d'un Bolus de 25 à 100 µg.

Son efficacité hémostatique est comparable à celle de la sclérose endoscopique. Son association à la sclérose endoscopique semble bénéfique dans la prévention de la récurrence précoce.

a.2-Substances utilisées dans le traitement préventif

- β bloquants :

Les β bloquants non sélectifs ou β_1 - β_2 bloquants ont plus d'effets hémodynamiques bénéfiques sur l'HTP que les β bloquants cardio-sélectifs ou β_1 .

Le propranolol (Avlocardyl) diminue la pression portale en réduisant le débit sanguin splanchnique.

Posologie : Propranolol retard : 160 mg/j

Nadolol : 80 mg/j.

- **Dérivés nitrés :**

Ils provoquent une vasodilatation systémique.

La réduction de la pression portale est le résultat d'une vasoconstriction splanchnique réflexe.

Posologie : 5 Mononitrate d'isosorbide : 20 à 40 mg toutes les 12 heures (augmentation progressive)

Molsidomine 2 à 4 mg toutes les 8 heures (risque hypotension).

b. Traitement endoscopique

b.1 Sclérothérapie

La sclérothérapie en urgence a pour but l'arrêt de l'épisode hémorragique par injection locale d'un agent sclérosant et la prévention d'une récurrence précoce du saignement.

La répétition des séances permet une éradication des varices.

Le principe est d'induire une thrombose de la varice et une réaction inflammatoire aboutissant à une fibrose.

b.2 Ligature élastique

Le principe repose sur la pose d'un élastique sur une varice au moyen d'un oeso-gastroscope.

La strangulation de la varice entraîne une interruption du flux sanguin qui aboutit à une thrombose locale.

Par la suite, une nécrose pariétale apparaît respectant la musculature permettant l'éradication des veines sous-muqueuses.

- Technique utilisée en urgence ou pour la prévention de la récurrence hémorragique.

c. Radiologie interventionnelle

c.1 TIPSS (transjugular intra-hepatic-porto-systemic shunt).

La technique consiste à créer une anastomose calibrée trans-hépatique par voie trans-cutanée du réseau veineux systémique (veine sus-hépatique) au réseau veineux portal (branche portale droite ou gauche).

La création de cette anastomose grâce à la mise en place d'une prothèse a pour but la baisse du gradient de pression porto-cave.

Il s'agit d'une technique efficace pour arrêter l'hémorragie et prévenir la récurrence hémorragique.

c.2-Embolisation

Acte complémentaire du TIPSS en cas d'hémorragie réfractaire.

d. Tamponnement

Les sondes de Sengstaken-Blakemore (2 ballonnets) et de Linton Nachlas (1 ballonnet) permettent d'obtenir l'hémostase par compression des varices oeso-cardiales et gastriques. La durée de la compression doit être courte (inférieure à 12 heures) pour diminuer les complications à type de pneumopathies d'inhalation ou d'ulcérations œsophagiennes.

Au retrait de la sonde, un traitement électif doit être réalisé pour éviter les récurrences hémorragiques précoces.

e. Chirurgie

e.1 Les dérivations porto-systémiques

Permettent l'éradication des varices en agissant indirectement par baisse de la pression portale dans tout ou partie du territoire portal.

- Anastomoses non sélectives permettent de décompresser la totalité du système porte en dérivant le flux portal vers la circulation cave inférieure.

Elles sont, soit totale : APC termino-latérales, soit partielles : APC latéro-latérales, mésentérico-caves et spléno-rénales

- Anastomoses sélectives

Anastomose spléno-rénale distale de Warren.

e.2- Chirurgie directe

Le risque d'apparition d'une encéphalopathie après APC a conduit les chirurgiens à tenter d'éradiquer les varices par une chirurgie directe oeso-gastrique. On distingue les transections œsophagiennes et les déconnexions azygo-portales.

e.3 Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est indiquée en cas de cirrhose avec insuffisance hépatique avancée et hémorragies récidivantes. Dans l'attente d'un greffon disponible, la réalisation d'un TIPSS permet de prévenir les récurrences hémorragiques et de préserver l'abord chirurgical du pédicule hépatique.

6.2. INDICATIONS

a. Traitement en urgence

- Réanimation
- Endoscopie dans les premières heures
- Sclérothérapie en urgence (ou ligature) sinon traitement vaso-actif ou sonde de tamponnement
- Si récurrence précoce : 2ème séance de sclérothérapie
- Si échec : TIPSS (ou chirurgie).

b. Prévention secondaire

Sclérose ou ligature avec ou sans Bêtabloquant associé

En cas d'échec : TIPSS ou chirurgie.

c. Prévention primaire

- Bêta bloquants : Propranolol cp : 160 mg/j Nadolol : 80 mg/j.

TESTS D'AUTO-ÉVALUATION

QUESTION N° 1 (Objectif n° 1)

Indiquer la (les) proposition(s) exacte(s).

L'hypertension portale se définit par

- A/ - Une pression portale supérieure à 5 mm de Mercure.
- B/ - Une pression portale supérieure à 12 mmHg.
- C/ - Un gradient de pression porto-cave supérieur à 5 mmHg.
- D/ - Un gradient de pression porto-cave supérieur à 12 mmHg.
- E/ - Aucune des propositions précédentes n'est exacte.

QUESTION N° 2 (Objectif n° 7)

Quel(s) est (sont), parmi les médicaments cités ci-dessous, celui (ceux) qu'on utilise dans le traitement de l'hémorragie active par rupture de varices œsophagiennes :

- A/ - Somatostatine
- B/ - Propranolol
- C/ - Vasopressine
- D/ - Ranitidine
- E/ - Pirenzépine.

QUESTION N° 3 (Objectif n° 5)

Parmi les propositions suivantes, citez celle qui ne fait pas partie du syndrome d'hypertension portale :

- A/ - Circulation veineuse collatérale abdominale
- B/ - Splénomégalie
- C/ - Ascite
- D/ - Erythrose pulmonaire
- E/ - Varices œsophagiennes à l'endoscopie.

QUESTION N° 4 (Objectif n° 7)

Quelle(s) est (sont) parmi les thérapeutiques citées ci-dessous, celle(s) qu'on utilise dans la prévention primaire de la rupture des varices œsophagiennes chez un patient présentant une hypertension portale :

- A/ - Bêta bloquant non cardio-sélectif
- B/ - Sclérose des varices œsophagiennes
- C/ - Somatostatine
- D/ - Vasopressine
- E/ - Anastomose porto-cave chirurgicale.

QUESTION N° 5 (Objectif n° 6 et n° 7)

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant l'hypertension portale de la cirrhose hépatique :

- A/ - La sclérose des varices œsophagiennes (VO) par voie endoscopique permet, le plus souvent, d'obtenir l'arrêt de l'hémorragie par rupture des VO.
- B/ - Le Propranolol (Avlocardyl*) permet la prévention de la récurrence des ruptures des VO.
- C/ - La sclérose des VO par voie endoscopique permet souvent d'obtenir l'éradication de celles-ci.
- D/ - L'encéphalopathie porto-cave est une complication de l'anastomose porto-cave.
- E/ - En cas de cirrhose, l'hémorragie par rupture variqueuse entraîne une mortalité d'environ 40 %.

QUESTION N° 6 (Objectif n° 5)

Une hypertension portale est évoquée par :

- A/ - Circulation veineuse collatérale abdominale
 - B/ - Splénomégalie.
 - C/ - Erythrose pulmonaire
 - D/ - Angiomes Stellaires
 - E/ - Hémorroïdes prolabées.
-

QUESTION N° 7 (Objectif n° 5)

Indiquer la (les) proposition(s) exacte(s) en faveur d'une hypertension portale à l'échographie :

- A/ - Augmentation du diamètre du tronc porte supérieur à 15 mm.
 - B/ - Absence de diminution de calibre des veines du territoire porte lors del'inspiration.
 - C/ - Mise en évidence de collatérales porto-systémiques.
 - D/ - Mise en évidence d'une splénomégalie.
 - E/ - Mise en évidence d'une hépatomégalie.
-

QUESTION N° 8 (Objectif n° 3 et n° 5)

Quelle(s) est (sont) parmi les propositions suivantes celle(s) pouvant compliquer une hypertension portale par bloc sous-hépatique isolé :

- A/ - Ictère
 - B/ - Ascite
 - C/ - Hémorragie digestive haute
 - D/ - Encéphalopathie hépatique
 - E/ - Hypertension artérielle.
-

QUESTION N° 9 (Objectif n° 7)

Parmi les traitements suivants, quel(s) est (sont) celui (ceux) qu'on utilise dans la prévention de la récurrence de l'hémorragie par rupture des VO.

- A/ - Vasopressine
 - B/ - Nadolol
 - C/ - Sorbitol
 - D/ - Omeprazole
 - E/ - Ranitidine.
-

Question 1 : B - C
Question 2 : A - C
Question 3 : D
Question 4 : A
Question 5 : A - B - C - D - E
Question 6 : A - B
Question 7 : A - B - C - D
Question 8 : C - D
Question 9 : B

RÉPONSE

LES HÉPATITES VIRALES AIGÜES

Les objectifs éducationnels

- 1- Préciser les caractéristiques épidémiologiques des différents virus hépatotropes responsables des hépatites aiguës.
- 2- Reconnaître par la clinique et la biologie la forme ictérique commune d'une hépatite virale aiguë.
- 3- Suspecter en l'absence d'ictère, une hépatite virale aiguë sur des éléments cliniques et biologiques.
- 4- Demander et interpréter les sérologies virales pour le bilan étiologique d'une hépatite virale.
- 5- Identifier les modalités de surveillance à court et à long terme d'une hépatite virale aiguë en s'aidant de critères cliniques et biologiques.
- 6- Reconnaître une forme grave d'hépatite virale aiguë.
- 7- Préciser les modalités évolutives des hépatites virales aiguës en fonction du virus en cause.
- 8- Énumérer les modalités et les principales indications du traitement d'une hépatite virale aiguë.
- 9- Préciser les moyens de prévention des hépatites virales aiguës.

Connaissances préalables

- Cours d'immunologie des hépatites virales (DCEM 2)
- Cours virologie des hépatites virales (DCEM 2)

Activités d'apprentissage

- Hépatito-Gastro-Entérologie : Raymond Jian, Robert Modigliani, Marc Léman et al. Editions Ellipses.
- Maladies du foie et des voies biliaires : J. P. Benhamou, S Erlinger. Médecine Sciences Flammarion 5^{ème} édition.
- Les hépatites virales : C. Eugène. Abrégés de médecine, 2^{ème} édition, Masson.

INTRODUCTION

Les hépatites virales aiguës sont définies par une atteinte inflammatoire parenchymateuse et mésenchymateuse diffuse du foie en rapport avec une infection par des virus hépatotropes.

C'est une affection polymorphe habituellement bénigne, mais qui peut exposer, selon le virus en cause, à des situations graves :

- soit d'emblée, devant une forme **fulminante** potentiellement mortelle.
- soit secondaire, après passage à la **chronicité** et l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Ce sont des affections contagieuses dont la déclaration est obligatoire.

Leur diagnostic est facilité par les progrès de la biologie moléculaire et de l'amplification génique.

Le dépistage systématique des porteurs de virus chez les donneurs de sang, la vaccination et les thérapeutiques antivirales tentent actuellement de contrôler ce fléau international qui pose un véritable problème de santé publique.

1. ÉPIDÉMIOLOGIE :

1.1 LES VIRUS A TRANSMISSION ENTERALE :

1.1.1 Le VHA :

a- Mode de transmission :

La transmission est entérale ou oro-fécale : par le biais de mains souillées par les selles ou par consommation d'eau ou d'aliments souillés par les selles de sujets malades.

b- Incubation :

L'incubation dure 15 à 50 jours.

c- Fréquence et répartition géographique :

La prévalence du VHA reflète le niveau d'hygiène du pays : en Afrique et au Moyen-Orient, plus de 70% des personnes ont des anticorps anti-VHA et ont été immunisés avant l'âge de 5 ans. En Europe et aux USA, seuls 5-15 % ont des anticorps anti-VHA et ont souvent été immunisés après l'âge de 25 ans à l'occasion d'un voyage en zone d'endémie.

La Tunisie est encore un pays de forte endémicité, mais avec l'amélioration du niveau d'hygiène, on observe un recul de l'âge de la primo-infection : environ 40% après 15 ans.

d - Portage chronique :

Le risque de passage à la chronicité est nul.

1.1.2 Le VHE :

a - Mode de transmission :

La transmission est oro-fécale, principalement par le biais d'aliments contaminés.

La transmission verticale mère-enfant par le sang du cordon est possible. Des cas de transmission de l'animal à l'homme par la viande crue ou mal cuite a récemment été démontré.

b - Durée d'incubation :

L'incubation dure 15 à 50 jours.

c - Fréquence et répartition géographique :

Elle tend à augmenter. La prévalence du VHE est importante dans les pays à faible niveau d'hygiène où elle peut atteindre 60% et **elle survient sous forme d'épidémies**. Dans les pays industrialisés elle est rare : elle apparaît soit après un séjour en zone d'endémie, soit dans des cas autochtones liés dans ce cas à la consommation de viande mal cuite ou crue. En Tunisie elle touche 5 à 6% des adultes.

d - Portage chronique :

Le risque de passage à la chronicité est habituellement nul. **Toutefois, des cas de passage à la chronicité ont été récemment décrits chez des sujets transplantés d'organes, probablement liés à l'immunosuppression engendrée par les traitements anti-rejet.**

1.2 LES VIRUS A TRANSMISSION PARENTERALE :

1.2.1 Le VHB :

a - Mode de transmission :

La transmission est parentérale, il existe 4 principaux modes :

- Sexuelle
- Sanguine (matériel contaminé, transfusion, greffe, accident d'exposition au sang...)
- Verticale : de la mère à l'enfant en période périnatale. Le risque est augmenté quand la réplication virale est importante.
- Voie horizontale : elle se voit chez les contacts proches d'un sujet infecté. Elle est liée à la perte de l'intégrité cutanéomuqueuse (morsure, brosse à dent, rasoir...)

b - Durée d'incubation :

Elle dure 40 à 180 jours, en moyenne 12 semaines.

c- Fréquence et répartition géographique :

- Zones de forte endémicité avec une prévalence du portage chronique >8% : Afrique subsaharienne, Asie.
- Zones d'endémicité intermédiaire avec une prévalence entre 2 et 7% : Proche Orient, Bassin méditerranéen, Europe de l'Est. **La Tunisie se situe dans cette zone d'endémicité avec une prévalence entre 5 et 7%.**
- Zones de faible endémicité avec une prévalence <2% : Europe de l'Ouest et Nord, Amérique du Nord, Australie.

d - Portage chronique :

Le passage à la chronicité dépend de l'âge et du terrain au moment de la contamination.

- Adulte=5%
- Nouveau-né = 90%
- Immunodéprimé=30-100%

1.2. 2- Le VHD :

a- Mode de transmission :

Elle se fait selon les mêmes voies que celle du VHB. Lorsqu'elle est simultanée, on parle de **co-infection**, quand elle survient chez un sujet déjà porteur du VHB, on parle de **surinfection**.

b- Durée d'incubation :

Elle dure entre 2 et 6 semaines.

c- Fréquence et répartition géographique :

Dans les zones de faible endémie pour le VHB (Europe de l'Ouest, USA) elle est peu fréquente : <1%.

Dans les zones d'endémicité moyenne pour le VHB comme en Tunisie, elle touche 5-20 % des sujets infectés par le VHB.

d- Portage chronique :

En cas de **co-infection** VHB-VHD, seuls 2% deviennent porteurs chroniques. En cas de **surinfection**, 95% passent à la chronicité.

1.2.3 Le VHC :

a- Modes de transmission :

Elle est parentérale avec 5 principaux modes.

- La voie sanguine (transfusions, matériel contaminé, toxicomanie...)
- La voie sexuelle qui reste <3%, car le VHC n'est pas retrouvé dans les sécrétions.
- La voie verticale mère-enfant survenant essentiellement pendant l'accouchement.
- La voie horizontale ou interindividuelle concernant l'entourage proche d'un sujet infecté par le biais d'objets de toilette responsables de plaies.
- La voie sporadique : le mécanisme de la transmission demeure inconnu et concernerait 20% des cas.

b - Durée d'incubation :

Entre 4 et 12 semaines.

c - Fréquence et répartition géographique :

- Zones de haute endémicité : Afrique sub-saharienne, Asie, Moyen-Orient où la prévalence est de 5-10 %.
- Zones d'endémicité intermédiaire avec une prévalence de 1-2 %. **C'est le cas de notre pays avec une prévalence estimée à 1,6%.**
- Zones de faible endémie : Europe et USA <1%.

Il existe une distribution géographique des génotypes. En Tunisie, le génotype 1 b est prédominant (75%) suivi par les génotypes 4, 1 a et 2.

d - Passage à la chronicité :

55 à 85% des sujets infectés deviennent porteurs chroniques.

2- PHYSIOPATHOLOGIE :

2.1 LES LÉSIONS HÉPATOCTYAIRES RELEVANT DE MÉCANISMES VARIÉS :

- Les virus A, E, C et surtout D sont directement cytopathogènes.
- Le virus B n'est pas cytopathogène. Les antigènes viraux apparaissent à la surface des hépatocytes dont la destruction est la réponse de l'immunité cellulaire. Les hépatocytes infectés par le virus B apparaissent comme étrangers. Ils sont rejetés détruits comme dans une réaction de rejet de greffe. **Les autres virus A, E, C, D entraînent aussi une réaction immunitaire à médiation cellulaire.**

2.2 LES MANIFESTATIONS EXTRA HÉPATIQUES :

Ces manifestations qui peuvent être de type de fièvre, d'arthralgies ou d'urticaire sont dues à des dépôts d'immuns complexes formés par les antigènes viraux et les anticorps correspondants.

3- ÉTUDE CLINIQUE :

T.D.D : HÉPATITE AIGUE B DANS SA FORME ICTÉRIQUE COMMUNE DE L'ADULTE IMMUNOCOMPÉTENT.

Il s'agit de la forme clinique la plus typique, mais ce n'est pas la forme la plus fréquente. Le VHB est responsable d'environ 35% des hépatites virales aiguës.

3.1- SIGNES CLINIQUES :

Le tableau clinique de cette forme typique évolue en **3 phases successives**.

a- La phase d'incubation :

Elle dure 40 à 180 jours, en moyenne 12 semaines.

A ce stade, les examens cliniques et biologiques sont négatifs.

b- La phase prodromique ou pré-ictérique :

Elle est inconstante : 75% des cas. Elle dure 5-15 jours et associée à des degrés variables :

- Une asthénie
- Un syndrome pseudo-grippal avec céphalées, arthralgies, myalgies, fièvre.
- Des troubles digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements, douleurs épigastriques ou de l'hypocondre droit, troubles du transit...
- Parfois une éruption urticarienne.

c- La phase ictérique :

Dure 2 à 6 semaines, c'est en général au cours de cette phase que les patients viennent consulter.

Elle est dominée par un ictère d'intensité variable, progressif avec des urines foncées et mousseuses et oligurie, des selles plus ou moins décolorées.

Les symptômes de la phase pré-ictérique s'estompent quelques jours après l'apparition de l'ictère, sauf pour l'asthénie et l'anorexie qui sont plus tenaces.

L'examen physique trouve :

- Dans cette forme ictérique : l'ictère, qui peut être conjonctival au début, puis cutanéomuqueux.
- Un foie le plus souvent normal, mais une hépatomégalie de consistance ferme, à surface régulière, indolore, à bord inférieur mousse peut être retrouvée dans 50% des cas.
- Une splénomégalie modérée dans ¼ des cas.
- Dans cette forme commune, on ne retrouvera pas de troubles de la conscience, ni d'astérisis, ni de signes hémorragiques.

3.2 BILAN BIOLOGIQUE

a- Tests hépatiques :

-L'anomalie caractéristique est la **cytolyse** et permet de poser le diagnostic positif d'hépatite aiguë : les transaminases sont élevées entre **10 et 100 fois la normale**, prédominant sur les ALAT.

Une cytolyse >10 fois la normale est nécessaire pour le diagnostic d'hépatite aiguë.

La cytolyse débute avant l'ictère, puis commence à régresser pour disparaître au bout de 12 semaines en moyenne.

- On peut retrouver un syndrome de cholestase **inconstant et non indispensable au diagnostic** : une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée, parfois une élévation des GGT, PAL, 5'NU.
- Dans cette forme, il n'y a pas d'insuffisance hépato-cellulaire, le TP est >50%.

b- Autres anomalies biologiques :

Elles ne sont pas spécifiques : Leuconéutropénie, syndrome inflammatoire biologique.

A ce stade, le diagnostic d'hépatite aiguë peut être retenu, il n'est pas utile de réaliser une biopsie hépatique. Tout au plus, une échographie abdominale peut être réalisée devant une cholestase afin d'éliminer un obstacle organique sur les voies biliaires. Il convient alors de préciser l'agent viral en cause.

c-Sérologie virale B (figure 1) :

Tous les marqueurs virologiques du VHB doivent être recherchés : Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti HBe, Ac anti HBc de type IgM et IgG.

Le diagnostic est reconnu par la présence de **l'Ag HBs** et des anticorps **anti HBc de type IgM**.

L'Ag HBs apparaît 6 semaines après l'infection. Il disparaît en 2 à 4 mois (**toujours <6 mois**) et va laisser place à l'anticorps anti HBs (Anti HBs), témoignant d'une résolution de l'infection. L'Anti HBs apparaît entre 1 et 6 mois. Fait important, son apparition peut être retardée par rapport à la disparition de l'Ag HBs : on parle de fenêtre sérologique (Ag HBs <0, Anti HBs <0) qui peut durer quelques semaines.

L'Ag HBc est présent au niveau des hépatocytes, mais **indétectable dans le sérum**. L'anti HBc type IgM apparaît en même temps ou peu après l'Ag HBs et disparaît généralement au bout de 3 mois pour laisser place aux Anti HBc type IgG dont la présence témoigne d'un contact ancien avec le VHB.

L'antigène HBe (Ag HBe) sera positif à cette phase aiguë, signant la réplication virale. L'apparition des anticorps anti HBe témoigne de l'arrêt de la réplication virale. (voir courbe d'évolution des marqueurs)

4- ÉVOLUTION :

4.1 SURVEILLANCE :

Elle se fait sur des éléments cliniques et biologiques.

a- Éléments cliniques :

Surveillance tous les jours de :

- L'état de conscience (++)
- La flèche hépatique
- La couleur des selles et des urines
- L'asthénie
- L'appétit
- La courbe de diurèse
- L'ictère

b- Éléments biologiques :

Surveillance tous les 8 jours des :

- ASAT/ALAT
- Bilirubine
- TP (++)

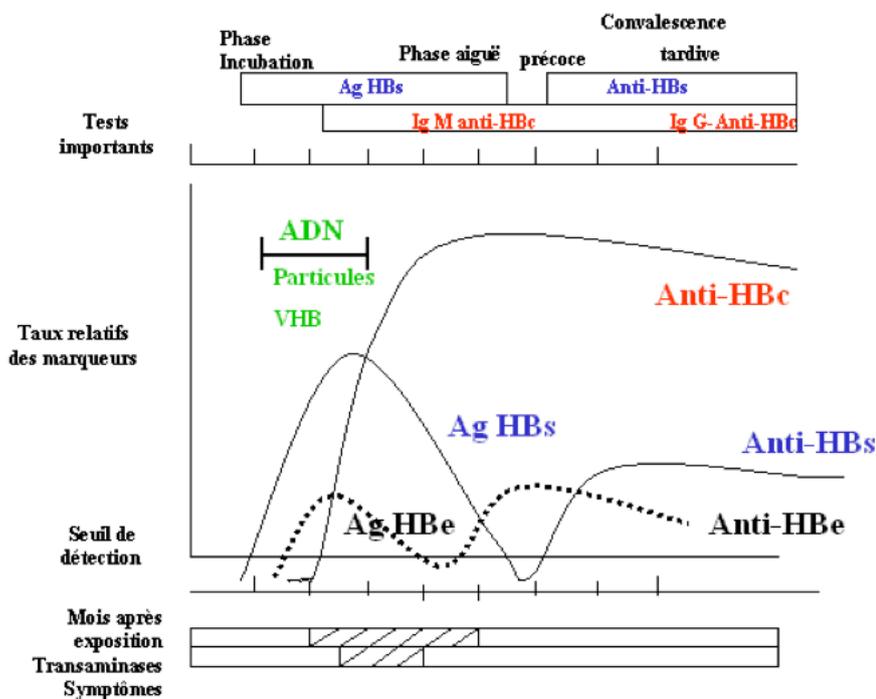
4.2- ÉVOLUTION :

4.2.1 Évolution favorable

C'est la phase de guérison ou convalescence, annoncée par :

- Une crise polyurique
- Décoloration des urines et recoloration des selles
- L'ictère disparaît en 2 à 6 semaines
- Reprise de l'appétit
- L'asthénie peut persister, disparaît plus progressivement
- Normalisation des transaminases ALAT et ASAT (en 12 à 16 semaines)
- **L'Ag HBs va disparaître** dans un délai de 6 mois et laisser place à **l'Anti HBs**. (figure 1)

Figure 1 : Evolution des marqueurs virologiques et sérologiques après une hépatite aiguë B d'évolution favorable



4.2.2 Complications :

L'évolution de l'hépatite aiguë B peut se faire :

a- Soit vers l'aggravation :

- Formes sévères : définies par une chute du TP ou du Facteur V < 50 %.
- Formes graves définies par **l'association d'une encéphalopathie hépatique et d'un TP ou facteur V < 50 %**. Elles sont appelées **fulminantes** lorsque le délai de l'apparition de l'encéphalopathie par rapport à l'ictère est inférieur à 2 semaines et **subfulminantes** lorsque ce délai est supérieur à 2 semaines.

L'hépatite fulminante peut être grave d'emblée ou peut s'aggraver secondairement après un début apparemment banal. Cette gravité est annoncée par une chute du TP ou du facteur V au-dessous de 50%.

Sur le plan clinique, le tableau de l'hépatite fulminante, outre l'ictère se caractérise par :

- Une encéphalopathie hépatique qui va rapidement dominer le tableau. Elle évolue en 4 stades selon la classification de West-Haven qui est la plus récente :
 - Stade I : - Ralentissement psychomoteur
 - Inversion du rythme veille-sommeil
 - Stade II : - Astérisis ou Flapping tremor
 - Désorientation temporo-spatiale
 - Stade III : - Confusion
 - Stade IV : - Coma

- Un syndrome infectieux intense
- Des hémorragies cutanéomuqueuses
- Une atrophie hépatique

Sur le plan biologique, il existe une Insuffisance hépato-cellulaire majeure avec diminution du TP et du facteur V qui sont par définition **inférieurs à 50% de la valeur normale**.

L'évolution est fatale dans 80% des cas en l'absence de transplantation hépatique.

b- Soit vers les formes chroniques (cf. cours hépatites chroniques) :

5% des hépatites aiguës B passent à la chronicité attestée par la persistance de **l'antigène HBs > 6 mois**.

5- FORMES CLINIQUES :

5.1 FORMES SYMPTOMATIQUES :

a-Formes latentes ou asymptomatiques :

Formes **les plus fréquentes (85%)**. Elles sont soit non diagnostiquées soit découvertes fortuitement par la mise en évidence des marqueurs sérologiques lors d'un examen ou d'un don de sang. Ces formes évoluent plus fréquemment vers la chronicité pour le VHB et VHC et constituent une source de contamination pour l'entourage.

b-Formes anictériques :

Elles sont plus rares que les formes asymptomatiques, mais plus fréquentes que les formes ictériques. Elles ont les mêmes signes cliniques et biologiques que la forme commune sauf l'ictère. Elles sont souvent méconnues (le plus souvent découvertes devant une asthénie inexplicée) en dehors des épidémies.

c- Formes cholestatiques :

Au lieu de s'atténuer, l'ictère s'intensifie et s'associe à un prurit, les selles se décolorent. Les transaminases se normalisent alors que la bilirubine conjuguée, les GGT et les phosphatases alcalines augmentent. Ces formes posent des problèmes de diagnostic différentiel avec les cholestases extra-hépatiques. Elles régressent parfois très lentement.

d-Formes avec manifestations extra – hépatiques :

Elles peuvent être rhumatologiques (arthralgies, polyarthrite), dermatologiques (urticaires), hématologiques (aplasie médullaire), neuromusculaires (méningite), rénales (glomérulonéphrite) ou cardiopulmonaires (péricardite – pleurésie)...

e- Formes douloureuses ou pseudo- chirurgicales :

Elles peuvent simuler un tableau de cholécystite ou d'angiocholite aiguë.

5.2- FORMES ÉTIOLOGIQUES (TABLEAU 1) :

Tableau 1 : Sérologie virale en cas d'hépatite aiguë virale évoluant vers la guérison (Benhamou et al.)

	Phase infectieuse	Phase de guérison
VHA		
- Anti VHA IgM	+	-
- Anti VHA IgG	+ ou -	+
VHB		
- Ag-HBs		-
- Anti-HBs	+	+
- Anti-HBc IgM	-	-
- Anti-HBc IgG	+	+
- Ag HBe	+ ou -	-
- Anti-HBe	+	+
VHD		
-Anti VHD IgM	+	-
VHC		
-Anti-VHC	+	+
-ARN VHC	+	-

(+): présent (-) : absent

a- VHA,

- C'est la cause la plus fréquente, responsable de 50 à 70% des hépatites aiguës virales.

- Le diagnostic positif repose sur la mise en évidence par les **Anti VHA de type IgM** présents dès le début de l'ictère. Ils persistent en moyenne 3 mois puis laissent place aux anti-VHA type IgG.
- Grave chez le sujet âgé
- Il n'y a jamais de formes chroniques.

b – VHE :

- Mise en évidence par les anticorps anti-VHE Ig M, mais qui ne sont pas de pratique courante.
- Grave chez la femme enceinte au 3ème trimestre de la grossesse compromettant le pronostic vital de la mère dans 30% des cas en raison de formes fulminantes **plus fréquentes**.

c- VHD,

- Fréquente chez les toxicomanes
- Les Ac anti VHD de type IgM apparaissent en 2 à 5 semaines et laissent place en 1 à 2 semaines aux Ac anti VHD IgG.
- En présence de l'Ag HBs et Ac anti HBc IgM, on retiendra une **co-infection** VHB-VHD. En présence de l'Ag HBs et Ac anti HBc IgG on parlera de **surinfection**.

d- VHC,

- Elle représente environ 15% des hépatites virales aiguës.
- Les hépatites aiguës C sont dans 90% des cas asymptomatiques.
- Les formes fulminantes sont rares, voire exceptionnelles en l'absence de facteur aggravant.
- Les anticorps anti HCV apparaissent tardivement (8ème semaine). Le diagnostic positif d'une hépatite aiguë C repose sur la positivité ultérieure des anti VHC ou sur la mise en évidence de l'ARN du VHC dans le sang qui est détectable précocement 1 à 2 semaines après le contage.
- Elles passent à la chronicité dans 55 à 85% des cas.

5.3- FORMES SELON LE TERRAIN :

a- Hépatite du Nouveau né :

- Dans 95% des cas, elles sont dues au virus B lors d'une transmission verticale mère - enfant qui se fait au moment de l'accouchement ou après. Cette transmission se fait dans 90% des cas si la mère est Ag HBe positive et dans 10% des cas si la mère est Ag HBe négative.
- L'hépatite aiguë peut être asymptomatique, ictérique rarement fulminante.

b- Hépatite de l'enfant :

- La symptomatologie digestive domine le tableau, simulant une gastro-entérite voire une urgence abdominale.
- Le plus souvent due au VHA.

c- Hépatite de la femme enceinte :

Les hépatites A, B et C n'ont pas de gravité particulière pour la mère. L'hépatite E compromet le pronostic vital au 3ème trimestre avec une forme fulminante dans 15-20 % des cas.

d- Hépatite de l'immuno-déprimé :

- Formes aiguës anictériques
- Les formes fulminantes sont rares
- Le passage à la chronicité est élevé.

6- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

6.1- DANS LA FORME COMMUNE :

a-Hépatite médicamenteuse :

Il existe souvent la notion de prise médicamenteuse. On recherchera l'existence d'une réaction immunoallergique. La biologie peut montrer une hyperéosinophilie, la cytolyse prédomine souvent sur les ASAT. L'évolution est généralement favorable à l'arrêt du traitement. **Exemples de médicaments hépatotoxiques : Isoniazide, Rifampicine, Ketoconazole, Statines...**

b- Hépatite aiguë alcoolique :

On retrouve un contexte d'éthylisme chronique avec des signes cliniques d'imprégnation (érythrose des pommettes, hypertrophie des parotides...) La cytolyse prédomine sur les ASAT, les GGT sont élevés et on retrouve une macrocytose. L'hépatite alcoolique aiguë se manifeste par un ictère, une fièvre, une hyperleucocytose et une hépatomégalie.

c- Hépatite aiguë infectieuse :

Elle peut être due à des virus non hépatotropes : Mononucléose infectieuse, Cytomégalovirus, Herpès. Le contexte clinique évocateur et les tests sérologiques permettent de porter le diagnostic.

Certaines infections bactériennes peuvent se présenter sous forme d'hépatite aiguë : syphilis, typhoïde...

d-Hépatite aiguë toxique :

L'interrogatoire recherchera la notion de consommation d'amanite phalloïde, l'exposition à certains solvants industriels ou une intoxication au paracétamol.

e-Hépatite auto-immune :

Elle peut se présenter sous la forme d'une hépatite aiguë. En faveur, la positivité des auto-anticorps.

6.2 DANS LA FORME CHOLESTATIQUE :

a- La cholestase extra-hépatique par obstacle lithiasique ou tumoral :

Dans ce cas l'échographie, la Bili-IRM ou l'échoendoscopie et l'absence de marqueurs viraux prennent toute leur valeur.

b- La cholestase intra-hépatique :

En particulier la cirrhose biliaire primitive : l'absence de marqueurs viraux et la positivité des anticorps anti-mitochondries orientent le diagnostic.

7- TRAITEMENT :

7.1- TRAITEMENT CURATIF :

a- Forme commune :

Il n'y a pas de traitement curatif de l'hépatite aiguë en dehors de l'hépatite C aiguë.

- Les mesures communes comportent :
 - Le repos est conseillé, mais il est inutile qu'il soit strict au lit ni prolongé.
 - Prescription d'un régime normal équilibré.
 - Proscription de l'alcool, des neurosédatifs et tout autre médicament s'il n'est pas indispensable. Eviter les corticoïdes et immunosuppresseurs qui augmentent le risque de passage vers la chronicité.
 - L'hospitalisation n'est pas nécessaire dans cette forme, mais une surveillance clinique et biologique s'impose.

b-Hépatite aiguë C :

Le traitement repose sur l'interféron pégylé en monothérapie pendant 6 mois.

- Hépatite aiguë C asymptomatique :
 - Traitement immédiat si on dispose de 2 ARN du VHC positifs.
 - Ou alors on débute le traitement dès l'élévation des transaminases.
- Hépatite aiguë C symptomatique (ictérique) : on ne traite que si l'ARN du VHC est encore positif à 12 semaines du début de l'ictère, car dans ces formes, la guérison spontanée est possible dans 50% des cas.
- Ce traitement permet d'éviter le passage à la chronicité dans 80% des cas.

c- Forme cholestatique :

Le traitement est symptomatique :

- On peut prescrire la cholestyramine : 4-20 g/j en 3 prises en cas de prurit.
- Eventuellement, la vitamine K en intra-veineux car la cholestase entraîne une malabsorption des vitamines liposolubles.

d-Forme grave :

Il faut idéalement transférer le patient dans une unité spécialisée pour la réanimation et la prévention des complications. La transplantation hépatique est indiquée dans la majorité des cas.

7.2 TRAITEMENT PREVENTIF :

7.2.1 Mesures générales

- Déclaration obligatoire
- Isolement en cas d'hépatite A et E jusqu'à la guérison.
- Amélioration des conditions d'hygiène, utilisation de matériel à usage unique.
- Eviction des donneurs de sang infectés par les virus B ou C.

- Bonne stérilisation du matériel médical.
- Dépistage de l'hépatite B chez la femme enceinte.
- Utilisation de préservatifs si partenaires multiples.

7.2. 2- Mesures spécifiques

a- Le VHB :

- **Immunsation passive** par des immunoglobulines spécifiques anti HBs qui sont administrées en cas de :
 - Contamination accidentelle (accident d'exposition au sang) ou sexuelle
 - Nouveau né de mère infectée

L'injection doit se faire dans les 72 h qui suivent l'exposition, de préférence 12 h pour le nouveau-né.

Protocole : 100 UI en IM associé au vaccin à renouveler au bout de 28 jours.

- **Immunsation active : VACCINATION**

Le vaccin contre l'hépatite B a été introduit dans le calendrier vaccinal universel de tous les nourrissons depuis 1994. Il est également indiqué chez les sujets exposés : personnel médical et paramédical, hémodialysés, partenaires sexuels de personnes infectées par le virus de l'hépatite B,...

C'est un vaccin recombinant. Le schéma recommandé comporte 3 injections à 0, 1 et 6 mois.

Un sujet correctement vacciné à des Anti-HBs >10UI/L.

b- Le VHA :

Il existe un vaccin inactivé contre l'hépatite A, mais 70 à 80% de la population tunisienne ont des anticorps anti- hépatite A, **il n'est pas inclus dans le calendrier vaccinal**. Il est recommandé en cas de voyage en pays d'endémie, de risque d'exposition (profession, toxicomane...) chez les sujets qui ne sont pas immunisés.

c-Le VHC :

Il n'existe pas de vaccin disponible.

d-Le VHD :

Il n'existe pas de vaccin contre le VHD, mais les mesures préventives contre le VHB protègent contre le virus D.

8- CONCLUSION :

Les hépatites aiguës virales sont des affections caractérisées par un grand polymorphisme clinique. Elles constituent un véritable fléau international, préoccupant du fait des formes fulminantes et du risque de passage à la chronicité. Le mérite du praticien est de reconnaître les formes anictériques et d'insister sur la prévention. L'hépatite aiguë C a bénéficié du traitement par interféron qui limite le passage à la chronicité. Le meilleur traitement est la prévention.

TESTS D'AUTO-ÉVALUATION

Questions à choix multiples : sélectionner les réponses exactes.

1- Le virus de l'hépatite virale B :

- A- A une prévalence de 1,6% en Tunisie
 - B- Passe à la chronicité dans 5% des cas chez l'adulte immunocompétent
 - C- Peut se transmettre aux contacts proches d'un sujet infecté
 - D- S'associe à une infection virale D dans 30% des cas.
 - E- Le vaccin anti VHB ne fait pas partie du calendrier vaccinal national.
-

2- L'hépatite aiguë virale B :

- A- Est la 1^{ère} cause d'hépatite virale aiguë en Tunisie.
 - B- Peut être asymptomatique
 - C- Est confirmée en présence de l'Ag HBs associée à l'anti HBc de type IgG.
 - D- Un TP < 50% avec asterixis représente une forme fulminante.
 - E- En cas de guérison, l'Ag HBs disparaît dans un délai de 6 mois.
-

3- Pour le traitement des hépatites virales aiguës :

- A- On ne dispose d'un traitement curatif que pour l'hépatite aiguë C
 - B- Une hospitalisation est indiquée dans tous les cas.
 - C- L'immunisation passive contre le VHB n'est indiquée que chez le nouveau-né de mère infectée.
 - D- Pour l'hépatite aiguë A, l'isolement jusqu'à convalescence est inutile.
 - E- Le vaccin contre le VHA peut être recommandé chez les sujets qui ne sont pas immunisés.
-

QCM 1 : B, C
QCM 2 : B, D,

RÉPONSE

LES HÉPATITES CHRONIQUES

Les objectifs éducationnels

1. Définir une hépatite chronique.
2. Citer les principales étiologies des hépatites chroniques.
3. Énumérer les différents virus responsables d'hépatite chronique et leurs modes de transmission.
4. Décrire les lésions histologiques élémentaires observées au cours d'une hépatite chronique.
5. Réunir les éléments cliniques, biologiques et morphologiques permettant d'établir le diagnostic d'une hépatite chronique virale, auto-immune et médicamenteuse.
6. Citer les diagnostics différentiels d'une hépatite chronique.
7. Elaborer une stratégie thérapeutique des hépatites chroniques en fonction de leur étiologie et de leur stade.
8. Préciser les moyens de prévention des hépatites chroniques.

Connaissances préalables requises

- Cours d'immunologie des hépatites virales (DCEM2)
- Cours de virologie des hépatites virales (DCEM2)
- Cours des hépatites virales aiguës (DCEM2)

Activités d'apprentissage

- Hépato-Gastro-Entérologie : Raymond Jian, Robert Modigliani, Marc Léman et al. Editions Ellipses.
- Maladies du foie et des voies biliaires : J. P. Benhamou, S Erlinger. Médecine Sciences Flammarion 5^{ème} édition.
- Les hépatites virales : C. Eugène. Abrégés de médecine, 2^{ème} édition, Masson.
- Hépato-gastro-entérologie : S. Naveau, A. Balian, G. Perlemuter. Masson, 2003.

INTRODUCTION

La définition des hépatites chroniques est **anatomopathologique**. Il s'agit d'une hépatopathie progressive associant à des degrés variables, une infiltration essentiellement constituée par des lymphocytes, associée ou non à une nécrose hépatocytaire et une fibrose, persistant au moins 6 mois sans rémission.

Elles répondent à 3 étiologies principales : virales, auto-immunes et médicamenteuses.

La **gravité** des hépatites chroniques est liée à leur évolution possible vers **la cirrhose et ses complications**, notamment le **carcinome hépatocellulaire (CHC)**.

L'activité des hépatites chroniques varie d'un malade à l'autre et chez un même malade d'une période à l'autre. Elle est appréciée sur 3 paramètres :

- **Clinique** : existence de symptômes surtout l'ictère
- **Biochimique** : augmentation des transaminases
- **Histologique** : intensité des lésions nécrotico-inflammatoires

En cas d'hépatite virale, l'activité sera aussi appréciée sur le paramètre virologique, correspondant à la réplication du virus en cause.

Les hépatites chroniques virales sont la principale cause d'hépatite chronique et constituent un véritable problème de santé publique que la vaccination, le dépistage systématique et les thérapeutiques antivirales tentent de contrôler.

1. ETIOPATHOGENIE,

L'hépatite chronique relève de plusieurs causes.

1.1 CAUSES VIRALES :

Elles représentent 80 à 90% des causes des hépatites chroniques : VHC, VHB puis VHB-VHD.

1.1.1 Virologie :

Voir cours immunologie

1.1.2 Epidémiologie :

Voir cours hépatites aiguës

1.1.2 Physiopathologie :

Voir cours hépatites aiguës

1.2 CAUSE AUTO-IMMUNE :

Elle représente 5 à 10% des hépatites chroniques.

1.2.1 Epidémiologie :

Il s'agit d'une maladie rare avec une prévalence de 5-20 cas/105 habitants. Elle touche plus souvent la femme avec un sex ratio de 3 à 4 femmes pour 1 homme.

Elle survient à tous les âges avec 2 pics de fréquence : 10-30 ans et 40-50 ans.

1.2.2 Physiopathologie :

Elle est multifactorielle et complexe. Il semble qu'un événement environnemental (virus, médicament) puisse, sur un terrain génétiquement prédisposé, aboutir à une perte de la tolérance du soi (en particulier vis-à-vis des auto-antigènes hépatiques). Les mécanismes effecteurs seraient humoraux (production d'auto-anticorps) et cellulaires aboutissant aux lésions hépatiques.

1.3 CAUSES MEDICAMENTEUSES :

Il s'agit d'une cause rare d'hépatite chronique, moins de 1% de l'ensemble des hépatites chroniques.

Elles sont la conséquence de la formation d'un métabolite réactif lors de la transformation hépatique du médicament. Ce métabolite réactif peut être hépatotoxique par 2 mécanismes :

- Toxique qui survient par surdosage
- Idiosyncrasique qui survient à dose thérapeutique : l'effet est métabolique ou immunoallergique, dans ce dernier cas, on observe des signes d'hypersensibilité.

Les lésions hépatiques passent à la chronicité soit à cause de la poursuite du traitement, soit à cause de la persistance du processus lésionnel malgré l'arrêt du médicament.

2. ANATOMOPATHOLOGIE :

2.1 ETAPES TECHNIQUES :

2.1.1 Modes de prélèvement :

Il s'agit de prélèvements à l'aiguille, permettant d'obtenir des fragments biopsiques d'une longueur de 2 à 3 cm, de 1 à 1.5 mm diamètre. Les biopsies écho guidées ont un diamètre plus fin (0.3 à 0.5 mm). Les prélèvements par voie trans-veineuse sont indiqués lorsqu'il existe des troubles de la coagulation. Les biopsies chirurgicales apportent sur un volume de parenchyme hépatique plus important qu'une biopsie à l'aiguille, mais elles sont souvent superficielles.

2.1.2 Fixation :

La fixation doit être immédiate. Actuellement, les fixateurs les plus utilisés en technique courante sont les formols tamponnés ou salés, car ils permettent dans un second temps une analyse en biologie moléculaire. Il faut toutefois éviter toute surfixation et ne pas dépasser trois heures environ.

2.1.3 Examen extemporané d'une biopsie hépatique :

Un examen extemporané est rarement demandé en pathologie non tumorale du foie. Parmi les rares indications, il y a l'évaluation de la qualité d'un éventuel greffon hépatique.

2.1.4 Inclusion et coupes histologiques :

Lors de l'inclusion, il est préférable d'avoir des fragments de 0.5 à 1 cm de longueur, pour éviter les artéfacts. Quatre à six niveaux de coupe de 4 à 5 microns d'épaisseur sont indispensables en raison de l'hétérogénéité des lésions dans certaines maladies.

2.1.5 Colorations :

Le choix des colorations dépend des habitudes de chacun, mais il faut au minimum trois qui doivent être systématiques :

- une coloration générale : hématoxyline-éosine-safran (HES).
- une coloration du collagène : trichrome de Masson, picroSirius, argentation de Gordon et Sweet.
- une coloration du fer : Perls.

Autres colorations : de nombreuses autres colorations peuvent être demandées : coloration par le PAS précédée d'une digestion par la diastase pour la détection de l' α 1-antitrypsine, coloration du cuivre par la rhodanine (maladie de Wilson, cholestase chronique), orcéine modifiée selon Shikata pour la détection de l'antigène HBs. Également, en cas de maladies infectieuses, certaines colorations peuvent permettre de faire le diagnostic : coloration par le PAS (champignons) coloration de Grocott (champignon), coloration de Giemsa, coloration de Ziehl (mycobactéries).

2.1.6 Autres techniques :

a. Immunohistochimie,

Elle est surtout indiquée en pathologie tumorale, ou pour la détection de certaines protéines virales (antigènes des virus B et D, du CMV et des herpès).

b. Biologie moléculaire :

Elle est peu utilisée en pathologie non tumorale, en dehors des infections virales et des anomalies génétiques.

2.2 ETUDE HISTOLOGIQUE :

2.2.1 Définition :

Pour le clinicien, une hépatite chronique est un état inflammatoire du foie de longue durée dont l'évolution dépend de l'étiologie, des facteurs liés au patient et de l'état des lésions.

Pour le pathologiste, il s'agit d'une lésion nécrotico-inflammatoire de sévérité variée excluant les maladies biliaires, la maladie alcoolique du foie et les stéato-hépatites non alcooliques.

2.2.2 Lésions élémentaires :

Trois lésions élémentaires principales définissent une hépatite chronique et permettent son classement

a. L'infiltrat inflammatoire :

Il prédomine dans l'espace porte et dans la zone périportale. Il est essentiellement lymphocytaire.

b. La nécrose hépatocytaire :

Son intensité et sa topographie doivent être précisées.

- **Le corps acidophile** (corps de Councilman) est caractérisé par une condensation éosinophile du cytoplasme avec ou sans disparition du noyau. Il correspond à un hépatocyte en apoptose.
- **La nécrose focale** est la nécrose d'un petit groupe d'hépatocytes avec ou sans inflammation.
- **La nécrose confluente** représente un groupe important d'hépatocytes voisins nécrosés. Elle peut être systématisée à une région du lobule.
- **La nécrose périportale** (nécrose parcellaire ou piecemeal necrosis) est définie par la nécrose d'un ou de quelques hépatocytes situés au niveau de la lame bordante. Cette nécrose est entourée de lymphocytes. La présence d'un amas de lymphocytes au contact de la lame bordante, sans nécrose lymphocytaire visible, peut également traduire une nécrose périportale (hépatite d'interface)
- **La nécrose en pont** (bridging necrosis) est une nécrose confluente systématisée d'un vaisseau à un autre (le plus souvent entre une veine centrolobulaire et une veine porte). La nécrose en pont est habituellement représentée par un foyer de collapsus dans lequel les hépatocytes nécrosés ont disparu et/ou il ne persiste que la trame réticulinique contenant des cellules inflammatoires (macrophages contenant des pigments et rares lymphocytes).
- **La ballonisation** est une augmentation de taille avec une clarification du cytoplasme des hépatocytes. Elle pourrait être réversible et ne correspondrait donc pas à une nécrose.

c. La fibrose :

A point de départ portal, elle est plus ou moins étendue dans le lobule. Si elle est extensive et réunit des structures vas-

culaires, il s'agit de septa fibreux. Il est important d'apprécier le nombre de septa dans une biopsie. Il peut être difficile de différencier un septum d'une nécrose en pont : dans un septum le collagène est dense, il existe parfois une prolifération cholangiolaire et l'infiltrat est généralement lymphocytaire.

La cirrhose est la conséquence de la mutilation hépatique par des septa fibreux annulaires entourant des nodules hépatocytaires.

2.3 PRINCIPALES ETIOLOGIES :

2.3.1 Les étiologies reconnues sont principalement virales, auto-immunes et médicamenteuses :

Tableau I : Lésions histologiques et données immunohistochimiques (IHC)

suggérant une étiologie (Ag : antigène)

Virus B	Hépatocytes en verre dépoli Noyaux sableux IHC : Ag HBs, Ag HBc
Virus D	Hépatocytes en verre dépoli IHC : Ag D
Virus C	Nodules lymphoïdes portaux Stéatose Lésions des canaux biliaires
Auto-immunes	Infiltrat avec plasmocytes, rosette hépatocytaire, hépatocytes multinuclées
Médicaments	Infiltrat avec polynucléaires éosinophiles granulomes épithélioïde

Dans certains cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Il convient de mentionner que certaines maladies chroniques du foie peuvent, à un moment donné de leur évolution, réaliser des lésions ressemblant à celles d'une hépatite chronique. Il s'agit, par exemple de la cirrhose biliaire primitive, de l'hémochromatose génétique à un stade précirrhotique, de la sarcoïdose, de l'hépatite alcoolique, de la maladie de Wilson, du déficit en α 1-antitrypsine.

2.3.2 Associations :

Ces hépatites chroniques peuvent être associées à d'autres maladies chroniques du foie (Par exemple, hépatite liée au virus C et maladie alcoolique). Par ailleurs, plusieurs étiologies d'hépatites chroniques peuvent être observées chez un même patient (par exemple co-infection par le virus B et C).

2.4 CLASSIFICATION DES HEPATITES CHRONIQUES :

SCORE D'ACTIVITE (GRADE) ET DE FIBROSE (STADE)

La biopsie hépatique est indispensable dans les hépatites chroniques, elle permet de poser le diagnostic, d'orienter vers une étiologie, la présence d'éventuelles lésions associées et fournit des renseignements d'ordres évolutifs.

2.4.1 Classification internationale (1968) :

Proposée par un groupe européen de pathologistes et de cliniciens en 1968. Elle repose sur la présence ou l'absence de nécrose parcellaire.

On distingue :

- L'hépatite chronique persistante : caractérisée par la présence d'un infiltrat inflammatoire portal, l'absence de nécrose parcellaire et de fibrose avec un risque d'évolution vers la cirrhose nul
- L'hépatite chronique agressive associant un infiltrat inflammatoire portal débordant les limites des espaces portes, une nécrose parcellaire et une fibrose avec risque d'évolution vers la cirrhose.

Cette classification simple et reproductible est en fait peu informative et associe fibrose et activité. Elle est apparue inadaptée.

2.4.2 Score de Knodell :

En 1981, Knodell et collaborateurs ont proposé la première estimation semi quantitative des quatre lésions principales : nécrose parcellaire (0 à 10), nécrose lobulaire (0 à 4), inflammation portale (0 à 4), fibrose (0 à 4). L'index histologique d'activité (IHA) correspond à l'addition des quatre chiffres obtenus. Ce système de codification peu reproductible est également abandonné.

2.4.3 Score Metavir :

Il a été proposé en 1994 par un groupe de pathologistes Français, simple à utiliser, de reproductibilité satisfaisante. Il grade l'activité (A : de 0 à 3) et la fibrose (F : de 0 à 4) séparément.

2. ÉTUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE :

Hépatite chronique virale C active de l'adulte jeune immunocompétent.
C'est la forme la plus fréquente.

2.1 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

2.1.1 Fortuite :

Dans la majorité des cas, l'hépatite chronique C est **asymptomatique**. Elle est alors découverte fortuitement devant :

- un bilan hépatique perturbé prescrit pour un autre motif
- une sérologie virale C positive demandée dans le cadre d'un dépistage (don de sang, sujet à risque)
- un foie d'hépatopathie chronique à l'échographie.

2.1.2 Au cours de la surveillance d'une hépatite aiguë C :

Le passage à la chronicité est défini par la persistance de l'ARN du VHC au-delà de 6 mois.

2.1.3 Devant des symptômes :

- Asthénie : c'est le principal symptôme, elle est essentiellement physique, son évolution est intermittente, mais peut être continue.
- Autres signes plus rares et plus discrets :
 - Ictère
 - Arthralgies
 - Prurit
 - Douleur de l'hypocondre droit
 - Anorexie, amaigrissement modéré.

2.1.4 Manifestations extra-hépatiques :

Plus rarement, devant la présence d'une cryoglobulinémie, néphropathie glomérulaire...

2.2 EXAMEN PHYSIQUE :

Il est généralement pauvre. Rarement, on met en évidence :

- Hépatomégalie modérée à surface régulière de consistance ferme et indolore, bord inférieur moussé.
- Splénomégalie modérée (15-20 %)
- Discret ictère conjonctival

Dans cette forme non cirrhogène, il n'existe pas de signes d'insuffisance hépatocellulaire ni d'hypertension portale.

2.3 BILAN BIOLOGIQUE :

2.3.1 Bilan hépatique :

L'anomalie la plus caractéristique est représentée par une cytolysse prédominante pour les ALAT (ALAT/ASAT>1) et dont l'évolution est habituellement fluctuante et chronique >6 mois.

Il peut s'y associer une cholestase modérée, non spécifique et moins fréquente : augmentation des phosphatases alcalines, de la gamma GT et de la bilirubine conjuguée.

Il n'existe pas d'insuffisance hépatocellulaire.

2.3.2 Électrophorèse des protides :

L'électrophorèse des protides trouve une hypergammaglobulinémie polyclonale prédominante sur les Ig G avec un taux compris entre 1,5 et 2 N.

2.4 BILAN VIROLOGIQUE

2.4.1 Sérologie virale C :

Les anticorps anti VHC sont positifs. Leur recherche par test immunoenzymatique (ELISA 3ème génération) présente une sensibilité et une spécificité satisfaisante.

2.4.2 Détection de l'ARN du VHC :

Un ARN du VHC détectable permet de confirmer que l'infection est active. Elle est réalisée par technique d'amplification génomique par PCR (réaction polymérase en chaîne) en temps réel dont le seuil de détection de 10-15 UI/l.

2.4.3 Détermination du génotype du VHC :

Elle est nécessaire pour déterminer la stratégie thérapeutique, notamment la durée du traitement qui varie en fonction du génotype.

2.5 PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE (PBF) : EXAMEN DE RÉFÉRENCE

Elle permet de confirmer le diagnostic d'hépatite chronique, rechercher des arguments histologiques en faveur de l'origine virale C, juger la sévérité de l'hépatite par l'appréciation de l'activité et de la fibrose. La sévérité de l'hépatite est le plus souvent classée selon Métavir.

Cependant il s'agit d'un examen invasif qui peut être source de complications (hémopéritoine, cholépéritoine, pneumothrax, hématome sous capsulaire). Ses principales contre-indications sont les troubles de l'hémostase, la dilatation des voies biliaires et une ascite volumineuse.

2.6 MARQUEURS BIOLOGIQUES NON INVASIFS :

Il existe maintenant des marqueurs non invasifs de fibrose et d'activité qui permettent de surseoir à la PBF dans certaines conditions. Ils sont corrélés aux stades de Métavir. Il s'agit de :

- **Marqueurs sériques** : plusieurs scores calculés à partir de paramètres sanguins permettent d'évaluer le degré de fibrose et d'activité de l'hépatite chronique : Fibrotest*/Actitest*, Fibromètre*...
- **Elastométrie impulsométrique ou Fibroscan*** : elle permet d'évaluer la fibrose hépatique en mesurant la vitesse de propagation d'une onde de choc ultrasonore appliquée à travers le parenchyme hépatique. La sonde est aisément positionnée dans l'hypocondre droit.

Ces tests sont validés dans l'hépatite C sans co-morbidités.

3. ÉVOLUTION :

En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers la **progression de la fibrose** dont la vitesse dépend de plusieurs facteurs. Elle aboutit à la **cirrhose** dans 20% des cas à 20 ans.

Au stade de cirrhose, le risque de décompensation et de **CHC** est de 4%/an.

4. FORMES CLINIQUES :

4.1 FORMES SYMPTOMATIQUES :

4.1.1 Formes cholestatiques :

Elles sont rares et se traduisent par un ictère parfois intense, un prurit, des urines foncées et des selles décolorées. L'examen physique peut trouver une hépatomégalie de cholestase. A la biologie ; il existe une hyperbilirubinémie conjuguée avec augmentation des PAL et des GGT.

4.1.2 Formes avec manifestations extra hépatiques :

Thyroïdite, péri artérite noueuse, glomérulonéphrite par dépôt d'immun complexe.....

4.2 FORMES ÉTIOLOGIQUES :

4.2.1 Causes Virales :

a. Hépatite chronique B :

C'est la 2^{ème} cause d'hépatite virale chronique. Elle est définie par la **persistance de l'Ag HBs plus de 6 mois**.

- Les circonstances de découverte et l'examen physique sont les mêmes que pour le virus C.
- Le bilan hépatique ne permet pas de préjuger de la cause. Comme pour toutes les hépatites chroniques virales : cytolysse est modérée, prédominant sur les ALAT ; cholestase modérée et inconstante ; hypergammaglobulinémie prédominant sur les Ig G.
- La recherche de l'ADN du VHB par PCR est positive à **un seuil >2000UI/ml**
- La PBF confirme le diagnostic d'hépatite chronique, évalue la sévérité des lésions d'activité et de fibrose et recherche des signes en faveur du VHB.
- Les tests non invasifs ne sont pas encore validés pour l'hépatite chronique B, mais sont presque aussi précis que pour VHC.
- En l'absence de traitement, la fibrose évolue vers la cirrhose dans 30% des cas à 2 ans. Au stade de cirrhose le risque de décompensation et de CHC est de 2 à 4% par an. L'hépatite chronique B peut évoluer vers le CHC sans passer par le stade de cirrhose.

Il existe 2 formes virologiques d'hépatite chronique B :

- Hépatite chronique B à virus sauvage ou Ag HBe+
 - elle est de moins en moins fréquente
 - la sérologie : AgHBs+, Ac AntiHBs-
AntiHBc IgG+/IgM-
AgHBe+/AntiHBe-
 - dans cette forme, l'AgHBe est un marqueur de réplication virale.
- Hépatite chronique B à virus mutant ou Anti HBe+
 - elle est devenue la plus fréquente
 - le VHB présente une mutation qui ne lui permet plus synthétiser l'AgHBe
 - la sérologie est différente de la forme sauvage : AgHBs+, Anti HBs-
Anti HBc IgG+/IgM-
AntiHBe+/AgHBe-
 - cette forme est caractérisée par une cytolysse et un ADN du VHB fluctuants, des lésions de fibrose plus sévères.

b. Hépatite chronique B-D :

Elle est particulièrement fréquente chez les toxicomanes. Elle est plus sévère que l'hépatite chronique due au seul virus B puisqu'elle évolue dans 60-70 % des cas vers la cirrhose. Son diagnostic repose sur la présence des marqueurs sériques de l'infection virale chronique B (AgHBs+, Anti HBc IgG +) avec anti VHD de type Ig G.

c. Hépatite chronique B-C :

La co-infection VHC-VHB est estimée à 10-15 %. Le VHC peut inhiber la réplication du VHB au point de faire disparaître, à l'exception de l'ADN, tous les marqueurs sérologiques classiques. L'ADN du VHB est diminué dans le sérum et dans le foie avec une augmentation même du taux de séroconversion HBs. Les lésions histologiques sont plus sévères.

4.2.2 Hépatite auto-immune :

- **Circonstances de découverte**
 - Les symptômes sont souvent insidieux et non spécifiques : asthénie, parfois ictère, douleur de l'hypocondre droit, arthralgies.
 - Le début peut être aigu dans un tableau d'hépatite aiguë.
 - Dans 25% l'hépatite auto-immune est asymptomatique découverte au stade de cirrhose.
 - Il existe fréquemment d'autres maladies auto-immunes associées (vitiligo, diabète de type 1, thyroïdites...)
- **Biologie**
 - Cytolyse fluctuante entre 5 et 10 fois la normale, parfois associée à une cholestase modérée.
 - Hypergammaglobulinémie polyclonale prédominant sur les IgG souvent >2 fois la normale.
- **Bilan immunologique**

Les anticorps anti-nucléaires (AAN), anti-muscles lisses (AML) et anti LKM1 sont demandés en 1^{ère} intention.

Il existe 2 types d'hépatites auto-immunes selon les anticorps :

- **Type 1** : AAN, AML positifs. Elle se voit à tout âge.
- **Type 2** : Anti LKM1 positifs. Se voit plus dans l'enfance et chez l'adulte jeune.
- **Le diagnostic d'hépatite auto-immune repose sur un faisceau d'arguments :**
 - Exclusion des autres causes d'hépatites chroniques.
 - Contexte d'auto-immunité : sexe féminin, hypergammaglobulinémie à IgG, Auto-anticorps positifs, association à d'autres maladies auto-immunes.
 - Histologie évocatrice. La PBF étant nécessaire au diagnostic.
- **L'évolution** de fait par poussées et abouti presque constamment à la cirrhose au bout de 20 à 30 ans.

4.2.3 Hépatite médicamenteuse :

De nombreux médicaments peuvent entraîner une hépatite chronique, il s'agit le plus souvent d'une consommation prolongée plus de 6 mois : alphas-méthyl dopa, nitrofurantoin, méthotrexate, amiodarone...

- **Circonstances de découverte**
 - L'hépatite médicamenteuse est souvent asymptomatique et découverte fortuitement lors d'un bilan hépatique.
 - Elle peut se manifester par un ictère, une asthénie, anorexie, douleurs de l'hypocondre droit.
 - Rarement, des signes d'hypersensibilité en cas de mécanisme immunoallergique : fièvre, éruption, arthralgies.
- **Biologie**

Cytolyse entre 5 et 10 N, hyper IgG.

Parfois hyperéosinophilie si le mécanisme est immunoallergique.

- **L'évolution** est le plus souvent favorable à l'arrêt du médicament. Dans de rares cas, elle peut aboutir à une cirrhose.
- **Les arguments diagnostiques d'une hépatite chronique médicamenteuse sont** : l'absence d'autre étiologie, la notion de prise prolongée d'un médicament hépatotoxique et l'amélioration du bilan hépatique à l'arrêt du médicament.

5. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

5.1 HEPATITE AIGUE :

Certaines hépatites chroniques sont diagnostiquées à l'occasion d'une poussée aiguë ou d'une réactivation virale avec une cytolysse >10N. Il existe souvent des examens biologiques antérieurs ou des signes d'hépatopathie chronique à l'échographie qui orientent vers la chronicité.

5.2 HEPATOPATHIES ALCOOLIQUES :

Elles regroupent divers types de lésions histologiques : fibrose, cirrhose, stéatose et hépatite alcoolique aiguë. En dehors de l'hépatite alcoolique aiguë, elles sont souvent asymptomatiques.

