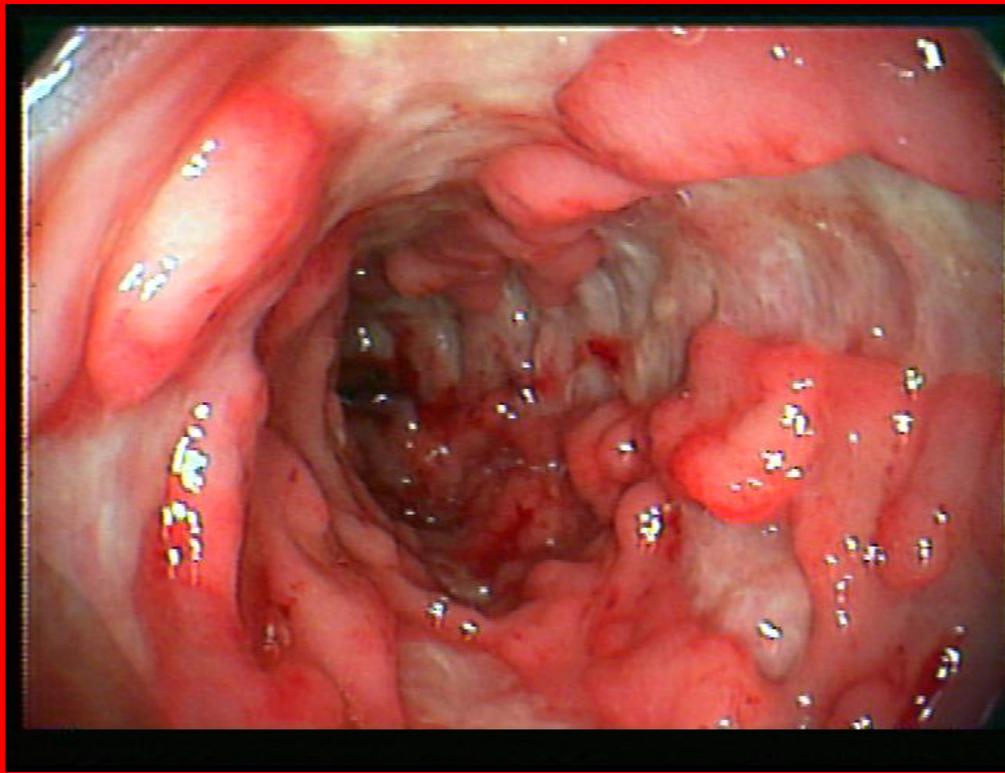


IOAN SPOREA

ADRIAN GOLDIȘ



COURS DE  
**GASTROENTÉROLOGIE**  
ET DE  
**HÉPATOLOGIE**

*En collaboration avec:*

ALINA POPESCU

ROXANA ȘIRLI





**COLECȚIA  
MANUALE**

UNIVERSITATÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE  
“VICTOR BABEŞ” TIMIŞOARA  
CLINIQUE DE GASTROENTÉROLOGIE ET DE HÉPATOLOGIE

---

**IOAN SPOREA**

**ADRIAN GOLDIŞ**

**COURS DE  
GASTROENTÉROLOGIE  
ET DE  
HÉPATOLOGIE**

**PROF. DR. IOAN SPOREA**, CHEF DE LA CLINIQUE DE  
GASTROENTÉROLOGIE ET DE HÉPATOLOGIE

**CONF. DR. ADRIAN GOLDIŞ**, CLINIQUE DE GASTROENTÉROLOGIE  
ET DE HÉPATOLOGIE

**En collaboration avec:**

**PROF. DR. ALINA POPESCU**, CLINIQUE DE GASTROENTÉROLOGIE  
ET DE HÉPATOLOGIE

**PROF. DR. ROXANA ŞIRLI**, CLINIQUE DE GASTROENTÉROLOGIE ET  
DE HÉPATOLOGIE

**Editura „Victor Babeş”  
Timișoara, 2019**



**Editura „Victor Babeș”**

Piața Eftimie Murgu 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./ Fax 0256 495 210

e-mail: *evb@umft.ro*

**www.umft.ro/editura**

**Director general: Prof. univ. dr. Dan V. Poenaru**

**Director: Prof. univ. dr. Andrei Motoc**

**Colecția: MANUALE**

**Referent științific: Prof. univ. dr. Mirela Tomescu**

**Indicativ CNCSIS: 324**

© 2019 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.

Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

**ISBN 978-606-786-085-6**

# TABLE DES MATIÈRES

<b>A. GASTROENTÉROLOGIE.....</b>	<b>6</b>
1. LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN.....	6
2. LES TROUBLES MOTEURS ŒSOPHAGIENS .....	14
3. LE NÉOPLASME ŒSOPHAGIEN .....	17
4. LES GASTRITES .....	19
5. L'ULCÈRE GASTRIQUE ET DUODÉNAL .....	23
6. LA DYSPEPSIE FONCTIONNELLE .....	34
7. LE CANCER GASTRIQUE.....	37
8. LES MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES .....	44
9. LE CANCER COLORECTAL .....	59
10. LE CÔLON IRRITABLE .....	67
11. LA MALADIE COELIAQUE.....	71
12. LE DÉFICIT DE DISACCHARIDASES .....	76
13. LE SYNDROME DE MALABSORPTION (SM) .....	81
14. PANCRÉATITE AIGUË (PA) .....	91
15. LA PANCRÉATITE CHRONIQUE .....	97
16. LA LITHIASE BILIAIRE .....	105
<b>B. HÉPATOLOGIE.....</b>	<b>109</b>
1. LES HÉPATITES CHRONIQUES .....	109
2. L'HEPATITE AUTO-IMMUNE.....	129
3. LA STÉATOHÉPATITE NON-ALCOOLIQUE.....	133
4. LE FOIE ALCOOLIQUE .....	137
5. LA CIRRHOSE HÉPATIQUE .....	143
6. LES ATTEINTES HÉPATIQUES PAR MÉCANISME IMMUNOLOGIQUE.....	169
7. LES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES DU FOIE .....	175
8. LE TRANSPLANT HÉPATIQUE .....	181
 BIBLIOGRAPHIE SELECTIVE.....	 193

# A. GASTROENTÉROLOGIE

## 1. LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

### **Définition.**

**La maladie de reflux gastro-œsophagien (MRGO)** comprend la totalité des symptômes produits par le reflux du contenu gastrique dans l'œsophage.

**Le reflux gastro-œsophagien (RGO)** représente le phénomène de passage du contenu gastrique dans l'œsophage, phénomène physiologique, qui devient pathologique (OR) lorsque les mécanismes anti-reflux sont dépassés.

### **L'œsophagite de reflux (OR)**

Les lésions œsophagiennes induites par le RGO ne sont pas rencontrées dans tous les cas de RGO pathologique. La MRGO est une entité clinique relativement fréquente dans la pratique clinique et a un tableau symptomatique souvent polymorphe.

**La prévalence** de l'OR est de ~ 4% chez la population générale, augmentant avec l'âge. La tendance actuelle est d'augmentation de celle-ci.

**Etiopathogénie** On décrit deux grandes causes qui déterminent l'inefficience du mécanisme anti-reflux:

### **A. Causes d'ordre physiologique**

1. Baisse de la pression du sphincter œsophagien inférieur (SOI). Dans des conditions normales, la pression du SOI est de 20-25 mmHg et ne disparaît qu'au moment de la déglutition. Le RGO apparaît soit quand le SOI se relâche transitoirement hors la déglutition, soit lorsque la pression basale du SOI baisse sous 6mmHg, permettant le passage du contenu gastrique dans l'œsophage.

La pression du SOI peut être réduite par des facteurs médicamenteux (anticholinergiques, aminophylline, nitrites, benzodiazépines, bloquants des canaux de calcium), alimentaires (le chocolat, les graisses, l'oignon, les citriques, le jus de tomates, les produits mentholés), le café (par les

dérivés xanthiques), la cigarette, l'alcool (qui déterminent l'augmentation de la sécrétion gastrique acide),

2. La baisse de la motilité gastrique avec le retard du vidage gastrique

3. L'affectation de la clearance œsophagienne par le contenu gastrique acide reflué. Cette clearance, de même que la salive avalée, ont le rôle de tamponner l'acide reflué.

## **B. Causes d'ordre mécanique**

1. La hernie hiatale. Produit une baisse du tonus du SOI qui favorise le reflux.

2. La croissance de la pression intra-abdominale. Mène à l'élargissement du hiatus diaphragmatique, expliquant la parution du RGO chez les femmes enceintes, chez les obèses, chez les patients avec des tumeurs abdominales ou avec ascite.

3. L'élargissement de l'angle His. Cet angle entre l'œsophage et l'estomac est d'habitude très aigu, ayant le rôle d'une soupape à l'entrée de l'estomac. Chez les obèses il s'élargit et perd son rôle physiologique.

4. Le relâchement de la pince diaphragmatique. Cette pince est formée par le diaphragme crural, étant le canal musculaire par lequel l'œsophage passe du thorax dans l'abdomen. Le relâchement se produit lorsque la pression intra-abdominale ou le volume de la cavité thoracique augmentent (emphysème).

5. La sclérodermie. Les troubles motrices œsophagiens sont dus aux processus de fibrose et d'atrophie de la musculature lisse, l'ainsi dit « œsophage de verre ». Le développement et la sévérité de l'œsophagite de reflux sont conditionnés par la présence de trois conditions:

- la croissance de la fréquence du reflux;
- la croissance de la durée du reflux;
- l'effet agressif du contenu gastrique sur la muqueuse œsophagienne.

**Le tableau clinique** est relativement typique, se traduisant par *régurgitations acides* ou par *pyrosis*, à caractère continu ou discontinu. Les symptômes peuvent être seulement occasionnels, mais parfois quasi-permanents.

La *douleur rétro-sternale* ou la *dysphagie* sont assez rares. La présence de ces deux derniers symptômes doit nous faire penser éventuellement à une pathologie plus sévère. Plus rarement, dans les formes atypiques, les symptômes peuvent mimer une pathologie cardiaque à douleur de type angineux ou le déclenchement de crises asthmatiques.

*Le pyrosis* est la sensation de brûlure rétro-sternale qui monte vers la gorge. Il est accentué par des manœuvres qui font augmenter la pression intra-abdominale (se pencher en avant, soulever des poids, se coucher après le repas), étant accompagné parfois par des *réurgitations acides*. Si l'incompétence du SOI est majeure, on peut régurgiter des aliments aussi.

La *douleur rétro-sternale* met souvent des problèmes de diagnostic différentiel avec la pathologie cardiaque. Elle peut apparaître isolément, sans accompagner le pyrosis.

*L'odynophagie*, (la déglutition douloureuse) apparaît dans le cas de la contraction spastique du SOI.

*La dysphagie* - la déglutition difficile et *les symptômes respiratoires* (suffocation, dyspnée nocturne, crises d'asthme) ou *ORL* (laryngite, paresthésies pharyngiennes, dysphonie) sont dus à la régurgitation du contenu d'acide reflué et à l'aspiration.

## **Explorations paracliniques**

Les investigations nécessaires pour l'évaluation du reflux gastro-œsophagien comprendront: l'œsogastroskopie, la ph-métrie et la manométrie œsophagienne. Quels de ces tests faire et quand ? Dans l'essai de ne pas être trop invasifs, mais désirant ne pas manquer des lésions graves, il est assez difficile de décider sur les moyens de diagnostic.

### ***L'endoscopie digestive supérieure.***

En présence de symptômes œsophagiens fâcheux, persistants (mais surtout lorsqu'il y a la douleur ou la dysphagie), on effectuera l'œsogastroskopie. Elle révélera les éventuelles lésions œsophagiennes (l'œsophagite, la sténose) ou les exclura. Elle mettra en évidence à la fois une lésion gastroduodénale associée ou même causatrice de symptômes.

La présence d'une hernie hiatale peut être mise en évidence. C'est toujours par l'endoscopie qu'une lésion découverte peut être biopsiée (la mise en évidence d'un épithélium Barrett).

La conséquence la plus typique du reflux gastro-œsophagien est l'œsophagite de reflux qui représente une lésion (ou dénudement) de la muqueuse œsophagienne, sous l'effet du reflux acide ou alcalin.

On apprécie la sévérité des lésions endoscopiques par la *classification Los Angeles*. Conformément à cette classification l'œsophagite peut avoir plusieurs degrés (A-D):

- A) Une ou plusieurs zones de perte de substance plus petites de 5 mm.
- B) Au moins une perte de substance plus grande de 5 mm, mais non-confluente.

- C) Au moins une perte de substance étendue entre 3 ou 4 plis de muqueuse, mais non-circonférentielle
- D) Perte de substance circonférentielle

**La Ph-métrie œsophagienne** – mesurément du Ph œsophagien pendant 24 heures (d’habitude ambulatoire) est très utile pour découvrir la durée du reflux, le temps passé par l’œsophage inférieur à un pH sous 4 (acide). Elle est utile aussi pour la corrélation entre les symptômes cliniques et le pH acide, ou bien elle fait la corrélation des symptômes atypiques (douleurs pré-sternales, crises asthmatiques) au reflux. Les impédiments sont liés au prix de l’appareil et à son accessibilité assez réduite.

**La manométrie œsophagienne** - couplée d’habitude avec la pH-métrie œsophagienne, permet de déceler les troubles moteurs œsophagiens et éventuellement de les coupler avec les symptômes cliniques.

**Le transit baryté** - C’est une méthode plus ancienne (avec une utilité discutable dans cette affection). Peut mettre en évidence les troubles moteurs œsophagiens (l’achalasia, le spasme diffus œsophagien), une éventuelle sténose œsophagienne, une hernie hiatale (en position Trendelenburg). La mise en évidence des lésions d’œsophagite n’est pas possible, donc l’examen a une valeur très limitée.

## **Diagnostic**

### ***Diagnostic positif***

Le diagnostic de la maladie est clinique, mais il doit être confirmé para-cliniquement. Nous avons deux situations différentes: la différenciation entre le reflux gastro-œsophagien comme générateur d’inconfort et l’œsophagite de reflux comme conséquence du reflux. Chez la majorité des patients qui ont un reflux œsophagien occasionnel, les explorations ne montreront pas de lésions. En cas de reflux persistant (permanent), les lésions morphologiques œsophagiennes existeront.

### ***Diagnostic différentiel***

#### **A. Avec les maladies digestives:**

-l’ulcère gastroduodéal a comme symptôme typique la douleur épigastrique; la présence du pyrosis indique la concomitance d’un reflux acide;

-la différenciation entre le reflux acide et celui alcalin (surtout post-cholécystectomie), lorsqu'apparaît le goût amer matinal ou quasi-permanent.

-le diverticule œsophagien, l'achalasie, l'ulcère œsophagien, le cancer œsophagien.

Devant tout dysphagie, surtout chez le patient âgé (mais ce n'est pas obligatoire), ou d'une odynophagie (douleur intense lorsqu'on avale), il faut penser à un éventuel néoplasme œsophagien et effectuer une endoscopie diagnostique obligatoire (attention: le transit baryté peut mener à des erreurs de diagnostic).

## **B. Avec des maladies non-digestives:**

- la douleur rétro-sternale ou thoracique sera différenciée d'une douleur cardiaque (l'EKG ou l'épreuve d'effort sont nécessaires; en cas de doute, la coronarographie est utile)

-la crise d'asthme bronchique peut être déclenchée parfois par le reflux acide, c'est pour ça qu'il est utile pour la thérapie de corréliser les crises avec la pH-métrie; le problème est souvent important chez l'enfant.

## **Évolution, complications**

*L'évolution* est de longue durée avec des périodes bonnes et moins bonnes, qui tiennent généralement à l'alimentation, au style de vie.

*Les complications* qui apparaissent dans la maladie de reflux sont *l'œsophagite de reflux*, de divers degrés, allant jusqu'à *l'ulcère œsophagien* et *la sténose œsophagienne* (situations assez rares en Roumanie, où prédomine l'œsophagite de degré A et B dans la classification Los Angeles).

*L'épithélium Barrett* (l'endobrachyœsophage) est une métaplasie épithéliale cylindrique de la muqueuse malpighienne normale, comme conséquence de la guérison de la maladie de reflux, après l'exposition à l'acide et représente une condition pré-maligne pour le cancer œsophagien. Du point de vue endoscopique, la muqueuse Barrett métaplasique apparaît rouge, à la différence de la muqueuse rose – œsophagienne. Du point de vue topographique, elle peut être circulaire, sous forme de langues ou d'îles.

On décrit deux formes de l'œsophage Barrett

a) long – il est présent à plus de 3 cm au-dessus de la jonction œsogastrique;

b) court – il est situé dans les 2-3 premiers cm au-dessus de la jonction œsogastrique. Le diagnostic de certitude est histopathologique – métaplasie de type intestinal.

À partir de 2004 il y a une nouvelle classification de l'épithélium Barrett – **la classification Prague**. Dans cette classification il y a deux paramètres: le Barrett **circonférentiel** (la distance de SEI à l'endroit où les changements endoscopiques sont circonférentiels) et le Barrett **maximal** (l'extension maximale des modifications endoscopiques) - **c** et **m**, les deux en centimètres.

Le problème essentiel de l'œsophage Barrett est le risque accru de malignisation, de 30-125 fois plus grand que chez le reste de la population; en moyenne, un de 125 sujets avec un œsophage Barrett se cancérisent annuellement.

La conduite thérapeutique en vue du dépistage précoce de la malignisation de l'œsophage Barrett se fait en fonction de l'aspect histologique:

- métaplasie de type intestinal, sans dysplasie – traitement médical avec surveillance endoscopique et biopsie chaque 2 ans;

- dysplasie de bas degré – traitement médical et surveillance annuelle avec des biopsies;

- dysplasie de degré élevé – traitement chirurgical ou endoscopie (mucosectomie endoscopique ou destruction par radio-ablation).

*L'hémorragie digestive haute* (l'hématémèse et/ou le méléna) est une complication rare. D'habitude elle apparaît sous forme de méléna, car les hémorragies sont légères ou modérées, produites par l'ulcère ou l'œsophagite sévère.

## **Traitement**

### **A. Hygiéno-diététique**

Une grande partie des cas se résout par des mesures diététiques soutenues. Ces mesures seraient:

- restrictions de diète: éviter les repas volumineux, éviter les aliments qui font baisser la pression SOI: café, chocolat, sodas, produits mentholés, graisses, alcool ou les aliments qui font augmenter la sécrétion acide: jus d'oranges, sodas, vin blanc, aliments acides;

- éviter de fumer: On croit que fumer fait augmenter la sécrétion acide et fait baisser la pression SOI;

- éviter de se coucher l'estomac plein et de se pencher immédiatement après le repas;

- on conseillera aux personnes obèses de maigrir (la presse abdominale);
- éviter les médicaments qui font baisser la pression SOI: la nifédipine, les nitrates, l'euphylline ou la caféine.

## **B. Médicamenteux.**

Il y a deux types de médicaments:

1. **Anti-sécrétoire.** Ce traitement fait baisser la sécrétion acide.

- *Les bloquants de la pompe de protons* (inhibiteurs de la pompe de protons – IPP) - ce sont les anti-sécrétoires les plus puissants. Aujourd'hui on connaît plusieurs bloquants de pompe de protons: oméprazole (Losec, Omeran, Ultop, Antra, Omez) 2x20 mg/jour, pantoprazole (Controloc) 40 mg/jour, lansoprazole (Lanzop, Lanzap) 30 mg/jour, rabéprazole 20 mg/jour. L'ésoméprazole (Nexium, Emanera - 40 mg/jour représente la deuxième génération d'IPP.

En cas d'*œsophagite de reflux*, la durée du traitement est de 4-8 semaines (en fonction de la sévérité de l'œsophagite). La thérapie anti-sécrétoire peut être utilisée si besoin (sur demande), en cas de *reflux acide intermittent, dans la maladie de reflux sans œsophagite* (ou sans endoscopie préalable).

2. **Pro-kinésique**

Le classique Métoproclamide, administré 3x10 mg/jour, 30 minutes avant le repas. L'effet est de croissance du tonus du SOI; de même il fait augmenter la clearance œsophagienne et la vitesse de vidage gastrique.

Le Dompéridone (Motilium) a de l'effet sur le SOI et sur la kinésique gastrique. Il ne donne pas de phénomènes extrapyramidaux. Ce pro-kinésique est préférable au Métoproclamide, ayant des effets adverses réduits.

3. **Antiacides.**

La médication à effet neutralisant direct: Maalox, Novalox, Rennie, Dicarboalm, Gaviscon, qui contiennent des sels de magnésium et d'aluminium; les malades les consomment en cas de symptômes, que ceux-ci font disparaître immédiatement. Ils ont seulement un effet symptomatique, momentané, sans guérir les lésions d'œsophagite.

La stratégie du traitement est de commencer, en général, en cas de reflux acide, par une médication anti-sécrétoire, de préférence par les IPP. En cas d'insuccès, on ajoute un pro-kinésique (Dompéridone). Si les malades accusent un reflux biliaire, la thérapie sera pro-kinésique.

### **C. Endoscopique**

*Les sténoses œsophagiennes.* Le traitement d'élection des sténoses peptiques est endoscopique, par dilatation avec des sondes Savary ou avec de ballonnets de pression.

*L'hémorragie digestive haute.* Les formes sévères bénéficient d'hémostase endoscopique par l'injection d'adrénaline, photo-coagulation avec Argon Beamer ou application d'hémoclips.

*L'œsophage Barrett.* Les plages d'épithélium cylindrique avec de divers degrés de dysplasie peuvent être détruites par ablation par radiofréquence (RFA), photothérapie dynamique ou mucosectomie endoscopique.

*La fondoplication endoscopique* - c'est une nouvelle méthode, non-invasive, qui consiste dans la création d'un angle His aigu, par la plicaturation endoscopique de la face gastrique du SOI. À présent il y a plusieurs types de dispositifs endoscopiques pour la fondoplication endoscopique.

### **D. Chirurgical**

Les rares cas d'œsophagite sévère qui ne répondent pas aux médicaments peuvent avoir une indication opératoire (Exceptionnellement rare chez nous). Cela consiste dans la fondoplicaturation Nissen (on fait un manchon gastrique autour de l'œsophage distal), qui, à présent, peut être réalisé aussi de manière laparoscopique.

## 2. LES TROUBLES MOTEURS ŒSOPHAGIENS

Les troubles de motilité œsophagiens sont des affections assez rares, parfois difficiles à diagnostiquer. Nous présenterons deux entités plus importantes: l'achalasie et le spasme diffus œsophagien.

### L'ACHALASIE

#### Définition

Les éléments principaux sont l'hypertonie du SOI, l'absence du relâchement du SOI à la déglutition et l'absence des ondes péristaltiques dans les 2 tiers œsophagiens inférieurs. Pratiquement le relâchement du SOI ne se produit pas pendant la déglutition.

#### Etiopathogénie

L'étiopathogénèse est insuffisamment connue; on incrimine des facteurs génétiques (predisposition), des facteurs de milieu (virus neurotrope), le rôle de l'émotion et du stress dans le déclenchement.

Les études autoptiques ont mis en évidence une affectation du contrôle nerveux de la motilité, de même que de la musculature œsophagienne.

L'hypothèse de l'implication d'un virus qui secrète une neurotoxine qui affecte le vague est soutenue par l'existence de l'achalasie secondaire dans la maladie de Chagas (infestation avec *Tripanosoma Cruzi*), quand le parasite produit des lésions neurotoxiques qui déterminent l'apparition du méga-œsophage.

#### Tableau clinique

Le tableau clinique est dominé par *la dysphagie* ou éventuellement *l'odynophagie* (douleur pendant la déglutition). *La dysphagie* est dans la plupart des cas *paradoxe*, avec des difficultés pendant la déglutition d'aliments liquides, mais avec une bonne tolérance des aliments solides.

Le hoquet peut apparaître tardivement, par la dilatation œsophagienne importante.

*La régurgitation d'aliments* et de salive est assez fréquente, apparaissant après plusieurs heures post-alimentairement, mais, avec le temps, par la dilatation de l'œsophage, elle diminue.

Pendant la nuit, la régurgitation peut déclencher *la toux et la dyspnée*. Dans les phases finales, le patient prend une position typique (la

position Valsava), par laquelle il fait accroître la pression intra-thoracique et facilite le passage du bol alimentaire dans l'estomac.

### **Diagnostic**

Le diagnostic suspecté cliniquement sera confirmé par l'endoscopie, la radiologie et la manométrie.

*L'endoscopie* montrera un œsophage très dilaté, avec des restes alimentaires et de la salive abondante, mais, en général, sans lésions de la muqueuse. La pression avec l'endoscope permettra le passage relativement facile dans l'estomac (différenciant l'affection d'une sténose organique). L'élément endoscopique le plus important est l'établissement de l'absence du néoplasie.

*L'examen baryté œsophagien* est utile et de valeur, montrant un œsophage très dilaté, qui dans la portion inférieure se rétrécit symétriquement, ayant un « aspect de radis ». Le suivi de la déglutition relève l'absence des ondes péristaltiques œsophagiennes, de même que l'absence de relâchement œsophagien sphinctérien (ouverture seulement sous le poids de la colonne de baryum).

*La manométrie* est utile surtout pour les cas moins avancés ou atypiques. On constatera l'absence des ondes péristaltiques dans l'œsophage inférieur, l'absence du relâchement du SOI pendant la déglutition et l'hypertonie du SOI au repos.

*Le diagnostic différentiel* doit être fait premièrement avec le néoplasme œsophagien, la sténose œsophagienne organique, le spasme œsophagien diffus, l'œsophage hyper-péristaltique (en « marteau pour casser des noix » - nutcracker œsophages), l'œsophage de l'achalasia, la sténose œsophagienne post-caustique.

### **Traitement**

Le traitement est souvent difficile et consiste en trois alternatives thérapeutiques:

A) *Médicaments* qui font baisser la pression dans le SOI, comme: les nitrates et les nitrites, les bloquants de calcium (la nifédipine, le diltiazème et le vérapamile). On administre un ou deux de ces préparations, qui dans les phases initiales peuvent être efficaces.

B) *Endoscopique*. Consiste dans des techniques de dilatation du SOI, avec un ballonnet gonflable, sous contrôle fluoroscopique. Une autre alternative endoscopique est l'injection par l'endoscope, au niveau du SOI, d'anatoxine botulinique inactivé (qui réalise une paralysie musculaire

sphinctérienne temporaire) avec la préparation BoTox. L'effet est de quelques mois, après quoi on peut répéter l'injection.

Une autre technique de traitement mise au point par les endoscopistes japonais, qui se situe à la limite entre endoscopie interventionnelle et chirurgie, est la POEM (myotomie endoscopique per orale) récemment introduite en Roumanie. Cette technique consiste à couper les fibres musculaires œsophagiennes de l'œsophage inférieur, cardiales et sous-cardiales de 2-3 cm, grâce à l'utilisation de couteaux spéciaux (Hook knife, IT knife, triangle knife), le défaut muqueux étant ensuite recouvert de clips en métal.

C) *Chirurgical*. La chirurgie est utilisée lorsque d'autres techniques n'ont pas eu d'effet et consiste dans la cardiomyotomie du SOI (la section longitudinale des fibres circulaires) Heller. Cela prédispose ensuite au reflux gastro-œsophagien.

## **LE SPASME DIFFUS ŒSOPHAGIEN et L'ŒSOPHAGE HYPERPÉRISTALTIQUE « NUTCRACKER ESOPHAGUS »)**

Se manifeste cliniquement par dysphagie et douleur rétro-sternale. Le diagnostic se fait par radiologie et manométrie.

Le traitement consiste dans l'administration de nitrates, nitrites, anticholinergiques et moins de bloquants de calcium. La thérapie sédatrice peut être utile. Dans l'absence de la réponse au traitement, on peut utiliser la dilatation œsophagienne avec ballonnet ou avec des bougies (bougienage).

### 3. LE NÉOPLASME ŒSOPHAGIEN

Le néoplasme œsophagien représente approximatif 15% des cancers digestifs. Histologiquement, la majorité sont des carcinomes épidermoïdes. On le rencontre plus fréquemment chez les hommes (rapport hommes/femmes = 3/1), l'âge moyen d'apparition étant de 60-65 ans.

Parmi **les facteurs favorisants** certains nous énumérons:

- tabagisme
- la consommation d'alcool
- les facteurs alimentaires: le déficit protéique, l'apport réduit de vitamines A, B et C, l'excès de nitrosamines, les carences de zinc et de molybdène
- d'autres conditions: la consommation de liquides excessivement brûlants (thé), l'exposition aux radiations ionisantes, les agents infectieux (Papillomavirus), les facteurs génétiques.

Il y aussi une série d'**états pathologiques qui prédisposent** à l'apparition du cancer œsophagien:

- l'œsophage Barrett
- des cancers de la sphère ORL
- le méga-œsophage
- les diverticules œsophagiens
- les sténoses post-caustiques
- les sténoses peptiques

**Morphopathologie** - on décrit plusieurs aspects:

- la localisation la plus fréquente est dans le 1/3 inférieur (plus de 50%) et seulement 20 % dans le 1/3 supérieur;
- macroscopiquement, la forme la plus fréquente est ulcéro-végétante;
- microscopiquement – 90% des cas présentent le carcinome épidermoïde.

D'autres formes plus rares sont: l'adénocarcinome, ou très rarement le sarcome, le lymphome, le mélanome.

#### **Tableau clinique**

On décrit une série de symptômes, malheureusement présents dans des phases d'habitude dépassées du point de vue chirurgical: la dysphagie,

les régurgitations, les douleurs thoraciques, la baisse pondérale, la dysphonie.

**Le diagnostic** se fait en principal par endoscopique, avec la possibilité de prélèvement de biopsies. On peut utiliser la radiologie (le transit baryté), utile en cas de sténoses œsophagiennes non-dépassées endoscopiquement.

L'éco-endoscopie (EUS) est nécessaire et utile pour la stadification préopératoire), de même que la tomographie computerisée (TC).

**L'évolution** du cancer œsophagien est rapide, avec un pronostic réservé et une survie sur 5 ans de seulement 5%.

**Les complications** qui peuvent apparaître aggravent le pronostic de la maladie: la pneumonie d'aspiration, les fistules œso-bronchiques, les perforations, les hémorragies, la dénutrition sévère.

**Le traitement** a plusieurs possibilités:

1. *Chirurgical* – c'est le traitement d'élection; on pratique l'œsophagectomie à minimum 5 cm au-dessus du pôle supérieur de la lésion.
2. *La radiothérapie* – est une méthode palliative.
3. *La chimiothérapie* – peut se faire avec Bléomicine, Cisplatine, 5-fluorouracile. La radiothérapie de même que la chimiothérapie peuvent mener parfois à des rémissions tumorales spectaculaires.

4. *Traitement endoscopique:*

- la résection muqueuse endoscopique, la *mucosectomie*, s'adresse aux cancers œsophagiens en phase initiale. Cela se fait à l'aide d'une anse de polypectomie après l'injection de sérum physiologique et d'adrénaline dans la sous-muqueuse, afin d'élever la muqueuse pour une meilleure résection de la tumeur.

*La mise en place d'une prothèse endoscopique* est une méthode de palliation, pour la croissance de la qualité du vie et le traitement de la dysphagie (dans les cas avancés). On utilise actuellement des prothèses expansibles couvertes (pour éviter l'invasion tumorale), réalisée en métaux avec « mémoire ».

*La dilatation endoscopique* de la tumeur est nécessaire souvent avant l'application de la prothèse. Après l'application de la prothèse (qui fait disparaître la dysphagie et le patient peut s'alimenter), suit un traitement chimique et radio-thérapeutique.

## 4. LES GASTRITES

### Définition

*Les gastrites* sont des affections gastriques aiguës ou chroniques, caractérisées par des lésions de type inflammatoire, provoquées par divers facteurs étiologiques et pathogéniques, pouvant être asymptomatiques ou avec une expression clinique non-spécifique.

*Les gastropathies* constituent un groupe de lésions de la muqueuse gastrique, à prédominance épithéliale et/ou vasculaire (de stase ou ischémiques), mais avec une composante inflammatoire absente ou minimale, à la différence des gastrites.

### Classification

La classification des gastrites se fait selon plusieurs critères:

#### 1. Clinico-évolutifs

A. **Aiguës.** Évoluent vers la guérison ou vers la chronicisation. La majorité s'autolimitent et guérissent spontanément.

B. **Chroniques.** Ce sont des inflammations de longue durée, pouvant guérir sous traitement ou évoluant, quel que soit le traitement.

#### 2. Endoscopiques

A. **Formes endoscopiques de gastrites:**

- Erythémateuse exsudative
- Macule érosive
- Papule érosive
- Atrophique
- Hypertrophique
- Hémorragique

B. **Classification selon l'étendue**

- Antrale – type B – produite par l'infection avec *Helicobacter Pylori* (HP)

- Fondique – type A – auto-immune (pouvant générer l'anémie Biermer)

- Pangastrite

#### 3. Histologiques

A. **La gastrite aiguë** - se caractérise par la présence de nombreuses neutrophiles localisées intra-épithélial, dans la lamina propria ou agrégées dans les lumens glandulaires (abcès cryptiques).

B. **La gastrite chronique** - se définit par la présence de lymphocytes immunocompétentes et de plasmocytes. Elle évolue en quelques décades vers la gastrite atrophique. Les degrés d'activité dépendent de la présence des neutrophiles et du degré de l'infiltration en profondeur. L'activité légère se caractérise par la présence de neutrophiles seulement dans la lamina propria. Dans l'activité modérée, les neutrophiles sont dans les fovoles gastriques, et leur densité est très grande. Le degré d'activité est sévère lorsque les neutrophiles sont présentes intra-épithélial. La gastrite chronique est inactive lorsque les neutrophiles manquent.

C. **La gastrite atrophique** - représente le dernier stade de l'évolution de la gastrite chronique et se caractérise par la disparition des glandes oxyntiques, avec la distorsion du réseau de réticuline. L'infiltré inflammatoire envahit toute l'épaisseur de la paroi. L'examen histopathologique doit mentionner la présence ou l'absence de la métaplasie intestinale.

La classification la plus synthétique des gastrites est le « Système Sydney » qui se veut une classification exhaustive des gastrites. Le système comprend une section endoscopique, à trois sous-divisions: la topographie, le type des lésions et la catégorie endoscopique de gastrite et une section histologique, qui inclut, à son tour, l'étiologie, la topographie et les formes de gastrite.

Quoiqu'il ne contienne pas les données cliniques et l'enquête des facteurs de risque, le « Système Sydney » permet l'élaboration d'un diagnostic plus compréhensif, par l'analyse des données endoscopiques, histologiques et étiologiques.

Le grading des lésions histologiques des gastrites, selon le système Sydney, se réfère aux 6 caractéristiques histologiques suivantes, pour chacune existant la gradation léger, modéré, sévère:

- l'inflammation aiguë – neutrophiles
- l'inflammation chronique – lymphoplasmocytes
- l'activité – infiltré polymorphonucléaire
- l'atrophie – la perte des glandes spécialisées
- la métaplasie intestinale
- Helicobacter Pylori présent ou absent

**4. Étiologiques:** La classification des gastrites se fait selon les étiologies suivantes

**A. Infectieuse:**

- *Bactéries:* **Helicobacter Pylori** (majoritaire), Helicobacter Heilmannii, Streptocoque alpha-hémolytique, Staphylocoque etc.

- *Virus:* Citomégalo-virus, Herpès-virus

- *Fongi:* Candida

- *Parasites:* Strongiloides, Toxoplasma

**B. Auto-immune:** La gastrite atrophique avec anémie Biermer.

**C. Médicamenteuse:** AINS (anti-inflammatoires non-stéroïdiens).

**D. Spécifique:** La maladie Crohn, la gastrite éosinophylique, la gastrite lymphocitaire

## **LA GASTRITE CHRONIQUE HELICOBACTER PYLORI POSITIVE**

C'est la gastrite de type B, définie par l'inflammation de la muqueuse gastrique, à prédominance antrale, induite par Helicobacter pylori (HP). La gastrite antrale s'associe à HP en 70% jusqu'à 95% des cas.

H. Pylori est une bactérie gram négative spiralée, localisée dans l'estomac sous la strate de mucus.

**Le mécanisme pathogénique** de production des lésions gastriques est lié aux particularités de la bactérie et à l'équipement enzymatique, ayant comme effet final une réponse immune de l'hôte (local et systémique), envers les différentes structures protéiques de la bactérie. Les anticorps contre les protéines sécrétées par HP à rôle de protection semblent être impliqués dans la pathogenèse de la gastrite.

L'aspect **macroscopique** est celui de congestion diffuse ou pétéchiale, à prédominance antrale avec des érosions aiguës ou chroniques. Chez 25% des cas apparaît une gastrite nodulaire.

**Microscopiquement** on observe un infiltré avec des polymorphonucléaires, l'affectation des cryptes gastriques, l'apparition d'agrégés avec des follicules lymphoïdes et la réduction du mucus des cellules épithéliales.

Du point de vue **évolutif**, on décrit une gastrite chronique **active** (avec un infiltré riche en polymorphonucléaires) et une gastrite chronique **inactive** (les mononucléaires prédominent).

**La symptomatologie clinique** est non-spécifique et se superpose à celle de la dyspepsie non-ulcéreuse. Peuvent apparaître des épigastralgies, des nausées, des vomissements. Ces symptômes ne disparaissent qu'après le traitement d'éradication.

**Le diagnostic** de la gastrite de type B se fait par endoscopie, avec la mise en évidence des modifications antrales et, à la fois, avec l'effectuation d'une biopsie, et par la mise en évidence, par différentes techniques, de la bactérie HP.

**L'évolution** de la gastrite peut se faire vers la gastrite chronique atrophique, qui peut évoluer par la suite vers la métaplasie intestinale, la dysplasie et à la fin le cancer gastrique ou le lymphome non-Hodgkinien.

**Le traitement** est celui d'éradication de l'infection avec HP (voir le chapitre sur le traitement de l'ulcère).

## 5. L'ULCÈRE GASTRIQUE ET DUODÉNAL

### **Définition**

L'ulcère gastrique (UG) et l'ulcère duodéal (UD) représentent des interruptions circonscrites, uniques ou multiples de la continuité de la paroi gastrique, accompagnées d'une réaction fibreuse, à partir de la muqueuse et pouvant pénétrer jusqu'à la séreuse.

L'ulcère gastroduodéal représentait jusque récemment une maladie à évolution chronique et cyclique, où le facteur peptique était incriminé. Dans cette pathologie, les dernières années ont beaucoup changé les concepts, transformant l'ulcère d'une maladie où la sécrétion acide était quasi-obligatoire (« No acid, no ulcer »), dans une maladie causée par un agent infectieux (*Helicobacter Pylori*). En littérature l'affection est encore appelée ulcère peptique ou maladie ulcéreuse.

En 1983, Warren et Marshall ont attiré pour la première fois l'attention sur des germes découverts dans l'estomac et possiblement impliqués dans la pathogenèse de l'ulcère gastroduodéal. À cause de leur ressemblance avec le genre *Campylobacter* on les a appelés *Campylobacter Pylori*, et plus tard on les a dénommés *Helicobacter Pylori* (HP). Les études ultérieures ont prouvé l'implication HP dans la pathogenèse de la gastrite chronique, de l'ulcère gastrique et duodéal, du lymphome gastrique MALT et du cancer gastrique. En 2005 Warren et Marshall ont été récompensés par le prix Nobel pour la découverte de le HP et pour la démonstration de son rôle dans la pathologie gastrique.

### **Épidémiologie de l'ulcère peptique**

La prévalence (le nombre total de cas – nouveaux et anciens) clinique est de 5-10% de la population. Mais la prévalence réelle, basée sur des études nécroptiques, est de 20-30% chez les hommes et de 10-20% chez les femmes. La tendance actuelle est de baisse marquée de la prévalence de l'affection, en spécial par l'éradication de le HP.

### **Etiopathogénie de l'ulcère gastroduodéal**

On sait qu'approximativement 10% de la population adulte souffre ou a souffert d'ulcère gastroduodéal. Quelle elle la cause de cette affection très répandue ? C'est l'*Helicobacter Pylori* – ce germe qui affecte plus de 2 milliards d'hommes. L'infection avec ce germe se produit par voie fécal-orale ou peut-être oral-orale, et elle se produit très précocement dans les États faiblement développés (à l'âge de 20 ans,

approximativement 70% des gens sont infectés avec HP) et plus tard dans les États développés (au même âge seulement 15-20% en sont infectés). Le degré général d'infection de la population dépend aussi des conditions de vie (30-40 des adultes des pays développés et plus de 80% de ceux des pays faiblement développés sont positifs). L'infection, une fois acquise, demeure pour tout le reste de la vie, dans l'absence de mesures thérapeutiques spéciales.

L'infection aiguë avec HP se manifeste comme une gastro-duodénite aiguë, qui s'autolimité. Mais il reste une gastrite chronique, qui sera impliqué dans la genèse ulcéreuse. Dans le cas de la gastrite (de l'inflammation) antrale, celle-ci mènera à la croissance de la sécrétion de gastrine et implicitement à l'hyper-sécrétion acide. Comme réponse à l'excès sécréteur acide, qui arrivera dans le duodénum, une métaplasie gastrique se produira dans le duodénum, une étape obligatoire de l'ulcérogenèse duodénale. Dans le cas d'une gastrite du corps gastrique, celle-ci fera baisser la résistance de la muqueuse aux facteurs d'agression, pouvant générer un ulcère gastrique. La prévalence de l'infection avec le HP dans l'ulcère duodéal est de jusqu'à 70-80% (étant considéré que, dans le reste de 20-30%), les ulcères gastroduodénaux sont générés par la consommation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou, éventuellement, plus rarement, par un syndrome Zollinger-Ellison) et d'approximativement 50-70% dans l'ulcère gastrique.

### **La physiopathologie de l'ulcère gastrique et duodéal**

Quoique le rôle de l'infection avec *Helicobacter Pylori* soit dominant, il ne peut pas expliquer en totalité les multiples différences entre les deux types d'ulcère, de même que les ulcères H. *Pylori* négatifs (20-30 % des ulcères duodénaux et 30-50 % des ulcères gastriques). C'est pourquoi on accorde toujours importance à la théorie classique du déséquilibre entre les facteurs agressifs (élevés) et défensifs (bas) sur la muqueuse gastrique et duodénale, tout cela sous l'influence de facteurs de milieu et individuels génétiques. Par la suite nous analyserons ces trois facteurs.

#### **A. Les facteurs d'agression**

Ces facteurs ont un rôle important dans la genèse de l'ulcère peptique. Il y a trois facteurs importants d'agression:

##### *a) L'infection avec Helicobacter Pylori (HP)*

Le HP est un microbe spiralé et flagellé gram négatif. Le mécanisme le plus probable de transmission est fécal-oral, la source d'infection dans

les pays sous-développés étant l'eau. Sa localisation dans l'estomac est à l'interface entre la membrane apicale et la strate de mucus, étant ainsi bien adapté au milieu acide de l'estomac.

Ses facteurs de pathogénicité sont les enzymes et les cytotoxines qu'il secrète:

- L'uréase - qui scinde l'urée avec élimination de l'ammonium, qui crée un pH alcalin),
- La phospholipase et la protéase - qui digèrent le mucus et la muqueuse apicale gastrique et duodénale,
- La cytotoxine vacuolisante.

L'ulcérogénèse induite par le HP se fait par action directe sur la muqueuse gastroduodénale et indirectement par la croissance de la sécrétion chlorhydropeptique. Le mécanisme direct est déterminé par le processus inflammatoire initié par les toxines HP, qui déclenchent une gastrite aiguë, qui se chronicise par la suite. Le HP ne croît pas sur la muqueuse duodénale, mais seulement sur les plages de métaplasie gastrique dans le duodénum; celles-ci apparaissent comme une réaction de défense de la muqueuse duodénale face à la croissance de la sécrétion acide. Le mécanisme indirect de le HP se réalise par la sécrétion d'uréase et la création d'un milieu alcalin autour des cellules sécrétrices de gastrine, étant ainsi stimulée la sécrétion de gastrine et donc l'hypersécrétion acide.

#### *b) L'hypersécrétion cholrhydropeptique*

L'UG de même que l'UD ne peuvent pas apparaître sans sécrétion acide, qui a le plus grand rôle dans le cas de l'UD. Les causes les plus importantes de l'hypersécrétion HCl sont: la croissance du nombre de cellules pariétales HCl sécrétrices par mécanisme génétique ou par hypergastrinémie, l'hypertonie vagale, l'hypersensibilité des cellules pariétales aux stimuli vagues, les troubles de motilité gastrique (accrue dans l'UD, avec bombardement en permanence du duodénum avec de l'acide, et basse dans l'UG, avec stase gastrique). À côté de la croissance de la sécrétion HCl la sécrétion de pepsine, enzyme protéolytique, est accrue.

*c) Les acides biliaires:* ils constituent un autre facteur agressif, ayant un effet ulcérogène, par le mécanisme de détergent sur les lipides des cellules muqueuses.

## **B. Les facteurs de défense**

Sont baissés dans la maladie ulcéreuse, à prédominance dans l'UG. De manière didactique, ils se groupent, selon la topographie, en trois groupes de facteurs:

a) *Pré-épithéliaux*, représentés par:

- le mucus de surface, qui a une fonction de protection de la muqueuse gastrique et duodénale, formant la strate « inébranlable » de mucus visqueux, qui s'oppose à la rétrodiffusion des ions de H et de lubrification de la muqueuse;

- la sécrétion d'ions bi-carboniques (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), qui crée un gradient de pH neutre 7 au niveau de l'épithélium, par rapport à celui acide du lumen gastrique.

b) *Épithéliaux*, représentés par l'intégrité de la membrane apicale de la muqueuse gastroduodénale, qui a une grande résistance, des jonctions intercellulaires étroites et une capacité élevée de régénération.

c) *Post-épithéliaux*, de nature vasculaire, les capillaires ayant un rôle nutritif d'apport d'ions de bicarbonate et de reprise des ions d'H<sup>+</sup>.

## **C. Les facteurs de milieu et individuels**

Les facteurs de milieu considérés ulcérogènes sont:

a) *fumer*: c'est un facteur certain qui intervient par la baisse de la sécrétion alcaline pancréatique et l'annulation des mécanismes inhibiteurs de la sécrétion acide;

b) *les médicaments à potentiel ulcérogène* sont: l'aspirine et l'AINS, qui agissent directement, en pénétrant la membrane apicale de l'épithélium gastrique, délivrant de le H<sup>+</sup>, et indirectement, par l'inhibition de la cyclo-oxygénase et le blocage de la synthèse de la PG (prostaglandine) E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> et I<sub>2</sub>. Les corticostéroïdes en doses plus grandes de 1G d'hydrocortisone/jour peuvent avoir une action ulcérogène, surtout à l'administration orale, par l'affectation du mucus et de la synthèse de prostaglandines;

c) *d'autres facteurs*, souvent incriminés, mais sans preuves statistiques convaincantes, sont: le stress, la consommation chronique d'alcool et divers régimes alimentaires.

Les facteurs individuels sont génétiques; il y a des études claires qui montrent l'agrégation familiale (la croissance de la prévalence chez les jumeaux ou chez les parents de premier degré) et l'existence de marqueurs génétiques (le groupe sanguin O et en spécial le sous-type non-sécréteur d'antigène de groupe sanguin dans la salive).

## **Diagnostic de l'ulcère gastrique et duodéal**

**Le diagnostic clinique** - se base sur la symptomatologie classique avec rythmicité et périodicité. Le caractère de la douleur liée à l'alimentation (« faim douloureuse » dans l'ulcère duodénal), l'apparition des douleurs surtout au printemps et en automne sont des signes typiques, qui peuvent suggérer un ulcère. Mais le dernier temps, les ulcères découverts par endoscopie en absence de symptômes typiques, révélateurs, sont toujours plus fréquents. Toute dyspepsie épigastrique douloureuse doit nous faire penser à un éventuel ulcère. D'autres fois le début peut être dramatique, par une hémorragie digestive haute (hématémèse et/ou méléna) ou une perforation ulcéreuse.

*La douleur* est le symptôme cardinal dans l'ulcère; dans sa description nous mentionnerons plusieurs paramètres: la localisation, la rythmicité (l'apparition de la douleur en fonction d'aliments), la périodicité (l'apparition pendant l'année classiquement au printemps et en automne et la petite périodicité pendant la journée), l'irradiation, la modification des caractères de la douleur.

D'autres symptômes qui peuvent apparaître dans l'ulcère sont: *vomissements, modifications de l'appétit, symptômes dyspeptiques* (éruptions, ballonnements, satiété précoce).

**Le diagnostic paraclinique** se fait par la démonstration de l'ulcère et par la démonstration de la présence de le HP.

### ***L'endoscopie digestive***

Le diagnostic de l'ulcère gastrique et duodénal se fait par endoscopie (gastro-duodéno-scopie). Méthode avec une grande sensibilité diagnostique, l'endoscopie permet l'évaluation correcte de l'ulcère, par sa reconnaissance, par la démonstration de son activité de même que de la présence d'une éventuelle hémorragie arrêtée ou en cours. À la fois, l'endoscopie permet la biopsie dans le cas de l'ulcère gastrique, qui précisera le caractère bénin ou malin de la niche ulcéreuse. L'évaluation de la fermeture (de la guérison) d'un ulcère se fait toujours par l'endoscopie, par la démonstration de la cicatrice.

Le diagnostic endoscopique de l'UG doit établir le critère de bénignité-malignité et prélever des biopsies. La biopsie de l'ulcère gastrique est obligatoire pour établir sa bénignité.

***L'examen radiologique*** de l'ulcère peut être une méthode complémentaire de diagnostic, surtout lorsqu'on soupçonne un trouble

d'évacuation gastrique (sténose pylorique). La méthode radiologique est pourtant vieillie et a été remplacée par l'endoscopie.

Dans le stade actuel de la médecine, il n'est pas permis qu'un ulcère gastrique soit diagnostiqué seulement par le transit baryté, sans confirmation ni biopsie endoscopique. De même, il y a assez d'ulcères superficiels qu'on ne voit pas par la radiologie, et qui peuvent être facilement diagnostiqués par l'endoscopie. L'utilisation éventuelle d'un transit baryté en double contraste (avec insufflation d'air) peut augmenter le rendement du diagnostic, mais sans égaler celui de l'endoscopie.

