UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

COURS DE
GASTRO-ENTÉROLOGIE ET D'HÉPATOLOGIE

seconde édition, révisé et ajouté

Roxana Șirli
Alina Popescu
Adrian Goldiș
Mirela Dănilă
Ioan Sporea

MANUALE

Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2025

Auteurs:

Prof. Dr. Roxana Șirli

Prof. Dr. Alina Popescu

Prof. Dr. Adrian Goldiș

Prof. Dr. Mirela Dănilă

Prof. Dr. Ioan Sporea

En collaboration avec:

Professeur associé Dr. Iulia Rațiu

Assist. Univ. Dr. Felix Bende

Assist. Univ. Dr. Renata Bende

Assist. Univ. Dr. Alexandra Deleanu

Assist. Univ. Dr. Ana-Maria Ghiuchici

Assist. Univ. Dr. Ruxandra Mare

Assist. Univ. Dr. Bogdan Miuțescu

Assist. Univ. Dr. Tudor Moga

Assist. Univ. Dr. Camelia Nica

Assist. Univ. Dr. Alexandru Popa

Maison d'édition „Victor Babeş"

Piaţa Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timişoara

Tel./Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

www.umft.ro/ro/organizare-evb/

Directeur général: Prof. univ. dr. Sorin Ursoniu

Collection: MANUELS

Coordinateurs de la collecion: Prof. univ. dr. Codruţa Şoica

Prof. univ. dr. Daniel Lighezan

Référent scientifique: Prof. univ. dr. Bogdan Timar

© 2025

Tous les droits de cette édition sont réservés. La reproduction partielle ou intégrale du texte, sur tout type de support, sans le consentement écrit des auteurs, est interdite et elle sera punie conformément aux lois en vigueur.

.

ISBN 978-606-786-495-3

SOMMAIRE

1. LE REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN 5
2. LES TROUBLES MOTEURS DE L'ŒSOPHAGE 18
3. LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE 23
4. LES GASTRITES 28
5. L'ULCÈRE PEPTIQUE GASTRO-DUODENAL 42
6. LA DYSPEPSIE FONCTIONNELLE 53
7. LE CANCER GASTRIQUE 58
8. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI) 68
9. LE CANCER COLORECTAL 89
10. SYNDROME DU CÔLON IRRITABLE (SCI) 100
11. LES HÉMORRAGIES DIGESTIVES SUPÉRIEURES ET INFÉRIEURES 109
12. LA MALADIE CŒLIAQUE 123
13. LES CARENCES EN DISACHARIDASES (CARENCE EN LACTASE) 130
14. LE SYNDROME DE MALABSORPTION 136
15. LA PANCRÉATITE AIGUË 145
16. LA PANCRÉATITE CHRONIQUE 155
17. LA LITHIASE BILIAIRE 163
18. LES HÉPATITES CHRONIQUES VIRALES 172
19. L'HÉPATITE AUTO-IMMUNE 204
20. LA MALADIE STÉATOSIQUE DU FOIE ASSOCIÉ À UN DYSFONCTIONNEMENT MÉTABOLIQUE (MASLD) 211
21. LE FOIE ALCOOLIQUE 220
22. LES MALADIES HÉPATIQUES CHOLÉSTATIQUES PAR MÉCANISME AUTO-IMMUN 230
23. LES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES DU FOIE 245
24. LA CIRRHOSE DU FOIE 255
25. LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE 289
26. L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE EN GASTRO-ENTÉROLOGIE, EN HÉPATOLOGIE ET EN ÉCHOGRAPHIE 295

Bibliographie sélective 298

1. LE REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

Définitions

La maladie du reflux gastro-œsophagien (MRGO) est une affection due au reflux du contenu gastrique dans l'œsophage et comprend toutes les manifestations cliniques déterminées par celui-ci, avec ou sans l'apparition de lésions endoscopiques œsophagiennes.

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est un phénomène physiologique qui consiste en le passage d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage, déterminé par la relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO). Lorsque les mécanismes anti-reflux sont dépassées, le contenu du reflux peut atteindre l'oropharynx et les voies respiratoires.

L'œsophagite par reflux (MRGO érosif) comprend des lésions inflammatoires de la muqueuse œsophagienne causées par le RGO, visibles par endoscopie, et en sont une complication.

D'autres termes doivent être pris en compte:

- *Maladie de reflux endoscopique négatif (MRGO non érosif*), pour les cas qui répondent à la définition clinique du MRGO, mais qui ne présentent pas de modifications de la muqueuse œsophagienne à l'examen endoscopique.

- *MRGO avec symptômes extra-œsophagiens*, dans la sphère ORL ou respiratoire.

Deux entités nouvellement définies incluses dans la pathologie fonctionnelle de l'œsophage sont: *l'œsophage hypersensible à l'acide* – comprend les symptômes du MRGO réfractaires aux IPP, sans œsophagite, survenant pendant l'exposition normale à l'acide, avec une liaison entre les épisodes de pyrosis (les brûlures d'estomac) et l'exposition normale à l'acide, et *le pyrosis fonctionnel* – symptômes du MRGO réfractaires aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), sans œsophagite, sans exposition anormale à l'acide, sans liaison entre les épisodes normaux de reflux acide et le pyrosis. Plus de 90 % des cas de patients souffrant de pyrosis qui ne répondent pas au traitement par IPP sont causés par les deux nouvelles entités.

Épidémiologie

La MRGO est une entité fréquente dans la pratique clinique, avec une incidence croissante, il s'agit de la pathologie gastro-entérologique la plus courante dans les pays développés, avec une prévalence variant entre 10 et 20 %.

Étiologie et pathogenèse

La MRGO est directement causé par le reflux du contenu gastrique (acide, pepsine, bile et contenu duodénal) dans l'œsophage, lorsque les mécanismes anti-reflux sont surmontés. Les causes les plus fréquentes sont: la présence d'une hernie hiatale par glissement, une augmentation de la pression intra-abdominale (grossesse, obésité, ascite, tumeurs abdominales, corsets trop serrés). Autres causes: post-opératoire (vagotomie, gastrectomie), affections systémiques telles que la sclérodermie et le diabète.

La MRGO est plus fréquent après l'âge de 50 ans et peut être accentué ou induit par des facteurs médicamenteux (anticholinergiques, aminophylline, nitrites, benzodiazépines, inhibiteurs calciques), des facteurs alimentaires (chocolat, graisses, oignons, agrumes, jus de tomate, produits mentholés), le café (par le biais de dérivés de xanthine), le tabagisme, l'alcool.

La MRGO a une pathogenèse multifactorielle:

I. L'incompétence des mécanismes de barrière anti-reflux.

1. Tonus du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO). Dans des conditions normales, la pression dans le SIO est de 20 à 25 mmHg, qui ne se détend qu'au moment de la déglutition. Le RGO survient lorsque l'une des situations suivantes se produit:

a) la relaxation transitoire du SIO (RTSIO) qui n'est pas déclenchée par la déglutition, en association à l'inhibition de la contraction du diaphragme crural, étant la cause majeure du RGO

b) réponse adaptative anormale du SIO à l'augmentation de la pression intra-abdominale (pression intragastrique supérieure à celle du SIO);

c) SIO hypotensif: une pression basale moyenne du SIO inférieure à 10 mmHg.

2. Absence ou raccourcissement du segment intra-abdominal de l'œsophage – qui, dans des conditions physiologiques, fonctionne comme une valve

3. Élargissement de l'angle His. Cet angle entre l'œsophage et l'estomac est généralement très aigu, agissant comme une valve à l'entrée de l'estomac. Chez les personnes obèses, il s'élargit et perd son rôle physiologique.

4. *Les plis de la muqueuse gastrique* au niveau de la jonction eso-gastrique forment un „frein" ayant un rôle dans la prévention de la MRGO, et l'atrophie gastrique favorise l'apparition de la MRGO.

II. Altération de la clairance œsophagienne. La clairance œsophagienne est obtenue grâce à l'activité motrice de l'œsophage (ondes péristaltiques), à la force gravitationnelle et à la déglutition de la salive (qui neutralise l'acide). Dans la position couchée, la clairance œsophagienne est prolongée, le temps de contact de la muqueuse œsophagienne avec l'acide de reflux est plus long, le pyrosis et les régurgitations acides sont plus sévères et les patients ressentent le besoin d'adopter la position assise.

III. Évacuation gastrique retardée – à la suite d'un trouble de la motilité gastro-duodénale (par exemple, gastroparésie diabétique)

IV. Le contenu du reflux influence l'apparition et l'intensité des symptômes. L'agressivité du reflux dans l'œsophage est principalement liée à la présence et à la concentration de HCl. Les sels biliaires jouent également un rôle important, ayant un effet détergent sur le mucus œsophagien, qui protège la muqueuse œsophagienne du reflux acide.

V. Diminution de la capacité de défense de la muqueuse œsophagienne en raison de la diminution de la sécrétion de mucus et de bicarbonate par les cellules épithéliales, ainsi que d'une libération insuffisante de prostaglandines.

VI. La présence de la poche acide conduit paradoxalement à une survenue plus fréquente de symptômes de reflux en période postprandiale, même si le pH intragastrique diminue pendant cette période en raison de la neutralisation de l'acide par l'alimentation. La poche d'acide est située au niveau du fornix, sous le cœur, étant la zone où l'acide gastrique s'accumule et n'est pas neutralisé par la nourriture (l'acide flotte au-dessus du bol alimentaire), ce qui rend le pH de cette zone inférieur à celui du reste de l'estomac.

Tableau clinique

Il se caractérise par des symptômes typiques, des symptômes atypiques, des symptômes dus à des complications et des symptômes d'alarme.

Les symptômes typiques sont ***la régurgitation acide et le pyrosis****.* Ceux-ci ne peuvent être qu'occasionnels, mais dans les formes graves, ils peuvent être quasi permanents. Le pyrosis est défini comme la sensation de brûlure rétrosternale qui monte jusqu'au cou, étant présente chez plus de 75 % des patients atteints de la MRGO. Il est accentué par des manœuvres qui augmentent la pression intra-abdominale (se pencher en avant, soulever des poids, s'allonger immédiatement après avoir mangé), et parfois est accompagnées de régurgitations acides. La régurgitation est le retour sans effort du contenu gastrique/ œsophagien dans la bouche et est ressentie par la personne qui en souffre comme un goût aigre (acide) ou amer (alcalin).

Les éructations, la sialorrhée, l'hypersalivation sont d'autres symptômes qui surviennent à une fréquence variable. *L'odynophagie et la dysphagie sont des symptômes d'alarme*, suggérant la présence d'une complication, le plus souvent une sténose peptique, mais elles peuvent également être dues à des troubles moteurs œsophagiens parfois présents dans la MRGO.

Des symptômes atypiques apparaissent chez environ 1/3 des patients atteints de la MRGO et parmi eux figurent:

- Symptômes digestifs atypiques: nausées, vomissements, digestion difficile, satiété précoce, douleurs épigastriques, ballonnements
- Symptômes respiratoires et ORL atypiques: asthme, respiration sifflante, toux chronique, fibrose, abcès pulmonaire, bouche brûlante, gingivite, érosions dentaires, dysphonie, sensation de corps étranger dans la gorge, pharyngite, laryngite, laryngospasme, ulcère et polype laryngé, dysfonctionnement cricopharyngéan, sténose sous-glottique, sinusite, rhinite, otite moyenne
- Atypiques générales: douleurs rétrosternales, troubles du sommeil.

On estime qu'environ 80 % des asthmatiques et plus de la moitié des patients souffrant de douleurs précordiales présentent des preuves claires pour le diagnostic de la MRGO.

Symptômes dus à des complications: douleur rétrosternale, dysphagie, hémorragie digestive, toux et hémoptysie (pneumopathie par aspiration).

Symptômes d'alarme – perte de poids, dysphagie, odynophagie, saignement digestif, vomissements/douleurs persistantes, anémie, masses adénopathiques, dysphonie. Ils indiquent une complication de la MRGO ou d'une autre maladie grave nécessitant des explorations endoscopiques et radiologiques urgentes.

Explorations paracliniques

Les investigations paracliniques ne sont généralement pas nécessaires pour le diagnostic de la MRGO. Chez les patients jeunes, de moins de 45 ans, présentant des symptômes typiques, le tableau clinique est suffisant pour commencer le traitement. Cependant, la présence de symptômes atypiques et surtout de symptômes d'alarme nécessite des investigations paracliniques.

Les investigations utilisées pour évaluer le reflux gastro-œsophagien sont les suivantes:

- *L'examen radiologique baryté* - a une faible valeur diagnostique. Il peut mettre en évidence l'existence d'une hernie hiatale, d'un trouble moteur de l'œsophage, d'une complication du reflux (sténose) ou d'une stase gastrique.

- *Ph-métrie œsophagienne* – mesurement du pH œsophagien sur une période de 24 heures (généralement en ambulatoire), considérée jusqu'à récemment comme la méthode de référence pour le diagnostic de la MRGO. Les indications sont limitées et est utilisé surtout chez les patients symptomatiques, non répondeurs au traitement par IPP, pour la corrélation entre les symptômes cliniques et le pH œsophagien ou entre les symptômes atypiques (douleurs présternales, crises d'asthme) avec la présence de reflux acides. Un épisode de reflux est défini par l'abaissement du pH œsophagien en dessous de 4 (normalement, le pH œsophagien est supérieur ou égal à 6). Une nouvelle méthode d'évaluation du pH œsophagien est la capsule BRAVO, fixée à la paroi de l'œsophage par endoscopie, qui envoie des informations sur le pH à un récepteur externe porté par le patient.

- *La manométrie œsophagienne* n'a aucun rôle dans le diagnostic de routine de la MRGO, mais elle peut être utilisée pour la mesure de la pression au niveau du SIO et pour le diagnostic différentiel des troubles moteurs œsophagiens.

- *L'endoscopie digestive haute* (EDH) est recommandée principalement pour les patients présentant des symptômes d'alarme. L'œsophagite est présente chez 30 à 50 % des patients atteints de la MRGO examinés par endoscopie. L'endoscopie peut révéler ou exclure d'éventuelles lésions œsophagiennes (œsophagite, sténose), d'éventuelles lésions gastro-duodénales associées voire symptomatiques, ainsi que la présence d'une hernie hiatale. L'EDH permet ou met également en évidence des lésions qui peuvent et doivent être biopsiées (par exemple, un épithélium de Barrett).

Les plus fréquentes sont les lésions d'***œsophagite par reflux (ER) -*** les érosions au niveau de l'œsophage distal (Fig.1.1), causées par le RGO. En fonction de la gravité des lésions endoscopiques, le ER est classé selon ***les critères de Los Angeles*** (Tableau 1.I):

Tableau 1.I. Classification de Los Angeles de l'œsophagite par reflux

ER Grade	Description
A	Une ou plusieurs zones de perte de substance (érosions) inférieures à 5 mm, limitées aux plis de la muqueuse.
B	Au moins une perte de substance (érosion) de plus de 5 mm, limitée aux plis de la muqueuse, sans continuité entre les extrémités des plis adjacents.
C	Au moins une perte importante de substance (érosion) entre les plis muqueux adjacents mais non circonférentiels (≤ 75 % de la circonférence).
D	Perte de substance (érosion) affectant plus de 75 % de la circonférence de l'œsophage.

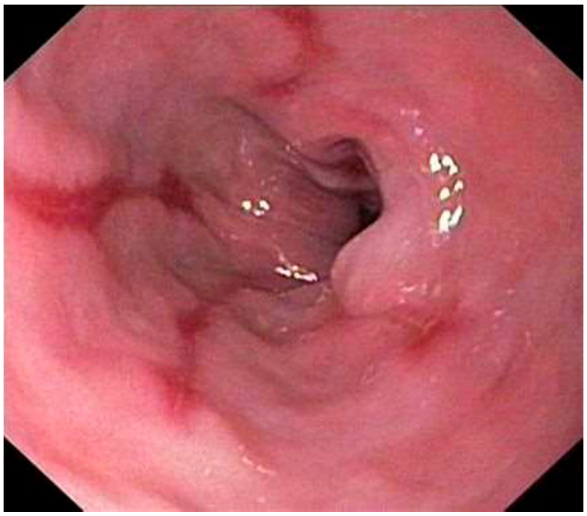


Fig. 1.1. Œsophagite par reflux de grade B, évaluation EDH.

La hernie hiatale est l'affection dans laquelle la partie supérieure de l'estomac passe de la cavité abdominale à la cavité thoracique en raison de l'élargissement du hiatus diaphragmatique, l'ouverture naturelle par laquelle l'œsophage passe dans l'abdomen. La hernie hiatale peut être glissante, dans laquelle la jonction exo-gastrique et une partie de l'estomac glissent dans la cavité thoracique, ou par roulement, dans laquelle le fornix gastrique fait saillie dans la cavité thoracique parallèlement à l'œsophage, ou mixte, une combinaison des deux, avec un risque plus élevé de complications (Fig. 1.2). Selon la classification endoscopique, le sphincter inférieur de l'œsophage se présente comme suit: Grade I: situation normale - le pli de la muqueuse est serré autour du tube endoscopique. Grade II: le pli de la muqueuse est moins proéminent, présentant un petit espace entre l'endoscope et la muqueuse. Grade III: il y a un espace évident entre le pli affaibli de la muqueuse et l'endoscope, présentant une petite hernie hiatale et un hiatus élargi. Grade IV: migration de la jonction œsogastrique dans le médiastin, avec une hernie hiatale importante par hiatus élargi.

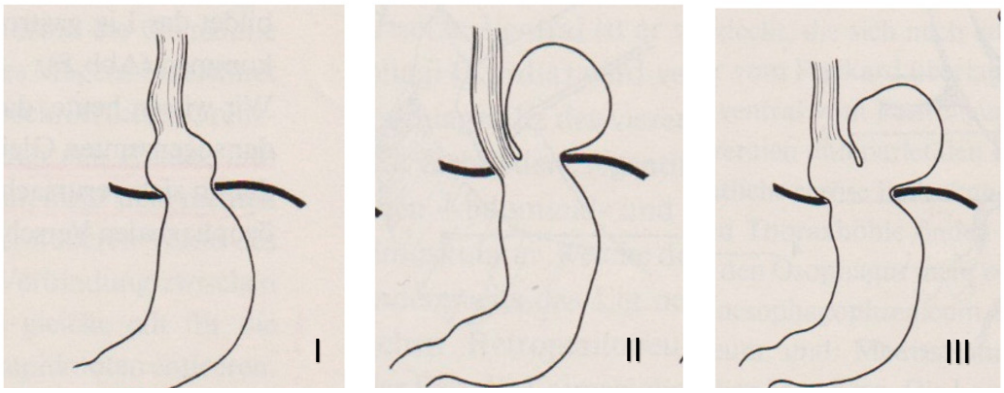


Fig. 1.2. Classification de la hernie hiatale. I – en glissant. II- par roulement ou para-œsophagiene et III- mixte. *Source: https://doi.org/10.3390/life14091145. Libre accès*

Diagnostic positif

Chez les patients de moins de 45 ans qui présentent pyrosis fréquent (plus de deux fois par semaine), sans symptômes atypiques ou alarmants, le diagnostic positif de la MRGO est facilement établi sur la base des symptômes cliniques sans autre exploration. L'évaluation initiale doit inclure la présence, la gravité et la fréquence du pyrosis, des régurgitations, ainsi que d'autres symptômes typiques ou atypiques et, surtout, des signes d'alarme nécessitant un examen plus approfondi. D'éventuels facteurs déclenchants doivent également être recherchés: régime alimentaire, activité physique, changements de positions, pathologies diverses; mais aussi des facteurs qui conduisent à l'amélioration des symptômes: antiacides, aliments alcalins.