Le diagnostic sera évoqué devant un contexte de consommation chronique d'alcool, une association dans certains cas de troubles neuropsychiatriques, une irritabilité, une insomnie, des troubles du comportement, une polyneuropathie des membres inférieurs.

À la biologie, une augmentation des transaminases portant surtout sur les ASAT, une élévation des GGT et une macrocytose.

Les lésions histologiques évocatrices sont une stéatose macrovacuolaire et les corps de Mallory.

Le traitement repose sur le sevrage alcoolique.

5.3 HEPATOPATHIES METABOLIQUES,

5.3.1 Maladie de Wilson :

C'est une maladie génétique à transmission autosomale récessive appelée aussi dégénérescence hépatolenticulaire. Elle entraîne une accumulation excessive de cuivre dans l'organisme en particulier dans le foie et le système nerveux.

Le diagnostic est évoqué devant un jeune âge, des ATCD familiaux de la maladie, des troubles neurologiques à type de rigidité et de mouvement cloniques involontaires et la présence d'un anneau de Kayser-Fleisher lors de l'examen à la lampe de fente. Il est confirmé par le bilan cuprique : baisse de la céruloplasmine, une augmentation du cuivre sérique libre (cuivre sérique total abaissé) et de la cuprurie des 24 heures. La ponction biopsie hépatique montre une accumulation du cuivre objectivée par la coloration à la rhodanine.

Le traitement repose sur les chélateurs du cuivre : D-pénicillamine 2 g/j jusqu'à normalisation de la cuprémie puis un traitement d'entretien à vie 1 g/j.

5.3.2 Hémochromatose génétique :

Il s'agit d'une maladie génétique à transmission autosomique récessive. Elle entraîne une accumulation excessive de fer dans l'organisme notamment le foie, les articulations et le cœur, le pancréas et d'autres glandes endocrines.

Les symptômes débutent entre 30-40 ans chez l'homme et après la ménopause chez la femme : asthénie, mélanodermie, hépatomégalie, diabète, troubles du rythme cardiaque.

Le diagnostic repose sur un coefficient de saturation de la transferrine >55%, une ferritinémie >1000 µg/l et une capacité totale de fixation de la transferrine abaissée. La PBF met en évidence une accumulation importante de fer dans les hépatocytes. Celle-ci n'est plus nécessaire au diagnostic, car une hypointensité T2 à l'IRM est bien corrélée à la surcharge hépatique en fer.

Le traitement repose sur des saignées hebdomadaires jusqu'à diminution de la ferritinémie.

5.3.3 Déficit en $\alpha 1$ antitrypsine :

Il s'agit d'une maladie génétique rare, responsable de la production d'une $\alpha 1$ antitrypsine instable qui précipite dans les hépatocytes.

Environ 20 % des porteurs de la mutation à l'état homozygote ont des manifestations cliniques à type :

- Hépatite cholestatique néonatale pouvant évoluer vers la cirrhose.
- Cirrhose et/ou emphysème pulmonaire à l'âge adulte

Le diagnostic se fait par la détermination de la concentration sérique de l' $\alpha 1$ -antitrypsine qui est très abaissée. La biopsie hépatique démontre des globules qui se colorent au PAS dans les hépatocytes autour de l'espace porte.

Le seul traitement est la transplantation hépatique dans les formes au stade de cirrhose avancée.

5.4 HEPATOPATHIES CHOLESTATIQUES,

5.4.1 La cirrhose biliaire primitive (CBP) :

C'est une affection auto-immune caractérisée par la destruction progressive des petites voies biliaires intra hépatiques. La cirrhose ne se développe qu'à un stade tardif de la maladie si bien qu'elle est aujourd'hui appelée « **cholangite biliaire primitive** » pour éviter la confusion.

Elle concerne surtout la femme (90%) entre 30 et 60 ans. Elle se manifeste par une asthénie, un prurit, précédant l'ictère. L'examen peut objectiver un xanthélasma. Il existe souvent des maladies auto-immunes associées.

Le diagnostic est retenu sur l'association d'une cholestase chronique, une positivité des anticorps antimitochondries et des lésions histologiques de cholangite destructrice non suppurative.

Le traitement repose sur l'acide ursodésoxycholique à la dose de 13-15mg/kg/j.

5.4.2 La cholangite sclérosante primitive (CSP) :

C'est une maladie caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques. Elle atteint surtout l'homme de 40 ans. Elle s'associe dans 2/3 des cas à une RCH.

Le diagnostic est évoqué devant un ictère parfois associé à des épisodes angiocholiques. La biologie objective une cholestase. Le diagnostic est confirmé sur l'imagerie, notamment la Bili-IRM qui montre une succession de sténoses et de dilatations sur les voies biliaires intra et/ou extra hépatiques (aspect monoliforme) ou la biopsie hépatique quand elle met en évidence des lésions de cholangite fibreuse et oblitérante. Le risque de cholangiocarcinome est élevé dans cette maladie.

5.5 STEATOPATHIES NON ALCOOLIQUES :

Elles sont aujourd'hui la première cause d'augmentation chronique des transaminases en Occident. Sur le plan histologique, on retrouve les mêmes lésions que celles de la maladie alcoolique du foie : stéatose macrovacuolaire, infiltrat inflammatoire, ballonnisation des hépatocytes, fibrose et corps de Mallory. Elles sont liées à une insulino-résistance et fréquemment associées à un syndrome métabolique. Au bilan hépatique, la cytololyse est modérée <2 N prédominant sur les ALAT et/ou une élévation des GGT. L'échographie abdominale montre un foie hyperéchogène.

Le diagnostic repose sur **l'élimination d'une consommation excessive d'alcool** et des autres causes d'hépatopathies chroniques, la présence d'un foie de stéatose à l'échographie et confirmé par l'histologie.

L'évolution dépend des lésions histologiques : lorsqu'il existe des lésions nécrotico-inflammatoires (Non Alcoholic Steato-Hepatitis : NASH) la progression vers la cirrhose se voit dans 10-15 % des cas, beaucoup plus rarement lorsqu'il s'agit d'une stéatose simple.

Le traitement repose essentiellement sur les règles hygiéno-diététiques (perte de poids, régime hypocalorique) et la prise en charge du syndrome métabolique associé.

6. TRAITEMENT :

6.1 BUTS :

- Stabiliser voire faire régresser les lésions histologiques pour prévenir la progression vers la cirrhose
- Améliorer la qualité de vie

6.2 MOYENS THÉRAPEUTIQUES :

6.2.1 Antiviraux :

- Interféron pégylé (INF peg) : injection S/C une fois par semaine
- Ribavirine : comprimés
- Analogues nucléo(s) tidiques : comprimés
 - Lamivudine : faible barrière génétique, entraîne fréquemment des résistances
 - Entecavir et Ténofovir : haute barrière génétique, entraînent rarement des résistances
- Antiviraux à action directe contre le VHC : comprimés (Sofosbuvir, Simeprévir.) non encore disponibles en Tunisie.

6.2.2 Corticoïdes et immunosuppresseurs :

- Corticoïdes : Prednisone, Prednisolone per os (Cortancyl*, Solupred*)
- Immunosuppresseurs : Azathioprine (Imurel*)

6.2.3 Mesures générales :

- Arrêt alcool
- Eviter surpoids, médicament hépatotoxiques
- Vaccination contre le VHA et le VHB si non immunisé.

6.3 INDICATIONS :

6.3.1 Hépatites virales :

a-Hépatite chronique C :

- Le traitement est indiqué quand **l'ARN du VHC est positif** et une histologie (ou marqueurs non invasifs : fibrotest/fibros-can) correspondant à un score de Métavir \geq F2.
- Il repose sur la bithérapie :
INF peg α 2a : 180 μ g/semaine (ou INF peg α 2b 1,5 μ g/kg/semaine) voie sous cutanée+ Ribavirine (800 mg/j si génotype 2,3 ou 800-1200 mg selon le poids pour génotype 1,4) voie orale.
Durée : 24 semaines si génotype 2,3 et 48 semaines pour les génotypes 1,4.
- Il existe maintenant des antiviraux directs plus efficaces et mieux tolérés qui seront bientôt introduits en Tunisie.

b-Hépatite chronique B :

- Le traitement est indiqué s'il ya une **cytolyse \geq à la limite supérieure de la normale**, un **ADN du VHB supérieur à 2000UI/ml** et un score de **Métavir \geq A2 et/ou \geq F2** à l'histologie.
- Il existe 2 possibilités :
 - Interféron pégylé α 2a 180 μ g/semaine pendant 12 mois.
 - Analogue nucléot(s) idique par voie orale, de préférence à haute barrière génétique comme l'Entécavir. Ce traitement sera administré au long cours jusqu'à séroconversion HBe s'il s'agit d'un virus sauvage ou séroconversion HBs s'il s'agit d'un mutant (<1% à 5 ans).

c-Hépatite chronique B-D :

INF pégylé en monothérapie pendant au moins 12 mois.

d-Co-infection VHB-VHC :

On traitera en fonction du virus dominant. Le plus souvent le VHC domine, INF peg + Ribavirine pour éradiquer le VHC, si l'ADN du VHB apparaît pendant ou après ce traitement, on ajoute un analogue nucléot(s) idique.

6.3.2 Hépatite auto-immune :

- Le traitement est indiqué de façon absolue s'il existe :
 - une cytolyse >10 N
 - ou cytolyse >5 N et gammaglobulines >2 N,
 - ou des symptômes invalidants,
 - ou une nécrose en pont ou multilobulaire à la PBF.
- Il consiste le plus souvent en un traitement combiné : Corticoïdes+ Azathioprine en traitement d'attaque, par la suite les corticoïdes seront progressivement diminués jusqu'au palier minimal permettant de maintenir la rémission. Le traitement d'entretien dure minimum 2 ans. Les rechutes à l'arrêt du traitement sont fréquentes.

6.3.3 Hépatite médicamenteuse :

Le traitement repose sur l'arrêt du médicament en cause.

7. PREVENTION :

Concerne essentiellement les hépatites virales.

7.1 HEPATITES VIRALES :

Mesures générales et spécifiques : voir cours hépatites aiguës

7.2 HEPATITES MEDICAMENTEUSES,

Eviter les médicaments hépatotoxiques et les associations.

Lutter contre l'automédication

Déclaration au centre de Pharmacovigilance.

8. CONCLUSION :

Les hépatites chroniques représentent un groupe hétérogène de pathologies ayant comme caractère commun le risque évolutif vers la cirrhose.

Les hépatites virales sont la principale étiologie et constituent un problème majeur de santé publique. Malgré les progrès concernant le diagnostic moléculaire et les options thérapeutiques le contrôle est encore insuffisant. Des efforts de prévention, notamment la vaccination contre le VHB doivent être continués.

ANNEXES

Tableau 1 : Sérologie virale en cas d'hépatite aiguë virale évoluant vers la guérison (Benhamou et al.)

	Phase infectieuse	Phase de guérison
VHA		
- Anti VHA IgM	+	-
- Anti VHA IgG	+ ou -	+
VHB		
- Ag-HBs	+	-
- Anti-HBs	-	+
- Anti-HBc IgM	+	-
- Anti-HBc IgG	+ ou -	+
- Ag HBe	+	-
- Anti-HBe	-	+
VHD		
-Anti VHD IgM	+	-
VHC		
-Anti-VHC	+	+
-ARN VHC	+	-

(+): présent (-) : absent

TESTS D'AUTO-ÉVALUATION

Questions à choix multiples : sélectionner les réponses exactes

1- Une hépatite chronique peut être causée par :

- A- Le virus de l'hépatite B
 - B- La maladie de Wilson
 - C- La cirrhose biliaire primitive ou cholangite auto-immune
 - D- La prise chronique d'un médicament
 - E- Une consommation chronique d'alcool
-

2- Les éléments en faveur du diagnostic d'hépatite auto-immune sont :

- A- Un infiltrat inflammatoire plasmocytaire
 - B- Une cytolysse prédominant sur les ASAT
 - C- Des anticorps anti-mitochondries positifs
 - D- Le sexe féminin
 - E- Une hypergammaglobulinémie polyclonale prédominant sur les IgG >2 N
-

3- L'hépatite chronique virale B

- A- Est le plus souvent asymptomatique
 - B- L'Ag HBe est toujours positif
 - C- L'indication au traitement ne dépend pas de la sévérité des lésions histologiques
 - D- Est plus sévère quand elle est associée au VHD
 - E- Peut se compliquer d'un carcinome hépatocellulaire sans passer par le stade de cirrhose
-

4- L'hépatite chronique virale C

- A- Est caractérisée par une cytolysse modérée et fluctuante
 - B- Un ARN du VHC positif témoigne de son activité
 - C- L'histologie peut mettre en évidence une stéatose
 - D- Les marqueurs non invasifs peuvent remplacer la PBF en l'absence de co-morbidités
 - E- Le traitement repose sur les analogues nucléotidiques
-

Question 1 : A-D
Question 2 : A-D-E
Question 3 : A-D-E
Question 4 : A-B-C-D

RÉPONSE

LES CIRRHOSES

Les objectifs éducationnels

1. Définir la cirrhose.
2. Reconnaître les circonstances de découverte d'une cirrhose.
3. Reconnaître par l'examen clinique les caractéristiques d'un foie de cirrhose.
4. Énumérer les signes biologiques d'insuffisance hépatocellulaire.
5. Définir le stade évolutif de la cirrhose selon la classification de Child –Pugh.
6. Reconnaître les différents modes de décompensation d'une cirrhose.
7. Préciser les complications de la cirrhose.
8. Préciser les moyens de dépistage d'un carcinome hépatocellulaire chez un cirrhotique connu.
9. Décrire les étiologies des cirrhoses.
10. Indiquer les modalités thérapeutiques et les éléments de surveillance d'une décompensation œdémato-ascitique d'une cirrhose.
11. Préciser les moyens thérapeutiques d'une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes.

Connaissances préalables requises

- Physiologie
- Histologie normale du foie
- Anatomie du système porte.

Activités d'apprentissage

Lecture : Document de base

INTRODUCTION

- **Affection fréquente.**
- **Grave, mettant en jeu le pronostic vital.**
- **Complications fréquentes.**
- **Coût social élevé.**
- **Étiologie virale (+++).**
- **Prévention possible :**
 - a. **vaccination contre le virus de l'hépatite B.**
 - b. **élimination du sang contaminé (virus B et C).**
 - c. **usage du matériel à usage unique.**

1. DÉFINITION (OBJECTIF 1)

Les cirrhoses sont définies par 3 **critères anatomopathologiques** :

- **des altérations hépatocellulaires avec nécrose**
- **une fibrose** diffuse
- **des nodules** de régénération

Ces lésions intéressent **tout le foie** et vont entraîner un bouleversement de l'architecture lobulaire normale du foie. C'est une réaction du foie à des agressions diverses. L'étiologie est dominée en Tunisie par l'infection virale. La cirrhose est une **affection grave** dont l'évolution est marquée par la survenue de 2 **conséquences majeures** :

- un **syndrome d'insuffisance hépatocellulaire (IHC)**.
- un **syndrome d'hypertension portale (HTP)**.

Ces deux syndromes sont responsables de la symptomatologie clinique de la maladie.

2. ANATOMIE PATHOLOGIQUE (OBJECTIF 2)

2.1 MACROSCOPIE

Le bord inférieur du foie est tranchant. La surface est irrégulière, cloutée par la saillie de nodules de régénération :

- micronodules **inférieurs à 3 mm**,
- macro nodules **supérieurs à 10 mm**
- et des nodules entre les deux

La taille du foie est variable : **cirrhose atrophique** si le foie est diminué de taille, **cirrhose hypertrophique** si le foie est augmenté de taille, **cirrhose atropho-hypertrophique** s'il existe une atrophie d'un lobe et une hypertrophie de l'autre ou d'une cirrhose **normotrophique** si le foie est de taille normale.

2.2 MICROSCOPIE

2.2.1 Les nodules de régénération sont les éléments les plus caractéristiques de la cirrhose. Ils sont constitués par des amas d'hépatocytes qui ne reproduisent plus l'architecture lobulaire normale du foie.

2.2.2 La fibrose diffuse à tout le foie, est plus ou moins importante, mais constante. Elle forme des bandes ou septas unissant les veines centrolobulaires et les espaces portes, morcelant le parenchyme hépatique de façon anarchique et aboutissant à la formation « d'amas d'hépatocytes » d'architecture anormale, dits "nodules de régénération"

2.2.3 La nécrose est constante et est plus ou moins importante.

3. PHYSIOPATHOLOGIE

Les conséquences physiopathologiques de la cirrhose sont l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale.

3.1 L'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE est liée à la destruction du parenchyme hépatique et est à l'origine :

- d'une diminution des fonctions de synthèse avec baisse du taux de prothrombine (TP) par diminution des facteurs de la coagulation (dont le facteur V), hypoalbuminémie et hypocholestérolémie.
- d'une diminution des fonctions d'épuration avec ictère à bilirubine mixte, hyperoestrogénisme par diminution du catabolisme des œstrogènes (gynécomastie et angiomes stellaires), diminution d'épuration de substances toxiques responsables de l'encéphalopathie (ammoniaque), diminution d'épuration des médicaments à élimination biliaire.

3.2 L'HYPERTENSION PORTALE

Est définie par un gradient de pression entre le territoire porte et le territoire cave supérieur à 5 mm Hg ou une pression portale supérieure à 15 mm Hg, elle est en rapport avec la compression des veinules sus hépatiques par les nodules de régénération augmentant la résistance vasculaire au sein du parenchyme hépatique et donc la pression portale. Dans la cirrhose, il s'agit d'un bloc intra hépatique post sinusoidal. Il existe également une vasodilatation artérielle splanchnique et systémique avec syndrome hyperkinétique qui entretient et aggrave l'hypertension portale. Les conséquences de l'hypertension portale sont la splénomégalie et les voies de dérivation porto systémiques

4. CLINIQUE (OBJECTIFS 2, 3, 4, 5)

Les manifestations cliniques sont sous la dépendance de deux mécanismes :

- L'insuffisance hépatocellulaire
- L'hypertension portale

Leur importance plus ou moins grande permet de distinguer classiquement **deux stades évolutifs** :

- La cirrhose compensée
- La cirrhose décompensée

4.1 LA CIRRHOSE COMPENSEE

4.1.1 Les circonstances de découverte : Sont variables :

- souvent, la cirrhose est totalement latente, découverte lors d'un examen systématique clinique ou morphologique : fibroscopie (HTP) ou échographie (aspect du foie) ou lors d'une laparotomie ou d'une complication (hémorragie digestive surtout).
- parfois il s'agit d'une altération de l'état général avec amaigrissement inexpliqué ou des troubles digestifs mineurs : douleur abdominale vague, anorexie, nausée.

4.1.2. L'examen clinique : peut objectiver

- **Une hépatomégalie** : c'est le signe majeur, elle doit être mesurée sur la ligne mamelonnaire. C'est une hépatomégalie indolore de consistance ferme à bord inférieur tranchant, de surface lisse ou granuleuse ou nodulaire. L'hépatomégalie n'est pas toujours présente. Un foie atrophique ou de taille normale peut être noté.
- **Une splénomégalie** +/- importante
- **Une circulation veineuse collatérale** souvent médiane sus-ombilicale de type porto-cave.
- **Des signes dits d'insuffisance hépatocellulaire** sont parfois présents dès ce stade
 - Angiomes stellaires de 1 à 2 mm de diamètre siégeant dans le territoire de la veine cave supérieure : visage, cou, membres supérieurs et partie supérieure du thorax.
 - Erythrose palmaire.
 - D'autres signes : diminution de la pilosité, atrophie débutante, des muscles de la main (éminence thénar et hypothénar donnant la classique "main de singe").

4.1.3. Les examens complémentaires :

a. La biologie :

Bilan standard

La NFS est soit normale soit montre une discrète anémie et une thrombopénie, L'urée sanguine est normale ou légèrement diminuée par diminution de sa synthèse. L'ionogramme sanguin est normal.

Bilan hépatique :

Il n'y a ni cytolyse ni cholestase.

Les tests inflammatoires sont normaux ou légèrement perturbés : l'électrophorèse des protéines montre une augmentation des gammes globulines avec parfois bloc bêta gamma hautement évocateur.

Il y a peu ou pas de signes d'insuffisance hépatocellulaire :

Le cholestérol est normal ou légèrement diminué.

L'albuminémie est normale ou un peu basse à la limite inférieure de la normale

Le bilan d'hémostase est normal. Parfois le facteur V est diminué : c'est le premier facteur qui diminue.

b. L'échographie hépatique :

Elle montre un foie hétérogène. Elle précise la taille du foie, recherche une grosse rate, une augmentation du diamètre du tronc porte signant la présence d'une hypertension portale (HTP). L'échographie met en évidence les shunts spontanés, montre l'absence d'ascite dans cette forme compensée, permet le guidage d'une éventuelle ponction biopsie du foie. L'écho doppler du foie permet d'étudier le flux du sang au niveau du système porte.

c. La ponction biopsie du foie (PBF).

La PBF est faite si le taux de prothrombine et les plaquettes sont normaux. La PBF est contre-indiquée en cas de trouble de l'hémostase, de kyste hydatique du foie, de dilatation des voies biliaires intra hépatiques ou d'ascite de grande abondance. En fait souvent la PBF n'est pas faite et le diagnostic est porté sur les éléments cliniques et biologiques et morphologiques. Elle n'est plus actuellement nécessaire pour le diagnostic.

Le diagnostic de cirrhose étant fait, un bilan est nécessaire

4.1.4. Bilan de la maladie :

a. bilan de sévérité

L'évaluation de la sévérité de la maladie est appréciée par le score de Child –Pugh (voir tableau ci-dessous)

Classification de Child-Pugh

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	absente	confusion	coma
Ascite	Absente	minime	Importante
Bilirubinémie (µmol/l)	<35	35-50	>50
Albuminémie (g/l)	>35	28-35	<28
Taux de Prothrombine (%)	>50	40-50	<40

Classe A : Score 5 et 6

Classe B : Score 7- 9

Classe C : Score 10-15

b. La fibroscopie oeso -gastro-duodénale (FOGD)

Recherche des varices œsophagiennes et/ou gastriques témoins de l'HTP.

Les varices œsophagiennes sont classées en différents grades :

- **grade I** : varices linéaires non saillantes s'effaçant à l'insufflation.
- **grade II** : varices saillantes tortueuses ne s'effaçant pas à l'insufflation maximum et intéressant moins de 2/3 du rayon
- **grade III** : varices saillantes tortueuses ne s'effaçant pas à l'insufflation maximum intéressant tout le rayon

Les varices gastriques caractérisées en fonction de leur localisation (selon Sarin) :

- **GOV1** : varices en prolongement d'un cordon de VO le long de la petite courbure gastrique
- **GOV2** : varices en prolongement d'un cordon de VO le long de la grande courbure
- **IGV1** : varice gastrique isolée du fundus à distance du cardia
- **IGV2** : varice gastrique isolée à distance du fundus (antre, pylore)

La fibroscopie recherchera systématiquement :

- des signes prédictifs de saignement : signes rouges au niveau des varices : (zébrures rouges, macules rouges cerises, taches hémocystiques).
- une gastropathie hypertensive (gastropathie en mosaïque, les signes rouges plats, les signes rouges surélevés et les taches brunes).
- un ulcère gastrique ou duodéal fréquent chez le cirrhotique.

c. le bilan étiologique

- La recherche systématique de l'antigène HBs et des autres marqueurs de l'hépatite B, D, ou C.
- La recherche de signes d'éthylisme associés.
- Le bilan immunologique si les marqueurs virologiques sont négatifs

4.1.5 Évolution.

Il n'y a jamais de guérison spontanée de cirrhose, on peut avoir :

- soit une stabilisation pendant plusieurs années.
- soit une décompensation de la cirrhose aboutissant à la forme décompensée.
- soit une complication.

4.2. LA CIRRHOSE DECOMPENSEE (OBJECTIFS 8, 9)

Il existe 3 modes de décompensations possibles : l'ascite, les œdèmes des membres inférieurs et l'ictère pouvant être soit isolés, soit associés entre eux donnant ainsi une décompensation :

- ascitique, ictérique, œdémateuse
- œdémato-ascitique, ictéro ascitique, ictéro œdémateuse
- ictéro œdémato-ascitique.

Une décompensation pleurétique peut être notée.

Les œdèmes des membres inférieurs quand ils sont isolés, se traduisent par une augmentation du poids avec à l'examen, des œdèmes blancs mous, gardant le godet.

L'ictère isolé est généralement peu intense avec des urines foncées et des selles de couleur normale.

L'ascite est la décompensation la plus fréquente, elle peut être associée à une décompensation pleurétique.

4.2.1 Facteurs déclenchants :

La décompensation est souvent déclenchée par une infection, une diarrhée, une hémorragie digestive, une intervention chirurgicale récente, une prise de médicaments hépatotoxiques...

4.2.2 L'examen clinique montre :

a. une ascite :

Elle domine le tableau, elle est d'abondance variable :

- **Souvent de moyenne abondance** avec signe de flot et à la percussion, une matité déclive des flancs surmontée d'une sonorité péri-ombilicale. Cette matité est mobile avec les mouvements du malade et elle est concave vers le haut.
- **Tantôt, de grande abondance** avec dyspnée, signes du glaçon avec parfois disparition de la sonorité de la région péri ombilicale.

- **Tantôt de petite abondance** réduite à une matité des flancs déclive ou traduite uniquement par une augmentation isolée du poids. Le diagnostic est fait par l'échographie abdominale, en sachant que cet épanchement n'est cliniquement décelable qu'au-delà d'un litre.
- **La ponction du liquide d'ascite (PELA) est systématique** ramenant un liquide jaune citrin aseptique, transsudatif pauvre en albumine (inférieur à 20 g/L) et pauvre en cellules : 20 à 100 éléments blancs/mm³.
(Le gradient d'albumine : taux d'albumine sérique duquel on retranche le taux de protéides dans le liquide d'ascite est supérieur à 11 g).
- **La culture** doit être systématique à la recherche de germes banaux et de BK, la culture est ici négative.

b. Les autres signes :

- L'état du foie peut être mieux apprécié après assèchement de l'ascite. Il est souvent atrophique à ce stade
- Une splénomégalie
- Une circulation veineuse collatérale : **porto-cave** siégeant dans l'épigastre et persistant après l'assèchement de l'ascite, **rarement ombilicale en tête de méduse dite de Cruveilhier Baumgarten** : témoignant à la fois de l'HTP et la persistance de la perméabilité de la veine ombilicale.
- Un ictère peu intense
- Des œdèmes des membres inférieurs

c. Les signes dits d'insuffisance hépatocellulaire

- Signes cutanés déjà vus : angiomes stellaires, érythrose palmaire, atrophie des muscles de l'éminence thénar et hypothé- nar des mains donnant un aspect de "main de singe"
- Hémorragies cutanéomuqueuses avec ecchymoses fréquentes (par fragilité vasculaire et troubles de la coagulation).
- Signes endocriniens : diminution de la pilosité, atrophie testiculaire, impuissance plus rarement gynécomastie chez l'homme. Aménorrhée et frigidité chez la femme.

4.2.3 Les examens complémentaires :

a. biologie :

Bilan hépatique :

- L'insuffisance hépatocellulaire est importante avec hypoalbuminémie, hypocholestérolémie, une diminution du taux de prothrombine et du facteur V.
- Le syndrome inflammatoire est important.
- Une cytolyse modérée peut être notée (augmentation modérée des transaminases).
- Une cholestase discrète peut être notée avec élévation des phosphatases alcalines et une hyperbilirubinémie mixte

La NFS montre :

- **Une anémie** normochrome normocytaire en rapport avec un hypersplénisme, parfois macrocytaire par carence en acide folique.
- **Une leucopénie**
- **Une thrombopénie**

La diminution des trois lignées est en rapport avec un **hypersplénisme**.

L'ionogramme sanguin montre :

Une natrémie et une kaliémie variables mais le déficit potassique est constant et la tendance à l'hyponatrémie est fréquente

L'ionogramme urinaire montre :

Une diminution de la natriurèse
Une augmentation de la kaliurèse

b. La fibroscopie oeso-gastrique montre les mêmes éléments qu'au stade de cirrhose compensée.

c. La radiographie du thorax :

Elle recherche un épanchement pleural droit ou bilatéral.

La surveillance de la cirrhose décompensée se fait par **la diurèse de 24 h, le poids, le périmètre abdominal 2** fois par semaine, **l'ionogramme sanguin et urinaire et la fonction rénale 2** fois par semaine.

d. Évolution :

Au début, sous l'effet du repos, du régime sans sel, l'évolution est favorable avec régression de l'ascite. A un stade tardif, malgré le traitement, l'ascite devient réfractaire et le décès survient dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire majeure et d'insuffisance rénale (syndrome hépatorénal). Des complications sont possibles au cours de l'évolution.

5. COMPLICATIONS : (OBJECTIFS 7, 8,)

5.1 LES HÉMORRAGIES DIGESTIVES : (OBJECTIF 11)

La cause la plus fréquente est la rupture de varices œsophagiennes, plus rarement de varices gastriques, mais il peut s'agir aussi d'un ulcère duodéal ou gastrique ou d'une gastropathie hypertensive. Ces hémorragies se manifestent sous forme d'hématémèse, de méléna ou les deux à la fois. Elles sont fréquentes parfois révélatrices de la maladie. Elles nécessitent l'hospitalisation urgente en milieu hospitalier ou en réanimation, la recherche de l'étiologie et les gestes visant à arrêter l'hémorragie sont pratiqués en même temps.

Mesures spécifiques : Il faut :

- Evaluer la gravité de l'hémorragie : sur la sévérité de la cirrhose (le Child C est associé aux risques d'échec et de décès) et l'existence d'un saignement actif à l'endoscopie.
- Restituer la volémie pour maintenir une PAM >70 mmHg
- Transfuser pour maintenir une hémoglobine entre 7 et 8 g/dl
- Réaliser une antibioprophylaxie dès l'admission : quinolone orale ou céphalosporine de 3^{ème} génération en cas de cirrhose sévère.

Traitement spécifique :

- **Traitement vasoconstricteur** débuté dès qu'une hémorragie digestive haute survient chez un patient atteint ou suspect d'être atteint d'une cirrhose : terlipressine (1 à 2 mg IV toutes les 4 heures) ou somatostatine (bolus de 250 mg puis perfusion continue de 6 mg/24 h) ou octréotide (bolus de 50 mg puis 25 à 50 mg/h puis perfusion continue. Ce traitement peut être maintenu jusqu'à 5 jours.
- **Endoscopie diagnostique** réalisée le plus tôt possible (<12 h) chez un malade stable sur le plan hémodynamique. Elle peut être précédée de la perfusion de 250 mg d'érythromycine. Un geste d'hémostase est réalisé systématiquement. **En cas de rupture de VO**, la ligature élastique des varices œsophagiennes (LEVO) est le traitement de référence. Une sonde de tamponnement (sonde de Blackmore) est réservée aux patients qui présentent une hémorragie réfractaire au traitement endoscopique et vasoactif, en attente d'un traitement définitif. En cas d'échec précoce, un Shunt Porto Systémique Transjugulaire Intra hépatique (TIPS) en urgence est probablement la meilleure option. La ligature élastique ou l'injection de colle biologique peuvent être utilisées pour **les GOV1**. L'injection de colle biologique est le traitement de référence pour les **IGV1 et GOV2**.

La prévention des récurrences ou prophylaxie secondaire de l'hémorragie digestive par rupture de VO doit débiter le plus tôt possible après l'épisode hémorragique. L'association β -bloquants non cardiosélectifs + LEVO est le traitement de choix. Chez les patients avec une contre-indication ou une intolérance aux β -bloquants, la LEVO seule est le traitement de référence. La dose de bêtabloquants utilisée est celle qui diminue le pouls de 25%.

La prophylaxie primaire chez des patients n'ayant jamais saignés peut être assurée par les β bloquants en cas de VO de taille moyenne ou grosse (VO grade II ou III) et en cas de petites VO avec signes rouges ou Child C. La ligature élastique des VO peut être utilisée en cas de contre-indications aux bêtabloquants.

En l'absence de VO, aucun traitement en dehors de la maladie causale n'est recommandé pour prévenir l'apparition des VO. Un contrôle endoscopique à 3 ans est recommandé. Chez les patients avec petites VO sans signes rouges, et Child A ou B, les bêtabloquants et la LEVO sont inutiles. Un contrôle endoscopique à 1 ou 2 ans est recommandé.

5.2 L'ICTERE :

Pose des problèmes difficiles chez le cirrhotique. Il peut être dû à :

5.2.1 Une poussée d'insuffisance hépatocellulaire : c'est un diagnostic d'élimination, car il faut éliminer les autres étiologies.

5.2.2 Une hépatite virale de rencontre (une hépatite A, B, ou C chez un malade ayant une cirrhose en rapport avec une autre étiologie avec cytolysé importante. Elle est grave sur ce terrain.

5.2.3 Un carcinome hépatocellulaire (voir plus loin)

5.2.4 Une hémolyse avec augmentation de la bilirubine à prédominance, libre.

5.2.5 Un ictère par rétention secondaire à une lithiase de la voie biliaire principale. La lithiase est 2 fois plus fréquente chez le cirrhotique. L'échographie, l'écho endoscopie, voire la biliIRM permettent le diagnostic. La lithiase du cirrhotique est pigmentaire par opposition à la lithiase du sujet non cirrhotique qui est cholestérolique.

5.2.6 Une poussée d'hépatite aiguë alcoolique par augmentation de l'intoxication alcoolique.

5.3 LES COMPLICATIONS DE L'ASCITE :

5.3.1 La dyspnée avec parfois cyanose est notée dans les ascites de grande abondance nécessitant parfois une ponction évacuatrice d'urgence.

5.3.2 L'infection du liquide d'ascite peut être spontanée (communautaire) ou secondaire aux ponctions (nosocomiale). Elle est fréquente et grave. Les bactéries responsables sont les bacilles gram négatifs d'origine intestinale. Les facteurs favorisants sont un taux de protides dans l'ascite inférieur à 15 g/l, une hémorragie digestive, une insuffisance hépatocellulaire sévère.

a. bactérienne : la présentation clinique est variable pouvant être peu ou pas symptomatique, de telle sorte qu'une ponction d'ascite à visée diagnostique doit être réalisée chez tout patient admis à l'hôpital. L'infection du liquide d'ascite doit être suspectée en cas de douleurs abdominales, de diarrhée, d'hypothermie <36 ° 5C ou d'hyperthermie >38 °, de frissons, de tachycardie, de polypnée. Une ponction diagnostique doit être réalisée en cas d'hémorragie digestive, de signe de choc ou d'inflammation, d'aggravation de la fonction rénale et / ou hépatique, d'encéphalopathie.

Le diagnostic repose sur un taux de polynucléaires neutrophiles supérieurs à 250/mm³ dans le liquide d'ascite. La culture du liquide peut identifier le germe en cause avec antibiogramme. Le traitement repose en première intention sur les céphalosporines de 3ème génération (céfotaxime ou ceftriaxone) ou l'association amoxicilline et acide clavulanique ou les quinolones. La perfusion d'albumine à 20% à raison de 1,5 g/kg le 1er jour et 1g/kg à J3 diminue la fréquence du syndrome hépato rénal et augmente la survie.

L'efficacité du traitement est jugée sur la diminution du taux de PNN dans l'ascite après 48 h. En cas d'efficacité, une durée minimale de 5 jours est recommandée.

L'antibioprophylaxie repose sur la norfloxacine 400 mg/j per os au long cours.

b.Tuberculeuse : Le liquide d'ascite est riche en albumine (sup. à 20 g/L) avec un gradient inférieur à 11 grammes., riche en cellules avec prédominance de lymphocytes. La recherche de BK doit être systématique dans le liquide d'ascite à l'examen direct et à la culture. La coelioscopie avec biopsies péritonéales confirme le diagnostic en montrant des granulations blanchâtres translucides de taille égale entre elles et diffuses sur le péritoine pariétal et viscéral et dont la biopsie affirme l'origine tuberculeuse.

5.3.3 L'ulcération et la rupture de l'ombilic sont secondaires à des ascites de grande abondance anciennes et résistantes au traitement médical

5.4 LES ENCEPHALOPATHIES :

L'encéphalopathie hépatique est un syndrome neuropsychiatrique complexe qui survient le plus souvent dans un contexte de dysfonction hépatique aiguë ou chronique. Deux phénomènes participent à la survenue de l'encéphalopathie associée à la cirrhose : l'insuffisance hépatocellulaire et la présence de shunts porto-systémiques. L'hyperammoniémie et l'inflammation jouent un rôle majeur. On distingue 2 entités : **l'encéphalopathie hépatique minime** (EHM) et **l'encéphalopathie hépatique clinique** (EHC).

Les encéphalopathies sont souvent déclenchées par :

- une hémorragie digestive.
- une déshydratation
- des troubles hydro-électrolytiques éventuellement favorisés par un traitement diurétique
- une infection.
- des médicaments (benzodiazépines, morphiniques, psychotropes en général).
- une constipation
- l'aggravation de l'hépatopathie chronique

5.4.1 L'encéphalopathie hépatique minime : se définit par la présence d'anomalies neuropsychologiques (trouble de l'attention, atteinte des fonctions exécutives) détectables par la réalisation de tests psychométriques alors que l'examen clinique est normal.

5.4.2 L'encéphalopathie hépatique clinique :

Elles se traduisent par des troubles de la conscience de plus en plus marqués avec 4 stades selon la classification de West-Haven :

Stade I : ralentissement psychomoteur
Inversion du rythme veille-sommeil

Stade II : un flapping Trémor ou astérisis.
Désorientation temporo-spatiale

Stade III : confusion

Stade IV : coma

5.5 LES INFECTIONS :

Elles sont suspectées devant toute fièvre chez un cirrhotique. Il peut s'agir :

5.5.1 d'une infection pulmonaire bactérienne (bronchite aiguë, pneumonie ou abcès du poumon) ou tuberculeuse.

5.5.2 d'une infection du liquide d'ascite (déjà Vue).

5.5.3 d'une diarrhée infectieuse fréquente à l'origine de décompensation ascitique ou d'encéphalopathie.

5.5.4 d'une infection urinaire

Il faut donc faire une radiologie du thorax, une ponction d'ascite et un examen cyto bactériologique des urines au moindre doute d'infection chez un cirrhotique.

5.6 LA CANCERISATION OU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE SUR CIRRHOSE

La cirrhose est une affection pré néoplasique. Elle est associée à un risque accru de développement de carcinome hépatocellulaire. La cancérisation doit être suspectée devant une décompensation inexpliquée d'une cirrhose longtemps compensée, une importante altération de l'état général récente avec fièvre inexpliquée, un foie qui augmente de volume et qui devient douloureux, un ictère rétentif, une ascite hémorragique résistante au traitement médical. **Le diagnostic est parfois difficile** (Voir mini module carcinome hépatocellulaire). **Le dépistage** repose sur le dosage de l'alphafoetoprotéine et l'échographie tous les 6 mois.

5.7 LE SYNDROME HEPATO-RENAL :

Le syndrome hépatorénal (SHR) est une insuffisance rénale fonctionnelle (au moins en début d'évolution) c'est-à-dire sans lésions cellulaires rénales. Elle complique la cirrhose décompensée. Il existe 2 formes de SHR :

- **Le SHR de type 1** : une forme aiguë très rapidement évolutive dont le pronostic est très sévère

- **Le SHR de type 2** : une forme chronique d'installation progressive et de meilleur pronostic que la forme aiguë.

Le SHR est une complication de la cirrhose avancée, en fin d'évolution avec une détérioration extrême de la volémie efficace et une hypotension artérielle marquée. Dans ce syndrome, l'hyperactivité neuro-humorale est très intense, conduisant à une vasoconstriction artériolaire rénale préglomérulaire marquée et une diminution du débit sanguin rénal. De plus, les malades ont une pression de perfusion rénale très basse due à la conjonction d'une pression artérielle basse et d'une pression veineuse rénale élevée (en raison de l'accumulation de l'ascite). La combinaison de toutes ces altérations hémodynamiques cause une réduction marquée du débit de filtration glomérulaire et une insuffisance rénale.

Chez les malades atteints de cirrhose, les causes d'insuffisance rénale aiguë sont très nombreuses, et il peut être difficile de faire le diagnostic de SHR. Pour cette raison, des critères diagnostiques dits majeurs ont été proposés. Ces critères sont les suivants :

- Existence d'une cirrhose décompensée
- Une créatinine sérique au-dessus de 133 $\mu\text{mol/l}$ (1,5 mg/dl)
- Absence d'amélioration de la créatinine sérique après au moins 2 jours d'arrêt du traitement diurétique et un remplissage vasculaire avec de l'albumine intraveineuse
- Absence d'état de choc
- Absence de traitement néphrotoxique en cours ou récent
- Absence de maladie parenchymateuse rénale (protéinurie $<0.5 \text{ g/j}$, absence d'hématurie microscopique et une échographie rénale normale).

Le SHR est soit spontané soit secondaire à un traitement diurétique mal contrôlé ou à des ponctions évacuatrices trop abondantes.

5.8 LES COMPLICATIONS IATROGENES

5.8.1 Les troubles hydro électrolytiques : sont responsables de troubles de la conscience et d'insuffisance rénale fonctionnelle. Ces troubles sont souvent liés à un traitement diurétique mal contrôlé ou à des ponctions évacuatrices trop abondantes. Une natrémie inférieure à 120 mEq/L doit entraîner l'arrêt des diurétiques.

5.8.2 L'encéphalopathie chronique est souvent secondaire aux anastomoses porto -caves.

5.9 LES ANEMIES :

Il peut s'agir :

- d'une anémie **hypochrome microcytaire hyposidérémique** par saignement chronique.
- d'une anémie **macrocytaire** par carence en acide folique
- d'une anémie **hémolytique** par hypersplénisme ou par auto-anticorps (ou par allo-anticorps en cas de transfusions répétées)

6. LES ETIOLOGIES : (OBJECTIF 9)

6.1 LES CIRRHOSES POST HEPATITIQUES :

6.1.1 Les cirrhoses virales :

Elles sont généralement secondaires à une hépatite virale B ou C. C'est l'étiologie la plus fréquente. Le diagnostic repose sur l'absence d'intoxication alcoolique, les antécédents d'hépatite ou de transfusion, ou de facteurs de risque, la présence de l'antigène HBs et quand celui-ci est négatif, la présence des autres marqueurs viraux de l'hépatite B. Il s'agit classiquement de cirrhose macro nodulaire. Le virus C est également fréquemment à l'origine de cirrhose. L'association de l'infection par les virus B et D peut être à l'origine de cirrhose.

6.1.2 Les cirrhoses auto immunes :

Elles sont secondaires à une hépatite chronique active auto-immune et sont beaucoup plus rares. Elles sont plus fréquentes chez la femme. Elles sont associées à des manifestations systémiques : polyarthrites, éruptions cutanées, ou d'autres maladies auto-immunes : thyroïdites, polymyosites, anémie hémolytique, glomérulonéphrite. Des auto-anticorps sont présents et orientent le diagnostic (anticorps anti muscles lisses, anticorps anti Liver Kidney Membrane (Anti L.K.M1) et des anticorps antinucléaires).

6.2 CIRRHOSES MEDICAMENTEUSES :

Elles sont secondaires à une hépatite chronique active médicamenteuse : Alphaméthylidopa, Oxyphénisatine, Isoniazide, Amiodarone, Méthrotexate... Elles sont rares.

6.3 LES CIRRHOSES ALCOOLIQUES :

Le diagnostic est facile devant :

- des signes d'imprégnation alcoolique avec des troubles du comportement (irritabilité, insomnie), une consommation d'alcool supérieure à 60 g/j chez l'homme et 40 g/j chez la femme pendant plus de 10 ans et des manifestations digestives : épigastralgies, anorexie, pituite matinale.
- L'existence à l'examen de varicosités des pommets, de polynévrites des membres inférieurs, d'hypertrophie des parotides ou une maladie de Dupuytren
- La biologie montre souvent une macrocytose et une augmentation des gamma GT (signes d'éthylisme chronique) et une légère augmentation des transaminases prédominant sur les ASAT.

Il s'agit classiquement d'une cirrhose micronodulaire. La PBF, si elle est faite, est évocatrice par la présence de corps de Mallory et d'une importante stéatose.

6.4 LA "CIRRHOSE" BILIAIRE PRIMITIVE :

Elle n'est une véritable cirrhose qu'à un stade tardif de l'évolution, touche surtout la femme (dans 90% des cas) entre 30 et 50 ans. Elle est d'étiologie inconnue et se caractérise par :

- un prurit souvent intense précédant parfois de plusieurs années l'installation de l'ictère
- un ictère intense
- l'existence d'une mélanodermie et de xanthomes
- l'association à une sclérodermie ou à un CREST Syndrome (Calcinose, maladie de Raynaud, trouble moteurs de l'œsophage, Sclérodactylie et Téliangiectasie).

La biologie montre :

- une importante cholestase avec une augmentation des phosphatases alcalines et/ou des gammaGT
- une augmentation des **IgM** à l'immunoélectrophorèse des protides
- la présence **d'anticorps antimitochondries** à des taux élevés (supérieurs à 1/80) affirme le diagnostic. Les anticorps anti mitochondries de **types M2** sont plus spécifiques du diagnostic de cirrhose biliaire primitive.

L'histologie hépatique montre des signes compatibles avec le diagnostic.

Le traitement fait appel à l'acide ursodésoxycholique (10 à 15 mg/kg/jour)

6.5 LA CIRRHOSE BILIAIRE SECONDAIRE :

Elle est exceptionnelle. Elle est secondaire à **un obstacle prolongé sur la voie biliaire principale** : lithiase de la VBP, compression par des adénopathies, une pancréatite chronique ou une sténose post chirurgicale. L'échographie permet le diagnostic. L'obstacle peut être objectivé au scanner abdominal ou au mieux à la bili IRM. La levée de l'obstacle peut permettre la stabilisation des lésions.

6.6 STEATOHEPATITE NON ALCOOLIQUE (NASH),

La stéatohépatite non alcoolique peut évoluer vers une cirrhose du foie dans 20% des cas au bout de 10 ans d'évolution. Le terrain est évocateur (obésité, diabète de type II, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).

6.7 LES CIRRHOSSES METABOLIQUES :

6.7.1 La cirrhose de l'hémochromatose primitive :

Elle est due à une surcharge ferrique par trouble de son absorption. C'est une maladie familiale qui touche l'homme à 40 ans, plus tardivement la femme (à cause des règles). Le diagnostic se fait sur :

- Les antécédents familiaux de cas identiques.
- L'association à la cirrhose : d'un hypogonadisme, d'insuffisance cardiaque, d'une mélanodermie et d'un diabète (diabète bronzé).
- L'augmentation du coefficient de saturation de la sidérophilline (sup à 50% chez la femme et sup à 60% chez l'homme).
- La mutation C282Y du gène HFE1
- L'aspect du foie très augmenté de volume et de couleur rouille au cours d'une
- coelioscopie ou d'une laparotomie éventuelles.
- La ponction biopsie du foie avec coloration de Perls objectivent la surcharge ferrique diffuse et massive.

Si le diagnostic est fait précocement, l'hémochromatose peut être traitée de manière efficace par des saignées hebdomadaires jusqu'à avoir une ferritinémie sérique < 50 ng/ml et une saturation de Fer < 50%. Le traitement d'entretien est assuré par les saignées toutes les 4 semaines.

6.7.2 Maladie de Wilson ou dégénérescence hépato-lenticulaire :

Elle est due à un trouble du métabolisme du cuivre avec dépôt de cuivre dans le foie, le système nerveux et les reins. Le diagnostic se fait sur :

La clinique :

- l'âge jeune du malade.
- l'existence d'antécédents familiaux de cirrhose « nerveuse ».
- l'association de cirrhose et de troubles neurologiques avec troubles du tonus (rigidité) et des mouvements involontaires.
- l'existence d'un anneau cornéen de Kayser et Fleischer (bande brunâtre péri-cornéenne) à l'examen par la lampe à fente, signe le diagnostic.

La biologie :

- une hypocuprémie, une hypercupriurie, une diminution de la céruloplasmine sérique et l'existence d'une aminoacidurie. La PBF montre une augmentation du cuivre hépatique.

Le traitement fait appel à la D pénicillamine qui est un chélateur du cuivre.

6.7.3 Les autres causes de cirrhoses métaboliques :

Les glycogénoses, la galactosémie, la fructosémie, la thyrosinose : elles sont très rares.

6.8 DEFICIT EN ALPHA 1 ANTITRYPSINE :

Il est responsable de cirrhose de l'enfance ou de l'adulte jeune.

Le diagnostic est fait par :

- L'électrophorèse des protides (diminution des alpha 1 globulines) et
- Le dosage de l'alpha1 anti trypsine montrant un taux très abaissé
- La PBF montre l'existence de granulations PAS résistantes à l'action des amylases.

6.9 LES CIRRHOSSES VASCULAIRES :

Les causes vasculaires donnent plutôt des fibroses que des cirrhoses.

6.9.1 Insuffisance cardiaque :

La cirrhose est exceptionnelle, elle peut être secondaire à une péricardite constrictive (syndrome de Pick) ou à une insuffisance ventriculaire droite très prolongée. Elle est rattachée à son étiologie grâce à l'ECG, la radiographie du thorax, l'échographie cardiaque.

6.9.2 Le syndrome de Budd Chiari chronique :

Il est dû à une oblitération des veines sus-hépatiques ou une compression locorégionale (tumeur) ou à une malformation (membrane). Le traitement fait appel à la levée de l'obstruction vasculaire ou la création d'un shunt chirurgical.

6.10 LA CIRRHOSE CRYPTOGÉNIQUE :

La cirrhose cryptogénique englobe en fait 2 problèmes différents :

- une cirrhose sans étiologie évidente et dont le nombre va diminuer avec l'avènement des marqueurs viraux spécifiques fiables.
- la cirrhose de 'Banti ' qui, sur le plan histologique n'est pas une cirrhose, mais plutôt une hyperplasie nodulaire régénérative. Elle peut éventuellement évoluer vers un tableau d'HTP, mais il n'existe pas de fibrose.

7. TRAITEMENT :

7.1 TRAITEMENT A LA PHASE COMPENSEE :

7.1.1 Symptomatique : règles hygiéno-diététiques. Il repose sur un régime riche et équilibré.

7.1.2 Etiologique :

- Arrêter l'alcool en cas d'intoxication alcoolique
- Arrêter le médicament si la cause est médicamenteuse.
- Eviter d'utiliser les médicaments métabolisés par le foie ou avec une posologie réduite en particulier pour les anticoagulants ou les neurosédatifs.
- Traitement antiviral par l'interféron pégylé ou les analogues nucléosidiques pour la cirrhose secondaire à une hépatite chronique B et l'interféron pégylé associé à la ribavirine pour la cirrhose secondaire à une hépatite chronique C. Ces traitements antiviraux se discutent selon le sujet et en l'absence de décompensation.
- Traitement par corticoïdes et/ou azathioprine en cas de cirrhose due à une hépatite chronique active auto-immune généralement moins efficace que lorsque le patient n'est pas au stade de cirrhose.

7.2 TRAITEMENT DES COMPLICATIONS : (OBJECTIF 10)

7.2.1 Le traitement de l'ascite repose sur :

- le repos
- le régime sans sel (RSS).
- les diurétiques : Le diurétique de choix est la spironolactone qui est associée au furosémide si une action rapide est souhaitée. La dose initiale utilisée est de 100 mg de spironolactone et de 40 mg de furosémide. La perte de poids ne doit pas dépasser 500gr/24H en l'absence d'œdème et 1 kg/j en présence d'œdème. Si la natriurèse est < 20 mmol/24 h, la dose de diurétique doit être augmentée de 100 mg de spironolactone par semaine et de 40 mg de furosémide, avec un maximum de 400 mg de spironolactone et de 160 mg de furosémide.

a. Une ascite de moyenne abondance :

Le traitement repose sur le régime sans sel associé aux diurétiques de type.

Spironolactone qui a l'avantage de lutter contre l'hyperaldostéronisme secondaire. La dose utilisée est de 100 mg/j avec une augmentation progressive de la posologie de 100 mg/semaine jusqu'à un maximum de 400 mg/j. En l'absence de réponse on associe le furosémide à la dose de 40 mg/j avec augmentation progressive de la posologie de 40 mg/semaine jusqu'à un maximum de 160 mg/j

b. Une ascite récidivante

Le traitement repose d'emblée sur l'association de spironolactone et de furosémide.

Le traitement diurétique doit être arrêté en cas d'hyponatrémie sévère inférieure à 120 mmol/l, une insuffisance rénale, une encéphalopathie, une kaliémie inférieure à 3 mmol/l pour le furosémide, ou supérieure à 6 mmol/l pour la spironolactone. Une hyponatrémie sévère inférieure à 110- 115 meq/L doit imposer une restriction hydrique.

c. une ascite de grande abondance.

Une macro ponction est indiquée. Si la macroponction dépasse 5 litres une expansion volémique par de l'albumine est indiqué à raison de 14 g d'albumine à 20% pour 2 litres d'ascite retirés. Pour des ponctions de moins de 5 litres, tous les solutés sont efficaces.

d. une ascite réfractaire.

L'ascite est dite réfractaire si elle ne répond pas à une association de dose maximale de 400 mg/j de spironolactone et de 160 mg/j de furosémide pendant 5 jours. La perte de poids est inférieure à 0,8 kg en 4 jours. Le traitement repose sur les macroponctions avec compensation par de l'albumine. Les TIPS ont été utilisées avec de bons résultats.

La transplantation hépatique peut être indiquée pour des ascites réfractaires.

7.2.2 Traitement de l'ictère : traitement de la cause de l'ictère.

7.2.3 Traitement de l'hémorragie digestive :

7.2.4 Traitement de l'encéphalopathie :

- réanimer le malade pour maintenir l'équilibre hydro-électrique, les fonctions respiratoires et circulatoires.
- traiter la cause déclenchante.
- maintenir un régime nutritionnel équilibré sans restriction protidique
- lutter contre l'hyperammoniémie par l'administration de lactulose (30 à 60 ml/jour pour un objectif de 2 à 3 selles par jour ± rifaximine (1000 à 1200 mg/j en 2 prises)

7.2.5 Syndrome hépato-rénal :

Pour le syndrome hépatorénal type I, le traitement de première ligne repose sur la **terlipressine** (vasoconstricteur splanchnique) **associé à l'administration intraveineuse d'albumine**. Le pronostic du SHR type 1 non traité est très mauvais : la médiane de survie est inférieure à 2 semaines et la probabilité de survie à un mois est de 25 %

7.2.6 Cancer du foie (voir cancer primitif du foie)

- Résection tumorale.
- Transplantation hépatique.
- Alcoolisation
- Radiofréquence.
- Chimioembolisation.

7.3 TRAITEMENT PREVENTIF :

- Lutte contre l'alcoolisme
- Prévention de l'hépatite virale B par la vaccination systématique et l'immunoprophylaxie en cas de contamination accidentelle.
- Utilisation de matériel à usage unique et de mesure de protection pour prévenir les hépatites virales B et C.
- Précaution en cas d'utilisation de médication hépatotoxique.

8. CONCLUSION :

Les cirrhoses sont un **problème de santé publique** dans notre pays. La détection systématique des marqueurs viraux dans les centres de transfusion, et l'usage de matériel à usage unique devraient diminuer le risque de contamination. Mais **la vaccination contre l'hépatite B** reste indispensable et permettra l'éradication dans l'avenir de ce fléau et de ses conséquences qui sont les **cirrhoses et le carcinome hépatocellulaire**.

LES CANCERS PRIMITIFS DU FOIE

Les objectifs éducationnels

1. Préciser les éléments épidémiologiques de l'hépatocarcinome.
2. Décrire les principales causes du CHC.
3. Préciser les aspects macroscopiques du carcinome hépatocellulaire et son mode d'extension
4. Suspecter sur les données anamnestiques et de l'examen clinique une transformation néoplasique d'une cirrhose.
5. Confirmer par les examens para cliniques le diagnostic d'un CHC.
6. Citer les signes échographiques du carcinome hépatocellulaire.
7. Établir une hiérarchie d'exploration morphologique devant la suspicion d'un CHC sur cirrhose.
8. Décrire les aspects cliniques, para cliniques et pronostiques du carcinome fibrolamellaire.
9. Réunir chez un cirrhotique les éléments pronostics d'un CHC.
10. Décrire les principaux moyens de traitement d'un CHC, leurs indications et leurs contre-indications respectives.
11. Établir les éléments et les rythmes de la surveillance en vue de dépister un CHC sur cirrhose.

Connaissances préalables requises

- Éléments de diagnostic de la cirrhose.
- Classification pronostique de la cirrhose.

Activités d'apprentissage

Reconnaître par l'examen clinique un foie de cirrhose.

Reconnaître par l'examen clinique un foie tumoral.

Réunir les signes d'imagerie en faveur d'un CHC.

INTRODUCTION

Les cancers primitifs du foie sont des tumeurs de nature très variée qui se développent à partir des cellules normalement présentes dans le foie. **Ils sont dominés par le carcinome hépatocellulaire (CHC) ou hépatocarcinome** à l'origine duquel la cirrhose et les virus B et C ont un rôle décisif.

Ces cancers bénéficient d'un regain d'intérêt du fait :

- des progrès réalisés dans le domaine de l'épidémiologie
- du développement de la carcinogenèse expérimentale
- des progrès thérapeutiques.

Le traitement radical est conditionné par la précocité du diagnostic, le dépistage est justifié chez les sujets à risque.

CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE

C'est une tumeur maligne développée à partir des hépatocytes adultes. Elle représente le cancer primitif le plus fréquent.

1. ÉPIDÉMIOLOGIE :

1.1. DESCRIPTIVE : (OBJ N° 1)

Quatre notions dominent actuellement l'épidémiologie du CHC (9) :

- l'augmentation de fréquence
- la répartition géographique inégale
- l'atteinte préférentielle du sexe masculin
- l'âge de survenue différent selon la fréquence de la maladie.

a. L'augmentation de fréquence :

Elle est observée aussi bien dans les zones à haute incidence que dans les zones à faible incidence. Le CHC représentait 1% de l'ensemble des cancers il y a trente ans et représente actuellement 4 à 6 % des cancers aux USA.

Il occupe **la septième cause de cancer chez l'homme et la neuvième chez la femme** à l'échelle mondiale.

b. La répartition géographique :

La prévalence du CHC connaît d'importantes variations géographiques ; on distingue trois situations :

- **des zones à forte incidence** comportant l'Afrique noire, l'Asie du Sud-Est et La Chine. L'incidence annuelle dans ces zones est de 30 à 150 pour 100 000 habitants.
- **des zones à incidence moyenne** comportant notamment le bassin méditerranéen où l'incidence annuelle est de 10 à 20 pour 100 000 habitants.
- **des zones à faible incidence** comportant l'Europe et l'Amérique du Nord où l'incidence annuelle est de 2 à 5 pour 100 000 habitants.

c. L'âge :

L'âge de survenue est différent selon la prévalence de la maladie. En effet, l'âge de survenue maximum est de 30 à 40 ans dans les zones à haute incidence et de 55 à 65 ans dans les zones à faible incidence.

Cette différence s'explique par l'âge différent de contamination par le virus B.

d. Le sexe :

La prédominance masculine est universellement constante. Le sex-ratio est de 5 à 20 dans les zones à forte incidence et de 2 à 5 dans les zones à faible incidence.

e. La race :

Il n'y a pas de prédisposition raciale. La répartition géographique inégale est liée à des facteurs d'environnement et non pas à des facteurs génétiques. En effet, la fréquence du CHC est identique aux USA chez les blancs et les noirs.

1.2. CAUSALE : (OBJ N° 2)

a. Cirrhose :

L'étiologie du CHC est dominée par une notion capitale, en effet, **ce cancer survient dans plus de 80 % des cas sur cirrhose, généralement macronodulaire.**

b. Les virus :

- **le virus de l'hépatite virale B** : ce virus est le 2ème virus carcinogène d'après l'OMS.
- **le virus de l'hépatite virale C** : ce virus n'est pas directement carcinogène. Il est actuellement retrouvé dans au moins 30% de CHC sur cirrhose.

c. Les autres causes :

- **Aflatoxine B** : mycotoxine produite par **l'Aspergillus flavus**. Cette moisissure pollue facilement de nombreux produits alimentaires dans les zones chaudes et humides.
Cette toxine est actuellement considérée comme un co-facteur dans la carcinogenèse induite par les virus B et / ou C.
- **L'alcool** : considéré comme cocarcinogène.
- **Autres** :
 - hormones androgènes et oestrogénostatifs : controversée
 - irradiation
 - syndrome de Budd-Chiari par obstruction par une membrane au niveau de la VCI.
 - hémochromatose, le risque est de 30 %. Le fer étant un co-carcinogène

2. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

2.1 MACROSCOPIE (OBJ N° 3),

il existe trois formes macroscopiques de CHC selon NAKASHIMA : la forme expansive, la forme invasive et la forme multifocale.

a. La forme expansive : réalise une tumeur à limites nettes.

b. La forme invasive ou massive : sans limite nette entre la tumeur et le foie non tumoral. La tumeur envahit les vaisseaux et le tissu hépatique non tumoral.

c. La forme multifocale : diffuse, caractérisée par la présence de nombreuses petites tumeurs réparties dans tout le foie.

2.2. VASCULARISATION :

Elle est principalement, voire **exclusivement artérielle**. Ceci explique la fréquence des hémorragies intra-tumorales ou intra-péritonéales et la fréquence des fistules artério-veineuses du fait des phénomènes de nécrose.

2.3. EXTENSION (OBJ N° 3) :

a. Extension intra-hépatique : trois modes d'extension intra-hépatique sont décrits :

- dans 60 % des cas, l'extension se fait vers la veine porte entraînant la dissémination de la tumeur dans le foie, constituant de véritables métastases dites **tumeurs filles**.
- dans 20 % des cas, l'extension se fait vers **les veines sus-hépatiques et la veine cave inférieure**.
- dans 3 % des cas, l'extension se fait vers **les voies biliaires** et le cholédoque.

b. Extension régionale (obj N° 3) : l'extension régionale se fait par contiguïté vers le diaphragme, le péritoine, le péricarde, la plèvre et vers les ganglions du hile hépatique.

c. Les métastases à distance : vers l'os, les poumons, cerveau....

Sont classiquement **tardives et rares**.

2.4. MICROSCOPIE :

La structure est le plus souvent trabéculaire reproduisant plus ou moins la structure normale hépatique. Parfois, la structure tumorale est tubulaire ou acineuse voire sans structure organisée et formée de nappes de cellules malignes.

Le degré de la différenciation cellulaire est variable, parfois anaplasique, parfois proche de l'hépatocyte normal. La différenciation cellulaire est un élément pronostique important

Actuellement, des marqueurs immuno-histologiques sont validés; en particulier CD34, CK7, Glypican3, HSP70 et Glutamine synthétase. Ces marqueurs sont nécessaires au diagnostic positif histologique.

3. LE DIAGNOSTIC POSITIF :

3.1. LES SIGNES CLINIQUES (OBJ N° 4) : forme type : CHC développé sur cirrhose.

Cette éventualité représente 80 à 90 % des cas. Schématiquement, plusieurs situations peuvent se rencontrer.

a. Assez souvent en Europe, la cirrhose domine le tableau clinique. Le CHC est alors découvert soit :

- **sur l'explant hépatique ou à l'autopsie** (le malade décédé d'une complication de la cirrhose.)
- **devant des signes intriqués de CHC et de cirrhose, mais discernable**

Certains sont décisifs, mais rares :

- Hémopéritoine aigu pathognomonique lorsqu'il survient chez un cirrhotique, il se révèle par une douleur abdominale aiguë associée à des signes d'hémorragie interne.
- Métastases extra-hépatiques.
- Signes biologiques paranéoplasiques.
- Développement rapide d'une thrombose soit des veines sus-hépatiques entraînant un syndrome de Budd-Chiari, soit des veines portes.

D'autres sont moins formels, mais gardent une bonne valeur diagnostique :

- Douleur de l'hypocondre droit.
- Augmentation rapide du volume du foie dont un ou plusieurs nodules deviennent pierreux et douloureux.