***Le diagnostic d'infection au Helicobacter Pylori*** - agent causal de la majorité des ulcères gastroduodénaux, c'est un élément diagnostique obligatoire dans la stratégie de l'évaluation de l'ulcère, ayant comme but une attitude thérapeutique ultérieure. La détermination de le HP se fait par des méthodes directes et indirectes:

***Les méthodes directes nécessitent l'endoscopie*** avec le prélèvement de biopsies gastriques, dont le HP est déterminé *histologiquement* (colorations spéciales), par le *test de l'uréase* (qui se base sur la modification de la couleur d'un indicateur de pH en présence de le HP qui produit une grande quantité d'uréase) ou par *culture* (sur des milieux spéciaux en milieu micro-aérophile).

***Les méthodes indirectes ne nécessitent pas l'endoscopie.*** Ils sont:

- *la détermination des anticorps anti HP du sérum* ou même du sang intégral (la méthode de la microgoutte, avec une sensibilité un peu moindre) ou les anticorps anti-HP peuvent être déterminés aussi dans la salive (test facile).

- *les tests respiratoires* (utilisent l'isotope non radioactif carbone 13 ou celui radioactive carbone 14), à l'aide desquels on marque l'urée; la présence de l'uréase HP dans l'estomac défera l'urée, et le CO<sub>2</sub> marqué sera expiré et dosé).

- *la détermination de la bactérie dans les selles (le test de l'antigène HP fécal).*

Les méthodes les plus sensibles de diagnostic indirect de l'infection HP sont représentées par les tests respiratoires (« gold standard », relativement cher) et par la détermination de l'antigène HP (un peu moins cher).

Tous ces tests diagnostiques pour le HP ont une sensibilité de plus de 90%, avec une bonne spécificité, ce qui permet d'établir très correctement l'étiologie HP de l'ulcère en vue d'un traitement antimicrobien. Pour la première évaluation de la présence de le HP, le test

sérologique est suffisant, mais pour la vérification de l'éradication on recommande le test de l'antigène fécal ou le test respiratoire.

### **Diagnostic différentiel**

Sur la base de la symptomatologie clinique, le diagnostic différentiel de l'ulcère gastroduodéal doit être fait avec d'autres souffrances d'étage abdominal supérieur, comme: le néoplasme gastrique, le lymphome gastrique (diagnosticables obligatoirement par endoscopie avec biopsie), la lithiase biliaire (diagnostiquée par échographie), la pancréatite chronique ou la dyspepsie fonctionnelle (« ulcer-like »).

La différenciation endoscopique d'un ulcère gastrique doit être faite avec un néoplasme ulcéré, de sorte que la biopsie de tout ulcère gastrique est obligatoire au diagnostic de même qu'à la vérification de la guérison.

### **Évolution**

Par rapport à il y a 20-30 ans, l'évolution de l'ulcère gastroduodéal est beaucoup améliorée. Avec l'apparition des nouveaux anti-sécréteurs très puissants (les bloquants de la pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP – ase), l'évolution de l'ulcère est le plus souvent favorable, les complications se sont beaucoup réduites, et les cas qui nécessitent une opération sont relativement rares. De plus, l'introduction de la thérapie anti-HP a mené à la diminution au maximum des récurrences ulcéreuses.

### **Complications**

Les complications possibles de la maladie ulcéreuse sont:

- l'hémorragie digestive haute (HDH - manifestée par l'hématémèse et/ou méléna). C'est la complication la plus fréquente (~ 15%).
- la perforation ulcéreuse avec l'apparition de l'abdomen aigu. La pénétration est une perforation couverte dans les organes voisins.
- la sténose pylorique (relativement rare après l'introduction de la thérapie de type moderne).
- la malignisation de l'ulcère (possible éventuellement dans l'ulcère gastrique mais jamais dans celui duodéal). Le risque de malignisation de l'UG est réduit.

### **Pronostic**

Le pronostic de la maladie ulcéreuse s'est beaucoup amélioré pendant les dernières décennies et surtout pendant les deux dernières décennies, lorsque, par une thérapie d'éradication correcte de le HP, le risque de récurrence ulcéreuse diminue sous 10% par an, par rapport à une

récidive de l'ulcère annuelle de plus de 70% en absence de l'éradication de le HP. La mortalité dans la maladie ulcéreuse est élevée surtout chez les patients de plus de 75-80 ans, avec HDS.

### **Traitement de la maladie ulcéreuse**

Par rapport au concept classique de thérapie antiulcéreuse, la dernière décennie a apporté de nombreux changements.

1. Le régime alimentaire de la maladie ulcéreuse, autrefois sévère, est devenu, par l'introduction des anti-sécréteurs puissants, beaucoup plus relâché. Seulement fumer s'est avéré retarder la guérison endoscopique de la lésion ulcéreuse. Le régime alimentaire et l'abolition de la consommation de café ne se sont pas avérés hâter la guérison de l'ulcère. Pourtant, on peut recommander une diète qui évite les aliments acides, piquants ou poivrés.

Chez les patients avec un ulcère actif on interdira la consommation d'aspirine, d'AINS et de corticoïdes.

2. Thérapie médicamenteuse consiste de l'administration de:

A) Anti-sécréteurs

- **les bloquants de récepteurs H2 histaminiques**: ranitidine 300mg/jour, nizatidine (Axid) 300 mg/jour ou famotidine (Quamatel, Famodar) 40 mg/jour. Cette thérapie a été en grande partie remplacée par

- **les bloquants de la pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-ase (IPP)**: oméprazole (Losec, Omeran, Omez, Antra, Ultop) 40 mg/jour, pantoprazole (Controloc) 40 mg/jour, lansoprazole (Lanzul, Lanzap), 30 mg/jour, rabéprazole (Pariet) 20 mg/jour, ésoméprazole (Nexium) 40 mg/jour. Le traitement avec des IPP est effectif, améliorant rapidement les symptômes douloureux. C'est pourquoi les IPP représentent la thérapie d'élection de l'ulcère gastrique.

***La durée de la thérapie anti-sécrétrice sera de 6-8 semaines, qui est la durée de guérison de la lésion ulcérée.***

B) Protecteurs de la muqueuse gastrique. Dans le cas d'un ulcère gastrique on peut associer une thérapie de protection gastrique - avec du sucralfate 4g/jour (en 4 prises)

3. Traitement de l'infection avec *Helicobacter pylori*

Si la thérapie anti-sécrétrice résout le problème de la poussée douloureuse (mais avec des récurrences ulcéreuses fréquentes dans l'intervalle suivante), après l'éradication de le HP, le risque de récurrence

ulcéreuse diminue beaucoup (sous 10% par an). Donc la clé de la maladie ulcéreuse semble être la thérapie d'éradication HP.

### ***Schémas de traitement de l'infection avec Helicobacter Pylori***

Les indications du traitement d'éradication de le HP sont comprises dans le Consensus Européen de Maastricht (1997), revu plusieurs fois, la dernière fois en 2016 (Maastricht V), qui indiquent les catégories de patients qui seront traités (indication ferme ou optionnelle). Ainsi, l'ulcère gastroduodéal actuel ou dans le passé, représente une indication ferme de traitement anti-HP.

Quoiqu'il soit très sensible à beaucoup d'antibiotiques in vitro, l'expérience clinique a prouvé que l'association complexe des médicaments est nécessaire, pour réussir l'éradication de le HP. Les schémas qui contiennent des inhibiteurs de la pompe de protons (ésoméprazole, oméprazole, lansoprazole, pantoprazole), associés avec deux antibiotiques, sont indiqués.

On utilise des schémas triples ou même quadruples (avec une chance d'éradiquer le HP de 80-95%).

#### **a) La triple thérapie** contient:

**OAM** = oméprazole (2x20 mg/jour) + amoxicilline (2x 1000 mg/jour) + métronidazole (3 x 500 mg/jour);

**Ou** l'association

**OAC** = oméprazole + amoxicilline (2000 mg/jour) + clarithromycine (macrolide en dose de 2 x 500 mg/ jour).

#### **b) La thérapie quadruple** est composée du:

Oméprazole (2x 20 mg) + bismuth sous-citrique (De-Nol) (2 x 2 tb/jour) + tétracycline (3x 500 mg/jour) + métronidazole (3 x 500 mg/ jour).

#### **c) thérapie a base des quinolones**, composé de:

IPP (2x40 mg / jour) + lévofloxacine 2x500 mg + d'amoxicilline (2x1000 mg / jour) pendant 10 jours.

En pratique, la succession de ces schémas change, compte tenu de l'émergence d'études montrant l'évolution de la résistance de le HP à divers antibiotiques. À ce stade, il est recommandé de commencer le

traitement par un traitement quadruplé pendant 14 jours (ou éventuellement par un traitement par la triple lévofloxacine).

Il y a des auteurs qui à la découverte d'un ulcère HP positif le traitent seulement 14 jours avec la thérapie anti HP. Les derniers guides européens et américains suggèrent que la durée minimale devrait être de 10 voire 14 jours. Mais en général il est préférable que cette thérapie soit suivie par un traitement d'un mois avec médication anti-sécrétoire (bloquants de la pompe de protons - IPP).

Les schémas thérapeutiques qui contiennent du métronidazole ont une efficacité qui tient à la résistance dans la zone respectivement à cette substance (dans les pays faiblement développés, où le métronidazole a été beaucoup utilisé en thérapie, il y a une grande résistance). En Roumanie le schéma OAC est préférable, mais nous constatons actuellement une augmentation de la résistance à la clarithromycine.

Selon le dernier consensus de Maastricht, dans les zones de résistance augmentée à la clarithromycine et au métronidazole, on peut utiliser en première intention la quadruple thérapie ou le schéma thérapeutique avec lévofloxacine.

Si ces thérapies n'ont pas de succès, on peut passer à la « **thérapie séquentielle** » qui a comme base 10 jours d'IPP + deux antibiotiques, en deux séquences de 5 jours. On considère que 99% des patients traités par un ou plusieurs schémas seront éradiqués d'HP.

La vérification de l'éradication HP peut se faire par l'endoscopie avec biopsie (où on peut mettre en évidence directement le HP) ou plus simplement par des tests indirects (le teste respiratoire est idéal, ou éventuellement la mise en évidence de le HP dans les selles). La vérification de l'éradication de l'infection avec HP se réalise par des tests indirects, après au moins 30 jours depuis la fin de la thérapie antibiotique et respectivement sans IPP (test fécal ou test respiratoire).

**Les indications absolues d'éradication de l'infection avec le H. Pylori** conformément au Consensus Maastricht sont les suivantes:

- Maladie ulcéreuse en poussée ou non, y compris l'ulcère compliqué;
- Le lymphome de type MALT avec un faible degré de malignité;
- La gastrite chronique atrophique;
- Après la résection gastrique pour le cancer gastrique;
- Les parents de premier degré des malades de cancer gastrique;
- Si le patient le désire (après l'avis du médecin curant).

4. Traitement endoscopique. Ce traitement s'adresse à des complications de la maladie ulcéreuse:

***L'hémostase endoscopique*** des ulcères hémorragiques est la méthode d'élection de traitement d'HDH ulcéreuse. Elle peut se faire par: *l'injection d'adrénaline 1/10.000* suivie de *la thermo-coagulation bipolaire* de contact (heater probe), *placement d'hémoclips* ou coagulation avec plasma avec argon (APC). C'est une méthode non invasive, extrêmement efficace et avec peu de complications, qui sauve le patient, dans la majorité des cas, de l'intervention chirurgicale.

L'hémostase par injection d'adrénaline 1/10.000 détermine l'arrêt de l'hémorragie, par l'effet vasoconstricteur et par l'effet mécanique compressif, résulté par l'injection.

L'hémostase par placement d'hémoclips est une méthode par laquelle on place des hémoclips par voie endoscopique, au niveau des vaisseaux visibles et au niveau des saignements artériels et veineux, ayant comme effet l'arrêt spectaculaire d'hémorragies de haut débit.

***La dilatation endoscopique*** des sténoses pyloriques (complication des ulcères duodénaux) peut se faire avec des ballonnets pneumatiques, évitant ainsi une intervention chirurgicale traumatisante.

***La mucosectomie*** des lésions ulcérées gastriques avec dysplasie ou même de cancer gastrique « in situ ». C'est une méthode en pleine expansion, introduite par les endoscopistes japonais, qui permet l'excision en totalité de lésions pré-malignes ou malignes « in situ ». Elle a l'avantage d'éviter une intervention traumatisante chirurgicale, mais nécessite une stadification précise pré-interventionnelle par l'éco-endoscopie.

#### 5. Traitement chirurgical

L'option chirurgicale pour le traitement de l'ulcère a diminué beaucoup, avec l'apparition du traitement médicamenteux actuel. Les indications chirurgicales sont extrêmement sélectives et s'adressent, dans le cas de l'UG, seulement aux formes réfractaires à un traitement correct de plus de deux mois, aux formes pénétrantes, aux hémorragies à risque vital, qui ne peuvent pas être arrêtées endoscopiquement, ou aux ulcères dont la biopsie relève des cellules malignes.

Pour l'UD les indications sont encore plus limitées: hémorragies qui ne peuvent pas être arrêtées endoscopiquement ou sténoses pyloriques, qui ne peuvent pas être dilatées par l'endoscopie.

Bien sûr, la perforation et la pénétration sont des indications absolues d'intervention chirurgicale.

## 6. LA DYSPEPSIE FONCTIONNELLE

### **Définition**

La dyspepsie fonctionnelle représente une souffrance fonctionnelle (sans substrat organique), caractérisée par une symptomatologie localisée dans l'abdomen supérieur et ayant comme manifestations les douleurs épigastriques, la plénitude, le ballonnement ou l'inconfort.

Environ 70-80% des patients qui s'adressent au médecin gastro-entérologue ont une symptomatologie située dans l'abdomen supérieur, mais les explorations modernes ne peuvent pas mettre en évidence la présence de lésions organiques (ulcère gastroduodéal, néoplasme gastrique, lithiase biliaire, pancréatite chronique etc.). Ces malades sont ceux encadrés comme ayant une dyspepsie (inconfort) fonctionnelle (c'est-à-dire sans substrat organique). Le reste de 20-30 % des patients avec symptomatologie abdominale supérieur ont une dyspepsie organique (donc des lésions organiques qui génèrent la souffrance).

### **Etiopathogénie de la dyspepsie fonctionnelle**

En ce qui concerne l'étiopathogénie de la souffrance fonctionnelle dans l'étage abdominal supérieur, il y a de nombreux aspects insuffisamment élucidés. Ainsi, pour les cas avec des symptômes quasi-ulcéreux on peut incriminer le rôle d'*Helicobacter Pylori* ou du statut hyper-sécréteur; chez ceux avec des symptômes de type ballonnement on incrimine un trouble d'évacuation gastrique (dysmotilité) ou même des troubles de perception sensorielle digestive (le patient perçoit comme anormale une quantité habituelle de gaz situé dans le tube digestif).

### **Classification de la dyspepsie fonctionnelle**

Elle se réalise de la sorte d'après le symptôme dominant:

- *dyspepsie fonctionnelle de type ulcéreux (« ulcer-like » dyspepsia)* – dans le tableau clinique prédominant la douleur épigastrique, l'inconfort, souvent la faim douloureuse, mais l'endoscopie digestive supérieure relève l'absence de l'ulcère;

- *dyspepsie fonctionnelle de type dysmotilité (dysmotility dyspepsia)* - le malade se plaint de plénitude épigastrique, de la sensation de « lourdeur » épigastrique, de ballonnement, d'éructions, mais les explorations digestives relèveront l'absence des lésions;

- *dyspepsie fonctionnelle essentielle (essential dyspepsia)* - comprend un mélange de symptômes qui appartiennent aux deux types de dyspepsie antérieurement décrites.

Une autre classification de la dyspepsie fonctionnelle est faite dans:

- *Syndrome de détresse postprandiale* (Postprandial distress syndrome), dans lequel les symptômes apparaissent principalement postprandiaux, comme une gêne. Le principal mécanisme d'apparition serait la dysmotilité gastrique.

- *Syndrome de douleur épigastrique* (Epigastric pain syndrome) avec symptômes de type ulcéreux, dont le mécanisme d'action serait l'hypersensibilité viscérale.

### **Diagnostic**

*Le diagnostic clinique* consiste d'une symptomatologie épigastrique plus ou moins bruyante, mais dans le cas de laquelle manquent la perte pondérale, l'hémorragie digestive ou l'anémie (en présence de ces signes il faut penser à une affection organique). Le type de symptômes qui prédominent permettra l'encadrement dans une des formes de dyspepsie.

*Le diagnostic paraclinique* consiste d'une série d'explorations qui démontreront l'absence des lésions organiques. On commence par une échographie abdominale qui démontrera une vésicule biliaire sans calculs, un pancréas d'aspect normal, un foie sans modifications. L'endoscopie digestive supérieure montrera un œsophage, un estomac et un duodénum normaux. La colonoscopie (ou l'irrigographie) ne relèvera pas de modifications du côlon. Donc le caractère fonctionnel de la dyspepsie sera démontré par l'absence des lésions organiques. Ici il faut dire que l'utilisation de vieux tests (par exemple le transit baryté) ne permet pas un diagnostic de dyspepsie fonctionnelle, parce qu'il y a d'assez nombreux ulcères gastroduodénaux superficiels qui ne peuvent pas être mis en évidence par le baryum passage.

*Le diagnostic différentiel* de la dyspepsie fonctionnelle doit être fait avec toutes les lésions organiques de l'étage abdominal supérieur (l'œsophagite de reflux, la pancréatite aiguë ou chronique, la lithiase biliaire etc.). De même, le diagnostic différentiel doit être fait avec une autre entité fonctionnelle, mais avec une localisation dans l'abdomen inférieur, précisément le côlon irritable (caractérisé par des troubles de transit, ballonnements, sensation de selles incomplètes, inconfort dans l'abdomen inférieur etc.). Il y a des auteurs qui incluent la dyspepsie fonctionnelle et le côlon irritable dans la même entité, « le tube digestif irritable ».

## **Évolution**

L'évolution de la dyspepsie fonctionnelle est favorable, avec des périodes bonnes et moins bonnes, liées en général à l'alimentation, au stress etc.

Le pronostic de cette maladie est favorable.

## **Traitement de la dyspepsie fonctionnelle**

En ce qui concerne le traitement de la dyspepsie fonctionnelle, il s'adresse en général aux symptômes et sera administré à l'apparition de ceux-ci.

*Le traitement de la dyspepsie de type ulcéreux* se fera avec des anti-sécréteurs de la classe des bloquants H2 histaminiques (ranitidine 300 mg/jour, famotidine 20-40 mg/jour), administrés dans les périodes à symptômes ou des bloquants de la pompe de protons (oméprazole 20-40 mg/jour). Il y a des discussions concernant l'utilité de l'éradication de l'infection avec *Helicobacter Pylori* lorsqu'il existe la dyspepsie fonctionnelle de type ulcéreux et que le microbe est découvert par des tests directs ou indirects. Chez environ la moitié des patients chez qui l'*Helicobacter pylori* est éradiqué par la triple thérapie, les symptômes peuvent disparaître ou se réduisent, mais le reste des symptômes demeurent.

*Le traitement de la dyspepsie fonctionnelle de type dysmotilité* (entité très fréquemment rencontrée en pratique) consiste en général de l'administration de pro-kinésiques. Ceux-ci peuvent être les anciens, tels le métopramide (1 tb 30 minutes avant les repas principaux), ou les modernes: le dompéridone (Motilium, 1 tb 30 minutes avant les repas principaux). On préfère le dompéridone, parce qu'il ne donne pas de somnolence ou de manifestations extrapyramidales. On peut administrer aussi des ferments digestifs aux repas (Digestal, Mezymb forte, Festa, Creon etc.) ou des absorbants des gaz intestinaux, tels le siméticone (Sab-simplex).

*Le traitement de la dyspepsie fonctionnelle essentielle*, maladie qui a des symptômes des deux premières entités, sera avec une médication qui s'adresse aux manifestations dominantes (la douleur ou la plénitude, le ballonnement). Dans toutes les formes de dyspepsie, si le stress joue un rôle dans l'apparition des symptômes, il faudra administrer un traitement sédatif léger ou même recourir à la psychothérapie (souvent, le fait que le malade apprend qu'il n'a pas de lésions organiques à un effet psychique important).

## 7. LE CANCER GASTRIQUE

Le cancer gastrique représente un problème important pour la Roumanie, ayant en vue sa fréquence encore grande. Le néoplasme gastrique représente une cause importante de mortalité par cancer dans le monde.

### **Épidémiologie**

La prévalence de ce cancer diffère beaucoup selon les aires géographiques, étant en directe liaison avec les habitudes alimentaires (au Japon, sa fréquence est très grande). En Europe, il est plus fréquent dans les zones nordiques, toujours en liaison avec les habitudes alimentaires (la conservation des aliments).

Ce cancer est 2-3 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme, et la fréquence augmente avec l'âge (l'âge moyen de diagnostic est de plus de 60 ans). Il apparaît rarement au-dessous de l'âge de 45 ans. La fréquence de ce cancer a commencé à diminuer pendant la dernière décennie, avec l'éradication toujours plus fréquente de le HP.

### **Etiopathogénie**

Le dernier temps on a mieux établi la relation entre l'infection avec *Helicobacter Pylori* (HP) et le cancer gastrique. L'OMS considère le HP comme un « oncogène de premier degré ». Le fait que depuis plus d'une décennie on a passé à l'éradication de cette infection a fait que dans le monde la tendance le dernier temps soit de baisse de l'incidence de ce cancer (chose plus visible dans les pays avancés socio économiquement).

**Les facteurs de risque** pour le cancer gastrique sont représentés par:

- *les habitudes alimentaires*: le contenu accru de nitrosamines des aliments conservés par le sel et la fumée est un facteur favorisant pour le néoplasme gastrique; en échange, l'alimentation riche en fruits et légumes contenant les vitamines A et C protège l'estomac.

- *le facteur génétique*: l'existence d'une prédisposition familiale pour ce type de néoplasme

- *le standard économique-social bas* peut être un facteur favorisant, probablement par l'alimentation, l'infection HP etc.

- *l'infection avec Helicobacter Pylori*: on a démontré sa participation à l'étiopathogénèse du néoplasme gastrique. HP a été encadré par l'OMS comme carcinogène de premier ordre; on reconnaît ainsi son implication dans l'étiopathogénie de ce néoplasme. L'intervention HP se réalise par l'introduction de la gastrite atrophique à métaplasie intestinale, ce qui représente un potentiel évolutif vers la dysplasie et le néoplasie.

**Les affections gastriques qui prédisposent** au cancer gastrique sont:

- *la gastrite chronique atrophique*, en spécial à métaplasie intestinale: le plus souvent en liaison avec l'infection HP; sur ce fond apparaissent souvent des lésions dysplasiques, qui évoluent de la dysplasie légère vers celle sévère (cette dernière considérée en fait un vrai cancer intra-épithélial).

- *les polypes adénomateux gastriques*: représentent un état pré-malin, surtout ceux de grandes dimensions (plus d'un cm, et ceux de plus de 2 cm ont des grandes chances de malignisation). C'est pourquoi on indique la polypectomie endoscopique de ces polypes au moment de leur découverte. Les polypes hyperplasiques gastriques ne représentent pas un état pré-malin.

- *la résection gastrique* dans les antécédents (pour l'ulcère) représente un facteur de risque, en général à plus de 15 ans depuis la résection. D'habitude, on constate une stomite inflammatoire, de même que des lésions de gastrite du moignon gastrique, qui peuvent dégénérer malignement. D'ici la nécessité du suivi endoscopique de l'estomac opéré à plus de 15 ans depuis la résection chirurgicale.

- *la gastrite à plis géants Ménétrier* a un risque d'environ 15% de se transformer malignement, mais c'est une affection très rare.

- *l'ulcère gastrique* a un petit risque de malignisation, le plus souvent il peut s'agir d'une confusion diagnostique endoscopique, certains néoplasmes pouvant avoir eux aussi des périodes d'épithélisation (cancer ulcéré). Il y a l'obligation de biopsier multiples à chaque endoscopie chaque ulcère gastrique et de même de vérifier endoscopiquement que l'ulcère gastrique est guéri (avec une biopsie des cicatrices). À retenir la possibilité de l'existence de cancers ulcérés, susceptibles de cicatrisation sous traitement médical.

### **Tableau clinique du cancer gastrique**

Le tableau clinique du cancer gastrique peut être polymorphe, dépendant de son stade. Les symptômes les plus fréquents sont: l'épigastrie, *l'appétit capricieux* qui peut aller jusqu'à l'inappétence totale (éventuellement le refus complet de consommer de la viande), la perte pondérale progressive, l'anémie ferriprive. *La douleur épigastrique* peut mimer les symptômes de l'ulcère, avec douleur postprandiale, qui cède aux pansements gastriques. *La perte pondérale* peut arriver dans les formes avancées jusqu'à la cachexie néoplasique. Plus rarement, une *hémorragie digestive* peut apparaître (hématémèse et/ou méléna), qui

permettra à l'endoscopie le diagnostic d'un néoplasme gastrique. Dans les formes avancées on peut *palper une masse épigastrique*. Souvent le néoplasme gastrique peut être découvert à partir d'un *syndrome anémique*, même léger ou modéré, avec ou sans symptômes dyspeptiques. Des *syndromes paranéoplasiques* peuvent apparaître: des phlébites migratoires, acantosis nigricans etc. Le cancer gastrique précoce est d'habitude asymptomatique ou de légers symptômes dyspeptiques peuvent apparaître. C'est pourquoi sa découverte se fait le plus souvent par hasard, à l'occasion d'une endoscopie effectuée pour une symptomatologie épigastrique.

### **Tableau anatomo-pathologique du cancer gastrique**

Histologiquement, le cancer gastrique est un adénocarcinome, avec un degré de différenciation variable. Plus il est faiblement différencié, plus il est agressif. Il y a des néoplasmes avec un aspect histologique d'«*anneau à sceau*» qui sont très agressifs.

*Macroscopiquement*: le néoplasme peut avoir *un aspect protrusif bourgeonnant, un aspect ulcéré ou un aspect infiltratif*. L'aspect protrusif bourgeonnant, sanglant, est typique pour la malignité. Celui ulcéré a en général des marges irrégulières, infiltrées, dures, et doit être différencié endoscopiquement de l'ulcère gastrique (par la biopsie endoscopique multiple). Le type infiltratif de cancer (la limite plastique) réalise une infiltration diffuse, étendue, de la paroi gastrique, à laquelle il confère de la rigidité, et doit être différencié du lymphome gastrique.

L'extension trans-pariétale du cancer gastrique est en général précoce, avec l'invasion des organes voisins (corps pancréatique, côlon transverse). De même, l'extension sur voie lymphatique est rapide, avec la saisie des territoires de drainage lymphatique gastrique et ensuite à distance. Les métastases se font le plus souvent dans le foie et dans le poumon. Parfois la péritonite carcinomateuse peut apparaître.

*La stadification TNM* (tumeur, nodule ganglionnaire, métastase) permet l'établissement du pronostic et de l'attitude thérapeutique:

La tumeur:

- T1 saisie de la muqueuse et de la sous-muqueuse;
- T2 saisie de la musculaire;
- T3 saisie de la séreuse;
- T4 saisie des organes d'autour.

Les adénopathies:

- NO manque de l'invasion ganglionnaire:
- N1 saisie des ganglions du voisinage (jusqu'à 3 cm de la tumeur)
- N2 saisie des ganglions à distance.

Métastases:

- M0 absence des métastases;
- M1 métastases à distance.

### **Diagnostic du cancer gastrique**

Le plus souvent on parle d'un syndrome dyspeptique, d'épigastrie, de perte pondérale progressive ou d'un syndrome anémique non-élucidé. La présence de l'agrégation familiale de cancer gastrique ou de lésions précancéreuses connues peut attirer l'attention.

*L'examen objectif* est d'habitude pauvre, mais dans les formes avancées il permettra de palper une masse épigastrique ou/et des adénopathies supra-claviculaires (le signe Virchow).

*Examens paracliniques:*

- **biologie**, on remarquera d'habitude une anémie ferriprive, modérée ou sévère. Mais il y a des néoplasmes gastriques qui peuvent se développer sans anémie (la limite plastique).

- **la gastroscopie** est la méthode diagnostique d'élection. Elle permet la visualisation de la lésion, l'appréciation de ses caractères (friabilité, saignement) et le prélèvement de biopsies multiples pour la confirmation obligatoire du diagnostic histologique.

Du point de vue endoscopique, le cancer gastrique avancé peut être protrusif, ulcéré ou infiltratif (parfois ces types peuvent s'intriquer).

*Le cancer gastrique incipient* (superficiel – celui qui saisit seulement la muqueuse et la sous-muqueuse) se classifie du point de vue endoscopique (classification japonaise) en:

- type I – protrusif
- type II – superficiel: II a supra-dénivelé

II b plan

II c déprimé

- type II – excavé.

En général, le diagnostic du cancer gastrique dans sa première phase (superficiel) est rare en Europe, où la maladie est découverte, en général, par hasard. En échange, au Japon, le pays avec une grande endémie de néoplasme gastrique, où la recherche endoscopique est active (screening de la population générale de plus de 40 ans), la découverte est relative

fréquente. Bien sûr, le pronostic post-opératoire du cancer gastrique dépendra du stade de la découverte de la maladie. Dans le cas du cancer gastrique dans la première phase, la survie après 5 ans de l'opération est de 95%.

- *le transit baryté* est en général une méthode de diagnostic dépassée, s'adressant en général aux néoplasmes avancés ou aux cas de limite plastique (ici l'aide diagnostique est bonne). L'examen radiologique ne peut pas diagnostiquer les cas de maladie dans la première phase et ne permet pas le prélèvement des biopsies. On préfère l'endoscopie diagnostique per primam et pas la vérification d'un examen radiologique douteux, à cause des risques d'échec diagnostique de la radiologie.

- *l'échographie trans-abdominale* peut mettre en évidence des métastases hépatiques ou éventuellement des adénopathies péri-gastriques. Parfois l'effectuation d'une échographie abdominale par hasard peut découvrir une masse épigastrique « en cocarde », ce qui peut suggérer un néoplasme gastrique (la vérification endoscopique ultérieure est obligatoire).

- *l'écho-endoscopie* permet la stadification T (tumeur) par l'appréciation de l'étendue pariétale gastrique (la saisie des strates), mais aussi la présence des ganglions locorégionaux.

## **Pronostic**

Le pronostic du cancer gastrique dépend de l'extension TNM, du type histologique (faible ou bien différencié), de l'âge du patient. La survie est très bonne seulement dans les cancers superficiels (95% après cinq ans). L'opérabilité avec intention de radicalité du cancer gastrique peut se réaliser seulement dans un tiers des cas, et chez ceux-ci la survie après cinq ans est d'environ 25%.

## **Traitement**

### *A. Chirurgical*

Le traitement d'élection et radical du cancer gastrique est la chirurgie. On réalise la gastrectomie avec lymphadénectomie. D'habitude, on réalise une gastrectomie sous-totale ou totale (avec œso-jéjunostomie), en fonction de la localisation et de l'étendue de la tumeur. Les cancers dépassés du point de vue chirurgical peuvent éventuellement bénéficier d'un traitement endoscopique hémostatique avec de l'argon Beamer (APC) ou avec l'application de prothèses endoscopiques, dans les néoplasmes sténosants (avec un rôle palliatif).

### *B. Endoscopique*

De même on peut pratiquer la mucosectomie endoscopique dans les formes de cancer gastrique incipient – « in situ » (qui saisissent seulement la muqueuse). Celle-ci consiste dans l'injection de sérum physiologique sous la lésion néoplasique et sa transformation en un « pseudopolype sessile » qui sera ensuite effectivement polypectomisé. La pièce réséquée endoscopiquement sera examinée morpho-pathologiquement en totalité, pour voir si la résection a été radicale.

### *C. Chimiothérapie*

#### **a) Chimiothérapie pré – et post-opératoire**

Des études récentes ont suggéré le fait que l'application préopératoire de la chimiothérapie d'induction, suivie par la chimio-radiothérapie, détermine une réponse histopathologique important, conduisant à l'augmentation de la survie.

Les schémas les plus utilisées de thérapie combinée (reconnues par la National Comprehensive Cancer Network NCCN) incluent pour les néoplasmes gastriques localisés, non résécables, *comme chimio-radiothérapie préopératoire*, le 5-FU/leucovorine ou l'un des régimes suivants: basés sur le 5-FU, le cisplatine et l'irinotécane. Les options de *chimio-radiothérapie postopératoire* incluent le 5-Fu leucovorine ou le 5-FU/cisplatine.

#### **b) Chimiothérapie palliative**

Le cancer gastrique avancé est incurable, mais la chimiothérapie peut avoir un effet palliatif chez les patients symptomatiques. Le régime chimiothérapique recommandé dans le cancer gastrique avancé est *la chimiothérapie combinée, basée soit sur le cisplatine, soit sur le 5-FU*. Quelques agents chimiothérapiques et des combinaisons de ceux-ci se sont avérés efficaces dans le cancer gastrique.

Mais en général, le **pronostic** du cancer gastrique demeure réservé. C'est pourquoi on essaie de trouver des protocoles de découverte précoce du cancer gastrique, d'élimination endoscopique des lésions précancéreuses (polypes gastriques), de suivi endoscopique périodique de l'estomac opéré (après 15 ans de la résection).

Un problème plus épineux est celui de l'infection avec *Helicobacter Pylori*, carcinogène de premier degré (selon l'OMS) pour le néoplasme gastrique. Le problème se pose d'éradiquer de cette bactérie chez certaines catégories de patients (Le Consensus de Maastricht), y compris chez les

descendants des patients avec néoplasme gastrique ou chez les patients avec des résections gastriques antérieures. La très grande prévalence dans la population générale de l'infection HP mènerait à des coûts très grands (insupportables pour le système sanitaire), si on essayait d'éradiquer le HP chez toute la population infectée. Le développement, à l'avenir, d'un vaccin contre le HP résoudra, probablement, beaucoup des problèmes liés au cancer gastrique.

## 8. LES MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES

### (INFLAMMATORY BOWEL DISEASE) - IBD

#### Définition

Les maladies inflammatoires intestinales ont comme caractéristique l'inflammation intestinale et sont représentées par **la maladie de Crohn (MC)** et par **la colite ulcérate (CU ou la rectocolite ulcéro-hémorragique - RUH)**.

#### Épidémiologie

Ces maladies digestives sont relativement répandues dans les pays développés de l'hémisphère nord, avec l'existence d'un gradient évident nord-sud (beaucoup plus répandues en Scandinavie que dans la Presqu'île Ibérique), mais aussi d'un gradient ouest-est (du développement, de la civilisation). C'est pourquoi, en Roumanie même si la CU a existé avec une certaine fréquence, les formes sévères sont pourtant rares.

En ce qui concerne la maladie de Crohn, elle aussi est encore rare, mais pendant les dernières années, avec « l'occidentalisation » de la vie de chez nous (mode d'alimentation), on constate une croissance de sa fréquence. On s'est posé la question si ces maladies n'étaient pas fréquentes chez nous ou bien si elles n'étaient pas diagnostiquées. La première hypothèse est plus plausible, parce que les maladies qui évoluent pendant longtemps, non reconnues et non traitées, arrivent toujours à des complications chirurgicales (surtout la maladie de Crohn).

Quoique le tableau de ces deux affections puisse être souvent semblable, se superposant parfois, pourtant, en général, elles ont assez de différences et c'est pourquoi nous les traiteront séparément.

### I. LA COLITE ULCÉRATIVE

#### Définition

Elle représente une maladie inflammatoire intestinale, caractérisée par des attaques récurrentes de diarrhée avec du mucus et du sang, alternant avec des périodes d'accalmie. D'autres dénominations sont: rectocolite hémorragique ou rectocolite ulcero-hémorragique.

#### Tableau clinique

Le tableau clinique est caractérisé par des manifestations digestives et extradiigestives.

*Les manifestations digestives* consistent d'épisodes de *diarrhée avec sang, mucus et pus*. Apparaissent aussi les *douleurs abdominales*, les *ténesmes* et les *crampes abdominales*. La *palpation de l'abdomen* est douloureuse dans l'hypogastre ou sur le trajet du côlon. D'habitude, les épisodes diarrhéiques ont un nombre de 3-10 selles/jour (rarement plus), et dans les poussées sévères peuvent apparaître souvent seulement des émissions de sang, de mucus et de pus. Hors les épisodes aigus, les selles peuvent être normales, ou bien on arrive, éventuellement, à 2-3 selles, mais d'habitude sans sang.

*Les manifestations extradiigestives* sont: l'anémie secondaire à la perte sanguine, la température ou la sous-fébrilité en poussée, la perte pondérale, l'asthénie. Parfois l'arthrite, l'érythème noueux, l'uvéite (relativement rarement) peuvent apparaître. D'autres affections qui peuvent apparaître en même temps, mais liées à la RUH, sont: la cholangite sclérosante (on y pensera lorsque le patient a un syndrome cholestatique), l'amyloïdose secondaire, la spondylite ankylosante.

### **Physiopathologie**

Dans la physiopathologie IBD sont incriminés plusieurs facteurs comme:

a) *Les facteurs de milieu*: la microflore intestinale normale

Pendant longtemps on a cherché les agents pathogènes qui pourraient expliquer l'apparition de la maladie. Ceux-ci ont été des agents viraux ou bactériens (tels le microbacterium) divers. À l'heure actuelle on considère que la flore intestinale normale même peut devenir un « trigger » pour l'apparition de la maladie par l'annulation à un moment donné de la tolérance immune normale de la muqueuse intestinale. Il faut savoir que l'intestin développe normalement une tolérance aux antigènes microbiens de la flore intestinale. La perte de cette tolérance mènera à l'apparition de la maladie.

b) *Les facteurs immunologiques*: des défauts de l'immunité locale au niveau de la muqueuse.

Le système immunitaire muqueux normal a la capacité remarquable de reconnaître les immunogènes auxquels il a de la tolérance et de rejeter les autres. Cela se réalise par une fine balance entre les mécanismes pro-inflammatoires et ceux anti-inflammatoires. Les cellules épithéliales intestinales ont la capacité de produire des cytokines par l'intermédiaire de l'activation des macrophages. Ces cytokines pro-inflammatoires sont TNE alpha (tumor necrosing factor), IL – 1, IL-6, IL-8 (inter-leukine) etc. Les lymphocytes participent aussi dans le mécanisme immunitaire.

c) *Les facteurs génétiques*: à l'heure actuelle on considère avec certitude que dans la pathogenèse de l'IBD intervient la prédisposition génétique.

Dans ce sens, il y a une agrégation familiale d'IBD, 10-20 % des patients avec IBD ont un parent avec la même maladie. Il y a aussi une différence ethnique pour l'IBD: ainsi, c'est plus fréquent chez les Blancs et 3-4 fois plus fréquent chez les Juifs que chez les non-Juifs.

Comme une conclusion étiopathogénique, l'IBD apparaît sous l'action des facteurs de milieu (qui agissent comme un « trigger »), sur un fond de prédisposition génétique. La nature des facteurs de milieu n'est pas encore exactement connue, mais il semble que la flore normale peut être incriminée, mais avec la perte de la tolérance immune muqueuse aux antigènes microbiens de la flore normale.

### **Examens paracliniques**

#### *Tableau biologique*

Les examens paracliniques qui participent au diagnostic de RUH, sont: les investigations biologiques et les investigations qui mettent en évidence des modifications morphologiques. Ce qui apparaît modifié dans la poussée: la présence de *l'anémie de type ferriprive*, avec hypochromie et sidérémie baissée, *hypoalbuminémie* par perte, *syndrome inflammatoire* présent (la croissance de la VSH, parfois la leucocytose, la protéine C réactive accrue).

La *coproculture* est utile pour exclure une cause infectieuse, comme la dysenterie bactérienne. La *calprotectine fécale* accrue traduit une inflammation de l'intestin. Il est également important d'exclure une entérocolite à *Clostridium Difficile*, en particulier chez les personnes à risque (immunodéprimés, traitement antibiotique récent) en déterminant la *toxine fécale*.

*Endoscopie* - est absolument nécessaire, parce que l'aspect rectocôlonique démontre facilement le diagnostic. *Typique pour la CU* sont *l'affectation du rectum (toujours) (la recto-colite) et le caractère continu des lésions endoscopiques*. C'est pourquoi en effectuant une simple **rectoscopie**, le diagnostic peut être suggéré macroscopiquement, devant ensuite être confirmé par biopsie. À l'endoscopie, l'aspect typique *en poussée* est de muqueuse qui « pleure du sang ». La muqueuse est friable, avec des ulcérations superficielles, avec érythème diffus, avec la perte du dessin vasculaire typique, couverte de mucus et de pus. Dans les *formes chroniques* apparaît l'aspect de pseudo-polypes inflammatoires.

*Pendant la rémission*, l'aspect est différent, parce que la fragilité de la muqueuse est plus réduite; persiste éventuellement le saignement au toucher de l'endoscope. La muqueuse a un dessin vasculaire effacé ou absent, et les pseudo-polypes peuvent être présents.

Pour *l'évaluation de l'extension* de la rectocolite, la **coloscopie totale** est obligatoire. Souvent, devant une poussée sévère de rectocolite, on commence l'exploration avec une simple rectoscopie, qui met le diagnostic endoscopique, et par la suite, après l'amélioration clinique, on fait la coloscopie totale, pour établir exactement l'extension colonique.

**La biopsie** de la muqueuse rectocôlonique est obligatoire pour le diagnostic, démontrant un infiltré inflammatoire avec des polymorphonucléaires au niveau de la muqueuse (non pas de toutes les strates), la présence des cryptabçès, des exulcérations. Cela permet d'apprécier la sévérité des lésions.

**L'examen radiologique**, comme méthode classique de diagnostic, aujourd'hui très rarement utilisée, montrera des modifications surtout dans les formes chroniques, où les modifications coloniques sont plus évidentes. Ainsi, à l'irigographie apparaîtront, surtout dans les formes chroniques: un aspect granulaire de la muqueuse affectée, des pseudo-polypes, la perte des haustrations coloniques normales, avec l'apparition d'un aspect tubulaire du côlon.

**L'échographie transabdominale** peut être utile dans l'évaluation de la phase aiguë de la maladie, lorsque le risque de perforation pendant la coloscopie est accru, en évaluant l'épaisseur de la paroi colique pathologique et son extension.

On va mesurer jusqu'où la muqueuse colique est épaissie plus de 5 mm (le plus souvent de 7 à 10 mm d'épaisseur), permettant ainsi de bien apprécier l'extension colique. L'évaluation par échographie transabdominale des modifications du côlon nécessite un expert en échographie ayant une bonne expérience dans ce domaine.

**Le diagnostic positif** se fera sur la base de la présence de la diarrhée avec du sang, du mucus et du pus, ensuite sur la base de l'aspect endoscopique (rectosigmoïdoscopie rigide ou flexible ou coloscopie), suivies par la confirmation par la biopsie.

### **Formes cliniques**

Du point de vue **clinique et évolutif**, la CU peut se présenter comme:

- *La forme fulminante;*

- *La forme chronique intermittente* (avec des épisodes aigus, sur le fond de rémissions presque complètes ou même complètes)
- *La forme chronique continue* (plus rare, mais en augmentation pendant la dernière période)
- *Une poussée isolée* avec une guérison définitive après traitement, sans récurrence.

L'appréciation de la **sévérité** de la maladie se fait d'après le nombre de selles et d'après l'intensité des signes cliniques (*classification de Trulove*). Ainsi, on a des formes légères, moyennes et sévères:

- *la forme légère* présente jusqu'à 4 selles/jour, avec peu de sang et de mucus, l'état général est bon, sans température ni dénutrition, et l'anémie est discrète;
- *la forme moyenne*, avec 4-6 selles/jour, anémie, sous-fébrilités;
- *la forme sévère*, avec plus de 6 selles par jour, température de plus de 38°C, anémie et hypoalbuminémie, beaucoup de sang dans les selles, mauvais état général.

D'après **la localisation**, il y a plusieurs formes:

- la proctite ou la proctosigmoïdite (localisation rectale ou rectosigmoïdienne);
- la colite gauche (affectation jusqu'à l'angle splénique):
- la pancolite (affectation de tout le côlon).

**Le diagnostic différentiel** se fera avec les affections suivantes:

- le néoplasme de côlon, surtout gauche, qui va souvent avec la rectorragie. Cette affection est la première à laquelle il faut penser chez un patient âgé avec rectorragie, et l'examen rectoscopique tranchera le diagnostic;
- la dysenterie bactérienne ou autres causes infectieuses: Salmonella, Shigela, Campilobacter jejuni, Clostridium difficile (la colite pseudo-membraneuse), qui peuvent y ressembler cliniquement et partiellement endoscopiquement, et la coproculture démontrera le germe;
- la colite ischémique – diagnostic endoscopique (localisation segmentaire, d'habitude dans le côlon descendant) et bioptique;
- la colite d'irradiation – historique d'irradiation abdominale thérapeutique;
- la colite collagène ou la colite lymphocytaire – maladies diarrhéiques chroniques, avec diarrhée aqueuse (mais sans émission de sang), où l'aspect endoscopique est normal (elles s'appellent aussi *colites microscopiques*), mais la biopsie relèvera la présence d'une bande collagène sous-muqueuse ou d'un infiltré richement lymphocytaire;

- la maladie de Crohn, dont nous parlerons en détail plus tard; elle est caractérisée par le fait qu'elle a des lésions discontinues (la RUH a des lésions continues), endoscopiquement apparaissent des ulcérations profondes, parfois linéaires, les lésions histologiques saisissent toute la paroi (dans la RUH seulement la muqueuse) et ce sont des lésions granulomateuses. La maladie de Crohn peut saisir n'importe quel segment du tube digestif, mais un peu plus fréquemment l'iléon terminal et le côlon.

- colite indéterminée - une maladie inflammatoire de l'intestin que nous ne pouvons pas dire dès le début s'il s'agit de la maladie de Crohn ou d'une colite ulcérateuse.

- dans les dernières années, un problème croissant est la colite aiguë causée par *le Clostridium difficile (colite pseudomembraneuse)*. Il peut se produire soit chez les patients atteints de la maladie inflammatoire de l'intestin (chez qui il aggrave le pronostic), mais aussi dans d'autres patients à risque (patients hospitalisés présentant des comorbidités sévères). Le principal signe clinique est la détérioration ou la réapparition de la diarrhée dans un patient avec hospitalisation récente ou en cours. Les facteurs favorisant sont multiples: les comorbidités sévères, traitement récent ou en cours avec antibiotiques et/ou avec des inhibiteurs de la pompe à protons. Le diagnostic se fait sur la base de l'examen des selles dans lequel la toxine *Clostridium difficile* est recherchée. Le traitement de première ligne est le Métronidazole. Si échoue, Vancomycine per os (par voie orale) pendant 7-10 jours. Chez les patients présentant des comorbidités graves, infections à *Clostridium difficile* peut être mortel. Dans les cas récurrents, il existe des preuves de transplantation fécale qui réduiraient le risque de rechute.

## Évolution

L'évolution est sous la forme d'épisodes d'activation, à durée variable, d'habitude des semaines ou des mois, suivis de rémission. Il existe plusieurs critères pour évaluer la gravité de la maladie, le score le plus couramment utilisé est le score Truelove - Witts.

### Score Truelove - Witts

	FORME LEGERE	FORME MODEREE	FORME SEVERE
Seles avec du sang /jour	<4	>4 dar <6	≥6
Pulse	<90 bpm/min	≤90bpm/min	>90bpm/min
Température	<37,5°C	≤37,8°C	>37,8°C
Hémoglobine	>11,5g%	≥10,5g%	<10,5g%
VSH	<20mm/h	≤30mm/h	>30mm/h
Protéine C réactive	Normale	≤30mg/l	>30mg/l

## **Complications:**

Les complications possibles peuvent être:

- le mégacôlon toxique – assez rare dans notre zone géographique; c'est une poussée très grave, avec température, selles afécales, leucocytose, abdomen aigu (perforation avec péritonite), déshydratation sévère;
- sténoses intestinales (rares);
- saignement massif avec anémie sévère;
- cancer de côlon (avec le temps il y a un risque accru, d'habitude à une évolution de plus de 10 ans, surtout dans les formes pancoliques);
- manifestations extradiigestives sévères.

## **Traitement**

### *A. Hygiéno-diététique*

Le régime alimentaire pendant la poussée sera un d'épargne digestive, avec évitement du lait et des produits laitiers (crème, fromages fermentés), des légumes et des fruits crus, des sucreries concentrées. Dans les poussées très graves on peut faire appel à la nutrition parentérale pour quelques jours.

*B. Le traitement médicamenteux* dépend de l'intensité de la poussée.

Dans les *poussées sévères*, on commence avec une alimentation parentérale, avec correction liquidienne et électrolytique, d'habitude I. V., en doses de 250-500 mg hémisuccinate d'hydrocortisone/jour (ensuite du Prednisone oral, maximum 1 mg/kg corps/jour jusqu'à l'amélioration clinique et biologique, d'habitude 4 semaines, avec baisse progressive avec 5-10 mg/semaine) et dans les formes septique-toxiques on ajoute l'antibiothérapie, surtout les anaérobies (Métronidazole). Le Prednisone s'administre d'habitude en doses de 40-60 mg/jour (cela dépend du sexe, du poids corporel, de l'intensité de la poussée); on diminue les doses avec environ 5-10 mg/semaine, de sorte qu'après quelques semaines on arrive à une dose d'entretien de 10 mg. La continuation du traitement se fait avec *Salazopyrine* 4-6 g/jour ou mieux avec de l'acide 5-aminosalicylique (*Mésalazine*), en dose de 3-4 g/jour Salofalk, Pentasa, Asacol) – c'est le composant actif de la salazopyrine, et les effets aderses sont plus réduites (en spécial ceux digestifs).

Dans les formes sévères qui, après 3 à 5 jours de traitement, ne répondent plus aux mesures précédentes, il existe deux options thérapeutiques: un traitement immunosuppresseur ou un traitement anti-TNF pouvant agir rapidement et sauver le patient d'une éventuelle

intervention chirurgicale. Ce sont la cyclosporine iv. 2 à 4 mg/kg/jour, respectivement, d'Infliximab (Remicade) à une dose de 5 mg/kg à 0, 2 et 6 semaines.