Le diagnostic positif est étayé par la réalisation des investigations paracliniques mentionnées ci-dessus: endoscopie digestive haute et ph-métrie, dans cas sélectionnés.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel inclut de nombreux troubles digestifs et extradigestifs: achalasie du cardia, cancer de l'œsophage (exclu endoscopiquement et radiologiquement), spasme diffus de l'œsophage (aspect radiologique et manométrique typique), ulcère gastroduodénal, pyrosis fonctionnel, angine de poitrine (différenciée par les caractéristiques de la douleur, modifications électrocardiographiques et celles mises en évidence par la coronarographie).

A. Avec les maladies digestives:

- *œsophagite d'autres étiologies* - le diagnostic est établi cliniquement et endoscopiquement. Par exemple, dans l'œsophagite post-caustique, l'apparition est soudaine après l'ingestion d'une substance corrosive, l'aspect endoscopique étant des érosions et ulcérations étendues (l'endoscopie ne peut être effectuée que dans un maximum de 24 heures après l'ingestion, sinon il y a un risque de perforation),

- *diverticule œsophagien* – la dysphagie est le symptôme dominant, le diagnostic est posé par endoscopie

- *ulcère de l'œsophage* – dysphagie, odynophagie ainsi qu'une anémie peuvent être présentes, le diagnostic est posé par endoscopie

- *cancer de l'œsophage* - la dysphagie est le symptôme dominant, suivi d'une perte de poids, le diagnostic est posé par endoscopie et/ou radiologie

- *Achalasie* - Le symptôme clinique dominant est la dysphagie paradoxale (initialement pour les liquides), l'aspect radiologique étant typique. Comme méthodes de diagnostic supplémentaires: manométrie œsophagienne, endoscopie digestive haute

- *spasme diffus de l'œsophage* - la dysphagie, l'odynophagie sont les symptômes cliniques dominants, diagnostiqués par manométrie œsophagienne et examen radiologique

- *pyrosis fonctionnel, hypersensibilité à l'acide* – tableau clinique similaire au RGO, mais non amélioré par l'IPP, le diagnostic positif est posé par pH-métrie œsophagienne.

- *ulcère gastrique ou duodénal* - a comme symptôme typique une douleur épigastrique; la présence du pyrosis indiquant le reflux acide concomitant. Le diagnostic positif est posé par endoscopie.

B. Avec les maladies extra-digestives:

- *la douleur rétrosternale ou thoracique* sera différenciée de la douleur cardiaque (ECG ou test d'effort sont nécessaires; en cas de doute, une coronarographie est utile);

- *les crises d'asthme* peuvent parfois être déclenchées par un reflux acide, de sorte qu'il peut être utile de corréler les crises d'asthme avec le pH-métrie pour le traitement;

Évolution. Complications. Pronostic

L'évolution de la MRGO est généralement bonne, mais les symptômes réapparaissent souvent et la plupart des patients nécessitent un traitement d'entretien pendant un certain temps.

Les complications qui surviennent dans le reflux sont:

- *Oésophagite par reflux* (peptique), à des degrés divers, allant jusqu'à l'ulcère œsophagien

- *Sténose de l'œsophage* - le symptôme dominant est la dysphagie progressive, et le diagnostic est établi radiologiquement et endoscopiquement. Il survient généralement chez les patients ayant des antécédents de longue date de RGO.

- *L'épithélium de Barrett* est une métaplasie épithéliale cylindrique de la muqueuse de Malpighi normale, à la suite de la guérison des lésions déterminées par une exposition prolongée à l'acide, et représente une affection précancéreuse pour le cancer de l'œsophage. Endoscopiquement, la muqueuse de Barrett métaplasique apparaît rouge, contrairement à la muqueuse œsophagienne rose.

- *Adénocarcinome de l'œsophage*

- *Hémorragie digestive haute* – se produit généralement comme une complication de l'ER sévère, elle peut être extériorisée par l'hématémèse et/ou le méléna, parfois seule une anémie ferriprive est présente.

Le pronostic demeure bon dans l'ensemble, la mortalité liée directement à la MRGO étant très faible.

Traitement de la MRGO

1. Traitement hygiéno-diététique

La plupart des cas répondent bien aux changements de mode de vie. Cependant, ces changements sont parfois difficiles à maintenir sur le long terme, d'où l'échec des traitements hygiéno-diététiques.

- *Diète.* Des petits repas répétés sont recommandés, à l'exclusion des aliments qui déclenchent les symptômes: alcool, graisses, café, chocolat, agrumes, menthe, boissons gazeuses, jus de tomate, épices; perte de poids en cas de surpoids.

- *Interdiction de fumer* (la nicotine provoque une diminution du tonus du SIO).

- *Recommandations posturales* - pendant le sommeil ou le repos, la tête du patient doit être élevée à 15° ou 15-20 cm au-dessus de la ligne horizontale. Évitement du décubitus moins de 2 heures après le repas.

- *Éviter les médicaments qui abaissent la pression SIO*: nitrites, anticholinergiques, euphylline, progestérone, antagonistes alpha-adrénergiques, agonistes bêta-adrénergiques, inhibiteurs calciques, etc.

2. Traitement médicamenteux.

- *Les médicaments antiacides* ont pour rôle de neutraliser l'acide chlorhydrique (HCl), d'inactiver la pepsine et d'avoir un effet chélateur sur les sels biliaires. Ils soulagent rapidement les symptômes de la MRGO et sont utilisés dans les formes bénignes de la maladie. L'effet des antiacides est de courte durée (environ 30 minutes) et disparaît dès l'instant où ils sont évacués de l'estomac; Par conséquent, ils sont administrés 4 à 6 fois par jour, 1 à 2 heures postprandial. Les médicaments à effet neutralisant direct comprennent les préparations contenant des sels de magnésium et d'aluminium (Maalox, Novalox, Rennie, Dicarbocalm). Il convient de noter que ceux à base d'aluminium peuvent provoquer de la constipation et ceux contenant du magnésium peuvent provoquer des diarrhées.

- *Les préparations à base d'alginate* (Gaviscon) sont de plus en plus utilisées, sans ordonnance requise (OTC). L'alginate forme un gel ou „bouchon mousse” dans la poche acide, empêchant ainsi le reflux. L'administration se fait 3 fois par jour.

- *Médicaments antisécrétoires* – avec pour rôle de diminuer la sécrétion d'acide au niveau gastrique.

  - *Inhibiteurs (bloquants) de la pompe à protons (IPP).* Ils sont la classe d'antisécréteurs la plus puissante. Cette classe comprend l'oméprazole - le premier représentant de la classe, la dose recommandée en ER étant de 20 à 40 mg/jour), le pantoprazole (20 à 40 mg/jour), le lanzoprazole (30 mg/jour), le rabéprazole (10 à 20 mg/jour), l'ésoméprazole (20 à 40 mg/jour). En cas d'œsophagite par reflux, la durée du traitement est de 4 à 8 semaines (selon la gravité endoscopique de l'œsophagite). Dans la MRGO sans œsophagite (ou sans endoscopie digestive haute), en cas de reflux acide intermittent, des IPP peuvent être administrés au besoin, y compris à titre de test thérapeutique.

• *Inhibiteurs des récepteurs H2 de l'histamine.* Leur effet antisécrétoire est obtenu par le blocage compétitif des récepteurs H2 qui entraînent une diminution de la concentration d'AMP cyclique intracellulaire et une réduction de la sécrétion d'acide gastrique. Exemples: cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine et roxatidine. Le taux de guérison après l'administration d'antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine est corrélé à la gravité de l'œsophagite, allant de 70 à 80 % pour les grades A et B et seulement 50 % pour les grades C et D. L'échec dans les formes sévères de la MRGO est lié à l'incapacité de ces préparations à maintenir pendant une longue période un pH supérieur à 4 du contenu gastrique reflué dans l'œsophage.

- *Prokinétiques* – ont pour rôle de favoriser l'évacuation gastrique et d'augmenter le tonus SIO.

• le métoclopramide classique, administré 1 cp (10 mg) 30 minutes avant un repas. L'effet est d'augmenter le tonus du SIO; Il augmente également la clairance œsophagienne et la vitesse de vidange gastrique. Attention toutefois aux effets secondaires extrapyramidaux.

• Le dompéridone (Motilium) a un effet sur le SIO et la cinétique gastrique. Il ne donne pas de phénomènes extrapyramidaux. Ce prokinetique est préféré au métoclopramid, ayant peu d'effets indésirables. A prendre 10 mg 30 minutes avant les repas.

Stratégie thérapeutique médicamenteuse:

1. Chez les patients présentant des symptômes rares (1 à 2 fois par semaine), il est recommandé de modifier leur mode de vie et de prendre des antiacides et/ou des prokinétiques au besoin.

2. Les patients présentant des symptômes de reflux moyens, sans examen endoscopique ou avec une œsophagite de grade A ou B, bénéficient (en plus de la modification du mode de vie, des antiacides et/ou des prokinétiques) soit des inhibiteurs de l'histamine H2, soit des IPP à dose standard.

3. Chez les patients présentant des symptômes de reflux sévère et d'œsophagite de grade C ou D, un traitement par IPP à dose standard est recommandé dès le début, et si la réponse est défavorable, la dose est doublée pendant une période de 8 semaines.

Une stratégie „step-down” est préférée, dans laquelle les IPP sont utilisés à une dose standard dès le début, pendant 6 à 8 semaines, afin d'obtenir un contrôle rapide des symptômes cliniques et une guérison de l'œsophagite, avec une réduction ultérieure de la dose, un traitement intermittent, si nécessaire, ou le passage à d'autres médicaments (bloqueurs de l'histamine H2) si la réponse thérapeutique est favorable;

3. Le traitement endoscopique est réservé aux complications de la MRGO, le plus souvent il s'agit de:

- Sténose œsophagienne - traitée par endoscopie par dilatation à l'aide de sondes Savary ou de ballonnets de pression.

- Hémorragie digestive haute. Ils bénéficient d'une hémostase endoscopique par injection d'adrénaline, photocoagulation avec Argon Beamer ou application des hémoclips.

- L'œsophage de Barrett. Les plaques de métaplasie intestinale présentant divers degrés de dysplasie peuvent être détruites par ablation par radiofréquence (ARF), photothérapie dynamique ou mucosectomie endoscopique.

- Fundoplication endoscopique. Il s'agit d'une nouvelle méthode, moins invasive, pour modifier l'angle du Hiss, le rendre plus aigu, par plicature endoscopique de la face gastrique du SIO.

4. Traitement chirurgical.

L'objectif du traitement chirurgical est de reconstruire la barrière anti-reflux. C'est réalisée par fundoplicature de Nissen (fabrication d'un manchon gastrique autour de l'œsophage distal), qui, à l'heure actuelle, peut également être réalisée par laparoscopie.

ŒSOPHAGE DE BARRET

Étiopathogénie

L'œsophage de Barrett est considéré comme une lésion précancéreuse avec un risque de développer un adénocarcinome de l'œsophage. Dans la MRGO, l'exposition prolongée au reflux gastrique provoque des érosions de la muqueuse œsophagienne qui stimule la formation d'infiltrats cellulaires inflammatoires et, enfin, l'évolution vers une nécrose épithéliale. Ces dommages chroniques entraînent le remplacement de l'épithélium œsophagien normal par des cellules cylindriques métaplasiques, qui sont plus résistantes aux agressions acides.

Pathologie

D'un point de vue histopathologique, trois types d'épithélium pouvant survenir dans l'œsophage de Barrett sont décrits: le type intestinal spécialisé, le type jonctionnel et le type gastrique fundique, le risque maximal de malignité étant pour le premier type.

Chez les patients présentant des symptômes de la MRGO, la prévalence de l'EB varie entre 4,5 et 19 %. Le risque de développer un cancer est assez faible, environ 0,3 % par an.

Tableau clinique.

Il n'y a pas de symptômes spécifiques à l'œsophage de Barrett. Environ 1/3 des patients sont asymptomatiques, et dans le reste des cas la symptomatologie est similaire a la MRGO (pyrosis, régurgitations acides) et à ses complications. Il n'y a pas de changements spécifiques à l'examen physique.

Le diagnostic est posé par endoscopie digestive haute (l'aspect endoscopique étant évocateur mais non suffisant pour le diagnostic) et biopsie obligatoire. Le diagnostic de l'œsophage de Barrett est établi si l'épithélium cylindrique est identifié dans l'œsophage distal et si une métaplasie intestinale spécialisée avec des cellules caliciformes est identifiée à l'examen histopathologique. Après avoir localisé la jonction œso-gastrique, l'œsophage de Barrett est reconnu par le contraste entre la muqueuse œsophagienne gris-rose et la muqueuse cylindraire rouge intense (Fig.1.3), cette dernière dépassant en hauteur la jonction exo-gastrique d'une longueur de 1 à 3 cm (œsophage de Barrett – segment court) ou de plus de 3 cm (segment long de l'œsophage de Barrett).

Le protocole de biopsie comprend la réalisation d'une biopsie de chaque quadrant (4 biopsies), tous les 2 cm de l'œsophage de Barrett, et dans le cas de patients atteints de dysplasie précédemment détectée, 4 biopsies peuvent être prélevées tous les 1 cm de l'œsophage de Barrett. De plus, une biopsie de toute zone macroscopiquement suspecte est recommandée. Pour une meilleure reconnaissance des zones de dysplasie, on peut utiliser le module endoscopique NBI - Narrow Band Imaging, qui utilise un filtre de lumière spécial, pour permettre une image meilleure de la muqueuse digestive, en mettant l'accent sur l'aspect vasculaire.

Depuis 2004, une nouvelle classification de l'épithélium de Barrett a été appliquée - la classification de Prague. Dans cette classification, il y a deux paramètres: le Barrett circonférentiel (la distance entre le SOI et l'endroit où les changements endoscopiques sont circonférentiels) et le Barrett maximum (l'étendue maximale des changements endoscopiques), tous deux exprimés en centimètres.

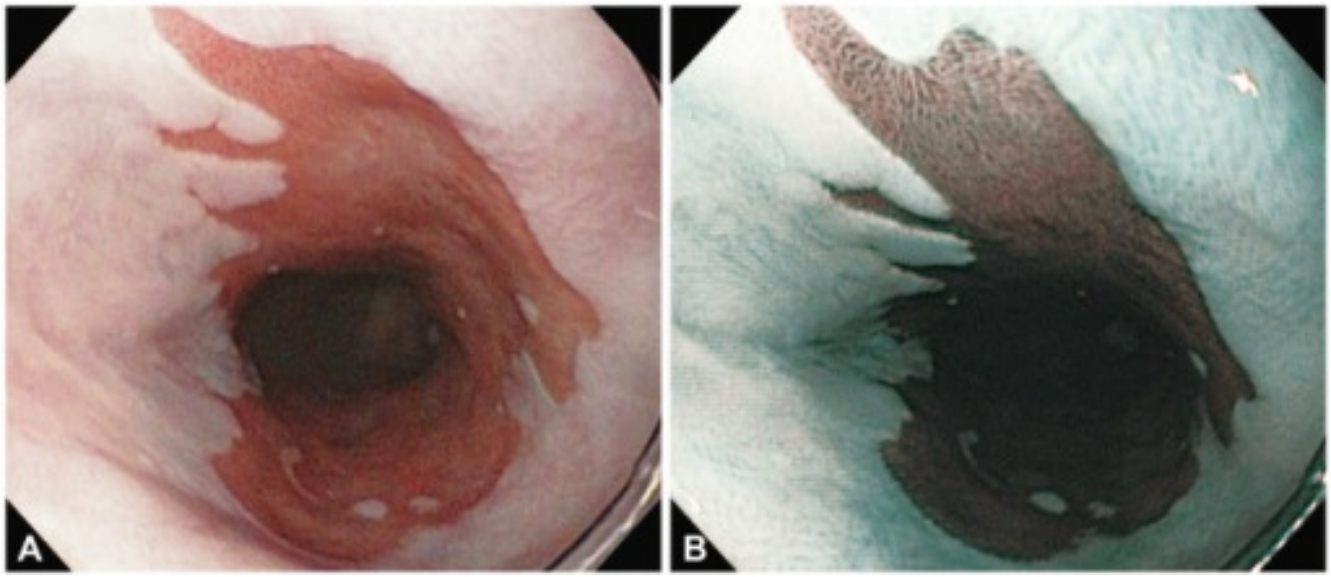


Fig. 1.3. (A) Image endoscopique de l'œsophage de Barrett. (B) Image correspondante de l'œsophage de Barrett avec NBI, montrant l'architecture villeuse ordinaire.
Source: https://openi.nlm.nih.gov/. Libre accès

La conduite thérapeutique et de surveillance de la prévention et/ou de la détection précoce de la malignité de l'œsophage de Barrett se fait en fonction de l'aspect histologique:

- Chez les patients atteints de métaplasie intestinale, sans dysplasie – traitement médical (administration d'IPP pour soulager les symptômes) avec surveillance endoscopique et biopsie à 2 ans;
- Chez les patients atteints de dysplasie, quel qu'en soit le degré, un traitement endoscopique (mucosectomie endoscopique ou destruction par radioablation) ou un traitement chirurgical, et une surveillance annuelle avec biopsies sont effectués.

À retenir

- La maladie du reflux gastro-œsophagien (MRGO) est une affection due au reflux du contenu gastrique dans l'œsophage et comprend toutes les manifestations cliniques causées par celui-ci, avec ou sans l'apparition de lésions endoscopiques œsophagiennes.

- Il s'agit d'une affection fréquente, le pyrosis est le symptôme caractéristique, parfois accompagné de régurgitations, le déclencheur étant fréquemment l'alimentation ou les médicaments.
- Les lésions endoscopiques les plus fréquentes sont celles de l'œsophagite par reflux à des degrés divers.

- Le traitement comprend des mesures hygiéno-diététiques (éviter les aliments qui provoquent le reflux, éviter les repas au coucher, etc.)

- Le traitement médicamenteux comprend des préparations à base d'alginate, antisécrétoires et prokinétiques.

- L'œsophage de Barrett est une complication du reflux et est considéré comme une lésion précancéreuse, avec le risque de se transformer en adénocarcinome. Sa présence est suspectée par endoscopie et confirmée par biopsie (métaplasie intestinale spécialisée avec cellules caliciformes au niveau de la muqueuse œsophagienne).

- La conduite thérapeutique et de surveillance de l'œsophage de Barrett, pour la prévention et/ou la détection précoce de la malignité, se fait en fonction de l'aspect histologique.

2. LES TROUBLES MOTEURS DE L'ŒSOPHAGE

A. ACHALAZIE

Définition

Il s'agit d'une affection dans laquelle un relâchement insuffisant ou absent du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) lors de la déglutition, ainsi que l'absence d'un péristaltisme œsophagien normal, créent un obstacle fonctionnel au passage de la nourriture dans l'estomac, ce qui entraîne une dilatation progressive de l'œsophage et l'apparition de symptômes.

Épidémiologie

L'incidence de l'achalasie est d'environ 1:100 000 individus, affectant autant les femmes que les hommes, avec une augmentation de l'incidence avec l'âge, étant une maladie plus rare chez les enfants.

Étiopathogénie

L'étiopathogénie est insuffisamment connue, étant incriminée des facteurs génétiques (prédisposition) et environnementaux (virus neurotropes). Le rôle de l'émotion et du stress dans le déclenchement des symptômes est reconnu. Les études d'autopsie ont révélé une altération du plexus myentérique d'Auerbach, responsable du contrôle nerveux de la motilité œsophagienne, ainsi que des muscles œsophagiens.