- Fièvre persistante.
- Une altération rapide et inexpliquée de l'état général.
- Un ictère cholestatique ne s'intégrant pas dans un contexte de décompensation de la cirrhose ni dans le contexte d'une lithiase surajoutée.

b. Au cours de la surveillance par échographie d'un cirrhotique connu, cette éventualité est de plus en plus fréquente depuis le dépistage systématique.

c. Fréquemment en Afrique Noire et dans les zones de haute endémicité, la sémiologie du CHC domine celle de la cirrhose : c'est la forme dite **tumorale**.

- l'affection débute rapidement par : amaigrissement important, fièvre, altération profonde de l'état général et hépatalgie.
- l'examen décèle :
 - un gros foie, irrégulier, bosselé, d'une dureté pierreuse, peu mobile à la respiration et douloureux au palper.
 - un souffle systolique dans 1/3 des cas.
- le diagnostic est cliniquement évident :
 - le foie continue à croître.
 - l'évolution est rapidement fatale avec cachexie, ictère cholestatique, ascite, hémorragie digestive et souvent coma hépatique.

3.2. LA BIOLOGIE (OBJ N° 5) :

a. Les signes biologiques non spécifiques :

- anémie microcytaire
- hyperleucocytose
- une vitesse de sédimentation accélérée
- alpha2 globuline augmentée
- cholestase anictérique

b. Le syndrome para néoplasique :

- **polyglobulie**
- **hypoglycémie**
- **hypercalcémie** en dehors de métastases osseuses
- **hypercholestérolémie** malgré l'insuffisance hépatique

c. Les marqueurs biologiques tumoraux : l'alpha fœto-protéine : ++ est le marqueur le plus utilisé. Un taux supérieur à 400 ng/mL est fortement évocateur, ainsi qu'une augmentation de ce taux entre deux examens successifs rapprochés. Il faut cependant noter :

- l'absence de corrélation entre la taille de la tumeur et le taux d'alpha fœto-protéine.
- et que ce taux est plus élevé dans les cirrhoses virales et en cas de tumeurs différenciées.

d. Eléments en faveur d'une étiologie de la cirrhose : bilan virologique, immunologique, etc.

3.3 LES EXPLORATIONS MORPHOLOGIQUES :

a. L'IMAGERIE :

a.1. L'échographie : (obj N° 6)

- **Conventionnelle** : est l'examen essentiel du diagnostic. Il doit être fait de première intention devant toute suspicion de CHC. Sa sensibilité dépend de la taille de la tumeur, elle est de 84 à 95 % pour les tumeurs de plus de 5 cm et de 45 à 81% pour les petites tumeurs. Sa spécificité est de 86 à 98 %.

L'aspect échographique du CHC dépend de la taille de la tumeur :

- La tumeur de plus de 3 cm est **hyperéchogène hétérogène, en mosaïque**
- Le petit CHC de moins de 2 cm est classiquement **hypoéchogène et homogène**, rarement hyperéchogène (graisse)
- Une capsule périphérique peut parfois se voir : elle est hypoéchogène avec des cônes d'ombres et un renforcement postérieur.

L'échographie doit rechercher systématiquement un envahissement vasculaire veineux qui se traduit par une thrombose ou un bourgeon endoluminal. L'envahissement des veines portes est **fortement évocateur de CHC**.

L'échographie permet au besoin de réaliser **une biopsie hépatique échoguidée**.

- **L'échographie doppler-couleur** : est un examen non invasif qui peut détecter les tumeurs hyper vascularisées ainsi que les thromboses portes ou sus-hépatiques par envahissement.
- **L'échographie avec produit de contraste par voie intraveineuse ou intra artérielle** : elle permet la détection **des tumeurs de moins de 1 cm** et la visualisation **des tumeurs hypo vasculaires ou iso échogènes**. Elle permet d'explorer en temps réel, **la cinétique vasculaire** de la tumeur avec les différents temps artériel et portal. Le rendement diagnostique

est proche des explorations dynamiques par scanner et IRM. **Des faux positifs** se voient malheureusement dans 1,5 % des cas.

a.2. Tomodensitométrie : constitue **un élément essentiel de diagnostic non invasif du CHC**. Néanmoins, cet examen nécessite :

- **Le respect des recommandations techniques** de réalisation de cet examen avec injection de produit de contraste et acquisition en quatre phases.
- Ainsi que **la certitude du diagnostic de la cirrhose**.

Sa sensibilité est de 70 à 97 % des cas.

– Avant injection de produit de contraste : elle montre le plus souvent une tumeur hypo dense homogène rarement iso ou hyper dense. Les tumeurs de plus de 3 cm sont hétérogènes

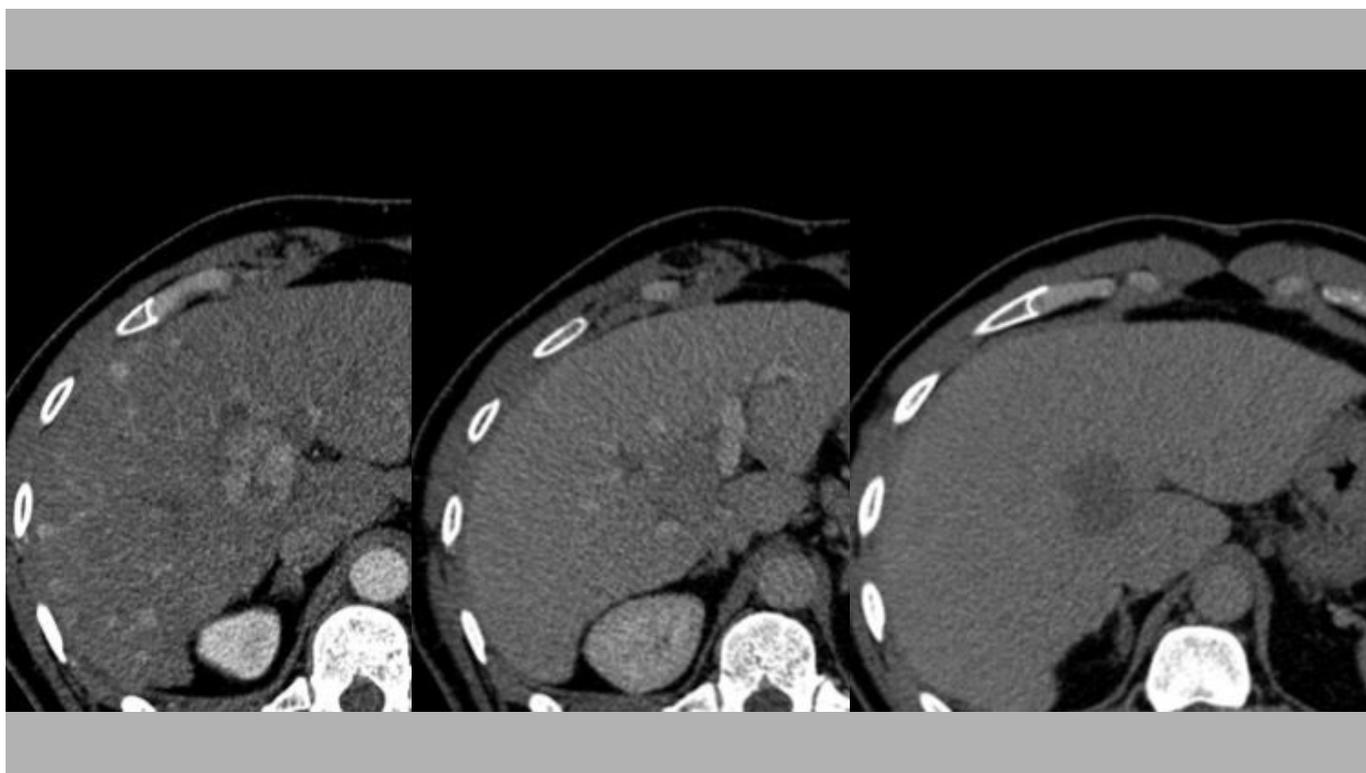
– Après injection de produit de contraste :

A la phase artérielle : une **hyperdensité homogène, fugace, intense**, se voit dans 3/4 des cas. Cette hyper vascularisation peut être hétérogène dite en mosaïque surtout pour les T > 5 cm.

A la phase portale : la tumeur est **hypo ou isodense**. La présence d'un anneau hyperdense périphérique correspond à la capsule.

A la phase d'équilibre : la tumeur devient isodense.

La prise de contraste précoce, homogène et diffuse à la phase artérielle traduit l'hypervascularisation ou wash-in ; sa disparition rapide au temps portal dit lavage précoce ou wash-out. Ces deux signes constituent les critères diagnostiques non invasifs du CHC.



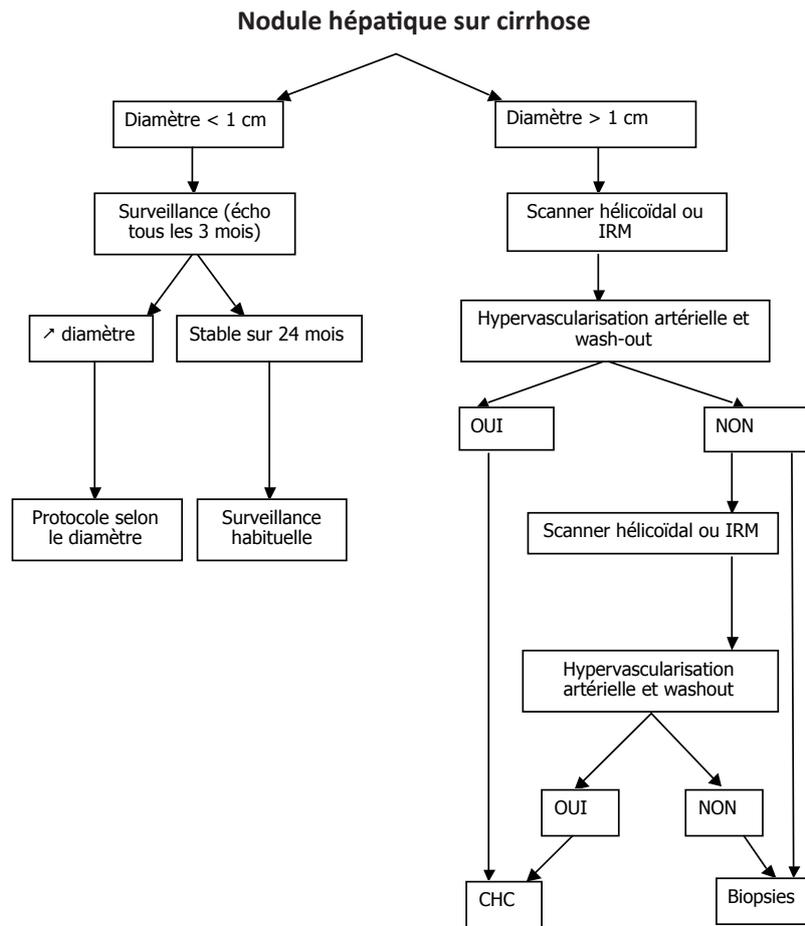
a.3. Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

- La tumeur mère et les tumeurs filles éventuelles se traduisent par **un hyposignal T1 et un hypersignal T2**. La cinétique vasculaire après injection du produit de contraste ressemble à la cinétique vasculaire au cours du scanner avec : hypervascularisation au temps artériel et lavage précoce au temps portal tardif.

b. LA PONCTION BIOPSIE DU FOIE :

elle est controversée vu le risque de dissémination par ce geste invasif (1 à 2 %). Elle est indiquée dans le petit CHC **sans comportement vasculaire typique**. Actuellement, l'indication doit être discutée **en fonction de la stratégie thérapeutique** d'autant plus que l'histologie, en particulier la différenciation, a une valeur pronostique et surtout dans les indications de la chimiothérapie.

3.4. ALGORITHME DECISIONNEL :



4. FORMES CLINIQUES :

4.1. CHC SUR FOIE NON CIRRHOTIQUE : représente 10 à 20 % des cas. Le foie est souvent fibreux ou siège d'une hépatopathie chronique. L'hépatocarcinome n'a plus la quasi exclusivité. Le tableau clinique correspond le plus souvent à la forme tumorale prenant le masque d'une suppuration intra hépatique avec un début brutal, une fièvre élevée, une hyperleucocytose et une douleur à la palpation et à l'ébranlement de l'HCD et un épanchement pleural. Parfois, quand l'évolution du processus tumoral est lente, le tableau est moins bruyant.

a. CHC sur foie sain,

- **Cancer fibrolamellaire** (obj N° 8) : tumeur rare, 500 fois moins fréquente que le CHC. Elle représente moins de 10 % des cancers primitifs du foie. Elle touche l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Elle représente 50 % de cancer du foie chez le jeune.

La tumeur est bien circonscrite, il n'y a pas de cirrhose associée et siège le plus souvent à gauche.

Cliniquement, la tumeur se traduit par une douleur de l'HCD et une masse de l'HCD. L'état général est conservé contrastant avec l'importance de la masse palpée.

La biologie est normale avec un taux d'alpha fœto protéine normal.

Le pronostic est moins sévère que CHC avec une évolution spontanée pendant des mois voire des années.

Le traitement est chirurgical avec une résécabilité dans 60 % des cas. La survie moyenne est de 34 mois et la survie à 5 ans est de 60.

- Dégénérescence d'un adénome

4.2. LE PETIT CHC : est défini par un CHC dont le diamètre est inférieur à 3 cm, sans envahissement vasculaire.

5. PRONOSTIC :

Contrairement aux autres tumeurs solides, **il n'y a pas de classification pronostique consensuelle** pour le CHC. Plusieurs classifications sont proposées dans un but pronostique et de prise en charge :

La classification d'OKUDA, la classification Américaine, la classification de Barcelone (BCLC : Barcelona-clinic liver cancer) et la classification Italienne (CLIP : The cancer of the Liver Italian Program scoring system)

5.1. CLASSIFICATION D'OKUDA

STADE	NOMBRE DE FACTEURS	SURVIE
I	0	8 mois
II	1 à 2	2 mois
III	3 à 4	0,7 mois

5.2. CLASSIFICATION DE BARCELONE (BCLC)

Stade	PS	Stade de la tumeur	OKUDA	HTP	BILIRUBINE	CHILD-PUGH
A						
A1	0	Unique	I	Non	Normale	
A2	0	Unique	I	Oui	Normale	A - B
A3	0	Unique	I	Oui	Augmentée	
A4	0	3 <3 cm	I - II			
B	0	>5 cm multinodulaire	I - II			A - B
C	1 - 2	Invasion vasculaire et/ou métastase	I - II			A - B
D	3 - 4	N'importe quel stade	III			C

PST : performance status.

6. TRAITEMENT :

6.1. LE BILAN THERAPEUTIQUE : doit apprécier :

a. La cirrhose et la fonction du foie restant : selon la classification de CHILD et PUGH des cirrhoses. Cette classification permet d'apprécier la fonction hépatique.

Actuellement, la fonction est mieux appréciée par la clearance du vert d'indocyanine à la 15^{ème} minute.

b. La tumeur : sa taille, le nombre de tumeur, l'existence ou non d'envahissement vasculaire, l'extension régionale et à distance.

L'imagerie permet actuellement aussi de mesurer le volume du foie non tumoral.

c. Le malade : son état général (OMS), l'existence des tares associées d'insuffisance multi-viscérale.

6.2. LES MOYENS :

On distingue deux types de traitement, un traitement dit palliatif dont l'objectif est essentiellement la régression des symptômes et un traitement curatif visant la « guérison ».

a. Traitement curatif

a.1. La chirurgie :

- L'exérèse partielle se heurte à deux difficultés :
 - préserver un parenchyme suffisant pour éviter une insuffisance hépatique post-opératoire tout en respectant le principe de la chirurgie curatrice celui d'enlever la totalité de la tumeur.
 - la détection de l'ensemble de nodule cancéreux en pré ou en per opératoire.

- La transplantation hépatique permettant le traitement de la tumeur et de la cirrhose, et constitue le traitement « idéal », mais elle se heurte à la pénurie d'organe. Elle doit s'inscrire dans une stratégie globale. Un traitement d'attente par chimioembolisation ou par résection ou destruction percutanée « 1er traitement curatif » entraînant un down-staging ramenant des tumeurs au-delà des critères habituels de transplantation dans les critères de transplantation. L'inscription et le maintien sur la liste de transplantation dans certains pays sur le score d'alphafoetoprotéine réévalué tous les 3 mois.

a.2. Les traitements percutanés : leur but est la destruction et la nécrose de la tumeur :

- **alcoolisation** : l'injection d'alcool absolu se fait sous guidage échographique ou scannographique
- **radiofréquence**.

b. Traitement palliatif

b.1. La chimioembolisation :

- **Embolisation artérielle** : l'embolisation a pour but la suppression de l'apport artériel et la nécrose de la tumeur.
- **Chimio-embolisation lipiodolée** : le lipiodol sert de vecteur de la chimiothérapie et permet un ciblage du traitement. En effet, le lipiodol est capté spécifiquement par les cellules cancéreuses.

b.2. La chimiothérapie par voie générale : les plus efficaces actuellement sont les antiangiogéniques : le SORAFENIB.

c- Les méthodes en développement :

- La Radiochirurgie ou radiothérapie stéréotaxique (6 à 20 Gy/séance)
- Radiothérapie conformationnelle focalisée à haute dose (≤ 5 Gy/séance)
- Chimioembolisation artérielle hypersélective
- Radioembolisation
- Nouvelles modalités de destruction percutanée (radiofréquence multipolaire, micro-ondes de seconde génération, électroporation irréversible).

6.3. INDICATIONS :

a. Résection chirurgicale :

- nodule unique < 3 cm de diamètre
- absence de thrombose porte
- stade A de CHILD, pas d'ictère
- absence de varices œsophagiennes

b. Transplantation hépatique :

- repose sur les critères de Milan : tumeur unique < 5 cm ou tumeur multiple (< 3) dont la plus grande est < 3 cm de diamètre.
- child A – B – C
- absence de thrombose porte
- absence de métastase

c. Alcoolisation/Radiofréquence :

- cirrhose stade A
- diamètre de la tumeur inférieur à 5 cm
- tumeur unique ou multiple < 3
- absence de thrombose porte

d. Chimio-embolisation :

- tumeur non opérable ou en pré-opératoire pour réduire la masse tumorale
- cirrhose stade A
- absence de thrombose porte, d'insuffisance rénale et d'anastomose porto-cave.

e. Chimiothérapie par voie générale :

- Child A
- tumeur avancée (grosse tumeur, envahissement régional)

6.4. RESULTATS :

a. Chirurgie :

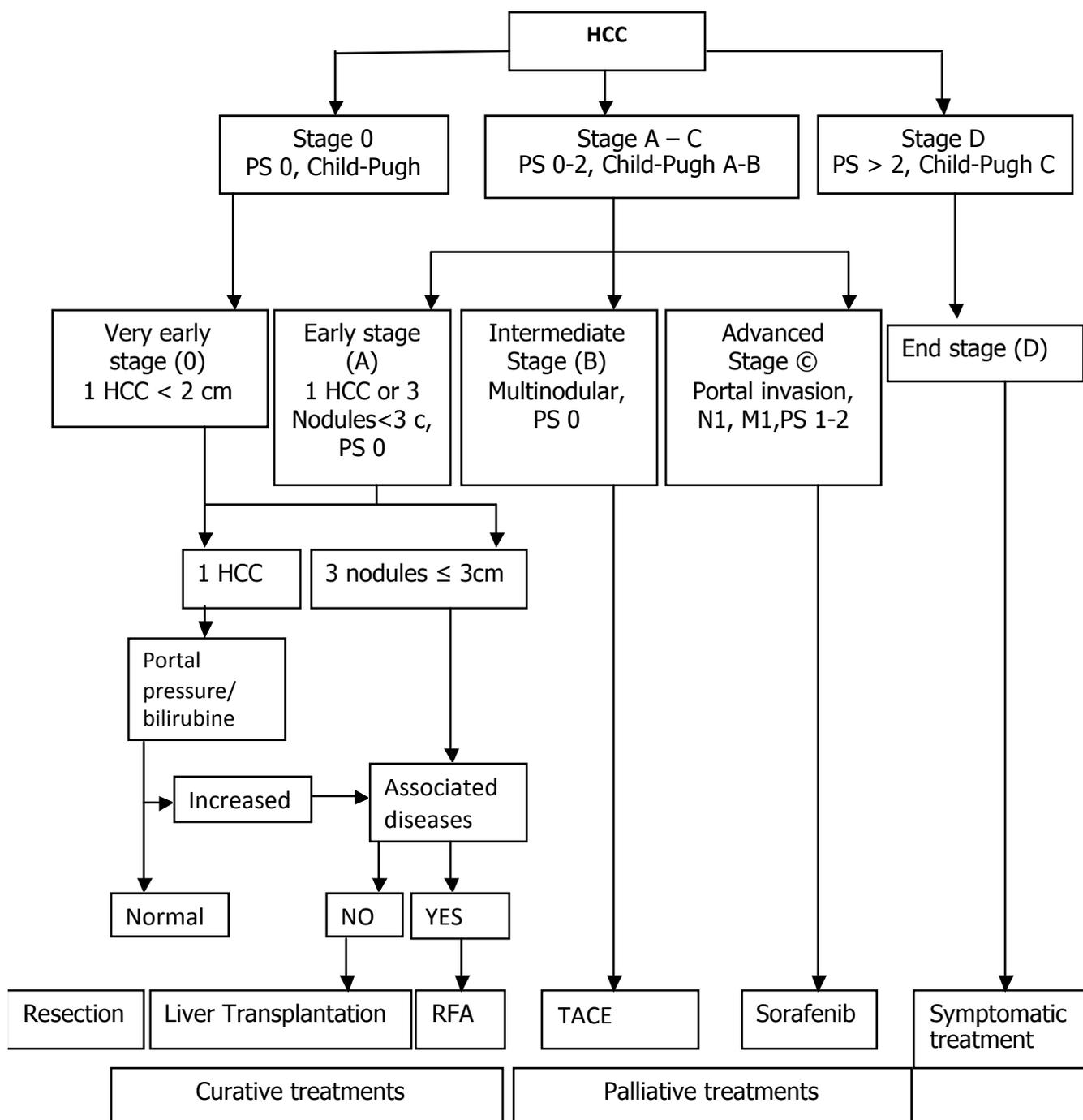
- d'exérèse partielle : la résécabilité est de 9 à 20 % en Occident et de 30 à 60 % en Asie.
- à court terme, deux problèmes peuvent survenir :

- l'insuffisance hépatique même après une résection segmentaire sur cirrhose.
- L'hémorragie per-opératoire
- à long terme, le problème majeur est la récurrence. Il peut s'agir d'une récurrence vraie du nodule enlevé ou d'un cancer de novo sur un autre nodule de régénération.
- la mortalité est en moyenne de 12 %.
- la survie à 1 an est de 70 % et la survie à 5 ans est de 30 %.

b. La chimio-embolisation lipiodolée : la survie à un an est de 80 %, elle est de 40 % à deux ans.

c. L'alcoolisation : les résultats sont satisfaisants avec une survie à un an à 90 % et à trois ans à 70 %.

6.5. ARBRE DECISIONNEL THERAPEUTIQUE :



7. DEPISTAGE :

Le pronostic du CHC symptomatique est mauvais et son traitement reste décevant. L'avenir semble être le dépistage du CHC asymptomatique chez les sujets à risque à savoir l'homme porteur d'une hépatopathie chronique de la quarantaine. Ce dépistage est fait par **une échographie deux fois par an**.

AUTRES CANCERS PRIMITIFS DU FOIE

1. HEPATOBLASTOME : cette tumeur affecte exclusivement l'enfant de moins de trois ans. Elle touche surtout le garçon (une fille pour deux à trois garçons). Le foie non tumoral est généralement non cirrhotique. Cliniquement, le diagnostic est posé devant une augmentation du volume de l'abdomen, un amaigrissement, des vomissements et un gros foie tumoral. La tumeur est souvent calcifiée à l'échographie.

Le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale qui est possible dans 3/4 des cas avec une guérison dans 30 % des cas. Les récurrences sont possibles surtout les trois premières années après exérèse.

2. CARCINOME CHOLANGIOCELLULAIRE : cette tumeur se développe à partir des cellules épithéliales des voies biliaires. Elle atteint le sujet âgé de 50 à 70 ans avec une prédominance masculine (une femme pour deux hommes). Sur le plan physiopathologique, on a incriminé la lithiase intra hépatique, ainsi qu'un parasite, le chonorchis sineusis, en Asie du Sud Est.

Cliniquement, la tumeur se révèle par une douleur de l'hypocondre droit et une masse hépatique. La biologie montre souvent un syndrome de cholestase, l'alpha fœto-protéine est normale.

L'imagerie n'est pas spécifique.

Le traitement de choix reste la chirurgie d'exérèse.

3. CYSTADENO CARCINOME : cette tumeur se développe toujours sur un cystadénome mucineux qui est une tumeur bénigne kystique le plus souvent unique et multiloculaire.

L'échographie montre des formations papillaires volumineuses intra-kystiques.

Le traitement reste l'exérèse chirurgicale.

4. LES TUMEURS MESENCHYMATEUSES MALIGNES : sont des tumeurs très rares.

4.1. L'angiosarcome : cette tumeur se développe à partir des cellules endothéliales bordant les sinusoides hépatiques. Elle touche souvent les sujets âgés entre 50 et 70 ans.

Dans 1/3 cas, un facteur toxique est retrouvé : arsenic, chlorure de vinyl, androgène, strogène, irradiation.

La biopsie transcutanée est dangereuse, elle doit être faite chirurgicalement ou par voie transjugulaire.

4.2. Autres Sarcomes : fibrosarcome, leiomyosarcome, rhabdomyosarcome, sarcome embryonnaire Ces tumeurs restent de découverte histologique.

TESTS D'AUTO-ÉVALUATION

QCM : Parmi les propositions suivantes, citer celle(s) qui pourrait (aient) être responsable(s) d'un CHC :

A - virus A

C - alfatoxine β 1

E - virus C

B - virus B

D - androgène

CAS CLINIQUE N° 1 :

M. A.B., âgé de 60 ans, consulte pour une asthénie et une anorexie évoluant depuis 3 mois.

A l'examen physique, on constate des angiomes stellaires. Il n'y a ni ictère ni OMI ni ascite.

L'examen cardio-vasculaire est normal.

Le foie est à bord inférieur ferme et tranchant et à surface irrégulière. Une splénomégalie.

La biologie : Cholestase sans cytolyse

Un TP à 70 % et un AgHBs (+)

L'iono sanguin et urinaire sont normaux.

La fibroscopie est normale.

1) Quel est votre diagnostic ?

2) Programmer une surveillance en vue de détecter un CHC et indiquer

a. la périodicité b. les moyens

3) L'imagerie médicale a montré lors de la surveillance un nodule hypoéchogène de 3 cm de diamètre du lobe gauche.

Pas d'encéphalopathie ni insuffisance rénale.

La biologie à la même période montre : Taux d'albumine : 37 g/l

Bilirubine Nle

- Quel est votre diagnostic ?
- Argumenter la résection chirurgicale
- Est-ce qu'il y a d'autres possibilités thérapeutiques dans ce cas ? Lesquels ?

CAS CLINIQUE N° 2 :

M. M.A., âgé de 54 ans est suivi depuis 2 ans pour cirrhose. Dans ces antécédents, on note une anastomose porto cave non calibrée pour hémorragie digestive récidivante par rupture de varices œsophagiennes.

L'échographie montre un nodule hypo échogène du segment IV de 6 cm de diamètre.

L'alpha foeto-protéine est à 600 ng/mL.

Un hépato carcinome est fortement suspecté.

1) Quel est le bilan préthérapeutique à faire ?

2) Citer une contre indication, dans ce cas, à la chimioembolisation

RÉPONSE

QCM1 : B-C-D

Cas clinique 1 :

1. Cirrhose post-hépatitique B.

2. Echographie abdominale : 2 fois/an.

3. CHC stade A de Child. Nodule unique. Pas

d'envahissement porte. Pas de varices œsophagiennes.

Transplantation hépatique, méthodes percutanées

Cas clinique 2 :

1. recherche de tumeurs filles par TDM ou IRM,

recherche de défaillance viscérale, recherche de

métastase pulmonaire, osseuse, etc.

Classification de l'insuffisance hépatique selon Child-

Pugh

2. anastomose porto-cave

CONDUITE A TENIR DEVANT UN ICTERE

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage l'étudiant doit être capable de :

- 1- Définir un ictère
- 2- Décrire les mécanismes des ictères
- 3- Distinguer par les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et de la biologie un ictère à bilirubine conjuguée d'un ictère à bilirubine non conjuguée
- 4- Établir une stratégie diagnostique face à un ictère à bilirubine conjuguée
- 5- Établir une stratégie diagnostique face à un ictère à bilirubine non conjuguée
- 6- Préciser les principales étiologies des ictères à bilirubine conjuguée
- 7- Préciser les principales étiologies des ictères à bilirubine non conjuguée

Prérequis

Métabolisme de la bilirubine : notions d'anatomie, d'histologie et de physiologie hépatique : JP Benhamou, S. Erlinger. Maladies du foie et des voies biliaires ed Médecine-Sciences-Flammarion 2000 ; 6-12.

Activités d'apprentissage

Lecture : ictère à bilirubine conjuguée. R. Modigliani dans Hépatogastro-entérologie éditions. Ellipses 2001 : 151-65.

INTRODUCTION

L'ictère est un motif fréquent de consultation. Le diagnostic positif de l'ictère est souvent facile ; cependant, il faut savoir rattacher l'ictère à sa cause ; certaines de ces étiologies constituent une urgence médico-chirurgicale.

1- DÉFINITION : (OBJECTIF N° 1)

L'ictère est la teinte jaune des téguments et des muqueuses due à une augmentation du taux de bilirubine plasmatique.

2-MECANISMES DES ICTERES : (OBJECTIF N° 2)

2.1- HYPER HEMOLYSE ET DYSERYTHROPOÏESE

Il s'agit d'une destruction exagérée des globules rouges circulants (hyper hémolyse) ou des érythrocytes médullaires (dysérythropoïèse) entraînant la production en excès de la bilirubine libre. La bilirubine libre est insoluble dans l'eau et ne peut être éliminée dans les urines. La coloration des urines est normale dans ce type d'ictère ; alors que l'urobiline urinaire et la stercobiline fécale sont augmentées. Cette dernière est responsable d'une hypercoloration des selles.

2.2- DEFAUT DE CONJUGAISON DE LA BILIRUBINE

Il s'agit d'un déficit en glucuronyl transférase responsable d'une augmentation de la bilirubine libre sans augmentation de l'urobiline urinaire ni de la stercobiline fécale (urines et selles normocolorées).

2.3- CHOLESTASE

La cholestase est définie par un ensemble de manifestations liées à la diminution ou à l'arrêt de la sécrétion biliaire. La cholestase peut être due, soit à l'obstruction des voies biliaires, soit à l'arrêt ou à la diminution de la production de la bile par les hépatocytes.

Au cours des ictères cholestatiques, on assiste à une augmentation de la bilirubine conjuguée et à une diminution de la stercobiline fécale. La bilirubine conjuguée est soluble dans l'eau, s'élimine dans les urines normalement à l'état de traces. En cas d'ictère à bilirubine conjuguée, l'excrétion urinaire de cette bilirubine est augmentée conférant aux urines une teinte foncée. La diminution de la stercobiline est responsable de la décoloration des selles.

2.4- MECANISME DE L'ICTERE A BILIRUBINE CONJUGUEE NON CHOLESTATIQUE

L'excrétion de la bilirubine conjuguée dans les canalicules biliaires se fait grâce à un transporteur actif : le cMOAT. Ce transporteur assure également l'excrétion du glutathion, des colorants, telle que la bromosulfanaphtaléine (BSP), mais n'intervient pas dans l'excrétion des acides biliaires.

Le déficit en ce transporteur (syndrome de Dubin-Johnson) entraîne une augmentation de la bilirubine conjuguée et une perturbation de l'excrétion de la BSP sans augmentation des acides biliaires.

3- DIAGNOSTIC POSITIF

3.1- CLINIQUE

L'ictère se traduit par une coloration jaune, plus ou moins foncée, des téguments et des muqueuses. L'ictère peut être modéré se traduisant par une coloration jaune safran des muqueuses d'où l'intérêt d'un examen à jour frisant des conjonctives. Ailleurs, il peut être foncé, se traduisant par une coloration jaune verdâtre.

3.2- BIOLOGIE

A la biologie, l'ictère se traduit par une élévation de la bilirubine sérique.

4- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

4. 1 CONDUITE DU DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Le diagnostic étiologique de l'ictère doit s'effectuer en plusieurs étapes successives. La 1ère étape consiste à reconnaître un ictère à bilirubine conjuguée d'un ictère à bilirubine non conjuguée. Les étapes suivantes consistent à préciser la cause de l'ictère à bilirubine non conjuguée (hémolytique ou constitutionnel) et en cas d'ictère à bilirubine conjuguée, préciser si cet ictère est cholestatique ou non cholestatique (constitutionnel), la nature de cette cholestase (intra ou extrahépatique) et la cause de cette cholestase.

a-Reconnaître un ictère à bilirubine libre d'un ictère à bilirubine conjuguée : (Objectif n° 3)

Cliniquement; l'ictère à bilirubine libre se traduit par un ictère avec des urines claires et des selles normo (ou hyper) colorés. Le prurit est absent au cours de cet ictère. L'ictère à bilirubine conjuguée se traduit par un ictère avec des urines foncées mousseuses et des selles décolorées. Le prurit peut être présent. D'où l'intérêt de préciser les caractères des selles et des urines devant tout ictère.

Sur le plan biologique, l'ictère à bilirubine libre se traduit par une élévation isolée de la fraction libre de la bilirubine. L'ictère à bilirubine conjuguée se traduit par une élévation de la bilirubine conjuguée qui peut s'accompagner d'une élévation de la bilirubine libre, mais cette élévation est minime par rapport à celle de la bilirubine conjuguée. Il faut donc proscrire la demande de la bilirubine totale isolée et demander toujours un dosage des deux fractions de la bilirubine.

b-Orientations diagnostiques devant un ictère à bilirubine non conjuguée : (Objectif n° 5)

Les deux causes principales de l'ictère à bilirubine non conjuguée sont l'hyperhémolyse et le déficit en glucuronyl transférase.

Dans le 1^{er} cas, la NFS montre une anémie avec une augmentation des réticulocytes auxquels s'associe une augmentation du fer sérique.

Le bilan hématologique (l'étude morphologique des GR, test de Coombs, électrophorèse de l'hémoglobine...) permettra de préciser la cause de cette hémolyse.

Dans le second cas, la NFS est normale, l'urobiline urinaire est diminuée. Des tests plus spécifiques (épreuve de jeûne, test au phénobarbital) peuvent être demandés.

c- Orientations diagnostiques devant un ictère à bilirubine conjuguée : (Objectif n° 4)

L'ictère à bilirubine conjuguée est dû généralement à une cholestase ; les ictères à bilirubine conjuguée non cholestatiques (syndrome de Dubin Johnson) sont exceptionnels.

Devant un ictère cholestatique, il faut répondre à deux questions :

- L'ictère est-il dû à un obstacle sur les voies biliaires extra-hépatiques (cholestase extra-hépatique) ou à une maladie intra-hépatique (cholestase intrahépatique) ?
- Quelle est la nature de l'obstacle ou de la maladie causale ?

Dans plus de 80% des cas, le diagnostic étiologique des ictères peut être posé, ou fortement évoqué sur l'interrogatoire, l'examen physique et les examens biologiques usuels (dosage de l'activité sérique des phosphatases alcalines, de la gamma-glutamyltranspeptidase et des aminotransférases, taux de prothrombine et l'électrophorèse des protéines) qu'il s'agira ensuite de confirmer avec des examens appropriés (tableau 1,2, 3).

• **L'interrogatoire** doit préciser :

- Terrain : âge, sexe, éthylogisme, toxicomanie, profession exposée...
- Antécédents : douleurs biliaires, cholécystectomie, transfusion sanguine, cancer...
- Mode d'installation de l'ictère : brutal ou progressif ; évoluant d'un seul tenant ou à rechutes
- Signes et circonstances accompagnant l'ictère :
 - * Ictère précédé par un épisode pseudogrippal.
 - * Altération de l'état général
 - * Douleurs biliaires et fièvre précédant l'ictère.
 - * Syndrome infectieux
 - * Post opératoire
 - * Grossesse

• **L'examen clinique**

Il doit être complet ; il recherchera notamment la présence de :

- Hépatomégalie : dont-il précisera les caractères :
- Dure à bord inférieur tranchant, indolore (évoquant une cirrhose)
- Dure nodulaire et douloureuse (évoquant un cancer du foie)
 - Splénomégalie
 - Circulation veineuse collatérale
 - Signes d'insuffisance hépatocellulaire (angiome stellaire, érythrose palmaire, etc...)
 - Grosse vésicule (évoquant un obstacle néoplasique au-dessous de l'abouchement du canal cystique)
 - Méléna
 - Tumeur rectale, une masse abdominale.

• **Examens complémentaires**

- Biologie sanguine comportant :
 - * Numération formule sanguine
 - * Biologie hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, g glutamyl-transpeptidases, bilirubine, TP)

Après cette étape clinico-biologique, l'échographie abdominale est l'examen à demander de 1^{ère} intention. L'échographie peut montrer :

- Une dilatation des voies biliaires intrahépatiques (algorithme 1)

La présence d'une dilatation des voies biliaires intrahépatiques témoigne d'une cholestase extra-hépatique. La cause de cette cholestase peut être apportée par l'échographie abdominale. Dans le cas contraire, des examens plus spécifiques dans l'étude des voies biliaires seront demandés : dilatation isolée des voies biliaires intrahépatiques évoque un obstacle hilaire. La nature de cet obstacle sera précisée par bili-IRM. La dilatation des voies biliaires intra et extra-hépatiques évoque un obstacle bas ; la nature de cet obstacle sera précisée par une échoendoscopie. La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) peut être demandée en première intention à visée thérapeutique lorsqu'une sphinctérotomie ou la mise d'une prothèse est envisagée.

- Absence de dilatation des voies biliaires

L'absence de dilatation des voies biliaires n'élimine pas formellement une cholestase extra-hépatique. En cas de doute, une échoendoscopie ou une bili-IRM permettent d'affirmer ou d'infirmer avec une bonne sensibilité et spécificité, une cholestase extra-hépatique.

Lorsque le contexte clinico-biologique n'est pas évocateur d'un obstacle biliaire, le diagnostic de cholestase intrahépatique évoqué, sera confirmé en fonction du contexte par :

- Sérologie virale (Ag HBs, Ac anti-HBc, IgM anti-VHA, Ac anti-VHC, Ac anti-VHE).
- Arrêt des médicaments ou d'une nutrition parentérale.
- Recherche des anticorps anti-organites (antimitochondries, antimuscle lisse, antinucléaire, anti-LKM).
- Dosage pondéral des immunoglobulines.
- Ferritinémie.
- Dosage de l'alpha 1 antitrypsine.
- Ceruloplasmine, cuprémie, cuprurie.
- Hémoculture, radiographie pulmonaire, ECBU (si contexte septique).
- Ponction biopsie du foie (PBF).

4.2- ETIOLOGIES

a-Ictères à bilirubine non conjuguée : (Objectif n° 7)

anémies hémolytiques

Elles se manifestent par un syndrome anémique associé à un ictère et souvent à une splénomégalie. Le diagnostic positif repose sur la notion d'anémie associée à une hyper-réticulocytose à plus de 150.000/mm³ (caractère régénératif). Il s'y associe à une hyperbilirubinémie (bilirubine non conjuguée) et la chute du taux d'haptoglobine (dus à l'hyperdestruction des globules rouges).

Les causes de ces anémies sont multiples, on distingue :

- Les anémies hémolytiques intracorporelles
 - Déficit enzymatique en G6PD
 - Anomalies de l'Hb telle que la drépanocytose.
 - Anomalies de membrane : maladie de Minkowski chauffard.
- Les anémies hémolytiques extracorporelles
 - Hémolyse immuno-allergique
 - Hémolyse mécanique
 - Septicémies.

a.2- Ictères constitutionnels

• **Maladie de Gilbert**

La maladie de Gilbert est due à une diminution de l'activité de la bilirubine uridine glucuronyl transférase 1 hépatique (β -UGT1); c'est une maladie héréditaire, elle représente la cause la plus fréquente des hyperbilirubinémies constitutionnelles.

La diminution de l'activité de la β -UGT1 serait liée à une mutation qui porte sur la région promotrice du gène. Ce trouble se transmet selon un mode autosomal récessif.

La maladie se traduit par un ictère modéré, variable généralement détecté vers l'âge de 15 à 20 ans.

La biologie hépatique est normale en dehors de l'hyperbilirubinémie généralement modérée et intéresse exclusivement la bilirubine non conjuguée. La bilirubinémie diminue par le phénobarbital ou d'autres inducteurs enzymatiques et augmente avec le jeûne.

La maladie de Gilbert est totalement bénigne et n'a aucune conséquence sur la santé.

• **Syndrome de Grigler-Najjar**

C'est un ictère néonatal dû à un déficit en glucuronyl transférase et comporte un risque d'encéphalopathie bilirubinémique.

b-Ictères à bilirubine conjuguée (Objectif n° 6)

b.1- Cholestases

• **Cholestase intrahépatique**

Elle peut être due à une diminution de la sécrétion de la bile par les hépatocytes (hépatites aiguës et hépatopathies chroniques) ou à une maladie des VBIH.

• **Hépatites virales aiguës**

Les arguments en faveur d'une hépatite virale aiguë sont les suivants :

- Contage ;
- Phase pré-ictérique (syndrome pseudo-grippal précédant l'ictère)
- Élévation des transaminases à plus de 20 fois la normale.

Le diagnostic est confirmé par la présence de marqueur sérologique d'infection récente par un virus hépatotrope (VHA, VHB, VHC, VHD, VHE).

• **Hépatites médicamenteuses**

- Notion de prise d'un médicament hépatotoxique dans les 3 semaines précédant l'ictère ;
- L'amélioration à l'arrêt du traitement ;
- L'exclusion des autres causes de la cholestase.

- ~~Atrochilles~~ **Atrochilles** aiguës
 - Consommation massive d'alcool
 - Fièvre avec hyperleucocytose ;
 - ASAT/ALAT >1; GGT élevées et macrocytose.
- **Cirrhose en décompensation ictérique**
 - Présence de signes d'HTP et d'IHC associés à une hépatomégalie indolore à bord inférieur tranchant.
 - Diagnostic confirmé par PBF
- **Cancers du foie**
 - Altération de l'état général
 - Hépatomégalie irrégulière et douloureuse
 - Echographie : nodules hépatiques

Les cancers hépatiques peuvent être primitifs ou secondaires.

- **Hépatites chroniques**
 - Élévation persistante des transaminases
 - Diagnostic confirmé par PBF
 - Causes
 - * Hépatites chroniques virales B, C, B-delta
 - * Hépatites médicamenteuses
 - * Hépatites auto-immunes
- **Cirrhose biliaire primitive**
 - Affection de la femme jeune
 - Prurit précédant l'ictère
 - Présence des anticorps antimitochondries sériques
 - Biopsie du foie : lésions ductulaires florides.
- **Cholangite sclérosante primitive**
 - Touche essentiellement l'homme
 - Diagnostic fait par CPRE ou bili-IRM
 - La PBF détermine le stade histologique de l'affection.
- **Causes rares**
 - Infiltration ou surcharge (lymphome, amylose, maladie de Wilson...)
 - Infections (leptospirose, septicémies...)
 - Nutrition parentérale
 - Ictères gravidiques
 - Cholestase récurrente bénigne.
 - Cholestases extrahépatiques

Elle est due à une obstruction de la VBP. Cette obstruction peut être d'origine lithiasique, tumorale ou parasitaire, par compression extrinsèque ou par sténose de la VBP.

- **La lithiase de la VBP**
 - Elle se manifeste par une triade faite de douleur biliaire suivie de fièvre avec frissons puis d'un ictère.
 - Le diagnostic est confirmé par l'échographie abdominale (montre la lithiase de la VBP dans 40% des cas) ou par l'écho-endoscopie. La CPRE est demandée lorsqu'il existe une indication thérapeutique (lithiase résiduelle, angiocholite aiguë sévère).
- **Cancer de la tête du pancréas**
 - Il s'agit d'un ictère nu (sans fièvre ni douleur) qui fonce progressivement sans rémission, associé à une altération de l'état général.
 - L'examen abdominal note une grosse vésicule, une hépatomégalie et parfois une masse épigastrique.
 - Le diagnostic est fait par l'échographie abdominale ou la tomодensitométrie abdominale. En cas de petite tumeur, le diagnostic est fait par écho-endoscopie.
- **Kyste hydatique du foie ouvert dans les voies biliaires**
 - Il se manifeste par une pseudo-angiocholite aiguë ;
 - L'échographie abdominale montre le kyste hydatique du foie associé à une dilatation de la VBP et parfois un contenu échogène de la VBP.
 - La CPRE confirme le diagnostic et permet l'évacuation du matériel hydatique.
- **Causes rares**
 - Tumeur de la région ampullaire
 - Cancers des voies biliaires
 - Sténose cicatricielle de la VBP
 - Adénopathie comprimant la VBP.

Ictère non cholestatique à bilirubine conjuguée

Il est exceptionnel, représenté par des causes constitutionnelles :

- La maladie de Dubin Johnson
- La maladie de Rotor

5-CONCLUSION

Les causes de l'ictère sont multiples; une démarche diagnostique logique permet de poser rapidement avec le moindre coût le diagnostic étiologique de l'ictère et de proposer alors le traitement adéquat qui doit être sans délai en cas d'ictère par cholestase extra-hépatique.

Tableau 1 : Eléments d'orientation tirés de l'interrogatoire dans le diagnostic étiologique des ictères à bilirubine conjuguée

Données tirées du terrain	Orientent vers
Sujet jeune, toxicomane, homosexuel, tatoué, profession exposée. Femme obèse, multipare. Alcoolisme Âge supérieur à 50 ans	Hépatite et cirrhose virales Lithiase de la VBP Cirrhose, hépatite alcoolique aiguë. Cancer du foie, cancer du pancréas ou des voies biliaires, hépatites médicamenteuses.
Données tirées des antécédents	Orientent vers
Douleurs biliaires et/ou lithiase biliaire Cholécystectomie Transfusion Prise de médicaments hépatotoxiques Cancer primitif Alcoolisme	Lithiase de la VBP Lithiase résiduelle de la VBP Hépatite virale, cirrhose. Hépatite médicamenteuse Métastases hépatiques Cirrhose
Données tirées des circonstances d'apparition de l'ictère	Orientent vers
Ictère précédé par un épisode pseudogrippal. Altération de l'état général Douleurs biliaires et fièvre précédant l'ictère. Syndrome infectieux Post opératoire Grossesse	Lithiase de la VBP Lithiase résiduelle de la VBP Hépatite virale, cirrhose. Hépatite médicamenteuse Métastases hépatiques Cirrhose
Données tirées du mode de début de l'ictère :	Orientent vers
Aigu Progressif	Hépatite aiguë Lithiase de la VBP Cancer du pancréas ou des voies biliaires. Hépatite médicamenteuse cholestatique. Cirrhose biliaire primitive.

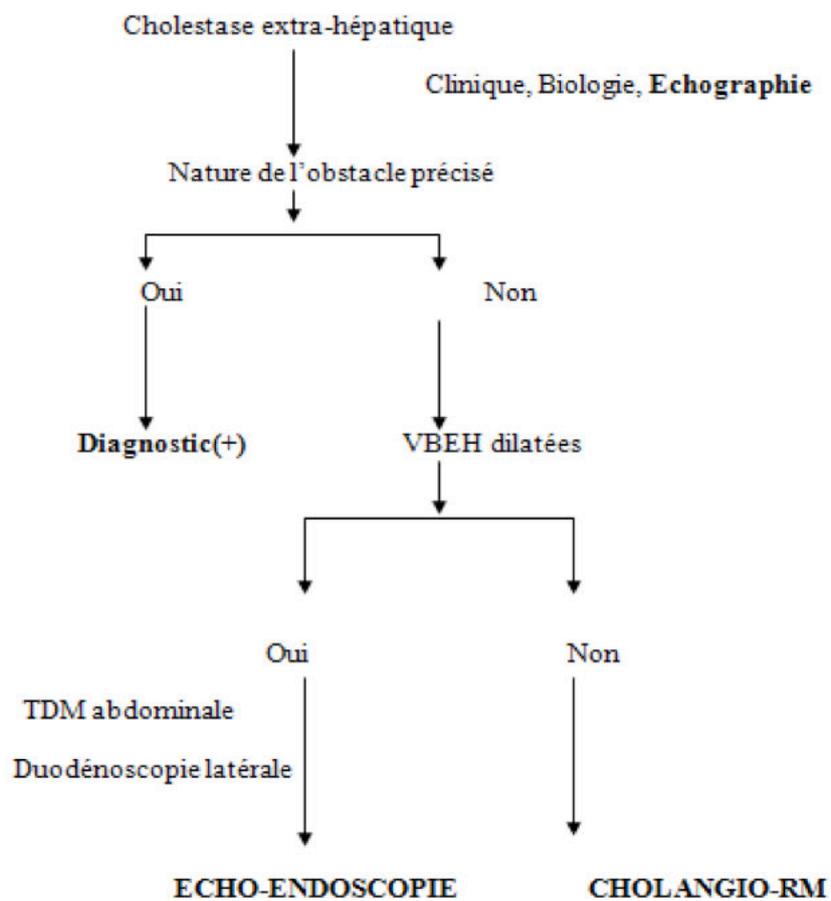
Tableau 2 : Eléments d'orientation tirés de l'examen clinique dans le diagnostic étiologique des ictères à bilirubine conjuguée

Données liées à l'examen physique	Orientent vers
Hépatomégalie : - Dure à bord inférieur tranchant, indolore ; - Dure nodulaire et douloureuse ; - Forme régulière à bord inférieur mousse.	Cirrhose Cancer du foie Cholestase extrahépatique
Splénomégalie Circulation veineuse collatérale Signes d'insuffisance hépatocellulaire (angiome stellaire, érythrose palmaire, etc...) Grosse vésicule Méléna Tumeur rectale, une masse abdominale.	Cirrhose, hépatite virale aiguë Cirrhose Cirrhose Obstacle néoplasique au-dessous de l'abouchement du cystique Tumeur de la région ampullaire. Métastases hépatiques.

Tableau 3 : Eléments d'orientation tirés du bilan biologique dans le diagnostic étiologique des ictères à bilirubine conjuguée

Données tirées de la biologie	Orientent vers
Numération formule sanguine : - Hyperleucocytose	Angiocholite aiguë, septicémie et hépatite alcoolique aiguë.
Transaminases : - Supérieures à 20 fois la normale. - ASAT > ALAT Allongement du temps de quick, Diminution du facteur V et hypoalbuminémie.	Hépatite aiguë. Migration lithiasique (fugace) Hépatite alcoolique aiguë Cirrhose Hépatite aiguë sévère

**Démarche diagnostique face à un ictère par cholestase extra-hépatique
(Algorithme 1)**



TESTS D'AUTO-ÉVALUATION

1/Au cours d'un ictère cholestatique :

- A- Les urines sont foncées
 - B- L'élévation de la bilirubine sérique prédomine sur la fraction non conjuguée
 - C- Il existe souvent un prurit
 - D- Les selles sont décolorées
 - E- Aucune de ces propositions n'est exacte.
-

2/Donner les propositions exactes concernant la maladie Gilbert.

- A- Elle est responsable d'un ictère à prédominance non conjuguée
 - B- Elle représente une cholestase intra-hépatique
 - C- Elle peut entraîner un ictère néonatal parfois grave
 - D- Le diagnostic de la maladie de Gilbert nécessite le recours à la ponction biopsie du foie
 - E- La maladie de Gilbert est une affection héréditaire.
-

3/La présence d'une dilatation isolée des voies biliaires intrahépatiques sans dilatation de la voie biliaire principale à l'échographie abdominale fait évoquer :

- A- Un cancer du hile hépatique
 - B- Une lithiase de la voie biliaire principale
 - C- Un cancer primitif du foie
 - D- Un cancer de la tête du pancréas
 - E- Une cirrhose en décompensation ictérique
-

Question 1 : A, C, D.
Question 2 : A, E.
Question 3 : A.

RÉPONSE

LA LITHIASSE BILIAIRE

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage l'étudiant doit être capable de :

- 1- Définir la lithiasse biliaire.
- 2- Connaître les différents types de calculs biliaires et leur pathogénèse.
- 3- Énumérer les facteurs de risques de la lithiasse biliaire cholestérolique.
- 4- Décrire les caractéristiques cliniques de la douleur biliaire.
- 5- Indiquer l'intérêt de l'échographie abdominale.
- 6- Indiquer les complications de la lithiasse biliaire.
- 7- Connaître les manifestations cliniques de la lithiasse de la voie biliaire principale et les diverses méthodes diagnostiques.
- 8- Connaître les modalités thérapeutiques de la lithiasse biliaire.

Prérequis

Cours de physiologie hépatobiliaire.

Cours de séméiologie hépatobiliaire.

Activités d'apprentissage

- 1- Étude du document de base
- 2- Maladies du Foie et des voies biliaires. JP BENHAMOU, S. ERLINGER. 3^{ème} édition ; p 171.
- 3- Hépato-gastro-entérologie. Editions MASSON 2003.
- 4- Hépato-gastro-entérologie. Editions ELLIPSES 2008.

Activités complémentaires recommandées

- Terrains de stages.

1-DÉFINITION – INTRODUCTION (OBJECTIF N° 1)

La lithiasse biliaire est définie par la présence d'un ou plusieurs calculs dans les voies biliaires. Ces calculs se forment habituellement dans la vésicule biliaire (lithiasse vésiculaire), et peuvent migrer dans le cholédoque (lithiasse cholédocienne) ou exceptionnellement, dans les voies biliaires intra-hépatiques (lithiasse intra-hépatique).

C'est une affection fréquente ; elle touche surtout les femmes. La lithiasse biliaire est souvent asymptomatique, mais peut être à l'origine d'une symptomatologie variée et des complications graves. Le diagnostic est facilité par l'imagerie médicale. Le traitement est surtout chirurgical.

2- ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de la lithiasse dans notre pays est de 4 % et 10% en occident. Elle est 2 à 3 fois plus élevée chez la femme que chez l'homme. Elle est très faible avant 10 ans, puis augment avec l'âge (maximum 60-70 ans).

3- PHYSIOPATHOLOGIE (OBJECTIF N° 2)

Il existe deux types de calculs biliaires : les calculs cholestéroliques et les calculs pigmentaires.

Les calculs cholestéroliques plus fréquents (80 %) sont composés en totalité ou en majeure partie de cholestérol. Les calculs pigmentaires moins fréquents (20 %) noirs ou bruns et sont composés respectivement de polymères de bilirubine ou de bilirubinate de calcium.

Tous les calculs peuvent contenir du calcium. Lorsque le taux de calcium dépasse 4 % du poids, ils deviennent opaques aux rayons X et sont visibles à la radiographie sans préparation (ASP).

Les calculs pigmentaires se calcifient plus souvent (50 %) que les cholestéroliques (10 à 20 %).

A- LA LITHIASE BILIAIRE CHOLESTÉROLIQUE

Le cholestérol insoluble dans l'eau, est rendu soluble dans la bile par son incorporation dans des micelles composées d'acides biliaires et de phospholipides.

Lorsque la concentration d'acides biliaires diminue et/ou que la concentration en cholestérol augmente, la bile est sursaturée en cholestérol qui précipite et forme des microcristaux puis des lithiases.

La représentation de la composition en cholestérol, acides biliaires et phospholipides en coordonnées triangulaires (triangle de SMALL) (figure 1) permet de calculer l'index lithogénique de la bile (figure 2).

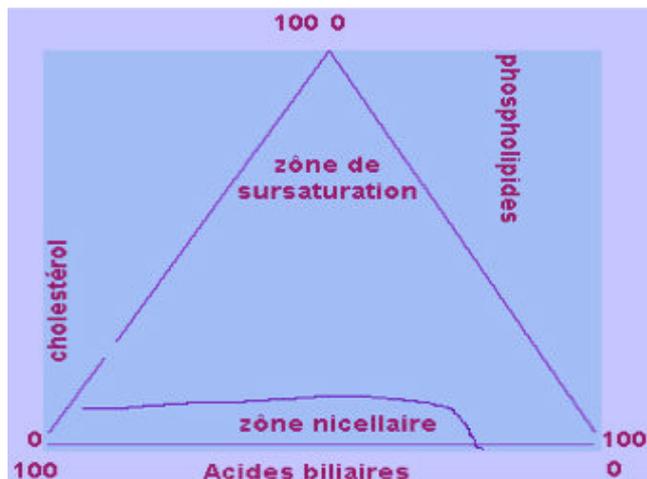


Figure 1 : triangle de SMALL

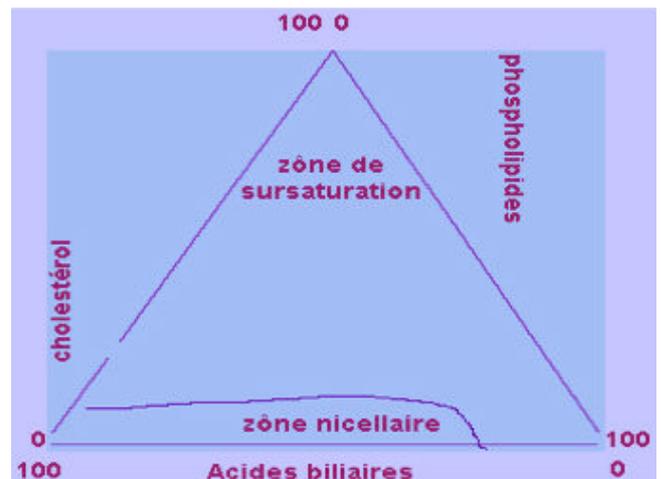


Figure 2 : index lithogénique

A-1-La formation des calculs se fait en 3 stades :

a- Le stade chimique : caractérisé par la sursaturation de la bile en cholestérol ; elle peut être due à une augmentation de la sécrétion de cholestérol et/ou à une diminution de la sécrétion des acides biliaires (et des phospholipides) dans la bile.

b- Le stade physique (nucléation) : caractérisé par la présence de cristaux microscopiques de cholestérol dans la bile. La précipitation de ces cristaux est liée à la présence d'un facteur de nucléation absent à l'état normal, ou à l'absence d'un inhibiteur de la nucléation présent à l'état normal.

c- Le stade de croissance : caractérisé par l'agglomération et l'addition successive des cristaux, qui nécessite plusieurs mois ou années. Durant leur formation, les calculs restent asymptomatiques. Ils ne deviennent symptomatiques que s'ils se bloquent dans les voies biliaires.

A-2- Les facteurs de risque de la lithiase cholestérolique (Objectif n° 3).

Les calculs cholestéroliques sont favorisés par :

- un excès de sécrétion biliaire de cholestérol (origine ethnique ou génétique, grossesse) ;
- un défaut de sécrétion biliaire des facteurs solubilisant le cholestérol : phospholipides (mutations MDR 3) ou sels biliaires (résection iléale ou maladie de Crohn iléale) ;
- une rétention ou hypomotricité vésiculaire (grossesse, obésité, jeûne, âge).

Tous ces facteurs concourent à une augmentation de la concentration biliaire en cholestérol et donc la sursaturation, puis la nucléation et enfin la précipitation lithiasique.

Les facteurs de risque de la lithiase biliaire cholestérolique sont :

- l'âge : l'incidence augmente avec l'âge ;
- le sexe féminin : 2 à 3 fois plus élevée chez la femme que chez l'homme ;
- l'obésité, le surpoids (et les variations importantes de poids : chirurgie bariatrique) ;
- la grossesse (multiparité) ;
- le jeûne prolongé (ex : 100 % des malades en nutrition parentérale totale ont une lithiase vésiculaire au bout d'un mois) ;
- certaines ethnies (indiens d'Amérique) ;
- l'hypertriglycéridémie et certains médicaments (hypocholestérolémiant de type fibrates, œstrogènes).

B- LA LITHIASE BILIAIRE PIGMENTAIRE

La bilirubine non conjuguée est insoluble dans l'eau. Les calculs se forment lorsque la sécrétion biliaire de bilirubine non conjuguée augmente, au cours des hémolyses chroniques et des cirrhoses (calculs pigmentaires noirs).

Un autre mécanisme de formation des calculs pigmentaires est lié à l'hydrolyse de la bilirubine conjuguée dans la bile sous l'action de β -glucuronidases bactériennes. La bilirubine non conjuguée ainsi libérée se complexe au calcium présent dans la bile. Ce mécanisme s'observe dans la voie biliaire principale, en amont d'une sténose biliaire ou au cours d'une anastomose bilio-digestive (calculs pigmentaires bruns).

Les facteurs de risque de la lithiase pigmentaire sont :

- l'augmentation de production de la bilirubine (maladies hémolytiques, cirrhoses) ;
- les infections biliaires ;
- les obstacles biliaires : sténose bénigne ou maligne de la voie biliaire principale ;
- certaines origines géographiques comme l'Asie du Sud-est (infections parasitaires).

4- CLINIQUE : TYPE DE DESCRIPTION : LA LITHIASE VÉSICULAIRE NON COMPLIQUÉE DE LA FEMME DANS SA FORME SYMPTOMATIQUE.

4.1- LES MANIFESTATIONS CLINIQUES :

a- La douleur biliaire : colique hépatique (Objectif n° 4).

C'est la manifestation clinique la plus caractéristique de la lithiase vésiculaire. Elle traduit une distension aiguë du canal cystique par blocage transitoire d'un calcul. Il s'agit d'une douleur à début brutal, paroxystique, volontiers nocturne, souvent déclenchée par un excès alimentaire (repas copieux), intense et permanente. Elle siège dans l'épigastrique (2/3) ou l'hypocondre droit. La douleur irradie en arrière (postérieure) en faisant le tour du thorax (en hémi-ceinture) et en haut (ascendante) vers l'omoplate et l'épaule droite (en bretelle). Elle s'accompagne (dans 50%) d'une inhibition de l'inspiration profonde. Cette douleur dure généralement 15 minutes, à plusieurs heures, mais ne dépasse pas 6 heures, une durée prolongée doit rechercher une complication (cholécystite, pancréatite). Cette douleur est améliorée par les antispasmodiques.

b- Les signes digestifs associés

Les nausées et les vomissements bilieux sont fréquents. Une crise prolongée peut entraîner un iléus réflexe.

c- Les signes généraux

Ils sont discrets. La température est normale.

4.2- L'EXAMEN CLINIQUE :

a- L'interrogatoire précise :

- l'histoire de la maladie : crises antérieures, nombre et durée, retentissement socioprofessionnel, traitements déjà effectués (modalité, efficacité, durée), complications (fièvre, ictère) ;
- la prise de contraceptifs oraux ;
- antécédents personnels : cirrhose, obésité ;
- antécédents familiaux de lithiases biliaires.

b- L'examen physique doit chercher un signe de Murphy :

c'est une douleur provoquée lors de l'inspiration forcée, par la palpation de l'aire vésiculaire (jonction des arcs costaux et du bord externe droit des grands droits de l'abdomen).

4.3- LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

a- Biologie

Le bilan hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, gamma-glutamyl-transpeptidase), la numération formule sanguine et les enzymes pancréatiques sont normales.

b- L'échographie abdominale (Objectif n° 5)

C'est l'examen clé du diagnostic de lithiase vésiculaire. La sensibilité et la spécificité sont fonction de la taille des calculs (95 % pour les calculs de diamètre supérieur à 5 mm). Les lithiases vésiculaires sont visibles sous forme d'images hyperéchogènes intravésiculaires uniques ou multiples, arrondies mobiles lors des changements de position du patient, ce qui les différencie des polypes de la paroi vésiculaire, et déterminent un cône d'ombre acoustique postérieur anéchogène dont elles occupent le sommet, sauf en cas de microlithiases où ce signe est absent. L'échographie renseigne également sur

l'épaisseur de la paroi vésiculaire (diamètre inférieur à 4 mm), le diamètre de la voie biliaire principale (inférieur à 8 mm) et les voies biliaires intra-hépatiques qui sont normalement non dilatées et non visibles.