Dans *les formes moyennes* de CU (4-6 selles/jour ou plus), le traitement se fait avec *Salazopyrine* 4-6 g/jour ou préférablement avec acide 5-aminosalicylique (ou *Mésalazine*), en dose de 3-4 g/jour (Salofalk, Pentasa, Asacol).

Dans *les formes distales (rectosigmoïdiennes)*, on peut administrer un traitement local avec des suppositoires, de l'écume ou des micro-lavements avec salazopyrine avec 5-aminosalicylique (Salofalk suppositoires 3 x 1/jour ou micro-lavements) ou un corticoïde topique (Budesonid).

Dans *les formes légères*, on administre un traitement avec mésalazine (5-ASA) 2-3 g/jour ou salazopyrine 3-4 g/jour.

La thérapie d'attaque avec des stéroïdes en UC sera suivie par un traitement d'entretien avec des agents immunosuppresseurs - azathioprine (Imuran 2-3 mg / kg de poids corporel, à savoir 100-150 mg / jour).

Dans les formes cortico-résistante ou cortico-dépendante un nouveau traitement iv avec des agents anti-TNF (infliximab) peut être administré.

Dans *les formes chroniques continues* le traitement est indéfini.

En cas d'*insuccès thérapeutique avec la corticothérapie ou dans les formes cortico-résistantes*, un traitement avec anti TNF en perfusion (Infliximab) ou par voie sous-cutanée (Humira). L'infliximab est administrée en dose de 5 mg/kg de poids corporel à 0, 2 et 6 semaines, comme traitement d'induction, suivi d'un traitement d'entretien de 5 mg/kg de poids corporel à 8 semaines. Humira est administré avec deux doses d'induction de 160 mg à 0 et 2 semaines, puis à 40 mg ou à 80 mg sc. à 2 semaines.

Outre ces deux médicaments biologiques actuellement disponibles en Roumanie et couverts par le CNAS, trois nouveaux produits ont été approuvés par l'EMEA et la FDA:

- Golimumab - anticorps monoclonal, inhibiteur du facteur de nécrose tumorale alpha (TNFalpha).

- Vedolizumab - anticorps anti-intégrine, est administré par voie iv pour une induction de 300 mg à 0, 2 et 6 semaines, puis en traitement d'entretien pendant 8 semaines.

- Tofacitinib - un inhibiteur de Janus kinase, administré par voie orale, pour le traitement de l'induction et le maintien de la rémission chez les patients RUH

Dans *les formes chroniques discontinues* on traite la poussée aiguë avec des doses plus grandes, et au moment de la rémission endoscopique et histologique, on passe à des doses d'entretien. L'entretien se fait avec des doses de salazopyrine d'environ 2-3 g/jour ou avec de la mésalazine, doses de 1,5g-2g/jour.

La surveillance endoscopique, avec celle clinique, peut être utile pour le choix du traitement, l'établissement des doses et la durée du traitement. La biopsie endoscopique peut mieux apprécier l'effet anti-inflammatoire de la thérapie et décide de la diminution des doses.

Le test de la Calprotectine fécale peut être utilisée pour évaluer la rémission (diminution des niveaux si le traitement est efficace).

Il faut retenir qu'il y a des rémissions cliniques, endoscopiques et histologiques. Il est utile d'apprécier, avec la rémission clinique (la réduction du nombre de selles, la disparition du sang et du mucus des selles, la disparition des ténésmes rectales), la rémission endoscopique (la muqueuse devient presque normale, éventuellement il reste une granulation de celle-ci ou une disparition du dessin vasculaire normal). À chaque endoscopie, il faut prélever des biopsies pour apprécier l'extinction du processus inflammatoire (la biopsie a un rôle important dans la thérapie).

*C. Le traitement chirurgical* est rare (très rare chez nous) en cas de mégacôlon toxique, de perforation ou pour saignement non contrôlé thérapeutiquement. On pratique la colectomie totale ou la proctocolectomie.

Le développement du cancer colorectal peut apparaître après plus de 10 ans de maladie, en cas de pancolie (tout le côlon saisi) et avec des dysplasies épithéliales sévères. C'est pourquoi la surveillance endoscopique est obligatoire dans le cas de RUH à évolution de longue durée.

## **II. LA MALADIE DE CROHN**

### **Définition**

**La maladie de Crohn** (MC) est toujours une affection inflammatoire chronique du tube digestif, qu'il faudra détailler un peu, pour avoir une image correcte. Ainsi, pour contredire une conception classique d'iléite terminale, il faut dire que la MC saisit l'iléon terminal seulement dans approximativement 30% des cas; dans approximativement 50% des cas il y a l'affectation iléo-côlonique, et parfois seul le côlon est saisi. En fait, n'importe quel segment du tube digestif peut être saisi (y compris

l'œsophage, l'estomac, le duodénum ou l'appendice, mais beaucoup plus rarement).

### **Etiopathogénie**

Son étiopathogénie n'est pas précisément connue; il y a plusieurs théories étiologiques. On a évoqué l'implication de bactéries (micobacterium, pseudomonas), le rôle de virus, l'allergie alimentaire, les facteurs de milieu comme la cigarette et les agents industriels; les facteurs génétiques (familiaux ou ethniques) participent à l'apparition et à l'entretien de la maladie. Ainsi, la prédisposition génétique pour la MC est grande, avec risque accru, chez la population juive. Le rôle des facteurs immuns (humoral et cellulaire), du stress, dans le déclenchement de poussées, est connu.

### **Tableau clinique**

Le tableau clinique peut être parfois effacé ou absent, et d'autrefois suggestif pour la maladie. Ce qui est important, c'est de penser à cette entité clinique, d'en chercher les signes pour le diagnostic.

Les signes cliniques typiques sont:

#### **a) digestifs**

- la diarrhée (sans sang)
- douleurs abdominales
- la malabsorption
- les lésions péri-anales (fistules péri-anales souvent délabrantes, typiques pour cette maladie)

#### **b) extra-digestifs:**

- température ou sous-fébrilités
- l'asthénie
- la perte pondérale
- l'arthrite
- l'érythème nodeux
- l'uvéite

Le contexte clinique dans lequel on peut penser à cette maladie est: la diarrhée chronique (même s'il n'y a que 2-4 selles par jour), avec sous-fébrilité, asthénie, lésions péri-anales (fistules délabrantes).

L'examen clinique peut relever un abdomen diffus douloureux à la palpation, parfois la palpation d'une masse dans la fosse iliaque droite, la présence de fistules cutanées. Il faut remarquer que, à chaque fois que nous palpons une masse tumorale abdominale, elle doit être évaluée, parce qu'il est possible qu'il s'agisse d'un néoplasme.

## **Diagnostic**

Le diagnostic de la maladie n'est pas toujours facile et souvent on a la surprise que ce diagnostic se fasse de manière *intra-opératoire* (à l'occasion d'une intervention pour une complication), soit à l'occasion d'une complication, par exemple une fistule digestive. Les moyens de diagnostic ne sont pas toujours à la portée partout (comme la coloscopie totale avec l'iléoscopie), ce qui explique souvent la perte diagnostique encore grande.

Le diagnostic se base premièrement sur *l'endoscopie avec biopsie*. On découvrira des *lésions aphtoides*, des *ulcérations profondes, linéaires*, un aspect de la muqueuse en « *pierre de pavage* » - les ulcérations dans la muqueuse enflammée partageront la muqueuse sous l'aspect d'un pavage, avec la présence de zones de sténose inflammatoire. Ces lésions peuvent être dans l'iléon terminal, dans le côlon, mais aussi dans l'œsophage ou dans le duodénum. Donc, on utilisera *la coloscopie totale* avec l'évaluation de l'iléon terminal, mais aussi *la gastro-duodéno-scopie*. *La biopsie* est obligatoire, relevant l'aspect inflammatoire transmural (différent de l'aspect de la RUH) de type *granulomateux*. La présence des ulcérations profondes, de la fibrose, des fissures est la règle.

*L'examen radiologique*, moins fidèle, est utile là où la coloscopie n'est pas accessible. On peut utiliser l'irigographie avec reflux iléal ou l'entéro-lavement (administration de baryum par la sonde duodénale) pour démontrer les lésions de l'iléon terminal ou même le transit baryté, avec suivi après 1,2, 3 et 4 heures. L'aspect pathologique: « *pierres de pavage* » dans l'iléon terminal, la présence de zones de sténose et de dilatation en-dessus, la présence de fistules.

*L'entérocapsule* représente l'acquisition diagnostique la plus récente pour l'évaluation de l'intestin grêle. La capsule, aux dimensions d'une capsule de médicament, s'avale et transmet des images du tube digestif à l'aide d'un système « *cordless* ». Le prix d'une seule capsule d'usage unique est grand, environ 500 euros, mais la fidélité des images acquises est très bonne. Il n'est pas indiqué d'utiliser la capsule endoscopique si la suspicion de sténose digestive existe, à cause du risque d'impact de celle-ci. L'entérocapsule peut relever des lésions de petites dimensions de zones autrement inexplorables de l'intestin grêle.

*L'examen échographique trans-abdominal* relèvera le grossissement de la paroi intestinale dans la zone d'inflammation, pouvant ainsi évaluer l'étendue de la zone affectée. On peut évaluer les zones de sténose et de dilatation, la présence d'éventuelles complications, comme la perforation, les fistules. Cela nécessite un examinateur dédié, avec de l'expérience dans le domaine de l'échographie digestive.

*L'entéro-TDM ou l'entéro-IRM* sont des méthodes modernes qui mettent en évidence l'affectation jéjuno-iléale.

*Le tableau biologique* en poussée relèvera le syndrome inflammatoire avec la croissance de la VSH, de la leucocytose, du fibrinogène, de la protéine C réactive. L'anémie et l'hypoalbuminémie peuvent apparaître.

Un test biologique pour les cas de suspicion est la *calprotectine fécale*. Si la calprotectine fécale est positif, il y a une forte probabilité pour une maladie inflammatoire de l'intestin et la coloscopie totale avec iléoscopie doit être effectuée. Les valeurs normales de calprotectine fécale vont jusqu'à 50 mg%

### **Stadification de la maladie**

La stadification de la maladie se fait d'après plusieurs paramètres, inclus dans le score Best ou **CDAI** (Crohn Disease Activity Index). Ces paramètres sont: le nombre de selles par jour, les douleurs abdominales, l'état général, les symptômes extra-digestifs (la température, arthrite), l'utilisation d'anti-diarrhéiques, la palpation d'une masse abdominale, la présence de l'anémie et la perte pondérale. Sur la base de la CDAI on apprécie la sévérité d'une poussée. CDAI valeurs supérieures à 400 sont suggestive pour une attaque grave, alors que l'indice CDAI inférieur à 150 est l'indicatif de remise.

**La classification Montréal** de la maladie Crohn: prend en compte l'âge du début (**age - A**), l'emplacement des lésions (**location - L**) et le comportement de la maladie (**behaviour - B**):

**A (Age du début):**

A1 < 16 ans

A2 17-40 ans

A3 > 40 ans

**L (Location):**

L1 l'iléon terminal

L2 côlon

L3 iléo-côlon de manière concomitante

L4 maladie isolée au niveau du tract digestif supérieur

**B (Behavior):**

B1 forme non-sténosante, non-pénétrante

B2 forme sténosante

B3 forme pénétrante, fistulizante

P manifestations péri-anales

**Le diagnostic différentiel** se fait avec:

- la colite ulcérate
- la colite ischémique, la colite d'irradiation;
- la maladie cœliaque, la colite microscopique
- le néoplasme de côlon;
- l'appendicite aiguë

### **Évolution**

L'évolution de la maladie est caractérisée par des récurrences. En général, plus de 50% des cas récidivent après une résection initiale. Des études ont montré que la fréquence des récurrences est inversement proportionnelle avec l'intervalle de temps depuis le diagnostic à la première résection.

### **Complications**

Les complications sont une règle de la maladie. Ce sont:

- les sténoses
- les fistules internes (entéro-entérale, entéro-colique, entéro-vésicale, entéro-vaginale) et / ou des fistules externes (entéro-cutanée)
- la perforation
- la formation d'abcès
- l'état septique (rare)

### **Traitement de la MC**

Dans *la phase aiguë* de la maladie, on commence avec *prednisone* ou *prednisolone* (éventuellement de l'Hydrocortisone hémisuccinate si besoin i.v.), en dose d'approx. 50-60 mg/jour, diminuant la dose de 10 mg/semaine, de sorte qu'on arrive à environ 10-15 mg/jour après environ 6 semaines de traitement. La consolidation du traitement d'attaque avec Prednisone se poursuit avec l'azathioprine (Imuran) à raison de 2 à 3 mg / kg de corps / jour pendant une longue période. Dans les localisations coloniques on peut l'associer à la *mésalazine* 1,5-2 mg/jour. *Le métronidazole* 500-1000 mg/jour (mais pas plus d'un mois), peut aider surtout pour les localisations coloniques et en spécial pour fistules ano-rectales).

Le *traitement chronique* de la MC se fera avec Imuran (azathioprine) 2-3 mg/kg corps/ jour, pendant une longue période. On administre l'Imuran avec la corticothérapie, parce que l'azathioprine commence à agir après 6-8 semaines.

L'apparition d'un nouveau corticoïde, à action topique locale (**Budésonide**) et à effets systémiques minimaux, a apporté des améliorations thérapeutiques. On l'administre surtout dans les formes iléales ou iléo-côloniques. La dose d'attaque est de 9 mg/jour, et celle d'entretien de 3 mg/jour (tablettes de 3 mg) (Budenofalk ou Entocort), le traitement d'attaque s'administrant pour maximum 2 mois.

Pratiquement, dans la poussée aiguë de maladie on commence la thérapie avec un corticoïde oral (Prednisone ou Budésonide), et la thérapie d'entretien se fait avec Imurane (100-150 mg/jour), qui s'administre 1-2 ans.

Dans les *formes sévères*, fistulizantes, de MC, on doit administrer médication anti-TNF: Remicade (influximab). Il est administré en perfusion à 2 semaines (3 fois), avec des résultats spectaculaires dans certains cas. Le traitement d'entretien se fait par voie intraveineuse - perfusions de Remicade tous les 2 mois - et est recommandé pour une longue période.

Adalimumab, un autre médicament anti-TNF, est une alternative thérapeutique qui présente l'avantage qu'il est administré par voie sous-cutanée. Il peut être administré à des patients qui ne répondent plus aux Remicade. D'autres agents anti-TNF sont devenus disponibles dans les dernières années, ainsi que d'autres classes thérapeutiques (agents anti-intégrine). Il s'agit du Vedolizumab - anticorps anti-intégrine, administré par voie iv, et de l'Ustekinumab - anticorps monoclonal dirigé contre les interleukines 12 et 23.

*Le contrôle de la diarrhée* peut se faire avec imodium ou avec codéine.

*Le traitement chirurgical* s'adresse en spécial aux complications, comme les sténoses segmentaires ou les perforations ou aux formes qui ne répondent pas à la thérapie médicamenteuse. Les interventions peuvent être des résections segmentaires avec anastomose ou, plus rarement, la colectomie avec anastomose iléorectale ou la panproctocolectomie avec iléostomie (dans les formes récidivantes sévères et invalidantes).

Parfois on essaie des procédés endoscopiques de recalibration des sténoses (dilatation avec ballonnet).

Après des résections segmentaires, la thérapie prolongée avec mésalazine ou imurane peut prévenir les récurrences ou peut remettre les poussées.

Pratiquement, à l'heure actuelle, il y a deux stratégies thérapeutiques:

- «**Step up** » - consiste dans le commencement de la thérapie avec corticothérapie, et en cas d'insuccès (cortico-résistance) ou cortico-dépendance, on passe à la thérapie avec anti-TNF (Infliximabe ou Adalimumabe). L'Infliximabe s'administre en perfusions i.v., tandis que l'Adalimumabe s'administre de manière sous-cutanée. On commence avec une thérapie d'attaque et ensuite d'entretien.

- «**Step down** » consiste dans le commencement de la thérapie avec anti-TNF, et l'entretien peut se faire avec Imurane.

D'un autre côté, des études cliniques importantes ont montré que l'association anti-TNF avec l'Imurane a des résultats supérieurs par rapport à la monothérapie. L'avantage de la thérapie anti-TNF est représenté par la « guérison mucoale », ce qui représente un nouveau standard de la thérapie dans la maladie Crohn, mais le traitement anti-TNF est extrêmement coûteux, de l'ordre de plusieurs milliers d'euros par an.

Avant de commencer la thérapie anti-TNF, il faudra rechercher l'exposition antérieure au bacille tuberculeux, parce qu'il y a le risque de la réactivation de cette affection.

Dans environ 5-10% des cas, le diagnostic différentiel entre la MC et la CU est difficile (« *colite indéterminée* »), puisque les caractéristiques cliniques et endoscopiques des deux entités sont présents.

## 9. LE CANCER COLORECTAL

Le cancer colorectal représente un problème de santé publique, ayant en vue le fait que dans beaucoup de pays il est en tête de la liste de néoplasies. Même si le néoplasme pulmonaire prédomine chez les hommes et celui gynécologique chez les femmes, l'addition sur les deux sexes fait que, dans beaucoup d'États, le néoplasme colorectal soit la première cause de malignité.

### Épidémiologie

En France il est en première place (15 % du total des cancers), et en Roumanie il est le premier des cancers digestifs. La fréquence du cancer colorectal varie selon la zone géographique, étant très fréquent en Europe et aux États-Unis, mais moins fréquent en Amérique du Sud et en Afrique. Ces différences géographiques tiennent premièrement aux habitudes alimentaires et dans une certaine mesure aux facteurs génétiques.

L'incidence de ce cancer est d'environ 30-40 sur 100.000 habitants dans les pays de l'Europe d'Ouest et en Roumanie d'environ 10/100.000 habitants (avec quelques réserves sur le rapport). En ce qui concerne le rapport entre sexes, pour le côlon, il est presque égal, et pour le rectum il est en défaveur des hommes (H/F environ 1,5-2/1).

Le problème spécial de ce cancer est qu'il est peut en quelque sorte être prévenu, parce qu'à l'heure actuelle la filiation du néoplasme (adénome-carcinome) est clairement établie, de sorte que le dépistage endoscopique actif des polypes et leur suppression en préviendront l'apparition. De même, on connaît le rôle du facteur génétique (le syndrome Lynch) dans l'apparition du néoplasie de côlon.

### Etiopathogénie

Pour le néoplasme de côlon sont établis plusieurs facteurs impliqués dans sa pathogenèse. Ainsi, il y a le rôle des facteurs alimentaires; le rôle (discutable) des acides biliaires; le rôle des états prédisposant.

a) *Les facteurs alimentaires* sont impliqués dans l'étiopathogénie de ce néoplasme (sur la base d'études épidémiologiques); on considère comme protectrice la consommation de légumes, la diète avec des fibres, le calcium et les vitamines. Les facteurs alimentaires négatifs considérés sont: l'excès de graisses animales et de protéines, la viande rouge, l'alcool et l'apport calorique excessif.

b) *Le rôle des acides biliaires.* Il y a des études expérimentales qui montrent leur implication. Des études épidémiologico-cliniques ont montré une relation entre la cholécystectomie et la croissance de la fréquence du néoplasme de côlon (surtout de côlon droit). Ces études attendent d'être confirmées.

c) *Les états prédisposant* pour le néoplasme de côlon sont:

- les polypes colorectaux;
- la polypose colique familiale;
- les maladies inflammatoires du côlon (la rectocolite ulcéro-hémorragique et la maladie Crohn à évolution de longue durée);
- la prédisposition familiale;
- le syndrome Lynch.

**Les polypes colorectaux** représentent une situation fréquente dans la pratique gastro-entérologique, de sorte que presque 10% des personnes de plus de 50 ans et jusqu'à 30% des personnes de plus de 70 ans présentent des polypes coloniques.

Ces polypes peuvent être adénomateux (adénomes) ou hyperplasiques. *Les polypes adénomateux* (les vrais polypes) sont de plusieurs types histologiques: tubulaires, tubulo-villeux et vilieux. Les polypes vilieux ont le plus grand potentiel de malignisation et les polypes tubulaires le moindre. Les polypes hyperplasiques (inflammatoires) n'ont pas de potentiel de malignisation.

L'évolution des polypes vers la malignisation semble tenir à des facteurs génétiques (familiaux), à des facteurs métaboliques (l'effet cocarcinogène des acides biliaires) et à des facteurs alimentaires (l'effet négatif du manque des légumes et des fibres). Le risque malin des polypes augmente en fonction de leurs dimensions (en général ceux au diamètre de plus de 2 cm), en fonction de leur nombre et de la sévérité de la dysplasie à la biopsie. À partir de ces prémisses concernant la relation polype-néoplasme, la découverte par la coloscopie des polypes et la réalisation de la polypectomie endoscopique sont nécessaires, réalisant ainsi la meilleure prophylaxie du néoplasme recto-colique.

**La polypose colique familiale** représente une situation pathologique à caractère génétique, caractérisée par la présence de plus de 100 polypes dans le recto-côlon, qui apparaissent avant l'âge de 30 ans. La transmission génétique est autosomique dominante, et l'évolution des polypes vers le cancer en est la règle. C'est pourquoi il est nécessaire de rechercher activement la transmission de ce défaut dans les familles affectées et de réaliser la colectomie totale précoce, avant la malignisation.

**Les maladies inflammatoires du côlon** à évolution de longue durée augmentent le risque de néoplasme de côlon. Ce risque est d'environ 10% après 25 ans d'évolution de la colite ulcéreuse (le risque commence à devenir significatif après plus de 10 ans d'évolution de la maladie). Le risque est moindre dans le cas de la maladie Crohn à évolution de longue durée.

**La prédisposition familiale** – représente un risque accru pour les descendants d'une famille avec cancer de côlon (la croissance de la fréquence du cancer de 2-3 fois pour les parents de premier degré).

**Le syndrome Lynch** ou **le cancer colorectal non-polypoïdal héréditaire** (sans passage par la phase de polype et avec implication héréditaire importante) se caractérise par la présence chez plusieurs membres d'une famille, l'apparition à un jeune âge du cancer et l'association, souvent, avec d'autres néoplasies (le plus souvent ovaire et endomètre). Les critères Amsterdam pour le diagnostic de syndrome Lynch sont: au moins 3 membres d'une famille au diagnostic (histologique) de carcinome colonique, dont l'un soit parent de premier degré, que la transmission à une génération se fasse à deux générations successives, et qu'au moins dans un cas le diagnostic de cancer soit mis avant 50 ans.

Les éléments qui suggèrent qu'il s'agit d'un syndrome Lynch sont la découverte d'un néoplasme de côlon à un jeune âge et l'agrégation familiale. Dans ce syndrome, le néoplasme est souvent situé dans le côlon droit et peut être synchrone (coexistence d'un néoplasme avec une autre localisation) ou métachrone.

### **Morphopatologie**

Plus de la moitié des cancers de recto-côlon sont situés dans le recto-sigmoïde. Environ 20% des cas apparaissent dans le céco-ascendant. Histologiquement, les cancers de côlon sont des *adénocarcinomes*, qui, macroscopiquement, peuvent être *végétants*, *ulcéro-végétants* ou *sténosants*.

**La stadification** du néoplasme de côlon se fait soit dans le système **TNM** (tumeur-nodule-métastase), soit, plus fréquemment, d'après **la classification Dukes**, dans les stades suivants (A, B, C, D):

- le stade A – la tumeur localisée à la muqueuse;
- le stade B1 – la tumeur qui arrive à la musculature propre;
- le stade B2 – la tumeur envahit toute la paroi du côlon (sans affectation ganglionnaire)
- le stade C – la tumeur saisit les ganglions locorégionaux;
- le stade D – métastases des organes à distance.

La survie post-chirurgicale dépend du stade Dukes au moment de l'intervention, étant de 5 ans dans environ 90% des cas du stade A et dans environ 50% des cas du stade C.

### **Tableau clinique**

Le tableau clinique du cancer de côlon est relativement suggestif dans les formes avancées de maladie. Les signes les plus typiques sont: la rectorragie, les troubles de transit, le syndrome sous-occlusif, le syndrome anémique.

*La rectorragie* est un signe important qui apparaît surtout dans les néoplasmes à localisation gauche (elle est rare dans le néoplasme de céco-ascendant). En fonction de la localisation du néoplasme, le sang peut être rouge, rouge violacé, peut être mélangé aux selles, le tapissant; cela peut être seulement une émission de selles ou des selles à glaires. L'attitude du patient et surtout celle du médecin devant une rectorragie est de grande importance. Ainsi, la rectorragie chez le patient adulte ou âgé sera toujours considérée maligne et seulement après l'exclusion d'une cause sérieuse on considérera la possibilité d'une maladie hémorroïdale ou d'une fissure anale. Utilisant cette stratégie on aura une chance plus grande de découvrir en temps utile un néoplasme et de ne pas s'attarder sans justification par la supposition de la présence d'hémorroïdes.

*Les troubles de transit* peuvent suggérer parfois un néoplasme de côlon. La constipation rebelle et exacerbée peut suggérer un néoplasme de côlon gauche, et la diarrhée peut apparaître dans le néoplasme du côlon droit. Bien sûr, tout trouble de transit ne peut pas suggérer un néoplasme, mais avec d'autres signes, surtout chez une personne âgée, il peut représenter un signe d'alarme.

*Le syndrome sous-occlusif*, avec arrêt intermittent et incomplet du transit fécalo-gazeux, peut réveiller la suspicion de néoplasme de côlon.

*Le syndrome anémique* peut être un signe de néoplasme de côlon. L'anémie est de type ferriprive (hypochrome, microcytaire) pouvant être une anémie légère ou modérée. Il n'est pas obligatoire qu'elle soit précédée par une rectorragie, parce que les pertes microscopiques (occultes) sont fréquentes. Mais, devant un syndrome anémique sans perte sanguine visible, il faut que le médecin pense à une perte microscopique par le côlon et donc à un néoplasme. Le néoplasme de côlon est souvent complètement asymptomatique, surtout dans les stades de début. La satisfaction de la découverte par le médecin d'une masse tumorale abdominale (néoplasme avancé) ou d'un foie tumoral métastatique est nulle, parce que le cas est d'habitude dépassé thérapeutiquement.

Malheureusement, il y a pourtant des cas où le diagnostic de néoplasme de côlon se pose à l'occasion d'une intervention d'urgence pour occlusion intestinale.

### **Diagnostic**

Le diagnostic du néoplasme recto-côlonique se fait par les moyens diagnostiques suivants: la rectoscopie rigide (le néoplasme rectal); la rectosigmoïdoscopie flexible (le néoplasme rectosigmoïdien); la coloscopie; la colonographie – CT (la coloscopie virtuelle); l'irigographie à double contraste (avec insufflation d'air); le test Hémocult, comme test screening (ou le test immunologique d'hémorragies occultes dans les selles – FIT).

*La rectoscopie rigide* nécessite un rectoscope rigide, métallique, et permet l'examen d'environ 2à-25 cm du rectosigmoïde. L'appareil n'est pas cher, la technique n'est pas difficile et permet un diagnostic de cancer rectal. Avec le toucher anal et l'anuscopie (qui diagnostique la pathologie du canal anal et de l'ampoule rectale), elle peut évaluer correctement la région distale du tube digestif.

*La rectosigmoïdoscopie flexible* utilise le sigmoïdoscope flexible (le fibroscope) pour le diagnostic. Elle permet l'évaluation exacte du côlon gauche (le plus souvent jusqu'à l'angle splénique du côlon), la place où se trouvent 70-80% des néoplasmes de côlon. La technique en est relativement facile, la préparation du patient peut se faire seulement avec des lavements (2 lavements avec Enémax), et l'inconfort du patient n'est pas très grand (l'examen peut se faire aussi en ambulatoire).

*La coloscopie* est la méthode idéale d'examen du côlon, parce qu'elle peut visualiser toute lésion dans le côlon et permet le prélèvement de biopsies. Elle permet aussi des mesures thérapeutiques, comme la polypectomie endoscopie (prophylaxie secondaire du néoplasme du côlon). La coloscopie est une technique médicale laborieuse, relativement chère, avec inconfort pour le patient (relativement douloureuse) et avec une préparation du côlon spéciale (purgation avec 4 litres de Fortrans ou 2 litres de Moviprep un jour avant l'examen). C'est la seule qui peut mettre en évidence des lésions vasculaires du côlon (l'angio-dysplasie du côlon), l'anémie non expliquée et peut faire l'hémostase endoscopique.

*L'irigographie* met en évidence le côlon par l'opacification rétrograde du côlon avec substance baryté. La technique en double contraste (utilisant aussi l'insufflation d'air) est utile. Elle ne permet pas la biopsie des lésions suspectes et ne permet pas de mesures thérapeutiques (polypectomie). Cette technique a été la méthode la plus répandue

d'évaluation du côlon, mais a une sensibilité diagnostique nettement inférieure à la coloscopie. La méthode est toujours plus remplacée par la coloscopie, avec la croissance du nombre de centres d'endoscopie de qualité.

Récemment, l'utilisation du CT spiral (« *Coloscopie virtuelle* » ou *colonographie CT*) permet sur la base d'un CT abdominal la reconstruction « virtuelle » du côlon qui permet le diagnostic de la pathologie de type néoplasme ou polypes coloniques. La méthode est en développement, ayant le désavantage du manque des possibilités de prélèvement de biopsies des lésions et des possibilités de polypectomie.

*L'écho-endoscopie (l'échographie transrectale)* permet d'apprécier l'extension en strates du néoplasme et s'utilise pour apprécier l'extension tumorale, dans la région rectale (échographie transrectale).

*Le test Hémo occult* permet la détermination des hémorragies occultes dans les selles. C'est un *test screening*, populationnel, et s'adresse aux *personnes asymptomatiques*, ayant comme but la découverte des personnes suspectes, qui seront ensuite soumises aux examens endoscopiques. On recommande généralement aux personnes de plus de 50 ans de faire le test Hémo occult une fois par an.

Le test *Hémo occult II*, plus moderne, ne nécessite pas une préparation spéciale (régime sans viande) et a une sensibilité supérieure, et le test *hémocult immunologique (FIT)* met en évidence la présence de l'hémoglobine humaine dans les selles (il ne nécessite pas un régime spécial avant le test).

*Les tests génétiques* des selles, qui visent à mettre en évidence l'ADN modifié, sont des tests modernes de screening (mais beaucoup plus coûteux), mais qui ne sont pas entrés encore dans la pratique clinique courante.

### **Le diagnostic différentiel du cancer de côlon**

Les problèmes de diagnostic différentiel de cette affection sont donnés en spécial par la différenciation de la rectorragie. Les causes principales sont:

- la maladie hémorroïdale et la fissure anale;
- la maladie de Crohn;
- la rectocolite ulcéro-hémorragique;
- la diverticulose colonique;
- la colite ischémique et la colite radique (post-radiothérapie);
- l'angiodyplasie colonique (saignement surtout dans le côlon droit, chez les personnes âgées, par des lésions de type angiomateux).

Devant un syndrome anémique, on recherchera si l'anémie est de type ferriprive, et dans cette situation, la cause la plus probable et moins facile à mettre en évidence tient au tube digestif (œsogastrique, intestin ou côlon).

### **Évolution**

L'évolution du néoplasme de côlon dépend du moment de la découverte et respectivement de l'opération. Dans le cas d'un stade Dukes A, la survie à 5 ans est d'approximativement 90%, et dans Dukes C d'approximativement 50%. Devant un néoplasme à métastases hépatiques (Dukes D), la survie est très réduite.

**Les complications** les plus fréquentes du néoplasme de côlon sont les métastases, l'occlusion intestinale, la perforation.

### **Traitement**

Le traitement du néoplasme de côlon est *chirurgical*. L'intervention se fera le plus vite possible, et le type d'intervention dépendra de la localisation. L'évaluation préopératoire comprendra l'évaluation de l'extension ganglionnaire de même que celle des métastases pulmonaires, hépatiques ou péritonéales.

La *chimiothérapie post-chirurgicale* est indiquée pour les patients des stades Dukes B2 et C. On utilise des schémas qui contiennent du fluorouracile, associé avec de l'acide folinique ou d'autres schémas actuels plus puissants. Vu la croissance de la survie post-chimiothérapie, il est indiqué, après la chirurgie, que le patient soit envoyé pour la continuation du traitement chez le médecin oncologue.

*Thérapie anti-angiogénique.* Le Bévécizumabe (Avastine) inhibe l'activité du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Les études cliniques ont démontré que l'association de celui-ci aux régimes chimiothérapeutiques améliore la survie des patients avec néoplasme colorectal métastatique.

La *radiothérapie* s'adresse en spécial au cancer rectal et anal, qui, par la position dans le petit bassin, ne peut pas toujours être correctement réséqué (avec évidemment ganglionnaire).

**La prophylaxie du cancer colonique** représente une demande actuelle de la médecine, vu la première place que ce néoplasme occupe dans le monde.

- *la prophylaxie primaire* consiste des mesures d'éducation alimentaire qui s'étendent sur un grand nombre d'années et qui consistent de l'éducation de la population pour consommer beaucoup de légumes, une diète riche en fibres (pain intégral, céréales), calcium et de réduire les graisses, l'excès de protéines (surtout la viande rouge).

- *la prophylaxie secondaire* vise la suppression des causes qui peuvent mener au néoplasme colonique, en spécial la découverte des polypes et la réalisation de la polypectomie endoscopique. La découverte des polypes chez la population générale est assez difficile à cause du nombre immense d'explorations endoscopiques qu'on devrait faire. C'est pourquoi on recommande des tests de type Hémocult annuellement ou tous les deux ans, après l'âge de 50 ans, suivies de coloscopie chez les personnes au test positif. Une autre stratégie est la réalisation d'une coloscopie de contrôle tous les cinq ans (10 ans) après l'âge de 50 ans.

La coloscopie de screening doit être aussi effectuée chez les personnes à risque accru de cancer: maladies inflammatoires du côlon, chez les descendants des personnes avec cancer de côlon, ou avec historique de polypes coloniques.

Le screening moléculaire génétique représentera à l'avenir la méthode idéale de prophylaxie secondaire, par le décèlement des mutations génétiques prédisposant au néoplasme de côlon.

**Le screening du cancer de côlon** est une méthode coûteuse de découverte du cancer dans des stades de début ou des polypes coloniques, mais elle est absolument indispensable si on désire la réduction de la mortalité à cause de cette maladie.

Le screening du cancer de côlon se fait en fonction du potentiel financier et respectivement de l'accès au médecin gastro-entérologue (endoscopiste) de chaque pays. La méthode la moins coûteuse est le test des hémorragies occultes (Hémocult ou FIT), effectué annuellement, et chez ceux à test positif la coloscopie. La stratégie avec l'effectuation de la coloscopie tous les 5-10 ans, après l'âge de 50 ans (et jusqu'à l'âge de 75 ans) semble être supérieure, mais plus coûteuse pour les systèmes médicaux, car elle s'adresse à toute la population au-delà de cet âge.

Après la résection chirurgicale d'un néoplasme de côlon, on peut utiliser le dosage ACE (l'antigène carcino-embryonnaire) pour mettre en évidence l'apparition des éventuelles récurrences locales. Un an après résection et après ça, périodiquement, une coloscopie doit être effectuée pour trouver une éventuelle rechute ou une nouvelle tumeur. Le suivi échographique (tous les 3 mois) éventuellement le CT (6-12 mois), dans les premiers 3-5 ans pour les éventuelles métastases hépatiques est nécessaire.

## 10. LE CÔLON IRRITABLE

### **Définition**

Le côlon irritable représente *une pathologie fonctionnelle* très répandue chez la population. Une grande partie des patients consultés en ambulatoire dans la gastro-entérologie présentent un tableau de type côlon irritable.

Le côlon irritable représente une *maladie fonctionnelle* caractérisée par un trouble de transit, qui consiste en général de l'alternance de la constipation avec la diarrhée, de douleurs abdominales diffuses (généralement sous la forme de crampes), parfois de l'émission de mucus. ***La rectorragie, l'anémie ou la perte pondérale ne font pas partie de ce tableau.***

Le côlon irritable a été dénommé par une multitude de synonymes, comme l'intestin irritable, la diarrhée nerveuse, mais probablement le nom le plus suggestif serait celui de « unhappy colon » (côlon malheureux).

Les patients à côlon irritable consultent en général une multitude de médecins, le médecin de famille, l'interniste, le gastro-entérologue, même le chirurgien, d'un côté à cause de l'oncophobie (la peur de cancer), mais aussi à cause de l'évolution de longue durée de la maladie. D'habitude, ce sont des patients préoccupés par la maladie, anxieux, dépressifs ou qui travaillent souvent dans des conditions de stress prolongé. La névrose anxieuse-dépressive est fréquente chez ces patients, de sorte que devant le médecin ils présenteront une histoire de la maladie très détaillée, souvent à accents dramatiques. Le fond de la maladie peut être de constipation (liée à l'absence de fibres de l'alimentation et au sédentarisme), avec l'apparition de selles avec beaucoup de mucus ou de selles diarrhéiques, qui apparaissent le plus souvent dans des états émotionnels, dans des conditions de stress.

Le côlon irritable est *une maladie fonctionnelle*, donc les lésions organiques, décelables par des techniques paracliniques, sont absentes.

### **Le tableau clinique** du côlon irritable comprend:

- *des douleurs abdominales* soit diffuses, soit localisées sur le trajet colonique. Elles peuvent être sourdes, mais souvent ont un caractère colliquatif (crampes), avec une durée de secondes ou de minutes. D'autres fois le patient ressent seulement un inconfort abdominal. Les symptômes disparaissent le plus souvent en périodes de relâchement, congé etc.

- *les troubles de transit* sont fréquents, étant caractéristique l'alternance de la constipation avec la diarrhée. L'émission des selles est souvent sous forme de scybales (selles dures, fragmentées), couvertes de mucus. Souvent la fausse diarrhée peut paraître, quand, après ces selles dures, suivent des selles liquides d'irritation colonique. Les selles diarrhéiques apparaissent occasionnellement, le plus fréquemment sous la forme de selles impérieuses, matinales, post prandiales ou pendant les émotions (avant les examens).

- *l'émission de mucus* est fréquente, accompagne l'élimination des selles (en spécial des selles dures, sous forme de scybales). Le sang n'apparaît pas dans les selles dans le tableau de côlon irritable, mais les selles dures peuvent créer des fissures anales qui peuvent saigner.

- *le ballonnement* est fréquent chez les patients à côlon irritable, étant localisé diffusément, ou bien le patient le ressent surtout dans certaines zones de l'abdomen. L'émission de gaz peut alléger la souffrance du patient de manière transitoire.

### **Diagnostic**

Le diagnostic de côlon irritable se fait par l'exclusion des maladies organiques du côlon, donc sur la base d'explorations paracliniques. Il y a certains critères qui suggèrent le côlon irritable, dénommés, selon le nom de l'auteur qui les a décrits, *les critères Manning*:

- douleurs abdominales qui cèdent après l'émission de selles
- selles qui deviennent de plus en plus fréquentes et molles en présence de la douleur
- ballonnement, distension abdominale
- sensation d'évacuation incomplète du rectum
- le caractère impérieux de la défécation.

Les critères Manning ont été revus et légèrement modifiés à Rome (modification concernant le passage des selles), devenant *les critères de Rome I* qui ont été revues à plusieurs reprises, la version actuelle étant **Rome IV**, qui inclut dans la définition du côlon irritable – la douleur/inconfort abdominal récurrent au moins 3 jours/mois au cours des 3 derniers mois, associée à 2 ou plus de les symptômes suivants: amélioration après la défécation; débuts associés au changement de la fréquence des selles; débuts associés à la modification de la forme des selles.

**Diagnostic paraclinique.** Le diagnostic paraclinique du côlon irritable consiste de *l'exclusion des maladies organiques abdominales* et recourt aux investigations suivantes:

- anoscopie, rectoscopie, coloscopie (éventuellement irigographie), pour la mise en évidence de l'absence de la pathologie organique de côlon;
- gastroscopie, pour la mise en évidence des éventuelles souffrances gastriques;
- échographie abdominale et pelvienne, pour la mise en évidence des souffrances de la vésicule biliaire, du pancréas, des organes génitaux;
- l'évaluation radiologique de l'intestin (entéro-lavage ou passage baryté avec suivi), capsule endoscopique ou entérocopie pour la pathologie organique entérale.

Le diagnostic de côlon irritable se pose par l'exclusion des lésions organiques par ces investigations et par les critères d'encadrement clinique du côlon irritable (les critères Manning ou Rome).

### **Diagnostic différentiel**

Le diagnostic différentiel du côlon irritable se fait avec:

- le néoplasme ano-rectal et le néoplasme de côlon;
- les maladies inflammatoires côloniques (la RUH, la maladie de Crohn);
- la diverticulose côlonique et la diverticulite;
- le déficit de lactose;
- la dyspepsie fonctionnelle;

*La diverticulose colique* est fréquente dans la population générale, la prévalence augmente avec l'âge, de sorte qu'elle est présente dans plus de 50% des personnes âgées. Habituellement, elle est asymptomatique, mais des complications telles que la diverticulite aiguë ou de saignement peut se produire.

*La diverticulite aiguë* est une inflammation aiguë d'un diverticule. Les signes cliniques comprennent douleur locale, de la fièvre, associée à une leucocytose (similaire à une appendicite aiguë, mais localisée sur la gauche). Dans un contexte clinique évocateur, le diagnostic est confirmé par une échographie abdominale (effectuée par des opérateurs expérimentés) ou par CT avec contraste. Le traitement est habituellement conservateur (jeuner + antibiotiques), seuls dans les cas compliqués on fait appel à la chirurgie.

## **Évolution**

L'évolution du côlon irritable est favorable, parce que les complications n'apparaissent pas. En général, la maladie évolue pendant longtemps, avec des périodes plus tranquilles ou avec des exacerbations, d'habitude liés au stress. Il y a des situations où le côlon irritable est associé à la diverticulose de côlon (vu le fait que la diverticulose est une maladie fréquente surtout chez les personnes âgées).

## **Traitement**

Le traitement de cette maladie est en général difficile, et les résultats se laissent souvent attendre. S'agissant d'une pathologie fonctionnelle où la composante psychique est assez importante, le rôle du rééquilibrage psychique est lui-même important.

*1. Diététique.* La diète sera riche en fibres alimentaires, dans les cas où la constipation prédomine. Si la diète n'est pas suffisante, on combattra la constipation avec des laxatifs de type Forlax (qui augmentent le volume des selles). On indiquera une diète que le patient tolère, évitant les aliments qui produisent des symptômes. Chez les patients avec une prédominance de diarrhée, le régime devra être pauvre en fibres alimentaires

*2. Médicamenteux.* La thérapie consiste de préparations:

- *anti-diarrhéiques* (dans les cas à diarrhée), tels Smecta (smectine) ou Imodium (lopéramide).

- *anti-spastiques.* On combat les douleurs avec une médication de type anti-spastique: Spasmomen (bloquant des canaux de calcium), Debridat, Duspatilin, Colospasmin, No-Spa, Meteospasmyl, Ibutin. La médication s'administre au besoin, essayant de trouver ce qui est efficace pour le patient traité (on change de médication jusqu'à ce qu'on découvre celle à effet maximal).

- *sédatifs.* La médication sédatrice est souvent utile, de même la psychothérapie. Souvent l'infirmité du diagnostic de néoplasme de côlon (que le patient s'imagine), peut mener à l'amélioration des symptômes. Pour le côlon irritable, la diète et la thérapie sont en général individualisées, et le rôle de la confiance du patient dans le médecin curant est important.

## 11. LA MALADIE COELIAQUE

### Définition

La maladie cœliaque ou l'entéropathie au gluten est une maladie intestinale chronique, caractérisée par diarrhée, stéatorrhée et malabsorption, générée par l'intolérance au gluten (la consommation de produits à base de farine à contenu de gluten). L'élément morphologique est représenté par l'atrophie de la muqueuse jéjunale, et la diète sans gluten mène à l'amélioration clinique et histologique de la maladie.

### Épidémiologie

La maladie est répandue dans les zones à climat tempéré et a une évolution chronique, avec apparition ou exacerbation après la consommation de produits à base de farine de blé.

La prévalence de la maladie est de 10-30 cas sur 100.000 habitants. La maladie a été amplement décrite en Hollande après la Deuxième Guerre Mondiale, parce que le manque de blé pendant la guerre a mené à la baisse de la fréquence de la maladie, et l'introduction du blé après la guerre a favorisé la réapparition des symptômes.

Pendant les 15-20 dernières années, à côté des formes typiques de la maladie, qui présentent la diarrhée, la stéatorrhée et la malabsorption, sont parues des formes latentes d'intolérance au gluten, qui ne mènent pas obligatoirement à l'atrophie villositaire, mais seulement à une jéjunite interstitielle ou pré-atrophique.

La maladie est génétiquement induite, ayant un caractère familial; elle est 10 fois plus fréquente chez les parents de premier degré du malade et 30 fois plus fréquente chez les jumeaux.

### Etiopathogénie

Dans l'entéropathie au gluten, il y a un déficit génétique oligopeptidasique dans les entérocytes, menant à leur sensibilisation à l'alpha-gliadine (la III-ème fraction du gluten). La gliadine, fraction du gluten, se trouve en spécial dans le blé et le seigle et moins dans l'orge et l'avoine. L'immunogénité du gluten de diverses aires géographiques est variable et cela peut expliquer la diffusion différente de la maladie.

Le contact prolongé de l'entérocyte avec la gliadine non digérée (par le manque de l'oligo-peptidase intestinale) mènera à un conflit immunologique local, par la formation de complexes immunes gliadine-anticorps anti-gliadine. Ces complexes immuns se fixent sur la muqueuse

intestinale, stimulent l'agrégation des lymphocytes K (Killer), menant aux lésions de la muqueuse avec la perte des villosités et la prolifération des cellules cryptiques.

L'interruption de l'alimentation avec du gluten favorise la régénération de l'épithélium villositaire, l'amélioration des troubles de transit et de la malabsorption, à condition que le diagnostic se fasse dans les 366 premières années depuis le début clinique de la maladie. Dans les formes avancées de maladie, les phénomènes de régénération de la muqueuse intestinale sont extrêmement lents ou absents.

### **Morphopathologie**

*Macroscopiquement* la muqueuse intestinale pathologique apparaît de couleur nacre-blanchâtre, dépourvue de relief accidenté. Les lésions sont évidentes au niveau jéjunal et moins apparentes au niveau de l'iléon.

*Microscopiquement* on visualise le manque des villosités normales, celles-ci apparaissant aplaties, et dans les formes avancées l'atrophie totale villositaire apparaît.

### **Tableau clinique**

La maladie cœliaque peut être symptomatique ou asymptomatique et peut apparaître à n'importe quel âge, souvent même sans diarrhée ni stéatorrhée. Dans les formes moins typiques, les signes qui nous font penser à la maladie peuvent être: la petite taille, l'infertilité, l'anémie inexplicable, des stomatites aphteuses récidivantes ou des dermatites herpétiformes.

S'il s'agit de la maladie cœliaque à *début infantile*, l'enfant est normal jusqu'à l'introduction des produits à base de farine dans l'alimentation. À ce moment il commence à avoir des selles molles, à l'odeur désagréable, et des crampes intestinales. L'anémie, l'hypoprotéïnémie et les œdèmes apparaissent.

Dans *les formes de l'adulte* on signale progressivement la diarrhée, la stéatorrhée et ultérieurement le syndrome de malabsorption. D'habitude, les malades présentent des selles diarrhéiques (3-6 selles par jour) pendant des années, associées à l'inconfort abdominal, aux borborigmes. Le début du syndrome diarrhéique est souvent insidieux, il apparaît beaucoup de fois pendant l'enfance, d'autres fois après l'âge de 20-30 ans. La plupart des fois, la diarrhée apparaît après 1-2 heures depuis un repas à base de pâtes de farine de blé (pain, spaghettis, nouilles), mais au cours de la maladie de nombreuses intolérances alimentaires apparaissent, qui rendent ensuite le diagnostic difficile. Les éléments cliniques importants peuvent être la

corrélation des symptômes à la consommation de produits à base de farine de blé et leur amélioration à l'interruption de 2-3 semaines de ceux-ci.

Il ne faut pas oublier *les formes asymptomatiques* de maladie cœliaque manifestées seulement par l'anémie ferriprive, la petite taille, l'hypocalcémie, les maladies dermatologiques (dermatite herpétique) etc.

### **Diagnostic**

Le diagnostic se fait en principal par deux méthodes:

*Sérologique* - la détermination des anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et anti-réticuline et plus récemment des anticorps anti-transglutaminase (avec une très bonne sensibilité et spécificité pour cette maladie).

La détermination des anticorps antigliadine a une sensibilité d'environ 80-90% pour le diagnostic de la maladie cœliaque. Ils deviennent indétectables avec le temps, sous un régime sans gluten. Les anticorps antiendomysium sont très sensibles (plus de 90% des patients avec maladie cœliaque ont ces anticorps positifs), car ils sont plus sensibles que les anticorps antigliadine. Plus récemment, on peut déterminer les anticorps anti-transglutaminase dans suspicion de maladie cœliaque. Le titre des 3 anticorps de la maladie cœliaque baisse à des valeurs normales en quelques mois, jusqu'à un an, de régime stricte sans gluten, pouvant être un test de compliance du patient au régime stricte sans gluten. La détermination des anticorps de la maladie cœliaque est un test utile, surtout dans les screening familiaux et de population, de même que dans des études épidémiologiques. Mais le test qui confirme est toujours la biopsie intestinale.

La détermination des anticorps de la maladie cœliaque est un test utile, en particulier dans dépistage familial et démographique et dans les études épidémiologiques, mais le test de confirmation est toujours une biopsie intestinale.

*Biopsique* - par l'effectuation de la biopsie du duodénum II pendant l'endoscopie digestive supérieure. Les aspects caractéristiques sont représentés par l'aplatissement des vili intestinaux, aspect « mosaïqué », « fissuré » de la muqueuse. L'association de la biopsie intestinale avec la présence de la sérologie positive pour la maladie cœliaque représente le « gold standard » en ce qui concerne le diagnostic de la maladie.

Du point de vue histologique les lésions sont plus évidentes au niveau de la zone proximale de l'intestin grêle (mais dans les cas sévères elles peuvent s'étendre vers l'iléon aussi). La biopsie du duodénum II par la duodénoscopie démontrera, dans les formes typiques, des atrophies

villositaires. À retenir que la sérologie de la maladie cœliaque est positive dans 90-100 % des cas dans les formes avancées, mais plus basse parfois dans le stade initial. C'est pourquoi la biopsie intestinale (avec prélèvement de 2-4 fragments) se fera dans tous les cas suspectés.