L'hypothèse de l'implication d'un virus qui sécrète une neurotoxine qui affecte le vague est étayée par l'existence d'une achalasie secondaire dans la maladie de Chagas (infestation par Trypanosoma Cruzi), dans laquelle le parasite produit des lésions neurotoxiques qui provoquent l'apparition du méga-œsophage.

Une association avec des maladies auto-immunes (psoriasis, syndrome de Sjögren) et des maladies allergiques a également été observée chez les patients atteints d'achalasie.

Il semble qu'il existe également des facteurs de risque génétiques pour l'achalasie primaire, tels que par exemple l'insertion de 8 bases à l'extrémité cytoplasmique de HLA-DQβ1 ou des variations génétiques dans la zone de la lymphotoxine α / facteur de nécrose tumorale α (TNFα), régions qui médient la réponse immunitaire et la fonction neuronale.

Tableau clinique

Le tableau clinique est dominé par la *dysphagie* (87 %), les douleurs thoraciques atypiques (80 %), les régurgitations (83%), le pyrosis (59%) et la perte de poids (58 %). Au début, les symptômes sont intermittents, puis de plus en plus fréquents. *La dysphagie est souvent paradoxale*, avec des difficultés à avaler des aliments liquides, mais avec une bonne tolérance des aliments solides. Dans les premiers stades, les patients se plaignent de *régurgitations*, du *pyrosis* et de *douleurs thoraciques rétrosternales*, souvent étiquetés comme ayant un reflux gastro-œsophagien et, par conséquent, sont traités avec des antisécrétoires, et le diagnostic est retardé.

Le *hoquet* peut survenir tardivement, en raison d'une irritation des nerfs phréniques par l'importante dilatation de l'œsophage. La régurgitation de nourriture et de salive est assez fréquente, survenant plusieurs heures après avoir mangé, mais avec le temps, en dilatant l'œsophage, elle diminue. Les régurgitations nocturnes peuvent déclencher la toux et la dyspnée. Dans les stades avancés, le patient prend une position typique (position de Valsalva), à travers laquelle il augmente sa pression intrathoracique et facilite le passage du bolus alimentaire dans l'estomac. Une complication tardive est la pneumonie par aspiration

Diagnostic

Le diagnostic positif est cliniquement suspecté par une dysphagie paradoxale progressive et sera confirmé par endoscopie, radiologie et manométrie.

L'endoscopie montrera un œsophage très dilaté, avec des débris alimentaires et une salive abondante, généralement sans lésions endoscopiques. Parfois on trouve des lésions inflammatoires de la muqueuse, lesions de décubitus dues à la stagnation des aliments dans l'œsophage, classables comme œsophagite „de rétention”. Dans les premiers stades, les modifications endoscopiques sont minimes – le cardia est punctiforme et peut être surmonté relativement facilement avec l'endoscope, en appliquant une légère pression (contrairement à la sténose organique). Le rôle le plus important de l'endoscopie est d'exclure le cancer de l'œsophage, dont le tableau clinique inclut la disphagie.

L'examen baryté de l'œsophage est utile et précieux, mettant en évidence un œsophage très dilaté, qui dans la partie inférieure se rétrécit symétriquement, avec l'apparence d'un „bec d'oiseau” ou d'un „radis”, déterminé par la sténose axiale, symétrique, régulière et courte du SEI qui ne se détend pas pendant la déglutition (Fig. 2.1). Le suivi de la déglutition révèle l'absence d'ondes péristaltiques œsophagiennes, ainsi que l'absence de relâchement du sphincter inférieur de l'œsophage, qui ne s'ouvre seulement sous le poids de la colonne de baryum.

La manométrie œsophagienne confirmera le diagnostic d'achalasie et est particulièrement utile pour les cas moins avancés ou atypiques. L'absence d'ondes péristaltiques dans la partie inférieure de l'œsophage, l'absence de relâchement de le SIO lors de la déglutition et l'hypertonie de le SIO au repos seront notées.

La manométrie conventionnelle décrit deux formes d'achalasie du cardia, dont la caractéristique commune était une relaxation incomplète du SIO: l'achalasie classique (dans laquelle l'amplitude des ondes œsophagiennes est < 40 mmHg) et l'achalasie vigoureuse (dans laquelle l'amplitude des ondes œsophagiennes dépasse 40 mmHg).

La manométrie œsophagienne à haute résolution avec topographie de pression (MEIR-TP) a révélé trois sous-types d'achalasie, le diagnostic étant suggéré principalement par l'absence de relaxation SIO pendant la déglutition.

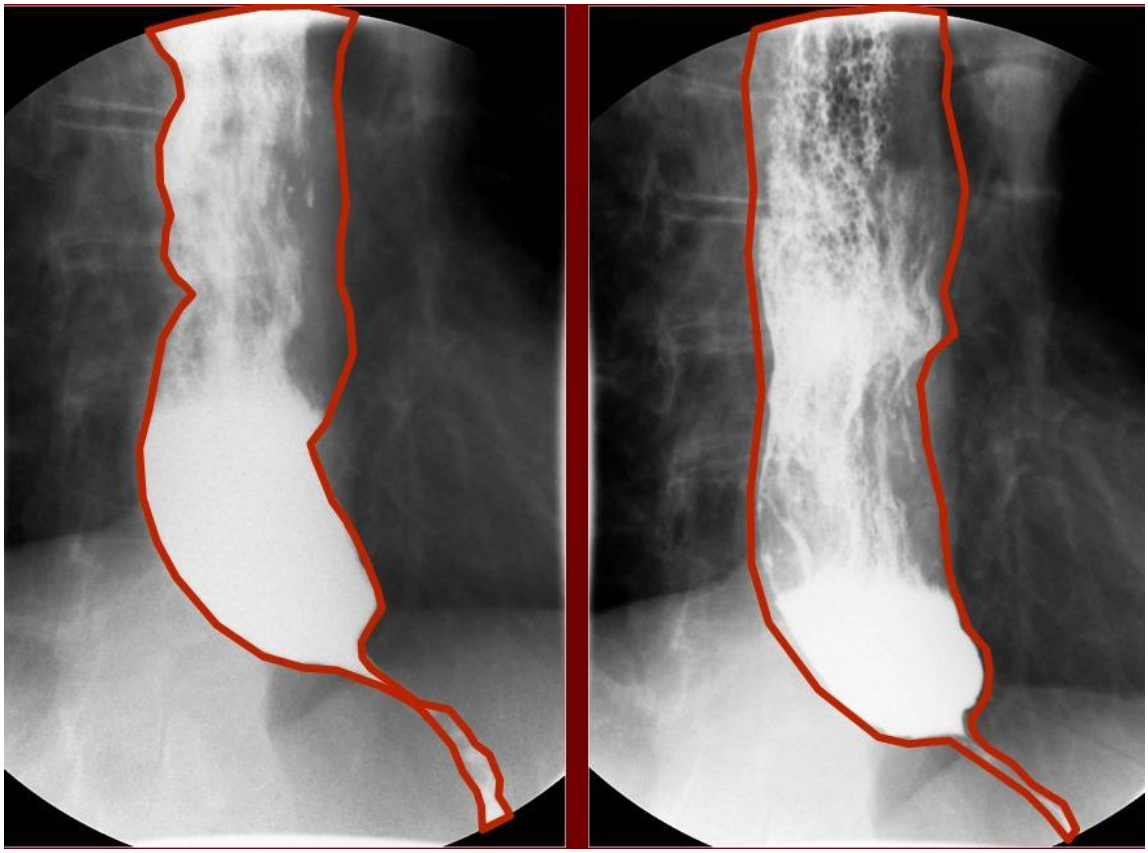


Fig. 2.3. Œsophage tortueux et nettement dilaté, qui se rétrécit à la jonction œsogastrique, avec l'apparence d'un „bec d'oiseau». Une accumulation anormale de contraste est observée dans l'œsophage distal et les débris alimentaires et les sécrétions de déchets. Source: MedPix. (s.d.). https://medpix.nlm.nih.gov/. Libre accès

Diagnostic différentiel

Se fait avec d'autres causes de dysphagie: néoplasme œsophagien, sténose œsophagienne organique postcaustique, spasme œsophagien diffus et sa variante œsophage hyperpéristaltique (en «casse-noisette»). L'endoscopie digestive haute avec biopsie diagnostique le néoplasme de l'œsophage et la sténose organique, et la manométrie œsophagienne fait la distinction entre le spasme diffus de l'œsophage et l'œsophage hyperpéristaltique.

Complications. Pronostic

L'achalasie peut provoquer une dysphagie avec des répercussions sur l'état nutritionnel, conduisant à une perte de poids avec malnutrition, carences en vitamines et minéraux, anémie ferriprive. En raison de la stase des aliments dans l'œsophage, il existe un risque de pneumonie par aspiration. L'achalasie est un facteur de risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage.

Le pronostic est bon. Les patients peuvent tolérer les symptômes causés par l'achalasie pendant longtemps. L'application d'un traitement endoscopique ou chirurgical améliore considérablement la qualité de vie.

Traitement

Il existe trois alternatives thérapeutiques:

1. Traitement médicamenteux – des préparations qui diminuent le tonus du SIO sont administrées, telles que: nitrates et nitrites, bloqueurs de calcium (nifédipine, diltiazem et vérapamil). Une ou deux préparations de ce type sont administrées, ce qui, dans les phases initiales, peut entraîner une amélioration des symptômes. Les effets, cependant, sont faibles et de courte durée. Le traitement médicamenteux n'est plus indiqué, sauf chez les patients qui refusent ou présentent des contre-indications à un traitement endoscopique ou chirurgical.

2. Traitement endoscopique

- *Injection de toxine botulique* au niveau du SOI. Cela permet d'obtenir une paralysie temporaire des muscles du sphincter. La réponse clinique survient chez 80 % des patients. Comme l'effet ne dure que quelques mois, des séances répétitives sont nécessaires. Il est préférable que cette méthode, ainsi que la méthode pharmaceutique, soit tentées avant une méthode aux effets plus durables mais aussi plus invasifs, chez des patients fragiles. Il peut être utilisé comme méthode intermédiaire avant la chirurgie chez les patients qui ont perdu beaucoup de poids, dans le but d'améliorer l'état nutritionnel et de réduire les risques post-chirurgicaux.

- *Dilatation endoscopique* avec ballonnet pneumatique, le but de la méthode est d'étirer et de casser les fibres musculaires de la cardia, pour diminuer le tonus dans le SOI. Environ 50 % des patients ont besoin d'une ou deux séances de dilatation supplémentaires au cours des 5 premières années. L'efficacité varie entre 70% et 90%. Les complications possibles sont la déchirure de la muqueuse, l'hémorragie digestive, la perforation de l'œsophage.

- *Myotomie endoscopique perorale* (POEM). Cette technique est basée sur la section des fibres musculaires circulaires de l'œsophage au niveau de l'œsophage inférieur, cardial et sous-cardial de 2-3 cm, à l'aide de dispositifs de coupe spéciaux (couteau à crochet, couteau IT, couteau triangulaire), le défaut muqueux produit étant ensuite recouvert de clips métalliques. Il s'agit d'une méthode nouvelle et efficace de pallier la dysphagie, avec un taux de réussite de 90%. Les complications possibles sont des lésions de la muqueuse œsophagienne entraînant une perforation œsophagienne ou gastrique, un pneumothorax et/ou un pneumopéritoine, une hémorragie digestive, un reflux gastro-œsophagien avec ou sans symptômes.

3. Traitement chirurgical - utilisé lorsque d'autres techniques n'ont pas eu d'effet. Une cardiomyotomie Heller du SOI (section longitudinale des fibres circulaires du SOI) est réalisée. La chirurgie peut alors prédisposer au reflux gastro-œsophagien.

B. SPASME DIFFUS DE L'ŒSOPHAGE et ŒSOPHAGE HYPERPÉRISTALTIQUE («ŒSOPHAGE CASSE-NOIX»)

Se manifeste cliniquement par *une dysphagie et des douleurs rétrosternales*. Le diagnostic est mis par l'examen radiologique au baryum, qui met en évidence un œsophage en «tire-bouchon», et par la manométrie œsophagienne qui met en évidence des contractions œsophagiennes intenses lors de la déglutition, avec l'absence de péristaltisme normal. Dans l'œsophage hyperpéristaltique, l'amplitude des ondes péristaltiques est intense, supérieure à 200 mmHg, les symptômes dominants étant la douleur thoracique et l'odynophagie, et moins la dysphagie.

Le traitement est difficile, avec des résultats insatisfaisants, et consiste en l'administration de nitrates, de nitrites, d'antispasmodiques, d'inhibiteurs calciques, d'agonistes des récepteurs y-amino-butyriques (GABA) de type baclofène. La thérapie sédative peut être utile. En l'absence de réponse au traitement, une dilatation de l'œsophage par ballonnet, ou une myotomie longitudinale de l'œsophage peut être utilisée.

À retenir

- L'achalasie est une affection caractérisée par une relaxation insuffisante ou absente du SOI pendant la déglutition, ainsi qu'un manque de péristaltisme œsophagien normal, créant un obstacle fonctionnel au passage de la nourriture de l'estomac.
- Le symptôme caractéristique de l'achalasie est initialement une dysphagie paradoxale pour les liquides, qui évolue vers la dysphagie pour les solides aussi, la nutrition étant impossible aux stades avancés. Les vomissements avec des aliments non digérés sont présents plusieurs heures post prandial.
- Le diagnostic de l’achalasie se fait par endoscopie et radiologie.
- Le traitement se fait avec des médicaments (des nitrates et des nitrites, des bloqueurs de calcium), et dans les cas non réactifs avec une dilatation endoscopique par ballonnet ou une injection de toxine botulique au niveau du SOI.
- Dans le spasme diffus de l'œsophage, le tableau clinique est dominé par la dysphagie et la douleur rétrosternale.
- Le diagnostic est posé par radiologie et par manométrie œsophagienne.
- Le traitement est difficile avec les nitrates et les nitrites, les bloqueurs de calcium.

3. LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE

Définition

Le cancer de l'œsophage est une tumeur maligne qui se produit dans l'œsophage. Histologiquement, il existe deux formes principales: *le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome*. Le cancer de l'œsophage est connu pour son mauvais pronostic, il est généralement diagnostiqué tardivement, étant l'une des formes les plus mortelles de cancer digestif.

Épidémiologie

Le cancer de l'œsophage est le 6e le plus fréquent cancer dans le monde. Son incidence varie géographiquement, le carcinome épidermoïde étant principalement en Asie, tandis que l'adénocarcinome est plus fréquent en Amérique du Nord et en Europe occidentale. Environ 450 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dans le monde, et la mortalité est presque similaire, avec 400 000 décès par an. L'âge moyen d'apparition est de 60 à 70 ans, les hommes étant plus fréquemment touchés.

Physiopathologie

La pathogenèse du cancer de l'œsophage implique l'exposition à des facteurs de risque tels que le tabagisme, la consommation d'alcool et l'exposition prolongée à des irritants (par exemple, boissons chaudes, alcool fort). Dans le cas de l'adénocarcinome, le reflux gastro-œsophagien (RGO) et l'œsophage de Barrett sont des facteurs de risque importants, la présence de symptômes liés au RGO augmentant le risque d'adénocarcinome de l'œsophage d'environ 8 fois. Dans le carcinome épidermoïde, les mécanismes inflammatoires chroniques jouent un rôle important, les facteurs de risque étant le tabagisme, l'obésité, la faible consommation de fruits et légumes.

Pathologie

Le carcinome épidermoïde affecte le plus souvent le tiers moyen et supérieur de l'œsophage, tandis que l'adénocarcinome est situé surtout dans la région de la jonction œsogastrique. L'adénocarcinome représente environ 70% des cancers de l'œsophage nouvellement diagnostiqués. En microscopie, le carcinome épidermoïde peut être kératinisant ou non kératinisant, et l'adénocarcinome est fréquemment associé à une métaplasie œsophagienne dans l'œsophage de Barrett.

Tableau clinique

La dysphagie progressive est le symptôme le plus fréquent du cancer de l'œsophage, étant présente dans 90% des cas. D'autres symptômes comprennent la perte de poids (qui peut entraîner une cachexie), l'anorexie, l'odynophagie et la douleur rétrosternale. Les symptômes apparaissent généralement à des stades avancés de la maladie.

L'obstruction de l'œsophage peut entraîner l'impossibilité d'avaler la salive, avec toux nocturne, pneumonie par aspiration. Dans les phases avancées, le tableau clinique de l'imprégnation néoplasique est également présent, avec une pâleur terreuse, une cachexie, une apathie, une adynamie.

Tableau biologique

Les patients peuvent souffrir d'anémie et de modifications de l'état nutritionnel, en raison d'une dysphagie sévère et d'une malnutrition.

Paraclinique

L'endoscopie digestive haute est la principale méthode de diagnostic, offrant la possibilité de faire des *biopsies*, qui confirment le diagnostic. L'aspect endoscopique est d'une tumeur sténosante, qui peut être complètement obstructive, rendant impossible le passage avec l'endoscope (Fig. 3.1).

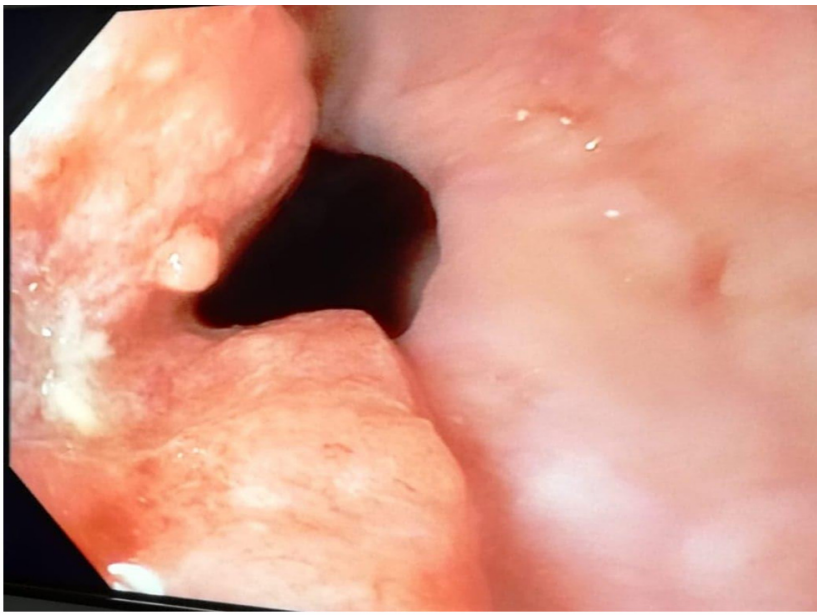


Fig. 3.1. Cancer de l'œsophage – image endoscopique

L'examen radiologique avec contraste oral baryté ou radio-opaque révèle une zone de sténose œsophagienne irrégulière avec des pointes marginales. Il est important de l'effectuer dans les cancers inopérables, afin d'évaluer la longueur de la zone de sténose, afin de choisir la prothèse œsophagienne à monter à des fins palliatives.

L'échoendoscopie (EUS) est extrêmement importante, en particulier dans les cancers précoces, pour stadifier et apprécier l'extension transpariétale de la tumeur, ainsi que dans les cancers plus avancés, pour évaluer l'invasion des structures adjacentes.

La tomodensitométrie, l'IRM et la TEP-TDM sont utilisées pour la stadification et l'évaluation de l'extension tumorale.