5-EVOLUTION-COMPLICATIONS

5.1-EVOLUTION

Le plus souvent spontanément, ou sous traitement médical, la douleur disparaît.

Dans la majorité des cas, l'évolution se fait vers la récurrence ; tous les intermédiaires sont possibles entre les crises rares, peu sévères et les crises subintrantes, invalidantes.

La lithiase vésiculaire peut faire l'objet de complications (5-10 %) :

- sans migration lithiasique : hydrocholécyste, cholécystite, fistules cholécysto-coliques ou cholécysto-duodénale, iléus biliaire ;
- avec migration lithiasique : lithiase de la VBP principale, angiocholite, pancréatite biliaire.

La répétition des crises douloureuses est la conséquence d'une gêne à la vidange vésiculaire par un calcul responsable de la douleur ; il existe des phénomènes inflammatoires de la paroi vésiculaire du fait des calculs et des crises ; ils aboutissent à une rétraction scléreuse de la vésicule. Au bout de plusieurs années d'évolution, ils aboutissent à une vésicule scléro-atrophique. C'est le mode évolutif habituel. Le cancer de la vésicule peut se développer sur une vésicule lithiasique.

5.2- COMPLICATIONS (OBJECTIF N° 6)

a- Les cholécystites aiguës :

C'est l'infection aiguë de la vésicule. La cholécystite aiguë lithiasique est due à une obstruction prolongée du canal cystique par un calcul. Elle se traduit par un syndrome infectieux associé à des douleurs de l'hypocondre droit qui se prolongent au-delà de 24 heures et des frissons. Il n'y a pas d'ictère puisque la voie biliaire principale n'est généralement pas concernée par cette complication (obstruction biliaire associée < 10 %). L'examen clinique révèle une douleur, parfois une défense de l'hypocondre droit et de la fièvre.

À la biologie, il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Un bilan hépatique perturbé (GGT, phosphatases alcalines, transaminases, bilirubine) ou une réaction pancréatique (lipase > 3 N) doivent être recherchés. Des hémocultures doivent être faites.

L'échographie confirme le diagnostic. Elle montre un épaississement de la paroi vésiculaire > 4 mm, associé à la présence d'un calcul vésiculaire et cherche des signes de complications comme des abcès de la paroi vésiculaire, un épanchement pérvésiculaire, une dilatation de la voie biliaire principale. Le passage de la sonde d'échographie sur la vésicule augmente les douleurs.

b- La cholécystite chronique

La cholécystite chronique est une inflammation chronique de la paroi vésiculaire qui succède à un obstacle incomplet ou intermittent sur le canal cystique. Son évolution se fait vers une vésicule fibreuse rétractée sur une lithiase vésiculaire.

Elle peut succéder à une cholécystite aiguë lithiasique, dont l'évolution a été résolutive soit spontanément, soit du fait d'un traitement antibiotique intercurrent.

Le diagnostic se fait sur l'échographie qui peut montrer outre les calculs, un épaississement et des irrégularités de la paroi vésiculaire. Cette situation pourrait favoriser la survenue d'un cancer de la vésicule.

c- Le syndrome de migration

☒☒☒ angiocholite aiguë

C'est l'infection aiguë de la voie biliaire principale, généralement due à l'enclavement d'un calcul au niveau de l'ampoule de Vater. Elle se traduit par l'apparition successive en 48 heures de trois signes : douleur biliaire, fièvre élevée, ictère. Le syndrome infectieux est souvent au premier plan. Il peut être sévère avec bactériémie, septicémie voire choc septique entraînant une insuffisance rénale organique.

c-2- La pancréatite aiguë

La migration d'un calcul dans la voie biliaire principale et l'obstruction du sphincter d'ODDI peuvent entraîner une pancréatite aiguë, parfois récidivante si la lithiase n'est pas traitée. Il s'agit souvent de petits calculs, voire d'une mini-lithiase, difficile à identifier.

d- Le syndrome de MIRIZZI

C'est l'obstruction de la voie biliaire principale par un calcul vésiculaire volumineux enclavé dans le canal cystique.

e- Le cancer de la vésicule biliaire

Il complique souvent une lithiase vésiculaire (surtout les calculs volumineux) et survient en général chez les sujets âgés. Le risque d'apparition d'un cancer vésiculaire est de 1 % au cours de la lithiase vésiculaire. Il est souvent asymptomatique et découvert fortuitement à l'examen histologique systématique de la vésicule après cholécystectomie.

f- Les fistules bilio-digestives

Elles sont consécutives à la perforation de la vésicule dans le duodénum (fistule cholécystoduodénale) ou le côlon (fistule cholécystocolique). Après constitution de la fistule, les signes cliniques régressent et le calcul migre habituellement dans la lumière intestinale. S'il est volumineux, il peut se bloquer dans l'iléon et provoquer une occlusion intestinale (iléus biliaire). En cas de fistule bilio-digestive, il existe souvent une aérobilie visible à l'abdomen sans préparation ou à l'échographie.

6- LES FORMES CLINIQUES

6.1- LES FORMES SYMPTOMATIQUES

a- La lithiase vésiculaire asymptomatique

La fréquence de découverte de calculs totalement asymptomatiques est due à la prévalence élevée de la maladie et à la pratique, de plus en plus courante, de l'échographie abdominale. La lithiase est asymptomatique dans 80 % des cas ; elle a généralement une évolution bénigne.

b- Les formes trompeuses atypiques

- les formes pseudo-angineuses : la douleur peut simuler la crise d'angor s'il existe une irradiation thoracique ou scapulaire gauche ;
- les formes pseudo-néphrétiques : la douleur peut siéger dans le flanc droit et irradie vers la fosse lombaire droite ;
- les formes pseudo-rhumatismales ;
- les formes pseudo-pleuropulmonaires : la douleur peut siéger dans la base pulmonaire droite.
- les formes pseudo-occlusives : c'est surtout l'apanage des sujets âgés ;
- les formes pseudo-ulcéreuses : les douleurs sont non calmées par l'alimentation (absence de rythmicité) ;
- les formes pseudo-pancréatiques : les douleurs prédominant à l'hypocondre gauche et irradient vers l'épaule gauche ;
- les formes pseudo-appendiculaires : les douleurs simulent une appendicite aiguë sous hépatique ;
- les formes pseudo-perforatives : il s'agit de formes hyperalgiques, les signes généraux sont importants ;
- les formes dyspeptiques.

6.2- LES FORMES TOPOGRAPHIQUES

a- La lithiase de la voie biliaire principale (Objectif n° 7)

C'est la migration d'un ou plusieurs calculs vésiculaires dans la voie biliaire principale ou rarement provenant des voies biliaires intra-hépatiques.

La lithiase du cholédoque est asymptomatique lorsque les calculs sont libres et symptomatique en cas de blocage des voies biliaires avec une triade associant successivement douleurs, puis fièvre à 38-39 °C puis ictère avec urines foncées et selles décolorées. Parfois, la lithiase de la voie biliaire principale peut ne se manifester que par l'un de ces trois symptômes isolés (douleur ou ictère ou fièvre) ou l'association de deux de ces symptômes.

La lithiase de la voie biliaire principale peut rarement être découverte de façon « fortuite » dans l'exploration d'anomalies du bilan hépatique ou après la réalisation d'une imagerie abdominale pour des symptômes non biliaires.

En cas de stase de la bile dans les voies biliaires il peut apparaître une infection bactérienne (angiocholite) probablement d'origine intestinale se traduisant par une fièvre à 39-40 ° et des frissons. A l'examen il existe alors une défense de l'hypocondre droit. Une bactériémie est constamment présente et une septicémie peut survenir.

Biologiquement, il existe une cholestase (augmentation des phosphatases alcalines et gamma-glutamyl-transpeptidase) associée à un degré plus ou moins important d'élévation de la bilirubine, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Une cytolyse avec élévation des transaminases est fréquente à la phase aiguë de constitution de l'obstruction biliaire. La biologie peut mettre en évidence une complication : insuffisance rénale d'abord fonctionnelle puis rapidement organique (ionogramme sanguin et urinaire, créatininémie), pancréatite aiguë. Des hémocultures sont souvent positives et mettent en évidence des germes d'origine digestive.

L'imagerie repose sur l'échographie en première intention. L'échographie peut montrer une lithiase vésiculaire, une dilatation de la voie biliaire principale et confirmer avec une sensibilité de 30 à 50 %, la présence de calcul(s) de la voie biliaire principale. Toutefois, si la voie biliaire est de calibre normal, le diagnostic ne peut être éliminé. Le scanner montre généralement des signes indirects biliaires comme la dilatation de la voie biliaire.

Deux examens sont performants pour mettre en évidence une lithiase de la voie biliaire principale avec une sensibilité

supérieure à 90 % : la cholangio-IRM et l'écho-endoscopie. Ces deux examens sont rarement réalisables en urgence chez un malade dont l'état hémodynamique et infectieux est parfois instable. L'échoendoscopie peut être réalisée immédiatement avant une cholangiographie rétrograde endoscopique avec sphinctérotomie endoscopique biliaire. L'échoendoscopie biliaire peut permettre de visualiser des petits calculs (< 5 mm).

b- La lithiase intra-hépatique

Elle se forme à la faveur d'une stagnation et d'une infection de la bile. L'association de ces 2 facteurs s'observe dans des anomalies congénitales des voies biliaires comme l'ectasie canalaire de la maladie de CAROLI, dans des sténoses biliaires acquises à la suite d'un traumatisme, d'une anastomose hépato-jéjunale ou d'une cholangite sclérosante.

En Extrême-Orient, ce genre de lésion est nettement plus fréquent qu'en occident. Il serait favorisé par une infection parasitaire des voies biliaires. Les calculs sont formés à la suite d'une infection de la bile, ils sont de type pigmentaire brun.

6.3- LES FORMES ASSOCIÉES

- 1- à une maladie ulcéreuse gastrique ou duodénale (10 %) ;
- 2- à une hernie hiatale et à une diverticulose colique : la triade de SAINT ;
- 3- aux troubles fonctionnels intestinaux ;
- 4- à la migraine ;
- 5- à la cirrhose : chez 20 % des cirrhotiques ; c'est souvent une lithiase pigmentaire.

6.4- LES FORMES SELON LE TERRAIN

- 1- l'enfant** : Il s'agit le plus souvent d'une lithiase pigmentaire secondaire à une anémie hémolytique chronique. Elles sont caractérisées par un risque élevé de complications.
- 2- la femme enceinte** : la grossesse favorise la formation des calculs, par la stase vésiculaire qui l'accompagne.
- 3- le sujet âgé** : la lithiase et les formes pseudo-occlusives sont fréquentes.

6.5- UNE FORME PARTICULIERE : LES MICROLITHIASES

Elles se voient dans 5 à 10 %. Il s'agit de lithiases dont la taille est inférieure à 5 mm. Elles exposent au risque de migration avec angiocholite et/ou pancréatite aiguë. Elles sont aussi caractérisées par la difficulté du diagnostic (intérêt de l'échoendoscopie).

7- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

7.1- DEVANT UNE DOULEUR ATYPIQUE

- a- l'ulcère gastrique ou duodéal** : valeur du caractère postprandial de la douleur et de la fibroscopie digestive ;
- b- la pancréatite aiguë** : valeur de l'amylasémie, de l'amylasurie, de l'échographie et/ou du scanner abdominal ;
- c- l'Infarctus du myocarde dans sa forme abdominale** : valeur de l'ECG et des enzymes cardiaques ;
- d- l'appendicite aiguë sous hépatique** ;
- e- la lithiase rénale droite** : valeur des troubles urinaires, l'Uroscan aidera au diagnostic ;
- f- la péri-arthrite scapulo-humérale** : valeur des radiographies osseuses.

7.2- DEVANT UNE IMAGE ECHOGENE INTRA-VESICULAIRE

La lithiase est l'étiologie la plus fréquente, mais il peut également s'agir d'un polype cholestérolique ou d'un adénome : valeur de l'absence de mobilité et du cône d'ombre postérieur.

8- TRAITEMENT (OBJECTIF N° 7)

8.1- LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES

- 1- Les antispasmodiques et les antalgiques** : le traitement a pour but de faire baisser la pression dans les voies biliaires et de calmer rapidement la douleur.
- 2- Le traitement chirurgical** : il consiste en une cholécystectomie qui supprime les lithiases et le facteur local de la lithogénèse. La cholécystectomie est réalisée par voie cœlioscopique.

3- La sphinctérotomie endoscopique : c'est la section partielle de la papille par voie endoscopique. C'est une méthode thérapeutique de grande valeur pour le traitement des lithiases cholédociennes.

8.2- LES INDICATIONS

a- La lithiase vésiculaire

a- La lithiase vésiculaire asymptomatique : l'abstention thérapeutique est la règle.

b- La lithiase vésiculaire symptomatique : c'est l'indication à la cholécystectomie chirurgicale par voie coelioscopique.

b- La lithiase de la voie biliaire principale

Chirurgie :

- Sujet opérable ;
- Découverte opératoire de lithiase de la voie biliaire principale ;
- Échec de la sphinctérotomie endoscopique.

b.2-Sphinctérotomie endoscopique :

- Sujet à haut risque opératoire ;
- Lithiase résiduelle ou récidivante de la voie biliaire principale.

9-CONCLUSION

La lithiase biliaire est une affection fréquente. Les manifestations cliniques sont polymorphes. Les techniques modernes d'imagerie médicale facilitent le diagnostic. Le traitement est surtout chirurgical.

PANCREATITES CHRONIQUES

Les objectifs éducationnels

1. Définir les pancréatites chroniques (PC).
2. Décrire les mécanismes physiopathologiques des PC.
3. Reconnaître les lésions élémentaires anatomopathologiques de la PC.
4. Préciser les principales étiologies de PC
5. Évoquer le diagnostic de PC dans sa forme non compliquée à partir d'éléments cliniques
6. Établir une stratégie des examens complémentaires utiles au diagnostic des PC.
7. Décrire l'évolution spontanée de la PC.
8. Énumérer les complications précoces et tardives de la PC
9. Reconnaître les différentes formes cliniques de PC
10. Établir les diagnostics différentiels à évoquer devant une suspicion de PC
11. Préciser les modalités et les indications thérapeutiques au cours des PC.

Prérequis

Anatomie du pancréas
Histologie du pancréas
Physiologie du pancréas

1. DÉFINITION – INTRODUCTION (OBJECTIF 1)

La pancréatite chronique (PC) se définit par une inflammation chronique du pancréas aboutissant à une fibrose progressive du parenchyme pancréatique responsable d'une destruction du parenchyme pancréatique d'abord exocrine puis endocrine.

Bien que l'alcoolisme chronique en soit la principale cause, d'autres étiologies plus rares, telles les pancréatites génétiques et auto-immunes sont actuellement de mieux en mieux connues. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques et surtout radiologiques, qui peuvent cependant manquer dans les formes débutantes.

2. PHYSIO-PATHOLOGIE (OBJECTIF 2)

2. 1. PC CALCIFIANTES (PCC)

Le suc pancréatique contient du calcium, des protéines (lipase, amylase, pepsine).

A l'état physiologique, il ne précipite pas, car :

- le citrate chélate le calcium
- la lithostatine inhibe la formation de cristaux de carbonate de calcium

L'alcool ainsi que les autres facteurs étiologiques de la PCC seraient responsables d'une modification de la composition du suc pancréatique qui aboutit à la précipitation et à la formation de bouchons protéiques dans la lumière des canaux pancréatiques. Ces bouchons se calcifient pour former des calculs.

Les lithiases sont responsables d'une stase d'amont avec atteinte inflammatoire des canaux pancréatiques. Cette inflammation canalaire entraîne la formation de sténoses cicatricielles, elles même responsables d'une stase d'amont. Cette stase auto-entretenu est responsable d'une destruction du parenchyme pancréatique qui prédomine sur le pancréas exocrine et à moindre degrés sur le pancréas endocrine.

Cette destruction parenchymateuse s'accompagne d'une fibrose qui peut retentir sur les organes de voisinages : voie biliaire, duodénum, axe spléno-portal, nerfs.

L'alcool aurait également une toxicité directe sur les cellules acineuses.

La douleur au cours des PC serait liée à 2 principaux mécanismes : l'hyperpression canalaire et l'inflammation périnerveuse.

2.2. PC OBSTRUCTIVES

Elles sont secondaires à une obstruction du canal pancréatique principal.
Elles ne représentent qu'un faible pourcentage des PC.

3. ANATOMO-PATHOLOGIE (OBJECTIF 3)

3.1. ETUDE MACROSCOPIQUE

Plusieurs formes ont été individualisées :

- La forme diffuse
Le pancréas est augmenté de volume, congestif, de consistance ferme avec accentuation de la lobulation.
- La forme localisée
Elle siège le plus souvent au niveau de la tête du pancréas et pose le diagnostic différentiel avec une tumeur maligne d'où l'intérêt de la biopsie.
- La forme pseudo-kystique
Le pseudo-kyste est une collection liquidienne organisée sans paroi épithéliale propre (à la différence des kystes vrais), de topographie intra et/ou extrapancréatique.
- La forme lithiasique et calcifiante
Les calculs sont souvent multiples d'aspect et de siège varié au niveau de la glande ou du canal de wirsung.

3.2. ETUDE MICROSCOPIQUE

La lésion histologique élémentaire est la fibrose qui est irrégulièrement distribuée. Elle peut s'associer à une réduction du nombre et de la taille des acini ou à une dilatation des canaux excréteurs.

4. ETIOLOGIES (OBJECTIF 4)

4.1. L'ALCOOL

La principale cause de PCC est l'alcoolisme chronique (60 à 90% des cas). Les manifestations cliniques de la PC débutent après 10 à 15 ans d'alcoolisme chronique (avec une consommation moyenne de 100 à 150 g d'alcool par jour chez l'homme, moindre chez la femme). Le tabac est un facteur de risque présent dans plus de 80% des cas, qui multiplie le risque relatif de PC due à l'alcool.

4.2. L'HYPERCALCÉMIE

L'hypercalcémie, quel que soit son origine, peut être impliquée si la calcémie dépasse 3 mmol/l. La principale cause d'hypercalcémie est l'hyperparathyroïdie.

4.3. LES PANCRÉATITES HÉRÉDITAIRES

Elles sont à évoquer devant une PC survenant avant l'âge de 35 ans. Il existe actuellement 3 principales mutations responsables de PC :

- Les mutations du gène CFTR (responsable de la mucoviscidose). La transmission est autosomique récessive. Dans la majorité des cas, il n'y a aucune autre manifestation de la mucoviscidose. Il faut cependant chercher des signes frustes de celle-ci, notamment des infections bronchiques ou ORL à répétition, une polypose nasale ou une stérilité masculine
- Les mutations du gène codant pour un inhibiteur de la trypsine (gène SPINK1). Elles seraient responsables des pancréatites dites tropicales. Se transmettent selon un mode autosomique récessif.
- Les mutations du gène du trypsinogène (gène PRSS1). Elles se transmettent selon un mode autosomique dominant. Il s'agit de la principale cause de PC de l'enfant.

4.4. LES PANCRÉATITES AUTO-IMMUNES (PCAI)

Deux entités ont été individualisées :

- PCAI type 1 : Touche volontiers l'adulte de plus de 50 ans, de sexe masculin. Se révèle fréquemment par un ictère. Il existe au bilan immunologique une élévation Ig G 4.
Et elle se caractérise par sa cortico-sensibilité

- PCAI type 2 : Elle est beaucoup plus rare. Touche aussi bien l'homme que la femme, d'âge plus jeune et s'associe volontiers à une MICI.

4.5. PC OBSTRUCTIVES

Elles sont secondaires à une obstruction du canal pancréatique principal. L'obstacle au niveau du canal pancréatique est en général tumoral (tumeurs du pancréas, ampullomes vateriens) ou post-traumatique. Au-delà de 55 ans, il faut penser à une origine tumorale surtout quand il n'y a pas de cause évidente de PC

4.6. AUTRES CAUSES

4.6.1. PC ischémiques

4.6.2. PC post radiques

4.6.3. PC idioathiques

Dans moins de 10% des cas, aucune cause n'est retrouvée. Les progrès des connaissances tendent à diminuer cette fréquence.

5. TABLEAU CLINIQUE (OBJECTIF 5)

TDD : PCC non compliquée de l'homme de 40 ans, alcoolique chronique

5.1. SIGNES FONCTIONNELS

5.1.1. Douleur

Quasi-constante (90-95 %), souvent révélatrice de l'affection.

C'est une douleur sourde, continue, sans paroxysmes :

- épigastrique,
- qui évolue par poussées de quelques heures à quelques jours (3 à 4), entrecoupées de rémissions totales pouvant varier de quelques jours à quelques années
- généralement très intenses, pouvant amener à la prise d'antalgiques majeurs.

3 signes, bien qu'inconstants orientent vers une douleur d'origine pancréatique

- déclenchement par l'alimentation, notamment les graisses et l'alcool
- irradiation transfixiante dans le dos ou les angles costo-lombaires gauche, plus rarement droit.
- soulagement par la compression du creux épigastrique par la position en « chien de fusil » ou en prière mahométane et par la prise d'aspirine.

5.1.2. Amaigrissement

Est très fréquent. Essentiellement lié à la restriction alimentaire par crainte de déclencher la douleur.

5.2. EXAMEN PHYSIQUE

Dans cette forme non compliquée, l'examen est habituellement normal.

On pourra retrouver des signes d'imprégnation éthylique chronique (varicosités des pommettes, hypertrophie parotidienne...)

5.3. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES (OBJECTIF 5)

Ne sont pas tous nécessaires, réduits au minimum dans les formes de diagnostic évident.

5.3.1. Examens biologiques

Dans cette forme, le bilan biologique est habituellement normal. On pourra toutefois réaliser un bilan à la recherche de complications.

~~pancréatique~~ :

La lipasémie (il n'y a plus d'intérêt à doser l'amylasémie) est augmentée lors des poussées aiguës ou en cas de pseudo-kyste.

b-Bilan hépatique

On recherchera un syndrome de cholestase qui témoigne d'une compression de la voie biliaire principale.

c- Glycémie

Un diabète sera systématiquement recherché.

d- Tests fonctionnels fécaux

Actuellement l'insuffisance pancréatique exocrine est recherchée par le dosage de l'élastase qui est pathologique si < 100 µg/g de selles

Le dosage de la stéatorrhée n'est plus utilisé de pratique courante

Autres

- Bilan phosphocalcique

Systématique pour éliminer une hypercalcémie associée

- Anomalies biologiques en rapport avec l'alcoolisme

Une augmentation des gammaglutamyl transférase, une macrocytose peuvent être retrouvées.

5.3.2. Examens morphologiques (objectif 6)

a-Abdomen sans préparation (ASP)

Peut montrer des calcifications se projetant sur l'aire pancréatique en regard de L1-L2.

Il s'agit d'un signe d'excellente valeur diagnostique, pathognomonique de la PCC, mais qui est d'apparition tardive. Il est actuellement peu réalisé en pratique courante pour le diagnostic de PC.

b- Echographie abdominale

Peut mettre en évidence des anomalies parenchymateuses, des calcifications pancréatiques, des anomalies canalaire (dilatations, irrégularités) ou des pseudokystes. Cependant, dans certains cas, du fait de l'interposition des gaz digestifs, l'échographie ne permet pas de bien explorer le pancréas.

c- TDM abdominale

C'est actuellement l'examen de choix. Il peut être réalisé de 1ère intention en cas de suspicion de PC.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de :

- dilatation du wirsung habituellement irrégulière,
- modifications de taille et de contours de la glande ; l'atrophie parenchymateuse est une caractéristique de la PC, mais il existe des formes hypertrophiques caractérisées, au contraire, par une augmentation de volume du pancréas, celle-ci peut être généralisée ou localisée donnant un aspect pseudo tumoral.
- de calcifications intra-parenchymateuses et/ou dans le canal de Wirsung. Néanmoins, l'absence de calcifications n'exclut pas le diagnostic de PC (forme débutante).

Le scanner permet aussi de rechercher des complications (faux kystes, dilatation des voies biliaires, hypertension portale segmentaire...)

Au terme de ces explorations, le plus souvent le diagnostic est évident. Parfois un doute persiste motivant la réalisation d'examens de seconde intention.

d-Cholangio-pancréatographie par résonance magnétique (wirsungo-IRM, bili-IRM)

Permet de réaliser une cartographie biliaire et pancréatique sans être invasif. Constitue actuellement un examen de seconde intention de choix. Elle est essentiellement indiquée si le scanner est non concluant ou dans les formes compliquées avant un geste endoscopique thérapeutique.

Elle peut mettre en évidence :

- des anomalies des canaux pancréatiques (aspect irrégulier du canal de Wirsung, sténoses, lacunes intracanales évocatrices de calculs)
- le retentissement sur la voie biliaire (sténose cholédocienne)

e-Echo-endoscopie

Elle a surtout un intérêt dans les formes débutantes, en mettant en évidence des anomalies canalaire en l'absence de calcifications. Elle a aussi un intérêt pour la réalisation de biopsies dans les formes pseudo-tumorales.

f-Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE)

Geste invasif, non dénué de complications (pancréatite aiguë...), la CPRE n'est actuellement réalisée que si un geste thérapeutique endoscopique est indiqué.

g- Autres

La fibroscopie peut montrer des varices cardio-tubérositaires, conséquence de l'hypertension portale segmentaire. Elle permet également d'éliminer un ulcère en cas de douleurs atypiques.

6 – ÉVOLUTION –COMPLICATIONS

6.1. ÉVOLUTION (OBJECTIF 7)

On considère que la PC évolue schématiquement en 4 phases.

La première phase est préclinique marquée par une intoxication alcoolique importante et prolongée sans manifestations cliniques.

La 2^{ème} phase est marquée par des manifestations douloureuses et des complications aiguës sans signes de PCC.

La 3^{ème} phase se manifeste par un tableau clinique fait de poussées récurrentes de pancréatites aiguës. Les manifestations douloureuses et les complications aiguës sont moins fréquentes à ce stade. Les anomalies canalaire ainsi que les calcifications commencent à apparaître.

La 4^{ème} phase est marquée par l'apparition d'une insuffisance pancréatique endocrine et exocrine.

6.2. COMPLICATIONS (OBJECTIF 8)

6.2.1. Complications précoces

Poussées de pancréatite aiguë

Se traduisent aussi par un syndrome douloureux, volontiers plus intenses que les douleurs habituelles. Le tableau clinique est identique à celui des pancréatites aiguës.

b-Pseudokystes

C'est une complication fréquente.

L'existence d'un pseudo- kyste doit être suspectée devant :

- des douleurs sus-ombilicales prolongées
- des signes compressifs (ictère, vomissements)
- une masse épigastrique ou de l'hypocondre gauche
- une élévation persistante de la lipasémie.

Le diagnostic est confirmé par l'échographie et le scanner abdominal.

c-Retentissement sur les organes de voisinage

Peut être secondaire à un pseudo-kyste ou plus rarement à une sclérose péri-pancréatique.

- Compression de la voie biliaire principale

Responsable d'un syndrome de cholestase anictérique ou d'un ictère cholestatique

- HTP segmentaire

Secondaire à une compression ou une thrombose de la veine splénique. Peut se compliquer d'une hémorragie digestive par rupture de varices cardio-tubérositaires.

- Compression du duodénum

Responsable d'un tableau de sténose digestive haute.

d-Epanchements des séreuses

Il peut s'agir :

- d'une ascite
- d'un épanchement pleural, plus souvent à gauche
- rarement d'un épanchement péricardique.

Ces épanchements peuvent être secondaires à la rupture d'un faux-kyste ou à une fistule entre le canal de Wirsung et la séreuse.

Le diagnostic est posé par le dosage de la lipase dans le liquide.

6.2.2. Complications tardives

a- Insuffisance pancréatique exocrine

Est responsable de maldigestion par carence en suc pancréatique. Elle se manifeste par une diarrhée chronique grasseuse.

Le diagnostic repose actuellement sur le dosage de l'élastase fécale.

b- Diabète

Complication tardive, pratiquement constante (80% des cas), qui expose aux mêmes risques que le diabète primitif.

c- Cancer

Le risque relatif de cancer du pancréas sur pancréatite chronique est multiplié par 20. Toutefois, le risque absolu reste faible ne justifiant pas de surveillance particulière.

7-FORMES CLINIQUES (OBJECTIF 9)

7.1. FORMES SYMPTOMATIQUES

7.1.1. Formes de découverte fortuite

Lors d'un ASP, échographie ou TDM réalisés pour un autre motif.

7.1. 2- La PC débutante

Une PC débutante est suspectée devant :

- la répétition de poussées aiguës
- devant un premier épisode de pancréatite aiguë survenant dans un contexte particulier (alcoolisme chronique, antécédents familiaux de pancréatite chronique.).

Le diagnostic repose sur l'écho-endoscopie

7.1. 3- Complications révélatrices

La PC peut être révélée d'emblée par une complication (diabète, diarrhée chronique, ictère par rétention, tableau de sténose digestive haute ou par une hémorragie digestive...).

7.2. FORMES ASSOCIÉES :

Devant un contexte d'alcool-tabagisme recherche une association avec :

7.2.1. une cirrhose alcoolique

7.2.2. un ulcère duodéal

7.2.3. un cancer des voies aéro-digestives supérieures

8. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL (OBJECTIF 10)

8.1. AFFECTIONS NON PANCREATIQUES

8.1.1. Des douleurs d'origine biliaire, gastro-duodénale, colique ou rachidienne... seront facilement éliminées sur les caractéristiques de la douleur et les examens complémentaires (fibroscopie, échographie, coloscopie, TDM...)

8.1.2 L'angor méésentérique peut être parfois plus difficile à éliminer. Le diagnostic est confirmé par l'écho-doppler abdominal et/ou l'angioscanner.

8.2. AFFECTIONS PANCREATIQUES

8.2.1. Pancréatite aiguë récidivante

Le plus souvent en rapport avec des épisodes de migration lithiasique.

8.2.2. Cancer du pancréas

Le diagnostic peut être très difficile entre un cancer et un nodule de pancréatite chronique. Intérêt de la biopsie sous échographie dans ces situations.

8.2.3. Tumeurs intra-canalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP)

Les TIPMP sont souvent de découverte fortuite sur un examen d'imagerie ou à l'occasion d'une poussée de pancréatite aiguë. Il existe des anomalies canalaire essentiellement à type de dilatation du wirsung ou des canaux secondaires, parfois associées à des calcifications pancréatiques. Le diagnostic différentiel avec une PC peut être difficile.

9. TRAITEMENT (OBJECTIF 11)

9.1. MOYENS

9.1.1. Traitement médical

~~Hygiène~~ *Alimentaires*

- Sevrage alcoolique : doit être complet et définitif.
- Arrêt du tabac
- Prise en charge nutritionnelle :

Régime hypercalorique, hyperprotidique, normolipidique. En cas d'insuffisance pancréatique exocrine, l'apport en graisse doit être limité.

b- Médicaments

- Antalgiques
Aspirine, paracétamol voire antalgiques puissants (morphine)
- Extraits pancréatiques (entre 40 et 50000 unités de lipase : Créon, Eurobiol)

9.1.2. Traitement instrumental (radiologique, endoscopique)

A permis de diminuer les indications chirurgicales.

a- Ponction ou drainage de pseudokystes

- par abord percutané guidé par échographie ou scannographie
- par voie endoscopique (kysto-gastrotomie ou kysto-duodénostomie).

b-Décompression canalaire pancréatique

Par sphinctérotomie pancréatique avec éventuelle extraction des calculs et mise en place de prothèses pancréatiques par voie endoscopique. Les calculs peuvent être fragmentés au préalable par lithotritie extra-corporelle.

■ Infiltration du plexus coeliaque

Injection d'alcool au niveau du plexus coeliaques sous contrôle scanographique ou écho-endoscopique.

9.1.3. Traitement chirurgical

Deux types d'interventions sont possibles :

a-Exérèses pancréatiques

Sont de moins en moins réalisées au cours de la pancréatite chronique.

b- Interventions de dérivations

A type de :

- dérivation d'un canal de wirsung dilaté (anastomose wirsungo-jéjunale),
- de dérivation biliaire (anastomose cholédoco-duodénale ou jéjunale),
- de dérivation digestive (anastomose gastrojéjunale)
- dérivation d'un pseudokyste (anastomose kysto-duodénale ou kystogastrique).

9.2. INDICATIONS

9.2.1. PCC non compliquée

Le traitement de la PCC non compliquée est médical.

a -Traitement de la douleur

Repose sur :

- le sevrage alcoolique, qui doit être strict et définitif.
- la prescription d'antalgiques en cas de crise douloureuse. Les antalgiques majeurs sont à éviter en raison du risque d'accoutumance.
- l'utilisation d'extraits pancréatiques pour espacer les crises douloureuses est controversée.

En cas de douleurs résistantes au traitement médical, un traitement endoscopique (sphinctérotomie pancréatique) ou une infiltration du plexus coeliaque peuvent être proposés.

b- Autres :

En cas de PC liée à une hypercalcémie, la cause de l'hypercalcémie doit être traitée (exemple : résection chirurgicale d'un adénome parathyroïdien).

Le traitement des PC auto-immunes repose sur une corticothérapie.

9.2.3. Les complications

a -Complications précoces

• Poussée de pancréatite aiguë

Repose sur la mise au repos du tube digestif associé à la mise sous antalgiques.

• Pseudokyste

Les pseudo-kystes de moins de 6 semaines doivent être surveillés, car ils peuvent spontanément régresser. Les faux kystes de plus de 6 semaines devront être traités s'ils mesurent plus de 6 cm et/ou s'ils sont symptomatiques par traitement instrumental ou chirurgical.

• Compression des organes de voisinage

Le traitement des complications liées à une compression repose sur le traitement instrumental ou chirurgical (essentiellement par les interventions de dérivations).

• Epanchements des séreuses

Le traitement est médical (somatostatine) ou endoscopique (pose d'une prothèse pancréatique) ou chirurgical associé à la nutrition parentérale exclusive.

b- Complications tardives

• Diabète

En cas de diabète récent et modéré, les antidiabétiques oraux peuvent être efficaces.

Lorsque le diabète est sévère et mal équilibré, le traitement repose sur l'insuline.

• Insuffisance pancréatique exocrine

Repose sur la prescription d'extraits pancréatiques.

• Cancer

Le traitement curatif des cancers pancréatiques repose sur la chirurgie. Souvent, seul un traitement palliatif peut être proposé.

10. CONCLUSION

La pancréatite chronique est une maladie inflammatoire chronique du pancréas. L'alcool reste l'étiologie la plus fréquente. Néanmoins, ces dernières années ont été marquées par la connaissance de nouvelles étiologies, diminuant le pourcentage de formes dites idiopathiques (PC génétiques, auto-immunes...). L'évolution ultime se fait vers l'insuffisance pancréatite exocrine et endocrine. Le diagnostic peut être difficile dans les formes débutantes, il faut le suspecter devant des arguments cliniques et écho-endoscopiques.

Le développement de techniques instrumentales a permis de réduire les indications chirurgicales dans la prise en charge des pancréatites chroniques.

REFERENCES

1. P. Levy. Les dix commandements de la pancréatite chronique. FMC-HGE 2014
2. Pancréatites chroniques. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2008-2009
3. Traitement endoscopique des pseudokystes du pancréas. SFED 2014.
4. Diagnostic de la pancréatite chronique débutante. Gastroentérol Clin Biol 2002.

TEST D'ÉVALUATION

Mr B.M., âgé de 42 ans, alcoolique chronique, tabagique à 25 PA, consulte pour des épigastralgies intenses, évoluant par crises depuis 6 mois avec un amaigrissement. A l'examen, l'état général est conservé. Il existe un subictère conjonctival. L'abdomen est souple dépressible, sensible au niveau de l'épigastre. Il n'y a pas de circulation veineuse collatérale, ni de splénomégalie. On ne note pas d'angiomes stellaires ni d'érythrose palmaire. Le bilan biologique met en évidence une hyperlipasémie à 2 N, bilirubine totale à 45 $\mu\text{mol/l}$, bilirubine conjuguée à 30 $\mu\text{mol/l}$, Gamma GT à 150 UI/l (N < 50), Ph Alc à 345 UI/l (N < 120), ASAT : 35 UI/l, ALAT: 42 UI/l, Hb : 14 g/dl.

1. Parmi les propositions suivantes, quels éléments vous permettent d'évoquer le diagnostic de pancréatite chronique :

- A- le terrain (homme, 42 ans)
- B- alcoolisme chronique
- C- subictère conjonctival
- D- l'absence d'angiomes stellaire
- E- épigastralgies

2. Le diagnostic de pancréatite chronique est évoqué. Quel(s) examen(s) de première intention indiqueriez-vous ?

- A- Elastase 1 fécale
- B- Echographie abdominale
- C- TDM abdominal
- D- Écho-endoscopie
- E- CPRE

3. La présence d'une cholestase chez ce patient pourrait être liée quelle(s) complication(s) :

- A- Une HTP segmentaire
- B- une compression de la VBP par un pseudokyste du pancréas
- C- une insuffisance pancréatique exocrine
- D- un noyau fibreux de PC engainant la VBP
- E- une poussée de pancréatite aiguë

4. Le diagnostic de pancréatite chronique est confirmé. En l'absence de complication, quel traitement préconisez-vous :

- A- Sevrage alcoolique
- B- Sevrage tabagique
- C- Antalgiques
- D- Kysto-gastrostomie endoscopique
- E- Une sphinctérotomie pancréatique avec extraction des calculs

Question 1 : A, B, E
Question 2 : B, C
Question 3 : B, D
Question 4 : A, B, C

RÉPONSE

DCEM2

GASTROLOGIE-ENTEROLOGIE

**ANATOMIE-
PATHOLOGIQUE**

LES GASTRITES

Les objectifs éducationnels

1. Énumérer les variables histologiques du Sydney system.
2. Qu'est ce que l'Hélicobacter Pylori (HP) ?
3. Quels sont les rôles pathogènes d'HP sur la muqueuse gastro-duodénale ?
4. Quel(s) type(s) de cancer(s) peut (vent) être secondaire(s) à l'HP ?
5. Quelles sont les lésions précurseurs de cancers observées au cours des gastrites chroniques ?
6. Définir la gastrite auto-immune sur le plan physiopathologique et histologique
7. Quelles sont les complications de la gastrite auto-immune ?
8. Définir sur le plan histologique une gastrite granulomateuse et citer ses étiologies.
9. Citer les étiologies des gastrites aiguës.

Connaissances préalables requises

1. Histologie de l'estomac
2. Cours clinique des gastrites
3. Histopathologie du tube digestif (E.POTET et al.)
4. Gastrointestinal pathology (CECILIA M et al.)

INTRODUCTION

La « Gastrite » a longtemps été un terme imprécis, et largement utilisé. C'est la meilleure connaissance des ses causes avec notamment la découverte du rôle pathogène de l'Hélicobacter Pylori qui a permis de redéfinir la gastrite et de classer les altérations de la muqueuse gastrique essentiellement sur des critères anatomopathologiques.

Désormais, le terme de gastrite désigne **une affection inflammatoire de la muqueuse gastrique, pouvant être aiguë ou chronique, d'origine le plus souvent infectieuse.**

Leur classification repose sur le « Sydney system » proposé en 1991 par un groupe d'expert et fondé sur la description des lésions histologiques élémentaires, leur topographie et sur des données étiologiques dans le but de standardiser la description anatomopathologique.

La gastrite chronique présente un risque évolutif vers un cancer ou un lymphome.

I- LES GASTRITES AIGUES

Il s'agit d'un état inflammatoire aigu de l'estomac, habituellement transitoire et rapidement résolutif pouvant toutefois évoluer vers des complications

Elle se manifeste histologiquement par la présence de lésions inflammatoires aiguës avec infiltrat à polynucléaires neutrophiles du chorion, associé à une congestion et à un œdème, sans signes de chronicité. Il peut s'agir d'une gastrite d'origine infectieuse à Hélicobacter pylori, ou à germes opportunistes voire spécifiques chez les immunodéprimés (infection à cytomégalovirus ou à herpes virus simplex), plus rarement phlegmoneuse avec des lésions nécrotiques.

II-LES GASTRITES CHRONIQUES

A-CLASSIFICATION

En 1973, la gastrite auto-immune de type A est née ; auto-immune car elle s'associe à des anticorps anti-cellulaires pariétales avec une hypergastrinémie et une baisse importante de la sécrétion acide. Cette gastrite touche exclusivement le FUNDUS. En 1982, MARSHALL découvre une bactérie spiralée, Gram négatif qui a été nommée Helicobacter pylori. Cette bactérie est responsable de la majorité des gastrites chroniques.

Le « SYDNEY SYSTEM » (objectif n° 1)

A été introduit en 1990 afin d'obtenir une **approche standardisée** dans l'interprétation histologique des biopsies gastriques.

Ce système repose sur un trépied : Etiologique (recherche d'agent étiologique notamment bactérien), topographique (siège et étendue des lésions) et histologique. **Cinq paramètres histologiques** sont ainsi recherchés et gradés. Il s'agit de :

- **Atrophie glandulaire** : atrophie mononucléée faite de lymphocytes et de plasmocytes.
- **L'activité** définie par l'existence de polynucléaires neutrophiles dans l'épithélium.
- **L'atrophie glandulaire** : la diminution du volume glandulaire.
- **La métaplasie intestinale** : la transformation de l'épithélium de type gastrique en un épithélium de type intestinal.
- La densité d'*Helicobacter pylori*.

L'examen anatomopathologique des biopsies endoscopiques permet une analyse microscopique fine permettant de rechercher ces lésions élémentaires, de les grader en minime, modérées ou sévères, tout en tenant compte du siège lésionnel (antral ou/et fundique) et si celles-ci sont multifocales, localisées ou diffuses.

B-ASPECTS HISTOLOGIQUES ET ÉTIOLOGIQUES DES GASTRITES CHRONIQUES, EN FONCTION DE LA TOPOGRAPHIE LÉSIONNELLE

On distingue plusieurs étiologies des gastrites chroniques.

Les plus fréquentes sont les gastrites à HP puis viennent les gastrites auto-immunes et enfin des formes rares : la gastrite lymphocytaire, les gastrites granulomateuses, la gastrite à éosinophile, la gastrite collagène.

1- Gastrite chronique non auto-immune de type B

B comme bactérie, la cause principale de gastrite chronique. En effet, cette gastrite est liée le plus fréquemment à l'*Helicobacter pylori* qui peut aboutir au stade ultime d'atrophie glandulaire totale; aspect lésionnel impossible à séparer histologiquement de celui réalisé par la gastrite chronique atrophique complète ou totale de type auto-immune (type A). Les lésions histologiques sont généralement multiples.

DONNEES SUR HELICOBACTER PYLORI : (Objectifs n° 2 et n° 3)

C'est Marshall en 1982 qui a réussi à cultiver une bactérie spiralée à partir de biopsies gastriques. Cette bactérie Gram négatif est dénommée *Helicobacter pylori*. La principale activité enzymatique de cette bactérie flagellée est liée à son uréase puissante qui contribue à son pouvoir lésionnel gastrique, grâce à son pouvoir proinflammatoire et à sa résistance à l'acidité gastrique et à la bactéricidie par les phagocytes, permettant ainsi sa survie dans l'estomac.

Le génome de l'HP est de petite taille. Il code pour 1590 protéines avec un pourcentage de Guanine cytosine, mais il confère à la bactérie des aptitudes exceptionnelles à l'adaptation.

Par ailleurs, les souches HP portant le locus *cag A* sont plus virulentes. En effet, ces souches *Cag A* positives sont le plus souvent toxigènes et fortement inflammatoires. Elles jouent un rôle important dans l'ulcérogénèse et dans la carcinogénèse puisque ces patients ont tendance à développer une gastrite atrophique, une métaplasie intestinale et des lésions précurseurs du carcinome gastrique. L'*Helicobacter pylori* est donc à l'origine de l'inflammation mononucléée, du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (activité), de la métaplasie intestinale et de l'atrophie glandulaire.

HP ET CARCINOGENESE

• Le carcinome gastrique

HP a été reconnu et classé par l'union internationale de lutte contre le cancer parmi les carcinogènes gastriques de classe I chez l'homme. En effet, l'atrophie glandulaire et la métaplasie intestinale sont deux lésions précancéreuses. Avec le temps, il s'y associe une augmentation de la prolifération épithéliale avec diminution de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Ceci favorise la transformation néoplasique sous la dépendance de mutations géniques anti et pro-carcinogènes et de l'apparition de lésions dysplasiques qui vont donner naissance au carcinome. (annexe1). Par ailleurs, plusieurs études confirment que l'éradication d'HP prévient la progression de la maladie gastrique et augmente la régression des lésions précancéreuses.

• HP et lymphome B de la zone marginale (MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue)

A l'état normal, la muqueuse gastrique ne contient que quelques lymphocytes et plasmocytes, mais aucun follicule lymphoïde. La présence d'un ou de plusieurs follicules lymphoïdes dans la muqueuse gastrique définit la gastrite folliculaire qui peut évoluer vers un lymphome B de la zone marginale (ou MALT); HP est ainsi incriminé dans la genèse du lymphome gastrique. (annexe 2)

HP est ainsi présent dans 90 % des lymphomes MALT. C'est Isaacson qui a démontré une régression du lymphome MALT superficiel de bas grade après éradication d'HP, confirmant ainsi le rôle certain de l'HP dans la genèse du lymphome.

a- Gastrite chronique non atrophique prédominant dans l'antrum

Les lésions prédominent au niveau de l'antrum gastrique. Il s'agit d'un infiltrat inflammatoire souvent abondant fait principalement de lymphocytes et de plasmocytes occupant toute la hauteur de la muqueuse (chorion intercryptique et chorion

interglandulaire) ou superficiel occupant uniquement le chorion intercryptique. La présence de follicules lymphoïdes est très fréquente ; ces follicules sont constitués d'un centre germinatif avec des cellules lymphoïdes de grande taille et des macrophages et d'une couronne de petits lymphocytes.

La présence de polynucléaires neutrophiles est pratiquement constante et définit l'activité de la gastrite.

Cette gastrite est non atrophique.

gastrite atrophique multifocale

Dans cette forme de gastrite, une atrophie est présente, souvent associée à une métaplasie pylorique ou surtout intestinale. Les lésions sont généralement maximales au niveau de l'angle de la petite courbure. Elle est multifocale, car elle intéresse l'antrum et le fundus gastriques avec une intensité variable d'une zone à l'autre.

Évolution des gastrites chroniques à HP

L'infection à HP s'accompagne d'une gastrite chronique qui a tendance à s'installer tôt dans l'enfance (dans les pays en voie de développement).

Après de nombreuses années, l'atrophie glandulaire et la métaplasie intestinale occupent de plus en plus de territoires et s'aggravent sur le plan du grading. Ces 2 lésions représentent des conditions prédisposantes au cancer gastrique (lymphome et adénocarcinome). Toutefois, seulement un petit nombre de gastrites évolue vers la malignité.

Cette évolution vers le cancer dépend en grande partie des facteurs liés à l'hôte, à la virulence bactérienne et à l'environnement.

La topographie de la gastrite est également un facteur déterminant puisque la maladie ulcéreuse duodénale survient chez un sujet infecté par HP sur 6, ces patients font des gastrites non atrophiques, hypersecrétaires prédominantes au niveau de l'antrum gastrique.

L'ulcère gastrique plus rare atteint les patients ayant une gastrite chronique atrophique, multifocale « environnementale », à la fois antrale et fundique.

2- Gastrite atrophique auto-immune (objectifs n° 6 et 7)

Il s'agit de la gastrite chronique de type A dont l'atteinte est localisée au niveau du fundus, qui s'oppose à la gastrite de type B dont l'atteinte prédomine au niveau de l'antrum ou est diffuse à l'ensemble de l'estomac.

La gastrite de type A est associée à la présence d'auto-anticorps reconnaissant les cellules pariétales, ce qui suggère son origine auto-immune.

En microscopie, il s'agit essentiellement d'une atrophie de la muqueuse fundique majeure associée à des lésions de métaplasie intestinale et pylorique avec hyperplasie des cryptes.

L'atrophie complète du fundus s'accompagne d'achlorhydrie secondaire à l'atrophie des cellules pariétales ou bordantes avec une hypergastrinémie due à l'hyperplasie des cellules G à gastrine dans l'antrum. Il y a également atrophie des cellules principales responsables de la sécrétion de pepsine.

Évolution : Dans 15 — 20 % des cas, la gastrite auto-immune évolue vers la maladie de BIERMER caractérisée par une malabsorption de la Vit B12 qui est responsable de l'absorption du fer au niveau du duodénum sous la dépendance du facteur intrinsèque sécrété par les cellules gastriques fundiques.

Des lésions d'hyperplasie endocrine peuvent se développer. L'hyperplasie des cellules « entero chromaffine like » (ECL) est secondaire à l'hypergastrinémie qui est elle-même déclenchée par l'atrophie ou la disparition des cellules pariétales ou bordantes des glandes fundiques. L'hyperplasie des cellules ECL est souvent focale ou nodulaire, mais peut dans certains cas prendre une allure adénomateuse voire (si elle dépasse les 0,5 cm de diamètre), prendre l'aspect de microcarcinome. Cependant le pronostic de ces tumeurs reste toujours meilleur que celui des carcinomes classiques puisqu'elles guérissent après antrectomie simple.

Au cours de la gastrite auto-immune, on peut voir s'installer également des lésions dysplasiques, qui lorsqu'elles deviennent sévères, peuvent constituer, (comme dans la gastrite atrophique de type B), le lit d'un adénocarcinome.

3- Formes rares de gastrite chronique

a- Les gastrites granulomateuses (objectif n° 8)

La gastrite granulomateuse est caractérisée par la présence d'un ou de plusieurs foyers granulomateux tuberculoïdes. Un granulome est constitué de cellules épithélioïdes et de cellules géantes.

L'examen microscopique de la biopsie peut parfois orienter vers une cause précise, mais le plus souvent, c'est le contexte clinique et biologique qui va permettre le diagnostic.

Les étiologies de la gastrite granulomateuse sont nombreuses. Il peut s'agir de la tuberculose, de la sarcoidose, de parasites, de la syphilis, de corps fongiques, d'une localisation gastrique de la maladie de Crohn.

La gastrite granulomateuse peut également accompagner des lésions de gastrite ulcérée non spécifique, On ne peut parler de gastrite granulomateuse idiopathique qu'après avoir éliminé toutes ces causes.

• La gastrite tuberculeuse

La tuberculose est une cause fréquente de granulomatose digestive qui s'observe surtout dans les pays en voie de développement. Elles sont dues à *Mycobacterium Tuberculosis*, plus rarement il s'agit de *Mycobacterium Avium* intracellulaire

atteignant les malades immunodéprimés. Dans ce cas, il n'y a pas de véritables granulomes. De nombreux macrophages intramuqueux sont remplis de bactéries.

Dans le cas de Mycobacterium Tuberculosis, il s'agit de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires avec ou sans nécrose caséuse.

Seules la coloration de Ziehl permet la découverte des bactéries ou la positivité des cultures de biopsies qui permet de porter le diagnostic avec certitude.

• La gastrite sarcoidosique

L'atteinte digestive est très rare au cours de la sarcoidose, mais dans le tube digestif, l'atteinte gastrique est la plus fréquente.

Le diagnostic de sarcoidose gastrique ne peut être porté qu'en cas d'atteinte d'un autre organe extradiigestif

Au plan histologique, il s'agit de granulomes épithélioïdes et géantocellulaires, sans nécrose.

• La gastrite syphilitique

L'atteinte gastrique peut se voir au cours de la syphilis secondaire ou tertiaire. Les lésions inflammatoires sont habituellement intenses avec un infiltrat riche en plasmocytes. Des granulomes peuvent être observés. Les spirochètes peuvent être visualisés par des colorations spéciales.

• La gastrite parasitaire

De nombreux parasites peuvent coloniser l'estomac.

Il s'agit de la Giardia lamblia, d'anisakiase. Cette dernière peut être la cause de lésions ulcérées pouvant aboutir à une perforation pariétale. Par ailleurs, d'autres parasites peuvent être à l'origine de lésions gastriques : cryptosporidioses (au cours du SIDA), strongyloïdoses et ascariïdoses.

• La gastrite fongique

Rare, mais plus fréquente chez les immunodéprimés (sida, diabète, traitement aux corticoïdes à forte dose et de longue durée, cancer.). Parmi ces gastrites, on peut citer la gastrite à Histoplasma capsulatum et Candida albicans surtout au contact de lésions ulcérées gastriques pouvant être d'origine tumorale. ”

• La maladie de Crohn

Les malades, ayant une maladie de Crohn intestinale peuvent présenter une atteinte gastrique dans 32 à 72 % des cas. L'aspect le plus fréquent est la présence d'amas de polynucléaires neutrophiles dispersés de façon focale alternant avec des zones normales. Ces polynucléaires neutrophiles s'associent à des lymphocytes. Les granulomes sont rares. Ils sont observés dans environ 10% des cas.

gastrite lymphocytaire

Elle est parfois associée à une maladie cœliaque.

Les étiologies sont l'intolérance au Gluten et l'infection à HP

Au plan endoscopique, il s'agit d'une gastrite varioliforme répondant histologiquement à la présence d'un nombre de lymphocytes intra-épithéliaux supérieur à 25 éléments par 100 cellules épithéliales. Ces lymphocytes sont de types T supresseurs CD8. Un infiltrat inflammatoire du chorion est observé. Il est constitué de lymphocytes, de plasmocytes et de polynucléaires neutrophiles. Les lésions prédominent au niveau fundique.

c- La gastrite à éosinophiles

Elle correspond à l'atteinte gastrique de la rare gastroentérite à éosinophiles. Ce type de gastrite peut être en particulier d'origine allergique (consommation de conserves alimentaire, chez les asthmatiques...)

d- La gastrite collagène

Très rare. Le diagnostic est fait devant la découverte sous l'épithélium de surface de la muqueuse gastrique d'une bande collagène épaissie. La cause est inconnue, mais en comparaison avec la colite collagène, une origine médicamenteuse incriminant les AINS peut être évoquée.

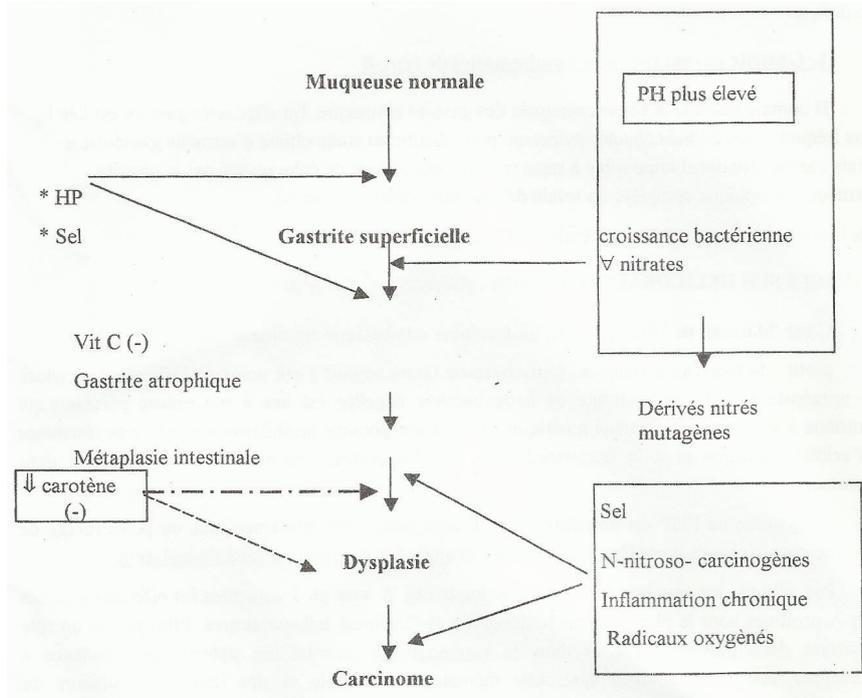
e- La gastrite à Helicobacter Heilmannii : Exceptionnelle

CONCLUSION

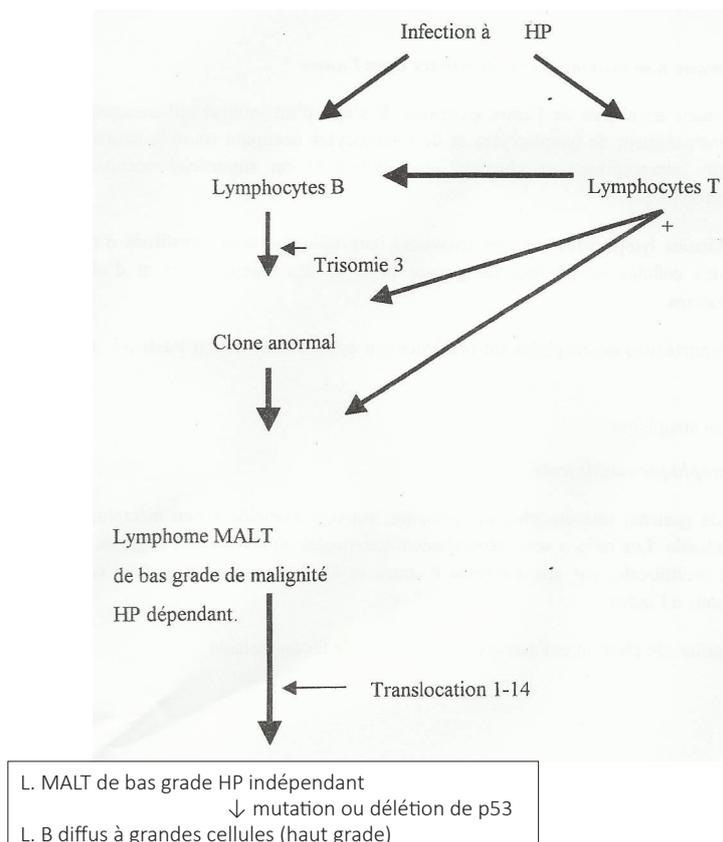
La plupart des gastrites chroniques sont dues à HP qui a un rôle démontré aussi bien dans l'ulcérogénèse gastrique et duodénale que dans la cancérogénèse gastrique.

Le clinicien endoscopiste doit fournir les renseignements cliniques et endoscopiques de chaque patient à l'anatomopathologiste et surtout lui donner un matériel biopsique de bonne qualité, c'est-à-dire suffisant (biopsies multiples) et bien orienté fundique et antro-pylorique intéressant surtout les deux faces et l'angle de la petite courbure.

Annexe 1 : cascade des événements pathologiques de l'adénocarcinome gastrique (corréa)



Annexe 2 : Schéma de pathogénèse du lymphome B de la zone marginale du MALT selon Isaacson



LES LYMPHOMES GASTRIQUES PRIMITIFS

Les objectifs éducationnels spécifiques

Au terme de son apprentissage l'étudiant doit être capable de :

- 1- Définir les Lymphomes Gastriques (LG) primitifs.
- 2- Décrire les aspects anatomopathologiques des LG.
- 3- Distinguer les principales formes anatomocliniques des LG.
- 4- Préciser les caractéristiques épidémiologiques des LG.
- 5- Expliquer l'étiopathogénie des LG.
- 6- Établir le diagnostic de LG.
- 7- Énumérer les examens complémentaires du bilan d'extension d'un LG.
- 8- Planifier le traitement d'un LG selon le type anatomoclinique.

Connaissances préalables requises

- Cours immunologie et histologie du tube digestif.

INTRODUCTION

Les lymphomes primitifs de l'estomac sont les plus fréquents des formes extra-ganglionnaires. Il s'agit le plus souvent du lymphome de la zone marginale en réponse à une infection chronique par l'Hélicobacter Pylori.

1-DÉFINITION (OBJECTIF N° 1)

Les lymphomes gastriques sont des proliférations monoclonales malignes constituées de cellules lymphoïdes bloquées à un certain stade de leur maturation.

Les lymphomes gastriques sont dits primitifs, lorsque la localisation gastrique est prédominante sans atteinte ganglionnaire antérieure et lorsque les symptômes cliniques sont liés à l'atteinte digestive.

Les lymphomes gastriques primitifs (LGP) présentent plusieurs points d'intérêt, de part

- Leur relative fréquence.
- L'actualisation de leur classification histologique.
- La mise en évidence du rôle de l'hélicobacter pylori (HP) dans la genèse du lymphome gastrique et la rémission de ce lymphome après traitement d'éradication de HP.

2- ETUDE ANATOMO PATHOLOGIQUE (OBJECTIF N° 2 ET 3)

2-1- RAPPEL DU CONCEPT MALT

Les lymphomes du tube digestif dérivent du tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou MALT (mucosal associated lymphoid tissu).

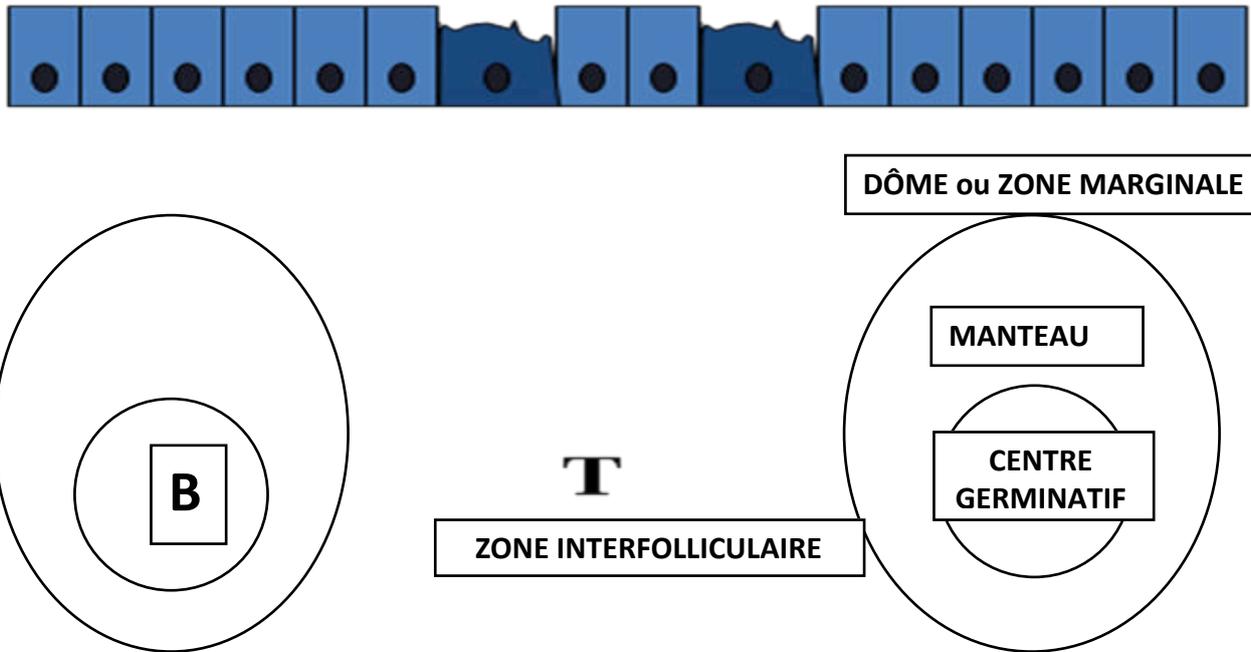
Ce tissu lymphoïde existe :

- A l'état normal au niveau de l'intestin grêle, du colon, du rectum et de l'appendice.
- Au niveau de l'estomac, il est absent et apparaît après une stimulation antigénique à HP (Hélicobacter pylori)

Cellules M

Le MALT rappelle en tout point une plaque de Peyer.

Il comprend à la fois les lymphocytes intraépithéliaux et les lymphocytes du chorion.



a- Les lymphocytes intraépithéiaux

Les lymphocytes intraépithéiaux sont de phénotype T (CD3+) de type cytotoxique (CD8+).

b- Les cellules M intraépithéiales

L'épithélium au-dessus des follicules contient des cellules M, lieu de passage des antigènes intra-luminaux vers les follicules lymphoïdes, où s'effectue la réponse immunitaire.

c- Les lymphocytes du chorion

Les lymphocytes du chorion sont isolés ou regroupés en follicules.