*D'autres tests paracliniques* qu'on peut effectuer dans la maladie cœliaque:

- la stéatorrhée –7 et 50 g/jour, en cas de maladie cœliaque sévère;
- des tests d'absorption intestinale altérés, comme le test avec D-xylose;
- le tableau radiologique avec baryum de l'intestin, qui sera variablement modifié, d'habitude avec des anses dilatées apparaissant;
- le syndrome de malabsorption présent – soit sélectivement (fer, acide folique, calcium), soit globalement.

*Le diagnostic positif* se fait sur la base du syndrome diarrhéique, la stéatorrhée et la malabsorption apparaissant plus tard. L'anamnèse alimentaire, de même que les antécédents familiaux, peuvent suggérer le diagnostic.

La sérologie positive renforce le diagnostic, qui sera confirmé par la biopsie intestinale. À retenir la nécessité de penser à la maladie cœliaque lorsqu'on rencontre des anémies ferriprives non élucidées, chez les femmes avec une ostéoporose apparue avant 50 ans, dans les retards de croissance chez les enfants, chez les patients avec diabète ou thyroïdite Hashimoto (qui ont une probabilité d'avoir la maladie cœliaque de 1/30), dans les lésions aphthoïdes récidivante buccales ou dans les dermatites herpétiformes.

*Le diagnostic différentiel* se fait avec les cas de diarrhée de cause différente: le déficit de lactase, la maladie de Crohn, la TBC intestinale, la pancréatite chronique etc.

### **Pronostic**

Le pronostic dépend du moment du diagnostic. Dans les cas non diagnostiqués la malabsorption apparaît progressivement qui mènera, dans les cas sévères, à la mort. Une autre cause de mort est le développement de tumeurs lymphatiques en spécial du lymphome intestinal. D'autres cancers favorisés par la maladie cœliaque seraient: le cancer œsophagien et le cancer de l'intestin grêle.

Dans les cas diagnostiqués et soumis à un régime sans gluten, l'évolution est favorable, avec la disparition de la diarrhée, de la stéatorrhée et de la malabsorption.

## **Traitement**

### *A. Diététique*

La maladie cœliaque peut avoir une évolution favorable dans le cas d'un régime alimentaire complet sans gluten: on éliminera de l'alimentation la farine de blé, d'orge, d'avoine et de seigle. L'alimentation avec de la farine de riz, de maïs ou la consommation de pommes de terre est admise. La maladie est guérie complètement (à l'examen morpho-pathologique) après 3-5 ans de régime sans gluten, mais la réponse clinique favorable peut apparaître à 3-6 semaines depuis le commencement du régime.

À retenir que le régime sans gluten est de longue durée (d'habitude toute la vie), parce que la réintroduction du gluten fait réapparaître les symptômes. La surveillance du respect du régime peut se faire par le dosage des anticorps anti-gliadine qui, après quelques mois, jusqu'à un an, de diète correcte, auront des valeurs normales, mais augmenteront de nouveau en cas d'arrêt du régime. L'existence sur le marché de produits sans gluten, sur lesquels cela soit clairement inscrit, est désirable. De même il est désirable de réaliser une Association des malades de maladie cœliaque, où ceux-ci puissent débattre les problèmes liés à la maladie, de même que ceux liés à l'alimentation (des associations de ce genre existent en Hollande et plus récemment en Roumanie).

### *B. Médicamenteux*

Lorsque la réponse claire à l'élimination du gluten alimentaire n'apparaît pas (il est possible que la maladie soit déjà dans une phase avancée, réfractaire), on peut recourir éventuellement à l'addition de corticostéroïdes oraux en petites doses (10-20 mg deux fois par jour) pour une période de 4-8 semaines (qui peuvent améliorer la symptomatologie clinique).

## 12. LE DÉFICIT DE DISACCHARIDASES (LE DÉFICIT EN LACTASE)

### Définition

Le déficit de disaccharidases représente une entité clinique relativement fréquente, pas toujours reconnue et pour cela générant une souffrance chronique digestive. Il est dû au manque ou à l'insuffisance sécrétoire de disaccharidases au niveau entéral.

Les disaccharides sont des composés formés de deux molécules de monosaccharide (lactose=glucose+galactose), qui sous l'action des disaccharidases se défont en monosaccharides, qui seront ensuite absorbés dans l'intestin. Les disaccharidases de l'intestin sont: la lactase, la maltase, la sucrase et la tréhalase, et le substrat sur lequel elles agissent est constitué de lactose, maltose, sucrose et tréhalose.

La localisation de l'activité sécrétoire des disaccharidases est la « bordure en brosse » entérocytaire. Il y a une programmation génétique de la sécrétion de disaccharidases au niveau de la « bordure en brosse » intestinale, de sorte que la perte de la capacité de synthèse peut être l'expression de cette programmation.

Le déficit de disaccharidases peut être:

- *congénital* (le déficit congénital en lactase: le nouveau-né ne tolère pas le lait depuis la naissance; déficit congénital en sucrase; maltase ou tréhalase).

- *acquis* pendant la vie, qui peut être transitoire ou définitif (le plus fréquent est le déficit en lactase, avec l'intolérance de l'adulte au lait).

### Physiopathologie

L'absence ou la baisse de la disaccharidase de l'intestin rendront impossible la transformation du disaccharide en monosaccharide et respectivement l'absorption de ceux-ci. Le disaccharide non absorbé détermine une croissance de l'osmolarité intra-luminale, avec transfert d'eau dans le lumen et croissance du chyle intestinal. À la fois, la stimulation des osmo- et des chémorécepteurs intestinaux produira des médiateurs chimiques pro-kinésiques (sérotonine, bradykinine). Le substrat saccharique non scindé, qui arrive dans le côlon, souffrira un processus de fermentation bactérienne avec production de gaz (CO<sub>2</sub>, hydrogène, méthane) et d'acides organiques à chaîne courte (acétique, propionique, butyrique). Tous ces phénomènes physiopathologiques se

traduiront cliniquement par l'apparition, après l'ingestion d'un disaccharide, des selles diarrhéiques, avec borborigmes, flatulence.

À retenir que l'ampleur des manifestations cliniques dépend de:

- le degré du déficit de disaccharidase (total ou partiel);
- la quantité de disaccharide consommée une fois.

Vu que la plus fréquente déficience rencontrée dans la pratique clinique courante est le déficit en lactase, nous décrirons cette entité qui, d'ailleurs, représente un modèle pour les autres déficits disaccharidasiques.

## **LE DÉFICIT EN LACTASE**

### **Épidémiologie**

Du point de vue épidémiologique, il y a une grande variabilité du déficit en lactase en fonction de l'aire géographique. Ainsi, les populations qui ne consomment pas traditionnellement de lait (les aborigènes d'Australie, les Esquimaux, les Indiens d'Amérique, les Chinois) ont un déficit en lactase chez les adultes de 40-90%. La population qui, au long de l'histoire, a élevé des animaux (les Européens et leurs descendants) a un pourcentage assez bas du déficit en lactase chez l'adulte (au nord de l'Europe 5-15%).

Il y a un *déficit congénital* en lactase, qui se manifeste immédiatement après la naissance, avec l'apparition de la diarrhée.

*Le déficit primaire en lactase à début tardif* est une situation relativement normale. Ainsi, après l'arrêt de l'allaitement du nourrisson, a lieu une répression de l'activité lactasique. Un adulte a toujours approx. 5-10% du niveau lactasique du nouveau-né. Ce déficit primaire représente une condition héréditaire de groupe ethnique, sans lien avec la position géographique, les conditions de milieu ou la consommation actuelle de lait. On considère que la persistance de l'activité lactasique représente une mutation génétique adaptative (produite chez les populations qui élèvent des animaux et consomment du lait), et le déficit en lactase est ainsi une condition relativement normale.

*Le déficit de lactase acquis (secondaire)* apparaît dans certaines maladies inflammatoires intestinales: entéropathie au gluten, maladie de Crohn, RUH, lambliaze, entérite d'irradiation, syndrome d'intestin court.

### **Morphopathologie**

À l'examen microscopique, la muqueuse intestinale a un aspect normal, y compris la villosité et la « bordure en brosse ». L'utilisation de techniques immuno-histo-chimiques met en évidence la baisse ou

l'absence de l'appareil enzymatique au niveau de la bordure en brosse. Seulement dans les déficits en lactase secondaires apparaissent les modifications de la maladie de base.

### **Tableau clinique**

Les signes cliniques de la maladie sont relativement typiques et pourtant souvent ils sont ignorés par le malade pendant des années. Les signes de la maladie diffèrent en fonction de l'intensité du déficit en lactase et de la quantité de lactose consommée. Typiquement, après la consommation de lait ou des dérivés du lait, chez le malade à déficit en lactase apparaissent, après quelques dizaines de minutes, le ballonnement, les borborysmes, les selles aqueuses explosives, la flatulence.

### **Diagnostic**

À partir des signes cliniques évidents ou de suspicion clinique, on peut effectuer, en ambulatoire, une épreuve alimentaire, en demandant au malade d'ingérer 250-300 ml de lait, à jeun, sans autres aliments, et suivre l'effet pendant 2-3 heures. Si les signes cliniques décrits apparaissent, le diagnostic est clair.

*Le test de tolérance au lactose (TTL)*, qui consiste en 3 phases: clinique, biologique et radiologique. On détermine la glycémie du malade à jeun, après quoi on administre 50 g lactose en 400 ml d'eau et un paquet de sulfate de baryum. On récolte des glycémies à 30, 60, 90 et 120 minute (de manière simplifiée, seulement après 1 et 2 heures) et on effectue une radiographie abdominale à jeun après une heure.

Interprétation des résultats:

- *clinique*: l'apparition après quelques dizaines de minutes de la diarrhée, avec flatulence, borborysmes, indique un test clinique positif (possibilités d'erreur après la gastrectomie, lorsque, n'ayant plus le frein pylorique, apparaît la diarrhée osmotique donnée par le lait);

- *biologique*: l'absence de la croissance de la glycémie avec plus de 25 % de la valeur à jeun est un test positif (parce que le lactose ne se transforme pas en glucose, la glycémie restera dans le plateau);

- *radiologique*: dans le déficit en lactase apparaîtra la dilution de la masse barytée (par hypersécrétion), l'aéroentérie avec la distension des anses et un transit intestinal très accéléré; d'habitude la colonne de baryum arrive dans le côlon après une heure.

*Les tests respiratoires* de détermination du déficit en lactase sont très modernes, mais nécessitent des appareils relativement complexes. On utilise le marquage du lactose avec  $^{14}\text{C}$ , avec la détermination du  $\text{CO}_2$  marqué dans l'air expiré, ou seulement le lactose, avec la détermination de l' $\text{H}_2$  dans l'air expiré (une croissance de l' $\text{H}_2$  expiré  $> 20$  ppm après 3-6 heures de l'ingestion suggère un déficit en lactase).

*La détermination de la lactase dans la biopsie* nécessite, idéalement, une biopsie jéjunale (par biopsie intestinale) ou éventuellement une biopsie duodénale à la gastro-duodénoscopie, avec la détermination de la valeur lactasique (permet une évaluation quantitative du déficit). La méthode est laborieuse, coûteuse, nécessite la biopsie.

### **Diagnostic**

*Le diagnostic positif* se fait d'après les signes cliniques et ensuite d'après les tests décrits ci-dessus. Les formes légères sont diagnostiquées plus difficilement.

*Le diagnostic différentiel* doit être fait avec l'allergie au lait (parfois, chez les enfants), avec l'intolérance osmotique au lait (estomac réséqué), avec l'intolérance psychogène au lait (les patients sont « écœurés » par le lait).

### **Évolution**

L'évolution de la maladie chez l'adulte est favorable, parce que la majorité des patients restreignent eux-mêmes l'alimentation, évitant les produits laitiers. Dans certains cas, surtout non diagnostiqués, peuvent apparaître des conditionnements multiples, avec diarrhée prolongée, parfois même malabsorption.

### **Traitement**

*Hygiéno-diététique.* Dans le cas de cette affection, le traitement est clair et il consiste de la réduction ou la suppression complète du lait et des produits laitiers de l'alimentation (cela dépend aussi de la réserve de lactase qui existe encore). Ainsi, une tasse de lait contient environ 12 g de lactose, et par ordre décroissant du contenu de lactose se situent le yaourt, le fromage frais et les fromages fermentés. Il faudra éduquer le malade sur les formes alimentaires où le lait n'est pas évident (les gâteaux, la purée de patates, le chocolat, les bonbons, certaines soupes-crème etc.) On peut utiliser le lait sans lactose (surtout pour le déficit congénital de lactase, lorsque l'alimentation du nouveau-né se fait de manière très restrictive).

Pour les adultes, la solution est venue récemment, par l'apparition sur le marché des produits qui contiennent de la lactase (d'origine bactérienne), comme le produit Lact-Aid ou Laluk. L'administration, pendant les repas, de 2-3 tb de Lact-Aid ou Laluk assurera l'assimilation du lactose et empêchera l'apparition des symptômes cliniques bien connus par le malade.

Les autres déficits disaccharidasiques sont très rares; ainsi, dans le déficit de sucrase on exclura le sucre, dans le déficit de maltase on exclura l'amidon, et dans le déficit de tréhalase des champignons jeunes.

## 13. LE SYNDROME DE MALABSORPTION (SM)

### Définition

Le syndrome de malabsorption (SM) est une situation pathologique qui se caractérise par le trouble de l'absorption, au niveau de l'intestin grêle, des diverses composantes nutritives.

Une grande variété de maladies peut causer la malabsorption de manière primaire ou secondaire. Ainsi, la malabsorption peut être d'origine pancréatique, hépatique ou intestinale. Le SM peut être dû à des **troubles de digestion** (maldigestion), avec l'affectation secondaire de l'absorption (si les causes en sont hépatiques, pancréatiques) ou peut-être dû directement à des troubles **d'absorption** au niveau entéral (dans les maladies intestinales, où la digestion s'est faite correctement).

Dans la malabsorption, le signe le plus typique est la stéatorrhée, définie comme une perte plus grande de 5g graisses/24 heures par les selles.

### Physiologie de la digestion

*Les protéines alimentaires* subissent dans l'estomac, sous l'action de la pepsine et de l'acide chlorhydrique, une transformation en peptones. Dans le duodénum, les protéases pancréatiques (la chymotrypsine, la trypsine) défont les peptones en aminoacides et en bi-oligopeptides; celles-ci, à leur tour, seront défaites en aminoacides par les oligopeptidases, à la bordure en brosse intestinale.

*Les glucides alimentaires.* Elles ne sont pas influencées par l'amylase salivaire (inactivée par le pH gastrique acide). L'amylase pancréatique agira sur les glucides dans l'intestin, les transformant en disaccharides, qui, sous l'action des disaccharidases de la bordure en brosse intestinale, seront transformées en monosaccharides (glucose, fructose, galactose).

*Les lipides alimentaires.* Ils sont émulsionnés et mycéliés sous l'action des sels biliaires. Sous l'action de la lipase pancréatique, à un pH neutre (résultat de la neutralisation de l'acidité gastrique par les bicarbonates pancréatiques), les triglycérides se défont en mono-glycérides et en acides gras libres.

## **La physiologie de l'absorption**

*Les protéines* s'absorbent activement, comme aminoacides, à prédominance dans le jéjunum proximal.

*Les glucides* s'absorbent en tant que monosaccharides, activement pour le glucose et le galactose et passivement pour le fructose (le mécanisme actif énergo-dépendent, et celui passif – énergo-indépendant). *La xylose* (monosaccharide pentosique) s'absorbe activement à des concentrations basses et passivement par diffusion à de grandes concentrations. L'absorption des glucides se fait dans le jéjunum proximal.

*Les lipides*, défaits en monoglycérides et en acides gras libres, s'absorbent en principal dans les premiers 100 cm du jéjunum et moins dans l'iléon. Le mécanisme est passif pour percer la membrane cellulaire, mais nécessite ensuite des processus énergétiques.

L'absorption du *fer* se fait dans le duodénum et dans les premières anses intestinales sous forme réduite. Le transport entérocytaire se fait à l'aide de la ferritine, et en circulation le fer est repris par la sidérophiline.

*La vitamine B12* (le facteur extrinsèque) se lie au facteur intrinsèque gastrique, aidée par une protéine, qui se trouve dans le suc gastrique: la protéine R. L'absorption de la vitamine B12 se fait dans l'iléon terminal, où il y a des récepteurs qui reconnaissent le complexe facteur intrinsèque - facteur extrinsèque.

*Les électrolytes et l'eau* s'absorbent en général passivement et aussi activement, dans le duodénum et l'iléon, mais, pour le NA et le K, dans le côlon.

## **Etiopathogénie du syndrome de malabsorption**

Diverses maladies du tube digestif peuvent provoquer des troubles de *la digestion* des principes alimentaires et/ou de *l'absorption*.

La digestion des protéines est modifiée dans l'insuffisance pancréatique (la diminution de la trypsine et de la chymotrypsine), dans la vitesse de transit accélérée (temps de contact enzymatique réduit). L'absorption déficitaire des aminoacides apparaît dans des maladies intestinales diverses.

La malabsorption glucidique est générée par la maldigestion, en spécial dans le déficit de disaccharidases (déficit de lactase, maltase, sucrase) ou dans la souffrance pancréatique chronique (déficit d'amylases

pancréatiques). La souffrance intestinale chronique générera des troubles d'absorption des monosaccharides. La malabsorption des lipides est générée par la maldigestion lipidique (résection gastrique avec anastomose Billroth II, où les sels biliaires et la lipase arrivent en contact avec les aliments de manière non physiologique; le syndrome Zollinger Ellison, où l'acidité gastrique excessive rend inactive la lipase pancréatique; l'insuffisance de la lipase pancréatique dans la pancréatite chronique; le manque de la mycéliation des lipides par la diminution du pool d'acides biliaires – maladies hépatiques chroniques, surpeuplement bactérien intestinal ou insuffisance de réabsorption des inflammations de l'iléon terminal). La malabsorption lipidique proprement dite est la conséquence de la maldigestion, de même que de la présence d'un transit intestinal accéléré ou de maladies intestinales.

### **Étiologie du syndrome de malabsorption**

#### ***Causes de la maldigestion:***

- a. Causes gastriques:
  - la gastrectomie Billroth II;
  - la gastroentéroanastomose (GEP);
  - le syndrome Zollinger Ellison.
- b. Causes biliaires:
  - maladies hépatiques chroniques;
  - obstructions biliaires chroniques.
- c. Causes pancréatiques:
  - la pancréatite chronique;
  - la fibrose kystique pancréatique.
- d. Causes intestinales:
  - le déficit de disaccharidases (lactase, maltase, sucrase, tréhalase);
  - le syndrome d'anse aveugle – par surpeuplement bactérien.

#### ***Causes de la malabsorption intestinale:***

- a. Épithélium intestinal d'absorption anormal – comme il arrive dans:
  - la maladie cœliaque;
  - la maladie de Whipple;
  - l'amyloïdose intestinale;
  - l'ischémie intestinale chronique;
  - la maladie de Crohn intestinale;
  - sprue tropicale;
  - TBC intestinale.
- b. Syndrome d'intestin court;

- postchirurgical;
  - fistules entérocoliques;
  - by-pass intestinal chirurgical.
- c. Transport intestinal anormal:
- lymphome intestinal
  - lymphangiectasie intestinale idiopathique;
  - pneumatose kystique congénitale.
- d. Vitesse de transit intestinale accrue:
- hyperthyroïdie;
  - diarrhée chronique (rectocolite hémorragique, syndrome Verner Morrison = choléra pancréatique).

### Formes cliniques du SM

- SM par *maldigestion*
- SM par des troubles d'absorption intestinale (*malabsorption*)
- *SM mixte* – où apparaissent des troubles de digestion de même que de l'absorption.

Le syndrome de malabsorption peut être:

- *SM global*: des troubles d'absorption de toutes les composantes alimentaires se produisent
- *SM sélectif* – lorsqu'apparaît un problème d'absorption d'un seul principe: SM sélectif pour le lactose (le déficit en lactase), SM sélectif pour la B12 (maladies inflammatoires de l'iléon terminal ou résection de l'iléon terminal), SM sélectif pour les graisses dans le syndrome Zollinger Ellison (par l'inactivation de la lipase pancréatique par l'acidité gastrique excessive etc.).

### Tableau clinique

Le tableau clinique du SM est dominé en général par la diarrhée chronique, la perte pondérale jusqu'à la cachexie, la stéatorrhée (selles molles, de couleur claire, odorantes, adhérentes aux toilettes). La distension abdominale, le ballonnement, la flatulence, l'inconfort abdominal sont fréquents. La perte pondérale est la règle; divers degrés de dénutrition existent. Apparaît la diminution du tissu cellulo-adipeux (la disparition de la bulle de Bichat) et des masses musculaires (atrophies musculaires). Apparaissent des modifications tégumentaires, la pâleur, la peau âpre et sèche, parfois avec des pigmentations pellagroïdes. La muqueuse linguale est rouge, décapillée, des ragades buccales apparaissent. Les ongles souffrent des décolorations et se cassent, la

pilosité axillaire et pubienne se réduit; l'alopecie s'installe tardivement. Bien sûr, ces lésions évoluent parallèlement à la durée et à la gravité de la maladie.

Les troubles d'absorption du calcium peuvent générer l'ostéomalacie ou des douleurs osseuses et la tétanie. La déficience de l'absorption de la vitamine K génère la tendance au saignement. L'hypoalbuminémie secondaire à la malabsorption protéique génère des œdèmes, éventuellement l'ascite. L'anémie peut être par déficit d'absorption du fer (hypochrome, microcytaire) ou par des troubles d'absorption de la vitamine B12 et de l'acide folique (macrocytaire).

Les troubles endocrines sont fréquents, liés à l'absence du substrat protéique ou lipidique des hormones. Peuvent apparaître l'insuffisance hypophysaire (avec des troubles de croissance chez les enfants), l'insuffisance corticosurrénale (la maladie Addison), l'insuffisance gonadique (impotence et stérilité). Excepté les signes cliniques liés au syndrome de malabsorption, apparaissent encore les signes de la maladie qui a généré la malabsorption. Ceux-ci peuvent être la douleur « en barre » dans la pancréatite chronique, l'angine abdominale dans l'ischémie mésentérique, la douleur ulcéreuse persistante dans le syndrome Zollinger-Ellison etc.

### **Diagnostic**

Le diagnostic de SM se pose sur la base des signes cliniques et des tests de laboratoire. La présence de la diarrhée chronique combinée avec la perte pondérale et l'anémie peut évoquer le diagnostic de SM. Les tests de laboratoire confirmeront ce diagnostic.

La stéatorrhée est un signe crucial du SM. La détermination de la perte de graisses par les selles pendant 3 jours est une épreuve standard (« gold standard »). La stéatorrhée représente l'élimination de plus de 5 g lipides/24 heures. Excepté cette stéatorrhée quantitative, la coloration d'un frottis de selles avec Soudan III et le comptage des globules de graisse peuvent être un test utile (semi-quantitatif).

La détermination des pertes protéiques par les selles (créatorrhée), peut démontrer la malabsorption protéique mais aussi, éventuellement, exsudation protéique intestinale de l'entéropathie avec perte protéique.

Après le diagnostic de la malabsorption par la stéatorrhée, suivent deux étapes obligatoires:

a) établissement de l'étiologie (l'endroit de production) de la malabsorption;

b) les conséquences biologiques du syndrome de malabsorption;

**a. L'établissement de l'étiologie du SM** nécessite l'évaluation:

- *gastrique*: passage du baryum, pour le diagnostic de fistule gastrocolique, gastro-entéro-anastomose, gastrectomie avec anastomose Billroth II; gastroscopie: ulcères multiples du syndrome Zollinger-Ellison; dosage de la gastrinémie (diagnostic de gastrinome), éventuellement chimisme gastrique stimulé avec Pentagastrine.

- *biliaire*: diagnostic biologique du syndrome de cholestase (phosphatase alcaline, gamma-glutamyl-transpeptidase, bilirubine élevées) de la cirrhose biliaire primitive; signes échographiques d'obstruction biliaire, complétés éventuellement par la cholangiographie RMN ou CT pancréatique et cholangiopancreatographie endoscopique rétrograde (CPER).

- *pancréatique*: enzymes pancréatiques (l'amylase, la lipase peuvent être éventuellement élevées); l'aspect d'imagerie modifié du pancréas (échographie, CT) ou l'évaluation par CPER ou pancréatographie RMN ou échoendoscopique de l'aspect ductal pancréatique; tests fonctionnels pancréatiques altérés (le test PABA ou le test Flourescein dilaurate); récemment, la détermination de l'élastase I fécale peut mettre en évidence l'insuffisance pancréatique dans les stades de début; le dosage du niveau Vip (vasoactiv intestinal polypeptide) peut mettre le diagnostic de VIP-ôme ou choléra pancréatique (diarrhée sévère, aqueuse), avec hypopotassémie.

- *intestinale*: le passage du baryum, avec suivi intestinal ou entérolavage, peut évaluer l'aspect et la motilité intestinale; la duodéoscopie avec biopsie duodénale (très utile pour la maladie cœliaque) ou l'entéroscopie peuvent visualiser l'aspect de la muqueuse (+ Biopsie); le test avec D-xylose (monosaccharide pentosique) différencie le SM pancréatogène (le test est normal) de celui intestinal (où le test est altéré). Le test consiste de l'administration orale de 25 g D-xylose et ensuite la collecte de l'urine pendant 5 heures. Une élimination urinaire sous 5 g signifie un trouble d'absorption intestinale; le test Schilling – évalue l'absorption de la vitamine B12. La réduction de l'excrétion urinaire (sous 5%) de la vitamine B12 marquée radioactivement, administrée oralement, signifie un trouble de production du facteur intrinsèque gastrique ou (si celui s'est corrigé oralement) une absorption inadéquate; la biopsie d'intestin grêle (par la sonde Quinton) de la zone jéjunale peut mettre en évidence les atrophies villositaires de la maladie cœliaque ou posent le diagnostic d'une maladie Whipple ou d'une lymphangiectasie. La récolte par la même méthode du suc jéjunal pour la culture peut relever des aspects de dysmicrobisme – la coloscopie peut

mettre en évidence des modifications de rectocolite. Examinant l'iléon terminal on peut diagnostiquer une maladie de Crohn localisée à ce niveau. La coloscopie peut relever dans la colite collagène ou la colite lymphocytaire un aspect macroscopique normal, mais la biopsie peut mettre en évidence la présence des bandes collagéniques ou des infiltrés lymphocytaires – le test de tolérance au lactose (TTL), qui peut mettre en évidence un déficit en lactase (test qui utilise le sulfate de baryum avec 50 g de lactose). Le même déficit en lactase peut être mis en évidence par des tests respiratoires avec hydrogène (basé sur l'excrétion d'hydrogène respiratoire après l'administration de lactose, qui ne se défait pas dans le jéjunum par le manque de la lactase, mais fermente, avec la formation d'hydrogène dans le côlon). Le test respiratoire avec hydrogène peut être utile aussi dans le diagnostic de surpeuplement microbien intestinal (après l'administration de glucose).

*b. Les conséquences biologiques* du syndrome de malabsorption sont représentées par la diminution de divers paramètres biologiques. Apparaissent l'hypoprotéinémie avec hypoalbuminémie, l'anémie ferriprive ou/et macrocytaire, l'hypocholestérolémie avec hypolipémie, la diminution de l'indice de prothrombine, l'hypopotassémie, l'hypocalcémie, l'hyponatrémie.

### **Diagnostic différentiel**

Le diagnostic différentiel du SM se fait avec diverses causes de diarrhée chronique, mais qui ne sont pas arrivées à la malabsorption. Dans ces cas, le déficit pondéral et la modification des paramètres biologiques sanguins (protéinémie, albuminémie etc.) n'apparaissent pas. Le néoplasme de côlon (en spécial céco-ascendant) s'accompagne de perte pondérale, diarrhée, anémie ferriprive et devra être différencié du SM. Si les métastases hépatiques apparaissent elles aussi, on peut signaler l'ictère et on palpera un foie tumoral. Les syndromes néoplasiques de causes diverses s'accompagnent de la cachexie, de l'hypoprotéinémie et de l'hypoalbuminémie, mais sans diarrhée.

### **Évolution**

L'évolution du SM est chronique, progressive, si son étiologie n'est pas découverte et traitée. La dénutrition évolue vers la cachexie, et les troubles biologiques non corrigés s'aggravent. Un exemple éloquent en est la maladie cœliaque (l'entéropathie au gluten) qui s'accompagne d'anémie, de syndrome de malabsorption et de diarrhée. Non reconnue, la

maladie évolue progressivement vers la cachexie. Le diagnostic correct par biopsie jéjunale ou duodénale (atrophies villositaires), imposera un régime sans gluten (« gluten free diet »), qui coupera les symptômes cliniques, mènera à la reconstruction villositaire et à la disparition du syndrome de malabsorption.

### **Complications**

Les complications du SM sont liées à l'évolution progressive vers la cachexie, de même qu'aux conséquences avancées de la maladie:

- l'hypoalbuminémie avec œdèmes, ascite même
- diminution de l'indice de prothrombine avec saignements multiples
- anémie mixte (ferriprive et macrocytaire), qui peut être sévère
- diminution des électrolytes sériques de manière sévère: K, Na, Ca,

Mg

- diminution du niveau des vitamines lipo- ou/et hydrosolubles, avec les complications multiples liées à cela.

### **Pronostic**

Le pronostic du SM tient à la maladie de base. Si celle-ci est reconnue, diagnostiquée et peut être résolue médicalement ou chirurgicalement, l'évolution est favorable (la maladie cœliaque, gastrinome résécable etc.). Si la maladie génératrice du SM n'est pas diagnostiquée ou si elle est difficilement influençable thérapeutiquement, le pronostic est réservé (pancréatite chronique sévère, lymphome intestinal, syndrome d'intestin court etc.).

### **Traitement**

L'attitude thérapeutique dans le SM est liée le plus à l'étiologie de celui-ci.

**A. Le régime alimentaire** est très important dans certaines maladies spécifiques, *la maladie cœliaque* (où on renoncera obligatoirement aux aliments comme le blé, l'orge, l'avoine et le seigle, mais on permettra l'utilisation du riz et de la farine de riz, de la farine de maïs, des patates) ou *le déficit en lactase* (où on renoncera complètement au lait et aux dérivés du lait). Dans *la pancréatite chronique*, le régime évitera complètement la consommation d'alcool et aura une quantité réduite de graisses. Dans les diarrhées chroniques on évitera les aliments riches en fibres végétales dures (radis, chou, chou-rave etc.).

**B. La thérapie médicamenteuse** est liée à l'étiologie du SM. Ainsi, dans le *syndrome Zollinger-Ellison* (gastrinome), la thérapie d'élection est la résection du gastrinome (le tissu producteur de gastrine excessive). Dans l'absence de la découverte de l'origine de ce tissu, on fera un blocage prolongé et intense de la sécrétion acide, avec des bloquants de la pompe de protons H<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ATP-ase. Ainsi, on administrera de grandes doses d'Ésoméprazole 80mg/jour, Oméprazole 40-160 mg/jour, en moyenne 80 mg/jour, Lansoprazole ou Pantoprazole. Une autre alternative est l'octréotide (Sandostatine) 200 ug/jour sous-cutané, qui assure une réduction de la sécrétion acide de 95%.

En présence d'une *pancréatite chronique*, la substitution enzymatique est importante. Elle réduira la douleur, par des phénomènes d'inhibition par feed-back de la sécrétion pancréatique et réduira la stéatorrhée. Ce qui est très important est que la dose de ferments administrée soit suffisamment grande (prenant comme élément d'orientation le contenu de lipase, qui doit être, en cas de SM pancréatogène, de minimum 20.000 UI lipase/masse). Comme préparations on choisira: Créon, Nutrizyme, Cotazyme, Panzytrate, Digestal forte, Mézym forte etc. Un autre élément qu'il faut suivre est que les préparations soient gastro-protégées, micro-granulées, de sorte que le substrat enzymatique soit libéré seulement dans l'intestin et de manière progressive. Si la préparation enzymatique n'est pas gastro-protégée (ou si l'acidité n'est pas neutralisée avant l'administration), la lipase de la préparation est neutralisée.

Dans *les causes intestinales* de malabsorption, le traitement médical visera, d'un côté, le dysmicrobisme (qui se traite avec des eubiotiques intestinales: Normix 3-6 tb/ jour, Sapropane 3 x 1 cp/jour, Antinal 4 x 1 cp/jour, Intetrix 4 x 1 cp/jour), ensuite la protection intestinale avec des préparations de type Smecta (Diosmectite) 3 x 1 sachets/ jour ou la réduction de la vitesse de transit en cas de diarrhée aigue, avec Lopéramide (Imodium) 1-2 cp au besoin. En cas de ballonnement excessif, d'aérocologie, on peut utiliser le Dyméticone (SAB- simplex). Dans la maladie de Crohn le traitement se fera avec de la corticothérapie ou azathioprine.

En cas de *syndrome Verner-Morisson* (le VIP-ôme), le traitement d'élection se fait avec de l'octréotide (Sandostatine) en dose de 200-300 mg/jour.

Dans le cas des patients diagnostiqués avec *la maladie de Whipple*, le traitement se fait avec des antibiotiques (Tétracycline, Ampicilline, Triméthoprim / sulfaméthoxazole – Biseptol). Le traitement est de longue

durée, 10-12 mois, et les doses seront, dans le cas de la Tétracycline, de 4 x 250 mg/jour. Les symptômes cliniques entre relativement rapidement en rémission sous traitement, mais la reconstruction histologique peut durer jusqu'à deux ans.

Excepté le traitement étiopathogénique, dans le cas du syndrome de malabsorption (surtout les formes sévères), il faut corriger les déficits: l'hypoalbuminémie par l'administration de plasma, l'anémie ferriprive par l'administration de fer oralement ou intramusculairement, l'anémie macrocytaire par l'administration de la vitamine B12 et/ ou acide folique. Les déficits électrolytiques (Na, K) seront corrigés de manière parentérale, et ceux de CA et Mg d'habitude oralement. On corrigera les déficits de vitamines (le complexe B, D et K), de même que ceux hormonaux, lorsqu'ils apparaissent.

Le but de la thérapie dans le SM vise la solution étiologique (ou pathogénique) et la correction des troubles biologiques secondaires apparus.

## 14. PANCRÉATITE AIGUË (PA)

**Définition:** La PA est une maladie inflammatoire aiguë qui affecte le pancréas et les tissus péripancréatiques, avec des dommages possibles à d'autres organes.

**L'incidence** de la maladie est difficile à évaluer, étant entre 5-73 nouveaux cas / 100.000 personnes / an, avec une tendance à la hausse au cours des 20 dernières années. Il est une maladie relativement fréquente qui représente 2% - 3% des pathologies abdominales aiguës.

La PA est une maladie à l'évolution imprévisible, avec des taux de mortalité générale de près de 5%, selon la gravité. Ainsi, dans les formes légères, la mortalité est de l'ordre de 3%, alors que dans les formes sévères il va jusqu'à 17% (30% dans nécrose infectée). La plupart des cas sont bénins (seulement dans 20% des cas nous rencontrons formes sévères, nécrotico-hémorragiques).

**Étiologie:** les causes les plus fréquentes de la pancréatite aiguë sont:

- alcoolique (30-45% des cas)
- biliaire (30-45% des cas) - apparaît quand un petit calcul biliaire passe le canal cholédoque vers le papila et temporaire ou complètement obstrue le canal pancréatique
- hypertriglyceridemia- TG > 1000 mg%
- iatrogène:
  - Après CPRE (5-8%)
  - Après la chirurgie
- virales: (virus des oreillons)
- médicamenteuse:
  - **associations certains:** le furosémide, le métronidazole, la tétracycline, l'azathioprine, 6-mercaptopurine, les salicylates, les oestrogènes, les sulfamides.
  - **probablement associées:** amiodarone, l'ampicilline, l'érythromycine, le paracétamol, le piroxicam, le kétoprofène, la carbamazépine, etc.
- héréditaire (<20 ans, l'agrégation familiale)
- causes structurelles (pancréas divisum, pancréas annulaire, dysfonctionnement du sphincter d'Oddi)

**Pathogénèse:** le processus destructeur dans la pancréatite aiguë est initié par l'activation prématurée intracellulaire de trypsinogène qui conduit à l'endommagement des cellules pancréatiques («digestion automatique du pancréas») avec la sortie de chimiokines et de cytokines et de l'attraction des neutrophiles et les macrophages. L'activation prématurée des enzymes est déterminée:

- Dans la pancréatite aiguë alcoolique par le métabolisme non oxydante de l'alcool, avec accumulation d'esters éthyliques et des acides gras
- Dans la pancréatite aiguë biliaire - les calculs biliaires migrées dans cholédoque peuvent bloquer le canal de Wirsung et générer un reflux biliaire dans le canal de Wirsung

### **Signes cliniques:**

Le symptôme principal de la pancréatite aiguë est une *douleur intense épigastrique*, irradiée vers les côtés droit et gauche de l'abdomen supérieur et également à l'arrière (la douleur en ceinture). Ceci est le symptôme cardinal pour le diagnostic positif. Il peut être associée à des *nausées* et des *vomissements* (85% des cas), *sensibilité épigastrique* à la palpation, une faible *fièvre*, généralement due à la nécrose. Une forte fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , est généralement associée à la suspicion d'infection.

Dans les cas graves, on peut rencontrer des signes de *choc*: tachypnée, détresse respiratoire, tachycardie, hypotension, transpiration profonde, état de conscience altéré, oligurie, anurie. On peut aussi trouver chez ces patients *iléus dynamique*, *le signe Cullen* - ecchymoses péri-ombilicale, ou *le signe de Grey-Turner* - ecchymoses dans les flancs.

**Le diagnostic positif** repose sur la *douleur* dans l'abdomen supérieur et sur *niveaux élevés de la lipase sérique*  $\geq 3$  fois les valeurs normales. On peut également observer une élévation sérique et urinaire de l'amylase (pas si spécifique), la présence de leucocytose, des signes d'hémoconcentration (augmentation de l'hématocrite), cytolyse, cholestase, l'hyperglycémie comme indicateur de la gravité, l'hypocalcémie et élévation de la créatinine et de l'urée, également des signes de gravité.

**Les techniques d'imagerie** sont également utiles pour le diagnostic de la pancréatite aiguë.

**L'échographie** est une méthode peu coûteuse, non irradiante, peut être répété, accessible, facile à utiliser chez les patients de suivi, mais parfois difficile à utiliser au début de la pancréatite aiguë due à l'absence

de fenêtre acoustique. Il peut montrer également des éléments évocateurs pour étiologie (les calculs vésiculaires, cholédoque dilatée, des éléments évocateurs de pancréatite chronique), des éléments de gravité (ascite, hyper réflectivité de la bourse omentale, collections). Voilà pourquoi l'échographie devrait être la méthode d'imagerie de première ligne dans tous les patients suspectés d'avoir une pancréatite aiguë, à partir de la salle d'urgence.

Dans les formes légères, le pancréas peut être augmenté en taille, avec aspect hypoéchogène +/- inhomogène, tandis que dans les formes sévères, on peut observer un aspect inhomogène de la glande, hyper réflectivité de la bourse omentale, et des collections pancréatiques et péripancréatiques ou des complications vasculaires (thrombose de la veine splénique).

*La tomодensitométrie avec contraste* (CT) est la modalité d'imagerie standard pour l'évaluation de la pancréatite aiguë. Elle montre les zones nécrotiques et les complications possibles (collections péripancréatiques, pseudokystes, des lésions vasculaires).

CT permet l'évaluation de la gravité en utilisant le score de Balthazar

▪ pancréas normal	0 points	(stade A)
▪ pancréatique oedématoese	1 point	(stade B)
▪ inflammation péripancréatique	2 points	(stade C)
▪ une collection unique	3 points	(stade D)
▪ deux ou plusieurs collections	4 points	(stade E)
▪ nécrose $\leq 30\%$	2 points	
▪ nécrose 30-50%	4 points	
▪ nécrose $\geq 50\%$	6 points	

Pancréatite aiguë légère: 0-3 points

Pancréatite aiguë modère: 4-6 points

Pancréatite aiguë sévère: 7-10 points

Dans la pancréatite aiguë, le CT doit être réalisé dans les formes sévères, qui n'ont pas amélioré après 72 heures de traitement conservateur et chez les patients avec une bonne évolution initiale, mais qui par la suite développent des signes de mauvaise progression (fièvre, intolérance gastro-intestinale, hypotension). CT doit également être effectué lorsque l'état clinique du patient se détériore, et 7-10 jours après la première CT pour les patients avec nécrose.

D'autres procédés d'imagerie sont également utiles pour l'évaluation dans PA:

- radiographie abdominale plaine - normale dans la plupart des cas, mais peut montrer un iléus dynamique de l'intestin avec "boucle de sentinelle»
- IRM est une méthode non irradiante qui peut diagnostiquer une rupture du canal pancréatique et cholédocholithiase (pierres dans le cholédoque) (MRCP)
- échoendoscopie (EUS) est une méthode non-invasive, de première ligne pour l'évaluation du cholédoque et aussi pour le diagnostic de la pancréatite chronique.

**Le diagnostic différentiel** doit être fait avec la colique biliaire, l'ulcère duodéal perforé, l'appendicite aiguë, la péritonite, la diverticulite, la colique néphrétique, l'occlusion intestinale, l'infarctus du myocarde inférieur, l'ischémie mésentérique chronique, l'infarctus mésentérique, l'anévrisme de l'aorte, la pneumonie basale.

**Evolution, pronostic:** la pancréatite aiguë est une maladie avec une évolution imprévisible. Environ 80% des cas sont des formes bénignes qui s'améliorent cliniquement en 48-72h, avec une bonne progression clinique et restitutio ad integrum (récupération complète). D'autre part environ 20% des cas sont des formes sévères avec complications. Ces formes sont associés à un dysfonctionnement organique et / ou de complications locales: nécrose, abcès, pseudokystes.

L'évaluation de la sévérité devrait être fait pour tous les patients dans les 48 heures après le diagnostic. Pour cela, on peut utiliser:

**Les critères de RANSON** avec 11 critères (5 a l'admission, 6 après 48 heures)

**À l'admission**

Âge > 55 ans  
Leucocytes > 16000 / mm<sup>3</sup>  
La glycémie > 200 mg%  
LDH > 350 U / l  
AST > 250 U / l

**Après 48 heures**

hématocrite chute > 10%  
↑ urée > 5 mg%  
sérum calcium < 8 mg%  
PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg  
Déficit de base > 4 mEq / l  
Séquestration de liquides > 6l

**Score APACHE II** qui utilise 12 variables, l'âge, les antécédents médicaux; il est plus précise mais plus compliquée à calculer

**Le score Atlanta** avec des critères de sévérité:

- dysfonctionnement d'organes (TA systolique <90 mmHg, PaO<sub>2</sub> <60 mmHg, la créatinine > 2 mg% UGIB > 500 ml / 24 h)
- complications locales (pseudo-kyste, abcès, nécrose)
- 3 ou plusieurs critères Ranson
- le score APACHE II 8 ou plus

**Proteine C reactive (PCR) > 150 mg%** dans les 48 heures suivant le début a une bonne valeur prédictive positive pour une forme sévère et il est facile à utiliser dans la pratique clinique

**Les complications** qui apparaissent fréquemment dans les formes modérées et graves de pancréatite aiguë sont:

- Complications locales: la nécrose, pseudo-kyste, abcès, collections péritonéale ± infection, thrombose veineuse, iléus paralytique, infarctus mésentérique, ou
- Complications systémiques: choc; complications pulmonaires: épanchement pleural, pneumonie, abcès du médiastin; insuffisance rénale aiguë, d'encéphalopathie; rétinopathie; la nécrose de tissus adipeux.

**Traitement:** il n'y a pas de traitement étiologique dans la pancréatite aiguë. Le traitement est basé sur les mesures de soutien et sur le traitement des complications, si elles apparaissent.

*Les mesures de soutien:*

- surveillance des signes vitaux
- réanimation liquidienne agressive (250-300 ml / h) avec Ringer lactate ou Normal Saline dans les 24-48 premières heures
- La gestion du douleur
- Correction de l'électrolytes et des troubles métaboliques

*Le traitement diététique:*

- Jeûne (nil per os - NPO)
- Reprise de la nourriture, 24 heures après la douleur soulagés
- Fat-free alimentation, en fonction de la tolérance du patient
- Dans les formes sévères, sans tolérance digestive nutrition parentérale est nécessaire.

### *Thérapies spécifiques*

- Dans la pancréatite aiguë biliaire avec ictère  $\pm$  angiocholite, le drainage du cholédoque devrait être fait dès que possible par la CPRE, de préférence dans les 72 heures suivant le début.
- pseudokystes pancréatiques - si elles sont asymptomatiques, elles doivent être traitées de façon conservatrice, tandis que si elles sont symptomatiques ( $> 6$  cm en général) elles ont besoin drainage percutané ou endoscopique
- la nécrose pancréatique stérile nécessite un traitement conservateur, tandis que la nécrose pancréatique infectée nécessite un drainage endoscopique, percutanée ou chirurgical (il est préférable que le drainage chirurgical soit fait au moins 2 semaines après le début) et antibiothérapie.

La pancréatite aiguë a encore assez forte mortalité, en particulier dans les formes sévères, malgré les progrès réalisés en médecine.

## 15. LA PANCRÉATITE CHRONIQUE

### Définition

La pancréatite chronique (PC) est une affection inflammatoire chronique du pancréas, avec évolution progressive vers la destruction pancréatique exocrine et endocrine, allant vers l'insuffisance pancréatique. C'est une maladie qui s'installe lentement, mais progressivement, prenant de nombreuses années (en général plus de dix années) avant l'installation.

La PC est une affection différente de la pancréatite aiguë (PA) et n'est pas une conséquence de celle-ci. La PA évolue, d'habitude, vers des complications ou vers la « restitutio ad integrum ».

### Tableau clinique

Le tableau clinique qui peut nous suggérer une pancréatite chronique est dominé en général (mais pas obligatoirement) par la douleur abdominale, avec localisation épigastrique ou péri-ombilicale, éventuellement douleur « en barre », celle-ci pouvant parfois être déclenchée par des repas abondants.

La présence de la stéatorrhée (selles volumineuses, pâteuses, avec une odeur rance), est un signe assez tardif, lorsque paraît déjà la malabsorption, et s'accompagne toujours d'un déficit pondéral. Une anamnèse d'alcoolisme chronique (reconnu ou non) est un élément important de diagnostic. Il est très nécessaire de faire l'anamnèse collatérale (membres de la famille) pour apprendre des choses sur la consommation excessive et prolongée d'alcool du patient.

### Étiologie

a) *L'alcoolisme chronique* est la cause la plus importante de pancréatite chronique, générant plus de 90% des PC. La dose toxique d'alcool pur est de 60-70 alcool/ jour chez l'homme et plus de 40 ml alcool/jour chez la femme. À l'autopsie > 45 % des alcooliques chroniques présentent des modifications morphologiques de PC, même si cliniquement ils n'avaient aucun signe de maladie. Les symptômes cliniques de PC s'installent en général tard, après 10-20 ans de consommation alcoolique importante. Chez certains patients peuvent apparaître en même temps des lésions de type hépatopathie éthanoïque (la stéatose, l'hépatite alcoolique ou même la cirrhose hépatique).

*b) La lithiase biliaire*, bien qu'elle soit un facteur certain pour la PA, n'est pas un facteur générateur de PC. Ainsi, une cholécystectomie chez les patients asymptomatiques pour prévenir l'apparition d'une PC n'est pas justifiée, pas plus que la liaison, à l'occasion d'une cholécystectomie, des lésions chroniques pancréatiques avec une lithiase biliaire ancienne.

*c) L'hyper-calcémie* de l'hyper-paratiroïdisme est un autre facteur étiologique possible de la PA.

*d) Les obstructions ductales* données par: traumatismes pancréatiques, tumeurs pancréatiques, sténoses oddiennes, calculs en Wirsung, anomalies congénitales ductales de type « pancréas divisum » (une anomalie congénitale donnée par l'insuffisante fusion des canaux embryonnaires ventral et dorsal). Dans ce cas, une grande partie du suc pancréatique est drainé par le canal accessoire Santorini dans la papille accessoire, qui, au cas où elle est sténosée, mènera à l'hyperpression et à la PC).

*e) La pancréatite héréditaire* implique un gène autosomique dominant. Dans ce cas, l'anamnèse familiale est importante.

*f) Des conditions diverses*, comme la malnutrition (PC tropicale en Inde, en Afrique, en Asie de sud-est), l'hémocromatose (le diabète bronzé – la cause en est le dépôt de fer dans le foie, le pancréas, le myocarde). En conclusion, la cause presque exclusive de la PC est représentée par l'alcoolisme chronique.

### **Pathogénie**

Dans les conditions de l'alcoolisme chronique, le pancréas sécrète un suc avec une concentration protéique plus grande que normale. Ces protéines peuvent précipiter, formant des bouchons protéiques, qui généreront l'obstruction ductale (l'obstruction des petits canaux), avec l'activation rétrograde des enzymes pancréatiques. Certains bouchons protéiques se calcifient, par l'imprégnation avec carbonate de calcium.

*La formation des calculs* est favorisée par l'altération par l'alcool de la synthèse pancréatique de « *lithostathine* » (dénommée initialement « Psp- pancreatic stone protein »), celle qui empêche la nucléation et la précipitation des cristaux de carbonate de calcium du suc pancréatique. Comme conséquence des obstructions certains canaux se cassent, avec activation d'enzymes, d'autres canaux se dilatent et des fibroses péri-ductales apparaissent, avec de nouvelles sténoses. Des destructions des tissus, le dépôt de calcium apparaissent.

## **Anatomie pathologique**

### ***Macroscopiquement.***

Le pancréas est dur lorsqu'on le palpe, le plus souvent petit, plus rarement il peut être hypertrophique, et parfois même pseudo-tumoral (générant des erreurs de diagnostic intra-opératoire en absence de la biopsie).