Diagnostic positif

Le diagnostic positif repose sur le tableau clinique (dysphagie progressive étant le symptôme dominant), l'endoscopie avec biopsie et l'examen histopathologique certifiant le diagnostic. L'une des méthodes d'imagerie sectionnelle est obligatoire pour stadifier la maladie et établir la stratégie thérapeutique. Les cancers de l'œsophage sont classées selon le système TNM, afin d'évaluer le degré d'invasion et la présence de métastases.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel inclut d'autres tumeurs de l'œsophage (bénignes et malignes) telles que le léiomyome et le lymphome, mais aussi des pathologies qui imitent les symptômes du cancer de l'œsophage, telles que l'achalasie, le spasme diffus de l'œsophage. L'endoscopie avec biopsie est essentielle pour le diagnostic différentiel.

Complications

Les complications courantes comprennent la pneumonie par aspiration, les fistules œso-trachéales et la malnutrition sévère. Les tumeurs avancées peuvent envahir les structures adjacentes, générant des fistules et des hémorragies et peuvent métastaser à distance, le foie étant fréquemment touché.

Évolution et pronostic

Le cancer de l'œsophage a un *pronostic réservé*, qui dépend également du moment du diagnostic, avec une durée moyenne de survie d'un an.

Traitement

1. La radiothérapie et la chimiothérapie sont utilisées à des fins palliatives ou dans le cadre d'un traitement multimodal.

La chimiothérapie standard la plus couramment utilisée est le cisplatine et le fluorouracile. Récemment entré dans les schémas thérapeutiques pour les néoplasmes localement avancés ou métastatiques avec des biomarqueurs positifs (PD-1 et HER2) sont le médicament à base d'inhibiteurs de point de contrôle (check-point inhibitors) et d'anticorps monoclinaux. Les médicaments les plus couramment utilisés sont le Nivolumab et le Pembrolizumab.

L*'irradiation thoracique externe* ou la *brachithérapie (curiethérapie)* sont utilisées comme radiothérapie, en concomitance avec la chimiothérapie systémique. En principe, la dose ne doit pas dépasser 50 Gray en concomitance avec une chimiothérapie systémique (généralement 5 fluorouracile + cisplatine). Le carcinome épidermoïde réagit mieux à la radiothérapie que l'adénocarcinome. Il a été observé que le taux de survie augmente si la radiochimiothérapie est appliquée avant la chirurgie, par rapport à la chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage localement avancé.

2. La thérapie endoscopique est recommandée en cas de *cancer précoce*, avec un rôle curatif ou à des stades avancés, avec un rôle palliatif. *La résection endoscopique de la muqueuse* (mucosectomie) est réservée aux cancers superficielles, limitées à la muqueuse, sans invasion dans la sous-muqueuse. En injectant une solution saline et de l'adrénaline dans la sous-muqueuse, la muqueuse est liftée pour une résection plus précise, à but curatif.

Dans les cas avancés, la thérapie endoscopique joue un rôle palliatif pour soulager la dysphagie et améliorer la qualité de vie. *La prothèse endoscopique* est mise en place dans les cas de dysphagie secondaire à une sténose tumorale. Il s'agit des prothèses œsophagiennes métalliques expansibles, qui aident à reprendre la nutrition et à améliorer la qualité de vie (Fig. 3.2). Une alternative lorsque le cancer est située très haut, près du sphincter œsophagien supérieur (dans ces conditions, un stent expansible n'est pas tolère) est *la mise en place endoscopique d'une gastrostomie* (Fig. 3.3) pour l'introduction de nourriture directement dans l'estomac.

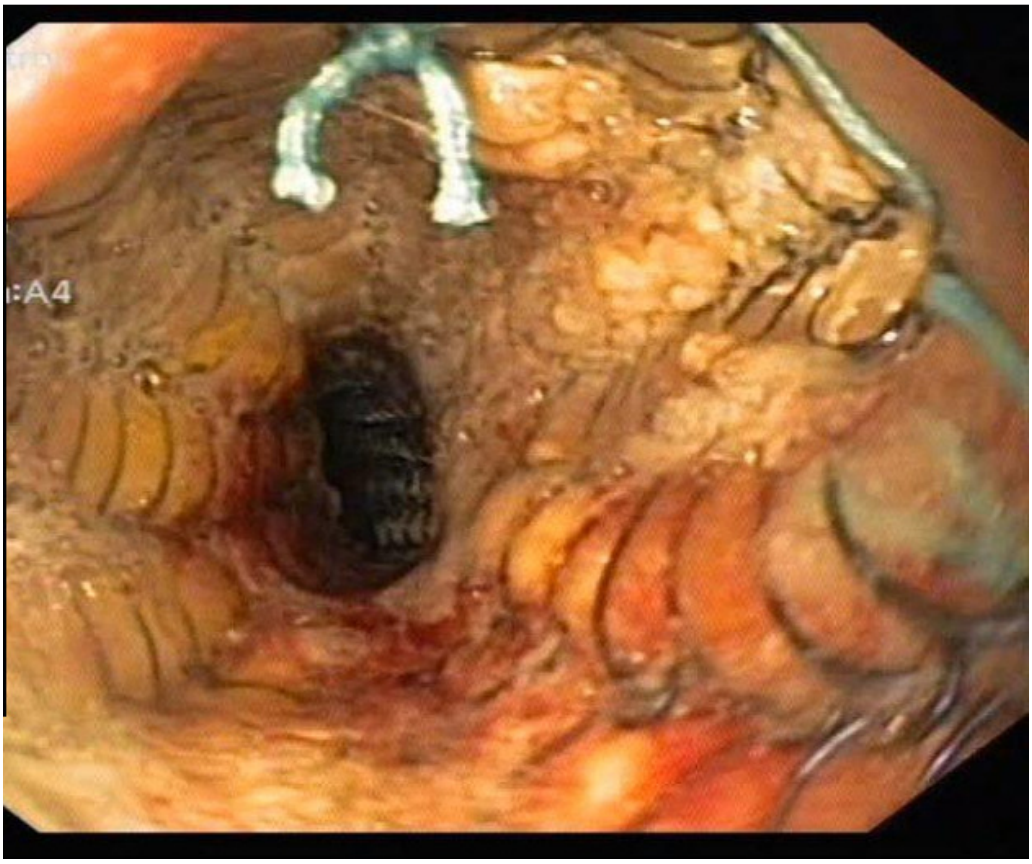


Fig. 3.2. Prothèse endoscopique

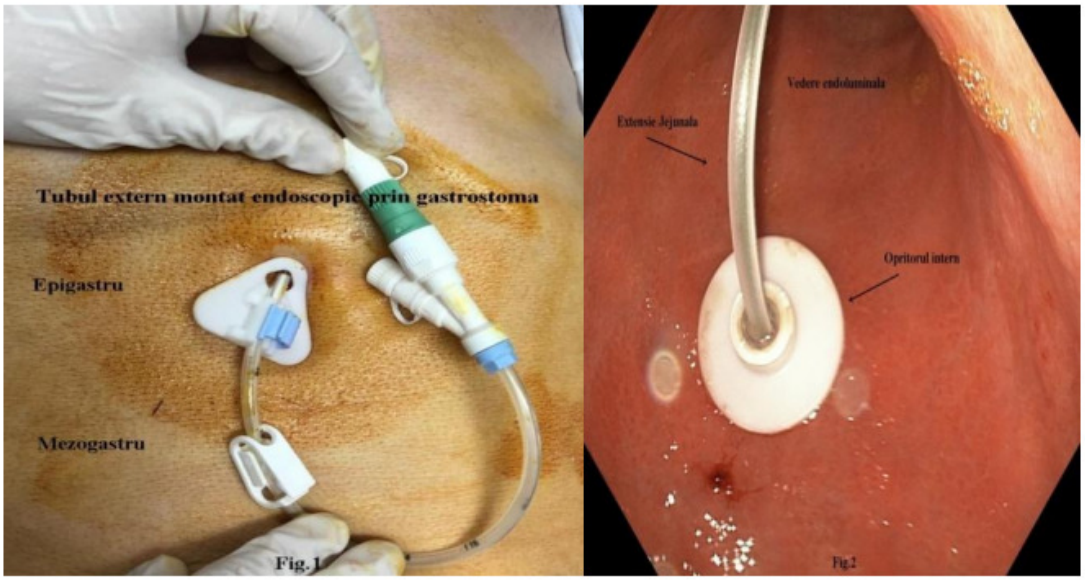


Fig. 3.3 Gastrostomie percutanée (à gauche – aspect externe, à droit – aspect endoscopique)

3. Le traitement chirurgical implique une œsophagectomie avec anastomose éso-gastrique, éso-jéjunale ou éso-colique. L'intervention est difficile et doit être réalisée dans des centres expérimentés.

4. La thérapie nutritionnelle est essentielle pour maintenir un état nutritionnel adéquat, en particulier chez les patients atteints de dysphagie sévère.

À retenir

- Le cancer de l'œsophage est plus fréquent chez les hommes, avec un début dans la 6e décennie de la vie.
- Le tableau clinique évocateur est une dysphagie progressive pour les solides, qui conduit finalement à une perte de poids significative.
- Le diagnostic est généralement posé tardivement, par endoscopie avec biopsie, lorsque le traitement curatif n'est plus possible, le pronostic étant réservé.

4. LES GASTRITES

La gastrite est une affection inflammatoire de la muqueuse gastrique, à court terme (gastrite aiguë) ou à long terme (gastrite chronique).

A. GASTRITE AIGUË

Définition

La gastrite aiguë est une inflammation rapide et de courte durée de la muqueuse gastrique, caractérisée morphopathologiquement par la présence d'un infiltrat inflammatoire constitué principalement de cellules polynucléaires neutrophiles. L'inflammation peut toucher tout l'estomac (pangastrite) ou seulement une région spécifique, comme l'antre gastrique (gastrite antrale).

Du point de vue de l'aspect endoscopique, la gastrite aiguë peut être classée en:

- *Gastrite érosive* - caractérisée par la présence d'érosions de la muqueuse gastrique, de friabilité et de saignement. Les érosions sont superficielles et ne dépassent pas le muscle muqueux.

- *Gastrite non érosive* - dans laquelle il n'y a pas de lésions structurelles évidentes de la muqueuse, mais l'examen histopathologique révèle un infiltrat inflammatoire avec des cellules polymorphonucléaires.

Épidémiologie

L'épidémiologie de la gastrite aiguë varie en fonction de facteurs étiologiques et géographiques. Bien qu'il existe peu de données précises, on estime qu'entre 10 et 20 % des patients qui utilisent de manière chronique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) développent des symptômes dyspeptiques et une gastrite aiguë. Dans le cas de *l'infection à Helicobacter pylori*, elle est plus fréquente dans les pays en développement, influencée par les conditions socio-économiques, le manque d'hygiène et la virulence des souches bactériennes.

Étiologie

La gastrite aiguë a diverses causes, notamment:

- *Causes médicamenteuses.* Comme indiqué ci-dessus, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'aspirine, l'ibuprofène, le naproxène, le diclofénac, la phénylbutazone et, dans une moindre mesure, les AINS sélectifs tels que les coxibilles, peuvent provoquer une gastrite aiguë. Aussi, la corticothérapie.

- *Infections* de différents types. Parmi les *infections bactériennes*, la plus fréquente est au Helicobacter pylori, moins souvent Helicobacter heilmannii. La gastrite streptococcique, staphylococique, avec des espèces de Proteus, Clostridium, Escherichia coli, la gastrite tuberculeuse ou la syphilis secondaire sont également rares. *Infections virales* – cytomégalovirus. *Infections fongiques* - Candida, Histoplasma. Les gastrites fongiques sont

rares, chez les individus immunodéprimés. *Infections parasitaires* – anisakidose, associée à la consommation de fruits de mer insuffisamment préparés thermiquement.

- *Allergies alimentaires et non alimentaires*.

- *Intoxication alimentaire* - la consommation de boissons alcoolisées concentrées (whisky, gin, vodka) ayant un effet irritant sur la muqueuse, ou l'ingestion de substances irritantes et toxiques.

- *Reflux biliaire* – grâce à l'effet détergent de la bile sur le mucus gastrique protecteur, exposant ainsi la muqueuse à l'effet irritant de l'acide gastrique.

- *Stress aigu* – choc, brûlures étendues, polytraumatismes.

- *Autres affections systémiques* - insuffisance cardiaque congestive, insuffisance respiratoire, hypertension intracrânienne, insuffisance rénale.

Pathogénèse

1. Gastrite aiguë érosive et hémorragique

La pathogenèse de cette forme de gastrite implique une agression directe sur la muqueuse gastrique causée par des facteurs tels que la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'alcool, les états de choc (traumatisme, chirurgie majeure, brûlures), les infections graves ou l'ischémie. Ces facteurs réduisent les défenses naturelles de la muqueuse en diminuant la production de mucus protecteur et de bicarbonate, augmentant ainsi la vulnérabilité à l'acide gastrique et aux enzymes protéolytiques.

2. Gastrite aiguë non érosive

- Gastrite aiguë causée par *Helicobacter pylori (HP).* Ce type de gastrite survient dans le contexte d'une infection récente à *HP*. Après la colonisation de la muqueuse gastrique, HP libère des enzymes (comme l'uréase) et des toxines qui induisent une inflammation locale, en attirant les polynucléaires et les monocytes vers la zone touchée. L'activation de ces cellules inflammatoires provoque la libération de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-8, qui amplifient la réponse immunitaire et contribuent à la détérioration de la muqueuse gastrique.

- Gastrite phlegmoneuse. Il s'agit d'une forme rare de gastrite purulente aiguë, associée à des infections bactériennes sévères (généralement *E. coli, Proteus*, staphylocoques).

- Gastrite alimentaire toxique aiguë. C'est causé par des toxines bactériennes, telles que la toxine staphylococcique ou la toxine botulique.

- Gastrite aiguë induite par des substances caustiques. C'est produite à la suite de l'ingestion de produits chimiques caustiques (acides ou alcalins).

- Gastrite allergique aiguë. Ce type de gastrite est induit par des allergies alimentaires et se caractérise par la présence d'un infiltrat éosinophile dans la muqueuse gastrique.

Tableau clinique

Les patients atteints de gastrite érosive aiguë peuvent être complètement asymptomatiques ou présenter des symptômes tels que des douleurs épigastriques, des nausées et des vomissements. L'hémorragie digestive haute peut compliquer le tableau clinique, bien que chez la plupart des patients, l'hémorragie soit occulte. En fonction de la pathologie sous-jacente à l'étiologie de la gastrite (choc septique, polytraumatisme, défaillance d'organe), la symptomatologie peut varier, le tableau clinique étant dominé par les manifestations spécifiques de la pathologie associée.

Les manifestations cliniques de l'infection *aiguë à Helicobacter pylori* peuvent être absentes ou minimes, consistant en des nausées, des vomissements et des douleurs épigastriques.

Dans la *gastrite allergique*, en rencontre le même spectre de symptômes, mais ils sont déclenchés après la consommation de l'aliment incriminé.

Dans *la gastrite phlegmoneuse*, le tableau clinique se présente comme un abdomen aigu, accompagné de signes de septicémie. La douleur est d'abord localisée dans l'épigastre mais devient diffuse à mesure que l'inflammation se propage au péritoine.

Les manifestations cliniques de *la gastrite à éosinophiles* ne sont pas spécifiques et dépendent de la localisation de l'infiltrat inflammatoire. S'il est situé dans la muqueuse, le patient présentera une épigastralgie, des nausées, des vomissements, des hémorragies occultes, une anémie ferriprive, une malabsorption. L'emplacement dans la couche musculaire peut entraîner des manifestations de syndrome sous-occlusif ou d'occlusion intestinale. La localisation au niveau du séreux conduit à l'apparition d'ascite.

Dans le cas d'une *gastrite aiguë toxique pour les aliments*, les symptômes apparaissent 4 à 8 heures après l'ingestion d'aliments contaminés et peuvent inclure de la fièvre et des selles diarrhéiques. *La toxine botulique* provoque des symptômes gastro-intestinaux tels que l'épigastralgie, des nausées et des vomissements, mais aussi des signes neurologiques tels que la blépharoptose, la diplopie, la mydriase, l'hyporéflexie ostéotendineuse, l'hypotension et la tachycardie.

Diagnostic

Le diagnostic de la gastrite aiguë implique des investigations à la fois cliniques et paracliniques. Cliniquement, des symptômes tels que des douleurs épigastriques sourdes, des nausées, des vomissements et une gêne abdominale peuvent suggérer la présence d'une gastrite. Cependant, le diagnostic est confirmé par l'endoscopie digestive haute, qui permet de visualiser directement la muqueuse gastrique. Sous cette forme, la muqueuse est congestionnée, œdématié et friable au contact de l'endoscope (Fig. 4.1). De plus, l'endoscopie permet la biopsie de la muqueuse gastrique, l'examen histopathologique révélant le substrat morphologique des lésions gastriques.

Le diagnostic positif se compose de différents éléments diagnostiques, en fonction du type de gastrite aiguë:

- *Gastrite aiguë à Helicobacter pylori.* L'endoscopie met en évidence une congestion de la muqueuse, principalement au niveau de l'antre, et l'examen histologique révèle un infiltrat

inflammatoire avec des neutrophiles polynucléaires dans la sous-muqueuse gastrique. Le HP peut être identifié soit par des coupes histologiques, soit par des tests usuels (test d'uréase, anticorps anti-HP, antigène HP fécal).

- *Gastrite phlegmoneuse.* Le diagnostic de cette forme rare de gastrite repose sur un ensemble de critères cliniques, d'imagerie et de laboratoire. Cliniquement, les patients présentent des douleurs épigastriques sévères, de la fièvre, des nausées, des vomissements et, dans les cas avancés, des signes de péritonite. L'imagerie joue un rôle crucial: la radiographie abdominale peut révéler de l'air dans la paroi gastrique, et la tomodensitométrie (TDM) et l'échographie abdominale peuvent montrer un épaississement de la paroi gastrique et des collections purulentes. L'examen bactériologique (hémocultures ou cultures d'aspiration gastrique) permet d'identifier l'agent pathogène.

- *Gastrite allergique aiguë*. Le diagnostic repose sur la satisfaction des critères d'Engelkinger:

- Apparition rapide des symptômes après avoir mangé même de petites quantités de nourriture.
- Récurrence des symptômes lors d'une nouvelle consommation de l'aliment incriminé.
- Tests cutanés positifs.
- Prouver le mécanisme allergique par la présence d'éosinophilie et d'augmentation des taux d'immunoglobuline E sérique.

- *Gastrite éosinophile*. Le diagnostic implique à la fois des modifications endoscopiques (érythème, exsudat blanchâtre, érosions, ulcérations, plis épaissis) et une confirmation histopathologique. L'examen histopathologique révèle un infiltrat inflammatoire avec un grand nombre d'éosinophiles (plus de 20 éosinophiles/champ à fort grossissement) dans la muqueuse.