Ils sont organisés en :

- La zone du Dôme ou zone marginale est occupée par des lymphocytes de phénotype B de petite taille à noyau clivé : centrocyte like
- Les follicules lymphoïdes faits de lymphocytes B comprennent :
 - La zone du manteau périfolliculaire renfermant des lymphocytes B de petite taille à noyau clivé : les centrocytes
 - Le centre germinatif fait de lymphocytes B : les centroblastes et les centrocytes.
- La zone interfolliculaire : occupée par des lymphocytes de phénotype T

2-2- CLASSIFICATIONS DES LYMPHOMES DIGESTIFS :

La classification d'Isaacson 1994 a longtemps été utilisée.

Classification d'Isaacson 1994

- **Lymphomes B**
 - Lymphome de MALT : Bas grade
Haut grade
IPSID
 - Lymphome de Manteau (polypose lymphomateuse)
 - Lymphome de Burkitt
- **Lymphomes T**
 - Lymphome T avec entéropathie
 - Lymphome T avec éosinophilie

Actuellement la classification de référence est celle de l'OMS dont la dernière en date est celle de 2008.

Classification de l'OMS 2008

- **Lymphomes B**
 - Lymphomes B de la zone marginale du MALT
 - LB diffus à grandes cellules

- Lymphome du manteau
- Lymphome de Burkitt
- Autres
- **Lymphomes T**
 - Lymphome T associé à une entéropathie
 - Lymphome T non spécifique

2-3- LE LYMPHOME B DE LA ZONE MARGINALE DU MALT (couramment appelé lymphome du MALT)

a-Macroscopie

Les aspects macroscopiques seront détaillés dans le chapitre fibroscopie oesogastroduodénale

b-Histologie

Le diagnostic histologique de ce lymphome repose sur 4 critères :

- ~~une~~ une prolifération lymphoïde composée de cellules tumorales de petite taille à noyau encoché ou clivé correspondant à des « centrocyte-like »
- Des lésions lymphoépithéliales (LLE) qui correspondent à une infiltration et une destruction de l'épithélium des glandes et/ou des cryptes par les cellules lymphoïdes « centrocyte-like »
- Des follicules lymphoïdes
- Des plasmocytes réactionnels polyclonaux ou tumoraux monoclonaux

c-Immuno-histochimie

L'étude immunohistochimique permet de confirmer le phénotype B (CD20+, CD79a+) du processus tumoral lymphomateux. L'anticorps anti Cytokératine permet de mettre évidence les images lymphoépithéliales

d-Aspect génotypique

L'anomalie génotypique la plus significative est la « trisomie 3 » retrouvée dans environ 60% des cas.

La translocation t(11-18) est incriminée dans la résistance du lymphome au traitement anti HP.

2-4- LE LYMPHOME B DIFFUS A GRANDES CELLULES (LBDGC)

a-Macroscopie

Le LBDGC se présente le plus souvent sous forme d'une masse tumorale de taille variable.

A la coupe la tumeur est blanchâtre présentant un aspect dit en « chair de poisson »

b-Histologie

Le LBDGC est fait d'une prolifération lymphoïde maligne composée de cellules blastiques de grande taille (2 à 3 fois la taille d'un lymphocyte normal) organisées en nappes diffuses. Les cellules ont un noyau rond muni d'un nucléole central « immunoblaste » ou de 2 à 3 nucléoles périphériques « centroblaste »

La présence d'un contingent à petites cellules de type centrocytes like avec des images lymphoépithéliales témoigne de la nature secondaire du LBDGC. Dans le cas contraire, il s'agit d'un LBDGC de Novo.

c-Immuno-histochimie

Les cellules tumorales expriment les marqueurs lymphoïdes B (CD 20, CD 79a)

2-5-AUTRES LYMPHOMES GASTRIQUES

a- Le lymphome du Manteau

Également appelé polypose lymphomateuse diffuse.

Atteint le plus souvent le colon et se traduit par une polypose diffuse.

Il se traduit histologiquement par une prolifération lymphoïde organisée en nodules s'étendant et/ou confluentes en plages. Les cellules tumorales sont de petite taille et ont un aspect centrocytique.

Les lésions lymphoépithéliales sont absentes.

L'étude immunohistochimique confirme la nature B de la prolifération lymphoïde (CD20+).

b-Le lymphome de Burkitt

La localisation gastrique est rare.

Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération de cellules blastiques monomorphes de taille moyenne à cytoplasme peu abondant et à noyau rond à chromatine hétérogène granulaire.

Les figures de mitose et les corps apoptotiques sont nombreux.

Il existe typiquement des macrophages procurant à la tumeur un aspect dit « en ciel étoilé ».
L'étude immunohistochimique confirme la nature B de la prolifération et montre une positivité de 100% des cellules au MIB1 (indice de prolifération).

c- Le Lymphome folliculaire

La localisation gastrique primitive est rare.

d-Le lymphome T

Le lymphome T gastrique primitif est exceptionnel.

3- ÉPIDÉMIOLOGIE (OBJECTIF N° 4)

3-1- FREQUENCE

En occident les lymphomes gastriques sont les plus fréquents parmi les lymphomes digestifs primitifs (60%)
Leur incidence est de 0.21% par 105 habitants supérieurs à celle des lymphomes du grêle (incidence de 0.16% par 105 habitants) et des lymphomes rectaux coliques (incidence de 0.08 % par 105 habitants).
C'est de tout de même une néoplasie rare puisque les lymphomes gastriques ne représentent que 3% des cancers de l'estomac.
En Tunisie, la fréquence exacte de ces lymphomes n'est pas connue.

3-2- AGE

Les lymphomes gastriques se voient à tout âge, mais avec une particulière fréquence entre 50 et 70 ans.

3-3- SEXE

Les lymphomes gastriques sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme, avec un sex ratio=2. Cette prédominance masculine est plus nette chez l'enfant ou l'adulte jeune.

4- ETIOPATHOGENIE (OBJECTIF N° 5)

4-1- HELICOBACTER PYLORI (HP)

Le principal agent étiopathogénique :

Les lymphomes gastriques de la zone marginale du MALT sont liés à l'infection gastrique par l'HP.

Le rôle de l'HP a été évoqué devant :

- **des arguments épidémiologiques**

-Association gastrite chronique à HP et lymphome gastrique : 95%

- Le risque d'infection à HP est 6 fois plus élevé chez les patients ayant un lymphome gastrique que chez ceux ayant un lymphome n'atteignant pas l'estomac

- **des arguments expérimentaux :**

- In vitro, les lymphocytes T gastriques sensibilisés à HP, fabriquent des cytokines qui stimulent la prolifération des lymphocytes B.

- **des arguments thérapeutiques**

- L'éradication de HP fait régresser le lymphome.

La Pathogénie :

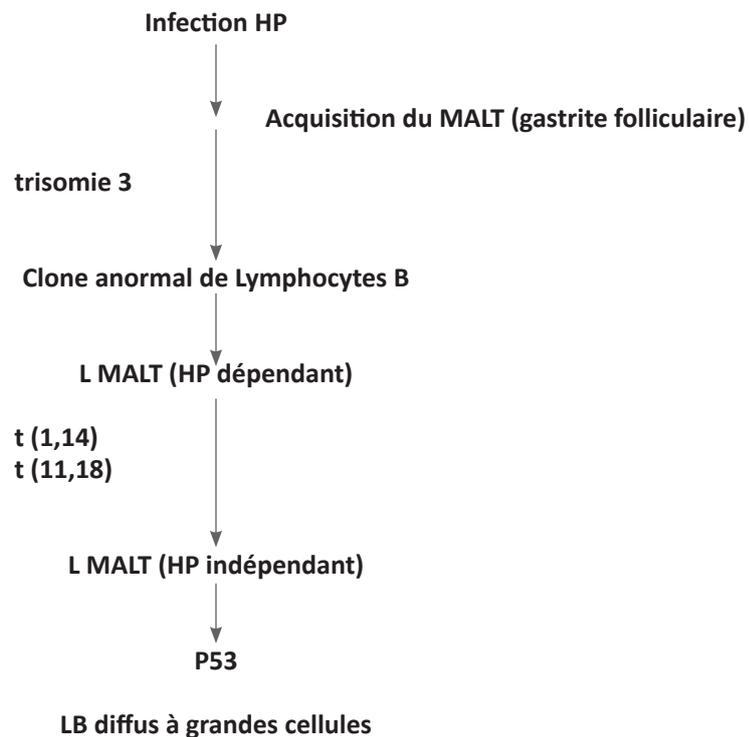
A la suite d'une infection à HP, une réponse immune se produit, avec recrutement de cellules effectrices de l'inflammation incluant des lymphocytes B et T.

Au niveau de la muqueuse gastrique, ces lymphocytes se disposent en follicules lymphoïdes réalisant la gastrite folliculaire. Cette première étape est l'acquisition du MALT par la muqueuse gastrique qui est normalement dépourvue de cellules inflammatoires.

Si l'infection persiste, un mécanisme de stimulation se déclenche avec activation du lymphocyte T par l'HP.

Les lymphocytes T activés vont à leur tour stimuler les lymphocytes B, dont certains vont acquérir une trisomie 3. D'où l'apparition d'un clone anormal. Celui-ci, également stimulé par les lymphocytes T, favorisera l'émergence d'un lymphome MALT dit « HP dépendant ». La stimulation du lymphome MALT se poursuit par les lymphocytes T jusqu'à ce que se produise

une translocation t (1 ; 14) au niveau des lymphocytes B tumoraux. Le lymphome devient alors « HP indépendant » ne répondant donc plus à une antibiothérapie anti HP.
 Une mutation du gène P53 entraîne ensuite une transformation du lymphome MALT en un lymphome diffus à grandes cellules.



4-2- AUTRES FACTEURS ETIOPATHOGENIQUES :

- Les lymphomes de Burkitt sont liés à l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV)
- Certaines affections comme la maladie cœliaque et les déficits immunitaires surtout acquis (SIDA) augmentent le risque de développement des lymphomes digestifs.
- La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent se compliquer également de lymphomes.

5- ÉTUDE CLINIQUE (OBJECTIF N° 6)

Forme type : Lymphome gastrique primitif B de la zone marginale du MALT

5-1- SIGNES FONCTIONNELS :

Ce lymphome est caractérisé par un délai diagnostique long pouvant aller de quelques mois à quelques années. La découverte de ce lymphome peut se faire devant des symptômes non spécifiques :

- des épigastralgies,
- un amaigrissement modéré (60%)
- des nausées, des vomissements.

5-2- EXAMEN PHYSIQUE :

Il est le plus souvent normal. il ne montre habituellement ni masse abdominale, ni splénomégalie, ni hépatomégalie, ni ascite et les aires ganglionnaires sont libres.

5-3- BIOLOGIE :

Le plus souvent normale. Elle montre parfois une anémie ferriprive, un syndrome inflammatoire biologique, des LDH et des B2 microglobulines augmentées.

5-4- FIBROSCOPIE OESOGASTRODUODENALE (FOGD) AVEC BIOPSIES :

Elle a 3 intérêts :

1- Mettre en évidence des lésions endoscopiques :

- aspect ulcéré (50%)
- aspect cérébroïde ou de gros plis (40%)
- aspect infiltrant (20%) : perte de la souplesse pariétale
- aspect nodulaire
- simple érythème

Ces lésions endoscopiques n'ont rien de spécifique, mais la multiplicité des lésions est en faveur du diagnostic

2- Préciser la topographie des lésions

L'atteinte de l'antra se voit dans 60% des cas, celle du corps gastrique dans 20 %.

L'atteinte est multifocale dans 30% des cas.

L'atteinte des orifices est par contre exceptionnelle

3-pratiquer des biopsies

- multiples au niveau des lésions et en muqueuse endoscopiquement normale ce qui permet de confirmer le diagnostic lorsque les biopsies sont négatives (40%), le recours aux macrobiopsies chez les patients ayant un bilan d'hémostase normal peut être proposé.
- antrales à la recherche de HP

5-5- BILAN PRE THERAPEUTIQUE

Comprend 3 volets :

a- Bilan d'extension (OBJECTIF N° 7)

- Clinique avec recherche de signes généraux, d'HMG, de SMG, d'adénopathies périphériques.

- Biologique : Hémogramme, bilan hépatique, taux sérique des LDH, B2 microglobuline

- Endoscopique : Écho-endoscopie gastrique +++→extension pariétale et vers les ganglions périgastriques (intérêt pronostique),.

Iléo-coloscopie avec biopsies systématiques,

- Radiologique : entéroscanner abdominal, Scanner thoracique et pelvien

- Scanner du cavum et/ou endoscopie du cavum et biopsies en cas de doute

- Biopsie ostéoméduillaire (BOM)

- Biopsie hépatique si perturbation du bilan hépatique

Au terme de ce bilan, le lymphome sera classé selon la classification **d'Ann Arbor modifiée par Musshof**

Stade IE	Atteinte d'un ou de plusieurs segments du TD sans atteinte ganglionnaire
Stade IIE	Atteinte d'un ou de plusieurs segments du TD. II 1E Atteinte des gg abdominaux contigus II 2E Atteinte des gg abdominaux non contigus
Stade III E	Atteinte du tube digestif. Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
Stade IV E	Atteinte d'un ou plusieurs organes extra ganglionnaires autre que le tube digestif

b- Bilan de terrain

Il comprend l'évaluation de l'indice de performance OMS, La recherche de tares associées, l'appréciation de l'état nutritionnel, la sérologie VIH, la sérologie des hépatites B et C et l'uricémie.

c-Détermination du statut HP :

Un statut HP positif est défini comme une histologie positive et/ou une sérologie positive.

6- ÉVOLUTION –PRONOSTIC

Ce lymphome est souvent localisé au moment du diagnostic (stade I, II dans 96% des cas) et reste longtemps localisé.

Des complications aiguës peuvent émailler cette évolution et sont dominées par l'hémorragie digestive. La perforation est rare, la sténose est exceptionnelle.

La transformation d'un lymphome gastrique de la zone marginale du MALT en un lymphome à grandes cellules est possible. Le pronostic est favorable avec une Survie globale à 5 ans dépassant 85 % quel que soit le stade.

7- DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

7-1- FORME SECONDAIRE A UN LYMPHOME GANGLIONNAIRE :

Une extension digestive à l'estomac d'un lymphome ganglionnaire est à discuter avant de retenir l'origine primitive du lymphome digestif.

7-2- LE LYMPHOME GASTRIQUE FAIT DISCUTER :

A l'endoscopie :

- La linéaire plastique : devant un aspect infiltré et là aussi l'échoendoscopie et les biopsies gastriques sont d'un grand apport.
- L'adénocarcinome gastrique devant un aspect ulcéro-bourgeonnant.
- La maladie de Ménétrier : devant des gros plis ulcérés. L'échoendoscopie permet d'orienter le diagnostic qui sera confirmé par la macrobiopsie à l'anse diathermique.
- Un ulcère gastrique chronique bénin devant une forme ulcéreuse.
- Une gastrite à *helicobacter pylori* : devant une forme congestive et/ou nodulaire

8 - TRAITEMENT (OBJECTIF N° 8)

8-1- BUT :

Obtenir la rémission complète endoscopique et histologique.

8-2- MOYENS :

a- L'éradication de HP

Elle repose sur une trithérapie associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à double dose et 2 antibiotiques parmi les suivants : Amoxicilline 1gx2/j + Métronidazole 500mgx2/j + Clarithromycine 500mgx2/j pendant 7 à 14 jours.

Un traitement de consolidation par un IPP à simple dose est recommandé par certains.

b- La chimiothérapie

Il peut s'agir d'une

- **Monochimiothérapie** orale par agents alkylants administrés per os
 - Chlorambucil (Chloraminophène*)
 - Cyclophosphamide (Endoxan*)

Effets indésirables : neutropénie régressive à la diminution de la posologie

- **Polychimiothérapie**
 - surtout CHOP : Cyclophosphamide (Endoxan*), Doxorubicine, Vincristine, Prednisone
 - intensive aplasante : nécessitant des greffes de moelle ou des greffes de cellules souches.

- **Immunothérapie par Rituximab (Mabthera*)**

C'est un anticorps monoclonal anti CD20

Proposé en association avec la chimiothérapie classique.

c- La radiothérapie

Utilisée à la dose de 30-40Gray/j,

Elle a une action locorégionale

d- La chirurgie

Le geste est une gastrectomie totale

8 -3- INDICATIONS

a- Lymphome B de la zone marginale du MALT

Pour les lymphomes de stade IE, HP(+) qui représentent la majorité des cas, le traitement de première intention est une éradication de HP. Lorsque celle-ci est obtenue, une rémission complète du lymphome est observée dans 80% des cas après un délai qui peut aller de 4 mois à 2 ans.

Sur le plan histologique, il est parfois difficile de faire la différence entre un reliquat tumoral lymphomateux et des lésions de gastrite chronique.

Wotherspoon a proposé 6 grades pour évaluer la réponse au traitement anti HP :

- grade 0 : muqueuse normale
- grade 1:gastrite chronique active
- grade 2:gastrite lymphoïde folliculaire floride
- grade 3:infiltrat lymphoïde suspect versus bénin
- grade 4 : infiltrat lymphoïde suspect versus lymphome
- grade 5 : lymphome

- Si la rémission complète est obtenue, Une surveillance régulière et prolongée par une FOGD avec biopsies tous les 6mois pendant 2 ans puis 1fois/an est instaurée pour s'assurer de l'absence de rechute d'une part et pour ne pas méconnaître un adénocarcinome gastrique métachrone d'autre part.
- Si cette rémission complète n'est pas obtenue, un traitement par monochimiothérapie associée ou non au Rituximab* ou par radiothérapie est discuté.

b- Lymphome B diffus à grandes cellules

Chimiothérapie (CHOP + Rituximab*) avec une éventuelle radiothérapie sur les masses résiduelles

c- Lymphome des cellules du manteau

Chimiothérapie (intensive + Rituximab*).

d- Lymphome folliculaire

Chimiothérapie (CHOP + Rituximab*)

e- Lymphome de Burkitt

Chimiothérapie (intensive) avec un traitement intrathécal prophylactique).

f- Lymphome T

Chimiothérapie (intensive)

g- Place de la chirurgie

La chirurgie est indiquée dans les formes compliquées (hémorragie, perforation)

9 – CONCLUSION

Dans les lymphomes gastriques, plusieurs avancées ont été notées en matière :

- d'étiopathogénie avec la mise en évidence du rôle essentiel de L'HP dans la genèse des lymphomes gastriques
- de traitement avec un rôle primordial du traitement d'éradication de HP, le développement de protocoles de chimiothérapies intensives et l'intérêt de l'adjonction du Rituximab dans certains cas.

Dans l'avenir, l'élaboration d'algorithmes thérapeutiques tenant compte de facteurs prédictifs de réponse au traitement pourrait optimiser la prise en charge des patients atteints de lymphome gastrique.

TESTS D'AUTO-EVALUATION

1- Quelles sont les affirmations exactes concernant les lymphomes gastriques de la zone marginale :

- A. Ils sont plus fréquents chez les sujets de plus de 40 ans
 - B. Ils sont souvent révélés par une sténose digestive
 - C. Les aspects endoscopiques sont spécifiques
 - D. Ils restent longtemps localisés à l'estomac
 - E. L'éradication de *Helicobacter pylori* est le traitement de première intention
-

2- Parmi examens complémentaires suivants quels sont ceux qui font partie du bilan d'extension d'un lymphome gastrique ?

- A. Un entéroscanner
 - B. Une biopsie ostéomédullaire
 - C. Examen ophtalmologique
 - D. Une naso-fibroscopie du cavum
 - E. Un scanner thoracique
-

Question 1 : A-D-E
Question 2 : A-B-D-E.

RÉPONSE

LES ATROPHIES VILLOSITAIRES

Les objectifs éducationnels spécifiques

La liste des objectifs éducationnels sera présentée de la manière suivante :

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. indiquer une biopsie intestinale dans l'exploration d'un syndrome de malabsorption et de son suivi
2. évaluer une atrophie villositaire à partir d'une description anatomopathologique d'une biopsie duodénale
3. établir une démarche diagnostique permettant d'aboutir au diagnostic d'une maladie cœliaque
4. suspecter une sprue réfractaire sur des éléments cliniques et anatomopathologiques
5. proposer devant une atrophie villositaire et en fonction du contexte clinico-pathologique, les diagnostics différentiels d'une maladie cœliaque.

Connaissances préalables requises

Cours histologie de la paroi duodénale

Cours cliniques :

- Les troubles fonctionnels intestinaux
- Les diarrhées de l'enfant
- Les diarrhées chroniques de l'adulte

Activités d'apprentissage

Rev Med Suisse 2013 ; 9 : 1584-9

Gastroentérologie clinique & biologique 2000 ; 24 : 436-446

INTRODUCTION

Le diagnostic histologique d'atrophie villositaire chez l'adulte est le plus souvent simple ; une maladie cœliaque est fréquemment en cause.

Le diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire (AV) intestinale nécessite, outre une parfaite analyse histologique, la connaissance de l'histoire clinique et des données biologiques du malade.

1. LA BIOPSIE INTESTINALE :

1.1. INDICATION

Des biopsies duodénales sont principalement réalisées devant :

- une anémie par carence martiale sans cause identifiée
- diarrhée chronique
- un tableau évocateur d'une maladie cœliaque
- dans le suivi d'une maladie cœliaque...

1.2. CONDITIONS DE PRELEVEMENT ET RECOMMANDATIONS

Les biopsies doivent être multiples (au minimum 2), idéalement 4 à 6, dans le duodénum proximal D1 et le duodénum distal D3. Elles sont à fixer au formol tamponné. De multiples niveaux de coupe sont à réaliser.

1.3. INTERPRÉTATION

L'analyse microscopique se fera sur les sections les mieux orientées ; les plans de coupes tangentielles étant pourvoyeuses de faux positifs

L'architecture de la muqueuse est normale lorsque le rapport villosités/cryptes est de **3 à 5/1**.

Le nombre des lymphocytes intraépithéliaux habituel est de 20 Lc/100 cellules épithéliales.

Les lymphocytes intraépithéliaux (LIE) sont de phénotype CD3+/CD8+ ce qui suggère une fonction cytotoxique suppressive.

2. DÉFINITION ET CLASSIFICATION DE L'ATROPHIE VILLOSAIRE

L'atrophie villositaire (AV) est une diminution de la hauteur des villosités intestinales.

La quantification de l'AV est basée sur la mesure de la hauteur respective des villosités (V) et des cryptes (C). Plusieurs classifications sont connues ; la plus utilisée étant celle de Marsh modifiée.

En pratique selon le rapport V/C :

muqueuse normale si : rapport V/C > 2 ; AV partielle si : $1 \leq V/C \leq 2$; AV subtotale si : $V/C < 1$; AV totale si : disparition complète des villosités, donnant un aspect de muqueuse plate.

D'autres signes histologiques peuvent accompagner l'AV. Ils peuvent dans certains cas orienter vers un diagnostic étiologique précis. Ils seront détaillés dans les chapitres correspondants.

3. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE D'UNE ATROPHIE VILLOSAIRE

3.1. MALADIE CŒLIAQUE

La maladie cœliaque (MC) est la cause la plus fréquente d'AV.

a. Pathogénie :

La MC se situe au carrefour entre auto-immunité et désordre génétique. C'est une maladie chronique immunomédiée, secondaire à l'ingestion de gluten, ou plus précisément de la gliadine, se développant chez des individus génétiquement prédisposés exprimant des molécules

HLA codées par les gènes HLA-DQ2 ou DQ8. Les allèles HLA-DQ2/8 sont nécessaires, mais pas suffisants au développement de la pathologie.

Le gluten étant une protéine retrouvée au niveau de certaines céréales comme le blé, l'orge et la seigle. Durant les étapes de digestion, le gluten est fragmenté en peptides de taille variable qui ont tous un potentiel immunogène. La gliadine est l'un des peptides contenus dans le gluten survivant aux étapes de digestion et ayant la capacité de passer à travers l'épithélium digestif et stimuler le système immunitaire sous-jacent. L'affinité de la gliadine est fortement augmentée par des modifications biochimiques apportées par la transglutaminase tissulaire de type 2 (tTG2).

La stimulation des lymphocytes intraépithéliaux via les lymphokines libérées est responsable de la destruction des entérocytes et de l'atrophie villositaire.

En résumé : l'hyperréactivité immunologique spécifique à la gliadine entraîne des dommages au niveau de la muqueuse.

b. Démarche diagnostique :

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, sérologiques, génétiques et anatomopathologiques.

Clinique : La forme classique est principalement observée chez la population pédiatrique dans les mois suivant l'introduction d'un régime avec gluten, et se présente typiquement par un syndrome de malabsorption, une stéatorrhée, une distension abdominale, une perte de poids, un retard de croissance, une irritabilité ou une apathie. Cette présentation est toutefois rarement observée dans les formes atypiques. Ces dernières se retrouvent plus tard dans la vie et sont caractérisées par des symptômes gastro-intestinaux plus subtils tels que de simples ballonnements abdominaux.

La MC doit donc être recherchée lors de symptômes compatibles, dans les populations à risque avec des antécédents héréditaires ou avec des pathologies associées, notamment auto-immunes.

Sérologie : La recherche d'anticorps anti-endomysium (EMA), d'Ac anti-transglutaminase tissulaire (tTG) de classe IGA ou IgG et des anticorps anti-gliadine deamidé sont les tests les plus utilisés. Les deux premiers tests étant les tests les plus performants. Leur association offre de meilleurs résultats.

Des tests de dépistage rapide (tests salivaires et capillaires) sont en cours d'évaluation.

Génotypage

Le génotypage HLA-DQ peut être utile pour exclure le diagnostic d'une MC.

Histologie :

La réalisation de biopsies intestinales pour confirmer une MC est préconisée si l'on se trouve confronté à une sérologie positive.

L'atteinte intestinale pouvant être géographique, de multiples biopsies sont recommandées.

Un test de réintroduction de gluten n'est pas nécessaire au diagnostic de MC, mais doit être envisagé en cas de doute dans le diagnostic initial, chez les patients >5 ans d'âge ou en dehors de la puberté, et après réalisation des analyses HLA et histologiques.

Les principaux signes histologiques de la maladie cœliaque comprennent :

- une atrophie villositaire totale à subtotale,
- une hyperplasie cryptique,
- une dégénérescence des entérocytes qui présentent un plateau strié altéré,
- une augmentation du nombre de lymphocytes intraépithéliaux et
- un infiltrat inflammatoire du chorion fait de lymphocytes, de plasmocytes et de polynucléaires éosinophiles.

Cependant, ces modifications histologiques ne sont pas spécifiques de la maladie cœliaque puisque des lésions similaires peuvent se voir au cours de certaines infections, allergies, et d'autres affections immunologiques.

Le diagnostic est conforté par l'amélioration histologique et sérologique sous régime sans gluten.

c. Les formes cliniques

Formes frustes ou paucisymptomatiques

Formes silencieuses : patients asymptomatiques avec sérologie et histologie positives.

Formes latentes

d. Évolution sous RSG

Le RSG bien suivi entraîne habituellement une amélioration clinique rapide en quelques jours à quelques semaines. Les lésions histologiques régressent le plus souvent en quelques mois à quelques années (1 an en moyenne).

Lorsque les lésions régressent plus lentement, il faut suspecter des écarts de régime. Les arguments en faveur du bon suivi du RSG sont, outre l'enquête diététique, la disparition des anticorps anti-endomysium après 6 à 12 mois de régime, le retour à une architecture villositaire normale et la diminution des LIE.

e. Complications :

- **Sprue réfractaire** : c'est persistance ou une récurrence de symptômes et la persistance d'une atrophie villositaire malgré un régime strict sans gluten réalisé durant au moins six mois. L'examen anatomopathologique révèle la présence de LIE de phénotype CD3+/CD8- anormal. C'est l'équivalent d'un « lymphome in situ ».
- **Jéjunite ulcéreuse** : également considérée comme une pathologie « prélymphomateuse ». Elle est caractérisée par des ulcérations multiples de l'intestin grêle.
- **Sprue collagène** : correspond au dépôt d'une bande de collagène immédiatement sous l'épithélium de surface. Cette affection touche essentiellement les patients adultes présentant une longue histoire de maladie cœliaque.
- **Les affections malignes** : les patients atteints de maladie cœliaque ont un risque plus élevé de développer un **lymphome T** du tube digestif. Un régime sans gluten strict protège contre le développement d'un lymphome.

3.2. LES AUTRES CAUSES D'ATROPHIE VILLOSITAIRE

a. La maladie de Whipple

C'est une maladie systémique rare pouvant affecter tout organe, mais atteignant de façon privilégiée l'intestin grêle. Elle est due à la bactérie *Tropheryma whipplei*.

Elle se caractérise sur le plan histologique par la présence :

- atrophie de la muqueuse intestinale (raccourcissement et élargissement des villosités),
- canaux lymphatiques dilatés,
- **macrophages avec granules PAS+** (correspondant aux bactéries avec une capsule mucopolysaccharidique), **Ziehl négatif**.

Le **diagnostic différentiel** se pose à l'histologie avec une mycobactériose atypique. Le Ziehl dans ce cas, est positif.

b. autres causes infectieuses et inflammatoires

Les causes infectieuses d'AV sont nombreuses. Le contexte clinique (voyage, déficit immunitaire...) est indispensable à l'orientation diagnostique.

Giardia est le parasite le plus fréquemment rencontré ; sa présence est favorisée par un déficit en IgA. Les trophozoïtes sont situés à la surface des cellules épithéliales des villosités. Ils sont colorés par l'HES et le Giemsa, reconnaissables par

leur forme en faucille de profil, en cerf-volant ou en masque de carnaval de face. Ils sont plus fréquemment trouvés dans le deuxième duodénum que dans le bulbe. L'AV, de degré variable, le plus souvent partielle, régresse après traitement.

De nombreux autres agents pathogènes peuvent entraîner une AV de degré variable, le plus souvent corrélée au degré d'infestation. Citons la **cryptosporidiose, la microsporidiose, la leishmaniose viscérale...**

La **sprue tropicale** pose rarement un problème de diagnostic différentiel avec la MC, car elle est exceptionnelle en France (essentiellement rencontrée en Extrême-Orient et en Amérique du Sud). Une durée de séjour minimale de 3 semaines en zone d'endémie est nécessaire pour contracter cette affection. La cause n'en est pas connue, et pourrait être bactérienne, virale ou parasitaire.

La **maladie de Crohn** peut comporter des lésions gastroduodénales proximales. L'intensité des lésions est variable ; la muqueuse peut être subnormale ou siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe avec ou sans granulome. Une AV de degré variable est rare ; il s'y associe un œdème et un infiltrat inflammatoire essentiellement lymphocytaire comportant quelques plasmocytes et des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Au cours des **états de pullulation microbienne**, tel le syndrome de l'anse stagnante, une AV partielle peut être présente.

c. Causes dysimmunitaires

Les états dysimmunitaires comportent des lésions intestinales similaires. Seul le contexte clinique permet le diagnostic étiologique (entéropathie auto-immune, réaction du greffon contre l'hôte et rejet de greffe intestinale, déficit immunitaire).

d. La maladie des chaînes lourdes alfa

Il s'agit d'une prolifération diffuse du système lymphoïde B responsable d'une synthèse d'IgA dans le tube digestif. Elle est caractérisée par la synthèse monoclonale d'une chaîne lourde alpha anormale (délétion d'une partie de la région variable), non sécrétée. Elle atteint des enfants et adultes jeunes (10 à 32 ans), ayant un terrain particulier (HLA-AW19, A9 et B12), vivant au Moyen-Orient et dans le bassin méditerranéen. Cette entité serait due à une stimulation antigénique infectieuse excessive du tube digestif chez des sujets porteurs d'un déficit immunitaire induit par la malnutrition. L'atteinte de l'intestin grêle est variable, impliquant toujours le duodénum et le jéjunum. Elle comporte un épaississement diffus de la muqueuse avec perte du plissement. Rarement, l'aspect est nodulaire, voire tumoral.

3.3. CAUSES DE L'ATROPHIE VILLOITAIRES PARTICULIÈRES A L'ENFANT

a. Intolérance aux protéines de lait de vache :

Le principal diagnostic différentiel de la maladie cœliaque chez l'enfant est celui de l'intolérance aux protéines du lait de vache, mais l'AV est souvent partielle et l'augmentation des lymphocytes intraépithéliaux est exceptionnelle. La densité des polynucléaires éosinophiles dans le chorion et l'épithélium de surface est souvent plus importante que dans la maladie cœliaque. Le diagnostic repose le plus souvent, en l'absence de tests biologiques fiables, sur la disparition des troubles digestifs lors de l'exclusion de la protéine antigénique

b. Atrophie microvillositaire :

Le contexte est celui d'une diarrhée grave rebelle de l'enfant survenant au cours des premiers mois ou semaines de vie. L'atrophie microvillositaire est une maladie congénitale rare correspondant à une anomalie d'organisation de la bordure en brosse. L'AV est de degré variable, souvent partielle, sans hyperplasie des cryptes. Il n'existe pas d'infiltrat inflammatoire du chorion ni d'augmentation des LIE. Le diagnostic est rarement porté sur la coloration par l'hématéine, qui montre un aspect non spécifique avec parfois une vacuolisation du pôle basal des entérocytes. Il est fortement évoqué sur la coloration par le PAS, qui montre une accumulation anormale de matériel PAS positif dans la partie apicale du cytoplasme de l'épithélium villositaire, se traduisant par un épaississement PAS+ du pôle apical des entérocytes. Cette désorganisation de la bordure en brosse entérocytaire est confirmée par la microscopie électronique. Celle-ci montre l'absence ou la diminution des microvillosités au pôle apical des cellules, et la présence de petites vésicules denses dans le cytoplasme, voire d'invaginations intracytoplasmiques de la bordure en brosse. Cette anomalie, toujours présente en surface, bien que de degré variable, peut être absente au niveau des cryptes. L'examen en microscopie électronique doit donc porter sur l'épithélium de surface (résultats non publiés). Les lésions peuvent également toucher le côlon, dans une proportion indéterminée de cas.

GLOSSAIRE

AV : atrophie villositaire

MC : maladie cœliaque

LIE : lymphocytes intraépithéliaux

TESTS D'AUTO-EVALUATION

CAS CLINIQUE :

Une femme de 32 ans consulte pour une diarrhée évoluant depuis 4 mois dans un contexte apyrétique. La biologie retrouve une anémie ferriprive à 6g/dl. La fibroscopie oesogastro-duodénale montre un aspect crénelé de la muqueuse duodénale. Les biopsies duodénales montrent une augmentation du nombre des lymphocytes intraépithéliaux et un rapport villosité/crypte = 1.

1) Quel est votre diagnostic ?

2) Quel traitement instituez-vous ?

3) A quoi devez vous vous attendre et dans quels délais

Question 1 : Maladie cœliaque
Question 2 : Régime sans gluten
Question 3 : Amélioration histologique et sérologique à un an. Amélioration clinique plus rapide.

RÉPONSE

LES ENTEROCOLITES

Les objectifs éducationnels spécifiques

Au terme de son apprentissage l'étudiant doit être capable de :

1. Reconnaître des lésions élémentaires des entérocolites.
2. Reconnaître les aspects macroscopiques et histologiques des principales entérocolites bactériennes, virales et parasitaires.
3. Citer les principales causes des entérocolites iatrogènes.
4. Préciser les aspects macroscopiques, étiologiques, topographiques et histologiques d'une entérocolite ischémique.
5. Poser le diagnostic d'une RCH en se basant sur des aspects macroscopiques, topographiques et histologiques évocateurs de la maladie.
6. Poser le diagnostic d'une maladie de Crohn en se basant sur des aspects macroscopiques, topographiques et histologiques évocateurs de la maladie.

Connaissances préalables requises

1. Histologie du colon et de l'intestin grêle.
2. Cours thème XVI :
 - Inflammation non spécifiques.
 - Formes étiologiques de l'inflammation.
3. Cours cliniques :
 - Les diarrhées aiguës infectieuses.
 - Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

INTRODUCTION

Le terme d'entérocolite est un terme générique regroupant tous les états inflammatoires du colon et du grêle quelle que soit leur étiologie.

Il s'agit d'un groupe d'affections très hétérogène qui peuvent être classées selon plusieurs critères :

- **Durée d'évolution : aigu ou chronique.**
- **Siège : colite pure ou entérocolite.**
- **Topographie : segmentaire ou diffuse.**
- **Étiologie : connue ou non.**

Le diagnostic d'une entérocolite peut se faire sur biopsies ou sur une pièce opératoire. Il repose obligatoirement sur la confrontation des données cliniques, endoscopiques, de la culture (coprocultures, hémocultures), sérologiques et pathologiques.

Dans ce cours, les entérocolites seront traitées selon leurs étiologies, par ailleurs variées :

- **les entérocolites de cause connue**
- **les entérocolites de cause inconnue ou cryptogénétiques.**

1. LES LÉSIONS ELEMENTAIRES :

1.1. ENTEROCOLITE CATARRHALE OU ŒDEMATEUSE :

Il s'agit de la phase initiale de toute entérocolite, mais elle peut être isolée et résolutive.

La muqueuse est rouge, œdématisée.

Le chorion est œdémateux et congestif. Il comprend un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles. Ces derniers pouvant réaliser des lésions de cryptite ou d'abcès cryptique. Il n'existe pas de modification de l'architecture cryptique.

1.2 ENTEROCOLITE PSEUDOMEMBRANEUSE :

La muqueuse est recouverte de plaques gris-jaunâtres appelées « fausses membranes » mesurant de quelques mm à plusieurs centimètres, séparées par une muqueuse normale ou ulcérée. Elles sont adhérentes à la muqueuse et leur chute met à nu une ulcération.

Ces pseudomembranes sont faites de fibrine, de mucus et de débris nécrotiques. Le chorion sous-jacent est mis à nu par disparition de l'épithélium de surface.

1.3 ENTEROCOLITE ULCÉREUSE :

Elle peut être consécutive à l'évolution de l'une des 2 formes précédentes ou apparaître d'emblée.

Les ulcérations sont aphtoides, longitudinales ou transversales. Elles sont de taille et de profondeur variées pouvant aboutir à la perforation lorsqu'elles sont larges et fissuraires.

1.4 ENTEROCOLITE FOLLICULAIRE

Elle se caractérise par l'atteinte prédominante des points lymphoïdes et des plaques de Peyer, prédomine dans le grêle terminal et s'associe à des adénopathies mésentériques.

Les follicules sont turgescents et recouverts par une muqueuse irrégulière et fissurée.

La structure folliculaire est effacée par l'infiltrat inflammatoire.

1.5 ENTEROCOLITE NECROSANTE :

Elles sont caractérisées par une dilatation importante du colon et un amincissement de la paroi. Celle-ci prend une coloration noirâtre réalisant un aspect pratiquement infarctoïde.

Il existe des lésions de « nécrose ischémique » avec, une raréfaction cryptique, une fibrose du chorion, une réaction inflammatoire peu importante et des plages de suffusion hémorragique.

1.6 ENTEROCOLITE CHRONIQUE :

Ce sont des lésions secondaires et tardives conditionnant la symptomatologie et les complications.

Les ulcérations confluentes peuvent faire apparaître des **pseudo-polypes**. La **sclérose/fibrose** épaisit la sous-muqueuse et la musculature et s'étend à la sous-séreuse sous forme d'une **sclérolipomatose**.

Les **cryptes** sont d'**architecture modifiée**. Elles sont distordues et branchées. Une **plasmocytose basale** est notée (plasmocytes entre la base des cryptes et la musculature muqueuse). Les plexus nerveux sont hyperplasiques.

2. ENTEROCOLITES DE CAUSE CONNUE :

2.1 ENTEROCOLITES INFECTIEUSES :

La démarche du diagnostic histologique d'une entérocolite infectieuse repose sur une corrélation anatomo-clinique. Ainsi, l'approche est différente selon l'âge, selon que le malade est ou non immunodéprimé, selon l'administration de certains antibiotiques ou selon que le malade a séjourné ou non dans des pays tropicaux.

Les diarrhées aiguës infectieuses sont le plus souvent d'origine virale et une biopsie est rarement effectuée.

Les colites d'origine parasitaire ou mycosique sont rares et concernent soit les malades immunodéprimés soit des sujets ayant séjourné dans un pays tropical. L'analyse des biopsies coliques permet alors le plus souvent d'identifier l'agent causal. Concernant les colites bactériennes, l'examen histopathologique n'est qu'un élément d'orientation et la confrontation anatomo-clinique (données cliniques, endoscopiques, radiologiques, biologiques, bactériologiques) est le plus souvent indispensable pour le diagnostic.

a -Entérocolites bactériennes :

Deux **mécanismes** d'action possibles :

- Mode invasif : l'agent pathogène pénètre dans les cellules épithéliales (exemple : *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*)

Mode Toxinique : l'agent pathogène ne pénètre pas dans les cellules épithéliales, mais secrète des toxines responsables d'un syndrome cholérique (exemple : vibrion cholérique, *E. coli*, *clostridium*)

- Certaines bactéries combinent les deux mécanismes

Cliniquement, les entérocolites bactériennes se présentent le plus souvent sous forme aiguë spontanément régressive (Exemples : *Campylobacter jejuni* et *C. coli*...)

- Les formes chroniques sont rares (exemples : *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*)

L'aspect anatomopathologique est habituellement celui d'une entérocolite catarrhale ; les modifications morphologiques variant selon le stade évolutif et l'agent causal.

- Certaines ont peu de traduction morphologique (lésions minimales à type d'œdème, congestion) malgré une symptomatologie très bruyante. Exemple : le choléra et le botulisme.
- D'autres ont une traduction morphologique plus intense, mais toujours non spécifique : (entérocolite catarrhale ou ulcéreuse) avec une nécrose épithéliale, des exulcérations, des polynucléaires au niveau du chorion, des abcès cryptiques et une hémorragie péri-cryptiques. Exemple : colibacille, *shigella*
- D'autres encore réalisent des aspects morphologiques spécifiques :
 - L'infection à **Clostridium difficile** et au **Staphylocoque alimentaire** s'accompagnent d'une entérocolite pseudomembraneuse particulièrement à l'introduction d'une antibiothérapie

- **Fièvre typhoïde et les salmonelloses** :

Le diagnostic est habituellement fait sur la culture+++

Siège des lésions : grêle et surtout iléon terminal, jéjunum parfois appendice et cæcum.

Macroscopie et microscopie : l'aspect est celui d'une entérocolite folliculaire.

- **Tuberculose** :

La tuberculose constitue un problème de santé publique dans les pays sous-développés. Elle a également regagné de l'intérêt dans les pays développés depuis l'avènement du SIDA.

La localisation intestinale est rare. Elle se voit chez l'adulte entre 20 et 40 ans sans prédominance de sexe.

Elle peut mimer en tout point une maladie de Crohn.

Macroscopie : les aspects sont variables.

Siège des lésions : iléo-cæcale dans 65%, colique seule dans 5% et iléale dans 30%.

La forme la plus fréquente est la forme ulcéreuse pseudo-tumorale (forme ulcéro-hypertrophique)

L'ulcération est habituellement circonférentielle et courte (<3 cm). Elle peut s'accompagner d'une fibrose pariétale (qui peut être à l'origine d'une sténose serrée, unique ou multiple) ou se perforer et se compliquer de fistule ou de péritonite.

Histologie : On retrouve des granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires, avec ou sans une nécrose caséuse. Ils se caractérisent par leur confluence. Elles peuvent s'ulcérer et la surinfection fait disparaître leur aspect spécifique. Elles siègent habituellement au niveau de la sous-muqueuse et de la musculuse. Au niveau de la muqueuse, elles réalisent des follicules isolés. Les ganglions sont toujours porteurs de lésions très typiques permettant le diagnostic.

Les fissures transmuraux et les fistules peuvent se voir. La coloration de ziehl confirme le diagnostic quand elle est positive.

- **Yersiniose**,

C'est une affection à tropisme **intestinal** (iléon, colon droit, appendice) et **ganglionnaire**.

Elle touche l'enfant (1 et 4 ans), l'adolescent et l'adulte jeune.

Cliniquement, elle se traduit habituellement par un syndrome abdominal aigu évoquant une appendicite aiguë.

Macroscopie : aspect d'une entérocolite folliculaire.

Histologie : hyperplasie des follicules lymphoïdes associée à des **pyogranulomes** (micro-abcès entourés d'une réaction histiocyttaire à disposition palissadique) dans les ganglions mésentériques et l'appendice.

Diagnostic différentiel : tuberculose, Maladie de Crohn, salmonellose.

b-Entérocolites virales :

Les entérocolites virales non spécifiques sont les plus fréquentes, invoquées devant certaines formes saisonnières. Elles peuvent être graves et se compliquer d'ulcération ou de nécrose. Exemple : Rotavirus, Adénovirus.

Les entérocolites virales spécifiques sont l'apanage des patients immunodéprimés.

- **Le cytomegalovirus (CMV)** :

Le CMV est responsable d'une colite ulcérée ou nécrosante des sujets immunodéprimés (SIDA, transplantations...). Il peut également compliquer une RCH ou une maladie de Crohn.

Histologie : présence à l'intérieur des cellules épithéliales ou endothéliales d'une inclusion nucléaire entourée d'un halo clair réalisant l'aspect d'un œil de hibou.

Le diagnostic peut être fait par immunohistochimie, HIS ou virologie.

– **Entérocolites** Simplex,

Il cause des rectites ulcérées chez les homosexuels.

Histologie : Présence d'inclusions intranucléaires et des cellules géantes multi-nucléées avec des noyaux vitreux.

c- Entérocolites Mycosiques :

Elles sont exceptionnelles ; se développent presque toujours sur un terrain immunodéprimé.

Candida Albicans est l'agent le plus fréquemment rencontré.

Le diagnostic histologique repose sur la mise en évidence des agents pathogènes par des techniques histochemiques (PAS, Grocott).

d- Entérocolites parasitaires :

– **Giardiase** ou lambliaose à *giardia lamblia* :

C'est la **plus fréquente des parasitoses du grêle** (duodénum, jéjunum).

Clinique : asymptomatique ou diarrhée avec malabsorption (anémie++).

Histologie : les villosités intestinales sont plus ou moins atrophiques avec des lésions inflammatoires de la muqueuse. Le parasite est présent dans le mucus à la surface des cellules épithéliales. Il s'agit d'un micro-organisme de 15 µ triangulaire avec deux noyaux et un flagelle « en masque de carnaval ».

– **Amibiase** :

C'est une infection due à un protozoaire intestinal « **Entamoeba histolytica** » produisant des syndromes cliniques allant de la dysenterie à l'abcès du foie ou d'autres organes.

Siège : prédominant dans le **cæcum** et **l'iléon terminal**.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des amibes hématophages à l'examen parasitologique des selles ou sur biopsie. Il s'agit de grosses cellules de 40 à 60 µ, à noyau excentré et à cytoplasme bourré d'hématies PAS (+).

Macroscopie : les lésions intestinales initiales correspondent à de petites surélévations jaunâtres pré-ulcéraires puis des micro-ulcérations. L'extension d'une ulcération à la sous-muqueuse est responsable du classique **abcès « en bouton de chemise »** (ulcération dont l'orifice à la surface de la muqueuse est plus étroit que son fond dans la sous-muqueuse. La paroi intestinale peut être totalement nécrosée et/ou perforée.

Elle peut rarement former une masse « amœbome » dans la lumière intestinale.

Histologie : les lésions ne sont pas spécifiques, elles évoluent en 3 stades :

- Catarrhal : congestion+œdème+ quelques polynucléaires neutrophiles.

Les amibes y sont peu nombreuses.

- Pseudo-membraneux : c'est le seul stade évocateur comportant une nécrose ischémique de la muqueuse et de la sous-muqueuse, avec parfois des micro-thrombi sans aucune réaction inflammatoire. Les amibes sont présentes dans la nécrose, dans les tissus voisins et en particulier dans les capillaires sanguins et lymphatiques.

- Ulcéreux : du à la chute d'escarre, il est caractérisé par la présence d'une surinfection avec afflux de polynucléaires masquant le caractère acellulaire de la nécrose et gênant la visibilité des amibes.

Parmi les complications on peut citer l'abcès métastatique (surtout hépatiques et pulmonaires) et l'amœbome (masse pseudo-tumorale cœcale)

– **Autres** : bilharziose, cryptosporidose, leishmaniose...

2.2 ENTEROCOLITE NON INFECTIEUSE

a- Entérocolites Iatrogènes :

Entérocolites iatrogènes :

Les classes médicamenteuses pourvoyeuses d'entérocolites sont nombreuses : antibiotiques, laxatifs, AINS, neuroleptiques, molécules de chimiothérapie...

L'entérocolite due aux antibiotiques (en particulier les cyclines) est due au déséquilibre de la flore intestinale au profit des germes. Elles réalisent le plus souvent un aspect de colite pseudomembraneuse.

Colites radicales :

Histologie : nécrose épithéliale avec des atypies cellulaires de type régénératif, œdème et fibrose.

Colites de dérivation

Il s'agit d'anomalies endoscopiques et histologiques au niveau d'un segment colique ou rectal exclu du flux fécal (par colostomie ou iléostomie), quelle que soit la maladie initiale.

Histologie : ulcération, inflammation polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, abcès cryptiques, hyperplasie lymphoïde et régénération épithéliale.

Diagnostic différentiel : récurrence d'une RCH ou d'une maladie de Crohn.

Autres colites iatrogènes :

Colite chimique : colite mercurielle ulcérée, eau oxygénée (nettoyage de l'endoscope).

Colite au cours de la maladie du greffon contre l'hôte.

b- Entérocolites Ischémiques :

L'entérocolite ischémique est constituée par l'ensemble des lésions secondaires à une anoxie d'origine circulatoire, artérielle ou veineuse, aiguë ou chronique, de la paroi intestinale.

Elle touche préférentiellement le sujet âgé et représente près de la moitié des entérocolites organiques du sujet de plus de 50 ans.

Étiologie : Etat de choc, insuffisance cardiaque, athérosclérose, chirurgie abdominale (aortique), vascularite, amylose...

Elle présente un grand polymorphisme clinique et l'existence de tableaux souvent peu spécifiques tend à en faire sous-estimer l'incidence.

On distingue trois types d'atteinte (grêle -) colique selon l'importance de la nécrose tissulaire :

- **Transitoire et réversible :**

La nécrose est limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse, constituant la forme la plus fréquente (65% des cas) ;

- **Gangreneuse :**

L'atteinte est transmurale avec des lésions irréversibles, évoluant vers la perforation et représente 20% des cas.

La paroi est épaissie, de couleur noirâtre.

Histologiquement : la muqueuse est en nécrose de coagulation sur des zones plus ou moins étendues. Cette nécrose dépasse la musculature muqueuse, atteint la sous-muqueuse et surtout la musculature dans les zones gangreneuses. Plus tardivement, une surinfection bactérienne se développe. Des thromboses vasculaires intramurales sont également décrites.

- **L'entérocolite ischémique chronique :**

La nécrose est plus importante et atteint la musculature, avec fibrose cicatricielle rétractile. Elle entraîne une sténose.

3. (ENTERO)- COLITES DE CAUSE INCONNUE OU CRYPTOGENETIQUES :

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont des maladies inflammatoires idiopathiques et chroniques du grêle et/ou du colon qui évoluent par poussées.

La rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) sont les deux principales MICI. Ces deux affections sont plus fréquentes dans les pays développés.

Elles présentent plusieurs aspects en communs.

Leur cause et leur pathogénie restent encore inconnues (voir cours MICI).

L'hypothèse d'une activation anormale du système immunitaire de la muqueuse intestinale, en réponse à la flore intestinale, chez des sujets ayant une prédisposition génétique, a été proposée.

Des facteurs génétiques (gènes de susceptibilité), des facteurs environnementaux (tabac, appendicectomie), le microbiote et des facteurs immunologiques semblent impliqués.

Leur diagnostic nécessite une confrontation avec les données cliniques, endoscopiques, en particulier la distribution des lésions, macroscopiques et histologiques.

3.1. RECTOCOLITE ULCERO-HEMORRAGIQUE :

a. Épidémiologie :

L'incidence de la RCH varie selon les zones géographiques. Elle est plus fréquente dans les pays du nord (gradient nord-sud) avec un taux d'incidence aux États-Unis de 11/100000.

Le pic de survenue se situe entre 15 et 30 ans. Un second pic est constaté entre 60 et 80 ans.

Absence de prédominance sexuelle.

b. Macroscopie,

- **Caractéristiques générales - distribution lésionnelle :**

Elle touche exclusivement le colon. L'atteinte rectale est constante et ascendante avec extension variable à travers le colon et une délimitation nette entre la zone pathologique et la zone saine.

L'atteinte de la zone pathologique est homogène et diffuse sans intervalles de muqueuse saine.

L'atteinte rectale est pure dans 5 à 10 % des cas. Elle s'étend au sigmoïde et au colon gauche dans 1/3 des cas, au colon transverse ou au-delà dans 1/2 des cas. Une pancolite dans 30% des cas.

- **Aspects macroscopiques :**

En cas de poussée légère, la muqueuse est érythémateuse à surface finement granulaire.

Dans les cas plus sévères, la muqueuse est hémorragique et œdémateuse, fragile, saignant au contact de l'endoscope ou spontanément (on parle d'une muqueuse qui pleure le sang). Les ulcérations peuvent être apparaître. Elles sont de petite taille et superficielles ou plus étendues sous forme de sillons longitudinaux profonds réalisant l'aspect en « champ fraîchement labourés » ou confluentes mettant largement à nu la sous-muqueuse (dans les formes aiguës graves). La cicatrisation des décollements muqueux aboutit à la formation de pseudopolypes.

Dans les formes anciennes en rémission : la muqueuse peut apparaître normale ou atrophique avec un colon rétréci et raccourci par hypertonie et contraction de la musculature.

- c. Microscopie :**

Les constatations histologiques notées au cours de la RCH ne sont pas spécifiques, mais sont bien corrélées avec l'aspect endoscopique et l'évolution clinique.

Les lésions inflammatoires sont superficielles, prédominant sur la muqueuse. Le revêtement de surface se décolle puis se rompt (abrasion) et les réépithélialisations successives aboutissent à la régénération d'un épithélium anormal, fait de cellules inégales, basophiles (dédiérenciées). Les glandes sont le plus souvent dédifférenciées.

Les cryptites et les abcès cryptiques sont nombreux à tous les niveaux de la muqueuse (retrouvés sur les biopsies dans 20 à 40% des cas).

Dans le chorion, les lésions vasculaires et l'infiltrat inflammatoire (lymphocytes, plasmocytes et PNN) sont constants. La présence de polynucléaires est un signe d'activité de la maladie (poussée évolutive).

La musculature muqueuse est toujours dissociée pouvant même disparaître focalement.

La musculature et la sous-séreuse sont habituellement normales.

La fibrose et l'hyperplasie nerveuse sont moins fréquentes que dans la maladie de Crohn.

Il n'existe ni fissure ni fistule ni granulome tuberculoïde.

La chronicité de la maladie est attestée par des remaniements de l'architecture cryptique avec distorsion des cryptes, une ramification et atrophie glandulaire, la plasmocytose basale, les pseudopolypes cicatriciels.

L'infiltrat neutrophile, les cryptites et les ulcérations renseignent sur le degré d'activité.

- d. Diagnostic :**

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, anatomopathologiques et évolutifs.

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement (notamment lors de la première poussée) avec une entérocolite infectieuse et une maladie de Crohn de siège colique pur.

- e. Complications :**

- **Mégacolon toxique :**

C'est un épisode aigu sévère caractérisé par une dilatation progressive de la lumière qui entraîne une nécrose étendue par hyperpression et pouvant se compliquer par perforation.

- **Colite Aigue Grave,**

Les ulcérations sont creusantes mettant à nu la musculature. Il faut rechercher une surinfection.

- **Les infections secondaires :**

Elles entraînent des rechutes (les salmonelles, Clostridium difficile). Le diagnostic doit être fait sur culture.

Des infections opportunistes à CMV ou herpès peuvent se voir chez des patients recevant de forte dose de corticoïdes ou chez des immunodéprimés.

- **Dysplasie et cancer :**

L'incidence des cancers est plus élevée chez les patients atteints de RCH. Elle dépend de la durée de l'évolution, de l'étendue des lésions et de l'âge de début.

Le risque est de 15% chez les patients atteints d'une RCH étendue et de 5% en cas d'atteinte limitée du colon gauche.

L'âge de survenue est 10 ans plus jeune que le cancer habituel et les tumeurs sont généralement multiples.

3.2. MALADIE DE CROHN :

C'est une MICI, atteignant le plus souvent le grêle et plus fréquemment l'iléon terminal que le colon, à tendance segmentaire, pan pariétale caractérisée par la présence de granulome tuberculoïde (dans 40 à 60 % des cas), de fissures et par une tendance à la fistulisation et à la sténose.

a. Epidémiologie :

Elle est plus fréquente dans les pays développés, 2 à 5 fois plus fréquente chez les blancs et 2 à 3 fois plus fréquente chez les juifs. Son incidence annuelle varie entre 3 et 7/100000 H.

Les cas familiaux se voient entre 3 à 11 % des cas.

Elle survient à tout âge avec un pic entre 15 et 30 ans.

On note une légère prédominance féminine.

b. Macroscopie

• Distribution des lésions

La MC peut affecter toutes les parties du tractus gastro-intestinal de la bouche à l'anus.

L'atteinte est **segmentaire**.

Environ 30 à 40 % des patients ont une atteinte grêlique isolée.

Dans 75% des cas, les malades présentent une atteinte de l'intestin grêle ; dans 40 à 55 % une atteinte iléo-colique et dans 15 à 25 % une colite isolée.

L'atteinte rectale se voit dans 1/4 des cas.

L'appendice est touché en cas de localisation iléale, plus rarement en cas d'atteinte colique prédominante.

Les lésions périnéales se voient dans 1/4 des cas.

Les localisations buccales, œsophagiennes, gastroduodénales peuvent également se voir.

• Extension des lésions

Toujours assez importantes : 20 à 30 cm parfois plus étendues 1,5 à 2 m. Les lésions minimales de 1 à 2 cm doivent évoquer une tuberculose.

Elles sont segmentaires séparées par des espaces de muqueuse saine.

• L'iléon :

Le segment atteint est dur, gonflé, œdématisé et congestif avec une **sclérolipomatose** et plusieurs adénopathies satellites.

A la phase de début la muqueuse présente des **ulcérations** de petite taille, **aphtoïdes** entourées par une muqueuse œdématisée. Elles peuvent confluer par la suite en ulcérations plus étendues longitudinales de 0,5 à 1 cm formant de larges sillons parallèles et sont réunies par des fissures transversales réalisant **l'aspect en pavé** ou en galet visible dans 1/4 des cas. Les zones pathologiques **alternent avec des zones de muqueuse saine**.

Des pseudo-polypes plus ou moins allongés peuvent se voir.

Les **fistules** sont visibles dans 1/3 des cas.

La lumière est **sténosée** par hypertrophie musculaire responsable de l'aspect en tuyau de caoutchouc.

• Colon : L'atteinte est un peu différente :

La paroi colique est moins épaisse.

c. Histologie

• Lésions précoces :

Elles sont caractérisées par des **ulcérations aphtoïdes** qui correspondent histologiquement à un follicule lymphoïde hyperplasique et infiltré par des PNN qui érode la surface.

• Lésions avancées : L'aspect est plus évocateur et caractéristique :

Infiltrat lymphoïde, panparietal, sous forme d'amas ou follicules lymphoïdes, associé une dilatation des lymphatiques.

Fibrose sous muqueuse et hyperplasie nerveuse.

Le chorion est le siège d'un infiltrat lymphocytaire, plasmocytaire et PNN.

Des cryptites, des abcès cryptiques et des pseudopolypes peuvent se voir.

La musculature est hypertrophiée et est le siège d'une réaction inflammatoire.

La sous-séreuse est **sclérolipomateuse**

Les **ulcérations** profondes de type **fissuraire** peuvent atteindre la musculature. Elles

sont bordées par une réaction inflammatoire polymorphe qui peut comporter quelques macrophages non spécifiques.

Des **granulomes** épithélioïdes se voient dans 50 % des cas et siègent dans toute la hauteur de la paroi avec prédilection au niveau de la sous-muqueuse. Les ganglions lymphatiques sont touchés dans 5 à 10% des cas. Absence de nécrose caséuse.

L'activité se mesure sur l'intensité de l'infiltrat PNN, des cryptites et des ulcérations.

La chronicité est attestée par la **désorganisation architecturale des cryptes** (distorsion et branchement), la plasmocytose basale, les pseudopolypes cicatriciels, la fibrose et l'hyperplasie nerveuse.

• Autres signes

Hyperplasie des cellules de Paneth ainsi qu'une métaplasie pylorique.

Une surface pseudo-villeuse.

d. Diagnostic différentiel

Le diagnostic se pose essentiellement avec :

- une tuberculose ou une yersiniose en cas d'inflammation granulomateuse de la région iléo-cecale
- une entérocólite infectieuse en cas de première poussée
- une RCH en cas d'atteinte rectale isolée

e. Complications

- **Complications**

Borgnes vers le mésentère.

Digestives : grêle-grêle, grêle-colon.

Extra-digestives : Peau, Vagin, Vessie.

- **Cancérisation :**

Le risque augmente avec la durée de l'évolution (> 15 à 20 ans) et avec l'étendue (risque plus élevée en cas d'atteinte pancolitique). Elle se voit à un âge plus jeune de 10 ans que celui du cancer habituel. Les tumeurs sont souvent multiples.

3.3. LES COLITES INDETERMINEES

Ne représentent que 5% des MICI. Ce diagnostic n'est porté que sur une pièce opératoire de colectomie (habituellement pour colite fulminante/grave).

L'évolution permettra d'orienter le diagnostic vers une RCH ou une maladie de Crohn.

4. COLITES DIVERSES :

4.1. COLITES MICROSCOPIQUES :

Les colites microscopiques se définissent par l'association d'une diarrhée chronique, d'un aspect endoscopique normal de la muqueuse à la coloscopie et d'une inflammation chronique de la muqueuse colique en histologie. Elles constituent une maladie inflammatoire chronique intestinale distincte de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn colique.

Il existe 2 sous-types de colites microscopiques :

la colite lymphocytaire : caractérisée par une augmentation du nombre des lymphocytes intraépithéliaux ($\geq 20\%$),

et la colite collagène caractérisée par une augmentation d'épaisseur de la membrane basale sous-épithéliale ($> 10\ \mu\text{m}$).

L'incidence est du même ordre que celles de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.

Les colites microscopiques sont en apparence idiopathiques. Néanmoins, plusieurs médicaments peuvent être en responsables (lansoprazole, ticlopidine, etc.). La responsabilité de tous les traitements pris au long cours par les malades chez qui l'on porte le diagnostic de colite microscopique doit être envisagée.

4.2. COLITE ASSOCIEE A UNE DIVERTICULOSE :

Elle est rare, se développe dans le cadre d'une diverticulose colique.

C'est une colite segmentaire sigmoïdienne, avec à l'histologie : une inflammation du chorion avec présence de polynucléaires +/- abcès cryptiques

4.3. POCHITE

Il s'agit d'une inflammation du réservoir iléal après colectomie totale pour MICI (habituellement RCH) ou polypose.

Le diagnostic différentiel se pose (en cas de maladie de Crohn) avec récurrence de la maladie.

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant devra être capable de :

1. Définir le terme de dysplasie
2. Connaître les différents types de polypes
3. Connaître le potentiel de dégénérescence des polypes
4. Connaître les principales variétés de polyposes héréditaires et leur potentiel de dégénérescence.
5. Décrire les aspects macroscopiques et microscopiques des polypes adénomateux.
6. Connaître les moyens thérapeutiques des polypes et des polyposes.
7. Connaître les moyens de dépistage des polypes et des polyposes.

Connaissances préalables requises

- Anatomie, histologie et physiologie normales des intestins.