***Microscopiquement***, apparaissent la fibrose, l'infiltré lymphoplasmocytaire autour des acini. Les canaux sont dilatés de manière non uniforme, avec des bouchons protéiques et des calculs wirsungiens de quelques mm.

### **Diagnostic**

La maladie a le plus souvent un début insidieux; il est parfois difficile de la différencier des poussées répétitives de pancréatite aiguë alcoolique. La PC est de 3-4 fois plus fréquent chez les hommes (ou même plus) que chez les femmes.

Le diagnostic se fait d'habitude après l'âge de 40 ans, mais parfois des cas diagnostiqués peuvent apparaître autour de l'âge de 30 ans (l'existence d'un facteur génétique est possible).

***Le tableau clinique*** est dominé par la *douleur*, qui peut être épigastrique, péri-ombilicale ou en barre. Souvent elle peut irradier dans le dos. Elle peut être traînante, fâcheuse, plus rarement occasionnelle, mais d'autres fois elle peut être intense, quasi-permanent, invalidante. Souvent la douleur est provoquée par l'alimentation (par la stimulation de la sécrétion enzymatique) et c'est pourquoi les malades préfèrent ne pas manger, mais consommer seulement de l'alcool, qui peut avoir pour eux un effet analgésique. À un pourcentage de 10-20% des PC, les symptômes douloureux peuvent manquer, la découverte de la maladie se faisant à l'occasion d'un examen imagistique (échographie) effectué par hasard. D'autres symptômes de la maladie peuvent être *l'ictère obstructif*, par la compression de la tête pancréatique sur le cholédoque, le syndrome de malabsorption avec stéatorrhée, le diabète sucré secondaire qui peut apparaître dans 50-70 % des PC calcifiantes).

***L'examen clinique*** n'apporte pas d'habitude de données significatives, la douleur étant localisée dans l'abdomen supérieur. Plus rarement, on peut palper une pseudo-kyste pancréatique grand ou il y a la suspicion d'un versement pleural ou péritonéal pancréatique (riche en enzymes pancréatiques).

## **Examens paracliniques**

*La biologie* peut montrer une croissance légère ou modérée de *l'amylasémie*, de *l'amylasurie* ou de **la lipase sérique**. Les valeurs ne sont pas si élevées que dans la pancréatite aiguë (seulement éventuellement dans les poussées de pancréatite aiguë qui apparaissent sur le fond d'une pancréatite chronique), mais il y a aussi des formes sévères de PC, qui peuvent s'accompagner d'enzymes sériques ou urinaires quasi-normale (la masse de tissu pancréatique restant est de plus en plus petite).

*Le dosage des graisses* dans les selles peut montrer *la stéatorrhée* (plus de 7 g de lipides perdus par les selles/ jour), par le tissu quantitatif, ou éventuellement par un test semi-quantitatif (la coloration des selles avec du rouge Soudan).

*Le dosage des pertes de protéines* par les selles – *créatorrhée* à plus de 2,5 g/ jour exprime la maldigestion protéique.

La glycémie peut être élevée à cause d'un diabète secondaire; éventuellement, un TTHO (test de tolérance au glucose oral) peut mettre en évidence un diabète infra-clinique.

***L'évaluation imagistique*** est à l'heure actuelle la modalité la plus commune par laquelle on met le diagnostic de PC. Souvent des évaluations imagistiques faites par hasard peuvent diagnostiquer des PC asymptomatiques ou peuvent découvrir la cause d'une douleur abdominale atypique qui évolue pendant une longue durée de temps.

- *La radiologie* par l'effectuation d'une radiographie abdominale à jeun peut relever la présence des calcifications pancréatiques dans environ 30% des PC calcifiantes. Le centrage de l'image radiologique se fera sur la région épigastrique (pancréatique), et en cas de doute une radiographie de profil peut démontrer la localisation des calcifications au-dessus de la colonne vertébrale.

- *L'échographie* est la méthode la plus usuelle de diagnostic de la pancréatite chronique avancée. Par l'ultrasonographie on peut mettre en évidence les calcifications pancréatiques diffuses, l'hétérogénéité pancréatique (l'aspect non homogène du pancréas), la dilatation du canal Wirsung au-delà de 3 mm (celui-ci peut avoir en conditions pathologiques même 7-10 mm), avec la présence de calculs wirsungiens (images hyper-écogènes dans le canal, avec l'ombre postérieure), la présence de pseudo-kystes pancréatiques (images transsoniques de dimensions variables, en général 1-10 cm, mais d'autres fois de dimensions géantes), située dans la tête, le corps ou la queue pancréatiques. Tous les cas de Pc n'ont pas tous ces signes échographiques, mais ils peuvent s'associer souvent.

L'expérience de l'échographiste est importante pour l'établissement échographique du diagnostic de PC.

- *La tomographie computerisée* est une méthode exacte et fidèle de diagnostic des modifications morphologiques dans la PC, de même que de suivi de l'évolution de celle-ci dans le temps. Elle est indiquée dans tous les cas d'évaluation initiale ou dans les cas où l'échographie n'est pas tranchante. La visualisation des calcifications mineures, la possibilité d'évaluer même les malades obèses ou ballonnés la rendent supérieure à l'échographie (mais le prix aussi en est nettement supérieur).

- *La pancréatographie endoscopique rétrograde (ERCP)* met en évidence l'aspect morphologique du canal pancréatique, irrégulier, avec des sténoses et des dilatations, qui apparaissent dans la PC. C'est une méthode utile même dans les stades assez précoces, mais elle est suivie des complications dans environ 5% des cas. L'aspect du canal pancréatique peut être évalué aussi par la pancréatographie RMN.

- *l'échoendoscopie (EUS)* combine l'endoscopie à l'échographie et est une méthode utile et fidèle de diagnostic de la PC, relevant la non-homogénéité du tissu pancréatique, la dilatation du canal Wirsung, la présence des calcifications du parenchyme pancréatique et des éventuels calculs wirsungines. C'est la méthode la plus fidèle de diagnostic des pancréatites chroniques, mêmes dans des stades de début.

***Les tests sécrétoires pancréatiques*** permettent l'évaluation de la réserve fonctionnelle pancréatique. Ils sont rarement utilisés dans la pratique clinique quotidienne. Ces tests sont:

- le test du Lundh;
- le test avec de la sécrétine;
- le test PABA;
- le test pancréolauryle;
- le test de l'élastase -1 fécale.

*Le test Lundh* consiste dans le dosage dans le suc pancréatique, obtenu par tubage duodéal, des enzymes pancréatiques (lipase, tripsine et amylase), après une stimulation alimentaire.

*Le test avec de la sécrétine* consiste dans la stimulation de la sécrétion pancréatique à l'aide de la sécrétine (qui normalement fait accroître le volume sécrétoire, de même que la sécrétion de bicarbonate). Dans le cas d'une pancréatite chronique, le volume sécrétoire de même que le débit de bicarbonate diminuent. Ce test peut se faire aussi de manière combinée, utilisant comme stimulation sécrétoire la sécrétine avec la céruléine (le test sécrétine-céruléine).

*Le test PABA* (ou le test avec de la bentiromide) consiste dans l'administration d'un polypeptide attaché au PABA (paraaminobenzoic acid). Sous l'effet de la chymotrypsine, le peptide se défait du PABA, qui se résorbera et puis s'éliminera par l'urine. Ainsi, la diminution de l'élimination du PABA est un signe indirect de souffrance pancréatique.

*Le test pancréolauryle*: le substrat est lipidique, marqué avec de la fluorescéine. Sous l'effet des estérases pancréatiques, la fluorescéine est défaire, se résorbe et s'éliminera par l'urine, lorsqu'elle pourra être dosée. Ces tests sécrétoires pancréatiques, étant laborieux, s'effectuent relativement rarement.

*Le test de l'élastase I fécale* représente un *test fonctionnel pancréatique*, qui met en évidence l'insuffisance pancréatique précoce et *c'est le test standard utilisé à l'heure actuelle.*

### **Classification des pancréatites chroniques**

*Les formes cliniques de PC* sont:

- PC avec douleur (intermittente ou continue),
- PC asymptomatique

*Les formes anatomo-pathologiques de PC* sont:

- PC obstructive – avec dilatation importante du canal Wirsung;
- PC calcifiante – où prédominent les calcifications du parenchyme pancréatique;
- PC forme mixte avec des calcifications et des dilatations ductales.

### **Évolution**

L'évolution de la maladie est chronique, avec des poussées d'exacerbation. Au début, elle peut être asymptomatique, mais avec le temps elle devient symptomatique, et l'élément le plus important, le plus souvent, est la douleur. L'arrêt total de la consommation d'alcool peut avoir un effet bénéfique en ce qui concerne la douleur, mais pas toujours. Avec le temps, la maldigestion apparaîtra, avec dénutrition secondaire.

### **Complications**

Les complications de la PC peuvent être:

- le pseudo-kyste pancréatique, parfois même compressif;
- l'abcès pancréatique, qui se produit par l'infection d'un pseudo-kyste pancréatique;
- l'ascite récidivante riche en amylases, d'habitude pas trop abondante, qui peut être séro-citrine ou éventuellement hémorragique

(c'est pourquoi, devant une ascite non élucidée, on déterminera toujours les amylases du liquide d'ascite);

- l'ictère obstructif, par la compression du cholédoque sur la tête pancréatique hypertrophique (différenciation diagnostique difficile avec le néoplasme céphalique pancréatique);

- la thrombose de la veine splénique ou de la veine porte, par l'inflammation de voisinage.

## **Traitement**

### **A. *Diététique***

On commencera par des mesures diététiques, parmi lesquelles la plus importante est la suppression complète et définitive de l'alcool. On évitera les repas abondants, riches en graisses, mais aussi en protéines, qui stimulent la sécrétion pancréatique, pouvant exacerber les douleurs.

Les épisodes aigus de PA sur le fond d'une PC se traiteront par internement, repos alimentaire, alimentation parentérale, éventuellement sonde naso-gastrique, médication analgésique, médication anti-sécrétoire acide (l'acidité duodénale peut stimuler la sécrétion pancréatique).

### **B. *Médicamenteux***

Le traitement médicamenteux de la PC consiste de:

- analgésiques pour les épisodes douloureux (Algocalmine, Piafen, Tramal, Fortral);

- les substituants enzymatiques pancréatiques, qui peuvent améliorer les symptômes, par la réduction de la sécrétion pancréatique, ayant un effet de bio-feed-back négatif. Les doses doivent être grandes, même en absence de la malabsorption. On utilisera des préparations à contenu important de lipase: Créon, Mézyme forte, Panzytrate, Festal, Cotazyme, Nutryzyme, Digerstal forte etc. On préfère les préparations gastro-protégés (entérosolubles), à cause de la neutralisation de la lipase par l'action du suc gastrique acide. En présence de la maldigestion, avec malabsorption, la dose de ferments de substitution doit être élevée, d'au moins 20.000 U lipase/masse. Si la préparation n'est pas gastro-protégée, on administrera 30 minutes avant le repas un anti-sécrétoire (Ranitidine, Cimétidine). Si la maldigestion ne peut pas être combattue de cette manière, on peut ajouter des triglycérides à chaîne moyenne, en dose de 4 à g/jour (huile de coco qui s'absorbe plus facilement, prévenant partiellement la malabsorption).

### **C. *Thérapie alternative***

Elle peut être:

**1. Endoscopique:** la thérapie endoscopique dans la PC gagne à l'heure actuelle toujours plus de terrain pour résoudre ces malades. Pour obtenir des résultats correspondants, il faut effectuer une sélection attentive des patients en ce qui concerne le type d'intervention endoscopique.

Les techniques pratiquées sont représentées par:

- la papillotomie;
- la prothèse biliaire ou de canal Wirsung, en cas de structures bénignes (dues à l'inflammation ou à la nécrose autour du canal Wirsung). Du point de vue technique, on effectue la sphinctérotomie utilisant l'abord papillaire, et ensuite les stents se placent en utilisant un fil guide monté jusqu'au-dessus de la sténose respective (parfois dans le cas des sténoses étroites elles nécessitent des dilatations). L'évolution après le placement des stents est favorable dans 85-100% des cas.

- l'extraction de calculs du canal Wirsung: la présence des calculs fait croître la pression intra-ductale accentuant de cette manière la douleur et déterminant l'ischémie pancréatique. Avant l'extraction proprement dite on effectue des dispositifs du type des « ballonnets » d'extraction ou des « basket ». Dans le cas des gros calculs on peut essayer la lithotripsie pour permettre l'extraction des fragments de calculs. La lithotripsie (ESWL) représente la technique adjuvante la plus fréquemment utilisée dans ce sens, parce qu'elle permet la fragmentation des calculs plus gros et ensuite l'extraction des fragments plus petits.

- le drainage écho-endoscopique des pseudo-kystes pancréatiques. Ceux-ci apparaissent comme une complication de la PC dans 20-40% des cas. L'utilisation du drainage guidé écho-endoscopique des pseudo-kystes représente une alternative non chirurgicale pour ces malades. Le but du drainage trans-mural est la création d'une communication entre la cavité du pseudo-kyste et le lumen digestif (kysto-gastrostomie ou kysto-duodénostomie), permettant le drainage du contenu du kyste dans le lumen intestinal.

**2. Chirurgicale:** dans les formes hyperalgiques, on peut faire le blocage du plexus cœliaque (qui peut se réaliser aussi écho-endoscopiquement), la pancréatectomie sous-totale ou totale, on recourt à de diverses techniques de dérivation ou de décompression (pancréato-jéjunostomie latérale).

## 16. LA LITHIASSE BILIAIRE

### **Épidémiologie**

La lithiase biliaire est une entité relativement fréquente, plus de 10% de la population adulte des pays européens présentant cet état morbide. Dans le Banat, une étude prospective a montré que 13 % des adultes de plus de 20 ans avaient la lithiase biliaire. Découverte souvent par hasard, à l'occasion de l'effectuation d'une échographie de routine, la lithiase biliaire peut être souvent cliniquement manifeste.

### **Étiopathogénie de la lithiase biliaire**

*Les facteurs étiologiques* principaux incriminés dans l'apparition de la lithiase biliaire cholestérolique sont: la prédisposition génétique, le sexe féminin (rapport femme/hommes avec lithiase biliaire 2-3/1), l'obésité, l'âge, l'hyperlipoprotéinémies, la parité, le diabète sucré etc.

*La pathogénie* de la lithiase biliaire cholestérolique consiste d'une rupture de l'équilibre existant dans la vésicule biliaire, où le cholestérol, les acides biliaires et la lécithine sont dans un équilibre qui assure la solubilisation du cholestérol. Une croissance de l'élimination de cholestérol (dans l'hyperlipoprotéinémies, dans les pertes brusques de poids, dans le diabète sucré, dans l'obésité) ou, par contre, une diminution de l'élimination des acides biliaires mèneront à la rupture de l'équilibre qui assure la solubilisation du cholestérol, à la précipitation de celui-ci et à la nucléation des cristaux de cholestérol. La stase biliaire (par exemple, dans la grossesse) est un autre facteur qui favorise la formation des calculs. Dans le cas de la lithiase de bilirubinate de calcium, le mécanisme de formation est différent et consiste d'une élimination accrue de bilirubinate, comme il apparaît dans l'hémolyse chronique, dans la cirrhose hépatique et dans les infections avec Clonorsis (dans les pays asiatiques, où, classiquement, la lithiase de bilirubinate de calcium prédomine).

### **Diagnostic**

Le diagnostic de la lithiase biliaire peut être *clinique*, lorsque la colique biliaire un syndrome dyspeptique apparaissent, pouvant suggérer une souffrance biliaire. Il faut préciser que très souvent la lithiase biliaire est asymptomatique, complètement ou partiellement (seulement des vagues symptômes dyspeptiques), et son diagnostic se fait par hasard.

*Le diagnostic paraclinique* de la lithiase biliaire se fait par l'échographie. À l'examen ultrasonique la lithiase biliaire apparaît comme

une ou plusieurs images hyper-réfléctogènes, mobiles avec la position du malade et qui présentent « l'ombre postérieure ». Les dimensions des calculs peuvent être appréciées par l'échographie, de même que leur nombre approximatif.

*L'écho-endoscopie* peut être utilisée dans le diagnostic de la lithiase biliaire dans les cas au diagnostic incertain.

*La tomographie computerisée* en vue d'une thérapie non chirurgicale (la litholise médicamenteuse) apprécie la présence des calcifications au niveau des calculs biliaires.

Un concept moderne sur la lithiase biliaire est celui de la différenciation en:

- lithiase biliaire symptomatique;
- lithiase biliaire asymptomatique;

*La lithiase biliaire symptomatique* est celle qui génère les coliques biliaires (par colique biliaire on comprend une douleur intense ou violente localisée dans l'épigastre ou dans l'hypocondre droit, éventuellement irradiant scapulairement, d'habitude de durée plus grande d'une demi-heure). Les nausées ou les vomissements (de même la céphalée ou la migraine), apparus en dehors d'une douleur colicative, n'encadrent pas une lithiase comme étant symptomatique.

*La lithiase biliaire asymptomatique* est celle qui ne génère pas des coliques biliaires.

**Le diagnostic différentiel** de la lithiase biliaire se fait du point de vue clinique avec la douleur ulcéreuse, la colique rénale, la douleur de la pancréatite chronique, la dyspepsie de type dysmotilité etc. Le diagnostic différentiel échographique de la lithiase biliaire se fait avec le polype vésiculaire, le néoplasme de vésicule biliaire, la boue biliaire (« sludge biliar »).

### **Évolution**

L'évolution de la lithiase biliaire est souvent imprévisible. En général, la lithiase biliaire symptomatique génère des coliques relativement fréquentes, qui peuvent se compliquer avec l'hydrops vésiculaire, la cholécystite aiguë etc. La lithiase biliaire asymptomatique reste souvent sans symptômes pendant tout le reste de la vie, et des études prospectives ont montré que seulement environ 20% des lithiases biliaires asymptomatiques sont devenues symptomatiques (avec des coliques biliaires) pendant 10 ans de suivi.

## **Complications**

Les complications de la lithiase biliaire sont: la colique biliaire, l'hydrops vésiculaire, la cholécystite aiguë, la migration calculuse cholédocienne, la pancréatite aiguë biliaire, l'iléus biliaire, le néoplasme de vésicule biliaire.

Le traitement de l'ictère mécanique par migration lithiasique cholédocienne se fait par la sphinctérotomie endoscopique avec l'extraction ultérieure du calcul (des calculs) cholédociens avec le ballonnet ou avec la sonde Dormia.

## **Pronostic**

Le pronostic de la lithiase biliaire est bon, parce que les cas symptomatiques se résolvent le plus souvent par la chirurgie, et ceux asymptomatiques sont surveillés.

## **Traitement de la lithiase biliaire**

À l'heure actuelle il y a presque un consensus pour que *la lithiase biliaire asymptomatique* soit seulement tenue sous observation et non pas résolue de manière chirurgicale (le guide de l'OMGE – l'Organisation Mondiale de Gastro-entérologie). Vu que seulement 1-2 % des cas asymptomatiques deviennent annuellement symptomatiques, l'expectative semble être la solution la plus logique et la plus économique; si les symptômes apparaissent, on décide d'une thérapie. Il faut retenir que la réalisation de la cholécystectomie, bien que ce soit un geste chirurgical relativement simple, peut elle aussi mener à des complications.

*La lithiase biliaire symptomatique* sera traitée. Le plus souvent ce traitement est chirurgical et se fait plus rarement par des techniques non chirurgicales. Avec l'introduction de la cholécystectomie laparoscopique, le degré d'acceptation de l'intervention par le malade a augmenté. Elle assure une intervention sûre, une hospitalisation courte et des séquelles post-opératoires minimales (aux mains des chirurgiens bien entraînés dans cette technique). On traite par cette technique surtout la lithiase biliaire non compliquée, mais aussi la cholécystite aiguë ou l'hydrops vésiculaire. Dans la cholécystite scléro-atrophique lithiasique ou dans la suspicion de lithiase cholédocienne, on préfère le plus souvent la technique classique de la cholécystectomie ouverte. Dans la suspicion de lithiase cholédocienne, l'exploration du cholédoque par l'écho-endoscopie (ou par la cholangiographie RMN) et plus rarement par l'ERCP (cholangiographie endoscopique rétrograde) est obligatoire, la découverte de calculs permettant leur extraction par l'endoscopie.

Les techniques non chirurgicales de traitement de la lithiase biliaire sont *la litholise médicamenteuse* et *la lithotripsie extracorporelle* (moins utilisées le dernier temps).

*La litholise médicamenteuse* s'adresse aux calculs de cholestérol, de préférence de petites dimensions, qui remplissent moins de la moitié du volume vésiculaire et avec un cholécyste avec la zone infundibulo-cystique perméable. Le traitement consiste de l'administration d'acide ursodésoxycholique (10 mg/kg corps/ jour), la préparation Ursofalk, ou de la combinaison de celui-ci avec l'acide chénodésoxycholique (10-15 mg/kg corps/ jour), la préparation Litofalk pour un intervalle de 6-24 mois, jusqu'à la dissolution complète des calculs –la chance de succès est de 50% et il y a le risque de récurrence d'environ 10% / an, dans les premiers 5 ans). La surveillance des résultats se fait par l'échographie. La méthode de dissolution médicamenteuse des calculs est devenue de moins en moins utilisée les dernières années.

*La lithotripsie extracorporelle (ESWL)* consiste du bombardement des calculs de cholestérol avec des ondes de choc (shock wave lithotripsy); elle s'adresse aux calculs uniques ou peu nombreux, de préférence sous 15 mm.

Les fragments résulté de la lithotripsie seront ensuite dissolus par l'administration d'acides biliaires (en spécial l'acide ursodésoxycholique), jusqu'à la disparition complète de tous les fragments de calculs de la vésicule. Les deux techniques non chirurgicales (la litholise médicamenteuse et l'ESWL) sont relativement chères et sont de moins en moins utilisées à l'heure actuelle.

## B. HÉPATOLOGIE

### 1. LES HÉPATITES CHRONIQUES

#### Définition

Les hépatites chroniques représentent des processus nécrotico-inflammatoires et fibrotiques hépatiques ayant *une durée d'évolution de plus de 6 mois*.

#### Diagnostic

Le diagnostic des hépatites chroniques est clinico-biologique, mais surtout histologique. Ceci est dû au fait que les hépatites chroniques peuvent souvent être asymptomatiques ou avoir un tableau clinique complètement non-suggestif, ce qui fait qu'elles sont parfois découvertes à l'occasion d'investigations biologiques de routine.

Chez presque la moitié des patients atteints d'hépatite chronique, celle-ci est découverte à l'occasion d'analyses périodiques (qui relèveront des paramètres biologiques modifiés – le plus souvent les transaminases) ou à l'occasion d'une échographie de routine, qui pourra démontrer une splénomégalie. Lors d'une suspicion d'hépatite chronique, on commencera par une anamnèse étiologique exacte, un examen clinique correct (pour l'hépatite et la splénomégalie), une évaluation biologique de l'atteinte hépatique (avec les 4 syndromes biologiques: hépato-cytolytique, hépatoprive, inflammatoire et bilio-excréteur), une échographie abdominale pour l'évaluation de la dimension du foie et d'éventuels signes d'hypertension portale.

**La détermination du stade de l'hépatite chronique** se fera par une *biopsie hépatique* (PBH) ou par une *évaluation non-invasive de la fibrose hépatique*.

La biopsie permettra une classification histologique correcte, un pronostic aussi exact que possible, et elle apportera parfois des éléments étiologiques importants (dans l'hépatite à virus B – l'aspect de « verre mat » de l'hépatocyte, ou dans la cirrhose biliaire primitive - infiltrat

inflammatoire periductular) et permettra en même temps une décision thérapeutique (en fonction des lésions découvertes).

Pendant les dernières années, on a essayé d'utiliser des **marqueurs non-invasifs pour la détermination de la fibrose** hépatique: le **FibroTest** -l'**ActiTest** (en utilisant des tests biologiques) ou techniques élastographiques basées sur ultrasons (FibroScan, ARFI, 2D-SWE). Dans certains centres de hépatologie ces tests de fibrose non invasives ont remplacé un grand nombre de biopsies du foie.

*La stadification histologique* des hépatites chroniques nécessite une ponction biopsie hépatique (PBH). Celle-ci est une technique à invasivité réduite et à risque minimal (dans approx. 1-2% des cas, il peut apparaître une douleur post-ponction dans l'homoplate ou très rarement, un hémopéritoine), qui s'effectue dernièrement sous contrôle échoguidé. Le fragment de biopsie, après fixation et coloration par l'HE ou en utilisant des colorations spéciales pour la fibrose, sera lu par un anatomopathologiste avec expérience dans le domaine hépatique.

Il y a actuellement plusieurs scores de classification histologique: le score de Knodell, le score Metavir ou le score HAI (Histologic Activity Index).

En général, tous ces scores évaluent l'activité nécrotico-inflammatoire (*grading*) et la fibrose (*staging*).

Ainsi, le **score de Knodell** utilise pour la nécro-inflammation (nécrose périportale et nécrose en pont, nécrose portale et inflammation portale) un score maximum de 18, et pour la fibrose, un score allant de 0 (absente) à 4 (remaniement cirrhotique). Il est utilisé chez les patients atteints d'hépatite chronique B.

**Le score Metavir** est utilisé pour une activité de 0 à 4, tout comme pour la fibrose (0-4), chez les patients atteints d'hépatite chronique C.

*Les techniques élastographiques* basées sur ultrasons ont été intensément développés dans les dernières années. Le tissu hépatique est stimulée par des ondes ultrasonores et, par conséquent, la rigidité du foie est évaluée. L'élasticité hépatique (EH) est un marqueur de fibrose et est mesurée soit en kiloPascals (kPa) ou en mètres/seconde (m/s). La plus rigide le foie, la fibrose est plus grave. Même si les techniques élastographiques ont des difficultés à discriminer étapes contigus de la fibrose, ils sont suffisamment précis pour diagnostiquer la fibrose significative (F = 2), la fibrose sévère (F = 3) ou la cirrhose.

La première technique élastographique était (réalisé avec un dispositif FibroScan). C'est une technique reproductible indolore, réalisée

en moins de 5 minutes, mais il ne peut pas être effectuée chez les patients souffrant d'ascites. La sonde M est utilisé chez les patients de poids normal, et la sonde XL en surpoids et obèses. Le valeurs de l'EH inférieures à 6 kPa sont considérés comme normaux; celles > 7,6 kPa sont suggestives au moins d'une fibrose significative (F = 2); celles > 9,5 kPa au moins d'une fibrose sévère (F = 3); tandis que celles > 13 kPa pour la cirrhose.

Autres techniques élastographiques sont "*point shear waves élastographie*" à l'aide de la technique *de ARFI* (VTQ de Siemens ou ElastPQ de Philips) ou "*2D SWE*" de SuperSonic Imagine-Aixplorer<sup>TM</sup> et 2D SWE-General Electric (ils sont techniques élastographiques en temps réel, le résultat étant affiché à la fois comme une image en couleur codée, et comme une valeur numérique). Les valeurs de seuil pour les différentes stages de la fibrose sont similaires mais pas identiques à ceux du FibroScan.

***FibroTest (et FibroMax)*** sont des tests sérologiques dans lesquels 6 paramètres biologiques sont combinés dans une formule brevetée avec l'âge et le sexe du sujet, afin d'obtenir une assez bonne prédiction de la gravité de la fibrose et necroinflammation. FibroMax évalue aussi la gravité de la stéatose non alcoolique (NASH) et alcoolique (ASH) - stéatohépatite.

### **L'étiologie des hépatites chroniques**

De façon certaine, la plus fréquente étiologie des hépatites chroniques est celle virale. Ainsi, le virus B (éventuellement associé au virus D) et le virus C sont les principales causes des hépatites chroniques. D'autres causes possibles, mais nettement plus rares, sont l'hépatite auto-immune, ensuite la maladie de Wilson (déficit en céruloplasmine), l'étiologie médicamenteuse et le déficit en alpha-1 antitrypsine.

En présence d'un malade atteint d'hépatite chronique, la recherche des marqueurs viraux sera la première chose à faire: l'Ag HBs (et lorsque celui-ci est positif, on cherchera les anticorps anti-D) et les anticorps anti-HCV. Si ces marqueurs viraux sont négatifs, on cherchera les autres étiologies possibles (anticorps antinucléaires, LKM1 et AML -anticorps anti-muscles lisses pour l'hépatite auto-immune, le dosage de la céruloplasmine pour la maladie de Wilson, le dosage de l'alpha-1 antitrypsine pour déterminer son déficit). Donc, les principales *étiologies* des hépatites chroniques sont:

1. le virus de l'hépatite B
2. le virus de l'hépatite D (de manière obligatoire associé au virus B)
3. le virus de l'hépatite C
4. la cause auto-immune
5. la maladie de Wilson (déficit en céruloplasmine)
6. le déficit en alpha-1 antitrypsine
7. l'hépatite chronique cholestatique
8. la cause médicamenteuse (l'oxyphénisatine, l'isoniazide, la nitrofurantoïne, l'alpha-méthylidopa comme médicaments principaux).

### **I. L'hépatite chronique à virus B**

Elle représente un problème de santé publique à cause du portage relativement élevé du virus B en Roumanie (approx. 5% de la population).

**Épidémiologie.** On estime que celui-ci est entre 5 et 8% dans notre pays, ce qui nous situe dans la catégorie des pays à endémie moyenne.

L'hépatite aiguë à virus B se chronicise dans approx. 5-10% des cas, ce qui permet l'existence d'un réservoir assez important de virus. Globalement, on estime que plus de 2 milliards de gens dans le monde ont été infectés par le virus de l'hépatite B; seulement en Europe il y a plus d'un million de nouveaux cas chaque année. On apprécie qu'actuellement, au niveau du globe entier, il y a plus de 350 millions de porteurs chroniques du VHB, avec une tendance de croissance vers 400 millions. La plupart des porteurs chroniques se trouvent en Asie et Afrique, des espaces à haute prévalence (plus de 8-10%). La Roumanie est considérée comme avoir une endémicité moyenne (5-7%). On trouve des zones à basse prévalence (moins de 2%) en Australie, aux États-Unis et en Europe Occidentale.

Le réservoir naturel de l'infection par le VHB est représenté par les personnes infectées, le virus étant localisé dans le sang, la salive et dans d'autres sécrétions (séminal, vaginale, le lait de sein). La principale source d'infection est le sang infecté, donc l'administration du sang (transfusion) ou des produits dérivés du sang (masse plaquettaire, le cryoprécipité, facteurs anti-hémophiliques, etc.) insuffisamment contrôlés peut induire l'infection. Celle-ci peut également être transmise par voie sexuelle (par le sperme), par diverses sécrétions ou périnatalement. La réceptivité est générale à l'exception des sujets qui ont passé par la maladie ou des sujets vaccinés.

La transmission du virus peut se réaliser par différentes voies:

A. Horizontale

- Parentérale ou percutanée (sang, dérivés du sang, contact avec des instruments infectés, y compris tatouages).
- Contact physique non-sexuel (intrafamilial, collectivités d'enfants).
- Contact sexuel.

B. Verticale

- Périnatale (d'une mère infectée à l'enfant).

Dans les zones à haute endémicité, la transmission est principalement verticale, tandis que dans les régions à endémicité moyenne et réduite, la transmission est principalement horizontale. Le triage sérologique du sang récolté pour les transfusions a conduit à la décroissance de l'incidence de l'Ag HBs et du risque résiduel de transmission du VHB.

***Pathogénie***

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus de petites dimensions de la famille des Hepatnaviridae, formé d'une enveloppe externe qui contient l'Ag HBs, sous les trois formes, et la nucléocapside à ADN génomique à double spirale (ADN VHB) et l'ADN polymérase. Le génome comprend 4 gènes (S, pré-C, P et X).

La structure du virus hépatique B:

- 1 – le « CORE » - le coeur viral comprend: l'ADN double brin; l'ADN polymérase; l'Ag (antigène)
- 2 – la nucléocapside

Le virus de l'hépatite B a un tropisme hépatocellulaire, mais il peut se retrouver aussi dans les monocytes; sa réplication a lieu dans l'hépatocyte, produisant de grandes quantités d'Ag HBs. Seulement une petite partie de l'Ag HBs entre dans un virus complètement nouveau, le reste étant libéré dans la circulation sanguine, sous forme de filaments sphériques et représentant des marqueurs sérologiques pour l'infection par l'hépatite B.

L'atteinte du foie par le VHB n'a pas lieu par une action cytopathique directe, mais par l'induction d'une réponse immunitaire médiée par les cellules. Chez les sujets infectés chroniquement, cette réponse au virus et aux hépatocytes infectés est déficitaire, ce qui entraîne l'incapacité d'élimination immunitaire du VHB dans la phase aiguë de la maladie et l'altération progressive du foie par la continuation de la destruction des hépatocytes infectés. Il résulte un processus inflammatoire et de nécrose hépatocytaire, potentiellement réversible. La perpétuation de

ce processus pour une période trop prolongée conduit à l'apparition de la fibrose, et en dernier stade, même à un carcinome hépatocyttaire.

### ***L'histoire naturelle de l'infection par le VHB***

L'infection chronique par le VHB se produit dans l'absence d'une élimination spontanée des hépatocytes infectés par le VHB et de la séroconversion Ag HBe/anti-HBe. L'âge de la personne infectée au moment de l'infection primaire apparaît comme le meilleur facteur déterminant de la chronicisation.

La chronicisation de l'infection peut dépasser 90% chez les enfants infectés périnatalement des mères Ag HBe positives, avec une évolution fréquemment sous-clinique de l'hépatite aiguë. En échange, chez les enfants âgés de plus de 5 ans et chez les jeunes adultes, l'infection aiguë peut être cliniquement apparente, mais le pourcentage de la chronicisation se réduit.

L'évolution de l'hépatite chronique B vers la cirrhose se produit chez 40% des enfants et chez 15-20% des adultes, avec une progression annuelle d'environ 2%. Il y a une série de facteurs favorisant l'évolution vers la cirrhose: l'âge au-dessus de 30 ans, la durée de la réplication du VHB et la sévérité de la maladie hépatique et de la réactivation virale.

Le carcinome hépatocellulaire apparaît dans le contexte d'une cirrhose hépatique avec un taux annuel d'approx. 3% et après une évolution de plus de 25 ans de l'infection chronique par le VHB. Après la résolution de l'hépatite chronique B, il se produit une décroissance progressive du risque oncogène.

Les principaux *marqueurs sérologiques* de l'hépatite B sont les suivants:

- **L'Ag HBs** (diagnostiqué par des techniques Elisa) *représente un marqueur d'infectiosité* et apparaît dans la phase aiguë de la maladie, ainsi que chez les patients atteints d'hépatite chronique. *La persistance de cet antigène pour plus de 6 mois, après une hépatite aiguë, signifie la chronicisation.* Sa disparition et l'apparition des Ac anti-HBs indiquent la séroconversion de l'Ag HBs. Significations:

- **Les anticorps anti-HBs** signifient l'immunisation par infection ou par vaccination.

- **Les anticorps anti-HBc** signifient *le passage par la maladie.* Les anti-HBc apparaissent dans le sérum chez les sujets atteints d'infection chronique (anti-HBc/IgG) ou sont les marqueurs de l'infection aiguë ou de la réplication virale (anti-HBc IgM).

- **L'Ag HBe** (antigène de réplication) *signifie la phase répllicative de l'infection*. Il est décelable chez approx. 25% des patients atteints d'hépatite chronique B. Sa présence signifie l'infection par le *virus « sauvage »*.

- **Les anticorps anti-HBe** *apparaissent lors de la séroconversion Ag HBe/anti-HBe* et dénotent une réplication virale réduite chez les sujets atteints d'infection chronique, avec l'amélioration du pronostic clinique.

*La présence des anti-HBe et de l'ADN VHB chez les patients Ag HBe négatifs se retrouve chez les patients ayant un VHB mutant pré-core.*

- **L'ADN VHB** *représente le marqueur le plus sensible de la réplication virale*. Sa mesure quantitative permet d'apprécier la progressivité de l'hépatite chronique B et la réponse au traitement antiviral. Les tests les plus sensibles dans la détection de l'ADN VHB sont les techniques PCR.

- **Les anticorps anti-HBs** – la présence des anti-HBs indique la guérison d'une hépatite B ou la vaccination anti-hépatite B.

Le premier élément qu'on cherche dans une hépatite chronique est l'Ag HBs. S'il est positif, on déterminera si c'est un virus « sauvage » ou « mutant » (Ag HBe ou anti-HBe) et la réplication virale (ADN VHB). Au cas où l'Ag HBs est présent et l'Ag HBe est positif (*virus sauvage*) ou l'Ag HBe est négatif et l'ADN VHB est positif (*virus mutant pré-core*), la réplication virale active représente un potentiel évolutif de l'hépatite chronique.

**Le tableau clinique** de l'hépatite à virus B est le plus souvent effacé. Chez la majorité des patients chroniques, la maladie est détectée par hasard, quand à l'occasion d'investigations biologiques de routine on découvre des transaminases élevées. Un examen clinique occasionnel peut découvrir une hépatomégalie, éventuellement avec splénomégalie. La majorité des malades sont complètement asymptomatiques ou peuvent accuser une asthénie, une adynamie, une réduction de la capacité de travail. Des épisodes d'ictère ou subictère sont plus rares, d'habitude dans les stades plus avancés de la maladie.

*L'anamnèse* du patient peut assez rarement découvrir dans les antécédents une hépatite aiguë ictérogène avec Ag HBs, mais on peut découvrir d'autres moments à potentiel infectieux: injections, vaccinations, tatouages, interventions de petite ou grande chirurgie, etc. Si la découverte est faite dans l'enfance, il peut se poser le problème de la transmission verticale materno-foetale.

*L'examen clinique* d'un patient atteint d'hépatite chronique peut déceler une hépatomégalie et parfois une splénomégalie. La consistance du foie est modérément élevée, ce qui fait la différence avec la consistance ferme présente dans la cirrhose hépatique. L'ictère ou le subictère apparaissent plus rarement.

**Le tableau biologique** peut être plus ou moins modifié. Il y a des hépatites chroniques avec un tableau biologique modifié minimalement, et d'autres (d'habitude les formes actives) avec des modifications évidentes.

*Le syndrome hépato-cytolytique* se traduit par des transaminases GPT, GOT quelques fois plus élevées par rapport aux valeurs normales (en général 2-3xN), mais il y a aussi des hépatites chroniques avec des transaminases quasiment normales.

*Le syndrome inflammatoire.* Il y a une certaine corrélation entre leur niveau et l'activité histologique de la maladie.

*Le syndrome hépatoprive* (diminution de l'IQ, du TQ, de l'albuminémie) est peu modifié.

*Le syndrome bilio-excréteur*, avec l'augmentation de la bilirubine, est assez rare. Les marqueurs viraux hépatiques nécessaires sont l'Ag HBs, en tant qu'expression du virus B, ensuite les marqueurs de réplication ADN VHB, Ag HBe (ou non-réplication – anti-HBe).

***La recherche du virus D (delta) en présence du virus B est obligatoire, vu l'association des deux*** (le virus D est un virus défectif, qui ne peut exister en dehors de *l'infection par le virus B*).

L'hépatite chronique à virus B peut avoir **deux formes**:

- la forme « e » positive (Ag HBe positif = virus « sauvage »)
- la forme « e » négative (Ag HBe négatif, ADN VHB répliatif = virus mutant pré-core).

Dernièrement, il y a une prédominance de la forme d'hépatite chronique à virus mutant (en Roumanie, approx. 80% des hépatites chroniques B sont des formes « e » négatives).

*Le génotypage du virus B*: les principaux génotypes sont A, B, C et D. Le génotype A répond mieux à l'interféron et le génotype D répond mieux aux analogues nucléosidiques. En Roumanie, le génotype D du virus prédomine (approx. 80%).

***Les porteurs non-répliatifs du virus B***: dans le cas des sujets atteints d'infection chronique par le VHB, sans maladie hépatique, où seul l'Ag HBs est présent, en l'absence d'ADN VHB et d'Ag HBe, avec des

niveaux constamment normaux des aminotransférases (et de tous les autres paramètres hépatiques), tout cela dans les conditions d'une évolution asymptomatique, on établit le statut de « **porteur non-réplicatif** » du virus B (l'ancien terme était « porteur sain » du virus B).

*La détermination du stade* de l'hépatite chronique se fait par biopsie hépatique. Celle-ci évaluera le « staging » et le « grading » de la maladie. La présence du marqueur de l'infection par le virus B est détectée par la coloration par l'orcéine, qui confèrera aux hépatocytes infectés un aspect de « verre mat ». Une alternative de stadification peut être le FibroTest/l'Actitest ou le FibroScan ou l'ARFI.

### **Le traitement de l'hépatite chronique à virus B**

*Les mesures générales* pour ces malades comprennent un régime de vie proche de celui d'un individu normal. Une activité physique légère ne sera pas contre-indiquée. Le repos prolongé au lit n'a pas démontré de bénéfices. Dans les formes légères et modérées, le malade peut continuer son activité professionnelle, surtout dans des métiers sans efforts physiques particuliers. La consommation d'alcool sera absolument contre-indiquée, à cause de son effet synergique hépatotoxique.

*Le régime alimentaire* est proche de celui d'un individu normal; on recommande un apport suffisant en protéines, végétales et fruits. L'administration de médicaments sera évitée autant que possible, à cause de l'effet hépatotoxique de beaucoup de médicaments.

*Les médicaments « hépatotropes »* ne modifient pas l'évolution de la maladie et n'ont pas un effet antiviral. On peut utiliser: Essentielle forte, Liv 52, Lagossa, Endonal, etc.

Les personnes de l'entourage des patients atteints d'hépatite B (membres de la famille) seront *vaccinées* contre l'hépatite B, avec le **vaccin Engerix B**. Pour Engerix B, on utilise chez l'adulte 3 doses de 1 ml, à 0, 1 et 6 mois, l'injection étant pratiquée dans le muscle deltoïde. En même temps, la vaccination de toutes les personnes à risque d'hépatite B: le personnel médical, les stomatologues, les hémodialysés chroniques, etc. est obligatoire.

*La médication antivirale* représente à l'heure actuelle la base de la thérapie contre l'hépatite B, par *interféron ou par analogues nucléosidiques*. Ces thérapies sont indiquées dans les formes répliquatives (virémie supérieure à 2.000 UI/ml ou à 10.000 copies/ml) de l'hépatite B (formes infectantes et à potentiel évolutif) et qui ont des transaminases élevées. Les formes avec des valeurs normales des transaminases ont

d'habitude une réponse faible ou absente à la thérapie et ne seront traitées que lorsqu'il y a des lésions histologiques importantes.

Les objectifs primaires du traitement visent l'arrêt de la réplication ou l'élimination du VHB, ainsi que la réduction ou l'arrêt du processus nécrotico-inflammatoire, par la diminution de la pathogénité et de l'infectivité. À long terme, on vise à prévenir les rechutes, à arrêter l'évolution vers la cirrhose et la progression vers un carcinome hépatocellulaire.

Les patients qui ont des indications de traitement antiviral doivent remplir une série de paramètres:

- a) viraux – Ag HBs positif, Ag HBe positif/anti-HBe positif (VHB mutant), ADN VHB positif dans le sérum;
- b) biologiques – ASAT et ALAT élevées;
- c) histologiques – le score d'activité de Knodell supérieur à 5.

**1. Le peginterféron** (PegIFN-Pegasys) est un interféron de type retard, à administration sous-cutanée une fois par semaine, ayant un effet antiviral aussi bien qu'immunomodulateur. La contre-indication du traitement par interféron apparaît chez les malades non-réplicatifs, ayant une leuco-thrombocytopénie, des troubles psychiques (dépression sévère), et chez les patients atteints de cirrhose décompensée.

La dose d'interféron administrée sera: Pegasys 180 microgrammes/semaine par voie sous-cutanée, pendant 48 semaines.

Pendant la thérapie, on surveillera la numération leucocytaire et thrombocytaire mensuellement (l'interféron peut produire une leucopénie et une thrombocytopénie) et les valeurs des transaminases, également mensuellement. D'habitude, après 2 mois il peut apparaître une augmentation marquée des transaminases, par l'hépatocytolyse des cellules infectées.

La disparition de l'Ag HBs (seroconversion AgHBs+ aux anticorps AntiHBs) après le traitement a lieu seulement chez approx. 10% des malades, mais dans plus de la moitié des cas, il y a une séroconversion « e », suivie fréquemment dans le temps par la disparition spontanée de l'Ag HBs.

Une réponse thérapeutique complète suppose la disparition dans le sérum des marqueurs de réplication virale et la séroconversion Ag HBe/anti-HBe, la normalisation de l'ALAT et de l'ASAT et la réduction du score de Knodell d'au moins deux points.

Dans la phase du pré-traitement, ont une valeur prédictive pour une réponse favorable à l'interféron le niveau élevé des transaminases, une

réplication virale réduite, un score de Knodell supérieur à 6, l'absence de la co-infection par le VIH et le contact infectant avec le VHB à l'âge adulte.

Les principales réactions adverses au traitement par interféron sont: le syndrome pseudo-grippal (post-injection), la leucopénie et la thrombocytopénie, l'atteinte thyroïdienne (hypothyroïdie), la dépression (même sévère, parfois avec tendance suicidaire).

**2. Les analogues nucléosidiques (la lamivudine, l'adéfovir, l'entécavir et le ténofovir)** sont utilisés dans la pratique clinique pour le traitement de l'hépatite chronique B. Initialement, on a utilisé la lamivudine, mais à l'heure actuelle, l'Entécavir et le Tenofovir sont les médicaments de choix puisque la résistance virale ne se produit pas pendant la thérapie (toutes ces préparations sont remboursées par la Maison Nationale d'Assurances de Santé de Roumanie). Le traitement se fera pour une durée indéterminée, les médicaments arrêtant la réplication virale. La cessation de la thérapie conduit d'habitude au recommencement de la réplication virale.

**La lamivudine** (Zeffix), même si efficace, induit fréquemment la résistance virale au cours du traitement, a l'apparition des formes mutantes (YMDD).

**L'Entecavir** (Baraclude) ou le **ténofovir** sont le traitement de choix chez les patients dont nous avons décidé d'administrer un traitement par voie orale, car les patients rarement vont développer une résistance aux ceux médicaments. Chez les patients qui ont développé une résistance à la lamivudine, l'adéfovir ou le ténofovir seront ajoutés. Le traitement aux analogues est facile (un comprimé par jour), mais pour une durée indéterminée.

L'avantage de l'interféron est la période déterminée de l'administration (48 semaines), mais avec des effets adverses assez importants, tandis que les avantages des analogues nucléosidiques sont la facilité de l'administration (orale), les effets adverses minimaux, mais la durée de l'administration est très longue (durant toute la vie).

La thérapie actuelle de l'hépatite chronique B a des résultats quelque peu décevants, car elle peut réaliser la séroconversion et la normalisation des transaminases, mais la disparition de l'Ag HBs se produit seulement dans approx. 10% des cas traités. Dans le futur, on espère obtenir des résultats supérieurs, soit par des associations médicamenteuses, soit par l'introduction de nouvelles thérapies (le ténofovir, l'emtricitabine, etc).

## II. L'hépatite chronique B associée au virus D

Le VHD surinfecte plus de 5% des porteurs d'une infection chronique par le VHB.

### Épidémiologie

La prévalence de l'infection par le VHD diffère géographiquement. Ainsi, les zones à basse endémie (moins de 10%) incluent les États-Unis, les pays nordiques d'Europe et l'Extrême-Orient; les zones à endémie moyenne (10-30%) incluent le Bassin Méditerranéen, le Moyen-Orient et l'Asie; l'Afrique et l'Amérique du Sud sont des zones hyperendémiques. En Roumanie, approx. 25% des patients infectés par le virus B sont également infectés par le virus D (à Timisoara approx.10%).

La source de l'infection par le VHD est représentée par les personnes infectées par ce virus. La voie de transmission est similaire à celle du VHB, c'est-à-dire parentérale/sanguine ou sexuelle.

### Pathogénie.

Le virus de l'hépatite D est un virus de petites dimensions, cytopathogène, étant présent seulement chez les sujets infectés par le VHB, la présence de celui-ci étant nécessaire à la réplication du VHD. Dans les phases de réplication active/infection aiguë, il peut inhiber la réplication du VHB, avec l'absence sérologique de l'Ag HBs par un mécanisme de stimulation de la synthèse hépatique d'interféron.

Le VHD est un virus déficient, qui infecte l'hôte concomitamment avec le VHB (*co-infection*), ou il survient chez un porteur du VHB (*surinfection*).

La surinfection par le VHD aggrave l'évolution d'une hépatite B ou d'une cirrhose ayant cette étiologie et conduit à la chronicisation de l'infection par le VHD dans 75% des cas. L'évolution cirrhogène dans la forme chronique de l'infection est rapidement progressive (2-10 ans). Chez un pourcentage similaire (15%), le décès par insuffisance hépatique a lieu après 1-2 ans ou il y a une rémission de la maladie.

La surinfection par le VHD est suggérée par l'apparition d'un épisode aigu avec ictère dans le contexte d'une hépatite chronique B, qui ne présente pas de signes d'activité et qui ensuite a une évolution sévère. Chez les porteurs chroniques de l'Ag HBs, sans maladie hépatique, elle se manifeste comme un épisode d'hépatite aiguë.

## **Tableau clinique**

Cliniquement, il n'y a pas de signes particuliers qui la différencient de l'hépatite chronique virale d'une autre étiologie.

## **Diagnostic**

### *Les marqueurs sérologiques*

Le diagnostic de la surinfection est basé sur la mise en évidence de la présence sérologique de l'Ag HBs, de l'Ag HD (technique PCR), des anti-HD.

La co-infection est diagnostiquée par la détection de l'Ag HBs, des anti-HD/IgM.

### *Les tests fonctionnels hépatiques*

Leur modification reflète le degré de l'atteinte hépatique, sans indiquer une certaine étiologie.

## **Histologie hépatique**

Le caractère agressif de la nécrose hépatocytaire, avec des nécroses en pont et multifocales, et l'atteinte multilobulaire sont frappants. Par des techniques spéciales, on peut mettre en évidence la présence de l'Ag HD dans les hépatocytes.