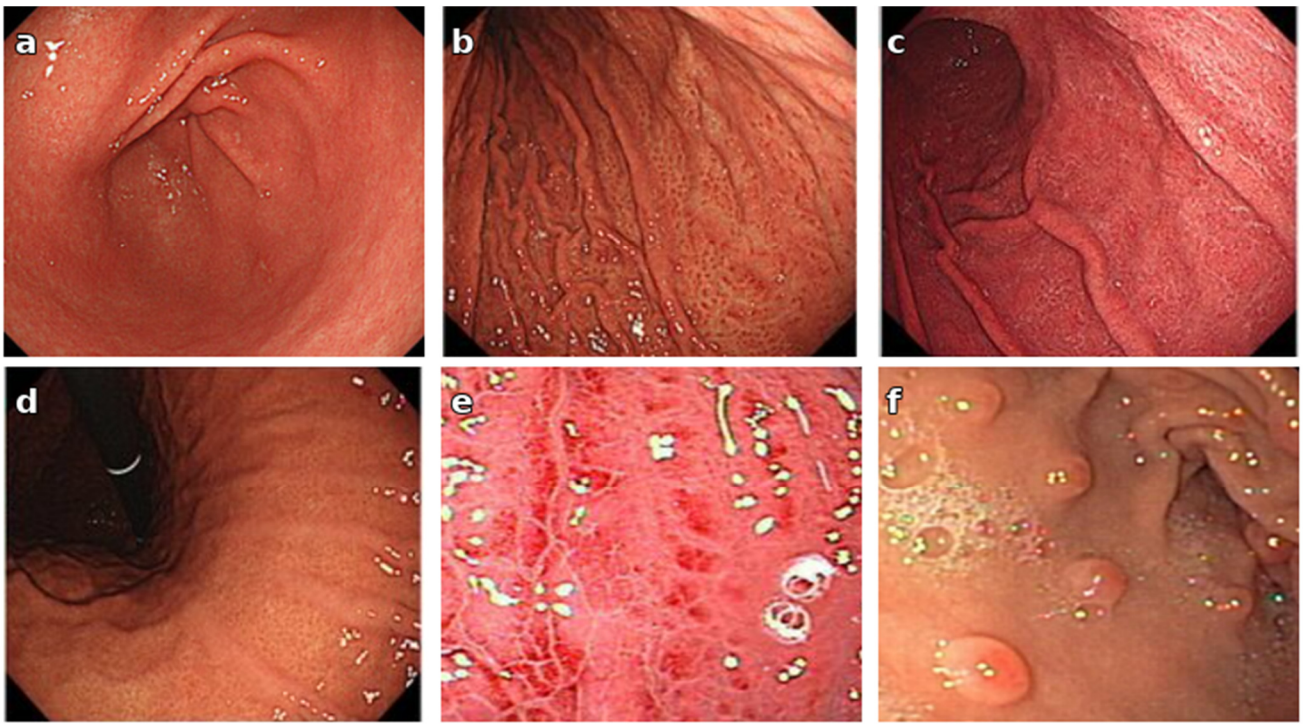


Fig 4.1. Aspects endoscopiques de la gastrite aiguë

a. Muqueuse gastrique normale, avec surface lisse et vascularisation visible, sans signes d'inflammation; **b. c. d.** Rougeur ponctuelle/diffuse: l'apparition de plusieurs taches rougeâtres, signe d'une inflammation étendue, souvent associée à une infection à *Helicobacter pylori*; **e.** Congestion vasculaire et inflammation accentuée, avec hyperémie et œdème de la muqueuse, indiquant une forme plus sévère de gastrite aiguë; **f.** Aspect évocateur d'une gastrite à éosinophiles, caractérisée par un œdème et des lésions nodulaires.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est fait, tout d'abord, entre les formes de gastrite aiguë précédemment présentées. Aussi, les maladies gastriques suivantes doivent être prises en compte, le diagnostic différentiel étant fait par endoscopie: gastropathie hyperplasique (maladie de Ménétrier), gastropathie granulomateuse.

D'autres affections pour lesquelles le diagnostic différentiel est posé comprennent: ulcère gastroduodénal, cholécystite aiguë, néoplasme gastrique, calculs biliaires, maladie de Crohn, pancréatite aiguë, infarctus du myocarde inférieur, dyspepsie fonctionnelle, grossesse. L'échographie abdominale, la gastroscopie avec biopsie, des tests biologiques spécifiques sont utilisés pour la différenciation.

Traitement

Le traitement général des patients atteints de gastrite aiguë comprend l'administration d'agents antisécrétoires: *IPP* (pantoprazole 20-40 mg/jour, ésoméprazole 40-80 mg/jour, lansoprazole 30 mg/jour, rabéprazole 10-20 mg/jour) ou *anti-H2* (ranitidine 150-300 mg/jour, famotidine 20-40 mg/jour, nizatidine 150-300 mg/jour). *La prostaglandine E* (misoprostol) 200

mcg 3-4 fois/jour, administrée par voie orale, peut également être administrée, avec le rôle de stimuler la sécrétion de mucus, ainsi que le *Sucralfat* 1 g 4 fois/jour, administré par voie orale, qui forme une barrière au niveau de la muqueuse, empêchant son contact avec l'acide gastrique.

Dans le cas d'hémorragies digestives, la gastroscopie est indispensable, permettant de réaliser une hémostase endoscopique.

En plus du traitement général et symptomatique, le traitement de la gastrite aiguë dépend du facteur étiologique responsable de l'apparition de la maladie:

- *Gastrite aiguë à Helicobacter pylori* - La cure d'éradication de HP est administrée selon les guides thérapeutiques.

- *Gastrite allergique* - *Le* traitement consiste à éviter les aliments responsables du déclenchement des symptômes.

- *Gastrite éosinophilique* - Le traitement consiste à éliminer les aliments qui ont rendu les tests cutanés positifs. Parfois, un régime élémentaire est nécessaire. Dans les cas de manifestations occlusives, une corticothérapie orale (prednisone 40-60 mg/jour) est administrée. Si la réponse à la corticothérapie est insuffisante, une intervention chirurgicale peut être nécessaire.

- *Gastrite phlegmoneuse* - Cela doit être traité dans une unité de soins intensifs, avec l'administration d'antibiotiques à large spectre, avec la correction des déséquilibres hydroélectrolytiques et acido-basiques et avec le maintien des fonctions vitales. En cas d'évolution défavorable, malgré un traitement conservateur adéquat, une intervention chirurgicale est indiquée.

Complications

Les principales complications de la gastrite aiguë sont les suivantes:

- *Les saignements digestifs supérieurs* sont causés par des érosions, des ulcèrations ou des ulcères eux-mêmes. La manifestation la plus fréquente est l'anémie ferriprive (due à la perte de petites quantités de sang, qui ne s'extériorisent pas visiblement), moins souvent avec l'apparition de méléna.

- *Trouble d'évacuation gastrique* causé par un œdème dans la région antrale ou pylorique, qui se manifeste le plus souvent par une sensation de nausée avec l'apparition de vomissements.

- *Syndrome de déshydratation aiguë* qui survient à la suite de vomissements incontrôlables.

- *Insuffisance rénale aiguë,* secondaire à une déshydratation.

Pronostic

Le pronostic de la gastrite aiguë varie en fonction de l'agent étiologique impliqué. En général, il y a une tendance à guérir spontanément, ou avec un traitement minimal. Cependant, la gastrite phlegmoneuse a le pronostic le plus sombre, avec un taux de mortalité de plus de 50%.

Prophylaxie

Certaines catégories de patients présentent un risque accru de développer une gastrite aiguë, comme les personnes admises dans les unités de soins intensifs, les patients souffrant de traumatismes multiples, de brûlures étendues, ceux subissant une intervention chirurgicale majeure, en état de choc, ou avec une défaillance d'organe. Dans ces cas, la prophylaxie est essentielle. Il s'agit de l'administration de médicaments antisécrétoires tels que les anti-H2.

D'autres mesures générales de prévention comprennent l'arrêt du tabac et de la consommation d'alcool, l'évitement des aliments épicés et des boissons gazeuses, la surveillance de l'efficacité du régime thérapeutique pour éradiquer l'infection à Helicobacter pylori, l'évitement de la consommation d'AINS, en particulier sans recommandation médicale. Si l'administration d'AINS est nécessaire, il est recommandé de tester et d'éradiquer le HP, éventuellement l'administration d'AINS en association avec un antisécrétoire.

B. GASTRITES CHRONIQUES

Définition

La gastrite chronique est une inflammation de longue durée de la muqueuse gastrique, qui peut être diffuse ou localisée. Le diagnostic est confirmé par une évaluation clinique, endoscopique et histopathologique. Au fil du temps, la gastrite chronique augmente le risque d'affections graves, telles que des ulcères gastriques, des polypes adénomateux ou même un néoplasme gastrique, dans le cas des gastrites chroniques à potentiel de transformation maline, considérées comme des lésions précancéreuses.

Épidémiologie

Des études épidémiologiques de population ont montré que la gastrite chronique est plus fréquente que la gastrite aiguë, sa prévalence étant étroitement corrélée à l'infection à *Helicobacter pylori.* Selon les tendances épidémiologiques de l'infection par *le HP,* la gastrite chronique est plus fréquente dans les régions géographiques à faible statut socio-économique.

Étiologie

La gastrite chronique est classée en fonction du facteur étiologique, de l'aspect endoscopique ou de la classification histologique en deux grandes catégories: les gastrites non infectieuses et les gastrites infectieuses chroniques (Tableau 4.I).

Tableau 4.I. Classification des gastrites chroniques

Gastrites chroniques non infectieuses	Gastrites infectieuses chroniques
Gastrite auto-immune	Gastrite causée par une infection à HP – la forme la plus courante
Gastrite à reflux biliaire	
Gastrite causée par la consommation d'AINS	Gastrite granulomateuse secondaire à une infection à Mycobacterium, syphilis, etc
Gastrite granulomateuse (dans la maladie de Crohn, la sarcoïdose, la granulomatose Wegener)	Gastrite causée par des infections virales: cytomégalovirus, virus de l'herpès
Gastrite lymphoïde	
Gastrite éosinophilique	Gastrite causée par des infections parasitaires: Strongyloides, Schistosoma, Diphyllobothrium latum
Gastrite ischémique	
Gastrite post-radiothérapie	

Physiopathologie

Le schéma d'apparition de la gastrite chronique est progressif et séquentiel, étant un processus à long terme.

1. Gastrite chronique associée à l'infection à Helicobacter pylori

L'infection par le HP provoque l'apparition d'une gastrite aiguë qui, en l'absence de traitement approprié, évolue lentement (en années ou en décennies) vers une gastrite

atrophique chronique. Elle se caractérise par la perte progressive des structures glandulaires de l'antre, du corps gastrique ou encore de l'ensemble de la muqueuse gastrique.

Une inflammation étendue inhibe les cellules pariétales, réduisant secondairement la sécrétion d'acide, conduisant finalement à une atrophie gastrique. L'inflammation antrale affecte la fonction des cellules G sécrétant de la gastrine et des cellules D sécrétant de la somatostatine, générant un déséquilibre entre la gastrine et la somatostatine.

Selon l'emplacement, la gastrite chronique associée à une infection à HP est classée en:

- *La gastrite atrophique antrale,* dans laquelle le processus inflammatoire et l'atrophie sont limités à l'antre, ayant la plupart du temps une évolution favorable.

- *La gastrite atrophique multifocale,* qui, au fil du temps, progresse dans la séquence métaplasie-dysplasie et est considérée comme une lésion gastrique précancéreuse. Les patients peuvent développer un ulcère gastrique, un lymphome MALT ou un carcinome gastrique.

2. Gastrite chronique due à une agression chimique

Il se produit le plus souvent en raison de l'utilisation d'AINS, d'aspirine ou de reflux entéral. Les AINS inhibent l'enzyme cyclooxygénase (COX), responsable de la synthèse des prostaglandines. L'inhibition de la COX-1 et de la COX-2 réduit la production de prostaglandines, entraînant une diminution de la sécrétion de mucus et de bicarbonate, une augmentation de la perméabilité de la muqueuse et une réduction du flux sanguin gastrique. Ces facteurs rendent la muqueuse gastrique vulnérable, favorisant l'inflammation chronique, qui peut évoluer avec le temps vers l'atrophie gastrique.

3. Gastrite chronique causée par le reflux biliaire

Elle survient à la suite d'une exposition prolongée de la muqueuse gastrique au contenu duodénal (bile, enzymes pancréatiques et sels biliaires). Normalement, le sphincter pylorique empêche le reflux de ces substances dans l'estomac. Cependant, dans certaines conditions (chirurgie, dysfonctionnement pylorique), les sels biliaires et les enzymes pancréatiques irritent et détruisent la barrière muqueuse gastrique, générant une inflammation chronique.

4. Gastrite auto-immune

Ce type de gastrite se caractérise par la présence d'anticorps anti-pariétaux et anti-facteurs intrinsèques. La progression de l'atrophie gastrique conduit au fil du temps à une déficience en facteurs intrinsèques avec anémie pernicieuse secondaire ainsi qu'à une diminution de la sécrétion acide, ce qui provoque une hyperplasie des cellules G et une hypergastrinémie. Les patients atteints de gastrite auto-immune peuvent développer des tumeurs gastriques carcinoïdes, en raison de l'effet stimulant de la gastrine sur les cellules de type entérochormafine-like (ECL).

Tableau clinique

Les signes et symptômes cliniques de la gastrite chronique sont étroitement corrélés avec le facteur étiologique impliqué.

- *La gastrite chronique HP-positive* peut être complètement asymptomatique ou peut être diagnostiquée sur la base de symptômes non spécifiques, tels que la dyspepsie, la douleur épigastrique, la sensation de plénitude postprandiale, les nausées et les vomissements, qui entraînent une gastroscopie et des tests de dépistage de l'infection par le PH.

- *Gastrite auto-immune* dans laquelle la symptomatologie est principalement déterminée par une carence en vitamine B12, avec une anémie mégaloblastique et peut inclure des paresthésies, une ataxie, des troubles de la mémoire et une adynamie. La survenue de complications (ulcère gastrique, lymphome type MALT, adénocarcinome gastrique) est suggérée par des signes avant-coureurs tels qu'une perte de poids, une anémie et une hémorragie digestive supérieure.

Tableau paraclinique

Tests biologiques.

Les changements de laboratoire sont liés à l'étiologie de la gastrite. Dans *la gastrite atrophique*, le rapport PGI/PGII sérique est faible, une anémie mégaloblastique est présente. Dans *la gastrite auto-immune*, les analyses évocatrices comprennent des anticorps anti-pariétals positifs, des anticorps anti-facteur intrinsèque positifs, une achlorhydrie (basale et stimulée), une hypergastrinémie, une diminution des taux sériques de vitamine B12 en dessous de 100 pg/ml, une anémie mégaloblastique.

Endoscopie digestive haute (EDH)

La EDH est la méthode de diagnostic essentielle de la gastrite chronique, permettant la visualisation et la localisation directe des modifications de la muqueuse gastrique, l'évaluation de l'atrophie gastrique, des zones de métaplasie, de la dysplasie et des lésions protrusives (Fig. 4.2), la réalisation de biopsies pour un examen histopathologique. De nouvelles techniques d'examen endoscopique, telles que l'autofluorescence, l'endoscopie par magnification et l'endoscopie à bande étroite (NBI), permettent une évaluation plus précise de l'atrophie et des modifications muqueuses et vasculaires.

La Société européenne d'endoscopie recommande de prendre 5 biopsies de la muqueuse gastrique: 2 de l'antre gastrique, 2 du corps gastrique, 1 de l'angle gastrique.

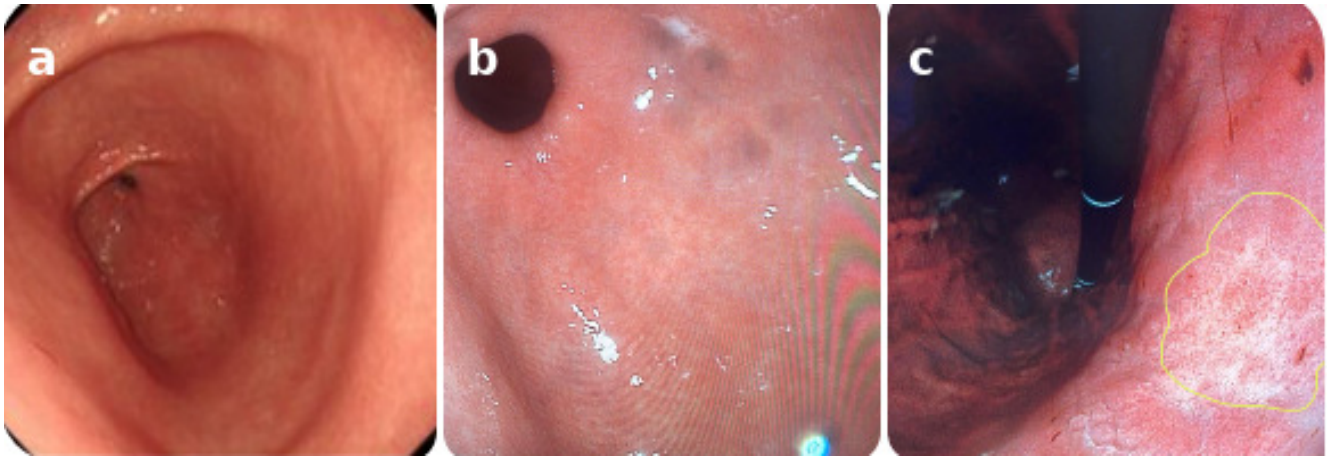


Fig. 4.2. Aspects endoscopiques de la gastrite chronique. **a.** Muqueuse gastrique avec suppression du dessin vasculaire; **b.** Zones diffuses de décoloration, avec l'apparition d'une pâleur muqueuse et de taches hyperpigmentées, caractéristiques des modifications atrophiques et de l'inflammation chronique; **c.** Zone délimitée de atrophie de la muqueuse (délimitée en jaune), où l'on observe la perte de l'architecture normale de la muqueuse gastrique

Examen histopathologique

Les résultats de l'examen histopathologique dépendent de l'étiologie de la gastrite. Ainsi, dans *la gastrite chronique HP positive* on peut mettre en évidence l'infection a HP, les lésions inflammatoires chroniques, et, à un stade avancé, l'atrophie des glandes gastriques et la métaplasie intestinale (remplacement de l'épithélium gastrique par un épithélium de type intestinal). Dans *la gastrite auto-immune,* la séquence inflammation-atrophie-métaplasie peut être mise en évidence. Dans les premiers stades, l'accumulation prédominante de cellules mononucléées et d'éosinophiles est observée. À un stade avancé, l'inflammation lymphoïde devient dominante.

Les critères OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) et OLIGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia) sont utilisés pour établir la sévérité de l'atrophie gastrique et de la métaplasie intestinale, ce qui est essentiel pour l'identification des patients à haut risque de développer une tumeur gastrique.

Diagnostic positif

Le point du départ est le tableau clinique et se base sur les données biologiques, endoscopiques et histopathologiques mentionnées.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la gastrite chronique inclut *d'autres pathologies qui se manifestent par un syndrome dyspeptique*, telles que l'ulcère gastrique ou duodénal, la dyspepsie fonctionnelle, le reflux gastro-œsophagien, ainsi que des *affections pouvant évoluer avec l'anémie mégaloblastique*, telles que la carence en vitamine B12, le syndrome de

malabsorption. Les maladies infectieuses telles que les infections bactériennes (tuberculose, syphilis), les infections parasitaires (giardiase), les infections virales (cytomégalovirus) doivent également être prises en compte.

Évolution, pronostic, complications

L'évolution est généralement longue et le pronostic est généralement bon, mais affecté par d'éventuelles complications. La gastrite a HP est un facteur de risque de la maladie ulcéreuse, qui peut se compliquer à son tour d'une hémorragie digestive supérieure, d'une perforation. La gastrite a HP peut également évoluer vers l'atrophie, la métaplasie, la dysplasie, avec un risque de lymphome MALT et d'adénocarcinome gastrique.

Traitement

Le traitement de la gastrite chronique comprend à la fois un traitement symptomatique et un traitement étiologique.

1. Le traitement symptomatique comprend des médicaments antisécrétoires de la classe des IPP - pantoprazole (20-40 mg/jour), ésoméprazole (40-80 mg/jour), lansoprazole (30 mg/jour), rabéprazole (10-20 mg/jour) ou des anti-H2 - ranitidine (150-300 mg/jour), famotidine (20-40 mg/jour), nizatidine (150-300 mg/jour). Des prokinétiques et des antiémétiques peuvent être administrés pour lutter contre les nausées et les vomissements.