Activités d'apprentissage (sommaire)

☒☒ Définitions

2. Epidémiologie

- 3.1. Epidémiologie descriptive
- 3.2. Facteurs étiologiques

3. Preuves cliniques & bases moléculaires de la filiation adénome-carcinome :

- 3.1. Preuves cliniques de la filiation adénome-carcinome :
- 3.2. Bases moléculaires de la séquence adénome-carcinome :

4. Diagnostic positif des polypes et des polyposes

5. Étude anatomopathologique :

- 5.1. Macroscopie,
- 5.2. Histologie :
 - 5.2.1. Notion de dysplasie :
 - 5.2.2. Polypes intestinaux :
 - a- Polypes adénomateux
 - b- Autres polypes à potentiel dégénératif :
 - 5.2.3. Polyposes intestinales :
 - a- Polypose adénomateuse familiale
 - b- Autres polyposes

6. Traitement

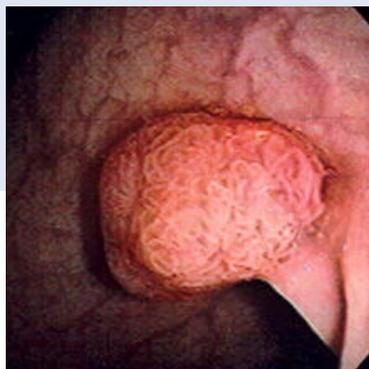
7. Prévention

8. Conclusion

9. Références

10. Glossaire

11. Test d'évaluation



INTRODUCTION

Le cancer colo-rectal constitue la deuxième cause de mortalité par cancer dans les pays industrialisés. La connaissance de l'histoire naturelle et de la prévalence du cancer colorectal chez les sujets nécessitant un traitement ou une surveillance est importante pour l'organisation du système de prévention et de soins.

Sa prévention, compte tenu de la filiation bien établie entre adénome et carcinome, repose sur la détection et l'exérèse des lésions précancéreuses ou cancéreuses débutantes avant leur stade d'invasion.

Ces lésions précancéreuses sont dominées par le polype adénomateux, qui peut être pédiculé, sessile ou plan, unique ou multiples.

Le dépistage des polypes par colonoscopie avec biopsie, préconisée surtout lorsqu'il existe un terrain héréditaire, ne permet pas de prévenir la totalité des cancers colo-rectaux, puisque la majorité d'entre eux surviennent sur des polypes sporadiques, habituellement asymptomatiques.

Toutefois, la pratique en cas de signes d'appel, du test Hémocult et des endoscopies, ainsi que les études comparatives récentes entre les données morphologiques et de biologie moléculaire et la meilleure connaissance des prédispositions héréditaires ont permis de cerner les lésions pré néoplasiques. Ceci confirme le bien-fondé du dépistage précoce de toutes ces lésions – polypeuses ou planes – et laissent espérer que beaucoup des cancers colo-rectaux, qu'ils soient héréditaires ou sporadiques, pourront bénéficier d'une telle prévention.

1. DEFINITIONS :

Les polypes intestinaux, excroissances en forme de champignon, sont des tumeurs développées à partir des glandes muqueuses intestinales. Ils peuvent survenir de manière isolée ou en grand nombre; leur forme et leur taille sont très variables.

Chez la plupart des patients, les polypes se situent dans le rectum. Dans 95% des cas, il s'agit d'adénomes (proliférations bénignes du tissu glandulaire).

En règle générale et si elles sont petites, les tumeurs sont bénignes; par contre, si elles atteignent une certaine taille, elles peuvent devenir cancéreuses. Les polypes doivent donc être surveillés et traités médicalement si leur volume augmente. Chez environ 10% des êtres humains, des polypes sont présents; leur nombre augmente avec l'âge.

Le polype est volontiers unique dans sa forme sporadique. En revanche, dans sa forme multiple, plus rare, il rentre dans le cadre d'une **polypose** à transmission héréditaire de génération en génération. Ces polyposes sont dominées par la forme **adénomateuse familiale ou PAF**.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

2.1. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE :

Les variations géographiques, en termes de fréquence, sont identiques pour le cancer colorectal et pour les adénomes. Cette constatation suggère le rôle de facteurs de risque environnementaux communs (régime alimentaire riche en viande, tabagisme, alcoolisme, activité physique), dont le rôle est restreint aux étapes d'initiation de la tumorigenèse.

L'existence d'un polype adénomateux est généralement associée à une augmentation du nombre absolu de cryptes et de l'index de prolifération de l'épithélium colique normal. Probablement en conséquence, le polype adénomateux n'est pas solitaire dans 40 % des cas.

Les adénomes sont plus fréquemment trouvés chez les hommes, et leur fréquence augmente avec l'âge. Ils siègent le plus souvent dans la partie gauche du côlon. La plupart des adénomes sont découverts alors que leur diamètre est encore inférieur à 1 cm.

L'endoscopie, avec la réalisation de biopsies ou l'exérèse des polypes, permet un diagnostic précis. On distingue des polypes d'origine non épithéliale (inflammatoires, lymphoïdes, léiomyomateux, lipomateux, neurofibromateux) et des polypes d'origine épithéliale (hyperplasiques, hamartomateux, adénomateux), qui sont les plus fréquents.

À chaque polype peut correspondre une polypose de même type, à caractère héréditaire, rare, et dont la définition n'est pas toujours consensuelle, le nombre minimum de polypes variant de 5 à 100 selon les auteurs (tableau I).

De l'analyse histologique découlent la conduite à tenir et la surveillance au long cours. En effet, en dehors du polype adénomateux pur, seule l'existence d'un contingent cellulaire adénomateux au sein du polype est associée à un risque de dégéné-

rescence. Ce risque est essentiellement lié à la taille, à l'aspect macroscopique et au degré de dysplasie. L'évolution de ces paramètres anatomopathologiques s'étale sur une période d'au moins 5 à 10 ans, et correspond à l'acquisition d'altérations génétiques spécifiques par les cellules tumorales, leur octroyant un certain pouvoir de dégénérescence.

2.2. FACTEURS ÉTIOLOGIQUES :

L'apparition de polypes peut être liée à différents facteurs de risques :

- L'âge : le risque d'avoir des polypes augmente en vieillissant.
- Les antécédents familiaux de cancer colorectal ou de polypes : une personne a plus de risque que la population générale de développer des polypes s'il y en a dans sa famille.
- Les antécédents personnels de cancer colorectal ou de polypes : une personne qui a déjà eu des polypes ou un cancer du côlon ou du rectum a plus de risque que la population générale d'en développer à nouveau.
- Certains facteurs environnementaux : alimentation riche en graisses, pauvre en fibres, tabagisme...

3. PREUVES CLINIQUES & BASES MOLECULAIRES DE LA FILIATION ADENOME-CARCINOME :

3.1. BASES CLINIQUES DE LA FILIATION ADENOME-CARCINOME :

Le cancer (adénocarcinome) colorectal se développe le plus souvent à partir d'un adénome. Celui-ci peut être pédiculé, sessile ou même être à peine en relief dans le cas de l'adénome plan. La séquence adénome-carcinome ne fait aucun doute, ce qui reste mal connu, c'est la proportion des cancers développés sur un adénome.

L'étude des reliquats adénomateux dans les cancers invasifs de certaines séries japonaises montre que près de 80 % des cancers limités à la sous-muqueuse contiennent des reliquats adénomateux, ce qui représente un moyen indirect d'estimer la proportion des cancers développés sur un adénome. Cette proportion passe à 91% lorsque les cancers étudiés sont bourgeonnants.

Ainsi cette filiation est à présent bien établie et ce du fait des associations suivantes :

- la prévalence des adénomes et des carcinomes colo-rectaux est élevée dans les mêmes populations ;
- la distribution des adénomes le long du côlon et du rectum est comparable à celle des cancers ;
- le pic d'incidence des polypes adénomateux précède de quelques années celui des cancers ;
- le risque de cancer est fonction du nombre des adénomes, ce qui explique le caractère inéluctable de transformation des polyposes familiales ;
- le risque de cancer croît avec le nombre, la taille de l'adénome (1 cm) et la proportion du contingent villositaire.
- on observe fréquemment sur les pièces de colectomie des lésions adénomateuses au contact du foyer carcinomateux infiltrant ;
- l'incidence du cancer colo-rectal est diminuée chez les populations où le dépistage et la résection des polypes adénomateux sont entrepris.

3.2. BASES MOLECULAIRES DE LA FILIATION ADENOME-CARCINOME (FIG1) :

L'étude des altérations génétiques dans les cancers colo-rectaux a mis en évidence des foyers de cryptes aberrants (ACF), sous forme de glandes au calibre élargi et à l'épithélium épaissi, à mucosécrétion diminuée, subdivisés en deux types principaux :

- les ACF, avec aspect de polypes hyperplasiques et haute fréquence de mutation du proto oncogène "ras" ;
- les ACF dysplasiques (micro-adénomes), associés à une mutation du gène de la polypose adénomateuse colique familiale (APC).

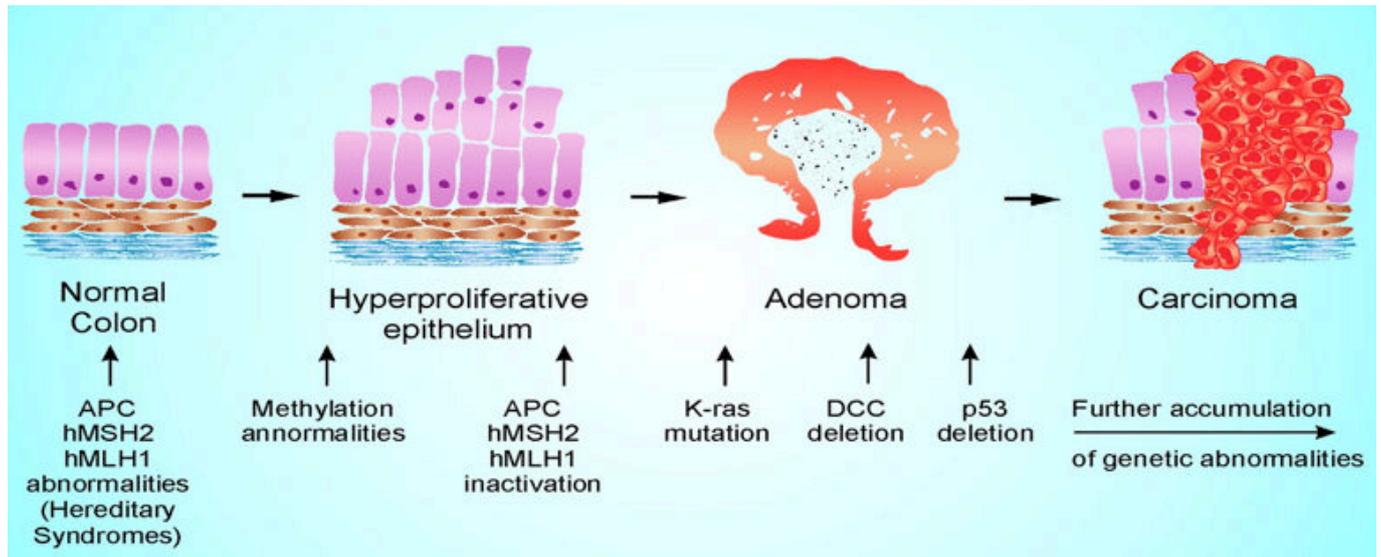
Ces lésions précurseurs résultent de l'inactivation de la protéine synthétisée par le gène APC par la β -caténine lorsqu'elle n'est pas liée à l'E-cadhérine, inactivation observée dans la polypose adénomateuse colique familiale et le syndrome de Gardner. Les mutations du gène APC, que l'on peut rencontrer dans 85 % des cancers colo-rectaux, sont des événements précoces dans l'évolution des formes sporadiques du cancer colique.

Dans les cancers coliques héréditaires sans polypose (HNPCC), on observe des mutations de quatre gènes impliqués dans la réparation des appariements défectueux de l'ADN (MLH1, MSH2, MSH6, MSH1), entraînant des taux de mutation supérieurs à 1 000 fois la normale, avec instabilité des micro-satellites.

Enfin, les anomalies mutationnelles du gène K-ras, oncogène le plus souvent activé dans l'adénome et le cancer coliques, apparaissent après les modifications de la protéine APC. Des mutations additionnelles interviennent au niveau du gène DCC (deleted in colon cancer), situé sur le chromosome 18, et inactivent le gène p53 suppresseur de tumeur, situé sur le chromosome 17.

Les anomalies cumulatives du génome aboutissent ainsi, à partir des mutations APC les plus précoces, en passant par les pertes d'hétérozygotie sur les chromosomes 17 et 18, à l'augmentation de la taille et du degré de dysplasie des adénomes coliques pour aboutir aux lésions infiltrantes.

Fig 1 : Schéma mutationnel dans la séquence tissulaire sain-adénome-carcinome.



4. DIAGNOSTIC POSITIF DES POLYPE ET DES POLYPOSES

Les polypes ne provoquent habituellement pas de symptômes.

En général, ils sont découverts au cours d'une **coloscopie** réalisée :

- soit dans le cadre du programme national de **dépistage** ~~apparaît~~ colorectal proposé à tous les hommes et femmes âgés de 50 à 74 ans.
- soit dans le cadre d'un suivi médical régulier, du fait d'antécédents familiaux ou personnels de polypes ou de cancers colorectaux.

Néanmoins, si des symptômes se manifestent, il peut s'agir de **saignements** par l'anus, d'un changement de transit intestinal (diarrhée, constipation ou alternance des deux), de douleurs abdominales, voire d'une **occlusion** intestinale si le **polype** est gros.

A l'endoscopie, les polypes peuvent être uniques ou multiples, et faire plus ou moins saillie dans la lumière colique ou rectale, plus rarement du grêle.

Les polypes s'implantent au niveau de la muqueuse par un pédicule (support) parfois large et court, parfois long et grêle (mince). Le terme sessile désigne que ce polype est peu saillant. Enfin, certains polypes sont plans, petits et quasiment non saillant. L'endoscopie permet ainsi, outre d'objectiver le ou les polypes, mais surtout de pratiquer de visu des biopsies à visée anatomopathologique pour avoir un diagnostic microscopique de certitude.

5. ÉTUDE ANATOMO- PATHOLOGIQUE :

L'étude anatomopathologique standard d'une biopsie ou d'une polypectomie, voire d'une pièce de résection colique segmentaire (en cas de gros polype), doit mesurer précisément la taille du (des) polypes, et son (leurs) pédicule(s), puis l'(les) inclure et l'(les) étudier en totalité selon des prélèvements répertoriés et correctement orientés. On peut ainsi définir le type de la lésion observée, son degré de dysplasie et l'existence éventuelle d'une infiltration ainsi que la qualité de l'exérèse latéralement et en profondeur.

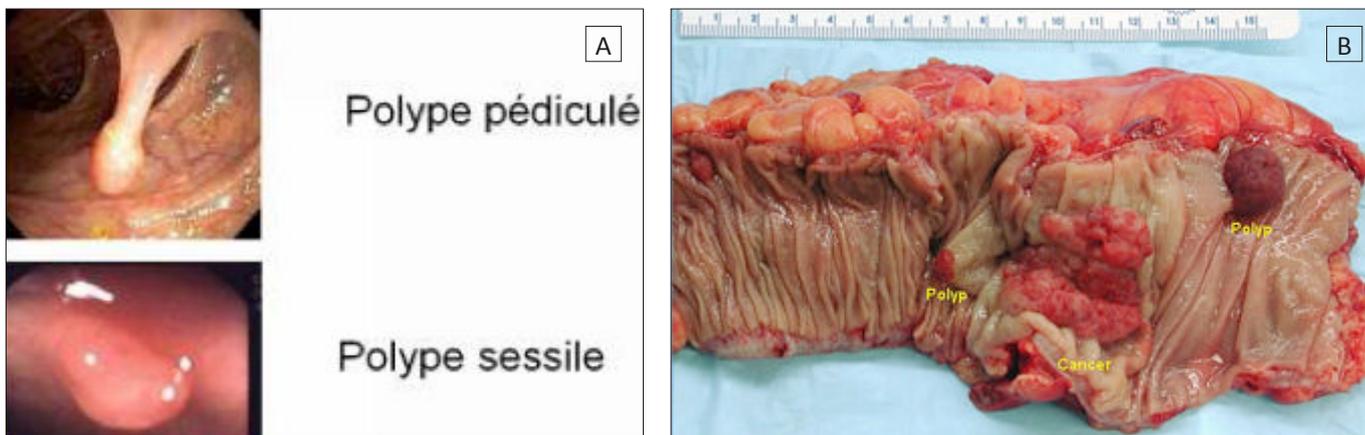
5.1. MACROSCOPIE

Les adénomes colorectaux peuvent être classés en deux groupes : polypoïdes ou plans.

- Le polype est une lésion macroscopiquement décelable, faisant saillie dans la lumière colique. Les adénomes polypoïdes se présentent, notamment au début, comme une lésion sessile, directement implantée dans la muqueuse colique, ou pédiculée. L'implantation, du fait de la traction, se faisant par l'intermédiaire d'un pédicule de longueur variable (fig2A).

- Les adénomes plans, ou non saillants, se reconnaissent à l'aspect rougeâtre de leur revêtement et à de discrètes modifications de consistance. On distingue les adénomes non déprimés, dont la surface est au-dessus en tout point de la muqueuse colique, et les lésions déprimées, "en creux" ou dépourvues de relief. Les adénomes déprimés sont souvent sous-évalués et plus petits que les autres. Les formes non déprimées ont une hauteur ne dépassant pas deux fois celle de la muqueuse normale et un diamètre proportionnellement important. (Il peut être difficile de distinguer, en cas de petites lésions, un adénome sessile d'un adénome plan non déprimé.)

Fig 2 : Aspect macroscopique d'un polype pédiculé et sessile à l'endoscopie (A), association de deux polypes à un cancer développé sur un polype sur une pièce de résection colique (B)



Remarque :

Les adénomes sont des précurseurs des adénocarcinomes colorectaux infiltrant. Le risque d'infiltration carcinomateuse est d'autant plus élevé que la lésion est volumineuse (Fig 2 B). Mais en pratique, il est impossible, sur les seules données macroscopiques, de préjuger, dans les lésions débutantes, du degré d'infiltration d'un adénome. Seule l'étude microscopique peut être concluante.

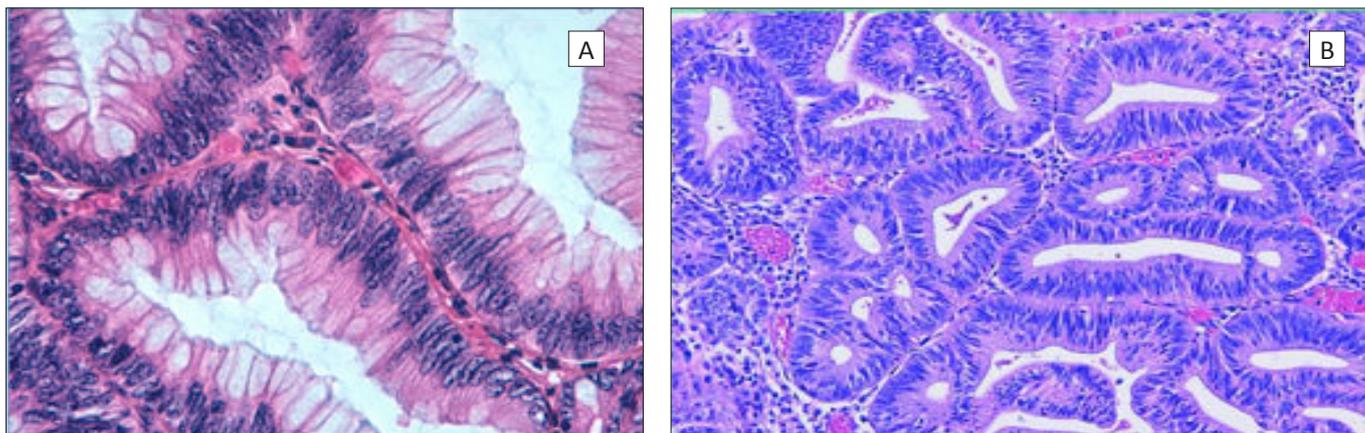
5.2. HISTOLOGIE :

5.2.1. Notion de dysplasie :

Les adénomes sont des lésions précancéreuses, définies par l'existence d'une anomalie histologique appelée "dysplasie", ou "néoplasie intraépithéliale", dont seules des différences de degré et non de nature permettent de séparer :

- la dysplasie de bas grade, où les cellules, basophiles, ont un noyau hyper chromatique, avec pseudo-stratification de l'épithélium, diminution de la sécrétion muqueuse facilement mise en évidence par les colorations des mucines, sans anomalies architecturales marquées (fig 3A) ;

Fig3 : Dysplasie de bas grade (A), Dysplasie de haut grade (B)



- la dysplasie de haut grade (ou carcinome in situ), où les lésions sont les mêmes que dans la dysplasie de bas grade, mais plus accentuées et plus étendues. Il existe alors une nette augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, de plus importantes atypies nucléaires avec de plus nombreuses mitoses, une muco-sécrétion souvent absente et surtout une désorganisation architecturale marquée, avec désorganisation des cryptes bourgeonnantes et ramifiées, mais sans rupture de la membrane basale entourant les glandes ni envahissement du chorion adjacent (fig 3B).

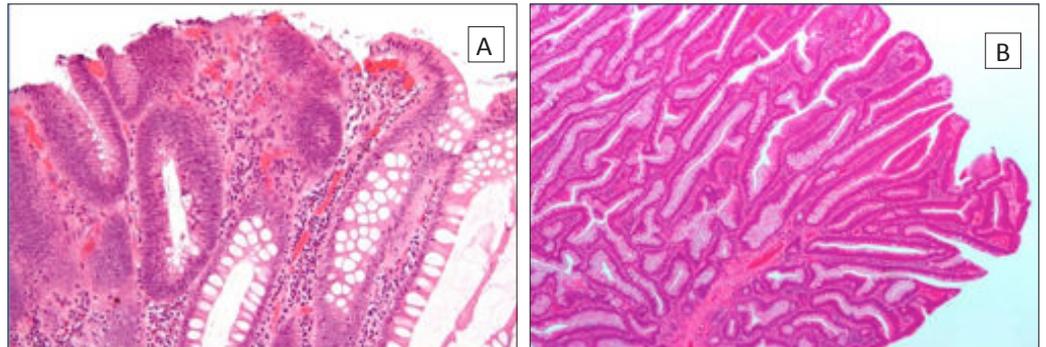
5.2.2. Polypes intestinaux :

Polypes adénomateux

Les adénomes, dont le précurseur morphologique le plus précoce est la formation de foyers de cryptiques aberrants (ACF), peuvent être divisés en :

- **Adénomes tubuleux**, dont les plus petits sont sessiles, voire plans, et les plus volumineux, pédiculés, dont la taille dépasse rarement 2,5 cm de diamètre. Dans ces derniers, les zones de dysplasie sévère peuvent voisiner avec des zones de carcinome intra-muqueux, quand les cellules tumorales ont franchi la membrane basale des glandes adénomateuses pour infiltrer le chorion adjacent (Fig 4 A) ;
- **Adénomes vilieux**, typiquement sessiles, avec une surface chevelue, constituée de franges papillaires recouvertes d'un épithélium dysplasique. L'axe des expansions papillaires est centré par des prolongements de la musculaire muqueuse. L'absence de pédicule intermédiaire explique que l'invasion de la sous-muqueuse se fasse directement dans la paroi colique (fig 4B) ;
- **Adénomes tubulo-vilieux**, en raison de la distinction parfois difficile entre des structures vilieuses et des structures tubuleuses sous-jacentes, l'architecture vilieuse étant arbitrairement définie par une longueur des glandes excédant deux fois l'épaisseur de la muqueuse colo-rectale normale. Les adénomes tubulovilleux sont un mélange des deux types de structures avec un ratio de 20 à 80 % de chacun d'eux (Fig 4 C).

Fig4 : Adénome tubuleux en dysplasie de bas grade (A), Adénome vilieux en dysplasie de haut grade, Adénome tubulovilleux en dysplasie de bas grade (C).



Remarque : La présence de foyers cancéreux dans un adénome est rare dans les adénomes dont la taille est inférieure à 1 cm, de l'ordre de 1 % dans les adénomes tubuleux, de 12 % dans les adénomes tubulo-vilieux et de 15 % dans les adénomes vilieux. Dans un adénome de moins de 1 cm, elle est rarissime (0,3%). Cette proportion atteint 40 % dans les adénomes vilieux de plus de 4 cm.

Sur 1 000 adénomes, 100 atteindront la taille de 1 cm et 25 deviendront des cancers dans un délai de 10 à 20 ans.

b- Autres polypes à potentiel dégénératif :

• Polypes dentelés ou festonnés :

Les polypes dentelés du côlon représentent un spectre morphologique regroupant les polypes hyperplasiques, les adénomes festonnés « classiques », les polypes mixtes festonnés et adénomateux, les adénomes sessiles festonnés, la polypose hyperplasique et les adénocarcinomes festonnés.

Le polype hyperplasique, a longtemps été considéré comme une lésion bénigne, l'adénome dentelé traditionnel possédant un potentiel certain de cancérisation et l'adénome dentelé sessile, entité nouvellement décrite, semble être le précurseur de cancers coliques avec instabilité microsatellite et qui sont morphologiquement festonnés. Ils se présentent sous l'aspect d'une surélévation de la muqueuse colique sous forme de cryptes allongées et dentelées, revêtues de cellules volontiers hyper mucosécrétantes, dépourvues d'anomalies cytonucléaires dysplasiques (fig 5A).

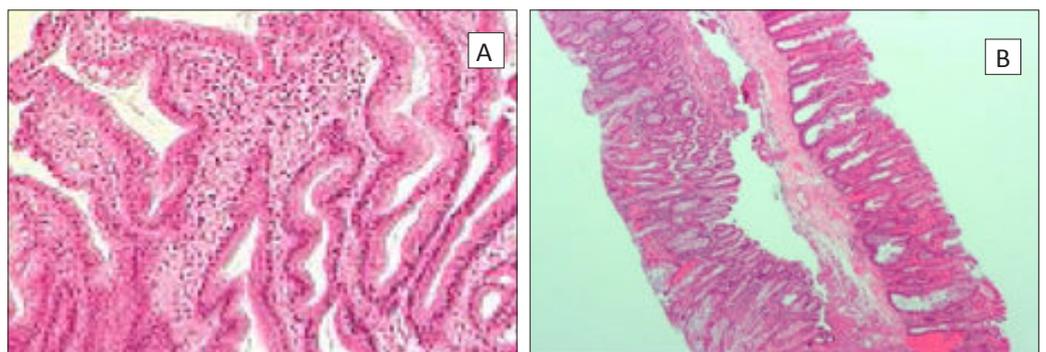
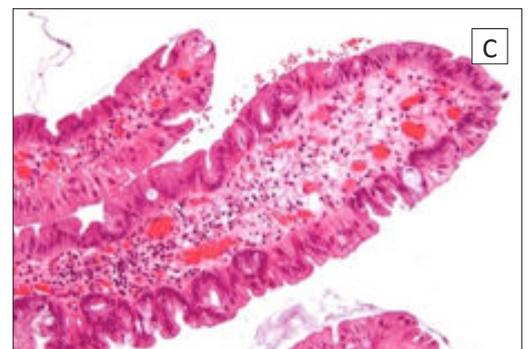


Fig 5 : Polype hyperplasie (A) adénome à cryptes festonnées plan (B), dysplasie de bas grade dans un adénome festonné (C).



L'adénome dentelé sessile est probablement impliqué dans une voie alterne de la carcinogénèse colique différente de la séquence classique adénome-carcinome.

Histologiquement, les adénomes dentelés (ser-rated adenomas) sont caractérisés par une configuration en dents de scie de polype hyperplasique, à faible grossissement (fig 5B), mais l'épithélium bordant la partie supérieure des cryptes est dysplasique (fig 5C). Les adénomes dentelés seraient plus fréquents au niveau du côlon droit.



• Polypes de Peutz-Jeghers

Trois faits laissent supposer que les polypes du syndrome de Peutz – Jeghers puissent être d'authentiques lésions pré-cancéreuses :

- on a observé de rares lésions dysplasiques au sein de polypes de Peutz-Jeghers ;
- des carcinomes peuvent se développer à proximité de tels polypes ;
- un gène situé sur le chromosome 19 a été retrouvé dans la majorité des polypes de Peutz-Jeghers et des cancers colo-rectaux associés.

Fig 6 : Aspect macroscopique de polypes de peutz jeghers du colon et du grêle : aspect pédiculé, recouvert de mucus avec un pédicule long et épais.

• Polypes juvéniles

Considérés habituellement comme hamartomateux, les polypes juvéniles peuvent également, quoi que rarement, être le siège de lésions néoplasiques intraépithéliales. Il s'agit d'une **lésion** arrondie et lisse, généralement unique et mesure en général 1 cm de diamètre, mais peut parfois mesurer jusqu'à 3 cm de diamètre. Il possède un pédicule court et large et de petits kystes remplis de **mucus** et un tissu conjonctif inflammatoire (Fig 8).

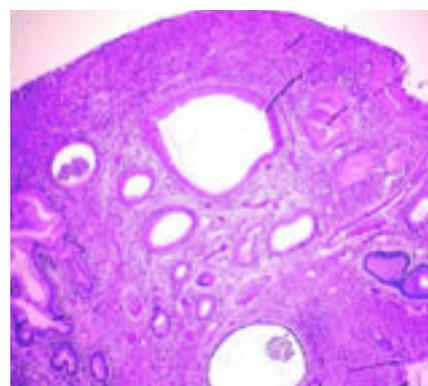
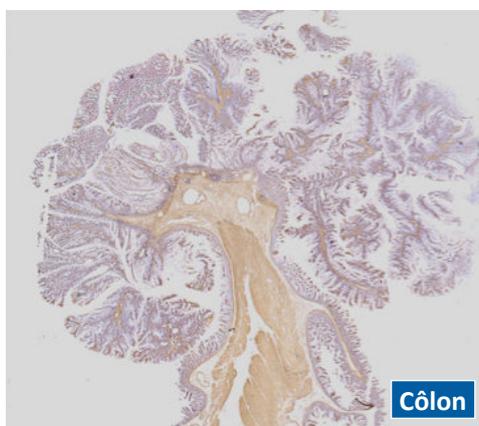


Fig 7 : Aspect histologique d'un polype hamartomateux de Peutz-Jeghers : Les polypes du syndrome de Peutz-Jeghers ont un épithélium différencié, hyper mucosecrétant, réalisant un aspect dilaté en amphore des cryptes. Ces structures recouvrent une musculature muqueuse présentant une ramification caractéristique.

Fig 8 : Aspect histologique d'un polype juvénile typique avec ses glandes kystiques remplies de mucus et son stroma inflammatoire.

Tableau 1. Polypes gastro-intestinaux dans l'enfance et à l'adolescence

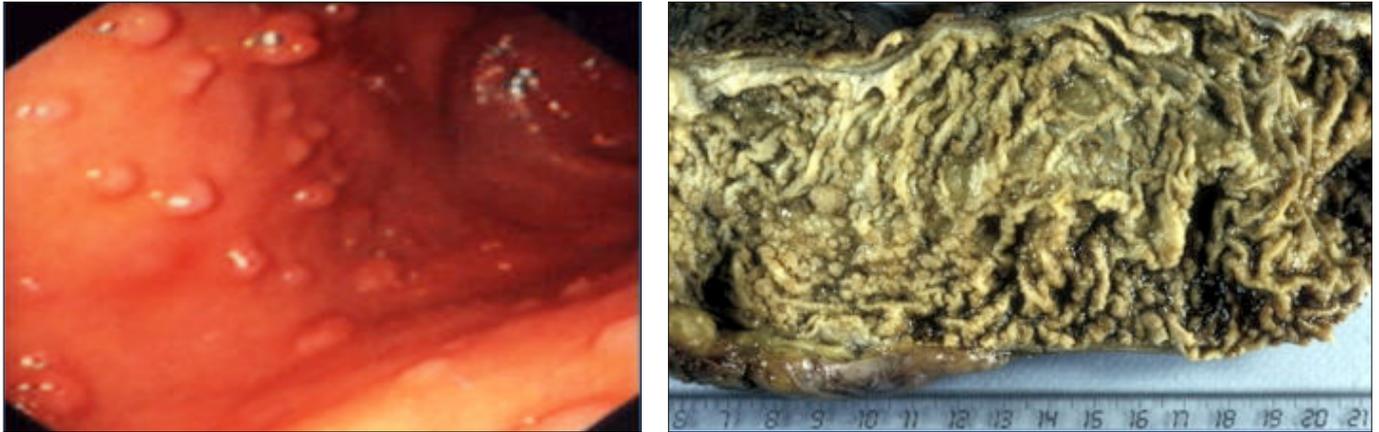
Tableau clinique	Gène(s) en cause	Histologie	Fréquence	Risque de cancer
Syndrome de				
Eutz-Jeghers (SPJ)	LKB1 (STK11) Autres	Hamartome	1:120 000	Augmenté
Polypose juvénile (PJ)	SMAD4 BMPR1A PTEN ?	Hamartome	rare	50%
Yndrome de Cowden (SC) et variantes	PTEN Autres	Hamartome	rare	faible
Polypose adénomateuse familiale (PAF)	Gène APC	Adénome	1:5000/17 000	100%
HNPCC	hMLH1 hMSH2 hMSH6 hPMS1/2	Adénome	1:1000/10 000	>80%

5.2.3. Polyposes intestinales :

Polypose adénomateuse familiale (PAF) :

Il s'agit d'une maladie héréditaire qui n'affecte pas tous les membres de la famille. Elle consiste en une invasion de centaines voire de milliers de polypes (fig 9) dans tout le colon avec des risques extrêmement élevés de transformation, sur la durée, en cancer. Dans ces cas on propose souvent d'emblée d'enlever chirurgicalement tout le colon (colectomie totale). Des tests génétiques permettent de faire une détection préventive chez tous les membres de la famille. Les polypes apparaissent généralement dès l'âge de 10 à 12 ans, mais la transformation d'un polype en cancer ne se fait que vers 20 ans. Ils réalisent histologiquement l'aspect d'un polype adénomateux pouvant les différents types architecturaux, tubuleux, villosités ou tubulovillosités, avec des critères cyto architecturaux d'une dysplasie de bas et/ou de haut grade (fig4).

Fig 9 : Aspect coloscopique et macroscopique d'une polypose adénomateuse familiale faite essentiellement de polypes sessiles



En l'absence de traitement, ces polypes dégèrent en cancer avant l'âge de 40 ans. Idéalement, le traitement doit donc être réalisé avant l'âge de 20 ans.

Lors de leur apparition, les polypes ne sont responsables d'aucuns symptômes. Tout au plus peuvent-ils entraîner quelques douleurs abdominales ou troubles du transit intestinal.

À côté des manifestations purement intestinales, la **Polypose Adénomateuse Familiale** peut s'accompagner d'autres lésions dont la présence peut aider au diagnostic. Ces lésions, extra coliques, sont variables et se développent de manière différente d'un patient à l'autre.

- Des **kystes** sous la peau, appelés kystes épidermoïdes,
- Des **tumeurs** des os ou ostéomes,
- Des **polypes** de l'estomac et du duodénum. Les polypes duodénaux peuvent devenir cancéreux et nécessitent donc une surveillance endoscopique régulière.
- Des **lésions** de la rétine qui se présentent sous forme de petites taches noires qu'on appelle hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien.
- Un carcinome papillaire de la thyroïde, lequel est fréquent au cours du syndrome de Gardner (se caractérisant par la présence de diverses tumeurs, ne survenant que chez l'adulte jeune et associant une polypose rectocolique disséminée. Ce syndrome est de nature héréditaire, se transmet selon le mode dominant autosomique).

b-Autres polyposes intestinales

• Polyposes hyperplasiques & festonnées

Les lésions festonnées du tube digestif, regroupent : les polypes hyperplasiques, les adénomes festonnés « classiques », les polypes mixtes festonnés et adénomateux, les adénomes sessiles festonnés, la polypose hyperplasique et les adénocarcinomes festonnés.

Les polyposes hyperplasiques ont une définition basée sur des critères de nombre et de taille découlant de l'examen endoscopique. Les critères de la classification de l'OMS définissent le syndrome de polypose hyperplasique par la présence d'au moins 5 polypes hyperplasiques en amont du côlon sigmoïde (dont 2 > 1 cm) ou de 30 polypes hyperplasiques sans localisation préférentielle. Ces polyposes sont souvent associées à la présence de polypes adénomateux ou festonnés. Il existe dans un nombre restreint de cas une histoire familiale de polypose hyperplasique.

Plusieurs cas de polypose festonnée sévère (> 50 lésions), associant des lésions de grande taille (> 1.5 cm), à prédominance droite, avec un fort contexte familial de cancer colorectal, ont été rapportés.

• Polypose juvénile

La polypose juvénile est une maladie à transmission autosomique dominante, caractérisée par le développement de polypes hamartomateux le long du tube digestif, désorganisant la structure musculaire lisse, mais conservant les cellules épithéliales normales, et associée à un risque accru de cancer (tube digestif, pancréas). Deux gènes ont été récemment

identifiés, comme alternativement mutés dans cette maladie, le gène PTEN et le gène SMAD4, qui joue un rôle important dans la voie enzymatique du facteur de croissance TGF (Transforming Growth Factor). Ils sont impliqués dans environ 25 % des cas de polypose juvénile. Le gène PTEN a, pour sa part, été également associé à des syndromes avec manifestations extradiigestives, parfois même prépondérantes : la maladie de Cowden et les syndromes apparentés.

• **Polypose de peutz-jeghers**

La maladie ou syndrome de Peutz-Jeghers est définie selon les critères de la classification de l'OMS comme une polypose hamartomateuse pouvant se localiser dans n'importe quel partie du tube digestif (au minimum 3 polypes), et qui s'accompagne d'une lentiginose de la muqueuse buccale, de la sphère anale et des doigts. C'est une affection héréditaire qui se transmet selon le mode dominant.

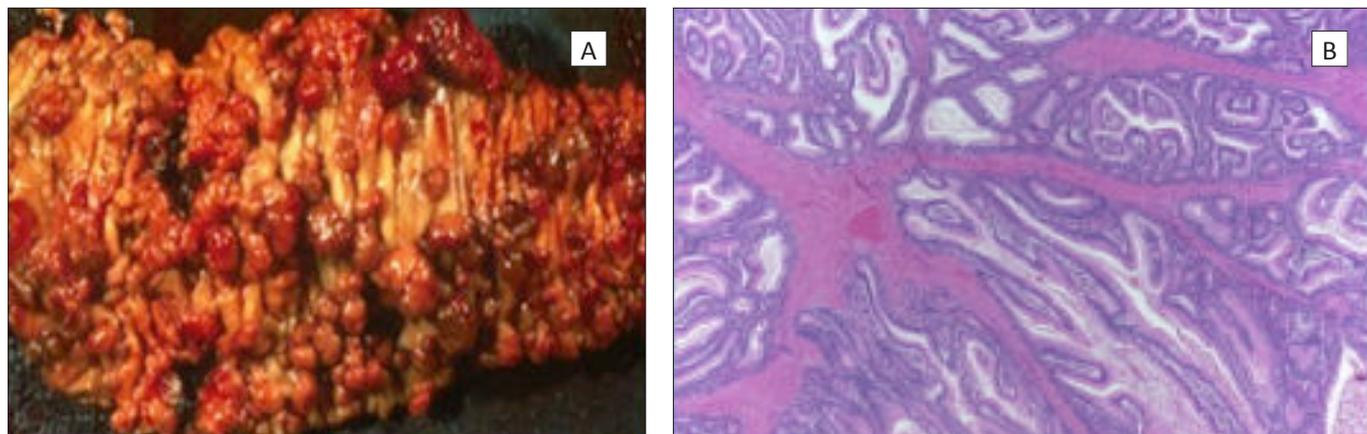
Elle confère un risque certain de cancers de l'ovaire (cellules de la granulosa), du testicule (cellules de Sertoli) et du pancréas et un risque plus controversé de cancers du sein et de la thyroïde.

Le gène récemment identifié, STK11 (19p13.3), sur le chromosome 19, est impliqué dans 60 à 70 % des familles. Il code pour une protéine de la famille des sérine-thréonine kinases 11. Son inactivation bi-allélique dans les lésions hamartomateuses permet d'évoquer son rôle suppresseur de tumeur.

Macroscopiquement, le nombre et la taille des polypes peuvent être variable (Fig 10 A), pouvant siéger tout le long du tube digestif.

Histologiquement, les polypes se présentent sous le même aspect décrit dans le chapitre précédent (Fig 10 B).

Fig 10 : Polypose de Peutz-Jeghers : Présence macroscopiquement de nombreux polypes de taille variable (A) avec à l'histologie un aspect vilieux, hyper muco sécrétant des cellules du revêtement cryptiques et axe parcouru par des faisceaux de fibres musculaires lisses au microscope (B).



• **Polypose héréditaire mixte**

La polypose héréditaire mixte est caractérisée par le développement, dans le côlon et le rectum, de multiples polypes juvéniles atypiques et d'adénomes. L'atypie des polypes juvéniles réside en l'existence d'un contingent cellulaire adénomateux, qui leur confère un risque d'évolution maligne au même titre que les polypes adénomateux purs. Le gène responsable de cette affection a été récemment localisé sur le bras long du chromosome 6. Cette observation permet d'identifier la polypose héréditaire mixte comme une maladie distincte des maladies associées à l'altération du gène PTEN ou du gène SMAD4.

Tableau 2. – Récapitulatif des principales polyposes et leurs altérations génétiques.

Polype	Polypose	Nb de polypes	Gène
P. adénomateux	Polypose colique isolée	Polypes disséminés (5-100)	Inconnu
Polypose AF	Polypose diffuse	(> 100)	APC (5q21)
P. juvénile	Polypose intestinale juvénile	> 7	PTEN (10q23.3) SMAD4 (18q21.1)
P. mixte	Polypose héréditaire mixte		Inconnu (6 q)
P. hamartomateux (de Peutz-Jeghers)	Syndrome de Peutz-Jeghers	> 1	STK11 (19p13.3)

6. TRAITEMENT :

Deux options de traitements peuvent être envisagées. Le choix du traitement dépend de l'emplacement, de la taille, du type et du nombre de polypes.

6.1. ABLATION DU OU DES POLYPES AU COURS D'UNE COLOSCOPIE

Certains polypes comme les adénomes tubuleux sont constitués d'un chapeau et d'une tige. Ces polypes sont faciles à retirer lors d'une coloscopie, à l'aide d'une anse métallique flexible. On parle de polypectomie ou encore de polypectomie à l'anse endoscopique.

Le médecin place l'anse autour de la base du polype, le plus près possible de la paroi du côlon, puis il fait circuler un courant électrique dans l'anse métallique qu'il resserre afin de couper le polype. Le courant électrique empêche le saignement, puis le polype est retiré et examiné au microscope par un pathologiste. Si le médecin observe des cellules cancéreuses dans la région où la tige du polype était fixée à la paroi du côlon, il est possible qu'une chirurgie soit pratiquée pour enlever complètement la lésion.

Pour retirer certains adénomes villosités et adénomes plans, il existe une autre façon de réaliser une polypectomie : préalablement à la résection à l'anse métallique, on réalise une injection sous-muqueuse de sérum physiologique sous le polype afin de le soulever et de faciliter ainsi son exérèse. Il s'agit de la technique de mucosectomie.

6.2. ABLATION DE LA PARTIE DU COLON OU DU RECTUM OU SE TROUVENT LE(S) POLYPES

On ne peut enlever les adénomes villosités aussi facilement que les adénomes tubuleux, car ils reposent à plat sur la paroi du côlon ou du rectum. Pour retirer ce type de polypes ou bien pour retirer des polypes volumineux, une opération chirurgicale est habituellement nécessaire.

Elle consiste à retirer la portion du côlon ou du rectum dans laquelle le polype s'est développé. Le chirurgien recoud ensuite les deux extrémités pour reformer un conduit. Le morceau de côlon ou de rectum retiré ainsi que le polype sont ensuite envoyés dans un laboratoire d'anatomopathologie pour être analysés.

7. PREVENTION :

La détection et l'exérèse des adénomes permettent de réduire le risque de cancer colorectal et la mortalité due à ce cancer. La détection des adénomes (et des cancers au stade précoce) peut se faire soit dans le cadre d'un dépistage de masse (en recherchant la présence de sang occulte dans les selles par le test Hémocult), soit à l'échelle individuelle chez des patients consultant un médecin ou encore à l'occasion de la pratique systématique d'une endoscopie avec biopsies, ou suite à des signes d'appels (rectorragie, douleurs, occlusion...) ou dans le cadre d'antécédents familiaux de polyposes.

8. CONCLUSION :

Les **polypes intestinaux** sont des excroissances bénignes survenant au niveau du colon. Bien que bénin, les polypes sont susceptibles de générer un cancer du colon. La présence de polypes est une justification majeure pour la réalisation régulière de coloscopies.

Histologiquement, ces polypes sont dominés par les adénomes, qui sont par définition des lésions précancéreuses, caractérisées par une dysplasie de bas ou de haut grade et capable de se cancériser.

Une meilleure approche morphologique, liée à la mise en commun des données endoscopiques et anatomopathologiques, et une connaissance plus précise des mutations géniques permettent actuellement une détection et un traitement plus précoces de l'ensemble des lésions colorectales précancéreuses, quelque soit leur mode de présentation macroscopique. Dans les familles où la mutation associée à la polypose a été identifiée, la stratégie de dépistage peut s'appuyer sur le diagnostic génétique, qui permet de restreindre la surveillance médicale aux seuls sujets porteurs de la mutation délétère, et de l'adapter à leur risque tumoral.

9. REFERENCES :

1. Williams CB, Saunders BP, Talbot IC. Endoscopic management of polypoid early colon cancer. World J Surg 2000 ; 24 : 1047-51.
2. Schreiberman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. Am J Gastroenterol 2005; 100:476-90.
3. Brosens LA, van Hattem A, Hylind LM, Iacobuzio-Donahue C, Romans KE, Axilbund J, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. Gut 2007; 56:965-7.
4. Carvajal-Carmona LG, Howarth KM, Lockett M, Polanco-Echeverry GM, Volikos E, Gorman M, et al. Molecular classification and genetic pathways in hyperplastic polyposis syndrome. J Pathol 2007; 212:378-85.
5. WHO classification of tumors of the digestive system : Pathology and Genetics. Edited by S.R. Hamilton & L.A. Aaltonen. Lyon 2000.

ANNEXE

GLOSSAIRE :

TERME	DEFINITION	REMARQUE
DYSPLASIE	De deux types distincts, selon le degré d'atypies cytonucléaires et d'anomalies architecturales observé.	
POLYPE	Terme macroscopique désignant toute masse sessile ou pédiculée faisant protrusion dans la lumière colique, quelle qu'en soit sa nature histologique.	
ADÉNOME	Prolifération épithéliale glandulaire de nature dysplasique par définition.	
ADÉNOCARCINOME IN SITU	Terme synonyme de dysplasie de haut grade, caractérisé par des atypies cytonucléaires marquées et strictement cantonnées à la lumière des glandes, sans envahissement du chorion adjacent.	Terme équivalent de celui de carcinome intra-épithélial
ADÉNOCARCINOME INTRAMUQUEUX	Lésion associant à des aspects d'adénocarcinome in situ une infiltration du chorion entourant les glandes, limitée à la muqueuse colique.	

TESTS D'AUTO-EVALUATION

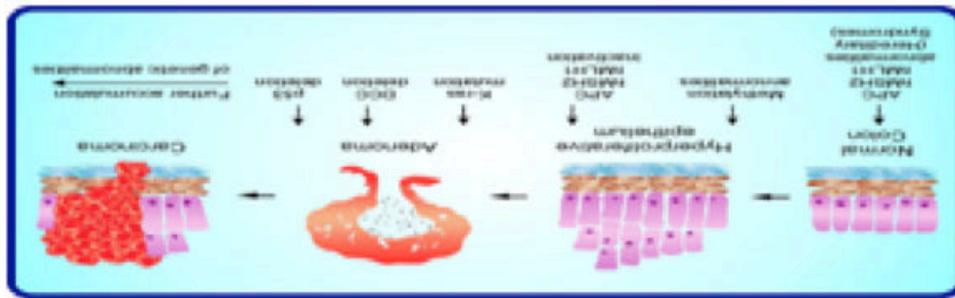
Question 1 : Définir la dysplasie de bas et de haut grade.

Question 2 : Décrire l'aspect histologique du polype colique le plus fréquent.

Question 3 : Citer les polyposes les plus fréquentes

Question 4 : Schématiser les différentes étapes de la filiation tissu sain-adénome (dysplasie) – cancer colique.

Question 5 : Citer les principaux tests de dépistage des polypes et des polyposes.



Réponse :

les principaux gènes mutés à chaque étape

Question 4 : Schématiser les différentes étapes de la filiation tissu sain- adénome (dysplasie) – cancer colique en précisant

Réponse : Hémoscuff, colonoscopie, test génétique

Question 5 : Citer les principaux tests de dépistage des polypes et des polyposes.

Réponse : PAF, Polypose hyperplasique, testomade, de Feulz-Jagers et Juvéille.

Question 3 : Citer les polyposes les plus fréquentes

haut grade.

il peut architecturalement tubuleux, villosité ou tubovillosité avec des critères cytonucléaires d'une dysplasie de bas ou de

Réponse : Le polype le plus fréquent est l'adénome, pouvant macroscopiquement pédiculé, sessile ou plan. A l'histologie,

Question 2 : Décrire l'aspect anatomopathologique du polype colique le plus fréquent.

désorganisation architecturale marquée, avec désorganisation des cryptes bourgeonnantes et ramifiées,

importantes atypies nucléaires avec de plus nombreuses mitoses, une muco-écrétion souvent absente et surtout une

mais plus accentuées et plus étendues. Il existe alors une nette augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, de plus

– la dysplasie de haut grade (ou carcinome in situ), où les lésions sont les mêmes que dans la dysplasie de bas grade

mucoines, sans anomalies architecturales marquées

Réponse : – la dysplasie de bas grade, où les cellules, basophiles, ont un noyau hyper chromatique, avec pseudo-

Question 1 : Définir la dysplasie de bas et de haut grade.

stérification de l'épithélium, diminution de la sécrétion muqueuse facilement mise en évidence par les colorations des

RÉPONSE

LES CIRRHOSES

Les objectifs éducationnels

- 1- Définir la cirrhose
- 2- Énumérer les différents types de cirrhose selon la classification macroscopique
- 3- Reconnaître les signes histologiques de la cirrhose

Connaissances préalables requises

Histologie normale du foie
Anatomie du système porte.

1-DEFINITION-GENERALITES :

Le terme de cirrhose a été accordé en 1819 par Laennec en raison de la couleur rousse des nodules cirrhotiques (du grec Kirros=roux-jaune).

La cirrhose se définit comme une affection chronique diffuse du foie se caractérisant par une **fibrose mutilante** et par une transformation de l'architecture lobulaire normale en nodules parenchymateux anormaux, bien structurés dites **nodules de régénération**.

La cirrhose correspond à une étape de l'évolution de nombreuses maladies hépatiques chroniques impliquant des conséquences à la fois mécaniques et fonctionnelles qui ne sont pas en rapport avec le facteur étiologique primitif.

Plusieurs facteurs étiologiques peuvent être la cause de cirrhose : la 1^{ère} cause dans les pays industrialisés est **l'alcoolisme**. En Afrique, il s'agit en premier lieu de la cirrhose post **hépatitique**.

Au stade de cirrhose, aucune étiologie ne peut être affirmée avec certitude.

2-CLASSIFICATION :

En 1968, Scheuer a proposé de classer les cirrheses en forme micronodulaire, macro-nodulaire et mixte. Cette classification reprise par l'OMS en 1977 est toujours d'actualité.

- Une cirrhose est dite micronodulaire si la quasi-totalité (80%) des nodules a un diamètre inférieur ou égal à 3mm.
- Macro-nodulaire dans le cas où une majorité de nodules (+80%) ont un diamètre >3mm
- Mixte, lorsque coexistent des nodules de (-) et de (+) de 3mm avec des % à peu près égaux.

3- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE ,

Seul l'examen anatomopathologique permet d'apporter la preuve objective de la cirrhose puisque sa définition même est histologique.

Buts : - confirmer le diagnostic de cirrhose
- la typer
- préciser son degré d'activité
- préciser s'il y a des indicateurs étiologiques spécifiques

3.1- MATERIEL :

- biopsie chirurgicale sous laparoscopie
- la biopsie à l'aiguille transpariétale ou transjugulaire

Pour que l'interprétation soit correcte, la biopsie doit mesurer 1,5 à 2 cm de longueur.

- pièce d'hépatectomie

- colorations utilisées :
 - Hématéine éosine : coloration standard
 - Trichrome de Masson qui colore en vert la fibrose
 - Rouge Sirius qui colore en rouge la fibrose

3.2- ASPECTS MORPHOLOGIQUES :

a-Macroscopie ,

Précisée à la laparoscopie ou sur pièce d'hépatectomie.

L'examen macroscopique demeure une étape majeure du diagnostic de la cirrhose, car il permet d'affirmer: le caractère **diffus** de l'atteinte hépatique et la présence d'une **nodulation** du foie dont il apprécie la taille du nodule, en outre le volume, la surface, la consistance et la coloration.

- **Volume** du foie cirrhotique est tantôt augmenté (cirrhose **hypertrophique**), tantôt diminué (cirrhose **atrophique**), cirrhose **atropho-hypertrophique** avec atrophie d'un lobe et une hypertrophie de l'autre. L'atrophie est plus fréquente au cours des cirrhoses micronodulaires.
- **La surface** du foie est toujours anormale **irrégulière**. Son aspect va d'un fin granité homogène, comme dans les cirrhoses micronodulaires, à une déformation totale réalisant la cirrhose à nodules géants. La capsule de Glisson est parfois épaissie par une fibrose blanchâtre d'aspect dépoli. La fibrose confère au foie une consistance indurée bien mise en évidence cliniquement (aspect tranchant du bord inférieur).
- **La fibrose** apparaît sous la forme de tractus, de bandes ou plages blanchâtres, les nodules parenchymateux sont le plus souvent d'une **couleur** rose.

b-Microscopie :

• La fibrose :

C'est la lésion élémentaire majeure. Il s'agit d'une fibrose **diffuse et mutilante**. Elle réalise des anneaux délimitant des nodules parenchymateux d'où sa dénomination de fibrose **annulaire**.

• Les nodules :

Histologiquement les nodules diffèrent entre cirrhose micro et macro-nodulaire. Les cirrhoses micronodulaires sont constituées de nodule dérivant d'un acinus voire d'une partie d'un acinus, alors que les nodules de cirrhose macro-nodulaire englobent plusieurs acini. Il est alors possible de retrouver des espaces portes au sein des nodules de C macro.

- **La nécrose**: est constante et est plus ou moins importante

• Régénération :

L'activité régénérative est marquée par des lésions architecturales et des lésions cytologiques.

Les lésions architecturales : les travées sont épaissies et désorganisées

Les lésions cytologiques : les cellules régénératives, sont de plus grande taille tout en conservant un rapport cyto-nucléaire normal. Leur cytoplasme est clair et contient moins de dépôts PAS que celui des hépatocytes normaux.

• Hépatocytes :

- une transformation oncocytaire des hépatocytes qui prennent un aspect éosinophile et granité est parfois retrouvée, surtout au sein des macro-nodules régénératifs.
- des remaniements ischémiques et/ou hémorragiques peuvent survenir. Ils sont le plus souvent localisés dans les nodules les plus volumineux.

• Canaux biliaires :

Existe souvent au sein de la fibrose, mais en dehors des espaces portes résiduels, des aspects de prolifération ductulaire et / ou de régression canalaire des hépatocytes. Ces images à moins d'être sévères et focales ne doivent pas orienter vers une maladie biliaire originelle.

- **Vaisseaux** : orientant parfois vers l'étiologie de la cirrhose. On recherche une congestion, dilatation, péliose...
- **Surcharge pigmentaire** : fer, bile, cuivre.

LES TUMEURS HEPATIQUES

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant doit être capable de :

1. Préciser les moyens diagnostiques anatomopathologiques des tumeurs hépatiques.
2. Citer les principales tumeurs primitives du foie selon la classification de l'OMS.
3. Décrire Les mécanismes étiopathogéniques du carcinome hépatocellulaire.
4. Décrire les lésions précancéreuses sur foie cirrhotique.
5. Décrire les caractéristiques macroscopiques du carcinome hépatocellulaire.
6. Décrire les caractéristiques histologiques du carcinome hépatocellulaire.
7. Décrire les caractéristiques anatomopathologiques des principales tumeurs bénignes du foie.
8. Décrire les caractéristiques anatomopathologiques des principales tumeurs des voies biliaires intrahépatiques.
9. Citer les principales tumeurs conjonctives du foie.
10. Citer les principales tumeurs hépatiques de l'enfant.

Connaissances préalables requises

Histologie du foie et des voies biliaires

Anatomie du foie et des voies biliaires

Cours sur les hépatites chroniques Cours sur les cirrhoses

INTRODUCTION

Si les tumeurs hépatiques secondaires sont de loin les plus fréquentes, les tumeurs primitives sont caractérisées par leur grande variété. Elles recouvrent un large éventail de lésions bénignes ou malignes, dérivées des différents éléments constitutifs du foie, avec néanmoins une prédominance globale des tumeurs épithéliales d'origine hépatocytaire bénignes, en l'occurrence l'adénome et l'hyperplasie nodulaire focale (HNF) ou malignes, dominées par l'hépatocarcinome. Parmi les tumeurs mésenchymateuses bénignes, l'hémangiome occupe le premier rang. Le diagnostic de toutes les lésions tumorales du foie repose sur l'étude anatomopathologique confrontée aux données de l'imagerie.

1. MOYENS DIAGNOSTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES :

En pratique, le diagnostic de tumeur hépatique peut être porté sur des prélèvements cytologiques, des ponctions-biopsies à l'aiguille échoguidées, des biopsies chirurgicales ou sur une pièce opératoire d'hépatectomie.

Il est parfois nécessaire de recourir à des techniques complémentaires de coloration histochimique (PAS, Trichrome de Masson) et parfois d'étude immunohistochimique (CK7 et CK19 pour le cholangiocarcinome, Ag anti-hépatocytaire, Glypican et alpha Foetoprotéine pour le carcinome hépatocellulaire, CD34 et Facteur VIII pour les tumeurs vasculaires...)

2. CLASSIFICATION DE L'OMS DES TUMEURS HEPATIQUES :

La dernière classification de l'OMS (2010) reconnaît :

• Les tumeurs épithéliales : hépatocellulaires

Bénignes : adénome hépatocellulaire ; hyperplasie nodulaire focale (HNF)

Lésions prénéoplasiques : dysplasie de bas grade et dysplasie de haut grade

Malignes : carcinome hépatocellulaire, hépatoblastome, carcinome indifférencié

- **Les tumeurs épithéliales : biliaires**

Bénignes : adénome biliaire,...

Lésions préneoplasiques : néoplasie intraépithéliale biliaire grade 3, néoplasie intracanalair papillaire, néoplasie muqueuse kystique

Malignes : cholangiocarcinome,...

- **Les tumeurs mésoenchymateuses**

Bénignes : hémangiome, angiomyolipome, pseudotumeur inflammatoire, hamartome mésoenchymateux,...

Malignes : angiosarcome, hémangioendothéliome épithélioïde, sarcome de kaposi, sarcome embryonnaire,...

- **Les tumeurs germinales**

- **Les lymphomes**

- **Les tumeurs secondaires**

3. CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un des cancers les plus fréquents au monde (0.5 à un million nouveaux cas/an). Il représente plus de 90% de tous les cancers primitifs du foie. Son incidence varie considérablement en fonction de la zone géographique, ce qui traduit les variations dans la prévalence des différents facteurs étiologiques.

3.1. ETIOPATHOGENIE,

3.1.1. Facteurs de risque :

a. Cirrhose du foie :

La majorité des CHC se développe sur une **cirrhose**. La cirrhose est, à elle seule, un facteur favorisant le développement du CHC, indépendamment de l'agent causal de l'hépatopathie chronique. Le risque de CHC est plus marqué en cas de cirrhose **macronodulaire**. D'autres CHC (10 à 20%) se développent sur foies non cirrhotiques, dont certains sont normaux et d'autres présentent des lésions variables de fibrose.

b. Facteurs étiologiques

Ces facteurs sont globalement les mêmes que ceux de la cirrhose. Le virus de l'hépatite B (**VHB**), le virus de l'hépatite C (**VHC**) et **l'alcool** sont les principaux facteurs étiologiques incriminés.

b.1. VHB :

Une association géographique entre la prévalence du CHC et l'existence d'une endémie de l'infection par VHB est clairement montrée. Le CHC survient généralement après une infection chronique prolongée. Le rôle oncogénique direct du VHB est bien établi. Le virus s'intègre dans le génome des hépatocytes et provoque, par mutagenèse des anomalies d'expression de gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire.

b.2. VHC :

Le rôle du VHC dans la carcinogenèse est également démontré. Le CHC survient 20 à 30 ans après l'infection (avec ou sans cirrhose). Le VHC présente un pouvoir carcinogène plus élevé que le VHB. Ce virus ne s'intègre pas dans le génome cellulaire, mais des particules du génome viral sont retrouvées dans le tissu tumoral. Le rôle transactivateur de certaines protéines du VHC est évoqué.

b.3. L'alcool :

L'intoxication alcoolique chronique est un facteur étiologique important, le plus souvent associé au CHC en Europe et aux USA. L'alcool induit des perturbations (modifications chromosomiques, anomalies de l'ADN, production de radicaux libres.) qui pourraient intervenir comme des initiateurs de la transformation maligne.

b.4. Hémochromatose :

La cirrhose liée à l'hémochromatose se complique de CHC dans 30% des cas. Le rôle carcinogène direct du fer sur les hépatocytes est suggéré.

3.1.2. Mécanisme de la carcinogenèse hépatique :

La carcinogenèse hépatique est un processus séquentiel caractérisé par la transformation d'une lésion précancéreuse en une lésion maligne. Le CHC se développe à partir d'un clone d'hépatocytes différenciés dans lequel se sont accumulées des anomalies génétiques et épigénétiques. Au stade de CHC, de multiples altérations génétiques (pertes et gains chromosomiques, mutations ponctuelles, délétions) et épigénétiques (méthylation ou déméthylation de promoteurs) ont été décrites.

3.2. LÉSIONS PRECANCEREUSES HEPATOCYTAIRES :

La dysplasie hépatocytaire se traduit par des anomalies architecturales et cytologiques de degré varié. Elle est actuellement subdivisée en **dysplasie de bas grade** et en **dysplasie de haut grade**. Chacun de ces grades peut comporter des foyers de dysplasie à grandes ou à petites cellules qui dépendent du rapport nucléo-cytoplasmique (N/C) :

- La dysplasie à grandes cellules est fréquemment observée sur cirrhose post-hépatique B. Les noyaux sont atypiques, mais le rapport N/C est conservé.
- La dysplasie à petites cellules se caractérise par des atypies nucléaires avec un nucléole apparent, mais le rapport N/C est élevé.

3.3. ASPECTS MACROSCOPIQUES DE L'HEPATOCARCINOME

Le CHC réalise une tumeur unique ou multiple, plus ou moins bien limitée, rarement encapsulée, nodulaire ou massive dont l'aspect varie selon la taille (forme évoluée, petit CHC) et selon que le foie est cirrhotique ou non cirrhotique. L'aspect est souvent polychrome, fréquemment le siège de remaniement nécrotique ou hémorragique.

3.3.1 Forme évoluée :

L'examen macroscopique doit être rigoureux, portant sur la tumeur (taille, aspect, rapport avec les gros vaisseaux et le parenchyme non tumoral) et le foie non tumoral.

La classification la plus utilisée identifie :

- La forme expansive** : fréquente sur foie cirrhotique. Le CHC est de petite taille, encapsulé, uni ou multinodulaire.
- La forme infiltrante** : tumeur sans capsule, de plus grande taille, qui infiltre le parenchyme hépatique.
- La forme mixte** : fréquente, elle associe les deux aspects précédents.
- La forme diffuse** : se développe toujours sur cirrhose. Elle est constituée de plusieurs nodules de petite taille disséminés dans tout le foie.

3.3.2 Petit CHC,

Actuellement, c'est la forme la plus fréquente, découverte au cours de la surveillance régulière des cirroses. Sa taille ne dépasse pas 2 cm et peut être soit encapsulée ou infiltrante.

3.4. ASPECTS HISTOLOGIQUES DE L'HEPATOCARCINOME :

Le CHC est une tumeur qui prend en compte à la fois les caractéristiques architecturales et les aspects cytologiques.