## **Traitement**

Ce type d'hépatite répond faiblement à l'**interféron (IFN)**. Les préparations sont Intron A (Merck) ou Roféron (Roche). Les doses d'IFN utilisées sont élevées, 3 x 10 MU/semaine pendant 1 année, mais le taux de disparition de l'Ag HBs reste bas (et la disparition de l'ARN VHD très réduite, max. 25%). Cependant, la thérapie est utile, pouvant arrêter ou ralentir l'évolution de l'hépatite chronique.

Actuellement, on préfère de traiter l'hépatite à virus D par **interféron pégylé (PEG-IFN)**, qui semble améliorer les résultats thérapeutiques. Les doses de péginterféron sont: Pegasys 180 microgrammes/semaine ou PegIntron 1,5 microgrammes/kg poids corporel/semaine administrées pendant une année.

La disparition de l'Ag VHD a lieu dans approx. 25-40% des cas traités.

## **III. L'hépatite chronique à virus C**

L'hépatite chronique à virus C est un problème de santé qui est apparu après 1990, avec la découverte de ce virus. Avant cette date, il y avait la notion d'hépatite non-A non-B. Elle représente un problème

important, car on découvre à présent des cas d'hépatite chronique dus à des transfusions réalisées avant que ce virus soit connu et testé.

Après une hépatite aiguë à virus C (le plus souvent anictérique, donc fréquemment non-diagnostiquée), le taux de chronicisation est de jusqu'à 70-80% (très haut). L'évolution naturelle vers la cirrhose hépatique apparaît dans approx. 20-30% des cas.

**Épidémiologie.** On estime qu'à l'échelle mondiale il y a 170 millions de personnes infectées par le VHC, avec une prévalence de 3%. En Roumanie, une étude récente a démontré une prévalence de 3,2%.

#### *La transmission du VHC*

Les personnes infectées par le VHC représentent la source d'infection par ce virus, qu'elles aient ou non des manifestations de maladie hépatique. La transmission parentérale constitue la principale source d'infection, par la transfusion de sang non-sécurisé contre le VHC ou par l'utilisation de drogues injectables. L'introduction du screening du sang transfusé a réduit d'une manière importante ce risque; avant 1990, l'incidence des hépatites C post-transfusionnelles atteignait 90-95% des cas. Les toxicomanes utilisant des drogues injectables sont infectés par le VHC en proportion de 50-80%, tout comme les hémophiliques (60-80%). D'autres voies parentérales de transmission du VHC incluent la transplantation d'organes, l'hémodialyse, les infections nosocomiales (instruments non-stérilisés), mais avec une fréquence très réduite, aussi bien que l'infection par exposition occupationnelle (en chirurgie générale, orthopédique, stomatologie).

La transmission non-parentérale a lieu par deux voies: sexuelle (qui a une fréquence réduite et semble être facilitée par la co-infection par le VIH), et la transmission verticale. Celle-ci a lieu de la mère au nouveau-né, avec une fréquence de 3-6% ou de 10-17%, en fonction de l'absence ou de la présence de la co-infection par le VIH chez la mère. La voie intrafamiliale non-sexuelle (3-10%) survient surtout dans les conditions d'une haute virémie. Dans 30-40% des cas, la voie de la transmission du VHC ne peut pas être démontrée.

*La source d'infection* est la personne malade. Malgré une anamnèse exacte, dans approx. 30-40% des cas, on ne peut pas déceler une source potentiellement infectante; c'est pourquoi on cherche d'autres possibles voies de transmission de l'infection.

*La réceptivité de la population* à l'infection est générale, vu qu'il n'y a pas de vaccination contre l'hépatite C. En ce qui concerne la prévalence de l'infection par le virus C dans la population, les études épidémiologiques en Roumanie ont montré une prévalence de 3,2% de la population.

## **Pathogénie**

Le virus de l'hépatite C est un virus de type ARN, apparenté aux virus de la famille Flaviviridae et Pestiviridae, qui est formé d'une enveloppe lipidique à l'extérieur et d'une nucléocapside qui contient de l'ARN VHC. Il a une grande variabilité génétique: il y a au moins six génotypes, avec une distribution géographique et des implications cliniques différentes. Ceci explique la difficulté de réaliser des vaccins, la réponse après la thérapie par interféron, l'évolution parfois sévère de la maladie hépatique, la fréquence accrue de l'infection chronique par le VHC, des aspects réunis surtout dans le cas du génotype Ib.

Le VHC est un virus cytopathogène, qui détermine des lésions hépatocytaires par l'action toxique virale directe et par un mécanisme médié immunologiquement. L'immunité médiée par les cellules, par un mécanisme spécifique dépendant de l'antigène ou un mécanisme non-spécifique, joue un rôle principal. Du fait de l'incapacité d'éliminer le VHC, la persistance de celui-ci conduit à la progression des lésions dans le cadre d'une hépatite chronique et ultérieurement, à la cirrhose hépatique.

## **L'histoire naturelle de l'infection par le VHC**

D'habitude, l'épisode aigu d'infection par le VHC a une évolution sous-clinique, l'ictère n'étant présent que dans 10% des cas. L'aspect d'hépatite aiguë fulminante est rarement rencontré, mais la maladie prend une forme aiguë sévère lorsque l'infection survient sur le fond d'une hépatopathie chronique inconnue, lorsqu'il y a une co-infection par le VHB-VHC ou chez les receveurs de transplantation hépatique. L'évolution est marquée par le haut pourcentage de la chronicisation de la maladie hépatique (70-80%) et par le développement de la cirrhose (20%) après un intervalle moyen de trois décennies. Le carcinome hépatocellulaire (3-4%) et la cirrhose expliquent la grande majorité des décès chez les patients atteints d'hépatite post-transfusionnelle ayant cette étiologie. Le développement lent d'une maladie hépatique progressive avec un final sévère est caractéristique, un nombre important de personnes atteintes d'infection non-progressive ou de maladie hépatique chronique légèrement progressive restant inconnu.

Les facteurs pronostiques négatifs en ce qui concerne la rapidité de la progression de la maladie sont: le génotype Ib, le niveau élevé de la virémie et le degré de la diversité génétique du virus (les quasi-espèces), la transmission transfusionnelle du VHC, l'immunodéficience, la co-infection par le VHB ou le VIH, la consommation abusive d'alcool.

En Roumanie, la prévalence du génotype 1 est d'environ 99% (environ 95% de génotype 1b et 4% de génotype 1a respectivement).

L'apparition de la cirrhose est favorisée par: l'âge de plus de 40 ans, une consommation journalière d'alcool d'au moins 50 g et le sexe masculin, l'infection associée à la transfusion, la co-infection par le VHB ou le VIH. Si dans la cirrhose compensée la survie à 5 ans est de 90%, le pourcentage se réduit à 50% 5 ans après la décompensation.

**Le tableau clinique** de l'hépatite chronique à virus C est le plus souvent *effacé ou absent*. Un signe assez caractéristique est l'asthénie persistante, qui n'est pas justifiée par l'effort physique ou psychique déposé, la fatigabilité, l'inappétence, les myalgies, les douleurs dans l'hypochondre droit. Parfois il peut y avoir un syndrome dyspeptique non-systématisé. Tout cela dénote une certaine sévérité de la maladie, les manifestations spécifiques de la souffrance hépatique (ictère, hépatosplénomégalie) étant présentes dans le stade avancé de l'évolution.

Parfois, dans cette hépatite chronique il peut apparaître des *manifestations extrahépatiques*, considérées comme l'expression des troubles immunologiques: le purpura thrombocytopénique, les arthralgies, la polyartérite noueuse, la cryoglobulinémie mixte, le syndrome de Sjogren, la thyroïdite auto-immune, la glomérulonéphrite membraneuse, l'hépatite auto-immune et diverses autres manifestations cutanées telles que le lichen plan, la sialadénite, les ulcérations cornéennes.

D'autres associations du VHC: avec le carcinome hépatocellulaire (50-75% des carcinomes hépatocellulaires sont VHC positifs), la co-infection par le VHB (5-10%).

**L'évaluation biologique** nécessaire en présence d'une suspicion d'hépatite chronique est l'exploration biologique hépatique (des 4 syndromes décrits pour l'hépatite B) et la recherche de l'étiologie. Il est à remarquer que dans l'hépatite C, les valeurs des transaminases peuvent être oscillantes dans le temps (ce qui ne signifie pas nécessairement une modification de l'évolution de la maladie), et qu'il y a assez de cas d'hépatite chronique C avec des valeurs normales ou quasi-normales des transaminases (GOT, GPT).

Afin d'établir l'étiologie, on utilise usuellement les anticorps anti-VHC (par des techniques ELISA de troisième génération avec une sensibilité d'environ 97%). Les tests actuels permettent de déceler la séroconversion, avec l'apparition de ces anticorps deux semaines après le moment de l'infection. Les techniques actuelles ne permettent pas de

déceler les anti-VHC pendant les premières semaines après ce moment (fenêtre sérologique), d'où le risque des réactions faussement négatives, y compris chez les immunodéprimés. Les personnes suspectées d'infection par le VHC nécessitent initialement un test ELISA de troisième génération. La présence des anticorps anti-VHC signe le passage par l'hépatite C, sans informer sur la guérison. Mais la présence des anti-VHC, avec des transaminases modifiées, indique d'habitude une infection active. Une virémie positive confirme le diagnostic.

La détermination de la virémie se fait par PCR ARN VHC. Celle-ci quantifiera aussi le niveau de la virémie, nécessaire en général pour la thérapie. Pour l'évaluation des lésions extrahépatiques, on déterminera les cryoglobulines (pour le diagnostic de cryoglobulinémie), la protéinurie, le compte d'Addis, la clairance de la créatinine (pour la glomérulonéphrite).

L'association entre l'hépatite chronique C et l'hépatite auto-immune n'est pas rare, c'est pourquoi on déterminera également les anticorps AAN, LKM1 et AML.

**L'évaluation morphologique** de l'hépatopathie chronique se fait par PBH, qui permet la stadification de la maladie et la décision thérapeutique. La présence des lésions lobulaires et de la stéatose (même en l'absence d'alcoolisme) est en quelque sorte typique de l'hépatite à virus C.

L'atteinte hépatique chronique est caractérisée par la présence de follicules lymphoïdes dans l'espace porte, par l'atteinte des voies biliaires, le développement des lésions de stéatose des corps de Mallory, de même que par un processus nécrotico-inflammatoire portal, péri-portal ou lobulaire et l'identification immunohistochimique de l'ARN VHC dans les hépatocytes infectés. Le degré de la fibrose oriente sur la sévérité de cette atteinte et sur l'évolution cirrhogène.

**L'évaluation non-invasive par le FibroTest ou le FibroScan (ou l'ARFI)** peut être choisie.

Le génotypage du VHC peut offrir des informations sur la sévérité de la maladie hépatique et la réponse potentielle au traitement antiviral (le génotype 1 est le plus difficile à traiter). En Roumanie, presque tous les patients sont infectés par le génotype 1, approx. 99%.

**Le diagnostic positif** est établi sur la base du tableau clinique (lorsqu'il existe), de l'exploration biologique et surtout étiologique, de la

stadification histologique. L'association avec l'infection par le virus B, aussi bien qu'avec l'hépatite auto-immune, est possible.

**L'évolution** de la maladie est de longue durée, en considérant que l'intervalle moyen de temps depuis l'infection jusqu'à la cirrhose est d'environ 15-20 ans et souvent, même plus long.

**Les complications** possibles sont l'évolution vers la cirrhose hépatique (assez fréquemment) et l'hépatocarcinome (le plus souvent sur le fond de la cirrhose), aussi bien que la présence du purpura, de la glomérulonéphrite évoluant vers l'insuffisance rénale chronique et d'autres maladies auto-immunes (thyroïdiennes, cutanées, etc.).

**Le traitement** de l'hépatite chronique par le virus C comprend des mesures générales et la médication.

*Les mesures générales* sont similaires à celles dans l'hépatite B.

*La thérapie médicamenteuse:* Actuellement, il y a 2 types de traitement contre l'hépatite au virus C. Le plus ancien, utilisé depuis plus de 15 ans est celui basée sur l'interféron, et l'autre est un traitement par voie orale, sans interféron: "interféron free".

*La thérapie à base d'interféron*, le traitement classique, a été utilisé pendant plus de 15 ans et associe le peginterféron (voie sous-cutanée) et la ribavirine (par voie orale). Le but du traitement est d'éradiquer le VHC, ce qui s'exprime par la réponse virale soutenue, RVS (24 semaines après l'arrêt du traitement): la normalisation des aminotransférases et la négativation de l'ARN VHC (PCR négatif), avec l'amélioration du tableau histologique (RVS). Classiquement, on indique cette thérapie dans la maladie active, avec une fibrose supérieure ou égale à 1, avec des transaminases élevées ou normales, en l'absence de cirrhose décompensée et dans les cas où la virémie est présente (PCR ARN VHC+).

Il y a plusieurs paramètres qui prédisent une bonne réponse à la thérapie par IFN: l'âge jeune, le sexe féminin, la maladie contractée récemment, un niveau réduit de la virémie, l'absence de la cirrhose, l'absence de lésions histologiques sévères, l'absence de la cholestase, une infection par un génotype différent du génotype Ib, une concentration réduite de fer dans le foie, l'absence de l'obésité et, plus récemment, la structure génétique de l'interleukine 28B (IL28B). Dans cet algorithme, plus les « bons » paramètres sont nombreux, plus les chances d'une bonne réponse à la thérapie sont grandes.

**Le peginterféron** est un interféron pégylé, ce qui permet une dégradation et une élimination lente de celui-ci et donc, la possibilité de maintenir un niveau plasmatique élevé même dans les conditions de son administration hebdomadaire. *Le schéma du traitement est peginterféron + ribavirine pendant 48 semaines dans le génotype 1b.*

Les préparations de peginterféron existantes sont le PegIntron 1,5 microg/kg poids corporel/semaine et le Pegasys 180 microg/semaine (quel que soit le poids corporel). La réponse virale peut être appréciée précocement à 3 mois, lorsque la virémie diminue chez les patients qui répondent au traitement à des niveaux non-déTECTABLES ou de plus de 100 fois par rapport aux valeurs initiales. En cas d'absence de réponse virale à 3 mois, on arrête la thérapie.

**La ribavirine** est administrée oralement, à des doses de 1000-1200 mg/jour (5 ou 6 tablettes/jour): 1000 mg/jour chez les sujets pesant moins de 70 kg et 1200 mg/jour chez ceux pesant plus de 70 kg. Les effets adverses de l'IFN ont été décrits pour l'hépatite B, et la ribavirine peut produire une anémie hémolytique modérée (on surveillera l'hémogramme et les réticulocytes mensuellement).

Les taux de réponse suivants peginterféron et la ribavirine sont environ 50%. L'efficacité thérapeutique est augmentée si un inhibiteur de protéase de deuxième génération (siméprévir) est ajouté au traitement.

**Le traitement sans interféron** a été introduit sur le marché international depuis 2013. Il existent plusieurs classes des médicaments antiviraux (les inhibiteurs de protéase, inhibiteurs de polymérase, etc.) avec action synergique, empêchant la réplication virale. Après seulement **12 semaines** de traitement une réponse virale soutenue est obtenue. Parmi les premiers tels médicaments sont Sofosbuvir, Ledispavir, Siméprévir etc. Le nombre de ces médicaments antiviraux directs augmente tandis que leur prix exorbitant est en baisse.

En raison de l'efficacité accrue du traitement sans interféron (taux de réponse soutenue de plus de 95%), de l'absence d'effets secondaires, le traitement de l'hépatite chronique par le VHC à base d'interféron a été pratiquement abandonné.

À partir de 2015, en Roumanie, la caisse nationale d'assurance maladie couvre entièrement le coût du traitement du VHC avec Viekirax / Exviera sous forme de comprimés (association d'ombitasvir, de partiaprevir, de ritonavir et de dasabuvir - 4 tb / jour), et à partir de 2018 avec deux autres préparations, Harvoni (association de Sofosbuvir et de Ledipasvir - 1 To / jour) et de Zepatier (association d'Elbasvir et de Grazoprevir - 1 To / jour). Le taux de réponse virologique soutenue (RVS)

au traitement sans interféron est très élevé, supérieur à 95% (un peu moins en cas de cirrhose). Outre ces trois médicaments, la prochaine génération d'antiviraux pangénotypiques est également disponible. Ceci est représenté par l'association Sofosbuvir + Veltapasvir + Voxilaprevir et Glecaprevir + Pibrentasvir. Ceux-ci sont recommandés en cas d'hépatite VHC de génotype non 1, actuellement rare dans notre pays.

## 2. L'HEPATITE AUTO-IMMUNE

L'hépatite auto-immune est une maladie immune, qui apparaît principalement chez le sexe féminin, étant caractérisée par une atteinte hépatique chronique et des manifestations immunes systémiques. L'hépatite auto-immune (HA) est une maladie relativement rare; cette rareté est due aussi au fait qu'elle n'est pas suffisamment recherchée et les moyens diagnostiques (détermination des anticorps) sont relativement coûteux.

En général, la découverte de l'HA se fait en présence d'une patiente atteinte d'hépatite chronique, ayant d'habitude une hypergammaglobulinémie marquée, avec de la fièvre, des arthralgies et des marqueurs viraux négatifs. Dans ces cas, les marqueurs immunologiques (AAN, LKM1 et AML) sont positifs.

### **Étiopathogénie**

Une prédisposition génétique ou un facteur exogène peut déterminer une perte de la tolérance immune envers le tissu hépatique, qui du soi devient non-soi. Parmi les facteurs exogènes, le virus de l'hépatite C est souvent le déclencheur d'une hépatite auto-immune, plus rarement l'hépatite B.

Quelques médicaments peuvent transformer le soi en non-soi (l'oxyphénisatine, l'alpha-méthyl dopa). La cible de la réponse immune est une protéine membranaire spécifiquement hépatocytaire (LSP - liver specific protein), qui, par un mécanisme quelconque (viral, toxique médicamenteux), souffre une dénaturation, devient non-soi, génère des anticorps, et ainsi se réalise une cytotoxicité dépendante des anticorps.

**Le tableau clinique** est en général plus marqué que dans les hépatites chroniques virales, mais les symptômes peuvent dans ce cas aussi être quasi-absents. Le début survient d'habitude chez les femmes jeunes ou éventuellement après 40 ans, avec asthénie, fatigabilité, fièvre, arthralgies. Les manifestations immunes peuvent être variées et peuvent inclure: la thyroïdite, l'aménorrhée, l'anémie hémolytique auto-immune, la glomérulonéphrite chronique, la polyarthrite rhumatoïde, le purpura thrombocytopénique, etc. Les signes d'atteinte hépatique et les signes immunologiques sont associés.

### **Le tableau biologique**

La biologie hépatique altérée se traduit par l'augmentation des transaminases (GOT, GPT), d'habitude à des valeurs 3-50 x les valeurs normales (les plus hauts niveaux des transaminases dans les hépatites chroniques, ce qui suggère souvent une hépatite auto-immune). Les autres tests hépatiques: l'IQ, la bilirubine, l'albumine sérique sont variablement altérés. Une hypergammaglobulinémie marquée (d'habitude supérieure à 30-35%) sera presque toujours présente, comme expression des manifestations immunes.

Les modifications immunologiques spécifiques de l'HA sont la présence d'auto-anticorps. On va rechercher la présence de:

- les anticorps AN (anticorps anti-nucléaires) à un titre de plus de 1/40
- les anticorps SMA (anticorps anti-smooth muscle – anti muscles lisses)
- les anti-LKM1 (anticorps anti-liver kidney microsomes – anti microsomes du foie et du rein)
- les anti-LSP (anticorps anti-liver specific protein – anti protéine spécifique hépatique).

**L'examen histologique**, obtenu par biopsie hépatique, relève des lésions sévères de nécrose parcellaire et en pont. L'hépatite d'interface est typique de l'hépatite auto-immune.

**Le diagnostic positif** se fait sur la base des signes cliniques d'hépatite chronique, avec des manifestations systémiques de type immun (autres maladies auto-immunes), dans un tableau biologique où la cytolyse est manifestement élevée, avec hypergammaglobulinémie, sans la présence de marqueurs viraux hépatiques, mais avec la présence des auto-anticorps (AAN, AML, anti-LKM1).

*L'hépatite auto-immune est sous-divisée* en plusieurs types, en fonction des auto-anticorps qui apparaissent:

- *l'HA de type 1*: caractérisée par la présence des AAN et anti SMA; elle représente la grande majorité des HA (approx. 70%). Elle apparaît d'habitude chez les femmes autour de l'âge de 40 ans. Elle est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes. Elle évolue fréquemment vers la cirrhose (approx. 50% des cas, si non traitée).

- *l'HA de type 2*: caractérisée par la présence des anti-LKM1 dans le sérum. Elle apparaît chez les deux sexes, fréquemment dans l'enfance.

L'hypergammaglobulinémie est particulièrement élevée. Ce type s'associe souvent à l'infection par le virus C, et l'évolution vers la cirrhose peut apparaître dans jusqu'à 80% des cas.

- ***l'HA de type 3***: elle est très rare. Elle est caractérisée par la présence des anti-LSP.

Comme on peut voir, l'établissement du diagnostic d'HA et la détermination du type d'HA nécessitent une évaluation biologique fidèle, complexe et coûteuse. En même temps, la non-détermination de tous ces marqueurs immunologiques peut conduire à un diagnostic manqué et à une évolution vers la cirrhose.

**Le diagnostic différentiel** de l'HA doit se faire avec:

- *les hépatites chroniques virales* (où les marqueurs viraux sont positifs); attention à la coexistence de l'infection par le virus C avec l'HA.

- *les hépatites chroniques médicamenteuses* – où l'anamnèse peut ne pas être toujours relevante; les médicaments le plus souvent incriminés sont l'isoniazide – chez les patients atteints de TBC, l'alpha-méthyl dopa, l'oxyphénisatine – dans certains purgatifs (mais actuellement retirée d'usage).

- *la maladie de Wilson* – un déficit en céruloplasmine, souvent seulement dans la phase de cirrhose, avec en plus l'apparition de l'anneau cornéen de Kayser-Fleischer et la présence des signes neurologiques. La détermination de la céruloplasmine sérique, de la cuprémie et de la cuprurie tranchera le diagnostic.

- *le déficit en alpha-1 antitrypsine* peut conduire à une hépatopathie chronique. Le diagnostic se fait par le dosage de l'alpha-1 antitrypsine, qui sera basse ou absente.

- *l'hépatopathie chronique alcoolique* – est relativement fréquente, ayant un spectre histologique large, allant de l'hépatite alcoolique aiguë à la stéatose, à la stéatofibrose et à la cirrhose hépatique. L'anamnèse de la consommation d'alcool et les valeurs élevées de la gammaglutamyltranspeptidase peuvent être utiles pour le diagnostic. Cependant, la consommation d'alcool n'est pas toujours reconnue par le patient, ce qui peut rendre le diagnostic étiologique difficile.

- *la cirrhose biliaire primitive (CBP)* se caractérise cliniquement par un prurit chronique, intense; biologiquement, il y a une cholestase marquée, avec l'augmentation prononcée de la gammaglutamyltranspeptidase, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine, et l'apparition des anticorps anti-mitochondries (AAM). Dans les stades initiaux de la maladie, le diagnostic peut être difficile. En

présence d'une cholestase chronique, il faut distinguer la cirrhose biliaire primitive de

- *la cholangite sclérosante*, où il y a de la fièvre, l'absence des AAM, mais la présence à la cholangio-IRM ou à la CPRE d'une paucité marquée de l'arbre biliaire intrahépatique (ou un aspect moniliforme de l'arbre biliaire, avec des sténoses et des dilatations biliaires).

**Le traitement de l'HA** est basé sur les *immunosuppresseurs*.

La médication principale est la *corticothérapie* (qui s'associe à l'azathioprine - Imuran). Initialement, on administre de la prednisone 30-60 mg/jour et de l'azathioprine 2-3 mg/kg poids corporel, jusqu'à l'obtention de la rémission. Une alternative à la thérapie par prednisone est le budésonide. Ultérieurement, on peut supprimer la dose de prednisone, en maintenant la même dose d'azathioprine, à long terme (durant des années ou toute la vie).

La prednisone en monothérapie est préférée dans le cas des cytopénies, de la déficience en thiopurine méthyltransférase.

L'apparition des rechutes après la cessation du traitement nécessite la reprise de la thérapie. Une grande partie des patients atteints d'HA doivent être traités tout au long de leur vie, car seulement une proportion assez faible restent en rémission sans thérapie.

Pour les patients ayant une réponse insuffisante, on peut indiquer la cyclosporine, l'acide ursodésoxycholique, la 6-mercaptopurine, le méthotrexate, la cyclophosphamide ou le mycophénolate mofétil.

Effets secondaires de la prednisone – ostéoporose, nécrose osseuse aseptique, diabète sucré de type 2, cataracte, hypertension artérielle, infections, psychose, faciès cushingoïde, acné, obésité.

Effets secondaires de l'azathioprine – hépatite cholestatique, maladie veino-occlusive, pancréatite aiguë, syndrome émétisant sévère, rash, suppression médullaire.

### 3. LA STÉATOHÉPATITE NON-ALCOOLIQUE

La **stéatohépatite non-alcoolique (NASH)** est une entité caractérisée par la présence d'une *association de la stéatose, de l'inflammation et de la fibrose*, qui apparaît chez les personnes qui ne consomment pas d'alcool.

Les lésions histologiques sont très similaires à celles présentes dans la stéatohépatite alcoolique ASH.

#### **Les facteurs étiologiques de la NASH**

- l'obésité;
- le diabète sucré;
- l'hypertriglycémie;
- le bypass jéuno-iléal pour l'obésité morbide;
- la nutrition parentérale totale prolongée;
- certains médicaments (l'amiodarone, le diltiazem, le tamoxifène);
- l'exposition occupationnelle aux solvants.

Dans la pratique quotidienne, les facteurs fréquemment associés à la NASH sont l'obésité, le diabète sucré et l'hypertriglycémie.

L'obésité est l'une des tares principales du monde moderne, dans certains pays tels que les États-Unis, jusqu'à 25% de la population étant obèse. Un IMC (indice de masse corporelle) >30 kg/m<sup>2</sup> prédispose à l'apparition de la NASH. Plus l'obésité est importante, plus la NASH est fréquente. En même temps, tous les patients atteints de NASH ne sont pas obèses, certains d'entre eux étant normopondéraux et ayant d'autres causes génératrices de stéatohépatite (telles que la dyslipidémie, le diabète sucré, etc.). Dans la région du Banat, environ 25% des adultes sont surpondéraux.

Le diabète sucré non insulino-dépendant est souvent associé à l'obésité et à l'hypertriglycémie, qui sont des causes génératrices de NASH.

#### **La pathogénie de la stéatohépatite non-alcoolique**

La première étape incriminée est celle d'un apport accru en acides gras dans les hépatocytes (parmi les causes décrites sous l'étiologie), associé à une augmentation de la résistance à l'insuline (même chez les non-diabétiques). Une conséquence de cet apport accru en graisses est l'apparition de la stéatose hépatique dans les hépatocytes (le foie gras), aussi bien qu'une augmentation de la bêta-oxydation mitochondriale, avec l'apparition des radicaux libres. Ces radicaux libres réalisent au niveau des

hépatocytes des lésions de la membrane cellulaire et la mort cellulaire, de même que des lésions inflammatoires et un processus de fibrose (stéatohépatite).

### **L'aspect histologique**

Les lésions histologiques dans la NASH sont très similaires à celles présentes dans la ASH (la stéatohépatite alcoolique ou le foie alcoolique) et sont représentées par la *stéatose macrovésiculaire*, de même que par des phénomènes inflammatoires (*stéatohépatite*), avec la présence des corps de Mallory, une inflammation principalement lobulaire et une fibrose périsinusoïdale. Dans les formes avancées de la maladie, il y a une *fibrose en pont* et finalement, une cirrhose hépatique.

### **Le tableau clinique**

Le plus souvent, les patients atteints de NASH sont asymptomatiques, et la maladie est découverte par hasard, à l'occasion d'un examen médical. Dans certains cas, les patients atteints de NASH peuvent présenter une asthénie, une douleur (gêne) dans l'hypochondre droit, et en cas de maladie avancée avec la présence de la cirrhose hépatique, des signes typiques de la cirrhose tels que l'ictère ou l'ascite.

Il est à retenir que le plus souvent, les patients atteints de NASH sont complètement asymptomatiques et la maladie est découverte par hasard (aminotransférases augmentés découverts lors d'un test occasionnel).

*L'examen clinique* relève fréquemment un patient obèse, ayant un diabète sucré connu ou une dyslipidémie, chez qui on palpe un foie de volume augmenté, avec une consistance plus élevée. La rate est plus rarement agrandie, en général en cas de maladie avancée.

### **Les examens paracliniques**

*Les examens de laboratoire* qui peuvent être modifiés sont, à part une glycémie relevant d'un diabète sucré ou une hypertriglycémie, *l'augmentation des transaminases*. L'augmentation des transaminases, en tant qu'expression d'une souffrance hépatocytaire, est légèrement à modérément élevée (1,5 jusqu'à 3 fois les valeurs normales). En général, la GPT (ALT) est plus élevée que la GOT (ASAT). Parfois, une légère augmentation de la phosphatase alcaline peut apparaître. L'absence de l'augmentation de la gammaglutamyltranspeptidase distingue la NASH de la ASH (stéatohépatite alcoolique).

*L'échographie hépatique* est la méthode d'imagerie la plus simple, qui peut diagnostiquer la charge en graisse du foie avec une fiabilité assez

bonne (environ 70%-80%). L'aspect échographique typique du foie stéatosique est hyperéchogène (« foie brillant »), avec une atténuation postérieure. Dans le cas d'une NASH avancée avec l'apparition de la cirrhose hépatique, l'échographie peut démontrer la présence de signes typiques de cette maladie tels que l'ascite, l'hétérogénéité hépatique, la splénomégalie, des signes d'hypertension portale, l'hypertrophie du lobe caudal.

**La tomodensitométrie** peut estimer de manière semi-quantitative le contenu en graisse du foie, mais c'est une méthode relativement coûteuse pour cette estimation, de sorte que l'échographie reste la méthode la plus utilisée dans la pratique clinique.

**La biopsie hépatique** est la méthode idéale (le gold standard) qui permet de déterminer avec précision le stade d'un patient atteint de NASH. Cependant, l'utilisation de routine de la biopsie hépatique chez les patients atteints de NASH est à discuter, à cause de la haute fréquence de cette maladie, du pronostic relativement favorable de ces patients et du fait que le résultat de la biopsie ne modifie pas la thérapie. Elle peut être utile pour la détermination exacte du stade de la maladie et l'établissement du pronostic (l'absence ou la présence de la fibrose et surtout de la cirrhose).

Un tests sérologique - **FibroMax** peut évaluer la stéatose, l'activité, et la fibrose. Il évalue également les composants alcooliques et non alcooliques de la maladie, mais il est coûteux et est effectué que dans des laboratoires spécialisés.

**FibroScan** (élastographie impulsionnelle) est utile pour l'évaluation de la fibrose et donc pour l'évaluation du pronostic dans le NASH et est couramment utilisé à cette fin. Si le dispositif FibroScan a aussi le module PAC (paramètre d'atténuation contrôlée), un cuantification objectif de stéatose peut être fait.

**Le traitement** de la stéatohépatite non-alcoolique a une composante diététique et une composante médicamenteuse.

**Le régime alimentaire** chez les patients atteints d'obésité est obligatoire. En ce qui concerne la perte de poids, comme une première étape de la thérapie, celle-ci doit se faire progressivement et l'activité physique est indispensable (les deux améliorent la résistance à l'insuline). Souvent, l'atteinte d'un poids idéal chez les obèses résoudra la souffrance du foie. Chez les patients diabétiques, un contrôle strict de la glycémie à long terme est très important. En cas d'hypertriglycémie (avec ou sans hypercholestérolémie), un régime alimentaire pauvre en graisses saturées est obligatoire.

**Le traitement médicamenteux** comprend plusieurs médicaments qui peuvent être utilisés:

- la metformine (Meguan), qui réduit la résistance à l'insuline (on l'administre même aux non-diabétiques);
- la vitamine E (comme antioxydant), 800 mg/jour;
- l'acide ursodésoxycholique (Ursofalk) est administré à des doses de 10-15 mg/kg poids corporel/jour;
- les glitazones (la pioglitazone, la rosiglitazone).

Aucun des médicaments décrits ci-dessus n'a clairement prouvé son efficacité dans la NASH (peut-être à l'exception de la vitamine E). Le simple traitement médicamenteux dans la NASH, sans la correction du facteur causal (obésité, dyslipidémie) n'entraînera pas l'amélioration de la fonction hépatique, donc le régime alimentaire est indispensable.

**Le pronostic de la NASH** est bon en cas de stéatose hépatique ou de lésions légères de stéatohépatite, tandis qu'en cas de fibrose hépatique et surtout de cirrhose hépatique, il est plus réservé. La perte de poids progressive (jusqu'au poids idéal), l'activité physique, le contrôle du diabète et de l'hypertriglycéridémie sont les solutions nécessaires pour l'amélioration de cette souffrance hépatique.

**L'évolution** de la stéatohépatite non-alcoolique dépend en premier lieu des facteurs générateurs, de leur importance (la sévérité de la lésion), aussi bien que de la correction des causes génératrices (la perte de poids, le contrôle du diabète ou de l'hypertriglycéridémie). L'apparition des lésions de fibrose rend l'histologie hépatique plus difficilement réversible.

## 4. LE FOIE ALCOOLIQUE

### Définition

Le foie alcoolique ou la maladie hépatique alcoolique représente la totalité des lésions morphopathologiques non-spécifiques associées aux manifestations cliniques et paracliniques, dont certaines, induites par la consommation abusive d'alcool, sont caractéristiques.

**La prévalence** du foie alcoolique varie très largement en fonction du pays, étant influencée par les traditions spécifiques, par la vie religieuse et surtout, par le rapport prix des boissons alcooliques – revenu de la population (moins les boissons sont chères, plus les niveaux sociaux affectés sont bas). La tendance actuelle est à l'augmentation de la prévalence de la maladie, moins en France et aux États-Unis, où la propagande gouvernementale contre la consommation d'alcool a porté fruit.

### Étiologie

La consommation excessive d'alcool a des effets variés sur l'organisme. Pour des causes encore inconnues, 1/3 des consommateurs chroniques d'alcool n'ont pas de conséquences hépatiques. Les autres développent un foie gras, une hépatite alcoolique ou une cirrhose, aussi bien qu'une pancréatite chronique, une cardiomyopathie dilatative ou des maladies neuropsychiatriques. Il y a une série de **facteurs de risque** pour l'atteinte hépatique chez les alcooliques:

1. **La durée de la consommation et la dose d'alcool**, on considère comme toxique une dose d'alcool de 60-80 ml d'alcool absolu/jour pour les hommes et de 40-50 ml/jour pour les femmes. La durée de la consommation est également importante; pour qu'il y ait un risque, la durée doit dépasser 5 ans. La consommation continue est plus dangereuse que la consommation intermittente. L'atteinte hépatique ne dépend pas du type de la boisson, mais de son contenu en alcool.

Les femmes sont beaucoup plus susceptibles que les hommes, car

2. **Le sexe**, pour la même quantité d'alcool ingérée, des concentrations sanguines plus élevées sont atteintes chez les femmes, la métabolisation gastrique est plus réduite chez les femmes et le cytochrome P450 est moins efficace chez les femmes.

3. **Les facteurs génétiques**. Bien qu'on n'ait pas mis en évidence un marqueur génétique unique qui soit clairement associé à la susceptibilité à

l'alcoolisme, il paraît que les modèles comportementaux liés à la consommation d'alcool sont hérités.

4. **La co-infection par les virus hépatiques (B ou C).** La coexistence de l'infection par le virus B ou C accentue la sévérité de la maladie hépatique alcoolique.

5. **Le facteur nutritionnel.** La malnutrition protéino-calorique précède l'alcoolisme chez les patients ayant un niveau socio-économique bas, précipitant l'apparition du foie alcoolique. On a démontré qu'une alimentation équilibrée peut protéger les individus qui consomment de l'alcool, au moins pour une certaine période de temps.

### **La pathogénie de la maladie hépatique alcoolique**

La métabolisation de l'alcool dans le foie se fait par trois voies, le résultat étant le même, l'acétaldéhyde – un métabolite ayant une forte hépatotoxicité. Les trois voies sont:

1. La voie de l'alcool déshydrogénase (ADH), la voie majeure de métabolisation de l'alcool.

2. La voie du système d'oxydation microsomale – le cytochrome P450, intervient dans l'oxydation de l'alcool lorsque sa concentration augmente au-dessus de 50 mg/dl.

3. La voie de la catalase, qui a un rôle secondaire.

L'acétaldéhyde est ultérieurement oxydé en acétate, mais chez les alcooliques, la capacité des mitochondries d'oxyder l'acétaldéhyde diminue progressivement, avec son accumulation qui conduit à la promotion de la peroxydation lipidique et à la formation de complexes protéiques. Outre les effets toxiques de l'acétaldéhyde, il ne faut pas oublier le rôle cirrhogène de l'alcool. On a démontré que les cellules Ito (adipocytes) impliquées dans la fibrogenèse sont activées après une consommation chronique d'alcool.

### **Aspects morphopathologiques dans le foie alcoolique**

Il y a trois formes de lésions histologiques hépatiques chez les consommateurs d'alcool, qui sont aussi des stades histologiques majeurs:

1. **Le foie gras alcoolique** est une forme bénigne réversible produite par l'accumulation de grosses gouttes lipidiques dans les hépatocytes.

2. **L'hépatite alcoolique** comprend une dégénérescence vacuolisante et une nécrose hépatocytaire, des infiltrats neutrophiliques aigus, parfois une fibrose péricellulaire, une ligne sinusoidale et une ligne veinulaire, ainsi que des corps de Mallory caractéristiques (dépôts hyalins alcooliques). L'hépatite alcoolique peut être réversible, mais c'est une

lésion beaucoup plus grave, étant le plus important précurseur de la cirrhose.

3. **La cirrhose alcoolique** comprend une fibrose de tout le tissu hépatique, depuis l'espace porte jusqu'aux veines centrolobulaires, et des nodules de régénération.

Dans ce qui suit, on décrira les trois formes clinico-histologiques de la maladie hépatique alcoolique, alors que la cirrhose fera l'objet d'un chapitre à part.

### **1. Le foie gras alcoolique (la stéatose hépatique alcoolique) - ASH**

Les lipides qui s'accumulent dans le foie gras alcoolique peuvent provenir de plusieurs sources: régime alimentaire, tissu adipeux, synthèse hépatique de novo à partir des glucides.

La source qui prédomine dépend de la consommation chronique ou aiguë d'alcool, du contenu en lipides de l'alimentation. Chez les alcooliques, la majorité des lipides dans le foie sont dérivés de l'alimentation et de l'oxydation altérée des acides gras. L'accumulation des lipides pendant la consommation chronique d'alcool ne continue pas indéfiniment, les modifications de l'état redox au niveau du foie s'atténuent pendant la consommation chronique d'alcool.

Morphopathologiquement, la stéatose est la présence des lipides dans plus de 5% des hépatocytes. Macroscopiquement, le foie est agrandi, ferme, de couleur jaunâtre. Microscopiquement, on voit une augmentation des dépôts lipidiques et la cholestase intrahépatique peut apparaître ultérieurement.

Cliniquement, on observe une hépatomégalie asymptomatique et parfois des stigmates de maladie hépatique chronique tels que: une contracture de Dupuytren, une atrophie testiculaire, un érythème palmaire, des étoiles vasculaires et une gynécomastie. Par la suite, il peut apparaître une asthénie physique, une cachexie, de la fièvre, une anorexie, des nausées, des vomissements, un ictère, une hépatomégalie douloureuse, une splénomégalie et une ascite. L'hépatite alcoolique s'associe à la majorité de ces manifestations. Une autre complication du foie gras alcoolique est le **syndrome de Zieve**, qui consiste en une hyperlipémie, une anémie hémolytique, un ictère et des douleurs abdominales.

Paracliniquement, on peut observer une augmentation des transaminases, avec un rapport AST/ALT supérieur ou égal à 2 dans plus de 80% des cas, une augmentation de la gamma-GTP. Le diagnostic positif est histologique, la stéatose étant mise en évidence par l'échographie. Une

forme particulière est la stéatose focale, qui pose des problèmes de diagnostic différentiel avec une formation tumorale.

L'évolution et le pronostic sont bénins si on arrête la consommation d'alcool. Les complications qui peuvent apparaître chez les patients atteints de stéatose alcoolique sont la mort soudaine par embolie graisseuse, le sevrage alcoolique ou l'hypoglycémie.

Le traitement implique en premier lieu l'arrêt de la consommation d'alcool, la correction d'une éventuelle malnutrition et les médicaments dits hépatoprotecteurs (principalement la silymarine et les complexes de vitamines B), dont l'efficacité est discutable.

## **2. L'hépatite alcoolique**

À la différence de la stéatose alcoolique, dans l'hépatite alcoolique (HA), la nécrose, l'inflammation et la fibrose sont présentes. L'aspect le plus important est la prédisposition de l'atteinte vers la zone périvericulaire. Il y a une ballonnisation des hépatocytes, l'imposition d'un stress oxydatif sur le foie par l'augmentation du taux de génération des radicaux libres d'oxygène et une peroxydation lipidique consécutive. Les radicaux libres sont toxiques par les réactions sur les lipides. Un autre effet de la consommation chronique d'alcool est l'induction enzymatique microsomale qui peut amplifier la toxicité hépatique d'autres agents tels que les médicaments, ainsi que celle du tétrachlorure de carbone, des anesthésiques, de la cocaïne et des nitrosamines.

Morphopathologiquement, les lésions sont beaucoup plus sévères que dans la stéatose, l'HA étant un précurseur de la cirrhose, mais toutes les cirrhoses alcooliques ne passent pas par le stade d'HA. Les lésions les plus importantes dans l'HA sont la dégénérescence ballonnante (vacuolisante), l'infiltrat inflammatoire neutrophilique et les corps de Mallory (hyalins alcooliques), un matériel éosinophilique Pas-négatif composé de matériel amorphe, ayant comme substrat les filaments intermédiaires altérés.

Les critères du diagnostic histologique de l'HA sont: la nécrose hépatocellulaire, les dépôts hyalins alcooliques et l'infiltrat inflammatoire neutrophilique.

Cliniquement, les patients peuvent être asymptomatiques, ils peuvent avoir des manifestations ordinaires (anorexie, nausées, asthénie physique, fatigabilité, douleurs abdominales, ictère, perte de poids, fièvre) ou des manifestations occasionnées par les complications (encéphalopathie, HDH, ascite), qui progressent rapidement vers le décès.

L'examen clinique met en évidence une hépatomégalie, une sensibilité hépatique, des signes d'hypertension portale (splénomégalie, veines ombilicales visibles, ascite), des signes d'alcoolisme (érythème palmaire, ecchymoses, étoiles vasculaires, gynécomastie).

Paracliniquement, il peut apparaître une anémie (à cause de l'effet médullo-toxique de l'alcool, des déficits en acide folique et en fer, une altération du métabolisme de la vitamine B6), une leucocytose ou une leucopénie avec thrombocytopénie. Il y a toujours une augmentation des transaminases, de la gamma-GTP et de la phosphatase alcaline, parfois la bilirubine et le temps de prothrombine augmentent et l'albumine diminue. D'habitude, les valeurs des transaminases ne dépassent pas 300 U/L et le rapport AST/ALT est d'environ 2:1.

Le principal diagnostic différentiel se fait avec la NASH (la stéatose hépatique non-alcoolique), qui apparaît dans le diabète sucré, dans l'obésité, dans les résections massives du grêle, dans les hyperlipidémies ou après la consommation de certains médicaments.

L'évolution de l'HA peut se compliquer par quelques conséquences de l'insuffisance hépatique telles que: l'hypertension portale, qui peut être réversible après l'arrêt de la consommation d'alcool, ou irréversible lors de l'apparition de la fibrose avec évolution vers la cirrhose.

L'ascite est une autre complication, étant massive et difficile à contrôler; la paracentèse est obligatoire dans le traitement.

L'encéphalopathie hépatique est une autre complication des formes sévères d'HA. La mortalité précoce dans l'hépatite alcoolique varie entre 20-80%, avec une moyenne de 50%, l'HA aiguë étant ainsi une entité grave. Le pire pronostic est celui des patients atteints d'ictère sévère, d'encéphalopathie, d'insuffisance rénale ou d'hémorragies gastro-intestinales.

Un *score pronostique utile est la formule de Maddrey*, une équation simple utilisée dans les HA sévères. Elle utilise la bilirubine (mg%) et le temps de prothrombine (sec):

$$[4,6 \times (\text{temps de prothrombine} - \text{témoin})] + \text{bilirubine sérique}$$

Un score de plus de 30 indique une HA sévère avec un mauvais pronostic.

Le traitement consiste en l'arrêt obligatoire de la consommation d'alcool. On corrige les déficiences nutritionnelles, le traitement parentéral par les acides aminés ayant une efficacité accrue.

Le degré de la malnutrition est directement corrélé avec la mortalité à court terme (1 mois) et à long terme (1 an). Les patients sans malnutrition ont un taux de mortalité de 15% par rapport à ceux qui ont

une malnutrition sévère –75%. Les suppléments nutritionnels par voie entérale (Fresubin Hepa) avec des acides aminés à chaîne ramifiée sont indiqués aux patients qui ne peuvent pas assurer l'apport calorique nécessaire par le régime alimentaire.

**Les corticostéroïdes** ont été longtemps utilisés dans le traitement de l'HA aiguë, grâce à leur rôle immunosuppresseur, anti-inflammatoire et antifibrotique. En phase aiguë, on peut administrer de l'hémisuccinate d'hydrocortisone 250-500 mg/jour, ensuite de la prednisone ou de la prednisolone 30-60 mg/jour pendant 4 semaines. Malgré la médication, la mortalité de l'hépatite aiguë reste élevée.

En cas de contre-indication à la corticothérapie, on peut utiliser la pentoxifylline, pour son effet anti-TNF.

## 5. LA CIRRHOSE HÉPATIQUE

### Définition

La cirrhose hépatique représente le stade final des hépatopathies chroniques, caractérisé par une fibrose étendue et par le remaniement de l'architecture hépatique, associés à des nécroses hépatocytaires, avec l'apparition des nodules de régénération. Le nom de cirrhose a été donné par Laennec, d'après le mot grec « kirrhos » (la couleur jaune-marron rougeâtre du foie cirrhotique).

Le processus évolutif cirrhotique est long, pouvant durer des années ou des dizaines d'années (en général, de 5 à 30 ans), et dans le processus évolutif a lieu le passage de l'hépatite aiguë vers l'hépatite chronique et la cirrhose. L'existence des lésions nécrotiques et inflammatoires est suivie de l'apparition progressive de la fibrose, sous la forme de bandes collagènes, qui interrompent l'architecture normale du foie, avec une tendance à la formation des nodules de régénération (qui sont dépourvus de la veine centrolobulaire).

Les deux processus fondamentaux, la fibrose et la régénération sous forme de nodules, sont obligatoires. *L'activité histologique* de la cirrhose est appréciée par la présence ou l'absence de l'infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire dans le tissu conjonctif fibreux.

### Étiologie

L'étiologie de la cirrhose hépatique (CH) est multiple. Les plus importantes causes de cirrhose hépatique (nous mentionnons les désignations particulières les plus fréquentes de la CH) sont:

1. les causes virales: B, C et D (la CH post-nécrotique)
2. la cause alcoolique (la cirrhose de Laennec)
3. la cause cholestatique:
  - a) la cirrhose biliaire primitive (la cirrhose par cholestase intrahépatique)
  - b) la cirrhose biliaire secondaire (après des obstructions biliaires prolongées, par cholestase extrahépatique)
4. la cause métabolique:
  - a) la maladie de Wilson (déficit en céruloplasmine, accumulation de cuivre)
  - b) l'hémochromatose (accumulation de fer)
  - c) la cirrhose induite par le déficit en alpha-1 antitrypsine
  - d) la glycogénose (accumulation de glycogène)

5. la cause vasculaire:
  - a) la cirrhose cardiaque (dans des insuffisances cardiaques sévères et prolongées)
  - b) la cirrhose dans le syndrome de Budd-Chiari (la thrombose des veines sus-hépatiques, la maladie veino-occlusive)
6. la cause médicamenteuse – les cirrhoses médicamenteuses (oxyphénisatine, méthotrexate, amiodarone, tétrachlorure de carbone, isoniazide, etc.)
7. la cirrhose auto-immune (secondaire à l'hépatite auto-immune)
8. la cause nutritionnelle – la cirrhose nutritionnelle (dénutrition, bypass)
9. la cirrhose cryptogénique (de cause non-déterminée).

*La classification macroscopique de la cirrhose* se fait en fonction de:

- a) La dimension du foie:
  - hypertrophique
  - atrophique
- b) La morphologie hépatique:
  - Micronodulaire (d'habitude alcoolique). On remarque de nombreux nodules de régénération de petites dimensions, de 2-3 mm, étendus à tous les lobules.
  - Macronodulaire (d'habitude post-virale, mais aussi toxique, auto-immune). Les nodules de régénération sont inégaux, ayant des dimensions supérieures à 3 mm.
  - Micro-macronodulaire (rencontrée dans la cirrhose biliaire).

### **Pathogenèse**

Toutes les cirrhoses hépatiques ont comme point de départ commun et obligatoire:

**1. La mort cellulaire:** celle-ci diffère en fonction de l'étiologie. Le plus souvent il s'agit de nécrose cellulaire, une vraie mort violente, suite aux agressions directes des agents pathogènes. D'autres fois, la nécrose succède à un processus inflammatoire, étant la conséquence de mécanismes immunologiques. La mort cellulaire peut résulter également par l'exacerbation de l'apoptose (la mort programmée naturellement des hépatocytes), comme il arrive dans l'agression alcoolique.

Pour induire la cirrhose, la nécrose doit se développer dans le temps et ne pas être massive, autrement il apparaît une insuffisance hépatique fulminante.

La nécrose cellulaire peut être locale ou peut suivre certains trajets similaires au processus inflammatoire (porto-portale, porto-centrale ou centro-centrale).

Suite à la destruction cellulaire, il y a un collapsus du parenchyme, un vrai effondrement des lobules. Les hépatocytes sont encadrés dans un tissu de support de collagène et, suite au collapsus, ces cadres de collagène se superposent et confluent, en réalisant la matrice fibreuse de la future cirrhose.