2. La thérapie étiologique est la plus importante

- *Gastrite chronique à Helicobacter pylori* – le but du traitement est l'éradication de l'infection, confirmée par un test respiratoire ou par la détermination de l'Ag HP fécal, un mois après la fin du traitement. On applique une des schémas thérapeutiques recommandés par les guides de Maastricht.

- *Gastrite atrophique auto-immune chronique.* Un apport à long terme en vitamine B12 et en acide folique est essentiel. En raison du risque accru de tumeurs carcinoïdes, il est recommandé d'initier précocement le dépistage du cancer gastrique. La recherche et l'éradication de l'infection à HP sont également recommandées.

- *Gastrite de reflux.* Le traitement implique l'administration de prokinétiques (métoclopramid, dompéridone) pour prévenir le reflux. Il est également important de neutraliser la sécrétion biliaire (cholestyramine, hydroxyde d'aluminium, acide ursodésoxycholique) et d'utiliser des agents qui restaurent la fonctionnalité de la muqueuse (sucralfate, vitamine A, prostaglandines).

- *Gastrite atrophique chronique induite par des facteurs environnementaux*. Cette condition est causée par des facteurs alimentaires, des facteurs environnementaux et une infection à HP. Le traitement spécifique se limite à la surveillance de la maladie et à l'adoption d'un régime pauvre en sodium et de base, à l'exclusion des aliments riches en nitrites, en plus d'éradiquer HP, s'il est present.

- *Gastrite lymphoïde***.** Bien que la pathogenèse de cette affection ne soit pas claire, elle est fréquemment associée à une infection par le HP. Le traitement consiste à éradiquer

l'infection si elle est confirmée. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes et les options de traitement.

- *Gastrite a éosinophiles.* Le traitement comprend la prise de prednisone et l'évitement des aliments qui déclenchent des symptômes, s'ils ont été identifiés.

- *Gastrite hyperplasique Menetrier.* Cette forme rare, également connue sous le nom de gastropathie hyperplasique géante, se caractérise par une hypertrophie sévère des plis gastriques, une hypoprotéinémie et une hypochlorhydrie. Le traitement de première intention comprend le cetuximab, un anticorp monoclonal qui agit contre le récepteur du facteur de croissance épidermique. D'autres options sont les médicaments anticholinergiques, les inhibiteurs de la pompe à protons, les prostaglandines, les bloquants H2, la prednisone. Dans les cas sévères et réfractaires, une gastrectomie totale est nécessaire en raison du risque élevé de transformation maligne.

- *Gastrite granulomateuse.* Cette forme rare se caractérise par la présence de granulomes au niveau de la muqueuse gastrique et est associée à des maladies telles que la maladie de Crohn, la sarcoïdose, la tuberculose, les infections fongiques ou parasitaires. Le traitement dépend de la cause sous-jacente, qui doit être identifiée.

À retenir

- La gastrite aiguë est une inflammation rapide et à court terme de la muqueuse gastrique, caractérisée morphopathologiquement par la présence d'un infiltrat inflammatoire constitué principalement de cellules polynucléaires neutrophiles.

- La gastrite aiguë peut être érosive (caractérisée par la présence d'érosions superficielles de la muqueuse gastrique, de friabilité et de saignements) ou non érosive (sans lésions endoscopiques, mais à l'examen histopathologique un infiltrat inflammatoire avec des polymorphonucléaires est révélé)

- Les principales causes de gastrite aiguë sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les infections (bactériennes, virales, fongiques, parasitaires), allergiques, toxiques, caustiques.

- Le tableau clinique va d'un complètement asymptomatique à des symptômes tels que des douleurs épigastriques, des nausées et des vomissements, une hémorragie digestive supérieure (rare).

- Le diagnostic positif part du tableau clinique, endoscopique, morphopathologique et il est idéal de démontrer la cause, pour un traitement efficace.

- Le traitement comprend l'administration de médicaments antisécrétoires (inhibiteurs de la pompe à protons), de *prostaglandine E* (misoprostol - avec le rôle de stimuler la sécrétion de mucus), ainsi que *de Sucralfat* - qui forme une barrière au niveau de la muqueuse, empêchant son contact avec l'acide gastrique.

- La gastrite chronique est une inflammation de longue durée de la muqueuse gastrique, susceptible d'évoluer vers des ulcères, une atrophie gastrique et une néoplasie.

- La gastrite chronique peut être infectieuse (le plus souvent impliquant Helicobacter pylori) ou non infectieuse.

- Le tableau clinique varie d'un état complètement asymptomatique à des symptômes tels que des douleurs épigastriques, des nausées et des vomissements.

- L'anémie mégaloblastique est une conséquence d'une gastrite atrophique et/ou auto-immune.

- Le diagnostic endoscopique et histologique est réalisé en appliquant les critères OLGA (Operative Link on Gastritis Assessment) et OLIGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia) pour établir la sévérité de l'atrophie gastrique et de la métaplasie intestinale, afin d'identifier les patients à haut risque de développer une tumeur gastrique.

- Le traitement est symptomatique (antisécrétoire, procinétique) et étiologique (éradication de l'infection à HP, si presente, est obligatoire dans la gastrite atrophique; corticothérapie dans la gastrite à éosinophiles; supplémentation en vitamine B12 et en acide folique, s'il y a des carences, etc.)

5. L'ULCÈRE PEPTIQUE GASTRO-DUODENAL

Définition

L'ulcère peptique gastro-duodénal est une interruption circonscrite, unique ou multiple de la continuité de la muqueuse gastrique (ulcère gastrique – UG) ou duodénale (ulcère duodénal – UD), qui va au-delà du muscle muqueux, accompagnée d'une réaction inflammatoire et fibreuse, et peut pénétrer jusqu'à la couche séreuse. Il est souvent associé à l'infection à Helicobacter pylori (HP) et à l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les érosions gastro-duodénales sont plus superficielles, ne dépassant pas la muqueuse.

Épidémiologie

La prévalence de l'UD est d'environ 10 % de la population, et celle de l'UG est de 3 à 5 %, avec une incidence décroissante dans la population jeune en raison de l'éradication de l'infection à Helicobacter pylori. Dans la population âgée, la prévalence reste élevée en raison de la consommation d'AINS. L'UD est plus fréquent chez les hommes, tandis que l'UG est plus fréquent chez les femmes et les personnes âgées.

Physiopathologie

L'apparition d'ulcères peptiques gastro-duodénaux est due au déséquilibre entre les facteurs d'agression et de défense de la muqueuse.

Facteurs d'agressivité

1*. Infection à Helicobacter Pylori (HP).* Les chercheurs australiens J Robin Warren et Barry Marshall ont décrit pour la première fois le rôle de le HP dans la pathogenèse de la gastrite en 1983. En 2005, ils ont reçu le prix Nobel pour cette découverte. HP est un microbe spiralé, flagellé, microaérophile, à Gram négatif (Fig. 5.1, Fig.5.2). Le mécanisme de transmission le plus probable est fécal-oral, la source de l'infection dans les pays sous-développés étant l'eau. Il se situe exclusivement au niveau de la muqueuse gastrique ou dans les areas de métaplasie gastrique au niveau duodénal, à l'interface entre la membrane apicale et la couche de mucus, étant ainsi bien adapté au milieu acide. L'infection par le HP provoque une gastrite chez tous les sujets infectés. Les complications possibles générées par le HP (maladie ulcéreuse, gastrite atrophique, adénocarcinome gastrique, lymphome MALT) peuvent être évitées en éradiquant la bactérie. L'infection par le HP est considérée comme une maladie infectieuse, qu'elle soit symptomatique ou non, qu'elle soit compliquée ou non. HP est également considéré comme un oncogène de grade I.

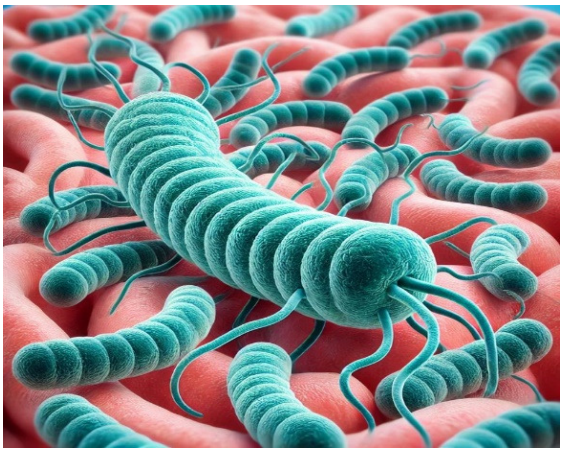


Figure 5.1 Helicobater Pylori – Image générée par l'IA

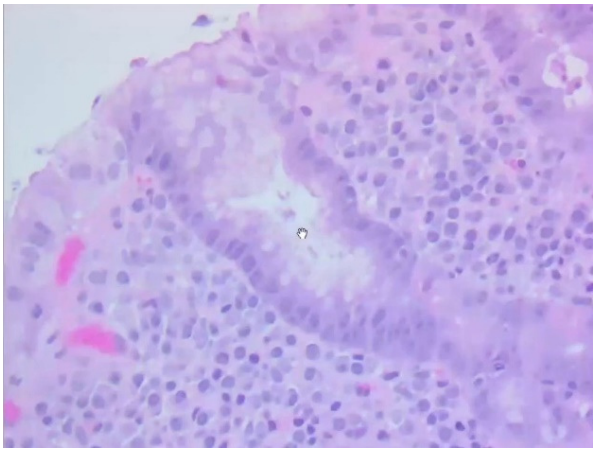


Figure 5.2 Helicobacter Pylori - aspect histopathologique

Les facteurs de pathogénicité du HP sont les enzymes et les cytotoxines qu'elle sécrète:

- uréase - clive l'urée avec l'élimination du bicarbonate et de l'ammonium ayant un effet cytotoxique direct, mais qui crée également une diminution de l'acidité locale qui provoque par réflexe une augmentation de la sécrétion de gastrine, qui à son tour stimule la sécrétion d'acide gastrique;

- les phospholipases, protéases - qui digèrent le mucus et la muqueuse gastrique et duodénale apicale,

- cytotoxine vacuolisante, avec un rôle dans l'apoptose et l'inflammation locale. L'infection par des souches CagA-positives, qui sécrètent cette cytotoxine, provoque des infections plus graves, compliquées d'ulcères peptiques gastro-duodénaux.

L'ulcléogenèse induite par le HP est favorisée par son action directe sur la muqueuse gastro-duodénale, ainsi qu'indirectement, en augmentant la sécrétion chlorohydro-peptique. Le mécanisme direct est déterminé par le processus inflammatoire initié par les toxines du HP, qui déclenche une gastrite aiguë, qui devient ensuite chronique. Le HP ne se développe pas sur la muqueuse duodénale, mais uniquement sur les plages de métaplasie gastrique dans le duodénum qui apparaissent comme réaction de défense de la muqueuse duodénale à l'augmentation de la sécrétion d'acide. Le mécanisme d'action indirecte du HP est réalisé par la sécrétion d'uréase et la création d'un environnement alcalin autour des cellules sécrétant de la gastrine, stimulant ainsi la sécrétion de gastrine et donc l'hypersécrétion acide.

2. *Hypersécrétion chlorohydro-peptique.* L'UG et l'UD ne peuvent pas se produire sans sécrétion d'acide, son rôle étant le plus important dans le cas de l'UD. Les causes les plus importantes de l'hypersécrétion de HCl sont: l'augmentation du nombre de cellules pariétales sécrétant du HCl par un mécanisme génétique ou par l'hypergastrinémie, l'hypertonie vagale, l'hypersensibilité des cellules pariétales aux stimuli vagaux, les troubles de la motilité gastrique (augmenté dans l'UD, avec bombardement permanent du duodénum avec de l'acide, et

diminué dans l'UG, avec stase gastrique). En plus de l'augmentation de la sécrétion de HCl, la sécrétion de pepsine, une enzyme protéolytique, est également augmentée.

3. Les acides biliaires sont un autre facteur agressif, ayant un effet ulcérogène par le mécanisme détergent sur les lipides des cellules muqueuses, diminuant ainsi leur résistance à l'agression acide.

Facteurs défensifs

1. *Pré-épithéliaux: Le mucus de surface*, qui s'oppose à la rétrodiffusion H^+, *et le bicarbonate* protègent la muqueuse de l'action de l'acide, créant un pH neutre dans l'épithélium.
2. *Épithéliaux: L'intégrité de l'*épithélium gastrique et duodénal est essentielle pour prévenir l'érosion des muqueuses.
3. *Post-épithéliaux: Le flux sanguin capillaire* apporte des nutriments, un apport en bicarbonate et élimine et absorbe les H^+ et les produits toxiques de l'inflammation.

Facteurs prédisposants

L'utilisation d'AINS, l'âge avancé, les antécédents d'ulcères et l'utilisation concomitante de corticostéroïdes ou d'anticoagulants sont des facteurs de risque majeurs d'apparition des ulcères peptiques et des complications. De plus, *l'alcool, le tabagisme et le stress* sont des facteurs qui aggravent la maladie ulcéreuse.

L'aspirine et les AINS ont un effet ulcérogène à la fois par effet direct (ils pénètrent dans la membrane apicale et libèrent H+), et par mécanisme indirect, en inhibant la cyclooxygénase et en bloquant la synthèse des prostaglandines E2, F2 et I2, responsables de l'effet anti-inflammatoire, mais aussi de la sécrétion de mucus. Les AINS sélectifs de la cyclooxygénase 2, de la classe des coxibes, sont moins agressifs, mais peuvent tout de même provoquer des ulcères. Les corticostéroïdes affectent également la synthèse des prostaglandines et la sécrétion de mucus, mais leur effet ulcérogène est inférieur à celui des AINS. Le tabagisme diminue la sécrétion alcaline pancréatique, ce qui neutralise la sécrétion d'acide gastrique, donc annule les mécanismes inhibiteurs de la sécrétion d'acide.

Pathologie

L'ulcère se présente sous la forme d'une lésion bien circonscrite aux bords clairs et peut présenter des signes de saignement ou de perforation. L'hémorragie dans l'ulcère peptique est causée par l'érosion d'un vaisseau à la base de l'ulcère. La taille de l'artère est un facteur important influençant la gravité des saignements, les vaisseaux plus gros (1,5 à 4 mm) étant associés à des saignements plus graves. En microscopie, la lésion ulcéreuse est constituée d'une zone de nécrose centrale, entourée d'infiltrat inflammatoire aigu ou chronique. Le tissu fibreux se produit lors de la cicatrisation de l'ulcère et dans certains ulcères à long terme.

Tableau clinique

Les patients ressentent souvent *des douleurs épigastriques*, qui se manifestent come une brûlure ou des picotements, une sensation de plénitude ou une faim douloureuse dans le cas des ulcères duodénaux. Il s'agit généralement d'une douleur sourde et continue, accentuée par la consommation d'aliments acides. Parfois, la rythmicité est présente – la relation avec les repas. Dans l'UD la douleur peut s'améliorer après l'ingestion de nourriture et se produit tard postprandial, et dans l'UG, la douleur apparaît généralement immédiatement postprandiale. L'évolution se caractérise par des periodes douloureuses durant des jours ou des semaines, alternant avec des périodes asymptomatiques (périodicité ulcéreuse). Ce schéma est de moins en moins fréquent, avec l'avènement des traitements visant à éradiquer l'infection à HP. Les ulcères duodénaux peuvent également se manifester par des douleurs périombilicales.

Certains patients atteints d'ulcères sont *asymptomatiques*, et dans d'autres cas, l'apparition des symptômes se fait directement *par une complication telle qu'une* hémorragie digestive supérieure, extériorisée par une hématémèse ou un méléna, ou par une perforation. C'est notamment le cas des patients âgés, avec un traitement aux AINS, leur administration ayant un effet analgésique, en plus de favoriser l'ulcérogenèse.

Il peut également y avoir *des vomissements*, généralement acides, *des changements d'appétit*, des *symptômes dyspeptiques* tels que des éructations, du météorisme, une satiété précoce.

Tableau biologique

La numération globulaire peut montrer une *anémie* due à un saignement chronique.

Les tests de dépistage d'Helicobacter pylori sont essentiels et peuvent inclure des méthodes directes et indirectes.

1. Les tests directs impliquent une endoscopie avec biopsie à partir de laquelle le HP est déterminée par:

- *Examen histopathologique avec coloration à l'hématoxyline-éosine*. Il a l'avantage de pouvoir diagnostiquer, en plus de l'infection a HP, également les modifications induites par celle-ci au niveau de la muqueuse gastrique (gastrite, gastrite atrophique, métaplasie, adénocarcinome).

- *Test de l'uréase (test CLO).* Immédiatement après le prélèvement, le fragment de biopsie est placé dans un milieu contenant de l'urée et un indicateur de couleur. Le test est basé sur le changement de couleur de l'indicateur de pH. En présence du HP, sous l'action de l'uréase, l'urée est clivée et, par la libération d'ammoniac, le pH de la solution devient alcaline et change la couleur de la solution. La sensibilité du test de l'uréase est d'environ 90 %, avec une spécificité de 95 à 100 %.

- *La culture* consiste à prendre la biopsie et l'ensemencer le plus rapidement possible dans un environnement microaérophile. Il ne s'agit pas d'un test de routine, il est réservé aux infections à HP résistantes au traitement, pour tester la sensibilité aux antibiotiques.

- *Les tests moléculaires* (PCR en temps réel, séquençage génomique et PCR numérique) permettent de détecter les mutations du HP associées à l'antibiorésistance.

2. Les tests indirects n'impliquent pas d'endoscopie et mettent en évidence l'infection à Helicobacter en testant des produits biologiques.

- *Test sérologique* – détermination des anticorps contre Helicobacter Pylori (Ac anti-HP) dans le sérum. En raison de la longue persistance des Ac anti-HP dans le sérum, même après l'éradication, il n'est pas recommandé d'utiliser le test sérologique pour vérifier l'efficacité de la cure d'éradication.

- *Test respiratoire à l'urée* (ureea breath test - UBT). C'est basé sur la détection de l'isotope 13C ou 14C dans l'air expiré. Le patient ingère un substrat contenant de l'urée marquée. Dans l'estomac, l'urée marquée est clivée par l'uréase sécrétée par le HP, avec libération de CO2 qui contient cet isotope, qui sera détecté et mesuré dans l'air expiré. Il peut être utilisé pour diagnostiquer l'infection et vérifier l'éradication des HP.

- *L'antigène fécal d'Helicobacter Pylori (Ag fécal HP)* est un test simple, qui implique la détermination de l'antigène HP dans les selles. Le test a une sensibilité et une spécificité comparables à celles de l'UBT, et peut être utilisé pour le diagnostic de l'infection et la vérification de l'éradication du HP. Comme l'UBT, le test Ag fécal HP doit être effectué au moins 4 semaines après la fin du cycle d'éradication et au moins 14 jours après le traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons.

- *Tests des Ac AntiHP dans l'urine et la salive*. Ils ont une bonne spécificité, mais une faible sensibilité en raison du faible niveau d'anticorps dans ces fluides biologiques, ce qui les rend inadaptés au diagnostic de routine de l'infection, et encore moins à la vérification de l'éradication.

- *Les tests moléculaires* utilisent la PCR (réaction en chaîne par polymérase) pour amplifier l'ADN bactérien des selles ou de la salive. Ils sont notamment utilisés pour identifier les souches résistantes aux différentes classes d'antibiotiques.