3.4.1 Caractéristiques architecturales :

- Architecture trabéculaire** : elle représente la forme bien différenciée. Les cellules sont disposées en travées d'épaisseur inégale, séparées de sinusoides bordées de cellules endothéliales.
- Architecture pseudoglandulaire** : les cellules s'organisent autour de cavités de petite taille, optiquement vides ou à contenu biliaire. Les sinusoides sont peu évidents.
- Architecture compacte ou solide** : elle représente la forme bien différenciée. Les cellules s'organisent en nappes avec des fibres collagènes d'abondance variable. Il n'y a pas de différenciation sinusoidale.

3.4.2 Caractéristiques cytologiques :

Les cellules tumorales ressemblent plus ou moins aux hépatocytes normaux. Dans la forme bien différenciée, les cellules sont polygonales ou arrondies, à noyau vésiculeux, nucléolé et à cytoplasme basophile. Dans la forme moins différenciée, les cellules tumorales sont pléomorphes, avec anisonucléose et mitoses fréquentes. Certaines cellules peuvent être monstrueuses.

Il existe quelques variétés cytologiques : cellules claires, cellules oncocytaires, cellules fusiformes.

Différents types d'inclusions intracellulaires peuvent être observés : globules hyalins, corps de Mallory, inclusions en verre dépoli (antigène HBs).

3.5. FORMES ANATOMOCLINIQUES :

3.5.1. CHC fibrolamellaire :

Le CHC fibrolamellaire est une tumeur particulière par son aspect histologique, ses circonstances de survenue et son évolution. Elle est rare (2% des CHC) et survient à un âge jeune (avant 35 ans). Elle se développe sur foie sain et se caractérise macroscopiquement par son caractère unique, bien limité et une fibrose centrale parfois calcifiée. Histologiquement, les cellules sont de grande taille, d'aspect oncocytaire, entourées de fibrose lamellaire en larges bandes. Le pronostic est plus favorable que le CHC classique.

3.5.2 Autres types de CHC :

Carcinome indifférencié, carcinome lymphoépithélioma-like...

3.6. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC :

L'extension d'un CHC peut être longtemps locale, intrahépatique, mais la diffusion de proche en proche par le système vasculaire, veineux porte ou hépatique, est caractéristique. Les facteurs pronostiques sont : la taille, l'état de la capsule, la présence de nodules satellites, l'extension vasculaire et la différenciation tumorale.

Le pronostic du CHC classique est généralement mauvais, avec un taux de survie à 5 ans < 5% pour les patients symptomatiques.

4. CHOLANGIOMYOCARCINOME,

4.1. ÉPIDÉMIOLOGIE :

Le cholangiocarcinome (CC) est une tumeur maligne primitive du foie la plus fréquente après le CHC. Il représente moins de 15% des tumeurs malignes du foie. Les facteurs favorisants sont : les maladies congénitales, les maladies inflammatoires et les parasitoses des voies biliaires... On distingue le CC périphérique et le CC hilair (tumeur de Klatskin).

4.2. MACROSCOPIE,

Dans la forme périphérique, la tumeur peut être massive ou multinodulaire, dure, blanchâtre et relativement bien limitée. Dans la forme hilair, il peut s'agir d'un nodule fibreux, d'une sténose segmentaire ou d'une prolifération endocavitaire de type papillaire.

4.3. HISTOLOGIE :

Dans la majorité des cas, il s'agit d'un adénocarcinome tubuleux avec une mucosécrétion et un stroma fibreux abondant. Le diagnostic différentiel se pose avec une métastase d'un adénocarcinome le plus souvent colorectal. L'étude immunohistochimique est souvent utile : la tumeur exprime la CK7, CK19. La CK20 est négative.

4.4. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC :

Le pronostic est sombre, du fait du diagnostic tardif et parce que la tumeur est difficilement résecable. L'extension métastatique est ganglionnaire puis pulmonaire. Une carcinose péritonéale est fréquente au stade terminal.

5. AUTRES CARCINOMES :

Hépatocholangiocarcinome, cystadénocarcinome, carcinome endocrine...

6. TUMEURS EPITHELIALES BENIGNES ET PSEUDOTUMEURS :

6.1. ADÉNOME HÉPATOCELLULAIRE :

L'adénome hépatocytaire (AH) est une tumeur rare qui survient le plus souvent chez la femme utilisant les contraceptifs oraux. Sa taille est variable, pouvant atteindre 30 cm. L'AH est souvent bien limité, avec fréquemment des zones de nécrose ischémique ou hémorragique.

Histologiquement, la prolifération hépatocytaire est proche de la normale, agencée en travées plus ou moins épaisses parfois en rosettes. La lobulation est effacée dans la tumeur qui est parcourue par un réseau artério-veineux proéminent, mais sans espace porte et surtout sans canal biliaire.

Le diagnostic différentiel se pose avec le CHC et l'hyperplasie nodulaire focale (HNF).

6.2. ADÉNOME BILIAIRE

Lésion rare, de petite taille (<2 cm), asymptomatique, qui peut être confondue avec une métastase d'un adénocarcinome. Elle est souvent de découverte fortuite, de siège sous capsulaire. **Histologiquement**, elle est faite d'une prolifération de canaux biliaires dépourvus d'atypies, à lumière étroite, au sein d'un tissu scléreux.

6.3. HYPERPLASIE NODULAIRE FOCALE (HNF) :

L'HNF est une lésion **pseudotumorale**, qui correspond à une hyperplasie du parenchyme hépatique, probablement en rapport avec une augmentation localisée du flux artériel hépatique secondaire à une anomalie vasculaire acquise ou congénitale. Elle est asymptomatique dans près de 90% des cas et observée à tout âge avec une prédominance féminine

Macroscopiquement, c'est un nodule arrondi, lobulé, non encapsulé (taille varie de quelques millimètres à > 10 cm) avec un signe caractéristique : une **cicatrice fibreuse centrale stellaire**, déprimée, gris-blanchâtre.

A l'**histologie**, la cicatrice centrale contient de gros vaisseaux habituellement artériels, à paroi fibromusculaire hyperplasique. Les septas radiaires issues de cette cicatrice centrale composée de collagène dense comportent des foyers d'infiltrat lymphocytaire dense et une prolifération ductulaire, sans espaces portes à l'interface fibrose/parenchyme. Le pronostic de cette lésion est excellent.

7. AUTRES TUMEURS EPITHELIALES BENIGNES :

Cystadénome biliaire, papillomatose biliaire...

8. TUMEURS CONJONCTIVES :

8.1. TUMEURS CONJONCTIVES BENIGNES :

8.1.1. Hémangiome :

C'est la tumeur bénigne la plus fréquente du foie (incidence 0,4 à 7,5 %) généralement de taille réduite et asymptomatique. La tumeur est macroscopiquement solitaire, mesurant moins de 5 cm, bien limitée, molle, à surface lisse, dépressible et de teinte bleu violacée. L'aspect histologique est celui d'un hémangiome caverneux, constitué de larges espaces vasculaires vides ou gorgés d'hématies, à revêtement endothélial

8.1.2. Angiomyolipome :

L'angiomyolipome, fréquent en pathologie rénale, est rare dans le foie. Il associe trois composantes tissulaires en proportion variable : musculaire lisse, vasculaire et adipeuse. La majorité est unique et la taille varie entre 1 et 40 cm.

8.2. TUMEURS CONJONCTIVES MALIGNES :

8.2.1. Angiosarcome :

L'angiosarcome du foie est une tumeur maligne d'origine endothéliale sinusoidale, plus fréquente chez l'homme avec un pic aux 6^{ème} – 7^{ème} décennies. Elle est d'origine iatrogène dans 25% des cas. Macroscopiquement, les foyers tumoraux peuvent être petits et diffus ou former des masses volumineuses. Histologiquement, on distingue 3 formes : sinusoidale, caverneuse et solide. L'étude immunohistochimique confirme le diagnostic (CD31). Le pronostic est très mauvais.

8.2.2. Hémangiendothéliome épithélioïde :

L'hémangiendothéliome épithélioïde est une tumeur endothéliale de malignité intermédiaire, observée à tout âge avec une prédominance féminine. Macroscopiquement la tumeur est nodulaire, souvent mal limitée, dure et blanche. Histologiquement, les cellules tumorales, d'aspect épithélioïde, infiltrent les sinusoides. Le traitement est chirurgical et 25% des malades présentent une progression tumorale avec localisation extrahépatique.

9. LES LYMPHOMES PRIMITIFS :

Les lymphomes primitifs du foie sont exceptionnels. Il s'agit généralement de lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules B, observés chez des patients immunodéprimés.

10. LES TUMEURS HEPATIQUES DE L'ENFANT :

Les tumeurs hépatiques sont rares chez l'enfant, dominées par les tumeurs malignes qui représentent moins de 2% des cancers de l'enfant. Les 3 tumeurs malignes les plus fréquemment observées sont l'hépatoblastome, le CHC et le sarcome indifférencié. Les lésions bénignes les plus fréquentes sont : l'hémangioendothéliome infantile, l'hamartome mésoenchymateux et l'HNF.

10.1. L'HEPATOBLASTOME :

C'est la tumeur hépatique maligne primitive la plus fréquente chez l'enfant de moins de 5 ans. Macroscopiquement la tumeur est souvent volumineuse (> 20 cm) et histologiquement, il s'agit d'une double prolifération épithéliale (constante et prédominante de type fœtal, embryonnaire ou anaplasique) et mésoenchymateuse. La composante mésoenchymateuse est constituée de cellules fusiformes au sein d'un stroma myxoïde, ostéoïde, chondroïde, musculaire ou indifférencié, blastématique. Le pronostic dépend du type histologique, des embolies et des métastases.

10.2. HEMANGIOENDOTHELIOME INFANTILE :

C'est la tumeur mésoenchymateuse hépatique bénigne la plus fréquente de l'enfant découverte histologiquement dans les six premiers mois de la vie, du fait de son retentissement clinique. Elle se caractérise par sa architecture sinusoidale ou cavernueuse et l'expression des marqueurs vasculaires (CD31) à l'immunohistochimie.

10.3. HAMARTOME MESENCHYMATEUX :

C'est la deuxième tumeur bénigne de l'enfant. L'âge médian est de 11 mois. Elle se caractérise par un mélange de mésoenchyme, de canaux biliaires, d'hépatocytes et de kystes.

11. LES METASTASES :

La majorité des tumeurs malignes développées sur foie non cirrhotique sont secondaires. Souvent l'hépatomégalie est marquée et pouvant remplacer plus de 80 % du parenchyme hépatique Leur diagnostic est facilité par la notion d'un antécédent de cancer primitif. Lorsque ce dernier est non identifié, l'examen d'une biopsie est indispensable pour confirmer le diagnostic et préciser l'origine exacte, grâce à l'immunohistochimie.

Les métastases des adénocarcinomes les plus fréquents dans le foie sont d'origine colique (70% des cas) puis pancréatique, mammaire ou pulmonaire.

12. CONCLUSION :

La grande variété anatomopathologique des tumeurs hépatiques primitives ne doit pas faire oublier qu'en pratique, il s'agit le plus souvent d'une HNF ou d'un adénome chez la femme jeune ; d'un CHC chez un cirrhotique ou un porteur chronique des virus B et C ou d'un hépatoblastome chez le jeune enfant.

DCEM2

GASTROLOGIE-ENTEROLOGIE
RADIOLOGIE

IMAGERIE DES MASSES HEPATIQUES

Les objectifs éducationnels

- 1- Citer les techniques d'exploration radiologique au cours de la pathologie hépatique.
- 2- Énumérer les principales lésions focales du foie.
- 3- Décrire les 5 types échographiques du kyste hydatique.
- 4- Énumérer les principales tumeurs malignes du foie.
- 5- Faire le diagnostic de carcinome hépatocellulaire à partir d'éléments d'orientation cliniques, biologiques et radiologiques.
- 6- Énumérer les tumeurs hépatiques bénignes les plus fréquentes.
- 7- Décrire la sémiologie typique de l'hémangiome hépatique en échographie.

Prérequis

Anatomie descriptive du foie.
Principes techniques des moyens d'imagerie.

INTRODUCTION

L'exploration du foie a beaucoup bénéficié des techniques modernes d'imagerie. L'échographie est l'examen de première intention complétée au besoin par la tomodensitométrie et/ou l'IRM. Une image excellente du foie est ainsi obtenue.

Le but de l'imagerie est de poser le diagnostic positif d'une masse hépatique, d'en préciser le diagnostic étiologique et éventuellement le bilan d'extension. Pour ce faire, une bonne connaissance de la sémiologie radiologique et de la hiérarchie des examens s'impose.

1. TECHNIQUES D'EXPLORATION :

2.1. ECHOGRAPHIE ET ÉCHO-DOPPLER

C'est l'examen essentiel de l'exploration de la pathologie hépatique, généralement réalisé de première intention lorsqu'on suspecte une lésion de cet organe.

L'examen échographique comportera des coupes transversales, sagittales, frontales, obliques, sous-costales et récurrentes permettant de préciser les dimensions du foie, son échostructure et ses contours ainsi que le caractère kystique ou solide d'une masse hépatique.

L'échographie couplée au Doppler permet de vérifier la perméabilité des vaisseaux hépatiques et la vascularisation de la masse hépatique.

L'échographie permet par ailleurs l'exploration des voies biliaires, des autres viscères (rate, pancréas...) et de la cavité péritonéale.

2.2. LA TOMODENSITOMÉTRIE (TDM) OU SCANNER :

C'est aussi un examen essentiel dans l'exploration hépatique, généralement pratiqué à la suite d'une échographie, soit pour compléter l'exploration d'une lésion découverte à l'échographie, soit parce que l'échographie est jugée d'interprétation difficile.

Cet examen consiste à pratiquer des coupes transversales sériées plus ou moins espacées avant et après injection de produit de contraste iodé.

Les appareils actuels à séquence rapide et en coupes hélicoïdales permettent des reconstructions dans tous les plans de l'espace.

Les techniques modernes d'exploration scanographiques du foie (acquisition spiralée, injection de contraste en bolus) ont permis une amélioration de l'analyse de l'opacification du foie qui se fait en 3 phases :

- 1) Une phase artérielle précoce : 20-30 secondes après injection
- 2) Une phase veineuse portale : 40-60 secondes
- 3) Une phase parenchymateuse d'équilibre après 70 secondes.

La TDM permet d'étudier comme l'échographie :

- Le foie ainsi que tous les organes de voisinage (forme, contours et densité).
- Les lésions focales du foie en précisant la forme de la lésion, ses contours, ses dimensions, sa densité et son comportement après injection de produit de contraste.

L'injection intraveineuse de produit de contraste iodé, rehausse la densité du foie. Elle présente un double intérêt :

- Amélioration de la détection de certaines lésions qui seront mieux visibles après rehaussement, car elles ne sont pas ou peu opacifiées par le contraste (exemple : kyste, métastase hypovasculaire...).
- Caractérisation de certaines lésions en révélant leur mode d'opacification : hémangiome, hépatocarcinome, etc...
- L'injection de produit de contraste permet également de mieux identifier les structures vasculaires du foie (artère hépatique, veine porte, veines hépatiques) et ainsi d'identifier les pathologies liées à une anomalie de ces vaisseaux (thrombose).

2.3. IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE (IRM) :

Technique non invasive ni irradiante, elle permet grâce à des coupes dans différents les plans de l'espace l'étude de la forme, des dimensions, de la structure et du signal de l'organe intéressé et par conséquent de toute lésion focale ou diffuse intéressant le foie.

Elle a l'intérêt de combiner différentes techniques par le jeu des séquences (T1, T2, Écho de gradient, etc...) et des produits de contraste utilisés.

L'utilisation de produit de contraste, comme au scanner permet d'étudier la prise de contraste d'un certain nombre de lésions focales du foie.

L'IRM, comme le scanner, pratiquée à la suite d'une échographie, permet de préciser le diagnostic. Elle tend à remplacer de scanner dans certaines indications (diagnostic de certaines tumeurs bénignes).

L'IRM peut fournir des coupes du foie dans tous les plans de l'espace. Ceci lui permet d'apporter des informations complémentaires à celles obtenues par le scanner.

2.4. AUTRES EXPLORATION

a- Les explorations vasculaires :

Autrefois, seule technique d'exploration radiologique du foie, l'artériographie avec cathétérisme sélectif de l'artère hépatique et l'étude du retour veineux portal après opacification splénique ou mésentérique ne comporte pratiquement plus aucune indication. Elle n'est plus utilisée que comme technique thérapeutique d'embolisation des tumeurs du foie ou en cas de cartographie vasculaire préopératoire pour greffe hépatique.

b- La ponction –biopsie :

La ponction écho ou scano-guidée permet au cours de la pathologie infectieuse de confirmer le diagnostic et d'identifier le germe. Couplée à un drainage percutané, elle permet le traitement.

La ponction-biopsie permet le diagnostic histologique des lésions tissulaires dont la caractérisation n'a pas été possible par les différentes techniques d'imagerie.

2. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

2.1. LES LÉSIONS PARASITAIRES ET INFECTIEUSES

a- Le kyste hydatique (KH) :

Pathologie très fréquente dans notre pays, le diagnostic repose sur la radiologie complétée par l'immunologie.

L'échographie est souvent suffisante pour le diagnostic dans la plus part des cas ; le scanner est utile dans certains cas difficiles.

Echographie :

C'est la meilleure méthode diagnostique. Elle permet de préciser :

- Le nombre de kystes
- Leur taille
- Leur siège et leurs rapports vasculaires

- Le type du kyste. En effet, l'évolution naturelle et ce kyste donne à l'examen échographie plusieurs types et plusieurs variétés. Ces aspects sont classés en 5 types selon la classification de Gharbi :
 - **Type I** : formation liquidienne pure (trassonore) accompagnée d'un renforcement postérieur). Cette formation est univésiculaire et à paroi propre.
 - **Le type II** : formation liquidienne, siège d'une membrane cécollée ; ce décollement peut être plus ou moins important.
 - **Le type III** : formation liquidienne, cloisonnée ou multivésiculaire.
 - **Le type IV** : formation échogène, d'aspect pseudo-tumoral, de contenu plus ou moins hétérogène (posant des problèmes de diagnostic).
 - **Le type V** : formation hyperéchogène, accompagnée d'une ombre acoustique postérieure, en rapport avec la calcification de la paroi du kyste. Cette calcification est le plus souvent arciforme.
 L'examen échographique doit rechercher d'autres localisations ; rate, reins, etc...

La tomodensitométrie :

Cet examen est réalisé si l'échographie n'est pas concluante. Les images sont comparables à l'échographie. Il est utile surtout dans les types IV qui se présente sous la forme d'une masse hypodense, hétérogène, non modifiée par l'injection de produit de contraste.

b- L'abcès hépatique :

Dans un contexte infectieux avec des stigmates biologiques évocateurs d'abcès.

L'échographie montre une plage plus ou moins liquidienne aux contours sphérique ou ovalaires.

La TDM est le meilleur examen pour faire le diagnostic. Il montre une formation hypodense, présentant après injection de produit de contraste un rehaussement périphérique.

La ponction sous contrôle échographique ou TDM peut déterminer le germe et d'assurer son évacuation par un drainage.

2.2. LES LÉSIONS TUMORALES :

a- Les tumeurs malignes

Les métastases

Ce sont les tumeurs malignes les plus fréquentes du foie.

L'échographie est le premier examen réalisé dans la recherche des lésions hépatiques secondaires. Elle permet de mettre en évidence, une hépatomégalie de contours irréguliers, un ou plusieurs nodules d'échostructure, de taille et d'aspect variables. Un nodule hypoéchogène ou plus rarement hyperéchogène entouré d'un halo hypoéchogène, réalisant un **aspect en cocarde**, est assez caractéristique.

La structure, la taille et la forme des lésions sont extrêmement variables en fonction des pathologies. Dans certains cas où le scanner primitif n'est pas connu, une ponction biopsie à l'aiguille fine permet de préciser l'origine lésionnelle.

La TDM : habituellement, les métastases sont hypodenses par rapport au parenchyme hépatique avant et après injection de produit de contraste.

Des calcifications peuvent se voir en particulier au cours des cancers colorectaux, du sein et l'ovaire.

L'IRM montre des lésions plus ou moins nodulaire de faible signal en T1, de signal plus franc en T2, aux contours en général flous. (Comme pour les lésions primitives, l'injection de produit de contraste spécifique du foie améliore la sensibilité de détection des tumeurs secondaires).

En pratique :

L'échographie peut être suffisante au diagnostic de métastases hépatiques. Elle est couplée à la TDM pour un bilan carcinologique complet, lorsqu'une attitude thérapeutique est préconisée.

L'IRM hépatique est effectuée en cas de doute diagnostique en TDM persistant ou avant un geste chirurgical permettant un bilan exhaustif des métastases.

Le carcinome hépato-cellulaire (CHC)

C'est la tumeur primitive du foie de l'adulte la plus fréquente, compliquant le plus souvent une cirrhose du foie. Elle s'accompagne souvent :

- D'une décompensation œdémato-ascitique
- D'une altération de l'état général
- D'une élévation des alpha-foetoprotéines (+++)

Le diagnostic repose sur l'échographie et surtout la tomodensitométrie et/ou l'IRM.

Echographie et Doppler : l'aspect du CHC est variable. La lésion est le plus souvent hypoéchogène homogène. Un anneau hypoéchogène périphérique peut s'observer. Lorsque les lésions sont volumineuses, elles peuvent être hétérogènes avec des plages hyper et hypoéchogènes.

Le diagnostic échographique est plus difficile pour les formes infiltrantes. Le doppler cherche une thrombose portale.

TDM : montre comme l'échographie une masse plus ou moins hétérogène.

Après injection de produit de contraste : vascularisation au temps artériel avec rehaussement de densité qui va s'atténuer au temps portal.

L'examen recherche par ailleurs une thrombose des veines hépatiques, de la veine porte et de ses branches voire de la veine cave inférieure.

IRM : Le ou les nodules sont en hyposignal T1, hypersignal T2. Les lésions se rehaussent après injection de Gadolinium dès le temps artériel. L'IRM fournit des éléments d'orientation :

La présence d'une pseudocapsule entourant la tumeur en hyposignal T1. L'architecture interne de la tumeur : septas intratumoraux caractéristiques en hyposignal sur toutes les séquences, graisse intratumorale en hypersignal T1.

La présence de tumeurs filles adjacentes à la tumeur primitive ou à distance dans un autre segment hépatique.

Ces examens permettront aussi de chercher des adénopathies et une ascite.

b- Les tumeurs bénignes

Hémangiome

Il s'agit de la tumeur bénigne la plus fréquente du foie, elle est découverte le plus souvent en échographie de manière fortuite.

Echographie : la lésion apparaît :

- Hyperéchogène
- Aux contours bien limités
- Avec un discret renforcement postérieur

TDM : L'hémangiome apparaît :

- Hypodense avant l'injection intraveineuse de produit de contraste.
- Après injection intraveineuse de produit de contraste l'étude dynamique (angio-scanner) montre une prise de contraste :
 - Progressive
 - Lente
 - Centripète (du dehors vers le dedans)
 - En motte.

Un remplissage total de l'hémangiome par le produit de contraste permet un diagnostic aisé.

Lorsque le remplissage n'est pas total, il convient de compléter l'exploration par une IRM.

L'IRM montre le plus souvent une formation hypointense sur les séquences pondérées T1 et au contraire très hyperintense, aux contours très bien limités, sur les séquences pondérées en T2. Le gadolinium remplit l'hémangiome en motte progressivement en quelques minutes.

Le kyste biliaire

Le kyste biliaire est une entité fréquemment découverte au niveau du foie.

L'échographie : montre une formation anéchogène, sans paroi propre, aux contours réguliers ou festonnés avec un renforcement des échos postérieurs.

Il peut poser parfois un problème de diagnostic différentiel avec le kyste hydatique.

TDM : met en évidence une image hypodense aux contours très réguliers, très bien limitée sans aucune réaction hépatique adjacente. Il n'y a aucun rehaussement de densité après injection intraveineuse de produit de contraste.

L'hyperplasie nodulaire focale (HNF)

Il s'agit d'une lésion fréquente qui prédomine chez la femme. La prise de contraceptifs oraux ne semble pas favoriser l'apparition de cette lésion, mais active sa croissance.

Echographie : l'HNF apparaît sous la forme d'un nodule de structure assez voisine en général de celle du foie normal. Ce sont surtout les signes indirects de compression vasculaire ou de déformation localisée du contour hépatique qui vont orienter le diagnostic : la lésion étant iso, hyper ou hypoéchogène par rapport au reste du foie. Le doppler montre une vascularisation artérielle avec prédominance centrale et peu de veines.

TDM : montre une lésion hépatique hypodense qui capte de manière fugace et très fortement le produit de contraste au temps artériel. On rencontre fréquemment une artère centro-lésionnelle au sein d'une zone plus hypodense correspondant à un amas fibreux d'où partent des travées conjonctives qui apparaissent également hypodenses.

IRM : la séquence pondérée en T2 montre une masse de signal plus important que le reste du foie, la masse fibreuse

centro-lésionnelle donne en général un nodule hypointense. La prise de gadolinium est franche donnant un aspect comparable à celui connu en TDM.

Préparation

L'adénome est une tumeur bénigne moins fréquente que l'HNF dont la survenue est souvent liée à la prise de contraceptifs oraux. Depuis l'apparition des pilules mini-dosées l'incidence de l'adénome s'est réduite.

Echographie : c'est une structure identique à celle du reste du foie ou légèrement ;

Hypo ou hyperéchogène. Le doppler montre la présence de veine de taille parfois importante au côté d'artères.

TDM : avant injection, on peut mettre en évidence des calcifications, des plages hyperdenses qui correspondent à des saignements spontanés, associées ou non à des zones hypodenses de nécrose. Après injection intraveineuse de produit de contraste, la TDM montre un fort rehaussement de densité intra-lésionnelle.

IRM : la lésion apparaît de signal réduit ou élevé en T1, plus franc que le reste du foie ou iso-intense en T2. Dans certains cas il est très difficile de faire la part entre un adénome et une hyperplasie nodulaire focale.

3. CONCLUSION

Les techniques modernes d'imagerie ont modifié l'approche diagnostique des tumeurs hépatiques.

L'échographie est l'examen de première intention permettant un diagnostic facile dans pas mal de cas.

Elle peut suffire au diagnostic : kyste biliaire, kyste hydatique, angiome de petite taille chez un patient asymptomatique, collection infectieuse...

Elle sera complétée par un scanner et/ou une IRM pour la caractérisation tissulaire de lésions d'aspect non spécifique ou pour le bilan d'extension et d'opérabilité de certaines lésions.

La ponction-biopsie sous guidage échographique ou TDM sera indiquée lorsque les autres techniques n'ont pas permis une orientation étiologique précise.

TESTS D'AUTO-EVALUATION

1/Citer en les décrivant, les différents types échographiques du kyste hydatique

2/A l'échographie la métastase est :

- A- Hyperéchogène suivie d'un renforcement acoustique postérieur
- B- Anéchogène
- C- Hyperéchogène suivie d'un cône d'ombre postérieur
- D- Hypoéchogène entourée d'un halo hyperéchogène
- E- Hypoéchogène entourée d'un halo hypoéchogène

3/En tomographie après injection de produit de contraste, le carcinome hépatocellulaire présente :

- A- Une vascularisation avec rehaussement au temps artériel
- B- Une vascularisation avec rehaussement au temps portal
- C- Un rehaussement en motte périphérique
- D- Un rehaussement artériel fugace avec une artérite centrolésionnelle

4/L'hémangiome à l'IRM présente un aspect caractéristique :

- A- hyposignal T1, hypersignal T2, avec vascularisation au temps artériel
- B- hyposignal T1, hypersignal T2, sans modification après injection de produit de contraste
- C- hypersignal T1, hyposignal T2
- D- hyposignal T1, hypersignal T2 intense, avec vascularisation au temps artériel
- E- hyposignal T1 hypersignal T2 intense, avec vascularisation en motte et remplissage centripète progressif.

Question 1 : formation liquidienne pure (transsonore) accompagnée d'un renforcement postérieur. Cette formation est univésiculaire et à paroi propre.
Le type II : formation liquidienne, siège d'une membrane décollée ; ce décolllement peut être plus ou moins important.
Le type III : formation liquidienne, cloisonnée ou multivésiculaire
Le type IV : formation échogène, d'aspect pseudo-tumoral, de contenu plus ou moins hétérogène
Le type V : formation hyperéchogène, accompagnée d'une ombre acoustique postérieure.

Question 2 : E
Question 3 : A
Question 4 : E

RÉPONSE

DCEM2

GASTROLOGIE-ENTEROLOGIE
VIROLOGIE

ASPECTS VIROLOGIQUES DES HEPATITES

Les objectifs éducationnels

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

- 1- Identifier les principales caractéristiques virologiques des hépatites
- 2- Identifier les différents modes de transmission des virus des hépatites
- 3- Décrire la situation épidémiologique des différentes hépatites virales
- 4- Identifier les différents antigènes du virus de l'hépatite B
- 5- Décrire la variabilité génétique des virus de l'hépatite B et C.

INTRODUCTION

L'hépatite virale est une atteinte inflammatoire et nécrosante du foie secondaire à l'infection par un virus. Plusieurs virus peuvent être incriminés essentiellement les virus hépatotropes. D'autres virus peuvent infecter le foie après une phase virémique notamment CMV, HSV, EBV et les Arbovirus.

Les virus hépatotropes sont au nombre de cinq (VHA, VHB, VHC, VHD et VHE), ils diffèrent essentiellement par leurs caractères virologiques et leur mode de transmission. Ils sont responsables d'hépatites :

- à transmission oro-fécale telles que l'hépatite A et E, ces infections n'évoluent jamais vers la chronicité, mais peuvent se voir sous forme épidémique,
- à transmission essentiellement parentérale notamment l'hépatite B, C et D évoluant souvent vers la chronicité avec risque de complications graves à type de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

1- VIRUS DE L'HEPATITE A (VHA)

1-1- CARACTERES VIROLOGIQUES :

Le VHA appartient à la famille des **Picornaviridae**, genre Hépatovirus. Il apparaît sous forme de particule sphérique de 27 à 30 nm, non enveloppée ayant une capsidie icosaédrique à symétrie cubique et un génome à ARN monocaténaire de polarité positive de 7400 paires de bases (Figure 1).

1-2- ÉPIDÉMIOLOGIE :

Le VHA se transmet par voie féco-orale, le plus souvent par contact direct par l'intermédiaire des mains sales. Une transmission par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés est possible, notamment par ingestion de coquillages consommés crus ou peu cuits.

En zone tempérée et dans les pays à haut niveau socio-économique, l'hépatite A évolue le plus souvent sous forme sporadique ou épidémique (Figure 2). Dans les zones tropicales ou dans les pays à bas niveau socio-économique, par contre, les enfants sont très précocement infectés et presque 100% des enfants présentent des anticorps à l'âge de 5 ans, après une infection en général inapparente. En Tunisie, l'hépatite A semble être endémique; plus de 90% de la population générale ont été déjà en contact avec le virus à un jeune âge. Toutefois, l'amélioration du niveau d'hygiène est responsable d'une séroprévalence globale plus faible de l'infection avec contamination plus tardive de la population.

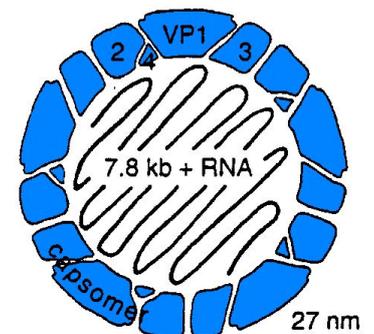


Figure 1 : Structure du virus de l'hépatite A

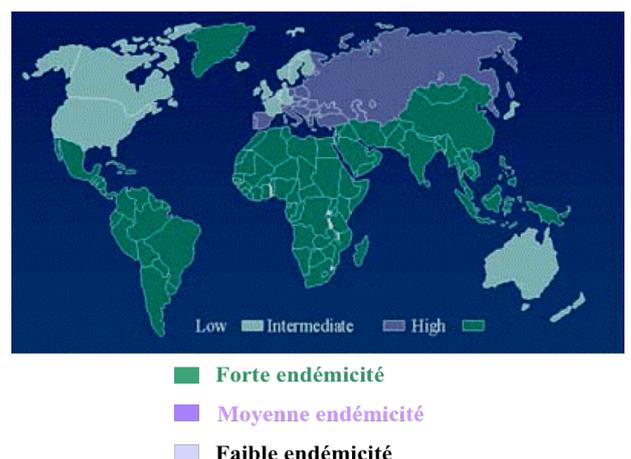


Figure 2 : Répartition géographique de l'hépatite A

1-3- PHYSIOPATHOLOGIE :

Le VHA pénètre par voie orale, il migre vers le foie après passage dans le sang, une virémie brève de 1 à 2 semaines est observée avant la phase d'état. Le virus se multiplie au niveau des hépatocytes et les particules virales nouvellement synthétisées passent par la bile et sont éliminées dans les selles. Cette excrétion virale débute 2 semaines avant l'apparition de l'ictère et disparaît 7 à 10 jours après. L'apparition de l'ictère est en général concomitante avec la mise en place de la réponse immunitaire de type humoral et cytotoxique.

2- VIRUS DE L'HEPATITE E (VHE)

2-1- CARACTERES VIROLOGIQUES

Le VHE appartient à la famille des Hepeviridae, il s'agit d'un virus non enveloppé qui apparaît sous forme de particule grossièrement sphérique de 27 à 30 nm de diamètre (Figure 3). Son génome est constitué d'un ARN simple brin de polarité positive de 7500 paires de bases.

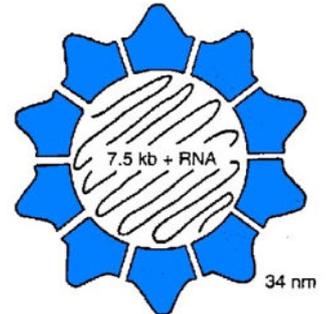


Figure 3 : Structure du virus de l'hépatite E

2-2- ÉPIDÉMIOLOGIE

Le VHE se transmet essentiellement par voie oro-fécale le plus souvent de façon indirecte, surtout par l'intermédiaire de l'eau contaminée. Les zones endémiques intéressent surtout les pays en développement (Figure 4). Récemment, il a été démontré que l'hépatite E présente un risque de transmission par voie parentérale essentiellement chez les polytransfusés. De même, un risque de passage vers la chronicité a été démontré chez les immunodéprimés.

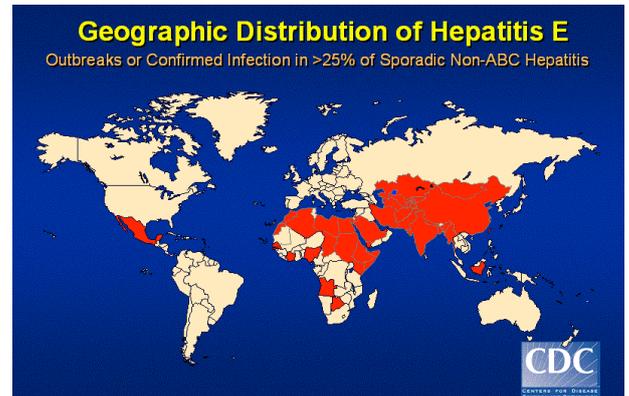


Figure 4 : Répartition géographique de l'hépatite E

2-3- PHYSIOPATHOLOGIE

Elle est identique que celle observée pour l'hépatite A, toutefois, la virémie est plus brève de 7 à 10 jours de même que l'excrétion virale qui persiste uniquement 1 à 2 semaines.

3- LE VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB)

3-1- CARACTERES VIROLOGIQUES

Le VHB appartient à la famille des **Hepadnaviridae**. Dans le sérum d'un malade infecté, trois types de particules virales sont retrouvés, la particule de DANE ou particule infectieuse complète et deux types de particules défectives (Figure 5a). La particule de Dane est sphérique de 42 nm, enveloppée avec à sa surface trois types de protéines L, M et S portant l'antigène HBs. La capsid est icosaédrique à symétrie cubique constituée de protéines C portant l'antigène HBe et le génome viral est ADN circulaire partiellement bicaténaire de 3.5 KB constitués de 4 gènes chevauchants (Figure 5 b) :

- Gène S constitué de 3 régions Pré-S1, Pré-S2 et S codant pour les 3 protéines d'enveloppe
- Gène C constitué de 2 régions Pré-C et C :
 - La région C code pour la protéine de la nucléocapside ou AgHBe
 - La région Pré-C en phase avec le gène C, permet la synthèse d'une protéine plus longue par son extrémité N-terminale. Cette dernière est un précurseur de l'AgHBe, produit par clivage des 2 extrémités de la molécule, et qui correspond à une protéine soluble sécrétée dans la circulation périphérique lors de la répllication virale

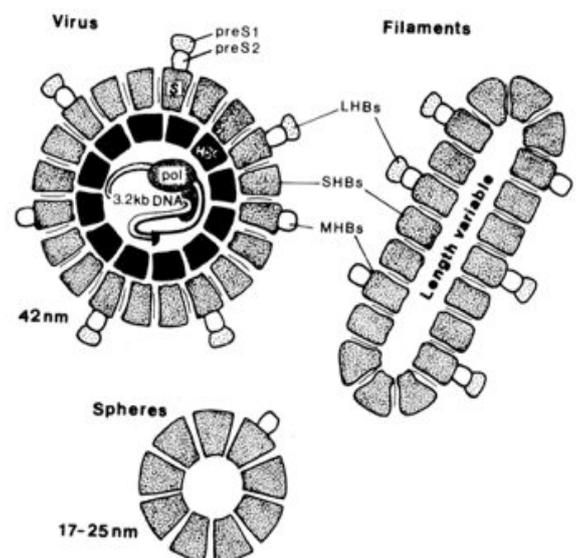


Figure 5a : Structure du VHB

- Gène P code pour l'ADN polymérase qui a une activité transcriptase inverse
- Gène X code pour un facteur de régulation, activateur de la transcription virale et qui a un pouvoir probablement oncogène

Les antigènes du VHB stimulent la réponse immunitaire de type cellulaire et humoral. Les antigènes viraux et les anticorps spécifiques présentent une cinétique particulière permettant de poser le diagnostic de l'infection de suivre son évolution.

3-2- VARIABILITE GENETIQUE :

Contrairement aux virus à ADN qui sont relativement stables, le VHB est doué d'une grande variabilité génétique secondaire à l'activité rétro-transcriptase de son ADN polymérase. Cette variabilité peut se traduire par l'apparition en cours de réplication de mutants viraux ayant un rôle important pour l'échappement du virus à la réponse immune et pour une résistance plus ou moins importante au traitement antiviral. L'infection par ces variants viraux peut évoluer vers la chronicité avec risque de complications sans qu'elle ne soit diagnostiquée ; le diagnostic classique reposant sur la mise en évidence des antigènes viraux et des anticorps spécifiques peut être non concluant. La fréquence de ces mutations est variable en fonction de la région du génome impliquée. Parmi les mutants viraux, on peut décrire :

a- les mutants du gène C, dus à des mutations au niveau de la région C ou préC de ce gène ; ces mutants sont plus connus, sous le nom de **mutants précore** et **mutants de la base du promoteur du core** : caractérisés par la diminution ou l'absence de synthèse d'AgHBe.

b- les mutants du gène S connus également sous le nom de mutants « AgHBs négatifs » ont été décrits chez des sujets possédant les anticorps anti-HBc en l'absence d'AgHBs et chez lesquels une réplication virale a été mise en évidence.

c- les mutants YMMD caractérisés par des mutations au niveau du site actif de la polymérase virale, ces mutants apparaissent chez des malades traités par la lamivudine et sont des mutants viraux résistants au traitement.

De plus l'analyse génétique des souches virales circulantes dans le monde a permis d'individualiser 8 génotypes viraux différents, classés de A à H : le génotype A est présent sur tous les continents, les génotypes B et C principalement en Asie, le génotype D surtout dans le sud de l'Europe, en Amérique et en Australie, le génotype E en Afrique, le génotype F chez les natifs d'Amérique et de Polynésie, et le génotype G en Europe et aux Etats-Unis.

3-3- ÉPIDÉMIOLOGIE

a- Modes de transmission : Le VHB étant présent dans la plupart des liquides biologiques d'un sujet infecté, trois modes majeurs de contamination sont possibles :

- Une transmission sexuelle : le risque est maximal dans la population homosexuelle masculine et chez les sujets ayant des partenaires multiples
- Une transmission parentérale par l'intermédiaire du sang ou des dérivés sanguins contaminés, suite à des actes médicaux (actes invasifs, transfusion sanguine, chirurgie, hémodialyse, acupuncture, etc.), par toxicomanie intraveineuse ou encore par la pratique de tatouages et piercing.
- Une transmission de la mère à l'enfant pendant l'accouchement : Le risque est étroitement lié à la réplication virale : il est faible en cas de portage chronique sans signe de réplication ou d'hépatite aiguë en début de grossesse, et maximal (60 à 70%) en cas d'hépatite aiguë, au cours du troisième trimestre ou d'hépatite chronique active avec des marqueurs de réplication.

Toutefois, dans environ 30% des cas, le mode de contamination reste inconnu ; un contact proche, autre que sexuel, avec un porteur du VHB, est possible. Il s'agirait essentiellement d'une transmission intrafamiliale, liée à une perte de l'intégrité cutanéomuqueuse, par contact direct ou par l'intermédiaire d'effets personnels (brosse à dents, rasoir, etc.).

b- Situation dans le monde : Il existe, environ, 350.106 de sujets porteurs de l'AgHBs. Ces sujets se retrouvent dans 3 régions d'endémicité différente (Figure 6) :

- Basse endémicité avec un taux de portage chronique de l'AgHBs < 0.5% (pays industrialisés)
- Moyenne endémicité : 2 – 7% (pourtour méditerranéen, Moyen Orient et Europe de l'est)

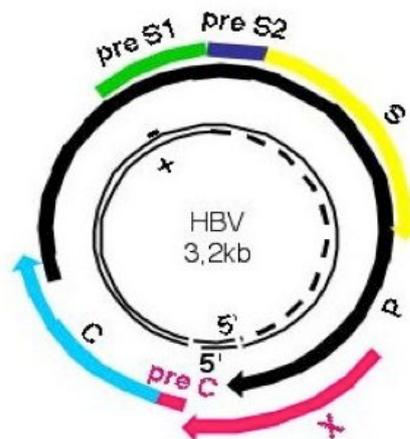
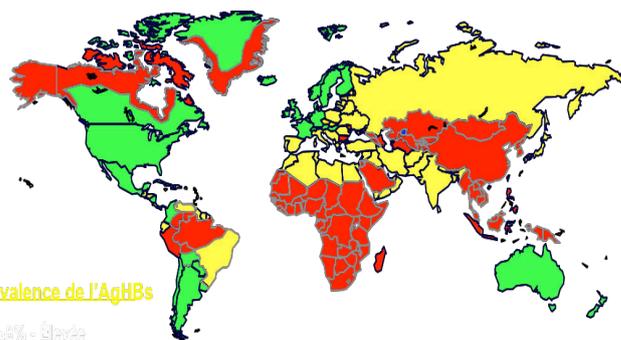


Figure 5 b : Structure du génome du VHB



Prévalence de l'AgHBs

- >7% - Haute
- 2-7% - Moyenne
- <2% - Faible

Figure 6 : Répartition géographique de l'hépatite B

- Endémicité élevée : 8 – 15% (Afrique sub-saharienne et Asie du sud-est)

La Tunisie est considérée comme étant un pays de moyenne endémicité avec un taux de portage de l'AgHBs variant entre 4 et 7% et les Anti-HBc entre 35 et 45%. Sur le plan génétique, l'infection est caractérisée par une prédominance élevée du génotype D et une fréquence élevée des mutants précocore.

4- LE VIRUS DE L'HEPATITE D (VHD)

4-1- CARACTERES VIROLOGIQUES

Le VHD est un virus satellite du VHB. Il ne peut se multiplier que chez un individu déjà infecté par le VHB. C'est un petit virus de 37 nm de diamètre, son enveloppe est celle du VHB. A l'intérieur de la particule virale, existent le génome viral et les protéines delta. Le génome du VHD est le plus petit génome connu des virus infectant les mammifères. Il est constitué d'un ARN circulaire simple brin de polarité négative d'environ 1680 nucléotides. Il code pour une protéine dont il existe 2 formes et qui portent l'Ag Delta.

4-2- ÉPIDÉMIOLOGIE :

Le VHD présente les mêmes modes de transmission que le VHB : parentérale, sexuelle et mère-enfant.

5- LE VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC)

5-1- CARACTERES VIROLOGIQUES

Le VHC appartient à la famille des **Flaviviridae**, genre Hépacivirus. Il se présente sous forme d'une particule sphérique de 55 nm de diamètre enveloppée (Figure 7). A la surface de l'enveloppe, existent deux types de glycoprotéines E1 et E2. La capsid est icosaédrique à symétrie cubique constituée de protéine C et le génome est à ARN monocaténaire linéaire de polarité positive et 9.5KB. Il code pour une polyprotéine précurseur qui sera clivée par la suite pour donner les différentes protéines structurales et non structurales du virus.

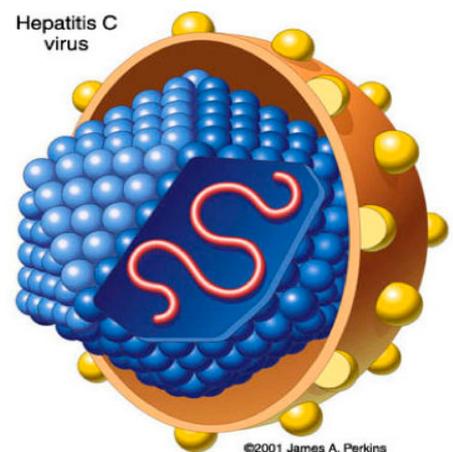


Figure 7 : Structure du virus de l'hépatite C

5-2- VARIABILITE GENETIQUE

Etant un virus à ARN, le VHC est un virus très variable ; cette grande variabilité génétique est secondaire aux erreurs de lecture dues à l'ARN polymérase ARN dépendante. L'analyse des séquences nucléotidiques complètes d'un grand nombre de souches virales d'origine géographique différente a permis de classer ces souches en un certain nombre de « génotypes » et de « sous-types ». Actuellement plus de 10 génotypes et 50 sous-types ont été identifiés. Ces génotypes sont caractérisés par une distribution géographique particulière ; les génotypes 1, 2 et 3 sont responsables de la majorité des hépatites chroniques C en Europe de l'Ouest, Amérique du Nord et au Japon. De même, certains de ces génotypes pourraient être associés à des modes de transmission particuliers : c'est le cas du génotype 1 b, majoritaire chez les sujets contaminés par transfusion ou encore des génotypes 1a et surtout 3a qui sont responsables de la quasi-totalité des infections chez les toxicomanes intraveineux.

5-3- ÉPIDÉMIOLOGIE

a- Modes de transmission

- **Transmission parentérale** : Il s'agit du mode de transmission primordial pour le VHC. Cette transmission peut se faire par :
 - **Transfusion sanguine** : le risque de transmission du VHC par ce mode est de moins en moins observé depuis l'instauration du contrôle systématique des dons de sang.
 - **Toxicomanie intraveineuse** : chez les toxicomanes par voie intraveineuse, le taux d'infection est proche de 50% et peut atteindre 90% après six ans de toxicomanie. L'usage de drogue par voie nasale est probablement aussi un mode de contamination par l'utilisation d'une même paille.
- **Transmission sexuelle** : Le risque de transmission du VHC par voie sexuelle est très faible ne dépassant pas 3%, qu'ils s'agissent de rapports hétérosexuels ou homosexuels. Cependant, ce risque augmente en cas de charge virale élevée chez l'un des partenaires et/ou lors de co-infection VIH/VHC.

- **Transmission de la mère à l'enfant** : La transmission a lieu probablement lors de l'accouchement. Le risque de cette transmission est important surtout chez les femmes présentant une double infection VIH et VHC. Pour les autres femmes, le taux de contamination dépend de la charge virale.
- **Autres modes de transmission** : Dans 20% à 40% des cas, les modes de contamination restent inconnus. Certaines situations exposent plus souvent à un risque de contamination par le VHC (acupuncture, mésothérapie, acte de chirurgie...)

b- Répartition géographique :

Le VHC est un virus ubiquitaire, présent dans les différentes régions avec toutefois une fréquence variable selon la zone en question. En effet, l'étude de la séroprévalence chez les donneurs du sang a permis d'individualiser 3 zones d'endémicité différente (figure 8) :

- **Zone de basse prévalence** où le taux d'infection est compris entre 1% et 2%. Cette zone comprend l'Australie, les pays Scandinaves, les pays d'Amérique, l'Europe et l'Asie du sud-est
- **Zone de prévalence intermédiaire** où environ 2.5% à 5% de la population générale est porteuse d'anti-VHC; il s'agit des régions de la méditerranée orientale et du pacifique occidental.
- **Zone de forte prévalence** où plus de 10% de la population généralement a été en contact avec le VHC, ceci concerne l'Egypte, le Cameroun, la Bolivie, le Gabon, la Libye.

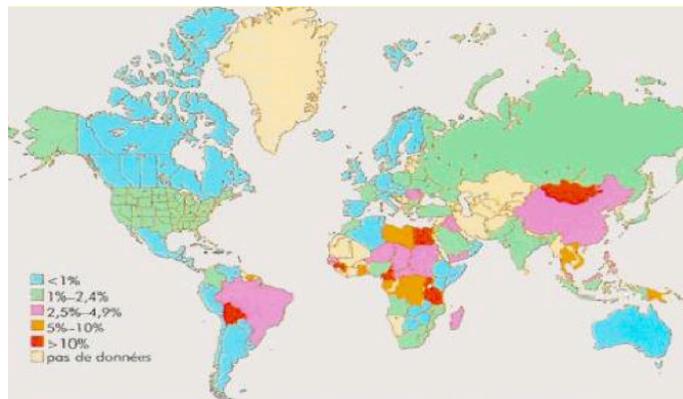


Figure 8 : Répartition géographique de l'hépatite C

La Tunisie est considérée comme un pays à faible endémicité avec une séroprévalence de l'ordre de 0.4 à 0.7% avec circulation de différents génotypes, essentiellement le génotype 1 b, 1a et 2.

DCEM2

GASTROLOGIE-ENTEROLOGIE
IMMUNOLOGIE

DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE DES HEPATITES VIRALES

Les objectifs éducationnels spécifiques

Au terme de son apprentissage, l'étudiant devra être capable de :

1. Décrire la cinétique des marqueurs sérologiques au cours des HVA et E aiguës
2. Citer les différents antigènes du VHB et les gènes qui les codent
3. Connaître la signification de la positivité de chacun des marqueurs sérologiques du VHB
4. Décrire le profil sérologique de l'HVB aiguë ou chronique ainsi que des porteurs asymptomatiques de l'Ag HBs
5. Citer les marqueurs de réplication virale active du VHB
6. Connaître les différents aspects de l'infection Delta
7. Citer les marqueurs d'une coinfection B/Delta
8. Citer les marqueurs sérologiques d'une réinfection par le VHD
9. Connaître la signification de la positivité des anticorps anti-VHC
10. Connaître les différents tests utilisés lors du diagnostic sérologique et moléculaire de l'HVC
11. Citer les principaux intérêts de la recherche de l'ARN-VHC

Les hépatites virales (HV) posent un grave problème de santé publique. L'HV est la conséquence d'une nécrose du tissu hépatique. Bien qu'un grand nombre de virus puissent provoquer une cytolysé hépatique associée à une réaction inflammatoire, le terme d'HV est généralement restreint aux infections par les virus hépatotropes : A, B, C, D et E.

Ces virus présentent une grande hétérogénéité (Tableau I)

- De leurs caractéristiques virologiques
- De leur Transmission
- De leur évolution

Tableau I. Caractéristiques des virus des HV

	A	B	C	D	E
Famille	Picornavirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Viroïde	Calicivirus
Taille (nm)	27	42	60	35	33
Génome	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Enveloppe	-	+	+	+/-	-
Elimination dans les selles	+	-	-	-	+
Transmission					
- Entérale	+	-	-	-	+
- Parentérale	-	++	+++	+	-
- sexuelle	-	+++	+/-	+/-	-
- Périnatale	-	+	-	+	-
Evolution					
Aigue	+++	+	+	+	+++
Chronique	-	+++	+++	++	-

A cette hétérogénéité correspond un tableau clinique commun, le plus souvent asymptomatique. La plupart de ces virus ont été isolés et les tests sérologiques permettent d'effectuer un diagnostic étiologique.

Le diagnostic des HV comporte deux volets :

- le diagnostic du syndrome hépatique qui se base sur des analyses biochimiques
- le diagnostic étiologique du virus en question, ce diagnostic est essentiellement sérologique se basant sur la recherche des marqueurs viraux spécifiques des différents virus.

1 – DIAGNOSTIC BIOCHIMIQUE NON SPÉCIFIQUE :

L'atteinte hépatique se traduit par 4 signes mis en évidence par plusieurs marqueurs biochimiques :

- La cytolyse : elle entraîne la libération du contenu cytoplasmique des hépatocytes.
- On observe donc une augmentation de l'activité des transaminases qui touche la transaminase glutamo-pyruvique (SGPT) appelée aussi alanine-amino-transférase (ALT) beaucoup plus que la transaminase glutamo-oxalacétique (SGOT) appelée aussi aspartate-amino-transférase (AST). Leurs taux augmentent et peuvent atteindre 10 à 100 fois la normale. Leur persistance au delà de 6 mois à un taux anormal est en faveur d'un passage à la chronicité.
- La cholostase : elle entraîne une augmentation de la bilirubine essentiellement sous forme conjuguée et l'apparition d'urobiline dans les urines d'où leur foncement.
- L'insuffisance hépatique : elle est appréciée par le taux de prothrombine. Un taux <65% se voit lors des hépatites fulminantes.
- L'hypergammaglobulinémie : accompagne souvent le syndrome hépatique inflammatoire.

2 – DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DES HÉPATITES VIRALES À TRANSMISSION ORO-FÉCALE :

Très fréquentes en Tunisie chez les enfants et très souvent peu ou asymptomatique ce qui favorise leur diffusion intrafamiliale. Elle est représentée par deux virus : VHA et VHE.

2-1. DIAGNOSTIC DE L'HVA

Il se fait toujours en période aiguë par la recherche des IgM anti-VHA. La positivité de ce test sérologique signe la primo-infection. Les IgM persistent environ deux mois puis disparaissent définitivement. La recherche des IgG anti-VHA a une utilité purement préventive :

- soit à la recherche d'une immunité chez des personnes se rendant dans une zone d'endémie HAV, et s'il est négatif, le vaccin est à conseiller
- soit à la recherche d'une protection effective après vaccination. (figure1)

2-2. DIAGNOSTIC DE L'HVE

Il se fait en période aiguë de la maladie par la recherche des IgM anti-VHE (les IgM étant fugaces). Ces IgM signent le contact avec le virus, mais pour un diagnostic d'HVE récente, il est nécessaire de mettre en évidence une séroconversion en période aiguë par le prélèvement de deux sérums à 15 jours d'intervalle. Ce test sérologique de la recherche des IgG anti-VHE peut aussi avoir un intérêt épidémiologique. (figure2)

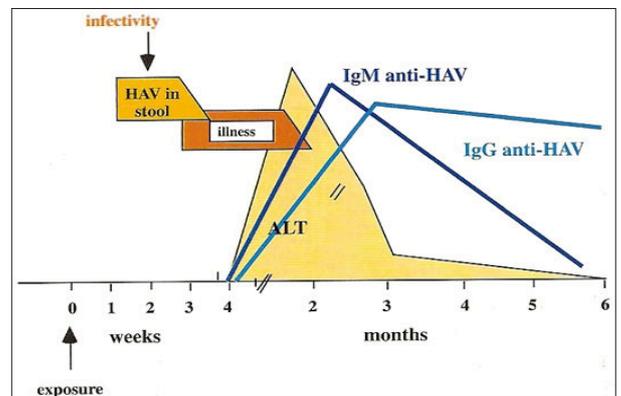


Figure 1 : Profil sérologique de l'infection par le VHA

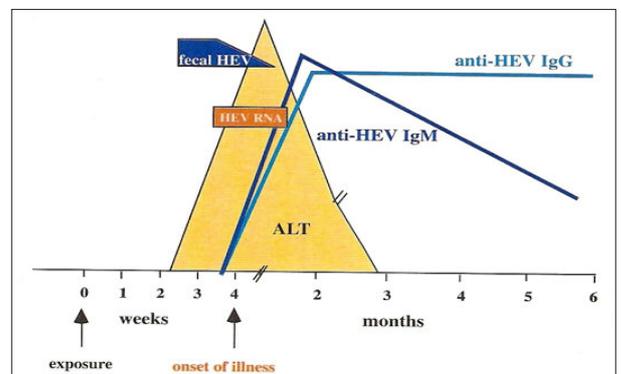


Figure 2 : Profil sérologique de l'infection par le VHE

3 – DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE DES HÉPATITES VIRALES À TRANSMISSION PARENTÉRALE :

3-1. L'HVB :

a- Diagnostique immunologique classique :

Les marqueurs sérologiques les plus souvent recherchés sont les Ag circulants du VHB et les Ac spécifiques.

- **L'AgHBs** correspond aux protéines de l'enveloppe virale. Il peut être considéré comme le marqueur de la présence du VHB et donc de l'inféctiosité. Toutefois certains sujets porteurs sains semblent produire de l'AgHBs sans posséder de virions infectieux (intégration d'une partie du génome dans l'hépatocyte avec expression limitée de certains Ag).
- **L'Ac anti-HBs** est généralement considéré comme un marqueur de guérison pour les sujets infectés et un marqueur de protection pour les sujets vaccinés. Au cours de l'infection par le VHB l'Ac anti-HBs apparaît plus ou moins tardivement après la disparition de l'AgHBs du sang circulant et protège l'individu contre toute réinfection. La positivité de l'anti-HBs associée à la positivité de l'anti-HBc traduit une rencontre antérieure avec le VHB et l'élimination de ce virus. Chez le sujet vacciné on trouve une positivité isolée de l'anti-HBs.

- **L'AgHBc** ne peut être mis en évidence dans le sérum parce qu'il est rapidement dissimulé par un excès d'Ac anti-HBc dès le début de la maladie.
- **L'Ac anti-HBc** apparaît très précocement au cours de l'infection aiguë et sa présence n'exclut pas celle des particules infectieuses. Il est présent dans toutes les formes évolutives de l'infection. La signification de ce marqueur dépend de la positivité ou non de l'AgHBs et de l'anti-HBs. Associé à l'AgHBs il traduit une infection en cours par le VHB. Associé à l'anti-HBs il est le témoin d'une infection passée. Lorsqu'il est présent isolément, il peut traduire une infection ancienne à VHB où l'anti-HBs n'est plus détectable ainsi que l'anti-Hbe.
- **L'IgM anti-HBc** est le témoin d'une infection récente. Il peut persister à faible taux dans les hépatites chroniques. On ne trouve jamais d'IgM anti-HBc chez les porteurs asymptomatiques d'AgHBs.
- **L'AgHBe** est un précurseur de la capsid du VHB. Il se présente comme un antigène sérique. Au cours de l'infection aiguë, il apparaît après l'AgHBs. Sa disparition et sa séroconversion en anti-Hbe est généralement rapide et est considérée comme un élément de bon pronostic quoique la maladie puisse poursuivre son évolution vers la chronicité. Classiquement la présence d'AgHBe est corrélée avec une réplication virale active du virus et une forte infectiosité.
- **Les systèmes S et Prés, la présence des Ag HBS1, S2** dans le sérum est bien corrélée avec la réplication virale (HBV-DNA +), ils apparaissent avec l'AgHBs, mais disparaissent avant celui-ci quand la maladie évolue favorablement.
- **Les Ac anti-Prés** apparaissent après la disparition des AgPrés. Ce sont les marqueurs les plus précoces de la guérison avant l'anti-HBs.

b- Le diagnostic moléculaire de l'HVB :

De nombreux travaux ont montré que la mise en évidence de l'ADN-HVB est actuellement le meilleur marqueur de réplication virale active.

Recherche

- Hybridation moléculaire : des kits commerciaux sont actuellement disponibles avec même la possibilité de dosage quantitatif
- Amplification génique : PCR (polymérase chain reaction) plus sensible que l'hybridation (10 à 100 copies virales/ml de sérum)

Indications de la recherche de l'ADN-HVB

L'intérêt de la détection de ce marqueur de réplication du VHB est de ce jour important dans :

- L'identification, chez des patients porteurs chroniques de l'AgHBs, qu'ils aient ou non des signes cliniques et biologiques d'HCB, les sujets chez qui le virus réplique activement. Ces sujets sont contagieux et à risque d'évolution de la maladie hépatique.
- Le pronostic du traitement, en effet si la charge virale est élevée avant le traitement, la probabilité de réponse à l'interféron est faible. La charge virale peut ainsi être utilisée pour adapter le traitement dans un contexte où de nombreuses molécules efficaces sont disponibles.
- Le suivi thérapeutique, l'efficacité du traitement anti-viral est appréciée par l'évolution de la virémie, qui doit devenir indétectable et le rester pour parler de succès thérapeutique.
- Le diagnostic d'HVB chronique due aux mutants dans la région préc du génome virale B induisant un codon stop, empêchant la production d'AgHBe
- Le diagnostic d'une hépatite B « occulte » caractérisée par la présence d'ADNVHB en l'absence de détection de l'AgHBs. Cette forme d'hépatite correspond à une réactivation d'un VHB latent en l'absence d'AgHBs après une chimiothérapie et/ou un traitement immunosuppresseur, en particulier après une transplantation hépatique ou rénale de donneurs AgHBs négatifs, mais porteurs d'anticorps anti-HBc, marqueur sérologique considéré, quand il est isolé, comme le témoin d'une infection antérieure par le VHB.