2. Donc, le deuxième élément est la réalisation de la **fibrose**. Sur le trajet des condensations matricielles, après le collapsus lobulaire, se développe la fibrose, qui suit le trajet de la nécrose.

La pathogenèse diffère en fonction de l'agent étiologique de la CH. Ainsi, il y a une relation directement proportionnelle dans les *cirrhoses alcooliques* entre la consommation d'alcool et l'atteinte hépatique. Les études anatomo-cliniques ont montré que la fréquence de la cirrhose hépatique est 7 fois plus élevée chez les grands buveurs par rapport aux non-buveurs.

Le développement de la cirrhose nécessite une certaine dose et une certaine période de temps. Chez les hommes, on considère comme nécessaire la consommation de 160 g d'alcool/jour pendant 15 ans, tandis que chez les femmes, la quantité est moindre (60 g d'alcool) et la durée est plus courte (10 ans). Les différences de sexe sont dues, au moins en partie, à la capacité réduite de métabolisation de l'alcool au niveau de l'estomac, à cause de l'équipement enzymatique déficient. L'alcool déshydrogénase, qui assure l'oxydation de l'alcool dans la muqueuse gastrique, est plus réduite dans l'estomac de la femme par rapport à celui de l'homme, et l'alcool non-modifié pénètre dans la circulation portale en plus grandes quantités. La susceptibilité à l'alcool est différente même chez les sujets de même sexe. On considère le seuil minimum nécessaire pour la production des lésions hépatiques comme étant 60 g chez les hommes et 30 g chez les femmes.

La succession des lésions dans les hépatopathies alcooliques est la suivante: charge en graisse – nécrose principalement centrolobulaire – apparition des corps de Mallory - fibrose - cirrhose.

Dans les *cirrhoses virales*, la mort cellulaire se réalise par la nécrose déterminée directement par le virus ou par le déclenchement des mécanismes immunologiques cellulaires ou humoraux. Le tissu hépatique de support est composé de collagène, de glycoprotéines structurales, de

protéoglycanes et d'élastine. Ces quatre composantes sont élevées dans la cirrhose. La fibrose est la suite d'un processus intense de fibrogenèse, qui se réalise principalement par le développement du collagène. Dans le processus de fibrogenèse sont impliqués les fibroblastes de l'espace porte, les cellules Ito, qui sont les précurseurs des myofibroblastes, et les myofibroblastes des espaces de Disse.

**3. La régénération cellulaire** est le troisième élément constitutif du processus cirrhogène. Le processus de régénération est déterminé par la mort cellulaire, mais il n'y a pas d'équilibre entre la destruction et la régénération.

En règle générale, la régénération est excédentaire et forme des nodules qui réalisent des compressions sur le tissu fibreux environnant. Celles-ci déterminent une compression du système vasculaire, contenu dans le tissu conjonctif, et l'augmentation de la pression portale. Le processus de destruction, régénération et fibrose conduit à la formation de shunts intrahépatiques entre l'artère hépatique et la veine centrale, donc entre les systèmes artériel et portal, avec des conséquences sur la fonction hépatique.

### **Le tableau clinique**

Le tableau clinique de la cirrhose dépend de la phase de la maladie:

- Dans les phases précoces, les symptômes peuvent être absents ou il peut exister une asthénie physique et psychique.
- Plus tard, apparaissent les saignements gingivaux, nasaux, le subictère ou l'ictère scléro-tégumentaire.
- Dans les phases tardives, l'aspect est relativement typique d'un patient ictérique, avec un abdomen augmenté de volume par ascite, avec gynécomastie (chez les hommes). Les atrophies musculaires des ceintures, de même que l'abdomen agrandi par ascite, représentent l'aspect typique de la cirrhose avancée.

**L'étiologie de la maladie** peut aussi avoir des manifestations spécifiques:

- l'alcoolisme – manifestations dyspeptiques, paresthésies, polynévrites, diarrhée
- les manifestations auto-immunes (dans les hépatites C et les hépatites auto-immunes) – arthralgies, cryopathies
- les thésaurismoses déterminent des manifestations cutanées spécifiques (dans l'hémochromatose).

**La cirrhose hépatique** peut être:

- **compensée** (lorsque l'ascite et l'ictère sont absents)
- **décompensée**:
  - *vasculaire* (il y a une ascite et des oedèmes)
  - *parenchymateuse* (il y a un ictère).

La symptomatologie clinique des cirrhoses hépatiques est déterminée par les deux principales conséquences de la restructuration morphologique:

- a) la réduction du parenchyme hépatique
- b) la présence de l'hypertension portale.

a) *La dysfonction parenchymateuse*, l'insuffisance hépatique fonctionnelle, s'installe dans le temps, par la persistance de l'agression (alcoolisme ou la présence du virus). Ces signes peuvent apparaître plus tôt dans les cirrhoses virales ou même pendant l'adolescence dans la maladie de Wilson.

La dysfonction parenchymateuse se traduit par des phénomènes d'ordre général: anorexie, asthénie, fatigabilité, perte de poids. Ce dernier symptôme peut manquer chez les alcooliques chez qui la consommation d'éthanol compense les déficits nutritionnels. Ultérieurement, apparaissent les hépatalgies d'effort et dans les périodes d'acutisation, la fièvre et le prurit. La fièvre apparaît suite à une cytolysse intense et est un signe d'activité. L'épistaxis et les gingivorragies reflètent le trouble de coagulation, dû au déficit de synthèse des facteurs de coagulation.

b) *L'hypertension portale* a comme manifestations cliniques mineures l'inconfort et les ballonnements postprandiaux, le syndrome gazeux. Il s'ensuit l'apparition de l'ascite.

**L'examen clinique** d'un patient cirrhotique relève à *l'inspection* la présence:

- des étoiles vasculaires sur le thorax antéro-supérieur (un signe extrêmement important car ces étoiles sont typiques de la CH);
- d'un ictère ou subictère scléro-tégumentaire (qui est visualisé le mieux au niveau des sclères). L'ictère est présent précocement dans la cirrhose biliaire primitive et dans les phases finales ou aiguës des cirrhoses virales ou alcooliques. Il est accompagné par l'élimination d'urines colorées et par le prurit, dans les cirrhoses biliaires primitives (avec l'existence des traces de grattage);
- de la rubéose palmaire;

- de la circulation collatérale au niveau de l'abdomen ou dans la région péri-ombilicale, avec un aspect de tête de méduse, ou sur les flancs;
- de l'ascite, avec une augmentation du volume de l'abdomen; des oedèmes des jambes peuvent également apparaître;
- de l'atrophie musculaire, particulièrement au niveau des membres, qui est caractéristique, en présence de l'ascite, réalisant un aspect « d'araignée »;
- d'une série de modifications endocrinologiques: les parotides sont hypertrophiées, les testicules sont atrophiques et la pilosité a une distribution gynoïde chez l'homme. Chez les femmes, on constate des troubles du cycle, jusqu'à l'aménorrhée. La gynécomastie est fréquemment présente, mais elle peut être iatrogène (après le traitement diurétique par spironolactone).

*La palpation* du foie montrera dans le cas d'une cirrhose hypertrophique un foie agrandi, avec une marge aiguë et une consistance élevée. Parfois, on peut palper uniquement le lobe droit ou gauche. Dans le cas d'une cirrhose atrophique ou d'une ascite importante, il est possible de ne pas pouvoir palper le foie, ce qui fait qu'on perd un élément important de diagnostic.

La splénomégalie dans la cirrhose est presque une règle; c'est pourquoi la palpation de la rate peut être un élément de diagnostic pour l'hépatopathie.

En présence d'un abdomen augmenté de volume, la percussion avec la présence d'une matité de type liquidien permet la suspicion d'épanchement péritonéal (il est préférable de confirmer cette suspicion par une échographie, avant une paracentèse).

Un examen clinique d'un patient subictérique ou ictérique ayant des étoiles vasculaires, avec une hépatomégalie ferme et une splénomégalie, est un argument diagnostique particulièrement fort pour une cirrhose hépatique.

**Le syndrome de Zieve** apparaît chez les alcooliques, et surtout dans les cirroses alcooliques. C'est une forme clinique particulière et complexe, caractérisée par une hyperlipémie et une anémie hémolytique. La charge en graisse du foie est obligatoire, quel que soit le type de l'atteinte hépatique. Cliniquement, apparaissent de la fièvre, un ictère, des douleurs abdominales et une hépatomégalie.

Dans la cirrhose hépatique, on observe également l'atteinte d'autres organes et systèmes:

*A. Digestive:*

- Les varices oesophagiennes et les varices fundiques (apparaissent chez la moitié des patients atteints de cirrhose).

- La gastrite est fréquemment présente dans la cirrhose, le plus souvent sous la forme de manifestations vasculaires gastriques dans l'hypertension portale (la gastropathie portale hypertensive): congestion, aspect marbré, en mosaïque ou en pastèque).

- L'ulcère gastrique ou duodéal apparaît plus fréquemment dans la cirrhose hépatique; une explication en serait l'apparition de troubles de métabolisation de la gastrine, aussi bien qu'une réduction de la résistance de la muqueuse.

- La lithiase biliaire apparaît plus fréquemment dans la cirrhose (20% chez les hommes et 30% chez les femmes). Dans sa pathogenèse on parle de la diminution de la sécrétion de sels biliaires. Elle est souvent asymptomatique.

### *B. Extra-digestive*

Les systèmes qui peuvent être affectés sont:

- Le système nerveux: l'encéphalopathie hépatique apparaît par l'atteinte cérébrale, suite à une atteinte profonde de la fonction hépatique; la neuropathie périphérique apparaît chez les alcooliques.

- Autres manifestations neurologiques: le signe de Babinski, la rigidité musculaire, l'exagération des ROT.

- Le système ostéo-articulaire: l'ostéoporose et l'ostéodystrophie.

- Le système cardiovasculaire: il peut apparaître des collections péricardiques, des modifications hémodynamiques telles que l'hypotension, la cardiomyopathie toxique (alcoolique).

- Le système hématologique: des troubles de coagulation – dans le foie sont synthétisés tous les facteurs de coagulation, à l'exception du facteur VIII, ce qui explique l'existence de coagulopathies;

- La thrombocytopénie apparaît fréquemment dans l'hypersplénisme. Elle se manifeste par épistaxis, gingivorragies, pétéchies ou ecchymoses. Des dysfonctionnalités avec des troubles d'agrégation plaquettaire peuvent également apparaître.

- L'anémie peut être microcytaire hypochrome, suite à de petites hémorragies répétées ou à des hémorragies importantes par rupture de varices oesophagiennes; elle peut être aussi hémolytique dans le cas de l'hypersplénisme.

- Le système pulmonaire. On décrit plusieurs aspects:

- Les collections pleurales (l'hydrothorax) apparaissent chez 10% des cirrhotiques, la majorité sur la droite.

- Le syndrome hépato-pulmonaire. Il apparaît par l'augmentation du niveau plasmatique des vasodilatateurs ou par la non-destruction ou la non-inhibition des vasoconstricteurs circulants. Cliniquement apparaissent la platypnée (l'amélioration de la dyspnée en décubitus) et l'orthodéoxie (la baisse de la SPO2 en orthostatisme avec une amélioration en clinostatisme).

- L'hypertension pulmonaire primaire

- Le système rénal. Le syndrome hépato-rénal (discuté sous complications).

### **Investigations paracliniques**

Les investigations paracliniques nécessaires pour le diagnostic de cirrhose hépatique sont:

A. Les investigations biologiques

B. L'échographie abdominale

C. L'endoscopie digestive haute

D. L'évaluation morphologique (la laparoscopie ou la biopsie hépatique parfois) et l'évaluation par FibroScan.

**A. Le tableau biologique** de la cirrhose hépatique est d'habitude intensément modifié. Ainsi, il y a des modifications des 4 syndromes hépatiques:

1. *le syndrome inflammatoire*, avec une augmentation modérée ou marquée des gammaglobulines (de plus de 28-30% dans les cirrhoses actives) et des immunoglobulines polyclonales (surtout l'IgG dans la cirrhose biliaire primitive ou l'IgA dans la cirrhose alcoolique);

2. *le syndrome hépato-cytolytique*, qui se traduit par l'augmentation des transaminases (GOT, GPT), est plus réduit dans la cirrhose à la différence de l'hépatite chronique, à cause de l'existence d'une destruction cellulaire importante (une réserve cellulaire réduite). Il y a assez fréquemment des cirrhoses avec des transaminases normales ou quasi-normales.

3. *le syndrome hépatoprive* est en général modifié de manière évidente dans la cirrhose; à cause de l'insuffisance hépato-cellulaire, il y a une diminution de l'IQ (avec le prolongement du temps de prothrombine), une augmentation de l'urobilinogène urinaire, une réduction de l'albuminémie (par une synthèse hépatique diminuée) et une diminution de la cholinestérase (cette dernière investigation peut souvent différencier une hépatite chronique d'une cirrhose car dans l'hépatite, la cholinestérase a des valeurs normales).

4. *le syndrome bilio-excreteur* avec l'augmentation de la bilirubine totale, éventuellement de la phosphatase alcaline et de la gammaglutamyltranspeptidase, lorsqu'il y a une cholestase.

Le tableau biologique peut inclure une anémie, avec leucopénie et thrombocytopénie, en cas d'*hypersplénisme*.

À part le tableau hépatique modifié, relativement à l'évolutivité de la cirrhose, on cherchera les paramètres biologiques qui permettront de déterminer l'étiologie de la cirrhose hépatique. Ainsi, on cherchera les paramètres suivants:

- pour l'étiologie virale: l'Ag HBs, les anti-VHC ou les anti-D (delta);

- pour l'étiologie éthylique l'anamnèse est utile, en sachant qu'une consommation journalière d'au moins 60-70 ml d'alcool absolu pendant plus de 10 ans chez l'homme et une consommation de plus de 30-40 ml d'alcool absolu/jour chez la femme est toxique. On connaît la difficulté de l'anamnèse pour l'éthylisme, et les marqueurs biologiques de celui-ci sont insuffisants (la gammaglutamyltranspeptidase montre la consommation d'alcool pendant les dernières semaines);

- pour la maladie de Wilson, le dosage de la céruloplasmine relève des valeurs basses ou absentes, la cuprémie et la cuprurie étant élevées;

- pour l'hémochromatose, outre la possibilité d'une atteinte pancréatique (diabète) ou cardiaque, il y aura une sidérémie élevée, des valeurs élevées de la ferritine sérique (au-dessus de 200 ng/ml) et une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (au-dessus de 50%);

- pour la cirrhose biliaire primitive, on dosera les enzymes de cholestase (la gammaglutamyltranspeptidase, la phosphatase alcaline, la bilirubine), de même que les anticorps anti-mitochondries (AMA);

- dans la cirrhose cardiaque et dans le syndrome de Budd-Chiari, l'élément diagnostique est la maladie de base; dans la cirrhose, du fait du déficit en alpha-1 antitrypsine, le dosage de celle-ci montre des valeurs basses ou absentes;

- dans la cirrhose qui apparaît après une hépatite auto-immune, on détectera des valeurs élevées des gammaglobulines et des auto-anticorps: AAN, AML et anti-LKM1.

**B. Le diagnostic échographique** de la cirrhose est relativement simple dans les formes avancées. Par l'échographie, on précisera l'ascite et sa quantité approximative, les dimensions de la rate, la présence de l'hétérogénéité hépatique (en tant qu'expression du remaniement

cirrotique), l'hypertrophie du lobe caudé (cette hypertrophie est relativement typique de la cirrhose), l'épaississement et le dédoublement de la paroi vésiculaire (par hypoalbuminémie, hypertension portale et stase lymphatique), aussi bien que les signes échographiques d'hypertension portale (élargissement de l'axe spléno-portal, circulation collatérale).

**C. Le diagnostic endoscopique** consiste à apprécier l'hypertension portale, par la mise en évidence des varices oesophagiennes ou par la gastropathie portale hypertensive. La présence des *varices oesophagiennes* est un signe majeur d'hypertension portale et, en l'absence d'autres causes rares (la thrombose portale, la schistosomiase), c'est un signe de cirrhose hépatique. C'est pourquoi l'évaluation d'un cas avec une suspicion de cirrhose se fera par oesophagoscopie, pour démontrer la présence des varices oesophagiennes. Il y a plusieurs classifications endoscopiques des varices oesophagiennes, mais la plus facile semble être celle de la Société Japonaise d'Endoscopie, en 3 grades:

- les varices oesophagiennes de grade I: des varices de petite taille qui disparaissent sous l'insufflation de l'endoscope;
- les varices oesophagiennes de grade II: des varices qui ne disparaissent pas sous l'insufflation de l'endoscope;
- les varices oesophagiennes de grade III: de grosses varices, qui obstruent partiellement la lumière de l'oesophage.

Il faut remarquer qu'il y a aussi des *varices fundiques* (qui peuvent être diagnostiquées par visualisation en rétrovision), des *varices oesogastriques* et, plus rarement, des *varices duodénales*.

*La gastropathie portale hypertensive* se traduit par des modifications antrales déterminées par l'hypertension portale, qui peuvent avoir un aspect en « pastèque », en mosaïque ou de saignement diffus. On décrit des formes légères et des formes sévères. La forme légère apparaît sous trois aspects endoscopiques: un aspect en mosaïque (de type « peau de serpent »), un aspect hyperémique (de type rayé) et un aspect de rash scarlatiniforme. La forme sévère se présente sous deux aspects: des taches hémorragiques diffuses et un saignement gastrique diffus. Les lésions peuvent être localisées dans n'importe quelle région de l'estomac.

**D. Le diagnostic morphologique** de la cirrhose est nécessaire seulement dans certaines situations, à savoir dans les formes précoces de cirrhose, lorsque les signes cliniques manquent. La présence des signes cliniques typiques de cirrhose, de l'ascite cirrhotique ou des varices oesophagiennes lors de l'endoscopie pose le diagnostic de cirrhose, sans requérir un examen morphopathologique. Dans d'autres cas, où il y a

seulement une suspicion clinique ou biologique de cirrhose hépatique, on peut effectuer deux explorations morphologiques:

- *la laparoscopie diagnostique*, qui, en visualisant la surface hépatique, permet d'apprécier les nodules de régénération cirrhogènes et établit ainsi le diagnostic de cirrhose hépatique macroscopiquement;

- *la biopsie hépatique* met en évidence sur le fragment histologique le processus de remaniement hépatique fibreux. L'aspect microscopique du foie cirrhotique est celui d'une distorsion de l'architecture lobulaire normale par des cicatrices fibreuses. La nécrose cellulaire peut être présente surtout dans la proximité des cicatrices fibreuses; le processus inflammatoire peut être absent. La charge en graisse des hépatocytes est présente surtout dans les cirrhoses alcooliques. En général, en présence d'une suspicion de cirrhose compensée, on préfère la laparoscopie diagnostique, car elle apprécie facilement et rapidement la surface hépatique (la biopsie hépatique aveugle peut omettre le diagnostic histologique de cirrhose chez environ 10-20% des cas, à cause des dimensions réduites du fragment, qui ne peuvent pas mettre en évidence les nodules de régénération hépatique).

Dernièrement, dans la plupart des cas l'évaluation de la fibrose est faite en utilisant des techniques élastographiques basées sur ultrasons. La méthode la plus ancienne est *l'élastographie impulsionnelle* (FibroScan) et est recommandé comme un outil fiable d'évaluation de la fibrose par la plupart des guides internationales.

La méthode utilise la transmission et la réception des vibrations dans le tissu hépatique, à l'aide d'une sonde, et les résultats s'expriment en kPa (kilopascals). La méthode a une sensibilité et une spécificité d'environ 95% dans le diagnostic de cirrhose hépatique. L'évaluation ne peut pas se faire en présence de l'ascite péri-hépatique. Les valeurs du FibroScan dans la cirrhose se situent entre 14 et 75 kPa, et avec l'augmentation des valeurs, le risque d'apparition des complications de la cirrhose augmente également. Récemment, de nouvelles méthodes élastographiques qui peuvent également être utilisés en présence d'ascite ont été introduites (VTQ, Elast PQ ou 2DSWE) (voir le diagnostic de l'hépatite chronique).

### **Évolution de la cirrhose hépatique**

L'évolution de la cirrhose hépatique est en général de longue durée; d'abord, il y a une phase *compensée* (sans ascite ou ictère, situation où la cirrhose est souvent découverte par hasard, lors d'une intervention chirurgicale ou d'une nécropsie); ensuite, il y a la phase de *décompensation vasculaire* (ascite, oedèmes) ou *parenchymateuse* (ictère).

*La réserve fonctionnelle hépatique* chez ces patients peut être appréciée sur la base de paramètres qui, groupés, forment la **classification de Child-Pugh**, qui utilise les éléments suivants: l'albuminémie, l'ascite, la bilirubine, le taux de Quick et l'encéphalopathie (paramètres relativement faciles à quantifier). La classification se fait par l'addition des divers paramètres selon le tableau suivant:

<b>Paramètre</b>	<b>1 point</b>	<b>2 points</b>	<b>3 points</b>
Albumine sérique (g%)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Ascite	absente	modérée	importante
Encéphalopathie	absente	légère (gr. I,II)	sévère (gr. III,IV)
Bilirubine (mg%)	< 2	2-3	> 3
Taux de Quick	> 70%	40-70%	< 40%

Les classes de Child-Pugh sont attribuées comme suit:

Child A: 5-6 points;

Child B: 7-9 points;

Child C: 10-15 points.

Cette classification de Child Pugh est un indice pronostique de survie, vu que la cirrhose est plus avancée à mesure que la classe évolue de A vers C et que le nombre de points augmente. Une possible critique de cette classification est qu'elle ne tient pas compte de la présence et du grade des varices oesophagiennes, ce qui a une influence majeure sur le pronostic de la cirrhose hépatique, du fait des complications générées par la rupture des varices oesophagiennes.

Dans les cirrhoses compensées, le tableau clinique peut être complètement asymptomatique ou, d'autres fois, il y a des signes cliniques mineurs (asthénie, diminution de l'appétit, dyspepsie gazeuse, érythème palmaire). Les paramètres biologiques dans toutes ces situations sont souvent inchangées.

**La décompensation** clinique des cirrhoses se différencie en décompensation **vasculaire** (ascite, oedème) et **parenchymateuse** (ictère), bien que les deux formes soient souvent concomitantes. Lorsque les paramètres biochimiques sont normaux, il s'agit de cirrhoses hépatiques inactives.

Au cours de l'évolution de la cirrhose, il peut apparaître des épisodes d'acutisation, par une consommation intempestive d'alcool ou par une nouvelle infection virale, qui sont de véritables hépatites aiguës se superposant à la cirrhose déjà existante. Cliniquement, il y a de la fièvre, un ictère, une asthénie marquée, une perte d'appétit, différents degrés

d'encéphalopathie hépatique. Biologiquement, sur le fond du tableau habituel, on constate des augmentations importantes des transaminases et parfois, des paramètres de cholestase.

### **Les complications de la cirrhose hépatique**

Les complications de la cirrhose hépatique sont nombreuses et conduiront finalement au décès. Les principales complications qui peuvent apparaître chez un patient atteint de cirrhose sont:

1. l'hémorragie digestive haute (HDH);
2. l'encéphalopathie hépatique;
3. l'ascite (décompensation vasculaire);
4. la péritonite bactérienne spontanée (PBS);
5. l'hépatocarcinome;
6. le syndrome hépato-rénal.

#### ***1. L'hémorragie digestive haute***

A) L'HDH est le plus fréquemment causée chez le patient cirrhotique par une *rupture de varices oesophagiennes*. La rupture est liée d'habitude à la présence de grosses varices (de grade II ou III) et à l'existence de signes spécifiques lors d'une endoscopie (des taches rouge cerise - en tant qu'expression d'une hypertension portale sévère). L'apparition de la rupture de varices est déterminée par une augmentation brusque de l'hypertension portale: liée à un effort de soulèvement ou de défécation, à un éternuement, une toux, une progression rapide de l'ascite, elle peut aussi apparaître après une consommation d'aliments très chauds.

D'autres facteurs prédictifs de l'hémorragie sont: une circulation collatérale tégumentaire, la présence de l'ascite, une altération profonde de la coagulation et des signes rouge cerise dans la paroi des varices.

D'autres fois, l'HDH peut être générée par une *rupture des varices fundiques* (d'habitude, après la ligature des varices oesophagiennes, l'hypertension portale génère des varices fundiques), ou par une gastropathie portale hypertensive ou des saignements gastriques diffus.

L'évaluation des varices oesophagiennes chez le patient atteint de cirrhose hépatique se fait uniquement par endoscopie (non pas radiologiquement), et on réalisera une endoscopie d'évaluation une fois/an (éventuellement tous les deux ans). L'absence ou la présence des varices de grade I au premier examen déterminera la continuation des réexamens annuels.

Les varices de grade II et III bénéficient de traitement par propranolole pour la prophylaxie primaire du saignement et ne nécessitent pas de surveillance endoscopique.

L'HDH par rupture de varices est l'une des principales causes de décès chez le patient atteint de cirrhose; on estime qu'une année après la première hémorragie, on perd environ 30% des patients atteints de cirrhose.

*La thérapie de l'HDH par rupture de varices oesophagiennes* comporte plusieurs étapes:

- l'équilibration du patient se fait par le traitement du choc hémorragique par sang total ou par expanseurs du volume plasmatique (rééquilibration hydro-électrolytique). On maintiendra la valeur de l'Hb autour de 8 g%. Une surcharge volémique par des transfusions excessives augmente le risque de resaignement.

- le traitement par vasoconstricteurs artériels pour diminuer la pression dans les varices oesophagiennes (on administre la vasopressine ou la terlipressine en perfusion i.v, d'habitude en bolus, suivie de perfusion pendant 48-72 heures). L'efficacité des vasoactifs s'est avérée similaire dans les différentes études, mais seulement dans le cas de la terlipressine on a démontré une réduction de la mortalité des patients atteints d'HDH variqueuse.

- les procédures endoscopiques. La découverte endoscopique d'une rupture de varices imposera **la ligature élastique des varices oesophagiennes (avec des anneaux en caoutchouc)** – la thérapie de choix, ou la sclérothérapie endoscopique (on injectera à l'aide d'une aiguille à sclérothérapie, par le canal de l'endoscope, une solution sclérosante – Aétaxisclérol, Histoacryl, etc.). En premier lieu, on traite le groupe variqueux qui saigne; ultérieurement, on traitera les autres groupes variqueux (entre 5 et 20 anneaux/séance). Les séances de ligature sont répétées tous les 2 mois, jusqu'à l'éradication complète des varices.

- si l'hémostase endoscopique n'est pas possible et que le saignement est massif, on peut recourir à l'hémostase par **compression en utilisant la sonde à ballonnet de Sengstaken-Blackmore**. Avec cette méthode, on peut réaliser l'hémostase dans 70-80% des cas, mais le resaignement après l'enlèvement du ballonnet est de 50%.

- **le traitement de la rupture de varices fundiques** est plus difficile, car elle se prête plus difficilement à la sclérothérapie ou à la ligature élastique. Le traitement consiste à injecter par l'endoscope en rétrovision une substance sclérosante telle que l'Histoacryl (ou l'Aétaxisclérol).

**La prophylaxie de la rupture** de varices oesophagiennes se réalise chez les patients atteints de varices de grade II et III qui n'ont jamais saigné (prophylaxie primaire), aussi bien que chez ceux qui ont déjà eu un épisode hémorragique, par rupture de varices (prophylaxie secondaire).

Celle-ci se fait par:

- bêta-bloquants, qui diminuent le retour veineux - propranolol 40-120 mg/jour (une dose pour réduire la fréquence cardiaque au repos de >25%).

- Chez les patients chez qui les bêta-bloquants sont contre-indiqués (hypotension, bloc atrioventriculaire, asthme), on réalise la ligature prophylactique des varices.

- Chez les patients qui ont déjà eu un épisode d'HDH par rupture de varices, on peut effectuer plusieurs séances de ligature élastique des varices oesophagiennes (ou de sclérothérapie endoscopique), jusqu'à l'éradication complète des varices oesophagiennes.

Il y a une série de situations où l'on peut utiliser des techniques spéciales: en cas de varices fundiques, si la ligature n'a pas éradiqué les varices et s'il y a des hémorragies répétées, en cas d'ascite réfractaire, on peut utiliser la décompression de l'hypertension portale par:

- **le shunt intrahépatique portosystémique transjugulaire (TIPS)**

- des anastomoses chirurgicales (le shunt porto-cave ou spléno-rénal).

B) Il faut retenir que jusqu'à un tiers des HDH chez les cirrhotiques peuvent être générées par le saignement d'un *ulcère gastroduodénal hémorragique*. C'est pourquoi, en présence de toute HDH, une endoscopie d'urgence est de mise pour montrer la cause du saignement et, en même temps, pour réaliser la solution thérapeutique endoscopique (ligature élastique des varices oesophagiennes, sclérothérapie des varices ou hémostase endoscopique de l'ulcère). Dans *l'ulcère hémorragique*, on réalise l'hémostase endoscopique par l'une des techniques suivantes:

- l'injection dans la base de l'ulcère d'une solution d'adrénaline 1/10000;

- l'hémostase thermique par sondes bipolaires;

- le placement endoscopique d'un hémoclip sur la source de saignement.

Ensuite, on continue par des médicaments antisécrétoires injectables tels que les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, pantoprazole). Si le traitement endoscopique est inefficace, l'embolisation radiologique doit être considérée pour l'hémostase. La chirurgie s'adresse seulement

aux cas dans lesquels ces moyens n'ont pas induit l'hémostase, vu le risque opératoire accru chez le patient atteint de cirrhose (saignement intra-opératoire accru, apparition post-opératoire de l'insuffisance hépatocellulaire).

D) Dans *la gastropathie portale hypertensive*, le traitement consiste en la coagulation par plasma argon (APC) ou la réduction de l'hypertension portale par bêta-bloquants:

## **2. L'encéphalopathie hépatique**

L'encéphalopathie hépatique (EH) représente un syndrome neuropsychique qui apparaît chez le patient atteint de cirrhose.

*Cliniquement*, il y a des troubles du comportement (agitation), une lenteur, une somnolence avec une difficulté de répondre aux questions, des troubles intellectuels avec une difficulté d'effectuer des opérations arithmétiques simples, et finalement, il peut survenir un coma plus superficiel ou plus profond.

*Objectivement*, il y a des signes neurologiques tels que le « flapping tremor » (l'astérisis), qui est le signe neurologique majeur, caractérisé par des mouvements des membres supérieurs à grande amplitude, à basse fréquence, asymétriques, spontanés ou provoqués.

*L'étiopathogénie de l'EH* est en général complexe, impliquant plusieurs facteurs déclencheurs:

- *l'hyperammoniémie* – générée dans l'intestin par la flore ammonioformatrice, en partant d'un substrat protéique; l'ammoniac formé dans l'estomac par l'uréase produite par *Helicobacter pylori* à partir de l'urée arrive facilement dans la circulation systémique par les shunts portosystémiques; la barrière hémato-encéphalique est perméable, et l'ammoniac a une action neurotoxique.

- *l'augmentation des faux neurotransmetteurs* (tyramine, octopamine) et la baisse de la synthèse de vrais neurotransmetteurs (dopamine, norépinéphrine).

- *l'augmentation de la concentration sérique d'acides aminés aromatiques* - (tryptophane, tyrosine, phénylalanine).

- *la baisse de la concentration d'acides aminés à chaîne ramifiée* (leucine, isoleucine, valine).

*Les causes déclanchantes de l'EH* peuvent être multiples:

- un régime alimentaire hyperprotéiné

- les HDH (par les protéines du sang, hypoxie qui induit la cytolyse)
- l'administration de sédatifs ou d'hypnotiques
- diverses infections (surtout la péritonite bactérienne spontanée)
- les hépatites alcooliques ou virales aiguës surajoutées
- les déséquilibres hydro-électrolytiques post-diurétiques
- la constipation
- les interventions chirurgicales.

*Il y a quatre stades de l'EH:*

- le stade I – un patient apathique, confus, perte de la capacité de concentration, modification du rythme veille-sommeil:
- le stade II – un patient somnolent, confus, qui répond difficilement aux questions.
- le stade III – somnolence marquée, désorientation temporo-spatiale, réponse uniquement à des stimuli puissants.
- le stade IV – coma, manque de réponse aux stimuli.

Il y a certains tests psychométriques ou graphiques qui peuvent mettre en évidence des phénomènes latents d'EH, particulièrement importants chez les personnes atteintes de cirrhose hépatique en activité professionnelle.

*Le traitement de l'EH consiste à:*

- Éviter les causes de déclenchement décrites ci-dessus (régime hyperprotéiné, HDH, constipation, déséquilibres électrolytiques par diurétiques, infections).

- Le régime alimentaire sera normoprotéique chez les cirrhotiques sans EH, mais il sera hypoprotéique chez ceux ayant une encéphalopathie. Au déclenchement de l'encéphalopathie, on peut supprimer ou réduire pour quelques jours les protéines (20-30 g/jour), mais, après la disparition de l'encéphalopathie, on maintiendra approx. 50-60 g protéines/jour.

Les protéines de la viande sont plus nocives que celles des produits laitiers, les protéines d'origine végétale étant le mieux tolérées (elles contiennent une moindre quantité de méthionine et d'acides aminés aromatiques).

- L'obtention d'un transit intestinal régulier assurera la réabsorption intestinale d'une petite quantité d'ammoniac. Pour cela, on utilise la **lactulose** (un laxatif osmotique qui acidifie le milieu intestinal), à des doses de 30-60 g/jour, ou le lactitol. Les lavements peuvent être utiles dans les situations d'urgence, en réalisant la vidange du contenu du colôn.

- L'inhibition de l'activité de la flore ammonio-formatrice se fait par l'administration de la **rifaximine (Normix)** 3 x 1-2 tb/jour.

- La L-dopa et la bromocriptine ont été utilisées dans le but de la restauration des neurotransmetteurs, avec des effets discutables.

- L'administration d'antagonistes benzodiazépiniques (flumazénil) a eu dans certains cas des effets spectaculaires, mais les résultats sont inconstants. Le flumazénil est administré i.v., en doses fractionnées de 0.2 mg répétées toutes les 60 secondes jusqu'à la dose totale de 1 mg.

Dans l'encéphalopathie épisodique, un régime alimentaire avec un transit intestinal normal (éventuellement corrigé par la lactulose) est une mesure suffisante. L'ajout du Normix peut être utile, éventuellement en traitement discontinu. La recherche et la correction de la cause génératrice d'EH sont indispensables pour le succès.

### ***3. L'ascite (la décompensation vasculaire)***

L'ascite représente une situation fréquente dans l'évolution de la cirrhose hépatique. Elle est due à l'hypoalbuminémie, à l'hypertension portale et à la stase lymphatique. Le diagnostic d'ascite est suspecté cliniquement, mais il est confirmé par échographie. L'échographie permet aussi une appréciation semi-quantitative du volume de l'ascite.

*La paracentèse exploratrice* permet d'évaluer l'ascite pour établir s'il y a un transsudat (<3 g% protéines) ou un exsudat (>3 g% protéines, d'habitude dans les ascites anciennes). À cette occasion, on peut également apprécier les éléments du liquide (hématies, leucocytes), et le liquide peut êtreensemencé pour détecter une éventuelle péritonite bactérienne spontanée (PBS). Il faut retenir que, à cause de l'index d'opsonisation élevé, parfois même dans les ascites infectées, la culture est stérile; c'est pourquoi la numération des leucocytes/ml est extrêmement utile. Ainsi, plus de 500 leucocytes/ml (ou plus de 250 cellules polymorphonucléaires/ml) signifient une infection du liquide, même en l'absence d'une culture positive.

Chez un patient sans ascite initialement, on recommande le pesage périodique et lors d'une prise de poids ou d'une augmentation du volume de l'abdomen, on indiquera une échographie abdominale pour confirmer l'ascite.

La thérapie du syndrome ascitique comportera des mesures:

A. Hygiéno-diététiques: *repos au lit prolongé*

- *un régime hyposodé*. On préviendra le patient quant à certains aliments qui contiennent du sel de manière masquée: l'eau minérale, etc.

En ce qui concerne le pain sans sel, on peut le recommander dans les cas d'ascite importante.

#### B. Médicamenteuses:

*La thérapie diurétique* s'associe d'habitude au régime alimentaire:

- La spironolactone (antagoniste de l'aldostérone), un diurétique épargneur de potassium, est le produit de base, qui est administré à des doses de 50-400 mg/jour (la dose moyenne est de 100-200 mg/jour). L'administration de la spironolactone est quotidienne. Son effet, qui est faible, apparaît 2-3 jours après son administration. Il ne faut pas l'administrer en cas d'hyperpotassémie ou d'insuffisance rénale (valeurs de la créatinine au-dessus de 2 mg%). Lors d'une administration prolongée, il peut apparaître une gynécomastie.

- Le furosémide (un diurétique de l'anse puissant) agit rapidement et on l'associe d'habitude aux diurétiques épargneurs de potassium. La dose quotidienne est de 40-160 mg/jour (1-4 tb/jour), en général une ou deux tablettes étant suffisantes.- Dans d'autres cas, on administre la spironolactone quotidiennement et le furosémide tous les deux jours.

On suivra la diurèse journalière (qui doit être au moins égale à 1500 ml pour être efficace), le poids corporel et le dosage du sodium et du potassium urinaire tous les deux jours (durant l'hospitalisation). Ainsi, une élimination journalière de sodium de plus de 100 mEq est de bon augure, surtout avec une élimination réduite de potassium (moins de la moitié du sodium éliminé). On peut adapter la dose de diurétique au volume de l'ascite, à la diurèse journalière et à la perte de poids quotidienne.

#### C. La paracentèse

Une alternative à la thérapie diurétique est la *paracentèse thérapeutique*. Elle s'adresse en général aux cas d'ascite importante (qui nécessiteraient une longue période pour le « séchage » du patient) ou d'ascite réfractaire à la thérapie (une diurèse inférieure à 1000 ml/jour malgré une thérapie diurétique soutenue). La paracentèse thérapeutique consiste en l'évacuation quotidienne ou tous les 2 jours d'environ 5 litres d'ascite. D'autres auteurs recommandent l'évacuation complète de l'ascite par paracentèse dans une seule séance.

Pour éviter l'hypovolémie, avec hypotension et ischémie rénale, qui peut suivre la paracentèse, on recommande l'administration d'albumine humaine désodée (8 g pour un litre d'ascite évacuée), de plasma ou d'expanses plasmatiques (Dextran 70-500 ml). La paracentèse

thérapeutique représente une solution thérapeutique efficace, peu coûteuse et, utilisée avec discernement, de bonne valeur.

#### D. Les shunts chirurgicaux ou non-chirurgicaux:

Dans le cas des ascites réfractaires (qui, à des doses maximales de 400 mg spironolactone/jour + furosémide 160 mg/jour, ont une diurèse très réduite), à part les paracentèses évacuatrices, on peut utiliser les shunts:

- *Les shunts péritonéo-veineux* de Le-Veen (peu utilisés à cause du risque de coagulation intravasculaire disséminée).

- *Le shunt intrahépatique portosystémique transjugulaire (TIPS)* (transjugular intrahepatic portosystemic shunt). Cette dernière technique interventionnelle moderne assure la résolution de l'ascite ou de la pleurésie réfractaire à la thérapie.

#### ***4. L'infection de l'ascite et la péritonite bactérienne spontanée (PBS)***

Ces deux complications apparaissent chez jusqu'à 10% des patients atteints de cirrhose en décompensation ascitique.

Le tableau clinique est silencieux, mais il peut souvent déterminer l'apparition de l'encéphalopathie ou l'aggravation soudaine de l'évolution de la maladie. La PBS a en général une origine intestinale, les bactéries à Gram négatif, le plus souvent E coli, Klebsiella, traversant la paroi intestinale. La PBS est une complication qui apparaît chez les patients atteints d'ascite et représente l'infection du liquide en l'absence d'une cause provocatrice (paracentèse, interventions chirurgicales).

On pose le diagnostic sur la base d'une culture positive ou d'un nombre élevé de leucocytes (> 500/ml) ou de plus de 250 cellules polymorphonucléaires/ml. Très souvent, la culture d'ascite est négative, le diagnostic étant posé sur la base de l'augmentation de la cellularité dans le liquide d'ascite.

Cliniquement, il peut apparaître de la fièvre, des frissons, une altération de l'état général, mais parfois ceux-ci sont complètement absents, surtout chez les personnes tarées.

La péritonite bactérienne spontanée (PBS) est une maladie à mortalité élevée (si elle n'est pas traitée). C'est pourquoi, dès la pose du diagnostic, on commencera le traitement le plus vite possible.

### **Traitement**

On préfère les *céphalosporines injectables de troisième génération*: céfotaxime 2 g toutes les 6-8 heures ou ceftriaxone 1 g toutes les 12 heures, i.v. En cas de culture positive dans le liquide d'ascite, le traitement sera réalisé en fonction de l'antibiogramme. La thérapie est en général pour 7-14 jours.

Malgré un traitement correct, la mortalité peut atteindre 50%. Pendant la première année après le traitement de la PBS, dans jusqu'à la moitié des cas, il peut apparaître des récurrences. Vu que la récurrence est liée au niveau réduit des protéines dans le liquide d'ascite et au degré d'insuffisance hépatocellulaire, dans les cas prédisposés à la réinfection, on peut réaliser la prophylaxie de la réinfection par norfloxacine 400 mg/jour ou par ciprofloxacine à long terme.

### **5. L'hépatocarcinome**

L'hépatocarcinome (HCC) est une complication fréquente, qui apparaît chez les patients cirrhotiques; environ 1/3 des cirrhotiques décéderont d'un cancer hépatique. À son tour, le néoplasme hépatique apparaît dans 80-90% des cas sur le fond d'une cirrhose hépatique. La cirrhose virale B et C, de même que l'hémochromatose favorisent particulièrement l'apparition de l'HCC.

L'HCC apparaît dans le processus de régénération hépatique, nécessitant en général une maladie hépatique à évolution prolongée. Il a en général une forme unicentrique, mais on décrit parfois la forme multicentrique ou diffuse. On recommande la surveillance des catégories de patients suivantes pour découvrir en temps utile un HCC:

- la cirrhose hépatique virale B et C;
- l'hépatite chronique C et B (dans la dernière, le risque d'HCC dépend de la sévérité de la fibrose, de l'inflammation et du niveau de l'ADN viral);
- la cirrhose hépatique alcoolique;
- l'hémochromatose génétique;
- la cirrhose biliaire primitive.

### **Le tableau clinique**

Classique: une perte de poids, une ascite qui augmente rapidement ou devient réfractaire aux diurétiques, des douleurs dans l'hypochondre droit. Par contre, il y a des cas complètement asymptomatiques, découverts accidentellement, à l'occasion d'un examen échographique. L'examen clinique révèle un foie dur, tumoral (mais dans le cas des tumeurs de petites dimensions, ces signes peuvent manquer).

*Le diagnostic de l'HCC se fait par deux méthodes: par sérologie, le dosage de l'alpha-foetoprotéine, et par imagerie (l'échographie, y compris l'échographie de contraste – CEUS, la tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique).*

***L'alpha-foetoprotéine*** (AFP) (valeurs normales: 10-20 ng/ml ) a une sensibilité inférieure à 60-70%. Les valeurs supérieures à 200 ng/ml sont considérées pathognomoniques de l'HCC chez les patients à risque. Cependant, 2/3 des HCC ayant des dimensions de moins de 4 cm peuvent avoir des valeurs d'AFP de moins de 200 ng/ml, et environ 20% des HCC ne produisent pas d'AFP même s'ils ont de grandes dimensions.

***L'échographie*** réalisée par un examinateur expérimenté avec un appareil d'échographie performant met facilement en évidence les lésions. L'échographie peut déceler des lésions de 3 à 5 cm dans un pourcentage de 85-95%. En général, dans le cas d'un foie cirrhotique, non-homogène, un nodule d'environ 1 cm (hypo-, hyper-, isoéchogène ou à échogénicité mixte) peut être plus difficile à mettre en évidence. Une fois détecté, il sera soumis à des explorations complémentaires. La méthode a une sensibilité de 60-80% dans la détection des lésions de petite taille (de 1 à 2 cm). Dernièrement, l'utilisation de l'échographie de contraste (CEUS = contrast enhanced ultrasound) avec SonoVue augmente la performance de l'échographie dans la caractérisation des nodules.

***La tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) de contraste*** sont utilisées comme méthodes auxiliaires pour la caractérisation des nodules hépatiques.

#### RECOMMANDATIONS:

- L'examen échographique est recommandé comme test de screening pour l'HCC chez les patients atteints de cirrhose;
- L'intervalle optimal, mais pas idéal, de répétition de l'échographie est de 6 mois.

Dans la suspicion d'HCC, la biopsie du nodule sera réalisée seulement lorsque les critères classiques (imagerie +/- AFP) n'ont pas posé le diagnostic. La biopsie échoguidée (ou guidée par tomодensitométrie) se fera à l'aiguille fine (aiguilles ayant un diamètre extérieur de moins de 1 mm) ou sera du type biopsie par forage (aiguilles ayant un diamètre de plus de 1 mm). La biopsie d'une lésion suspecte d'HCC est à éviter si la lésion semble opérable, à cause du risque de dissémination, qui apparaît dans 1-3% des cas. En général, l'échographie ou la tomодensitométrie ou l'IRM de contraste précisent la majorité des lésions découvertes sur un foie cirrhotique.

### *La thérapie de l'HCC:*

- La première option, lorsqu'il est possible, est la *chirurgie de résection* (si la réserve fonctionnelle hépatique le permet) ou la *transplantation hépatique* (qui est à la fois une solution pour la cirrhose et pour l'HCC).

- En cas d'impossibilité chirurgicale, lorsqu'il s'agit de grosses tumeurs, on peut choisir la *chimioembolisation transartérielle* par doxorubicine et lipiodol (ou gelspon), par la voie de l'artère hépatique, dans la branche vasculaire correspondant à la tumeur (TACE).

- Dans le cas des petites tumeurs (moins de 3 cm), on utilise l'*alcoolisation percutanée échoguidée* de la tumeur (PEIT). Par cette technique, on introduit par voie percutanée, directement dans la tumeur, à l'aide d'une aiguille fine, sous guidage échographique, de l'alcool absolu pendant plusieurs séances thérapeutiques. Une alternative est l'*ablation par radiofréquence (RFA)*, avec des résultats supérieurs à la PEIT (mais avec des coûts plus élevés).

- Dans les cas où aucune de ces techniques ne peut pas être utilisée (grosses tumeurs, métastasées ou avec thrombose portale), on indique la *thérapie anti-angiogénique par sorafénib* (Nexavar) 800 mg/jour, durant toute la vie.

- Dans le cas des tumeurs hépatiques de petite taille, sur cirrhose hépatique, la *transplantation hépatique* peut représenter une option thérapeutique idéale.

### **6. Le syndrome hépato-rénal**

Le syndrome hépato-rénal (SHR) est une insuffisance rénale fonctionnelle (le rein est morphologiquement normal), qui apparaît dans les cas de cirrhose avancée, avec ascite et insuffisance hépatique sévère. Les reins transplantés d'un patient atteint de SHR fonctionnent normalement chez le recipient, démontrant l'aspect fonctionnel de la maladie.

La cause semble être l'ischémie rénale, avec la réduction de la filtration glomérulaire. Le SHR peut être déclenché par une réduction brusque de la volémie par une paracentèse, une hémorragie digestive, une diarrhée, une infection.

Biologiquement, on remarquera une augmentation progressive de la rétention azotée, une hyponatrémie. L'examen urinaire est normal, sans protéinurie. Le sodium urinaire est très bas, souvent inférieur à 5 mEq/jour.

Le diagnostic différentiel doit se faire avec la glomérulopathie concomitante à la cirrhose (il y a également une protéinurie), l'hypovolémie après une paracentèse ou après diurétiques, les situations pathologiques générées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les aminoglycosides administrés au patient cirrhotique.

Le traitement est en général décourageant.

- Dans les phases initiales, on essaie de corriger les troubles hydro-électrolytiques par l'administration d'expandeurs plasmatiques. La médication vasoactive – la terlipressine associée à l'albumine, peut améliorer le flux rénal. Le TIPS peut parfois être utile.

- La seule thérapie certainement efficace du SHR est la transplantation hépatique. En son absence, la mortalité est la règle (plus de 90%). Après avoir passé en revue les complications de la cirrhose hépatique et leur thérapie, on voit que cette maladie est marquée par de nombreuses complications, ce qui fait que le pronostic est en général réservé. Celui-ci est meilleur dans les cirrhoses compensées, pour devenir réservé dans la cirrhose décompensée avec varices oesophagiennes, HCC ou PBS, des complications qui aggravent encore plus le pronostic de ces patients.

### **Le traitement de la cirrhose hépatique**

L'évolution de la cirrhose hépatique a un caractère progressif et la désorganisation structurelle est irréversible; c'est pourquoi les mesures thérapeutiques ne peuvent réaliser la guérison du patient que par le remplacement du foie malade.

Les objectifs du traitement sont les suivants:

- Éliminer l'agent étiologique (alcool, virus);
- Arrêter l'évolution;
- Maintenir l'état de compensation et d'inactivité de la cirrhose;
- Prévenir les décompensations et les complications;
- Traiter les complications lorsqu'elles apparaissent.

Ainsi, on peut classer le traitement de la cirrhose hépatique en cinq groupes:

**A. Mesures d'ordre général** (hygiéno-diététiques) – applicables à toutes les cirrhoses, quelle qu'en soit l'étiologie.

*Le repos* est nécessaire dans les cirrhoses décompensées et dans le cas de l'apparition des complications. Les patients ayant des cirrhoses compensées peuvent dérouler leur activité, en évitant les efforts exagérés.

Le repos post-alimentaire en clinostatisme peut être indiqué après le repas principal.

*L'alimentation* est en général normale, devant être normocalorique (pour éviter la dénutrition). Il y a des restrictions en ce qui concerne la consommation d'alcool, de protéines, de liquides et de sel:

- L'alcool est interdit dans toutes les formes de cirrhose.

- La consommation de protéines chez les cirrhotiques sans encéphalopathie est de 1g/kg poids corporel/jour; chez les patients atteints de dénutrition sans encéphalopathie, la quantité peut augmenter; en cas d'encéphalopathie légère ou modérée, elle est réduite à 20-40 g/jour; elle est exclue dans les encéphalopathies sévères. Dans les cas de malnutrition, on indique la supplémentation par des préparations de nutrition entérale.