Paraclinique

L'endoscopie digestive haute (EDH) est l'investigation de base pour le diagnostic des ulcères, permettant une évaluation directe des lésions. Il permet également le traitement d'une éventuelle hémorragie, ainsi que la réalisation de biopsies, obligatoires dans le cas d'un UG (pour le différencier d'un éventuel cancer gastrique ulcéré), mais déconseillées dans le UD (la malignité du UD étant exceptionnelle)

L'examen radiologique au baryum est une méthode de diagnostic dépassée. Il ne met pas en évidence les ulcères superficiels et ne permet pas la biopsie des ulcères gastriques, qui est obligatoire pour le diagnostic. Il peut être utilisé comme méthode adjuvante lorsqu'un trouble de l'évacuation gastrique est suspecté.

Diagnostic positif

Le diagnostic commence à partir du tableau clinique et est basé sur l'endoscopie digestive haute, qui permet l'évaluation exacte de la lésion et la biopsie, lorsqu'il s'agit d'une UG. Dans les cas compliqués avec saignement digestif supérieur, il permet des manœuvres hémostatiques et l'évaluation du risque de récidive hémorragique selon la classification de Forrest, essentielle pour guider le traitement. Les ulcères actifs, aux stades Forrest Ia et Ib,

présentent le risque le plus élevé de récidive hémorragique et nécessitent un traitement endoscopique rapide.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel inclut toutes les affections dont le symptôme dominant est la douleur abdominale supérieure, à savoir le néoplasme gastrique, la gastrite érosive (diagnostiquée par EDH), ainsi que la pancréatite chronique et les calculs biliaires (l'échographie abdominale étant la méthode de diagnostic de première intention). La dyspepsie fonctionnelle et le syndrome du côlon irritable sont des diagnostics d'exclusion, dans lesquels l'échographie, la gastroscopie, la coloscopie sont normaux. La biopsie de toute lésion suspecte est obligatoire pour exclure une tumeur maligne.

Complications

Les complications de l'ulcère gastroduodénal comprennent:

L'hémorragie digestive supérieure (HDS) est la complication la plus courante, causée par l'érosion d'un vaisseau à la base de l'ulcère. Les ulcères gastriques saignent plus fréquemment que les ulcères duodénaux. Les signes d'extériorisation se manifestent par une hématémèse (vomissements dans le „marc de café"), un méléna (selles noires avec un aspect huileux) ou une hématochésie (élimination rectale du sang partiellement digéré, a couleur semblable à celui d'une cerise pourrie). Parfois, des signes d'anémie hémorragique aiguë, tels que des sueurs froides, une peau pâle, des étourdissements ou une tendance à la lipothymie peuvent précéder les signes d'extériorisation. Dans les hémorragies graves, des signes de choc hémorragique peuvent être présents.

La perforation de l'ulcère est la complication la plus grave (Fig. 5.3), étant une urgence chirurgicale. Le tableau clinique est dominé par une douleur soudaine et intense, initial avec site épigastrique ou paraombilical droit, qui se généralise rapidement. À l'examen physique, des défenses musculaires abdominales (contracture) sont présentes, ce qui ne permet pas une palpation profonde („abdomen en bois").

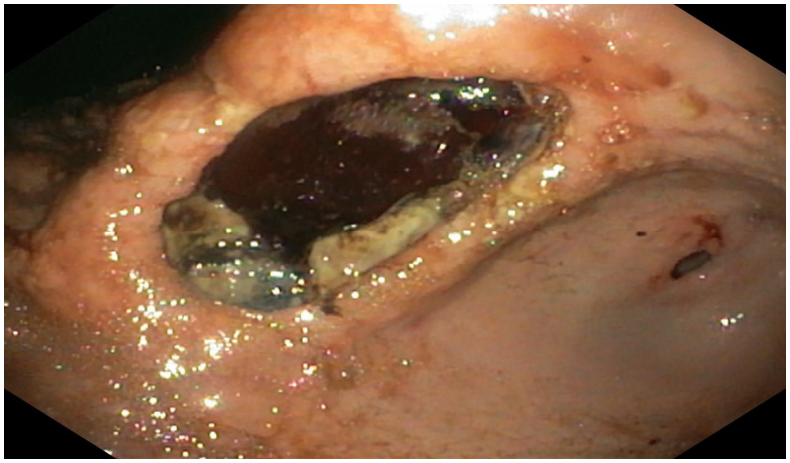


Fig. 5.3. Ulcère perforé. Cratère ulcératif profond avec un caillot de sang et de graisse péritonéale.

La sténose pylorique peut survenir dans l'évolution des ulcères juxta-pyloriques. La manifestation typique est des vomissements incontrôlables, avec des aliments non digérés plusieurs heures après l'ingestion. Le traitement est chirurgical ou par dilatation endoscopique par ballonnet.

Évolution et pronostic

L'évolution naturelle de l'ulcère gastroduodénal a été complètement modifiée par le traitement de l'infection à Helicobacter Pylori. Auparavant, la maladie ulcéreuse était caractérisée par des récidives, avec des poussées douloureuses alternant avec des périodes asymptomatiques, maintenant l'éradication du HP empêche les récidives à 90 %. Le pronostic est dicté par la survenue de complications et de comorbidités. Chez l'individu jeune, même avec des complications au moment du diagnostic, le pronostic est bon, en revanche, la maladie ulcéreuse chez les personnes âgées, avec des comorbidités cardio-vasculaires, est sujette à des complications hémorragiques ou à des perforations dues à la consommation d'AINS et de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants.

Traitement

1. Traitement hygiéno-diététique. Il n'y a aucune preuve en faveur de régimes trop restrictifs, en particulier à l'ère des antisécrétoires modernes, très puissantes. Arrêter de fumer, de boire de l'alcool et d'éviter les épices accélère la guérison. Cependant, un régime alimentaire qui évite les aliments acides, poivrés ou épicés, les boissons gazeuses et les jus de fruits est recommandé. Chez les patients atteints d'ulcères actifs, la consommation d'AINS et de corticostéroïdes est interdite.

Traitement medicamenteux. Il comprend les classes de médicaments suivantes:

Antiacides – avec le rôle de médicament symptomatique, ils réduisent les symptômes douloureux en neutralisant l'excès d'acide. Ils sont le traitement le plus ancien utilisé dans la maladie ulcéreuse et comprennent diverses combinaisons d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium, de carbonate de calcium et de magnésium (Maalox, Almagel, Dicarbocalm, etc.).

Protecteurs de la muqueuse gastrique – avec un rôle particulier dans l'UG, le Sucralfate 4g/jour peut être ajouté au traitement, en 4 doses. Il s'agit d'un saccharose polysulfaté d'aluminium, qui favorise la cicatrisation en liant les sels biliaires et la pepsine et en stimulant la sécrétion de prostaglandines.

Les antisécrétoires ont pour rôle d'inhiber la sécrétion chlorohydropeptique. Il y a deux grandes classes d'antisécrétoires: les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) – la classe la plus puissante; et les antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine – les premiers à apparaître sur le marché, révolutionnant le traitement de l'ulcère.

1. Inhibiteurs de la pompe à protons. Le premier représentant de la classe est l'oméprazole, connu sous différents noms commerciaux (Losec, Omeran, Omez, Antra, Ultop), la dose habituelle étant de 40 mg/jour. Les autres IPP sont le pantoprazole (Controloc) 40 mg/jour, le lanzoprazole (Lanzul, Lanzap) 30 mg/jour, le rabéprazole (Pariet, Relitaz) 20 mg/jour, l'ésoméprazole (Nexium, Helides, etc.) 40 mg/jour.

Le traitement par IPP est très efficace, soulageant rapidement les symptômes douloureux. C'est pourquoi les IPP sont le traitement de choix pour les ulcères actifs. La durée du traitement antisécrétoire sera de 6 à 8 semaines (6 en UG et 8 en UD), ce qui correspond à la durée de cicatrisation de la lésion ulcérée. Dans le cas d'un ulcère superficiel, le traitement peut être plus court, mais s'il y a eu une complication de type HDS, le traitement se fera vers la durée maximale recommandée.

Dans le cas d'une hémorragie ulcéreuse qui a nécessité un traitement endoscopique, le traitement sera commencé par administration intraveineuse (un bolus d'oméprazole de 80 mg, suivi d'une perfusion continue de 8 mg/h pendant 72 heures, puis d'un IPP oral jusqu'au temps estimé de cicatrisation de l'ulcère - 6-8 semaines). Une perfusion continue est nécessaire pour maintenir le pH intragastrique au-dessus de 4, en dessous de cette valeur, le caillot de fibrine nécessaire à l'hémostase physiologique ne peut pas se former.

2. Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine. Leur effet antisécrétoire est obtenu par le blocage compétitif des récepteurs H2 qui entraînent une diminution de la concentration d'AMP cyclique intracellulaire et une réduction de la sécrétion d'acide gastrique. Exemples: la cimétidine – le premier représentant de la classe, actuellement peu utilisée, la ranitidine – la dose habituelle de 300 mg/jour, la famotidine (Quamatel) la dose habituelle étant de 40 mg/jour, la nizatidine (Axid) – 300 mg/jour et la roxatidine. La durée d'administration est également de 6 à 8 semaines.

Traitement d'éradication de l'infection à Helicobacter pylori. C'est une étape essentielle dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal, afin de prévenir la récidive de l'ulcère et les complications associées. Au fil des ans, le traitement d'éradication a évolué en raison de l'émergence de résistances microbiennes aux différents antibiotiques administrés. Des groupes d'experts examinent régulièrement les données sur la résistance et publient des recommandations de traitement – le consensus de Maastricht. Cependant, le principe du traitement est l'association d'un IPP avec deux ou trois antibiotiques. Après l'achèvement du traitement, il est obligatoire de vérifier l'éradication, soit par un test respiratoire, soit en déterminant le Ag fécal HP. En cas d'échec, les schémas de deuxième ligne sont utilisées, la répétition du même schéma étant inutile.

Le consensus de Maastricht III publié en 2007 recommandait comme première ligne de traitement la trithérapie d'un IPP, administrée à une dose standard deux fois par jour (oméprazole 2x20 mg/jour, ou pantoprazole 2x20 mg/jour, ou ésoméprazole 2x20 mg/jour) en association avec l'amoxicilline 2x1000 mg/jour et le métronidazole 2x500 mg ou la clarithromycine 2x500mg/jour, pendant 7 à 14 jours (schémas OAM, respectivement OAC). Les schémas thérapeutiques de deuxième intention comprenaient la lévofloxacine au lieu du métronidazole/clarithromycine. Compte tenu de l'utilisation accrue d'antibiotiques au cours des dernières années, il y a eu une diminution des taux de réponse à ces schémas thérapeutiques classiques, le consensus étant révisé à plusieurs reprises. Une percée a été l'ajout de sous-citrate de bismuth à la trithérapie à une dose de 2x240 mg / jour.

En Roumanie, un pays considéré comme ayant une prévalence élevée de résistance à la clarithromycine et au métronidazole, les recommandations du consensus de Maastricht VI de 2022, concernant les schémas thérapeutiques pour l'infection HP sont les suivants:

- Traitement de première intention – quadruple thérapie par l'oméprazole 2x20 mg/jour + le sous-citrate de bismuth 2x240 mg/jour + le métronidazole 3x500 mg/jour + la tétracycline 3x500 mg/jour pendant 14 jours
- Traitement de 2ème ligne - trithérapie ou quadruple (y compris le bismuth) à base de lévofloxacine, avec double dose d'IPP Oméprazole 2x40 mg/jour + Lévofloxacine 2x500 mg/jour + Amoxicilline 2x1000 mg/jour ± Sous-citrate de bismuth 2x240 mg/jour

C'est important de ne pas confondre le traitement de l'ulcère (avec des IPP pendant 6 à 8 semaines) avec le traitement de l'infection HP (association des IPP avec des antibiotiques pendant 10 à 14 jours). Si l'infection par le HP est diagnostiquée en même temps qu'un ulcère, après le traitement d'éradication, le traitement par IPP peut être poursuivi pour guérir l'ulcère. Si l'infection par l'HP est diagnostiquée en dehors d'une poussée ulcéreuse, 10 à 14 jours de traitement avec une combinaison d'IPP et d'antibiotiques, avec ou sans bismuth, sont suffisants pour le traitement de l'infection.

En cas d'échec des deux premières lignes de traitement, d'autres stratégies thérapeutiques peuvent être utilisées, avec l'administration de Rifabutin au lieu de Métranidazole/Clarithromycine; ou une thérapie séquentielle (le traitement est commencé avec l'association d'IPP et d'un antibiotique pendant 7 à 10 jours, suivie de 7 à 10 jours avec l'association d'IPP et d'un autre antibiotique); une thérapie hybride (IPP + Amoxicilline pendant 14 jours, au cours des 7 derniers jours de traitement par l'association de métronidazole et de clarithromycine). Cependant, l'idéal en cas d'échec du traitement est le conduire le traitement après une culture et antibiogramme ou après un test moléculaire.

***Traitement endoscopique*.** Il est essentiel pour la prise en charge des ulcères hémorragiques.

L'hémostase endoscopique est indiquée dans les hémorragies digestives supérieures aux stades *Forrest Ia, Ib et IIa (Tableau 5.I),* par des méthodes thermiques (électrocoagulation avec une sonde bipolaire) et mécaniques (clips hémostatiques). En tant que méthode adjuvante, l'injection d'adrénaline 1:10 000 est utilisée pour arrêter les saignements, en combinaison avec une autre méthode d'hémostase. Plus de détails dans le chapitre consacré aux saignements digestifs supérieurs.

Tableau 5.I. Classification de Forrest des ulcères hémorragiques:

Classe Forrest	Éléments endoscopiques	Risque de récidive hémorragique
Forrest Ia	Saignement artériel en jet	80-90%
Forrest Ib	Saignement lent, diffus (Fig. 5.4)	10-30%
Forrest IIa	Vaisseau visible non saignant	50-60%
Forrest IIb	Caillot adhérent	25-35%
Forrest IIc	Hématine dans la base de l'ulcère (noir) (Fig. 5.5)	0-8%
Forrest III	La base de l'ulcère est nette, avec de la fibrine	0-2%

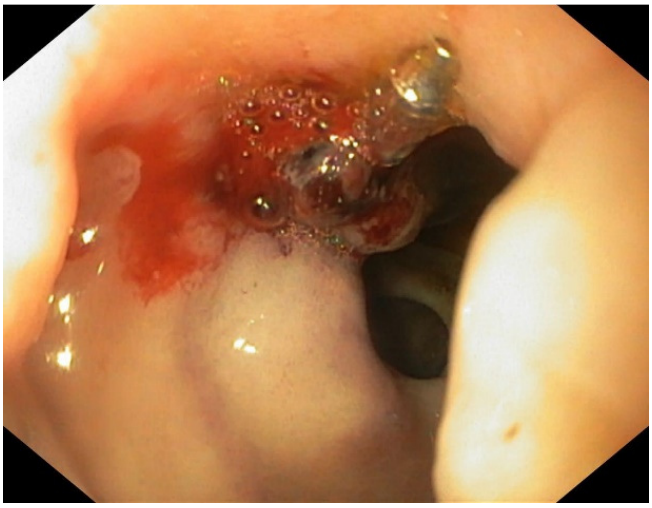


Fig. 5.4. Ulcère bulbaire Forrest IB – hémostase endoscopique – application d'un hémoclip

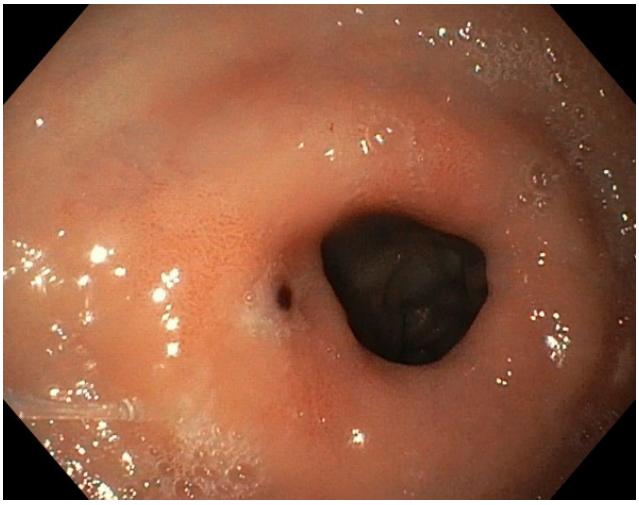


Fig. 5.5. Ulcère gastrique antral Forrest IIC

La classification de Forrest est essentielle pour évaluer le risque de récidive hémorragique et orienter le traitement endoscopique et médical. Les patients atteints d'ulcères

Forrest Ia, Ib et IIa nécessitent une intervention immédiate pour réduire le risque de mortalité associé aux hémorragies récurrentes.

Traitement angiographique. Il est rarement utilisé et réservé aux cas de HDS dans lesquels le traitement endoscopique a échoué. Il s'agit de l'embolisation du vaisseau qui saigne.

Traitement chirurgical. Il est indiqué pour les patients atteints de HDS chez lesquels toutes les autres méthodes ont échoué ou en cas d'ulcère perforé ou de sténose ulcéreuse.

À retenir

- L'ulcère peptique gastro-duodénal est une interruption circonscrite, simple ou multiple de la continuité de la muqueuse gastrique et/ou duodénale, qui va au-delà du muscle muqueux, accompagnée d'une réaction inflammatoire et fibreuse.
- Il est souvent associé à l'infection à Helicobacter pylori (HP) et à l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- L'apparition d'ulcères gastriques et duodénaux est due au déséquilibre entre les facteurs d'agression et de défense de la muqueuse.
- Le tableau clinique comprend des douleurs épigastriques, généralement sourdes, continues, accentuées par la consommation d'aliments acides. Parfois, la rythmicité est présente – la relation avec les repas (faim douloureuse dans l'UD). Certains patients atteints d'ulcères sont *asymptomatiques*, et dans d'autres cas, l'apparition des symptômes se fait directement *par une complication* telle qu'une hémorragie (en particulier chez les utilisateurs d'AINS).
- Le diagnostic commence par le tableau clinique, est confirmé par endoscopie et comprend un dépistage obligatoire de l'infection à Helicobacter pylori et l'investigation d'une éventuelle consommation d'AINS.
- Le diagnostic d'infection par l'HP se fait par des tests directs (implique une endoscopie avec biopsie – test d'urèase, examen histopathologique) ou par des tests indirects (test respiratoire, détermination des Ac anti-HP à partir du sérum, détermination de l'Ag fécal HP).
- Le diagnostic différentiel est fait avec toutes les causes de douleur épigastrique.
- Les principales complications de la maladie ulcéreuse sont l'hémorragie, la perforation, la sténose.
- Le traitement médicamenteux de l'ulcère comprend des médicaments antisécrétoires - soit des inhibiteurs de la pompe à protons (ésoméprazole, pantoprazole, oméprazole, rabéprazole) d'une durée de 4 à 6 semaines; ou les inhibiteurs H2, moins puissants (nizatidine, ranitidine, famotidine).
- Le traitement de l'infection à HP selon les guides en vigueur (quadrithérapie ou trithérapie) suivi d'une vérification de l'éradication par test respiratoire ou par test fécal sont obligatoires.
- La maladie ulcéreuse compliquée d'une hémorragie bénéficie d'un traitement endoscopique (application des hémo-clips, thermocoagulation, injection d'adrénaline) associé à un traitement injectable par IPP (bolus d'oméprazole de 80 mg, suivi d'une perfusion continue de 8 mg/heure, 72 heures).