Elle doit être considérée comme un complément de la sérologie classique. La principale indication est l'évaluation du niveau de la réplication chez les porteurs chroniques en vue d'une prescription et d'un suivi d'un traitement à l'interféron.

c- La cinétique d'apparition des marqueurs sérologiques et moléculaires des différentes formes d'HVB :

Elle varie selon qu'il s'agit d'une infection aiguë ou chronique. Dans la maladie aiguë évoluant vers la guérison, l'AgHBs est le 1er décelable avant même les manifestations cliniques. L'AgHBe et l'anti-HBc sont aussi précoces. Les IgM anti-HBc vont persister

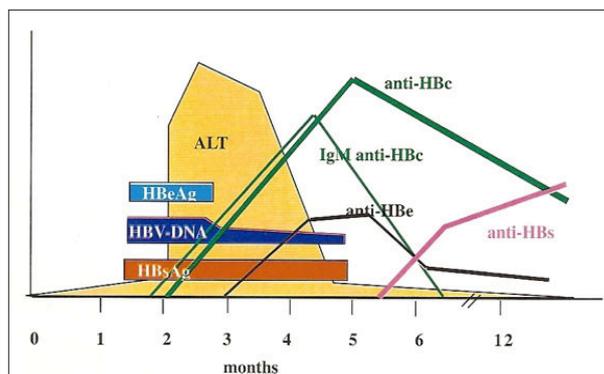


Figure 3 : Profil sérologique d'une hépatite B aiguë

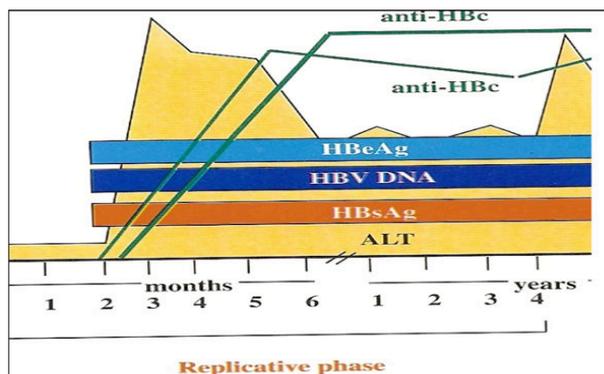


Figure 4 : Profil sérologique d'une hépatite B chronique répliquative

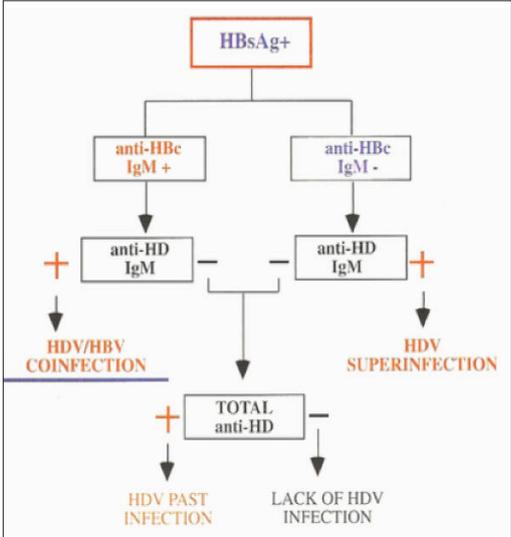
- **Cas de surinfection** : une anté-génémie D de courte durée peut être détectable au début de l'infection. Ensuite apparaissent les IgM suivis des IgG anti-D qui persistent dans les infections chroniques actives (figure 8)

3-3. L'HVC

Le diagnostic n'est pas évident d'autant plus que l'on ne dispose pas de moyen simple pour différencier les sujets malades des sujets guéris de l'infection par le VHC.

a- Diagnostic sérologique : mise en évidence des Ac anti-VHC

- **Tests de dépistage** : de type ELISA (immunoenzymatique), ont connu une évolution très rapide dans le sens d'une meilleure sensibilité et spécificité. Les protéines de ces tests sont des protéines recombinantes. Toute réaction positive par ces tests de façon reproductible doit faire l'objet d'une confirmation
- **Tests de confirmation** : le principe consiste en un test ELISA sur des bandelettes de membrane de nitrocellulose sur lesquelles ont été fixés des Ag représentant les protéines du core, de l'enveloppe et des protéines non structurales. Les Ac présents éventuellement dans l'échantillon, se fixeront à chaque bande d'AgHVC fixé sur la bandelette. La lecture des bandes des différentes protéines se fait visuellement et l'intensité de la réaction est évaluée par rapport à des contrôles sur chaque bandelette. Sont considérés positifs les sérums réagissant avec au moins deux protéines HVC du test. Lorsqu'une seule bande est visualisée, l'échantillon est dit indéterminé. L'absence de bande correspond à un sérum négatif.
- **Les limites des tests sérologiques** : la séroconversion est tardive, le délai d'apparition des Ac anti-HVC par rapport à la date de la contamination est de l'ordre de 15 semaines après l'épisode aiguë. La séroconversion survient après l'élévation des transaminases. Dans les formes évoluant vers la guérison ces Ac peuvent persister des mois et même des années. Donc des Ac détectés ne peuvent pas apprécier le caractère récent ou ancien de l'infection. La détection des Ac anti-HVC peut correspondre soit à une infection évolutive avec présence de particules infectieuses, soit à une infection résolue où le sujet n'est plus infectieux. Ces tests ne détectent pas la phase d'antigénémie virale d'autant plus que la virémie est très basse.
- Le seul moyen pour affirmer l'infectiosité d'un sang Ac anti-HVC (+) est la réplication virale qui consiste à détecter le génome ARN-HVC par PCR.



Algorithme pour le diagnostic d'une hépatite virale Delta (D)

b - Diagnostic moléculaire (figure 9, 10)

L'ARN apparaît dans le sérum 1 à 2 semaines après le contage, 8 semaines avant l'élévation des transaminases.

La PCR HVC permet :

- La détection d'une infection par le VHC avec des Ac anti-VHC négatifs ou indéterminés.
- De confirmer l'existence de porteurs d'Ac qui ne sont plus infectieux (ARN-VHC négatif dans ce cas)
- Le diagnostic de la phase présérologique d'une HVC aiguë
- L'évaluation de l'infectiosité des hépatites C chroniques séropositives
- Le suivi de l'efficacité thérapeutique du traitement par l'interféron avec une appréciation directe du niveau de la réplication virale C
- De procéder au génotypage du VHC

c - Algorithme du diagnostic d'une hépatite virale C :

Etant données les limites des tests sérologiques et l'intérêt de la détection de la charge virale C et sa quantification, un algorithme décisionnel est proposé couplant les tests sérologiques et moléculaires dans le diagnostic et le suivi post-thérapeutique d'une hépatite virale C chronique.

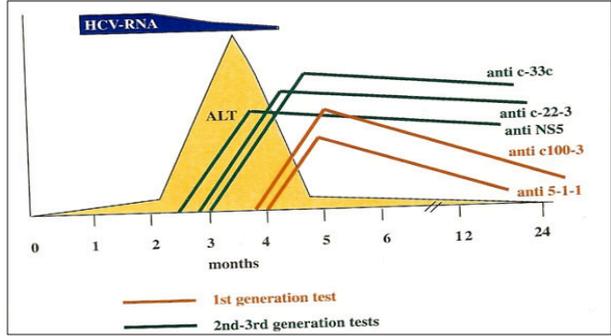


Figure 9 : Profil sérologique d'une hépatite C aiguë

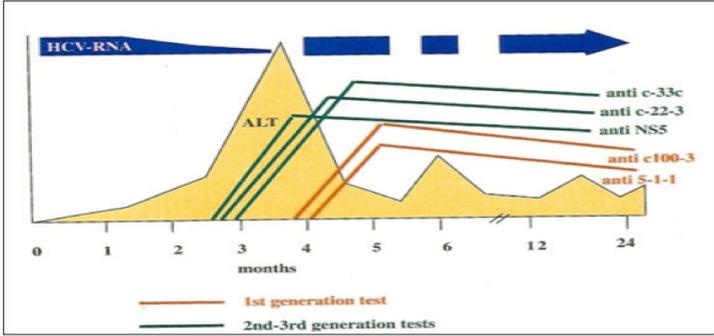
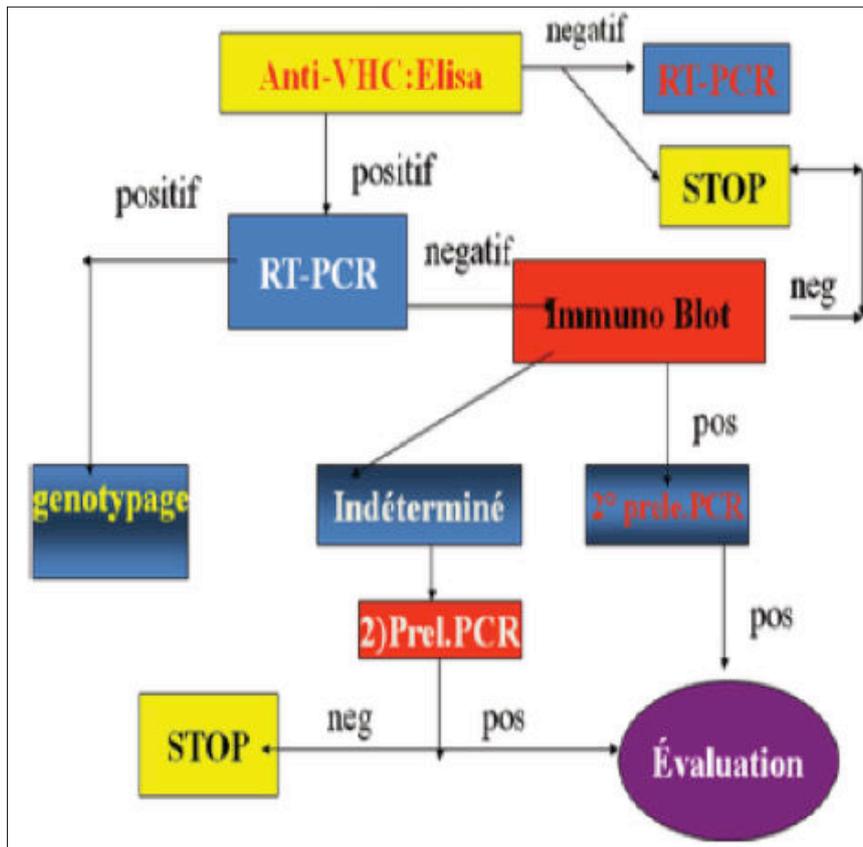


Figure 10 : Profil sérologique d'une hépatite C chronique

Algorithme pour le Dg de l'infection VHC



DCEM2

GASTROLOGIE-ENTEROLOGIE
PHARMACOLOGIE

Les objectifs éducationnels

1. Expliquer les différentes actions des topiques digestifs (médicaments antiacides et pansements digestifs) les plus utilisés.
2. Indiquer les différents niveaux d'action des médicaments utilisés dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal.
3. Décrire les mécanismes d'action des différents médicaments agissant sur la réduction de la sécrétion acide gastrique.
4. Expliquer pour chaque antiulcéreux, les principales caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ainsi que leurs principaux effets indésirables.
5. Justifier la place des antibiotiques dans le traitement de la maladie ulcéreuse.

Les médicaments de la maladie ulcéreuse est basé sur la réduction des facteurs d'agression de la muqueuse gastro-duodéale (acide, pepsine...) et/ou le renforcement des facteurs protecteurs de celle-ci (mucus, bicarbonates...).

Ainsi, on peut classer les médicaments de l'ulcère gastro-duodéal en :

Protecteurs de la muqueuse :

Topiques gastro-intestinaux (antiacides et pansements digestifs).
Cytoprotecteurs.

Modificateurs de la sécrétion acide gastrique :

Antihistaminiques H2.
Anticholinergiques.
Inhibiteurs de la Pompe à protons.
Les prostaglandines.

Antibiotiques : éradication de l'hélicobacter pylori

1. TOPIQUES :

Il s'agit de produits qui agissent localement au niveau du tractus digestif pour en protéger la muqueuse.

1.1. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES RECHERCHEES :

a. activité anti-acide :

Il s'agit d'une neutralisation chimique des protons H⁺.

Mais la sécrétion de protons H⁺ varie selon les **individus**, selon les moments de la **journée**. Elle augmente en présence d'antiacides, car ces derniers réduisent le feed-back lié à l'inhibition de la sécrétion de gastrine par les protons H⁺. On parle du phénomène de rebond sécrétoire.

b. adsorption physique :

L'adsorption des protons H⁺ est faible. Par contre elle peut être importante pour les gaz, les alcaloïdes, les toxines bactériennes. Le charbon et certains colloïdes permettent de traiter l'aérogastrie.

c. inhibition de la pepsine.

Quand on augmente le pH digestif notamment au-delà de 4, on peut réduire l'activité de la pepsine.

d. effet pansement :

Cet effet dépend de :

- la densité du produit,
- de son adhésivité : cas des colloïdes de poids moléculaire élevé,
- de son pouvoir antimouillant : il forme une couche linéaire homogène, sans mousse (cas des silicones).

e. effet mucigène :

C'est l'augmentation de la production de mucine (acide mucoïtine sulfurique) qui est un antiacide, un antipeptique et un pansement naturel.

f. activité anti-inflammatoire locale.

g. activité antalgique.

1.2. PRODUITS :

a. les antiacides :

Sels de sodium : bicarbonate de Na ; citrate de Na. Ils sont à éviter, car leur effet est fugace et s'accompagne d'un rebond de la sécrétion acide à leur arrêt.

Leur dégradation conduit à la production de CO₂ d'où une distension gastrique qui peut contribuer à faire saigner l'ulcère. Ils peuvent entraîner une alcalose métabolique à la suite d'un passage « systémique ».

Sels de calcium : carbonate de calcium. Il est plus efficace et il est peu résorbé. Mais il est constipant et opaque aux rayons X.

Carbonate et oxyde de magnésium. Ils sont peu résorbés, mais ils sont doués d'un pouvoir laxatif.

b. les pansements :

Oxyde et sels d'aluminium :

- gel d'hydroxyde d'Aluminium. C'est un colloïde minéral adsorbant, antipeptique et adhésif. Il agit par un effet tampon et comme pansement.

Sa faible activité antiacide ne provoque pas de rebond réflexe.

Cependant il peut entraîner une déplétion en phosphates en formant des complexes insolubles dans la lumière digestive.

- phosphate d'Aluminium. Contrairement à l'hydroxyde il ne capte pas les phosphates alimentaires.

Tous ces produits sont plutôt constipants. Pour prévenir cette constipation certains produits contiennent du sorbitol.

Silicates et silicones :

- silicate d'Aluminium : le Kaolin est un colloïde qui adsorbe les gaz, les toxines et les sécrétions digestives.
- silicones : tel que le diméthylpolysiloxane (ou diméticone). Il forme une couche protectrice homogène ayant un effet antimousse.

Il faut noter le risque d'encéphalopathies aluminiques lors de l'utilisation de produits contenant un sel d'aluminium chez les insuffisants rénaux.

c. produits rarement utilisés :

Oxyferriscorbone sodique : Il présenterait un effet anti-inflammatoire et cicatrisant.

Vitamine C : elle a été préconisée pour une éventuelle action cicatrisante.

Le réglisse : Il agirait comme anti-inflammatoire local et comme cicatrisant. Cependant il présente des effets indésirables de type minéralocorticoïde avec risque d'hypokaliémie et d'hypertension artérielle.

Le bismuth : n'est plus utilisé à cause du risque d'encéphalopathie.

d. anesthésiques locaux :

Tels que l'Oxétacaine, la Myrtécaïne, mais ils sont peu efficaces en milieu acide.

1.3. UTILISATION DES TOPIQUES :

Il faut noter que les médicaments utilisés comme topiques sont le plus souvent une **composition de substances**. Ainsi il est recommandé de bien identifier la composition de ces médicaments pour leur meilleur usage et surtout pour bien savoir analyser la survenue de certains effets indésirables.

Les médicaments aux propriétés antiacides sont utilisés :

- au moment des crises douloureuses,
- 1 h après les repas pour tamponner l'acidité gastrique postprandiale afin de protéger la muqueuse,
- avant le repas en cas de gastrite ou de hernie hiatale.

1.4. EFFETS INDESIRABLES :

Le rebond de la sécrétion s'observe avec les antiacides qui comportent surtout du carbonate.

Le « milk alkali syndrom » ou Syndrome de Burnett a été observé aux U.S.A.. Il était dû à la prise de poudre alcaline par des sujets grands buveurs de lait et qui présentaient des gastralgies. Il y a alors un apport exagéré de Ca⁺⁺ alimentaire et médicamenteux (carbonate de Ca⁺⁺).

Les poudres alcalines entraînent la diminution de la résorption digestive :

- des acides faibles : tels que les barbituriques,
- des anticoagulants coumariniques,

- des tétracyclines
- des antidépresseurs tricycliques.
- de l'atropine... etc.

Ainsi est-il recommandé d'espacer la prise des antiacides et pansements digestifs de celle d'autres médicaments d'un intervalle de 2 heures.

Les composants aux propriétés adsorbantes gênent les alcaloïdes tels que l'atropine.

Le bicarbonate de **Na+** est à contre-indiquer en cas d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, chez le sujet ayant des œdèmes.

1.5. COMPOSITION DE QUELQUES SPECIALITES :

ANTACID®	Hydroxyde d'Aluminium, Trisilicate de Magnésium, Acide Sorbique.
ACIDRINE®	Myrtécaïne, Sulfate de Galactane (substitutif semi-synthétique de la mucine), Aminoacétate d'Aluminium.
DIANTACID®	Même composition que l'ANTACID® plus du Diméticone.
DIMALAN®	Hydroxyde d'Aluminium, Hydroxyde de Magnésium, Diméticone.
GAVICON®	Acide Alginique et Alginate de Sodium (augmentent la viscosité de la préparation et ont un pouvoir hémostatique), Hydroxyde d'aluminium.
GELUSIL®	Alumine hydratée, Trisilicate de magnésium.
MAALOX®	Hydroxyde d'Aluminium, Hydroxyde de Magnésium.
MUTESA®	Aluminium Oxyde, Magnésium Oxyde, Oxétacaïne.
PHOSPHALUGEL®	Phosphate d'Aluminium.
POLYSILANE® gel	Diméticone.
POLYSILANE® cp	Diméticone, Hydroxyde d'aluminium, Sorbitol.

2. SUCRALFATE (ULCAR®) :

Il se compose d'un saccharose octosulfate associé à l'hydroxyde d'aluminium.

2.1. PHARMACOCINETIQUE :

Le Sucralfate transite dans le tube digestif et est éliminé par les selles. Les 2% du produit qui passe la barrière intestinale sont rapidement éliminés par le rein.

2.2. PHARMACODYNAMIE :

En milieu acide, comme l'estomac, le produit se polymérise sous forme d'une substance visqueuse et adhérente qui se fixe préférentiellement sur la muqueuse lésée, entraînant une protection efficace contre les ions H⁺ et l'action de la pepsine. Il stimule, par ailleurs, la production de mucus, de bicarbonates et de prostaglandines endogènes.

2.3. EFFETS INDESIRABLES :

Il s'agit surtout de constipation.

Les nausées, les vomissements, les rashes cutanés et les vertiges sont très peu fréquents.

Attention aux interactions médicamenteuses avec la Phénytoïne, les Digitaliques, les antivitamines K dont la résorption peut être diminuées.

2.4. UTILISATION :

Comprimé à 1g La posologie comporte une prise ½ h avant chacun des 3 repas et une prise le soir au coucher.

3. LES MODIFICATEURS DE LA SÉCRÉTION GASTRIQUE :

La cellule pariétale gastrique, responsable de la sécrétion est, actuellement, un modèle bien connu. Le schéma qui suit permet de résumer les mécanismes de sécrétion et les niveaux d'action des thérapeutiques antisécrétoires.

3.3.1. CIMETIDINE (TAGAMET®, CIMEDINE®) :

a. Pharmacocinétique :

La résorption digestive est rapide ($T_{max} = 2$ h environ) et bonne (80%). Elle est peu modifiée par les aliments, mais diminuée par la prise d'antiacides locaux.

La liaison aux protéines est faible (20%) permettant une diffusion facile à tous les organes y compris le placenta, et dans le lait.

La biotransformation est partielle (35% soit 1/3) avec un cycle entéro-hépatique et une élimination rénale importante (75% soit 3/4) sous forme active ou de métabolites. La $T_{1/2}$ est courte (2 h).

b. Pharmacodynamie :

C'est un antihistaminique H₂ qui entraîne une réduction de la sécrétion d'HCl.

c. Effets indésirables et interactions médicamenteuses :

Les effets indésirables de la Cimetidine sont nombreux, mais peu fréquents :

- Les troubles digestifs : diarrhée, risque de perforation en cas d'arrêt brutal du traitement. Possibilité exceptionnelle d'hépatite grave probablement d'origine immuno-allergique.
- Les troubles neurologiques à type de confusion en particulier chez les sujets âgés, voire de coma ou de convulsions.
- Les atteintes hématologiques : leucopénie associée ou non à l'atteinte d'autres lignées.
- La gynécomastie et la galactorrhée qui sont expliquées par l'inhibition de la fixation de la dihydrotestostérone sur son récepteur.
- Les troubles néphrologiques (néphrite aiguë, augmentation de la créatinine), les atteintes cutanées et la bradycardie (surtout par voie injectable), ont été également signalés.
- Les observations cliniques n'ont pas mis en évidence jusqu'à présent d'effet tératogène.

La cimetidine est un inhibiteur enzymatique des microsomes hépatiques. Son utilisation concomitante avec de nombreux médicaments va entraîner l'augmentation de leur $T_{1/2}$. C'est le cas des benzodiazépines, des antiépileptiques (barbituriques, Phénytoïne, Carbamazépine), des antivitamines K, de la Théophylline, des bêtabloquants... etc.

d. Utilisation pratique :

Comprimés de 200 mg ; 400 mg et 800 mg. Par voie orale la posologie est de 800 mg à 1 g/j.

Ampoules 2 ml = 200 mg. Par voie I.V. on utilise 20 à 40 mg/Kg/j.

Le taux de cicatrisation est d'environ 75% (60 à 90% selon les essais) significativement supérieur au placebo (40%) après **4 semaines de traitement.**

Ce taux reste le même que le médicament soit pris

- en 4 fois (200 mg à chaque repas et 400 mg au coucher) ou
- en 2 fois (400 mg matin et soir) ou
- en 1 fois (800 mg au coucher).

Cette dernière façon permet une meilleure réduction de la sécrétion acide gastrique nocturne qui est plus élevée lors de l'ulcère que normalement.

Pour arrêter le traitement il est conseillé de diminuer les doses par palier de 200 mg, non pas pour éviter les récurrences, car l'ulcère a une évolution naturelle, mais pour prévenir les phénomènes de rebond sécrétoire qui conduisent à un risque de perforation digestive.

3.3.2. RANITIDINE (ZANTAC®, AZANTAC®, RANITIDINE® TANIDINA®) :

Ce produit sera étudié en comparaison avec la cimetidine.

a. Pharmacocinétique :

La cinétique est semblable dans ses grandes lignes à celle de la Cimetidine sauf que la résorption est moindre (50%, mais suffisante) et pas du tout influencée par les repas.

Son T_{max} est de 2 à 3 h. Sa $T_{1/2}$ est de 2 h.

Son métabolisme est hépatique et son élimination rénale (40% sous forme inchangée).

b. Pharmacodynamie :

C'est un inhibiteur anti-H₂ plus puissant que la cimetidine.

Il est donc utilisé à dose plus faible (300 mg/j).

c. Effets indésirables :

Les effets indésirables sont **moins nombreux et moins marqués.**

En particulier, il n'y a pas d'effet antiandrogène, mais on signale :

- les mêmes troubles digestifs : diarrhée, nausées,
- l'élévation des transaminases,
- les éruptions,
- la bradycardie.

- la fatigue et les douleurs musculaires.

Peu ou pas d'interactions médicamenteuses ont été rapportées. En effet l'affinité de la Ranitidine® est dix fois plus faible pour le Cytochrome P540 que la cimétidine.

Utilisation thérapeutique :

Comprimés à 150 mg et 300 mg utilisés en 2 prises (2 x 150 mg) ou 1 seule le soir (300 mg).

Ampoules (2 ml = 50 mg) injectables en I.M., en I.V. lente ou en perfusion.

La durée du traitement est la même que pour la Cimétidine.

3.3.3. FAMOTIDINE (PEPDINE®) :

C'est une molécule encore plus puissante sur la Cimétidine. Elle ne présente pas d'inhibition enzymatique et d'effet antiandrogène.

Utilisée en comprimé à 20 mg (2 x 20 mg) ou à 40 mg (1 comprimé le soir).

3.3.4. NIZATIDINE (NIZAXIDE®) :

Ce produit nouvellement mis au point est comparable à la Famotidine.

3.3.5. INDICATIONS :

L'ulcère gastrique ou duodéal.

Le syndrome de Zollinger -Ellison.

Le reflux œsophagien.

Généralement avec ces produits, on obtient les mêmes taux de cicatrisation en moyenne de 75 % en 4 semaines. On peut améliorer ce taux par un traitement de 6 semaines voire de 8 semaines.

Certains ulcères « résistants » à la Cimétidine ont répondu à un traitement par la Ranitidine.

3. 4. INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON (IPP) :

Oméprazole (Mopral®, Oprozole®) ; disponible sous forme de génériques depuis 2002. Il s'agit du premier (chronologique) inhibiteur de la pompe à protons, sortie en 1989.

Lansoprazole (Lanzor®) ; disponible sous forme de médicament générique depuis 2007

Ésoméprazole (Inexium®, Nexium®) ; disponible depuis 2000

Pantoprazole (Inipomp®, Pantoloc®, Eupantol®) ; disponible sous forme de médicament générique depuis 2009

Rabéprazole (Pariet®) ; disponible depuis 2000

a. Pharmacodynamie :

Les inhibiteurs de la pompe à protons (H⁺, K⁺/ATPase) sont des benzimidazoles dont le chef de file est l'oméprazole.

Leur action s'exerce au stade terminal de la sécrétion acide (voir schéma § 1) donc indépendamment de la nature des stimuli, mais de façon dose-dépendante.

Ceci se traduit en clinique par un effet antisécrétoire acide nettement plus puissant et plus durable quel que soit la nature du stimulant de cette sécrétion.

L'oméprazole à 20 mg/j en une prise, donne des taux de cicatrisation nettement plus importants que ceux des anti-H₂ : 95% en 4 semaines avec une meilleure action sur la douleur.

Les IPP n'ont pas d'effet prokinétique direct, ils semblent diminuer le reflux de façon indirecte par diminution du volume de sécrétion ou guérison d'une œsophagite.

Le traitement curatif et préventif des lésions induites par les AINS peut être expliqué par la diminution de l'aggravation des lésions primaires d'origine vasculaire. Leur effet dans la prévention de la gastrotoxicité des AINS reste modeste, sans efficacité démontrée sur la survenue de lésions graves et sans différence entre les IPP testés (oméprazole, lansoprazole, pantoprazole).

b. Pharmacocinétique :

La résorption est bonne par voie orale avec un T_{max} de 2 h. Leur ½ vie est d'environ 1 h, mais, comme ils inhibent la pompe H⁺, k⁺/ATPase d'une manière irréversible, leur action dure le temps du renouvellement de l'enzyme, c'est-à-dire près de 24 heures. Ce qui justifie une prise unique par jour. L'élimination est essentiellement urinaire.

c. Effets indésirables :

Très peu fréquents. Néanmoins les études de toxicité à long terme présentent quelques incertitudes à vérifier. Les IPP peuvent donner quelques troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation ou diarrhée), des céphalées et vertiges et, rarement, une confusion mentale ou des anomalies hématologiques. Les réactions cutanées allergiques sont très rares.

Par ailleurs ils peuvent entraîner une :

- Augmentation du risque de fracture sur ostéoporose (malabsorption du Ca²⁺, l'augmentation du pH induite par les IPP empêchant l'ionisation du Calcium à partir de sels de calcium insolubles inabsorbables).
- Augmentation du risque de pneumonies (diminution de la sécrétion gastrique acide favorise une plus grande colonisation du tractus digestif supérieur par des bactéries orales qui contaminent les voies respiratoires lors d'épisodes de reflux ainsi qu'un effet direct des IPP sur les leucocytes qui seraient altérés).
- Augmentation du risque d'infection par *Clostridium difficile* (modification de la flore par les IPP)

L'effet tératogène n'a pas été démontré lors des expérimentations animales, cependant leur prescription est déconseillée pendant la grossesse, notamment durant le premier trimestre.

4. ANTIBIOTIQUES :

Le traitement de l'ulcère gastro-duodéal repose sur l'éradication de l'helicobacter pylori (HP). L'HP est une bactérie flagellée profondément ancrée dans la muqueuse gastrique. L'homme représente son réservoir exclusif et sa transmission est interhumaine. L'infection par HP provoque constamment une gastrite qui peut rester asymptomatique ou donner lieu à un ulcère gastro-duodéal, ou plus rarement à un cancer ou lymphome gastrique. L'éradication de cette bactérie se fait par association d'un anti-sécrétoire et de deux antibiotiques (trithérapie).

Les difficultés thérapeutiques de l'éradication de l'HP par les antibiotiques sont liés à plusieurs particularités dont :

- la mauvaise diffusion de certains antibiotiques au site de l'infection,
- l'inactivation de certains antibiotiques en milieu acide (intérêt de l'association de l'anti-sécrétoire),
- la capacité élevée de résistance bactérienne,
- et la croissance lente de la bactérie.

Les antibiotiques dont l'efficacité a été démontrée sont l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole.

4.1. L'AMOXICILLINE :

antibiotique appartenant à la famille des bêtalactamines, stable en milieu acide, ayant un spectre large, mais aussi une activité sur HP. Son inconvénient c'est sa faible diffusion dans la muqueuse gastrique. Les principaux effets indésirables de l'amoxicilline sont d'ordre allergique.

4.2. LA CLARYTHROMYCINE :

un macrolide actif sur l'HP, caractérisé par sa large diffusion tissulaire notamment au niveau de la muqueuse gastrique. Cet antibiotique est utilisé en 1ère intention pour l'éradication de l'HP en association avec l'amoxicilline. L'inconvénient avec cet antibiotique c'est l'induction de résistance. L'intolérance digestive représente l'effet indésirable le plus fréquent. Les autres nouveaux macrolides (azithromycine,..) semblent aussi actifs sur HP, mais n'ont pas l'AMM dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal.

4.3. LE METRONIDAZOLE :

appartient à la famille des nitro-imidazolés, son activité n'est pas influencé par le pH du milieu et on le trouve à des concentrations élevées au niveau du mucus gastrique. Le risque de résistance primaire (30 à 40%) peut réduire l'efficacité de cet antibiotique. Des effets indésirables mineurs peuvent s'observer lors de la prescription de ce médicament (goût métallique, anorexie, vertige, nausées, vomissements, éruptions cutanées). L'association du métronidazole à la clarithromycine est réservée aux cas de contre indication des bêtalactamines, car ces deux antibiotiques sont fréquemment inducteurs de résistance de l'HP.

MEDICAMENTS DE LA SPHERE DIGESTIVE HAUTE

Les objectifs éducationnels

1. Citer les principaux médicaments qui peuvent réduire les sécrétions salivaires.
2. Indiquer les médicaments qui augmentent les sécrétions salivaires et leurs principaux effets indésirables.
3. Expliquer les contre-indications des substances émétisantes.
4. Décrire les niveaux et les modes d'action de chaque antiémétisant.
5. Indiquer les effets indésirables de chaque antiémétisant.
6. Citer les interactions médicamenteuses décrites avec le métoclopramide.
7. Décrire les mécanismes d'action des différents prokinétiques.

MEDICAMENTS AGISSANT SUR LES GLANDES SALIVAIRES

1. REDUCTION DES SECRETIONS SALIVAIRES :

Les sécrétions salivaires sont diminuées par les anticholinergiques naturels et de synthèse, par les médicaments ayant une activité parasympatholytique et par la radiothérapie.

Cette diminution est considérée le plus souvent comme un effet indésirable (notamment avec les neuroleptiques phénothiaziniques, les antispasmodiques, le Disopyramide... etc.), mais elle peut être un effet souhaitable en préanesthésie pour éviter les risques d'encombrement des voies aériennes. On utilise alors essentiellement l'Atropine dont il faut rappeler les principaux effets indésirables notamment : le glaucome, le risque de rétention urinaire.

2. AUGMENTATION DES SECRETIONS SALIVAIRES :

On peut augmenter les sécrétions salivaires en agissant sur le système nerveux autonome par l'intermédiaire de substances parasympathomimétiques directes telles que la Pilocarpine dont l'effet est essentiellement muscarinique. Mais vu l'importance des effets indésirables résultant de cet effet cholinergique, cette substance n'est pratiquement plus utilisée dans le traitement des hyposialies médicamenteuses chroniques.

L'augmentation de ces sécrétions peut être obtenue par des substances agissant en-dehors du cadre du système nerveux autonome :

- l'Anetholtritione (SULFARLEM S25®),

Ces médicaments présentent également une action cholérétique et sont ainsi contre-indiqués en cas d'obstruction des voies biliaires.

Comme effet indésirable principal, ils favorisent une tendance au ramollissement des selles, voire à la diarrhée.

ŒSOPHAGE

On utilise surtout les topiques dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.

Actuellement les inhibiteurs de la pompe à protons constituent le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien associé ou non à une œsophagite objectivée par endoscopie.

Le cisapride (Prépulsid®) n'est plus indiqué chez les personnes adultes à cause des troubles de rythme cardiaque (torsades de pointe essentiellement) qu'il peut entraîner. Il demeure cependant indiqué en pédiatrie en cas de reflux ou d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.

1. INTRODUCTION :

Les vomissements correspondent au rejet du contenu gastrique à la suite de spasmes antro-pyloriques avec béance du cardia et contraction du diaphragme et des muscles abdominaux.

Les vomissements sont contrôlés par un arc réflexe :

voies afférentes : le nerf glosso pharyngien,
les rameaux gastriques du nerf Vague,

2 centres : l'aréa postrema ou Chemoreceptive Trigger Zone (C.T.Z.) au niveau du plancher du 4ème ventricule,
le centre du vomissement au niveau du bulbe.

voies efférentes : les filets nerveux vers les muscles diaphragmatiques et abdominaux.

L'arc réflexe est sous la dépendance du centre du vomissement situé dans la portion dorso-latérale de la formation réticulée bulbaire à proximité du noyau du nerf pneumogastrique, des centres respiratoires et du centre de la déglutition.

Le centre du vomissement peut être stimulé par différentes afférences du système nerveux autonome, sympathique et parasympathique, expliquant les points de départ très divers des vomissements (hépatique, vésiculaire, péritonéal, génito-urinaire,...).

La C.T.Z. est stimuable par :

- des substances chimiques (apomorphine, digitaliques),
- des afférences corticales (expliquant l'origine psychologique de certains vomissements) et
- des fibres d'origine labyrinthique (expliquant l'origine du mal des transports).

Le vomissement résulte donc d'une stimulation de la C.T.Z. ou du centre du vomissement. La destruction de ce centre rend le vomissement impossible.

Les médicaments du vomissement peuvent agir à différents niveaux de l'arc réflexe. Ainsi on distingue les médicaments :

- à action locale ou périphérique qui agissent sur certaines terminaisons sensibles du système nerveux autonome ;
- qui interfèrent avec les stimuli d'origine corticale ou labyrinthique ;
- à action centrale sur le centre de vomissement ou sur la C.T.Z..

2. LES EMETISANTS :

Ces produits sont utilisés en expérimentation animale pour évaluer l'efficacité de nouveaux produits antiémétisants et dans une seule indication en médecine humaine : l'évacuation du contenu gastrique en cas d'intoxication aiguë accidentelle ou d'origine suicidaire.

2.1. L'APOMORPHINE :

C'est un produit à action centrale. Dérivé de la morphine, l'apomorphine est dépourvue de propriétés analgésiques, mais a une action émétisante par stimulation de la C.T.Z.

2.2. LE SULFATE DE CUIVRE :

Il est moins utilisé à cause de sa grande toxicité. Son action à point de départ périphérique, consiste à exciter les terminaisons sensibles gastriques du nerf pneumogastrique.

2.3. L'IPECA :

Il se présente sous forme d'un sirop d'Emétine. Son action émétisante est accentuée par l'absorption concomitante d'eau tiède. Son utilisation est limitée aux centres de toxicologie.

2.4. CONTRE-INDICATIONS :

Ces émétisants sont **contre-indiqués formellement** en cas :

- a) de **troubles de la conscience** même mineurs.
- b) d'intoxication par des **produits corrosifs** pour éviter un deuxième passage œsophagien (ex. : eau de javel...).
- c) d'ingestion de **produits moussants**, afin d'éviter le risque d'inhalation et de suffocation par les bulles.
- d) d'ingestion de **produits pétroliers** qui risquent d'être encore inhalés et de donner de graves complications pulmonaires.

3. LES ANTIEMETISANTS :

Les vomissements sont en général le signe d'une maladie organique (sténose du pylore, occlusion intestinale, hypertension intracrânienne, etc.).

Parfois cependant, le seul traitement justifié est symptomatique (mal des transports, signes sympathiques de la grossesse, ... etc.).

De ce fait, les antiémétiques ne constituent qu'un traitement symptomatique des nausées et des vomissements. Ils doivent en tout cas être associés à un traitement étiologique si la cause des troubles est connue.

3.1. LES ANTIHISTAMINIQUES :

Ils agissent principalement en inhibant les afférences labyrinthiques de la C.T.Z., d'où leur utilisation principale dans le mal des transports. Ils induisent une somnolence plus ou moins marquée, dont il faut tenir compte.

a. DRAMAMINE® : C'est un produit à action antihistaminique H1 et qui possède des propriétés sédatives, antiémétiques et antivertigineuses. Cette action est due à l'inhibition des afférences labyrinthiques du système nerveux central.

C'est un produit à action rapide. Il agit en 15 à 30 minutes après son absorption. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 4 à 6 heures.

Parmi ses effets indésirables, il faut retenir le risque de somnolence et la sécheresse de la bouche (effet atropinique). L'ingestion concomitante d'alcool est fortement déconseillée.

La DRAMAMINE® est utilisée à la posologie de 1 à 2 comprimés une demi-heure avant le départ. Cette posologie sera renouvelée toutes les 4 heures, si nécessaire.

b. NAUTAMINE® : c'est un produit qui ressemble en tous points à la DRAMAMINE®.

3.2. LES NEUROLEPTIQUES :

Tous les neuroleptiques ont une activité antiémétisante. Ils agissent en bloquant les stimulations de la C.T.Z. et en déprimant le centre du vomissement. Leur action se fait par antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2 périphériques (récepteurs de la CTZ se trouvant en dehors de la barrière hémato-encéphalique).

Afin d'éviter l'action sédative des neuroleptiques majeurs, on utilise des produits dont l'activité antiémétique est nettement plus importante que les effets neuroleptiques centraux.

Ces médicaments, très actifs, donnent aux doses thérapeutiques utilisées peu d'effets indésirables parmi ceux observés habituellement avec les neuroleptiques tels que :

- syndromes extrapyramidaux,
- hypotension orthostatique,
- somnolence.

Les deux principaux antagonistes périphériques de la dopamine sont le métoclopramide et la dompéridone.

a. Metoclopramide : PRIMPERAN®, MEPRAMIDE FORT® (fortement dosé)

C'est un produit qui bloque les stimulations de la C.T.Z. et déprime le centre du vomissement. Il stimule par ailleurs la sécrétion de prolactine.

Au niveau périphérique, il a une action stimulante sur le tractus gastro-intestinal (stimulation des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT4) qui se manifeste par une accélération de la vidange gastrique.

Après administration orale, le Métoclopramide est rapidement résorbé et donne un effet maximal en 40 à 120 minutes. La demi-vie plasmatique est d'environ 4 heures. Elle est augmentée en cas d'insuffisance rénale.

Avant d'être éliminé par voie rénale, il subit une biotransformation hépatique à concurrence de 75%.

Le métoclopramide passe facilement la barrière hémato-encéphalique et donne souvent une somnolence dont on doit avertir les malades.

Il peut par ailleurs, entraîner :

- des dystonies aiguës (trismus, torticolis...) et des syndromes extrapyramidaux. Ces troubles sont rares (environ 1%) et bénins, mais peuvent survenir même avec des posologies standard.
- des troubles menstruels, un syndrome aménorrhée-galactorrhée, ainsi qu'une perte de la libido à cause de la stimulation de la sécrétion de prolactine.
- des méthémoglobinémies en période néo-natale, et particulièrement chez le prématuré.

Enfin le Métoclopramide, du fait de son action stimulante digestive, peut entraîner des interactions médicamenteuses. Ainsi, il peut diminuer la résorption digestive de la Digoxine, de la Pénicillines V, mais augmenter celles du Paracétamol, de la L-dopa, des Tétracyclines et de l'alcool éthylique.

L'usage du métoclopramide est actuellement (depuis début 2012) réservé à l'adulte, sa prescription chez les moins de 18 ans est contre-indiquée en raison du risque de dyskinésies aiguës et tardives.

b. La dompéridone : Motilium®

C'est un neuroleptique dérivé des benzimidazoles et des pipéridines. Son action anti-émétisante est expliquée par blocage des récepteurs dopaminergiques de type D2 en périphérie. Elle renforce par ailleurs la motilité œsophageo-gastroduodénale. Elle ne traverse que faiblement la barrière hémato-encéphalique, et n'entraîne pas habituellement d'effets indésirables liés au blocage des récepteurs dopaminergiques centraux. La dompéridone peut induire une hyperprolactinémie par l'inhibition des récepteurs D2 de l'hypophyse postérieure. Cet effet indésirable est cependant rarement rencontré en clinique

c. Autres produits :

- Métopimazine : Vogalène®
- Alizapride : Plitican®
- Sulpiride : C'est un neuroleptique indiqué pour le traitement des composantes psychosomatiques des maladies organiques, en particulier la maladie ulcéreuse et la rectocolite hémorragique. Il est également indiqué dans certaines pathologies psychiatriques (Exp : état névrotique avec inhibition)

3.3. LES ANTAGONISTES 5-HT3 DE LA SÉROTONINE :

S'opposent aux vomissements induits par la chimiothérapie (cisplatine, doxorubicine..). Ces anti-néoplasiques sont cytotoxiques et libèrent la sérotonine à partir du tube digestif. La sérotonine libérée va stimuler les récepteurs 5-HT3 des terminaisons vagues dans la muqueuse du tube gastro-intestinal à l'origine d'influx nerveux ascendants ainsi que ceux de la CTZ, ce qui entraîne des vomissements incoercibles.

Les antagonistes des récepteurs 5-HT3 sont équivalents entre eux en ce qui concerne leur efficacité et leur innocuité. Leur efficacité est supérieure à celle du métoclopramide.

Les effets indésirables les plus fréquents : céphalées, constipation, augmentation transitoire des enzymes hépatiques. Ondansétron (Zophren®), granisétron (kytril®)

3.4. ANTIEMETIQUES DIVERS :

Les parasympatholytiques : furent pendant longtemps les seuls antiémétiques disponibles. Peu utilisés aujourd'hui malgré qu'ils sont supposés agir à la fois sur le centre du vomissement et sur le système vestibulaire.

Les antagonistes des récepteurs neurokinines 1 (NK1) de la substance P : ont un effet anti-émétique. Ils sont indiqués dans la prévention des vomissements induits par une chimiothérapie émétisante.

LES PROKINETIQUES

La motilité gastro-intestinale permet au tube digestif au cours de l'alimentation, le malaxage des nutriments, leur mélange avec les sécrétions en vue de leur digestion, ainsi que leur absorption en facilitant leur contact avec les entérocytes. Cette vidange gastrique est un phénomène complexe impliquant plusieurs mécanismes neuro-humoraux :

- le **contrôle neuronal** comprenant trois niveaux : le système nerveux entérique, le système nerveux autonome (sympathique et parasympathique) et le système nerveux central (SNC) ;
- le **contrôle humoral** : assuré par des substances libérées dans le tractus digestif, et pouvant agir par des mécanismes neurocrines, paracrines ou endocrines.

Les prokinétiques peuvent être divisées en quatre catégories selon leurs propriétés pharmacologiques :

- les agents cholinergiques : agonistes des récepteurs cholinergiques (bétanechol) ou inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (néostigmine)
- les antagonistes des récepteurs dopaminergiques (D2) : métoclopramide, dompéridone
- les agonistes des récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT4) : cisapride
- les agonistes des récepteurs à la motiline : érythromycine (antibiotique de la famille des macrolides).

1. LES AGENTS CHOLINERGIQUES

Par stimulation continue des récepteurs muscariniques, les agents cholinergiques augmentent l'incidence et l'amplitude des contractions du muscle lisse gastro-intestinal. Ils sont très peu utilisés en pratique clinique.

2. LES ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

La dopamine exerce un effet inhibiteur sur le péristaltisme œsophagien et gastrique, et sur la coordination antro-duodénale. L'activation naturelle de récepteurs neuronaux D2 réduit en effet la libération d'acétylcholine des neurones moteurs cholinergiques du système nerveux entérique. Le métoclopramide et la dompéridone, antagonistes des récepteurs D2 vont lever l'inhibition médiée par ces récepteurs et augmenter indirectement la libération d'acétylcholine. A la différence des agents cholinergiques directs, les antagonistes dopaminergiques intensifient seulement la libération pulsatile spontanée

de l'acétylcholine dans les neurones moteurs cholinergiques. Ceci permet le maintien d'un profil normal d'activité motrice coordonnée nécessaire à une vidange optimale. Le métoclopramide agit non seulement sur les récepteurs dopaminergiques, mais aussi sur les récepteurs 5-HT₃ et 5-HT₄.

3. LES AGONISTES DES RECEPTEURS 5 -HYDROXYTRYPTAMINE (5-HT₄) :

La stimulation des récepteurs 5-HT₄ du système nerveux entérique et des myocytes aboutit à une augmentation de l'activité des voies neuronales excitatrices cholinergiques. Les deux principales substances exerçant un effet prokinétique par ce mécanisme sont le métoclopramide et le cisapride. Le cisapride exerce une action sélective sur ces récepteurs augmentant ainsi le péristaltisme œsophagien et le tonus du sphincter œsophagien inférieur. Au niveau gastrique, il augmente la force et la fréquence des contractions et améliore la coordination antropyloroduodénale. Ce médicament a été retiré du marché en raison des effets indésirables cardiaques qu'il peut entraîner. Le métoclopramide agit à la fois par stimulation des récepteurs 5-HT₄ et antagonisme des récepteurs dopaminergiques D₂.

4. LES AGONISTES DES RECEPTEURS A LA MOTILINE : ERYTHROMYCINE

La motiline, hormone polypeptidique sécrétée par le duodénum et intervient dans la régulation de la motricité gastrique. Elle favorise la survenue de puissantes contractions au niveau de l'antrum. L'érythromycine mime l'action de la motiline en stimulant les récepteurs neuronaux et musculaires à la motiline localisés dans l'estomac et le duodénum. L'effet de l'érythromycine pour déclencher une motricité antrale propulsive est dose-dépendant. L'érythromycine par voie orale (250 mg toutes les 6 à 12 heures avant les repas) améliore la vidange gastrique dans différentes conditions comme la gastroparésie diabétique. L'utilisation de l'érythromycine à moyen et long terme confronté au problème de tachyphylaxie qui atténue son effet prokinétique. Cet effet résulte d'une désensibilisation des récepteurs à la motiline.

MEDICAMENTS DE LA SPHERE DIGESTIVE BASSE

Les objectifs éducationnels

1. Classer les spasmolytiques selon leur(s) niveau(x) d'action.
2. Indiquer en fonction de leur mode d'action, les effets indésirables des spasmolytiques.
3. Indiquer les règles d'emploi des laxatifs.
4. Classer selon leur mécanisme d'action les différentes substances qui agissent sur la constipation.
5. Expliquer la physiopathologie de la maladie des laxatifs.
6. Classer selon leur mode d'action les différents médicaments qui pourraient être utilisés dans le traitement de la diarrhée aiguë.
7. Expliquer l'intérêt de la réhydratation par voie orale dans le traitement de la diarrhée aiguë.
8. Décrire le mécanisme d'action des cholérétiques et des cholagogues.
9. Citer les contre-indications des médicaments agissant sur la bile.

LES SPASMOLYTIQUES

On les appelle encore les antispasmodiques. En pathologie gastro-intestinale, ces produits servent souvent comme antalgiques : c'est qu'à ce niveau le spasme se traduit principalement par une sensation douloureuse.

Les spasmolytiques peuvent être classés en fonction de leur lieu d'action. Ainsi, on les distingue en spasmolytiques :

- neurotropes qui agissent par l'intermédiaire du système nerveux autonome,
- musculotropes qui agissent directement sur la fibre musculaire lisse,
- mixtes agissant à la fois par un mécanisme neurotrope et musculotrope.

L'utilisation des spasmolytiques n'est pas limitée à la pathologie gastro-intestinale, mais concerne également les spasmes des voies biliaires (colique hépatique), de l'uretère (colique néphrétique) et de l'appareil génital féminin.

1. LES SPASMOLYTIQUES NEUROTROPES :

Ils agissent au niveau du système nerveux parasympathique en bloquant les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. L'atropine constitue la substance de référence. Son activité parasympatholytique s'oppose de façon compétitive aux effets muscariniques de l'Acétylcholine.

Par ailleurs, elle a une action antisécrétoire digestive et elle entraîne une diminution du tonus, de l'amplitude et de la fréquence des mouvements péristaltiques. Ces effets s'observent principalement au niveau de l'estomac, du duodénum, du jéjunum, de l'iléon et du côlon.

En raison de ses nombreux effets indésirables, (sécheresse de la bouche, tachycardie, rétention urinaire, troubles de l'accommodation, glaucome aigu...) l'Atropine est délaissée en faveur de nombreux dérivés synthétiques dont les effets indésirables parasympatholytiques sont moins marqués.

1.1. SUBSTANCES À ACTION NON SPÉCIFIQUE :

Elles agissent sur les fibres musculaires lisses, gastro-intestinales, hépato-biliaires et génito-urinaires.

La substance type est le Bromure de N-butyl hyoscine (BUSCOPAN®).

Il s'agit d'un spasmolytique anticholinergique dont la résorption intestinale est rapide. Sa concentration plasmatique est faible et diffuse à travers le placenta et le lait. Partiellement métabolisé par le foie, il sera éliminé par voie rénale à 80% sous forme inactive.

Les effets indésirables sont identiques à ceux des parasympatholytiques (cf. Pharmacologie du Système Nerveux Autonome, cours de 3ème Année.).

Le BUSCOPAN® se présente sous forme de cp à 10 mg, de suppositoires à 10 mg et d'ampoules injectables de 1 ml à 20 mg.

1.2. SUBSTANCES À ACTION SÉLECTIVE :

Leur action serait plus sélective sur les fibres de l'appareil digestif.

Le chef de file de ces produits est le Bromure de Propanthéline (PROBANTHINE®).

1.3. SUBSTANCES A ACTION SELECTIVE ET MIXTE :

Ces substances seraient plus sélectives des fibres gastriques et agiraient par ailleurs sur les sécrétions gastriques. Elles inhibent la sécrétion salivaire, ainsi que les autres sécrétions digestives.

Leurs effets indésirables, moins marqués que ceux de l'atropine, les contre-indiquent chez le glaucomateux et chez le sujet prostatique.

2. LES SPASMOLYTIQUES MUSCULOTROPES :

Le chef de file de cette classe est la Papavérine. C'est un alcaloïde de l'opium, dépourvu de propriétés toxicomanogènes, mais doué d'une activité antispasmodique musculotrope sans propriété anticholinergique.

Son activité spasmolytique est non sélective, elle permet de relâcher les muscles lisses de plusieurs organes : vaisseaux, tube digestif, voies urinaires, muscles bronchiques...). Cette activité est cependant peu puissante et s'accompagne d'effets indésirables gênants : vasodilatation, bouffées de chaleur, hypotension... .

Pour éviter ces effets on a recours à des produits de synthèse parmi lesquels on peut retenir :

- l'Alévrine (SPASMAVERINE®)
- la Mébévérine (DUSPATALIN®)
- la Trimébutine (DEBRIDAT®)
- l'association Floroglucinol et Triméthylfloroglucionol (Le SPASFON®)
- l'association Floroglucinol et siméthicone (METEOXANE®)

La SPASMAVERINE® est un spasmolytique papavérique de synthèse, trois fois plus actif que la papavérine et d'une toxicité moindre.

Elle est résorbée rapidement, mais incomplètement par voie orale. Elle diffuse rapidement partout pour se fixer électivement au niveau du foie et du tissu adipeux. Elle est enfin partiellement biotransformée par le foie puis éliminée par le rein. La SPASMAVERINE* se présente sous forme de cp à 40 mg, de suppositoires à 80 mg et d'ampoules injectables de 2 ml à 40 mg.

Le DEBRIDAT® est un régulateur de la motricité digestive, spasmolytique musculotrope et a un effet anesthésique local, sa résorption digestive est rapide, et le pic plasmatique est atteint en 1 à 2 h. La diffusion se fait dans tout l'organisme avec une prédilection pour le tractus gastro-intestinal. Son élimination est principalement urinaire.

Le DEBRIDAT* se présente sous forme de cp à 100 mg, de suppositoires à 100 mg, de suspension buvable à raison de 25 mg par cuillerée à café et d'ampoules injectables de 5 ml à 50 mg.

La posologie moyenne chez l'adulte est de 300 mg par jour en 2 à 3 prises.

Le SPASFON® est une association de deux substances antispasmodiques (Floroglucinol et Triméthylfloroglucionol), qui ne présentent pas d'effets atropiniques.

3. LES SPASMOLYTIQUES MIXTES :

Les spasmolytiques mixtes sont des associations de spasmolytiques neurotropes et musculotropes.

Parmi ces produits on trouve principalement le tiémonium (VISCERALGINE®).

Le tiémonium contient un antispasmodique essentiellement musculotrope (Tiémonium méthylsulfate), mais ayant une faible activité atropinique.

MEDICAMENTS DE LA CONSTIPATION

1. DÉFINITION :

La constipation se définit par l'association d'un ralentissement du transit et d'une déshydratation des selles.

Les **laxatifs** sont des médicaments qui produisent **sans coliques ni diarrhée**, une exonération intestinale.

Les **purgatifs** sont des médicaments qui provoquent l'**évacuation brutale** des matières contenues dans le gros intestin. A dose faible, ils se comportent comme des laxatifs. Mais **leur usage répété doit être proscrit**.

2. REGLES D'EMPLOI :

Le traitement habituel d'une constipation est basé sur des règles hygiéno-diététiques (activité physique, régime riche en fibres), éventuellement associé à un laxatif.

Avant la prescription des laxatifs, il faut toujours :

- chercher une étiologie (ex. : une tumeur abdominale, cause médicamenteuse, une cause métabolique, une maladie neurologique,...),

- conseiller une hygiène alimentaire et un mode de vie adéquat (régime riche en fibres, activité physique pour lutter contre l'effet de la sédentarité,
- bien connaître la composition des laxatifs (à cause du risque de toxicité pour le côlon).

Il faut noter que l'absorption dès le réveil d'un verre d'eau **fraîche** ou d'un jus d'orange frais peut contribuer efficacement à lutter contre la constipation sans ainsi recourir aux médicaments.

3. CLASSIFICATION SELON LE MECANISME D'ACTION :

3.1. AUGMENTATION DU VOLUME DU BOL INTESTINAL OU LAXATIFS DE LEST :

Sont des substances qui en présence d'eau augmentent l'hydratation et le volume des selles. Ils sont représentés par :

a. le son de blé : fibres d'origine alimentaires

Il présente comme inconvénient un apport calorique et peut entraîner un ballonnement abdominal.

b. les mucilages : extraits d'algues

Ce sont des produits indigestibles et colloïdaux qui entraînent une augmentation du volume des selles. Exemple : Gomme de sterculia (Normacol®).

Ils nécessitent d'ingérer une quantité suffisante d'eau afin d'éviter une obstruction digestive. ➤

3.2. PRODUITS AGISSANT PAR UN APPEL D'EAU OU OSMOTIQUES :

Les laxatifs « salins » (sulfate, phosphate, tartrate de magnésium ou de sodium). Ce sont des sels peu résorbables qui augmentent la pression osmotique intra-luminale conduisant à une sortie d'eau dans la lumière de l'intestin. Ils ne sont pas utilisés dans le traitement de la constipation du fait de leur effet purgatif.

Les laxatifs « sucrés » comme le lactulose (Duphalac®, Lactulose®), le lactitol (Importal®), le sorbitol et le mannitol agissent également par effet osmotique. Le lactulose diminue l'absorption intestinale de l'ammoniac et est indiqué dans l'encéphalopathie hépatique.

Parmi les laxatifs osmotiques, il y a également les préparations riches en polyéthylène glycol (PEG) comme le Forlax®, le Movicol®, l'Osmolax®. Du fait de leur nature osmotique, ils sont peu résorbés et entraînent une augmentation du volume des selles.

Ces produits sont **irritants** pour le côlon et doivent donc être utilisés avec une quantité d'eau suffisante pour éviter une concentration locale et un risque de déshydratation.

3.3. LES LAXATIFS HUILEUX :

Huile de paraffine (LAXAFINE®).

Ils lubrifient le contenu colique. Ils diminuent alors la résorption du sodium et de l'eau permettant ainsi de liquéfier les selles.

On les utilise per os à la dose de 10 à 40 ml ou en lavement à la dose de 200 à 300 ml. Le lavement est utilisé en particulier en cas de fécalome.

Parmi les principaux effets indésirables il faut noter la diminution de la résorption des vitamines liposolubles (A, D, E et K), le suintement anal, ainsi que les pneumopathies interstitielles.

3.4. LES LAXATIFS STIMULANTS

Les anthraquinoniques et les dérivés du diphénylméthane :

Ils diminuent la réabsorption de sodium et d'eau, mais ils augmentent l'excrétion du potassium et du calcium. Ils entraînent également une hypersécrétion des glandes intestinales ainsi qu'une augmentation des mouvements péristaltiques par une action sur les plexus d'Auer Bach.

- **Anthraquinoniques :** la dantrone et les dérivés des sennosides (plante séné). Ils sont peu absorbés dans l'intestin grêle et activés dans le colon. Les composés actifs sont absorbés dans le colon et excrétés dans la bile, la salive, les urines et le lait. Exemple : séné (SENOKOT®) retiré du marché.
- **Dérivés du diphénylméthane :** la phénolphtaléine, le bisacodyl (DULCOLAX®). Ils sont irritants et peuvent provoquer une réaction inflammatoire de la muqueuse intestinale et colique.

b. Huile de Ricin : est un laxatif stimulant, augmentant la motricité et les sécrétions intestinales

Ces laxatifs sont irritants pour le côlon, ils peuvent entraîner un effet toxique sur la muqueuse intestinale et colique. Ils doivent être utilisés dans le traitement de courte durée des constipations occasionnelles.

3.5. ACCELERATION DU TRANSIT :

Il s'agit de l'utilisation de parasymphomimétiques tels que la Néostigmine (PROSTIGMINE®) pour accélérer le transit dans le dolichomégacolon.

3.6. STIMULATION DU REFLEXE D'EXONERATION :

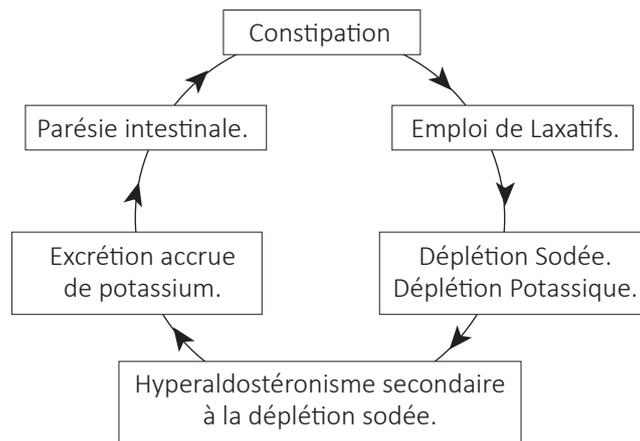
On stimule ce réflexe par l'utilisation de suppositoires à la GLYCERINE®, mini lavement : le MICROLAX®, le NORGALAX®,

Ils sont à éviter en cas de poussée hémorroïdaire ou de fissure anale.

4. MALADIE DES LAXATIFS :

Elle est surtout le fait des anthraquinoniques et des dérivés de la phénolphtaléine. Elle peut toutefois s'observer avec tous les laxatifs.

Mécanisme :



Elle apparaît surtout en cas d'automédication. L'utilisation abusive de laxatifs entraîne une perte de sodium et de potassium au niveau intestinal. On peut observer alors un hyperaldostéronisme secondaire qui essaie de diminuer l'élimination urinaire de sodium, mais accroît celle du potassium. Ainsi il y a une aggravation de la déplétion potassique ce qui entraîne une parésie intestinale qui pérennise la constipation et conduit le patient à continuer de prendre des laxatifs. On observe alors un véritable cercle vicieux.

L'usage répété des laxatifs va alors conduire à l'apparition de colite et d'hypokaliémie chronique.

MÉDICAMENTS DE LA DIARRÉE

L'étiologie de la diarrhée aiguë peut être d'origine :

- infectieuse : virale (cas le plus fréquent) ou bactérienne,
- parasitaire,
- iatrogène (antibiotiques, colchicine... etc.).

Si le traitement étiologique de la diarrhée est nécessaire, il est fondamental de traiter les troubles hydroélectrolytiques dus à la diarrhée. La réhydratation par voie orale a ainsi permis d'éviter en particulier chez le nouveau-né et le nourrisson l'apparition d'état de déshydratation gravissime.

Parfois on peut être amené à utiliser quelques médicaments à visée symptomatique.

1. MÉDICAMENTS SYMPTOMATIQUES :

1.1. RALENTISSEURS DU TRANSIT :

Anticholinergiques :

Sulfate d'atropine.

Produits de synthèse : BUSCOPAN®, DIASPASMYL®.

Il faut bien sûr tenir compte des contre-indications des parasympholytiques.

b. dérivés morphiniques :

Diphénoxylate : principe actif du DIARSED®.

Lopéramide : IMODIUM®.

Ces dérivés doivent être évités dans les dysenteries aiguës avec présence de sang dans les selles et de fièvre importante ainsi que dans la diarrhée aux antibiotiques (colites pseudomembraneuses). Ces dérivés ne doivent pas être utilisés chez les enfants et peuvent entraîner comme effets indésirables une constipation et/ou une distension abdominale, associées dans de très rares cas à une colectasie.

1.2. TOPIQUES INTESTINAUX :

Ils luttent contre l'hypersécrétion intestinale et sont capables pour certains d'adsorber les toxines bactériennes.

Substances adsorbantes :

Elles protègent contre l'irritation. Elles peuvent adsorber l'eau, les toxines et les gaz. Mais elles diminuent la résorption d'autres médicaments.

Il s'agit de : charbon végétal activé, attapulgite de mormoiron (ACTAPULGITE®), Kaolin, diosmectite (SMECTA®)

1.3. INHIBITEURS DE L'ENKEPHALINASE

Racécadotril (Tiorfan®)

Ce sont des anti-diarrhéiques à action anti-sécrétoire. Les enképhalines vont entraîner une augmentation des enképhalines provoquant ainsi une stimulation des récepteurs morphiniques. La stimulation des récepteurs entraîne à son tour une augmentation de la réabsorption de l'eau et des électrolytes.

2. MÉDICAMENTS ÉTIOLOGIQUES :

Les antibiotiques et les antiseptiques ne doivent jamais être utilisés de façon systématique dans le traitement des diarrhées. On les réservera aux cas où l'origine bactérienne est sûre ou fortement suspectée.

2.1. LES ANTIBIOTIQUES :

En cas de diarrhée d'origine bactérienne, on peut utiliser des antibiotiques agissant localement dans la lumière intestinale. Leur résorption digestive est faible sinon pratiquement nulle.

Quelques exemples :

DCI	Nom Commercial
Rifaximine	NORMIX®
Sulfaguanidine	SULFAGUANIDINE®

Cependant en cas de diarrhée invasive il est plutôt recommandé d'utiliser des antibiotiques à action systémique. L'antibiothérapie est empirique, elle peut être adaptée par la suite à l'antibiogramme.

Pour les colites pseudomembraneuses, le traitement antibiotique repose sur le métronidazole ou la vancomycine par voie orale.

2.2. LES ANTISEPTIQUES INTESTINAUX :

DCI	Nom Commercial
Nitrofuraxazide :	ERCEFURYL®
Tiliquinol + Tilbroquinol :	INTETRIX®

Ces médicaments ne doivent être utilisés que dans les diarrhées d'origine bactérienne sans phénomène invasif.

Ils ne doivent jamais être utilisés de façon prolongée.

Ils n'ont aucune action sur les phénomènes sécrétoires de la diarrhée.

2.3. LES ANTIFONGIQUES :

DCI	Nom Commercial
Nystatine :	MYCOSTATINE®
Amphotéricine B :	FUNGIZONE®

Ces antifongiques permettent de lutter contre la prolifération de candida albicans. Cette prolifération peut parfois résulter d'un usage abusif d'antibiothérapie à large spectre.

2.4. RESTAURATEURS DE LA FLORE INTESTINALE :

En cas de diarrhée iatrogène consécutive à l'utilisation d'antibiotiques on peut reconstituer la flore intestinale saprophyte en utilisant des levures (ULTRA-LEVURE®) ou du Lactobacillus LB (Lactéol®, Lactéol Fort®).

1. CHOLAGOGUES

Ils facilitent la vidange vésiculaire, car ils augmentent la sécrétion de cholécystokinine.

Sulfate de magnésie.

L'huile d'olive

L'huile de maïs

Le sorbitol (Sorbitol®)

Le repas de BOYDEN (œuf plus chocolat) utilisé en radiologie pour étudier la réactivité vésiculaire.

Leurs indications sont rares.

Leur principale contre-indication est la lithiase vésiculaire.

L'engouement connu pour ces produits est dû à l'effet laxatif de la bile.

2. LES CHOLERETIQUES

Ils stimulent la sécrétion de la bile par l'hépatocyte.

Certains augmentent la sécrétion hydroélectrolytique et donnent ainsi une bile diluée, d'autres sont de vrais cholérétiques.

Origine de synthèse : anétholtrithione : Sulfafrem®

Les indications en sont limitées.

Ils sont inutiles en cas de cholestase.

Ils accentuent le prurit (à cause des sels et acides biliaires).