- La consommation de liquides ne dépassera pas 1,5-2 litres/jour.

- La consommation de sel sera réduite à 2-4 g/jour, surtout chez les patients ayant une ascite.

Ainsi, dans la cirrhose compensée, les patients pourront mener une vie quasi-normale, mais les efforts prolongés devront être évités et les périodes de repos physique seront plus longues. L'alcool est contre-indiqué. Le régime alimentaire sera quasi-normal, avec un apport normal en protéines, glucides, lipides et vitamines.

Le traitement de la cirrhose décompensée nécessite le repos physique prolongé. Les éventuelles complications seront traitées selon les schémas décrits ci-dessus.

**B. Le traitement étiologique.** Le traitement de la cirrhose hépatique peut être étiologique, lorsque la cause en est connue:

Dans les cirrhoses parfaitement compensées, d'étiologie virale, on peut essayer le traitement antiviral (lamivudine, adéfovir, entécavir ou peginterféron dans l'étiologie virale B et peginterféron + ribavirine dans l'étiologie virale C). Dans les cirrhoses virales décompensées, on ne peut pas utiliser le peginterféron. Dans la cirrhose hépatique virale B décompensée, on peut administrer la lamivudine, l'adéfovir ou l'entécavir (de préférence l'entécavir, car il détermine très rarement la résistance).

Dans la CBP, la thérapie par acide ursodésoxycholique.

Dans la cirrhose auto-immune – la corticothérapie ou/et l'azathioprine (Imuran).

**C. Le traitement pathogénique**

- La corticothérapie. Dans la cirrhose auto-immune compensée, l'administration de prednisone 40-60 mg peut conduire à des améliorations

significatives. Ensuite, on continue la thérapie par azathioprine. Le traitement par corticoïdes peut être également efficace dans les cirrhoses alcooliques, surtout pendant les périodes d'activité, ou dans les hépatites alcooliques aiguës surajoutées.

- Les acides biliaires (10-15 mg/kg poids corporel/jour) sont indiqués dans les cirrhoses biliaires primitives, mais ils peuvent apporter des améliorations aussi dans les cirrhoses alcooliques et virales, surtout dans les formes cholestatiques (acide ursodésoxycholique 3x250 mg/jour).

- Les médicaments hépatoprotecteurs ou les médicaments trophiques hépatiques ne modifient pas l'évolution de la maladie.

- Les suppléments vitaminiques sont justifiés dans le cas des déficits. Ainsi, la vitamine K est peu efficace; en revanche, les vitamines B6, B12 sont utiles chez les patients atteints de neuropathie. Dans les anémies mégaloblastiques, on peut administrer l'acide folique.

#### **D. Le traitement des complications (discuté antérieurement)**

#### **E. La transplantation hépatique**

## 6. LES ATTEINTES HÉPATIQUES PAR MÉCANISME IMMUNOLOGIQUE

### I. La cholangite biliaire primitive

#### Définition

La cholangite biliaire primitive (CBP) a une étiologie inconnue, évoluant avec une cholestase chronique, une destruction progressive des voies biliaires intrahépatiques, une inflammation portale et une évolution finale vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique. L'inflammation affecte les voies biliaires intrahépatiques, étant aussi appelée cholangite destructive non-suppurative. Pour la première fois, Walker rapporte l'association entre la CBP et les anticorps anti-mitochondries (AAM), qui seront utilisés ultérieurement comme marqueurs diagnostiques.

#### Épidémiologie

La maladie est répandue surtout parmi la population blanche, représentant jusqu'à 2% des cas de décès par cirrhose. Elle est plus répandue chez les femmes, le rapport femmes/hommes étant 6/1.

#### Étiopathogénèse

On ne connaît pas l'étiologie de la CBP. On n'a pas pu mettre en évidence le facteur initial qui déclenche la cascade d'événements immunologiques. Les lésions hépatiques sont le résultat de deux phénomènes:

1. La destruction non-suppurative des voies biliaires (médiée par les lymphocytes). Dans la CBP, il apparaît une ductopénie, c'est-à-dire une réduction du nombre de canalicules biliaires interlobulaires, jusqu'à leur disparition complète.

2. Les lésions hépatocytaires induites par les acides biliaires primaires et secondaires qui, en concentrations élevées, sont hépatotoxiques.

La CBP s'associe à une série de maladies auto-immunes telles que: la dermatomyosite, le lupus érythémateux, la sclérodermie, la thyroïdite auto-immune, la polyarthrite rhumatoïde. Les anomalies immunitaires intéressent les deux types d'immunité:

A. Humorale. Le niveau d'IgM sérique est significativement élevé, le sérum des patients atteints de CBP contenant un grand nombre d'anticorps. Ainsi, les AAM (anticorps anti-mitochondries) sont présents dans 95-100% des cas.

B. Cellulaire. Des granulomes et un infiltrat lymphocytaire sont présents dans le foie, et il y a une anergie aux tests cutanés.

Toutes ces réactions immunologiques conduisent avec le temps à la destruction des voies biliaires interlobulaires et septales. Leur destruction est suivie par l'apparition de la cholestase, de la fibrose et finalement, de la cirrhose. Les canalicules biliaires détruits n'ont pas la capacité de se régénérer, à la différence des hépatocytes, qui ont une capacité infinie de régénération. Proximement aux canalicules biliaires détruits, apparaît la rétention biliaire. Suite à l'action toxique des sels biliaires, il se produit des lésions de nécrose parcellaire.

### **Morphopathologie**

Il y a quatre stades histologiques de la CBP, qui ont chacun un tableau clinique correspondant:

- Le stade I (portal, cholangite).
- Le stade II (péri-portal).
- Le stade III (septal pré-cirrhotique).
- Le stade IV (cirrhotique).

### **Le tableau clinique**

La moitié des patients diagnostiqués sont asymptomatiques, mais les signes de cholestase sont présents chez tous: l'augmentation de la phosphatase alcaline et de la gammaglutamyltranspeptidase.

Dans les formes symptomatiques, le début est insidieux. Ultérieurement apparaissent le prurit, l'ictère, la fatigabilité, la pigmentation mélanique de la peau, le xanthélasma, la stéatorrhée, l'hépatosplénomégalie et la malabsorption des vitamines K, A et D (syndrome hémorragipare, troubles de la vision, douleurs osseuses, fractures spontanées, ostéoporose). Le prurit intense peut être un signe typique de maladie.

### **Diagnostic**

*Le syndrome cholestatique*: il y a une augmentation de la phosphatase alcaline, de la gammaglutamyltranspeptidase, de la bilirubine sérique dans les deux composantes, des acides biliaires sériques (de l'acide cholique) et des lipides sériques (surtout du cholestérol).

**Immunologiquement:** l'augmentation des AAM (anticorps anti-mitochondries) à un titre supérieur à 1/40, même dans le stade asymptomatique dans 90-95% des cas, est caractéristique.

**Imagerie:** l'échographie et la tomodensitométrie ne fournissent pas des données spécifiques. Le FibroScan (l'élastographie impulsionnelle) peut relever la sévérité de la fibrose hépatique.

### **Évolution**

La CBP évolue progressivement, la survie moyenne dans les phases diagnostiquées asymptomatiquement étant de plus de 10 ans et dans les phases symptomatiques, d'environ 7 ans. Avec l'apparition de la cirrhose et des varices oesophagiennes, le pronostic devient plus réservé.

Une possible stadification clinique de la CBP est:

- asymptomatique
- symptomatique anictérique
- symptomatique ictérique
- la cirrhose.

### **Traitement**

Le traitement de la CBP se fait par l'acide ursodésoxycholique (UDCA) 10-15 mg/kg poids corporel/jour. L'UDCA est administré durant toute la vie. L'acide ursodésoxycholique est le médicament de choix dans la thérapie de la CBP. Dernièrement, le pronostic de la CBP s'est amélioré avec l'utilisation à long terme de l'UDCA.

## **II. LA CHOLANGITE SCLÉROSANTE**

### **Définition**

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie inflammatoire, fibrosante, primitive des voies biliaires intra- et extrahépatiques, conduisant à la cirrhose biliaire et à l'insuffisance hépatique.

### **Classification**

La cholangite sclérosante est classifiée en:

#### **A. Primitive**

- associée à des maladies auto-immunes ou à des perturbations immunologiques
- non-associée à d'autres maladies

B. Secondaire. La cause en est connue: une lithiase de la voie biliaire principale, un cholangiocarcinome, des antécédents de chirurgie biliaire, une pancréatite chronique.

### **Étiopathogénèse**

La CSP s'associe à une série de maladies, les plus fréquentes étant la rectocolite (50-75%), la maladie de Crohn (5-10%), la pancréatite (5-20%), la sarcoïdose.

Les facteurs pathogénétiques impliqués sont seulement hypothétiques, de nature infectieuse, toxique ou immunologique.

### **Morphopathologie**

La CSP est une cholangite fibreuse et sténosante chronique, qui détruit progressivement les voies biliaires, conduisant à une ductopénie et à une insuffisance de l'excrétion biliaire.

Il y a quatre stades morphologiques:

- Le stade I – l'hépatite portale
- Le stade II – la fibrose péri-portale
- Le stade III – la fibrose septale et la nécrose en pont
- Le stade IV – la cirrhose biliaire.

### **Le tableau clinique**

Le début est insidieux, sous la forme d'hépatopathies cholestatiques chroniques, marquées par des complications biliaires (douleur, fièvre, angiocholite). Cliniquement, il apparaît un ictère, une douleur, un prurit, une perte de poids, une asthénie, de la fièvre. Des formes asymptomatiques ont été diagnostiquées chez les patients atteints de rectocolite, chez qui la phosphatase alcaline était élevée et la cholangiographie endoscopique rétrograde (ERCP) a mis en évidence des modifications caractéristiques de l'arbre biliaire.

### **Diagnostic**

**Biologiquement**, il y a des signes de cholestase chronique, avec l'augmentation de la phosphatase alcaline, des transaminases, des gamma-globulines (IgM), avec la présence des anticorps anti-neutrophiles et ANCA chez 80-85%.

**Le diagnostic par imagerie** est le diagnostic de choix. On peut commencer l'exploration par la **cholangio-IRM**, qui met en évidence les modifications des voies biliaires par une méthode non-invasive.

**La cholangiographie endoscopique rétrograde (ERCP)** démontrera les modifications suivantes, caractéristiques de l'arbre biliaire:

- des sténoses diffuses multifocales, séparées par des portions peu ou pas dilatées

- l'absence de dilatation au-dessus d'un obstacle

- une paucité des ramifications biliaires intrahépatiques

- des irrégularités pariétales, ayant un aspect de frange, particulièrement dans les voies biliaires extrahépatiques

- un aspect pseudo-diverticulaire de la voie biliaire principale.

*Le diagnostic morphologique* est souvent non-concluant.

### **Évolution**

L'évolution de la CSP est difficile à prévoir, étant sévère dans les formes symptomatiques et difficile à définir dans les formes asymptomatiques.

Les complications de la CSP à longue évolution sont: la cirrhose avec toutes les complications qui en découlent, le syndrome cholestatique (stéatorrhée, malabsorption des vitamines liposolubles, ostéoporose). Autres complications spécifiques sont la lithiase biliaire dans 30% des cas et le cholangiocarcinome (un risque de 4-10%).

### **Traitement**

**1. Le traitement de la cholestase** (voir la CBP).

**2. Le traitement des complications** concerne:

- l'angiocholite. On administre des antibiotiques à large spectre, sans que leur administration prophylactique soit nécessaire;

- les sténoses sévères. Leur dilatation se fait par endoscopie, avec des sondes à ballonnet et, éventuellement, avec des prothèses mises en place par voie endoscopique ou percutanée;

- la formation de calculs. Le traitement est chirurgical dans les cas symptomatiques;

- l'apparition du cholangiocarcinome. Le traitement est chirurgical: soit par résection segmentaire, soit par transplantation hépatique orthotopique (OLT).

**3. Le traitement de la cholangite sclérosante**

**A. Médical:**

- Les agents immunosuppresseurs: les corticoïdes, de même que l'azathioprine et la cyclosporine, n'ont pas été efficaces dans la CSP. La seule préparation efficace semble être le méthotrexate.

- Les acides biliaires – l'acide ursodésoxycholique (UDCA) semble être le traitement le plus prometteur; on administre une dose de 15-20 mg/kg/jour à long terme, même durant toute la vie.

*B. Endoscopique:*

Celui-ci consiste en la dilatation des sténoses par sonde à ballonnet et éventuellement, la mise en place d'une prothèse.

*C. Chirurgicale:*

Il consiste en interventions de drainage biliaire dans les CSP symptomatiques, opérations qui comportent de nombreuses complications et des risques élevés. Une autre indication chirurgicale est le cholangiocarcinome.

La transplantation hépatique dans la CSP est une indication privilégiée, étant recommandée lorsque le drainage est inefficace, avec de nombreux épisodes angiocholiques ou cholangiocarcinome.

## 7. LES MALADIES METABOLIQUES HEREDITAIRES DU FOIE

### I. L'HEMOCHROMATOSE PRIMAIRE

#### Définition

L'hémochromatose primaire est une thésaurismose ferrique systémique caractérisée par le stockage du fer dans les organes parenchymateux (notamment le foie) et par l'apparition de: la cirrhose du foie, diabète sucré (bronzé), pigmentation de la peau, arthropathie, affections cardiaques et hypogonadisme. Elle est appelée aussi « **diabète bronzé** », parce qu'elle associe l'hépatopathie au diabète sucré et à la coloration spécifique de la peau.

#### L'étiopathogénèse

L'étiologie de l'hémochromatose primaire n'est pas connue.

On décrit une *forme secondaire* lors d'une surcharge de fer dans l'organisme: maladie erythrocytaires (anémie sidérolastique, thalassémie majeure), ingestion orale de fer, maladie hépatiques chroniques (cirrhose alcoolique, porphyrie cutanée tardive). Une surcharge parentérale de fer peut aussi survenir, par transfusions, hémodialyse chronique.

Le dépôt de fer dans le foie est corrélée avec l'âge, l'hépatotoxicité dépendant de la durée d'exposition et la concentration de fer dans le foie. Cette hépatotoxicité du fer agit directement sur la synthèse de collagène, affectant les microsomes et menant à la mort de la cellule, ou par l'affectation de la peroxydation des lipides de la membrane lysosomale, menant à sa fragilisation et à la mort cellulaire. L'accumulation du fer dans le foie se fait progressivement, commençant par la zone périportale, mise en évidence par la coloration Pearls. La fibrose et plus tard la cirrhose s'ensuivent.

#### La morphopathologie

La cirrhose en hémochromatose est de type micronodulaire. Le fer déposé est mis en évidence par la coloration Pearls.

#### Tableau clinique

La symptomatologie apparaît le plus souvent après 40-60 ans chez les hommes (le rapport hommes/femmes est de 5/1 – 8/1).

La triade classique de la symptomatologie clinique en hémochromatose est:

1. **Hépatomégalie.** Survient assez tôt, dès la phase asymptomatique. Dans les stades terminaux apparaît la cirrhose avec splénomégalie, ictère et ascite.

2. **Diabète sucré.** Survient dans 50-60% des cas, étant le résultat de la toxicité du fer sur les cellules bêta-insulaires; deux tiers des patients sont insulino-dépendants

3. **Pigmentation de la peau** Survient dans les phases avancées et implique les zones exposées. Due à l'excès de mélanine et non aux dépôts de fer.

Autres manifestations de la triade sont:

- Cardiaques: insuffisance cardiaque congestive, expression de la cardiomyopathie de dilatation
- Arthropathie symétrique, surtout métacarpophalangique, interphalangique proximale, affectant la colonne vertébrale et les genoux
- Endocrines: insuffisance gonadique, chute du libido et aménorrhée.

### **Le diagnostic**

Les explorations principales s'adressent au métabolisme du fer. Les suivants apparaissent en hémochromatose:

- croissance du coefficient de saturation de la transferrine au dessus de 45%
- croissance de la ferritine sérique plus de 200 mg/ml chez l'homme et plus de 250 ng/ml chez la femme
- sidérémie au dessus de 175 mg%
- excès de fer dans les tissus. Mis en évidence par la coloration Pearls sur des fragments bioptiques ou par tomographie, calculant le taux de fer dans le foie ou idéal, par RMN.

Le FibroScan peut apprécier la sévérité de la fibrose. Autres analyses hépatiques peuvent être influencées en hémochromatose, mais sans spécificité.

### **Evolution**

Longue, survie moyenne 5 ans à partir du diagnostic. La mort survient par insuffisance du foie ou du coeur, les complications du diabète sucré, cancer du foie (risc accru).

La prognose est favorable en cas de diagnostic et traitement précoces et devient réservé en cas de cirrhose.

## **Traitement**

### **A. Régime alimentaire.**

On exclut les aliments riches en fer (épinards, foie), l'alcool, et aussi les médicaments contenant du fer.

**B. La phlébotomie** est la thérapie la plus efficace, 1-2 séances/semaine (350-500 ml sang/séance) pour éliminer 250 mg Fe/séance. Chez les patients symptomatiques, de nombreuses phlébotomies sont nécessaires. Les critères d'évaluation de la phlébotomie sont: diminution de l'hématocrite par 5-10% sous le taux normal, coefficient saturation de la transferrine sérique sous 45% et la ferritine sérique sous 50 ng/ml. Une fois ces objectifs atteints, on pratique 2-3 phlébotomies/an pour maintien.

**C. Medicameteux.** Les agents chélateurs de fer sont indiqués chez les patients anémiques ou avec insuffisance rénale chronique. La desferoxamine (Desferal) donne de bons résultats, en administration intraveineuse ou sous-cutanée 1-2 g/jour, et peut être associée avec acide ascorbique 100-200 mg.

### **D. Traitement prophylactique**

La prophylaxie primaire est par conseil génétique et identification des personnes à risque par HLA ou antécédents familiaux

La prophylaxie des complications se fait dans la phase symptomatique, par exclusion de l'alcool, ingestion de fer, administrations d'agents chélateurs, pour prévenir l'accumulation du fer dans les tissus.

## **II. LA MALADIE DE WILSON**

### **Définition**

C'est une thésaurismose décrite par Wilson, caractérisée par la déposition du cuivre dans les tissus et l'apparition des *manifestations hépatiques, neurologiques et psychiatriques, ainsi qu'oculaires* (l'anneau Kaiser-Fleischer) dans d'autres organes aussi (reins, os, peau). La maladie est génétique, avec transmission autosomale-récessive.

### **L'étiopathogénèse**

Il ya deux anomalies importantes

**1. Diminution de la synthèse de céruloplasmine**, la protéine sérique transportant le cuivre

### **2. Diminution de l'élimination biliaire du cuivre**

Dans la maladie de Wilson il n'y a pas une absorption accrue du cuivre alimentaire, mais la diminution de son élimination biliaire, ce qui explique le bilan positif. Le cuivre se trouve dans le plasma sous deux

formes: lié par la céruloplasmine (90microg%) et libres 10microg%). Le taux de cuivre monte bien au dessus de ces taux, jusqu'à 100 microg%, diffusant dans l'espace vasculaire des tissus, ou il produit des lésions cellulaires. Le foie est le premier organe dans lequel il s'accumule.

### **Morphopathologie**

La cirrhose du foie dans la maladie de Wilson est de type macronodulaire. Au début on a la stéatose hépatique et ensuite des infiltrations mononucléaires. Le cuivre est concentré dans les lisomes et peut-être mis en évidence par coloration d'acide rubéanique. On constate des lésions au niveau du système nerveux et des reins.

### **Tableau clinique**

Chez la moitié des patients les premiers symptômes surviennent en adolescence, et seulement chez 1% des malades le début a lieu après 50 ans. On décrit ici aussi une triade de manifestations cliniques:

**1.Hépatiques** – ce sont les premières manifestations, mais non-spécifiques: hépatomégalie, splénomégalie, ictère, étoiles vasculaires, ascite et autres complications de la cirrhose.

L'hépatite aigue fulminante avec anémie hémolytique représente un autre moyen de début de la maladie. On signale un ictère progressif, ascite, insuffisance hépatique et rénale. Le phénomène ressemble aux intoxications aigue de cuivre, ayant un pronostic sévère, le décès survenant en quelques jours.

Les manifestations cliniques et de laboratoire sont commune aux hépatites virales aigues. L'hépatite chronique apparaît à l'âge de 10-30 ans, avec évolution vers une cirrhose.

**2.Neuropsychiques** – apparaissent chez le jeune adulte, constant dans des mouvements choréiformes, syndrome Parkinson, tremblements accentués aux mouvements intentionnels, troubles de marche, dysarthrie. Des manifestations psychiques peuvent survenir brusquement: non-adaptation sociale, détérioration de la capacité intellectuelle. Plus rarement: anxiété, altérations de la mémoire, ou même des manifestations de type schizophrénique.

**3.Oculaires:** Sont dues aux dépôts de cuivres dans la membrane Descemet de la périphérie de la cornée et apparaissent comme un anneau gris-brun ou verdâtre, pathognomonique (anneau Kaiser-Fleischer).

Autres manifestations – l'excès de cuivre dans la peau et dans les os s'accompagne de signes dues à la souffrance de ces organes: la pigmentation de la peau, surtout au niveau des jambes, déminéralisation des os.

## **Diagnostic**

### ***Epreuves biologiques***

- Diminution de la céruloplasmine sérique (taux normaux 20-40 mg%)
- Croissance de l'excrétion du cuivre dans l'urine (v.n. sous 40microg / 24 heures, dans la maladie de Wilson au dessus de 100microg/24 heures)
- Croissance du cuivre sérique
- Croissance du taux de cuivre dans le foie (par biopsie)
- Altération non-spécifiques des épreuves hépatiques

## **Formes cliniques**

On décrit 3 formes cliniques, en fonction des manifestations cliniques dominantes:

1. Hépatique
2. Hépto-neurologique
3. Neurologique

L'hépatite aigue fulminante avec anémie hémolytique peut représenter un début de Wilson, ou une évolution suite à l'interruption du traitement avec D-pénicillamine, avec décès survenant en quelques jours.

## **Evolution**

Non-traitée, la maladie de Wilson a une évolution rapide. Sous traitement l'affectation hépatique et neurologique s'améliore visiblement. Les complications sont identiques à la cirrhose du foie.

Chez les malades Wilson non-traités le décès survient après 15 ans. La forme neurologique a le pronostic le plus sévère. Chez ceux avec hépatite fulminante le pronostic est sévère même sous traitement. La cirrhose du foie dans la maladie de Wilson a aussi un pronostic sévère.

## **Traitement**

### ***1. Régime alimentaire***

Consiste dans la baisse de l'apport de cuivre à 1,5 mg/jour, par exclusion des aliments riches en cuivre (coquillages, foie, noix, cacao, légumes et eaux riches en cuivres).

### ***2. Médicamenteux.***

D-pénicillamine 1-2g/jour est un agent chélateur qui réduit le cuivre libre toxique dans le sang et croît son excrétion urinaire. On associe 250mg/jour de vitamine B6. L'administration du zinc réduit l'absorption intestinale du cuivre (2x50 mg zinc élémentaire / jour sous forme de sels)

### ***3. Le transplant hépatique.***

Est indiqué en deux situations: la hépatite aigue fulminante associée avec hémolyse et la cirrhose décompensée qui ne réagit pas aux agents chélateurs.

### ***4. Prophylaxie.***

Difficile à réaliser, étant une maladie héréditaire. On la fait par conseil génétique et la prophylaxie secondaire chez homo- et hétérozygotes, en phase asymptotique, par traitement avec chélateurs.

## 8. LE TRANSPLANT HÉPATIQUE

Le but du transplant hépatique est de prolonger la durée et d'accroître la qualité de la vie chez les patients aux maladies hépatiques dans le stade final. Le transplant hépatique s'adresse aux cirrhoses hépatiques dans les stades terminaux et aux cas d'insuffisance hépatique aiguë.

Pendant les 20 dernières années, on a effectué, seulement aux Etats-Unis, plus de 20.000 transplants hépatiques, leur nombre étant pareil en Europe aussi. Toujours plus de centres de transplant hépatique (et d'autres organes) apparaissent dans le monde.

Dans les centres avec une bonne expérience dans le transplant hépatique, la survie à une année post-transplant est de plus de 85%-90%, et à cinq années de plus de 80%.

Le principal type de transplant hépatique est l'**OLT** (ortopic liver transplantation). Cela consiste dans le prélèvement du foie d'un donneur cadavre (qui se trouve en mort cérébrale) et sont transplant chez le receveur (le patient malade dans le stade terminal d'une hépatopathie). Le foie transplanté sera mis à la place du foie malade, qui est *explanté*.

Pendant le dernier temps, à cause de la pénurie de donneurs, le nombre de transplants de donneurs vivants a augmenté: « living related transplantation ».

### **Les indications du transplant hépatique**

Les conditions cliniques pour lesquelles le transplant hépatique offre un potentiel d'années supplémentaires de vie représentent l'indication claire pour le transplant hépatique. Les principales indications pour le transplant hépatique ont été:

- la cholangite biliaire primitive
- la cholangite sclérosante
- l'atrésie congénitale de voies biliaires extra-hépatiques
- l'insuffisance hépatique aiguë

Toutes ces conditions offre une survie de longue durée. En même temps, ces affections ne sont pas très fréquentes. À cause de la grande fréquence, pendant le dernier temps, les principales indications pour l'OLT sont représentées par la cirrhose hépatique virale C et B, de même que par la cirrhose alcoolique (après un sevrage obligatoire d'au moins 6 mois). Selon le Registre Américain de Transplant Hépatique (UNOS) aux Etats-Unis les principales indications de transplant ont été:

1. La cirrhose hépatique post-virale C
2. La cirrhose hépatique alcoolique
3. La cirrhose cryptogénétique (sans étiologie découverte)
4. La cirrhose biliaire primitive
5. L'insuffisance hépatique aiguë
6. La cirrhose hépatique auto-immune
7. La cirrhose mixte alcoolique et post-virale
8. La cholangite sclérosante

*La cirrhose hépatique virale C* représente à l'heure actuelle la principale indication de transplant hépatique, vu le grand nombre de personnes infectées au virus C.

Après ce transplant, la majorité des patients (approximativement 90%) demeurent infectés au virus C et approximativement 45% ont l'évidence histologique d'hépatite à 3-20 mois post-transplant. Approximativement 25% des patients feront l'hépatite chronique, mais malgré ce taux élevé de récurrence, le succès à court et moyen terme du transplant chez les patients au virus C est bon. De nouvelles thérapies sans interféron (pouvant être administrées avant ou après la greffe) ont considérablement amélioré le pronostic à long terme du VHC après la greffe.

*La cirrhose hépatique au virus B* est très fréquente dans certaines aires (Asie). Post-transplant, l'infection de la greffe est la règle chez les patients qui avaient une répllication virale pré-transplant (Atg HBe+ ou DNAHBV+). L'histoire naturelle de l'hépatite B post-transplant est assez mauvaise, avec l'apparition de la cirrhose hépatique ou même du hépatocarcinome en moins de 2-3 ans. D'ici, l'obligation du traitement post-transplant chez les patients au virus B répliatif par de diverses thérapies (immunoglobulines anti-HBs à long terme ou l'association de celles-ci avec la Lamivudine ou autres analogues nucléotidiques). Cette thérapie post-transplant est très coûteuse (jusqu'à 10.000 USD pendant la première année), ce qui rend très difficile le management du transplant chez les patients au virus B. Chez les cas traités de cette manière, la survie post-transplant s'approche de celle des autres cas de transplant.

### **Le choix du moment du transplant**

Les patients proposés pour le transplant hépatique se trouvent sur une liste d'attente, qui est propre à chaque centre de transplant. Puisque le nombre des patients qui attendent le transplant hépatique est en continuelle

croissance, l'identification de ceux avec la meilleure évolution post-opératoire est très importante. Le transplant hépatique sera effectué chez les patients ayant une maladie hépatique irréversible, avant que la détérioration du patient réduise la chance de succès thérapeutique et qu'elle fasse augmenter le coût du transplant.

En 1997, la Société Américaine de Transplant et l'Association Américaine pour l'Étude du Foie ont établi les suivants *critères minimaux pour l'inclusion sur la liste d'attente pour le TH*:

- le score Child-Pugh > 7 points;
- les complications de l'hypertension portale: hémorragie digestive haute (HDS), péritonite bactérienne spontanée (PBS), encéphalopathie hépatique (EH), quel que soit le score Child-Pugh;
- La probabilité de survie estimée à 1 an < 10%.

**Les contre-indications** de l'inclusion des patients sur la liste d'attente pour le TH sont:

- la cirrhose hépatique compensée;
- le sepsis;
- les maladies cardio-pulmonaires avancées;
- les patients HIV séropositifs;
- les affections malignes extra-hépatiques;
- la consommation active d'alcool ou de drogues pendant les 6 dernières mois;
- le cholangio-carcinome – des études récentes réévaluent cette contre-indication démontrant un taux de survie de 80% dans des cas attentivement sélectionnés de cholangio-carcinome compliquant l'évolution de la cholangite sclérosante primitive, par l'application de la radio- et de la chimiothérapie préopératoire, suivie de la laparotomie exploratoire pré-transplant.

**Les situations qui imposent le transplant hépatique** chez les patients avec cirrhose sont: l'encéphalopathie hépatique irréversible, l'ascite réfractaire aux diurétiques, la péritonite bactérienne spontanée, le saignement des varices répété, non contrôlable endoscopiquement, le syndrome hépatorénal, la coagulopathie sévère, l'hypo-albuminémie et l'hyper-bilirubinémie sévère. Puisque la présence de ces signes identifie les patients à risque accru de survie réduite, l'évaluation d'urgence en vue du transplant hépatique s'impose, de même que la mise du patient sur une liste d'attente.

L'encéphalopathie hépatique réfractaire à la lactulose et au métronidazole est associée à une mortalité à une année de 15-40%.

L'ascite réfractaire aux diurétiques est grevée d'une mortalité de 50-80% à une année. Dans ces cas, le TIPS (trans jugular portosystemic shunt) peut prolonger la survie, mais la durée de vie du shunt est réduite, à cause l'occlusion fréquente, et à la fois, son coût est élevé. La péritonite bactérienne spontanée est relativement commune dans les cirrhoses avancées et est souvent récurrente. Chaque épisode est grevé d'une mortalité de jusqu'à 50%.

En général, les patients *peuvent être mis* sur une **liste d'attente pour le transplant** lorsqu'ils ont un score Child-Pugh de plus de 7 (classe B), mais ils *doivent y être mis* à un score Child-Pugh de plus de 10.

Au moment de la décision qu'un patient soit mis sur la liste d'attente pour l'OLT, on commencera une évaluation clinico-biologique, en identifiant les éventuelles contre-indications pour le transplant. L'évaluation des conditions socio-économiques où vit le patient, de même que l'évaluation des facteurs psychologiques seront pris en compte aussi. Le patient doit connaître en totalité la décision de thérapie choisie et donner son accord *conscient* sur le transplant.

Le patient proposé pour le transplant hépatique fera un examen cardiologique (EKG, échographie cardiaque, +/- coronarographie), une radiographie pulmonaire, des tests biologiques: Atg HBs, anti HCV, anticorps anti cytomégalovirus, anti HIV, PPD, éco Doppler hépatiques et des vaisseaux hépatiques, CT (ou RMN) hépatique (pour la détermination du volume hépatique et la découverte d'éventuelles hépato-carcinomes qui ont compliqué la cirrhose hépatique). Le test psychologique est aussi obligatoire, pour vérifier la conformité du patient à la thérapie permanente post-transplant.

Le temps moyen d'attente sur la liste de transplant est aux Etats-Unis et en Europe de l'Ouest de 4-8 mois.

Le patient sur la liste d'attente sera examiné chaque mois par le médecin hépatologue. Les patients sur la liste d'attente seront transplantés en ordre chronologique, mais tenant aussi compte de la sévérité de la maladie. L'évaluation finale pour le transplant sera faite pendant les heures d'avant l'OLT. Les possibilités modernes de préservation du foie permettent la conservation pendant 12-16 heures depuis la récolte. Pendant les heures pré-transplant, le récepteur sera soumis à un examen clinique et biologique détaillé, qui relève les éventuelles modifications apparues depuis la dernière évaluation.

## **L'insuffisance hépatique aiguë**

À côté de l'indication chronique de transplant (la cirrhose hépatique dans les stades finaux), l'insuffisance hépatique aiguë est une autre indication de transplant. L'insuffisance hépatique aiguë représente un état caractérisé par la dégradation rapide des paramètres hépatiques chez un patient sans historique de pathologie hépatique. Elle se traduit par encéphalopathie hépatique, ictère, saignements profonds.

Les causes principales d'insuffisance hépatique aiguë sont:

- les hépatites virales aiguës (A, B, D superposée sur B, non-A, non-B, E)
- post-médicamenteuses: paracétamole, izoniazide, tétracycline, cocaïne etc.
- l'hépatite auto-immune aiguë
- la stéatose hépatique aiguë de la grossesse
- l'intoxication aux champignons (*Amanita phalloides*)
- le syndrome Reye
- etc.

La thérapie d'une insuffisance hépatique aiguë se fait par des mesures de support. Pourtant, la mortalité dans ces cas est très grande; c'est pourquoi le transplant hépatique représente une solution thérapeutique idéale. La survie post-transplant dans ces cas peut dépasser 90%. Le seul problème est représenté par la nécessité de trouver un donneur exactement au moment nécessaire, ce qui n'est pas toujours possible.

## ***Le transplant pour la cirrhose alcoolique***

Cela représente un problème socio-économique important. Vu le grand nombre de cirrhoses hépatiques alcooliques (surtout dans des pays comme la France, par exemple), le problème moral de la « consommation » d'un foie donné pour un patient addictif (préjudiciant un patient avec cirrhose post-virale). Mais si le patient est sevré éthanologiquement depuis de plus de 6 mois et que le test psychologique prouve la solidité de l'abstinence éthanologique, le patient peut être mis sur une liste d'attente pour l'OLT.

Pendant qu'il se trouve sur la liste d'attente, le patient avec cirrhose alcoolique sera vérifié à domicile par l'assistante sociale et, de manière inopinée même, par l'alcoolurie, pour une éventuelle consommation non reconnue d'alcool. Au moment où l'on découvre que le patient a consommé de l'alcool, même occasionnellement, il sera enlevé de la liste d'attente pour l'OLT.

**Le coût du transplante hépatique** est relativement grand, mais, vu le fait qu'il sauve des vies et évite les coûts supplémentaires du traitement de cirrhoses hépatiques compliquées, c'est une opération nécessaire.

Le coût du transplante hépatique diffère d'un pays à l'autre et d'un système sanitaire à l'autre.

Le prix du transplante est composé de :

- prix de l'évaluation pré-transplante
- prix des tests des heures d'avant le transplante
- prix nécessaire pour se procurer le foie à transplanter (soutien du donneur qui se trouve en mort cérébrale, tests spéciaux pour le donneur)
- prix de l'acte opératoire de transplante hépatique
- coût de l'hospitalisation pré- et post-opératoire
- coût de la médication post-transplante (dans la phase aiguë et chronique)
- prix de l'hospitalisation et de la consultation chronique post-transplante.

En 1999 on a effectué les premiers transplants hépatiques à l'Hôpital Fundeni de Bucarest (Prof. Irinel Petrescu et son équipe). Après un début hésitant et des résultats pas très encourageants, en 2001 le taux de succès des cas de transplante hépatique a beaucoup augmenté, offrant des perspectives claires pour le transplante hépatique en Roumanie. L'existence d'un seul centre de transplante hépatique en Roumanie (à Bucarest) représente un handicap pour le programme de transplante hépatique dans notre pays. D'un autre côté, le nombre de donneurs cadavres en Roumanie est relativement réduit, c'est pourquoi le nombre de transplants au niveau national est relativement petit. L'utilisation d'une partie du foie du donneur vivant (*living related transplantation*) peut représenter une solution de la pénurie des donneurs cadavres en Roumanie.

Pour faire face au manque de donneurs on a développé de nouvelles techniques chirurgicales. Les ressources destinées à l'extension du pool de donneurs sont: l'utilisation des donneurs « marginaux » (âge > 50 ans, patients avec stéatose hépatiques, marqueurs positifs pour le virus de la hépatite B ou C); la technique du foie partagé (« split liver transplantation »); TH d'un donneur vivant; transplante d'hépatocytes.

Dans le transplante avec foie partagé, un foie d'un cadavre est partagé en deux greffes fonctionnelles, le lobe droit étant utilisé pour un récepteur adulte, et le lobe gauche (les segments 2, 3 et 4) ou le segment latéral gauche (les segments 2 et 3) pour un adulte de petite taille ou pour un enfant.

**Le xénotransplant** représente la greffe d'organes obtenus d'une espèce chez d'autres espèces. La majorité des investigateurs considèrent le cochon comme potentiel donneur pour l'homme, vu la grandeur adéquate, les possibilités pratiquement illimitées de procuration, de même que l'habileté de produire la greffe par l'ingénierie génétique. L'utilisation clinique des xénogreffes ne semble pas réalisable en ce moment, quoique la thérapie génique ait été capable de résoudre le rejet hyper-aigu.

**Le transplant d'hépatocytes** a comme but le traitement des maladies génétiques métaboliques (par exemple le syndrome Crigler-Najjar), de l'insuffisance hépatique et des complications chroniques de l'insuffisance chronique, comme l'EH. Les hépatocytes peuvent être isolées de plusieurs espèces (y compris de l'homme), ensuite cultivées ou crio-préservées. À présent, le transplant d'hépatocytes est considéré comme un pont avant l'effectuation du TH orthoptique.

### **L'identification des donneurs potentiels**

Les donneurs d'organes peuvent être les personnes qui ont le statut de mort cérébrale. Il s'agit, d'habitude, de cas avec traumatisme cérébral par des accidents routiers, des accidents vasculaires cérébraux graves. La mort cérébrale s'établit par une série de tests neurologiques complexes et par le manque d'activité électrique de manière répétée sur l'EEG. L'équipe qui établit le diagnostic de mort cérébrale est différente de l'équipe de transplant et est composée d'un neurologue (neurochirurgien), un réanimateur et éventuellement un médecin légiste.

La législation roumaine en vigueur, concernant le transplant d'organes, réglemente que le don d'organes peut être fait seulement avec l'acceptation écrite des membres de la famille les plus proches. C'est pourquoi, dans beaucoup de cas, même s'il existait un éventuel donneur organes, beaucoup de fois l'acceptation de la famille ne peut être obtenue.

Le Service de Thérapie Intensive, où se trouve un donneur potentiel, annoncera le Centre de Transplant, qui commence les démarches pour un éventuel transplant d'organes. Après l'établissement du diagnostic de mort cérébrale, on essaie d'obtenir l'accord de la famille par *le coordinateur de transplant* (qui ne fait pas partie de l'équipe chirurgicale de transplant).

L'allocation d'un éventuel organe pour le transplant se fera dans l'ordre suivant:

- premièrement le centre local
- ensuite le centre zonal
- ultérieurement au niveau national

- Ont la priorité pour le transplant:
- l'insuffisance hépatique aiguë;
  - la cirrhose hépatique avec des complications sévères qui mettent en danger la vie des patients immédiatement;
  - la cirrhose hépatique de la classe Child-Pugh C.

### **La décision de compatibilité**

Si dans le cas du transplant rénal une compatibilité HLA est nécessaire, *dans le cas du transplant hépatique est nécessaire seulement une compatibilité dans le système ABO*. Une autre nécessité est celle de la compatibilité du point de vue des dimensions du foie donné avec la taille du récepteur. Dans le cas d'un foie donné de grande taille et d'un récepteur de petite taille, on peut faire le transplant d'un seul lobe hépatique (l'ajustement chirurgical du foie transplanté).

Une variante de transplant hépatique est la « **split liver transplantation** », qui consiste dans le partage du foie en deux (split) et le transplant chez deux récepteurs (souvent le lobe droit chez un adulte et le lobe gauche chez un enfant).

Pendant le dernier temps, à cause du nombre toujours plus petit de donneurs cadavres et du nombre croissant de receveurs sur la liste d'attente, un nouveau type de transplant est apparu: la « **living related transplantation** » (le don d'habitude du lobe hépatique gauche d'un donneur vivant; il s'agit d'habitude du don d'un parent au propre enfant ou entre autres parents). La technique est répandue au Japon, où des préceptes religieux empêchent le transplant d'un cadavre, mais elle s'étend aussi en Europe et aux États-Unis.

### **La technique proprement dite du transplant**

Au moment de l'apparition d'un éventuel donneur, qui se trouve en état de mort cérébrale, après avoir obtenu l'acceptation de la famille pour le don, l'équipe de prélèvement se déplace à l'endroit où se trouve le donneur et, en conditions de stricte stérilité chirurgicale, prélève les organes dont on a décidé (pour lesquels on a obtenu l'accord de la famille). Le foie prélevé se conserve en le couvrant de glace et à l'aide de solutions qui conservent (solution Wisconsin). À l'aide de boîte frigorifiques habituelle, on le transporte à l'endroit où s'effectuera le transplant. Entre temps, l'équipe de transplant a convoqué le receveur et on fait une dernière évaluation de celui-ci.

Quel est le rôle de la **Banque d'organes** et comment est-elle organisée? C'est une structure administrative qui s'occupe de la

découverte des éventuels donneurs (en général, les services de Thérapie Intensive), de l'obtention de l'accord de la famille et ensuite du transplant de l'organe à donner. Dans la Banque d'organes il n'y a pas d'organes effectifs, le temps de conservation du foie, du cœur ou des reins étant de l'ordre des heures.

Le foie peut être conservé avec de solutions à conserver (solution Wisconsin, Euro-Collins) et de la glace jusqu'à 12-16 heures. Mais il est idéal de le transplanter le plus rapidement au lieu de transplant, pour que la dégradation variable du foie donné ne se produise pas.

L'équipe de transplant explantera le foie du receveur, existant une phase a-hépatique de quelques minutes, lorsqu'on utilise une pompe véno-veineuse de circulation extracorporelle. Après la préparation (l'éventuel ajustement en dimensions) du foie donné, celui-ci sera mis à la place de l'ancien foie malade (OLT). Nous rappelons que, dans le transplant hépatique, la seule compatibilité nécessaire entre le donneur et le receveur est celle dans le système ABO, ce qui rend relativement facile le choix de la compatibilité.

Chirurgicalement, on refait les anastomoses vasculaires de la veine cave inférieure, de la veine porte et de l'artère hépatique (la dernière est la plus importante, parce qu'une anastomose non réussie mènera à l'ischémie et à la perte du foie donné); on refait aussi l'anastomose biliaire (termino-terminale ou anastomose cholédoco-jéjunale).

La durée d'une intervention chirurgicale de transplant hépatique est de 3-7 heures, dépendant de la situation anatomique locale du receveur, mais aussi de l'expérience de l'équipe chirurgicale.

Après l'intervention, le patient transplanté arrive dans l'ATI, où il faut respecter des conditions d'antisepsie rigoureuses, pour éviter les infections intra-hospitalières chez un patient qui sera immunodéprimé par la thérapie post-transplant. Les problèmes principaux qui peuvent apparaître post-transplant sont *le rejet aigu et chronique et les infections* (chez un patient immunodéprimé).

### **La médication post-transplant**

L'administration de la médication post-transplant a comme but l'évitement du rejet aigu ou chronique du foie transplanté. En général, la médication standard est formé de:

- Prednisolone;
- Cyclosporine, Tacrolimus (ou plus récemment Sirolimus);
- Micophénolate mofétil.

Le Prednisolone s'administre déjà au temps de l'anesthésie, ensuite les doses diminueront progressivement, de 300 mg à 20 mg pendant les deux premières semaines. La transition de l'immunosuppression d'induction à celle d'entretien commence immédiatement après le TH et dure plusieurs mois.

La cyclosporine s'administre déjà intra-opératoirement, ensuite on continue avec l'administration i. v., pour que, après 3 jours, on passe à l'administration orale (Néoral). La dose administrée sera ajustée sur la base du niveau sérique (la détermination de la cyclosporinémie). L'azatioprine sera administré oralement depuis le troisième jour en dose de 1-1,5 mg/kg corps/jour.

*L'administration chronique* de cette médication se fera après l'externement du patient, consistant en général dans l'administration de Prednisolone (20 mg/jour au début, pour que, après quelques mois, on diminue progressivement, jusqu'à 5-10 mg/jour), Cyclosporine (dans la dose qui donne une cyclosporinémie de 100-250 ng/ml) et l'azatioprine (Imuran) 1-1,5 mg/kg corps/jour (renonçant à l'azatioprine environ après neuf mois depuis le post-transplant).

### **Le rejet post-transplant** peut être **aigu** ou **chronique**.

Les signes cliniques du **rejet aigu** sont: l'asthénie, la fièvre, des douleurs dans l'hypocondre droit, l'ictère, et ceux biologiques: la croissance des transaminases, éventuellement l'apparition de la cholestase. La confirmation se fait par biopsie hépatique. La thérapie du rejet aigu se fait avec de grandes doses de prednisolone i.v. (500 mg/jour), et dans le cas du manque de réponse, avec OKT3, avec des globulines antithymocytes (ATGAM) ou avec du micophénolate mofétil.

Des études ont montré que le traitement post-transplant des patients avec du Tacrolimus à la place de la Cyclosporine réduit le nombre des cas de rejet.

**Le rejet chronique** apparaît de manière beaucoup plus insidieuse et se manifeste d'habitude à plus de 6 mois après le transplant. Les causes peuvent être un dosage inadéquat de la médication immunosuppressive, l'ischémie hépatique par la thrombose partielle de l'artère hépatique, l'infection au virus cytomégalique. La confirmation du diagnostic se fait par biopsie hépatique.

Le patient doit être toujours informé avant le transplant sur le fait qu'il devra prendre toute la vie une médication immunosuppressive.

Bien qu'on puisse enlever l'azatioprine après environ 9 mois et, dans certains cas à évolution favorable le Predinsolone aussi, l'administration

de la cyclosporine (ou du Tacrolimus) doit pourtant être continuée pendant toute la vie.

**Les infections post-transplant** représentent un autre problème sérieux, puisqu'elles peuvent compromettre tout l'effort de l'équipe de transplant. S'agissant d'un patient fortement immunosuppresseur des infections bactériennes ou virales peuvent apparaître.

Pour les *infections bactériennes* post-transplant, on prendra des mesures sévères d'hygiène, et en cas d'apparition elles seront traitées avec des doses adéquates d'antibiotiques (de préférence après l'antibiogramme).

En absence d'une prophylaxie antivirale, peut apparaître la réactivation de *l'infection herpétique* (orale ou génitale) dans les premières semaines post-transplant, qui se traite avec de l'Aciclovir oral, de *l'infection au Cytomégalo-virus* (d'habitude, on fait la prophylaxie post-transplant) ou de *l'infection au virus varicello-zostérien*.

*Les infections fongiques* peuvent apparaître elles aussi chez les patients immunodéprimés et sont assez difficiles à traiter avec l'Amphotéricine B.

Chez les patients transplantés pour une hépatopathie virale B (en spécial les formes répliquantes HBe+ ou DNA-HBV+), dans l'absence d'une prophylaxie adéquate, l'infection du foie greffé est la règle. L'évitement de cette infection se fait par l'administration d'immunoglobulines anti HBs (HBIG), à partir de la phase a-hépatique du transplant et continuant ensuite à la longue. Pendant le dernier temps, on essaie la combinaison de ces immunoglobulines avec un agent antiviral (la lamivudine), qui est moins cher et plus accessible et qui continuera ensuite la thérapie à lui seul après le premier mois post-transplant.

Après le transplant, les vaccins aux virus vivants (même atténués) seront contre-indiqués. Les autres vaccins peuvent être administrés. Le vaccin antigrippal annuel est recommandé aux patients transplantés.

**D'autres complications possibles** qui peuvent apparaître chez les patients transplantés sont:

- les complications vasculaires
- les complications biliaires

*Les complications vasculaires* sont représentées par l'ischémie hépatique, en cas d'anastomose vasculaire (hépatico-hépatique) inadéquate, ou en cas de thrombose de l'artère hépatique. Ces

complications vasculaires non corrigées rapidement (angioplastie ou chirurgie) mèneront à la perte de la greffe, nécessitant la retransplantation.

**Les complications biliaires** sont représentées par la sténose de l'anastomose biliaire termino-terminale et nécessitent une solution endoscopique (la dilatation de la sténose par l'ERCP) ou chirurgicale. Le taux de complications biliaires après le transplant peut aller de 5 à 30%; cela dépend de l'expérience de l'équipe chirurgicale et de l'anatomie locale au moment du transplant.

En conclusion, nous rappelons que la survie après le transplant hépatique, dans des centres avec de l'expérience, est d'environ 90% à un an et de 80-85% à cinq ans, avec une bonne qualité de la vie et avec des coûts acceptables (si l'on pense à l'économie que l'on fait, en évitant de traiter les multiples complications graves de la cirrhose avancée).

L'éducation médicale et civique qui a comme but la croissance du nombre de donneurs, l'apparition de nouvelles techniques de transplant (living related transplantation) permettront de sauver un nombre toujours plus grand de patients avec cirrhose, qui se trouvent dans la phase terminale de la maladie.

## BIBLIOGRAPHIE SELECTIVE

1. Ghid Practic de Gastroenterologie si Hepatologie sub coordonarea Prof Sporea I-. Editura Mirton Timisoara 2010
2. Takata Yamada. Textbook of Gastroenterology 5th ed.2009 Print ISBN: 9781405169110 DOI: 10.1002/9781444303254
3. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease-May 17, 2010 | ISBN-10: 1416061894 | ISBN-13: 978-1416061892 | Edition: 9
4. Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review June 23, 2011 | ISBN-10: 0199827613 | ISBN-13: 978-0199827619 | Edition: 4
5. CURRENT Diagnosis & Treatment Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy, Second Edition September 20, 2011 ISBN-10: 0071768483 | ISBN-13: 978-0071768481
6. Harrison's Gastroenterology and Hepatology Anthony Fauci, Dan Longo ISBN: 9780071663335; Anul: 2010;
7. *Tratat de Gastroenterologie*, Mircea Grigorescu. Editură: Editura Medicală Națională. [București]. Anul Ediției: 2001