6. LA DYSPEPSIE FONCTIONNELLE

Définition

La dyspepsie fonctionnelle (DF) est une maladie sans substrat organique, caractérisée par des symptômes localisés dans la partie supérieure de l'abdomen, avec comme manifestations des douleurs épigastriques, une sensation de plénitude, des ballonnements ou une gêne epigastrique. Il s'agit d'une maladie chronique récurrente, sans complications, mais avec un impact significatif sur la qualité de vie, étant considérée comme un trouble digestif fonctionnel.

Épidémiologie

La dyspepsie fonctionnelle est le trouble gastro-duodénal fonctionnel le plus fréquent, affectant la qualité de vie, la productivité et augmentant les dépenses médicales, avec une prévalence mondiale comprise entre 4,8 % et 7,2 %. C'est plus fréquent chez les femmes et les jeunes adultes, étant associé au syndrome du côlon irritable, au reflux gastro-œsophagien et à des facteurs de risque tels que les infections gastro-intestinales aiguës et l'anxiété.

Environ 70 à 80 % des patients qui s'adressent au gastro-entérologue présentent des symptômes situés dans la partie supérieure de l'abdomen, mais les explorations modernes ne peuvent mettre en évidence la présence de lésions organiques (ulcère peptique gastro-duodénal, néoplasme gastrique, calculs biliaires, pancréatite chronique, etc.). Ces patients sont ceux classés comme ayant une dyspepsie fonctionnelle, c'est-à-dire sans substrat organique. Les 20 à 30 % des patients présentant des symptômes abdominaux supérieurs présentent une dyspepsie organique (lésions organiques qui génèrent de la souffrance).

Physiopathologie

Il existe de nombreux aspects insuffisamment élucidés concernant l'étiopathogénie de la souffrance fonctionnelle dans l'étage abdominal supérieur. Parmi les mécanismes connus, on peut citer le rôle d'Helicobacter Pylori ou l'état hypersécrétoire dans les cas de symptômes quasi-ulcèreux. Chez ceux qui présentent des symptômes de type ballonnements, un trouble de l'évacuation gastrique (dysmotilité) ou même des troubles de la perception sensorielle digestive sont incriminés - le patient perçoit une quantité normale de gaz du tube digestif comme anormale.

La dyspepsie fonctionnelle implique une perturbation de l'interaction intestin-cerveau et peut être causée par des mécanismes tels que la dysmotilité, l'hypersensibilité viscérale, l'inflammation de bas grade de la muqueuse, l'altération du microbiote intestinal, ou l'altération du procesus dans le système nerveux central. La dépression et l'anxiété jouent également un rôle important.

Pathologie

D'un point de vue morphopathologique, la DF ne provoque pas d'anomalies structurelles évidentes. L'endoscopie et les biopsies gastriques sont normales. Ainsi, les investigations morphopathologiques confirment le caractère fonctionnel de la maladie et excluent d'autres pathologies à substrat organique.

Tableau clinique

Le diagnostic clinique part d'une symptomatologie épigastrique plus ou moins bruyante, mais qui manque de perte de poids, d'hémorragie digestive ou d'anémie (considérés comme des signes alarmants - en leur présence, il faut penser à une maladie organique). Le type de symptômes qui prédominent permet l'encadrement dans l'une des formes de dyspepsie.

Tableau biologique

Des tests de laboratoire sont effectués pour exclure l'anémie (numération globulaire, ferritine, sidérémie) et l'inflammation (CRP). Il est recommandé de tester l'infection à Helicobacter Pylori. La présence ou l'absence d'infection n'exclut pas le diagnostic de DF, mais le dépistage est obligatoire chez les patients atteints de dyspepsie. Les patients dyspeptiques chez qui l'éradication de l'infection par le HP n'améliore pas les symptômes pendant une période de plus de 6 à 12 mois, sont considères ayant une dyspepsie fonctionnelle.

Paraclinique

Le diagnostic paraclinique consiste en une série d'explorations qui vont exclure la présence des lésions organiques. Cela commence par une échographie abdominale qui démontrera une vésicule biliaire sans calculs, un pancréas d'apparence normale, un foie sans changements. L'endoscopie digestive haute révélera un œsophage, un estomac et un duodénum normaux. La coloscopie, effectuée lorsque cela est indiqué, ne révélera pas de changements côloniques. Par conséquent, le caractère fonctionnel de la dyspepsie sera démontré par l'absence de lésions organiques. Il est à noter que l'utilisation du passage baryté ne permet pas un diagnostic de dyspepsie fonctionnelle, car les ulcères gastro-duodénaux superficiels ne peuvent pas être mis en évidence par cette méthode.

Diagnostic positif

Le DF est défini sur la base de 3 critères:

1. *Présence de symptômes de la partie supérieure de l'abdomen:* plénitude post-prandiale, satiété précoce, douleurs épigastriques, qui surviennent après l'ingestion de nourriture, mais aussi en l'absence de nourriture.

2. *Évolution chronique et récurrente, avec altération de la qualité de vie.* Les symptômes doivent être présents 3 jours par semaine au cours des 3 derniers mois et avec un début il y a 6 mois.

3. *Absence de lésions organiques, systémiques ou métaboliques* pour expliquer les symptômes lors des investigations de routine (y compris l'endoscopie digestive haute).

La dyspepsie fonctionnelle comprend:

- *syndrome de détresse postprandiale (postprandial distress syndrome - PDS) - d*ans lequel les symptômes apparaissent principalement comme une gêne postprandiale. Le principal mécanisme d'apparition serait la dysmotilité gastrique.

- *syndrome de douleur épigastrique (epigastric pain syndrome - ESP)* - avec des symptômes semblables à ceux d'un ulcère. Le principal mécanisme d'action serait l'hypersensibilité viscérale.

Les critères diagnostiques du syndrome de détresse postprandiale et du syndrome de douleur épigastrique sont présentées dans le tableau 6.I**.**

Tableau 6.I. Critères diagnostiques de la dyspepsie fonctionnelle

	Symptômes diagnostiques	**Critère temporel**	**Symptômes associés**	**Critères d'exclusion**
Syndrome de détresse postprandiale (PDS)	- Plénitude postprandiale - Satiété précoce postprandiale - L'intensité est suffisante pour affecter les activités habituelles ou l'ingestion d'un déjeuner moyen.	- 3 jours/ semaine au cours des 3 derniers mois, avec un début de 6 mois	-douleur/brûlure épigastrique, ballonnements, éructations, nausées -le pyrosis n'est pas un symptôme typique, mais peut coexister avec la DF -les vomissements font partie d'autres troubles fonctionnels -les symptômes soulagés par l'élimination des gaz ou des matières fécales ne font pas partie de la DF	-absence des lésions organiques, systémiques ou métaboliques qui expliquent les symptômes dans les investigations de routine (y compris l'endoscopie digestive haute).
Syndrome douloureux épigastrique (EPS)	- Douleur épigastrique et/ou - Brûlure épigastrique - L'intensité de la douleur est suffisante pour influencer les activités habituelles. - Les symptômes peuvent être produits par l'ingestion d'aliments, peuvent être soulagés par la nourriture ou peuvent survenir sans manger.	- 3 jours/ semaine au cours des 3 derniers mois, avec un début de 6 mois	- météorisme postprandial dans la partie supérieure de l'abdomen, - éructations, nausées; - des vomissements persistants suggèrent un autre syndrome fonctionnel - Le pyrosis n'est pas un symptôme typique pour l'EPS, mais peut coexister - la douleur épigastrique n'est pas de type biliair - Les symptômes soulagés par l'élimination des gaz/matières fécales ne font pas partie de la dyspepsie	-absence de lésions organiques, systémiques ou métaboliques qui expliquent les symptômes dans les investigations de routine (y compris l'endoscopie digestive haute).

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la dyspepsie fonctionnelle doit être fait avec toutes les lésions organiques de l'étage abdominal supérieur (œsophagite par reflux, néoplasme œsophagien, achalasie, ulcère gastro-duodénal, gastrite chronique, tumeur gastrique, lymphome gastrique, pancréatite aiguë ou chronique, calculs biliaires, etc.). Aussi, le diagnostic différentiel doit être fait avec une autre entité fonctionnelle, mais située dans le bas-ventre, à savoir l'intestin irritable (caractérisé par des troubles du transit, des ballonnements, une sensation de selles incomplètes, une gêne dans le bas-ventre, etc.). Il y a des auteurs qui incluent la dyspepsie fonctionnelle et l'intestin irritable dans la même entité - le „tube digestif irritable".

Évolution, complications, pronostic

La dyspepsie fonctionnelle évolue sans complications organiques. L'évolution de la dyspepsie fonctionnelle est favorable, avec des périodes meilleures et moins bonnes, généralement liées à l'alimentation, au stress, etc. Le pronostic de cette maladie est favorable.

Traitement

1. Traitement hygiéno-diététique - implique l'adoption d'un mode de vie sain et la prise de conscience par le patient du fait qu'il s'agit d'une pathologie bénigne, mais récurrente. Il est recommandé de prendre 5 repas par jour (3 repas principaux et 2 collations) à des heures régulières, avec une alimentation personnalisée, sans restrictions excessives. Il est conseillé d'éviter les AINS, la consommation excessive d'alcool, de tabac et de café.

2. Traitement medicamenteux.

- *L'éradication de l'infection par le HP* peut entraîner la disparition des symptômes chez certains patients atteints de DF, sans pouvoir savoir à l'avance lesquels d'entre eux répondront. Le syndrome dyspeptique peut être attribué à une gastrite avec HP (dyspepsie associée à une infection) si l'éradication de l'HP entraîne une amélioration soutenue des symptômes, pendant plus de 6 à 12 mois.

- *Des médicaments antisécrétoires* à base d'IPP (inhibiteurs de la pompe à protons – par exemple l'ésoméprazole 20-40 mg/jour) et anti-H2 (bloquants de l'histamine H2 – par exemple la ranitidine 300 mg/jour, ou la famotidine 20-40 mg/jour) sont administrés pendant les périodes de symptômes. Ils sont inefficaces chez les personnes atteintes de PDS, mais de choix chez ceux atteints de EPS.

- *Des prokinétiques* tels que le métoclopramide ou le motilium sont administrés avant les repas principaux. Domperion (Motilium) est préféré car il a moins d'effets secondaires (il ne donne pas de somnolence ou de manifestations extrapyramidales). Les pokinétiques sont efficaces chez les personnes atteintes de DF de type PDS. Le Débridat (maléate de trimébutine) accélère la vidange gastrique, stimule la libération de motiline et joue un rôle antimicrobien possible.

- Les ferments digestifs peuvent *également être administrés* lors de repas (Digestal, Mezym forte, Festal, Créon, etc.) ou d'*absorbants gazeux intestinaux*, tels que la siméthicone (Espumisan, Sab-simplex) ou le charbon médicinal.

- *Les psychotropes*, *les antidépresseurs* - sont utilisés comme traitement de 2ème ligne (lévosulpiride, amitryptyline, mirtazapine).

À retenir

- La DF est une affection courante, sans substrat organique, caractérisée par des symptômes localisés dans la partie supérieure de l'abdomen, avec des douleurs épigastriques, une plénitude, des ballonnements ou une gêne dans la partie supérieure de l'abdomen.

- Le diagnostic est clinique, des tests biologiques et paracliniques étant utilisés pour exclure les maladies organiques.

- L'évolution est longue, avec des périodes d'exacerbation et des périodes d'accalmie, sans complications organiques, mais affectant la qualité de vie des patients.

- Le traitement médicamenteux est symptomatique, centré sur les antisécrétoires dans le syndrome douloureux épigastrique et les prokinétiques dans la détresse postprandiale. Un traitement diététique peut améliorer les symptômes.

7. LE CANCER GASTRIQUE

Définition

Le cancer gastrique est défini comme une tumeur maligne qui provient des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique. Se peut manifester par une invasion locale, une extension aux structures adjacentes et des métastases à distance dans les ganglions lymphatiques, le foie, les poumons ou le péritoine. D'un point de vue clinique, la maladie peut avoir une évolution lente ou agressive, selon le type histologique et le stade au moment du diagnostic.

Épidémiologie

Le cancer de gastrique est la cinquième cause de cancer dans le monde et la troisième cause de décès par cancer. Son incidence varie considérablement d'une région à l'autre, étant particulièrement élevée en Asie de l'Est (Japon, Corée du Sud), mais faible en Amérique du Nord et en Afrique. Cette répartition géographique reflète l'influence des facteurs environnementaux, du mode de vie et de l'accès aux soins de santé. Bien que l'incidence mondiale diminue en raison des progrès de la prévention et du traitement, le cancer gastrique continue d'être une cause majeure de mortalité, en particulier dans les régions à haut risque comme l'Asie de l'Est. La maladie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, et le risque augmente avec l'âge, étant le plus souvent diagnostiqué après l'âge de 60 ans.

Physiopathologie

La physiopathologie du cancer gastrique implique une combinaison de facteurs environnementaux, génétiques et inflammatoires. Le processus commence par une gastrite chronique, le plus souvent causée par Helicobacter pylori, qui induit une inflammation persistante. Elle évolue vers une gastrite atrophique, une métaplasie intestinale et une dysplasie épithéliale, aboutissant au développement d'un adénocarcinome gastrique.

Les principaux facteurs de risque du cancer gastrique sont:

- *Infection à Helicobacter pylori.* C'est le facteur de risque le plus important de l'adénocarcinome gastrique, en particulier l'infection à HP CagA-positive. L'infection chronique provoque une gastrite atrophique, une métaplasie intestinale et, enfin, une transformation maligne. L'OMS considère le HP comme un oncogène de grade I.

- *Un régime alimentaire* avec une consommation accrue d'aliments conserves par salage, fumage ou ajout de nitrites est associé à un risque accru.

- *Le tabagisme* augmente considérablement le risque de cancer gastrique, en particulier chez les fumeurs chroniques.

- *Facteurs génétiques.* Les mutations du gène CDH1 sont impliquées dans le cancer gastrique diffus héréditaire. La maladie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, et le risque augmente avec l'âge, étant le plus souvent diagnostiqué après l'âge de 60 ans.

Troubles gastriques prédisposants. Plusieurs maldies gastriques chroniques sont associées à un risque accru de cancer gastrique.

- *Gastrite atrophique.* La perte progressive des cellules glandulaires gastriques contribue à la métaplasie intestinale, avec un risque de dysplasie et de transformation maligne.

- *L'anémie mégaloblastique (pernicieuse*) est associée à une gastrite atrophique auto-immune et à une carence en vitamine B12, augmente le risque de transformation maligne.

- *L'œsophage de Barrett* causé par un reflux gastro-œsophagien sévère peut entraîner une métaplasie de Barrett dans la zone de transition œso-gastrique.

- *Syndrome de Zollinger-Ellison*. L'hypersécrétion de gastrine provoque une stimulation excessive des cellules gastriques pariétales, favorisant la cancérogenèse.

- *Résection gastrique* plus de 10 à 15 ans après l'opération, le mécanisme physiopathologique probable étant l'inflammation chronique causée par un reflux chronique du jus intestinal.

- *Gastrite avec plis géants Ménétrier.*

- *Polypes gastriques,* en particulier associés à la dysplasie.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la cancérogenèse sont représentés par:

- *Inflammation chronique* – Les cytokines pro-inflammatoires et le stress oxydatif contribuent aux dommages à l'ADN cellulaire et à l'instabilité génomique.

- *Altérations génétiques* – L'instabilité des microsatellites et les mutations du *gène p53* sont fréquentes.

- *Facteurs environnementaux* - Une alimentation riche en nitrites et la consommation d'alcool intensifient le processus cancérigène.

Pathologie

Le cancer de l'estomac présente d'importantes variations d'un point de vue macroscopique et histologique.

Macroscopique. D'un point de vue macroscopique, le cancer gastrique est décrit

- *protrusif (*polypoïde*)* – l'aspect endoscopique étant celui d'une tumeur qui fait saillie dans la lumière gastrique, c'est l'aspect le plus typique, mais nécessite une confirmation par biopsie.

- *ulcératif* – avec l'aspect endoscopique d'un ulcère profond avec des bords irréguliers et un fond infiltrant. Cependant, le diagnostic ne peut être posé seulement par endoscopie, la biopsie étant obligatoire.

- *infiltrant (linite plastique)* – dans lequel il y a un épaississement diffus de la paroi gastrique, caractéristique de l'adénocarcinome diffus. L'aspect de la muqueuse à l'endoscopie est quasi normal, mais l'estomac est plus rigide, moins distensible lorsqu'il est insufflé par EDH, des méthodes d'imagerie comme l'échographie transabdominale et l'imagerie sectionnelle mettant en évidence une paroi gastrique épaisse et déstructurée.

Microscopie. L'adénocarcinome est le type de cancer gastrique le plus fréquent, représentant plus de 90 % des cas. D'autres types comprennent le lymphome gastrique, les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et les carcinomes épidermoïdes.

Selon l'aspect histopathologique microscopique, l'adénocarcinome gastrique est classé en deux types: intestinal et diffus (classification histologique de Lauren).

- *Type intestinal* - Tumeurs bien différenciées, fréquemment associées à une métaplasie intestinale. Il survient plus souvent chez les personnes âgées et est étroitement lié à des facteurs environnementaux. L'aspect endoscopique est polypoïde ou ulcéré, il métastase principalement au niveau hépatique et engendre un pronostic légèrement meilleur que le type diffus.

- *Type diffus* **-** Tumeurs peu différenciées avec une invasion étendue dans la paroi gastrique (linite plastique) avec des marges mal définies. Il est plus fréquent chez les jeunes femmes, associé à une prédisposition génétique. Il métastase tôt sur le péritoine et engendre un pronostic sévère.

Cancer gastrique précoce

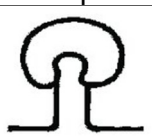
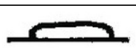
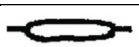
Le cancer gastrique précoce (CGP) est une forme de debout de cancer gastrique, définie par la présence de la tumeur limitée à la muqueuse et/ou à la sous-muqueuse, indépendamment de la présence ou de l'absence de métastases ganglionnaires. Cette forme de cancer est particulièrement importante car elle a un pronostic nettement meilleur par rapport aux formes avancées de la maladie.

Le CGP est plus souvent diagnostiquée dans les pays aved des programmes de dépistage avancés, comme le Japon et la Corée du Sud, en raison de l'utilisation répandue de l'endoscopie digestive haute. Les facteurs de risque comprennent *l'infection à Helicobacter pylori*, une alimentation riche en aliments fumés, salés ou conservés aux nitrates, la consommation d'alcool et le tabagisme, des antécédents familiaux de cancer gastrique et des affections précancéreuses telles que la métaplasie intestinale ou la gastrite atrophique. Les manifestations cliniques sont souvent non spécifiques, notamment une dyspepsie persistante, de vagues douleurs épigastriques, une anémie ferriprive et une perte de poids inexpliquée.

Le diagnostic repose sur l'endoscopie digestive haute avec biopsies multiples, la chromoendoscopie et l'endomicroscopie par laser confocal, pour améliorer l'identification des lésions suspectes, ainsi que sur l'examen histopathologique, qui détermine le type histologique selon la classification de Lauren. Le traitement vise la résection complète de la tumeur et peut inclure une résection endoscopique, par dissection sous-muqueuse endoscopique (ESD) ou mucosectomie endoscopique (EMR), ou une gastrectomie partielle ou totale avec lymphadénectomie, indiquée dans les cas présentant un risque accru de métastases ganglionnaires. Le pronostic est excellent en cas de diagnostic précoce, avec des taux de survie à 5 ans supérieurs à 90 % après un traitement adapté. Le suivi postopératoire est essentiel pour la détection des récidives ou des lésions métachroniques. La sensibilisation et la mise en œuvre d'un dépistage endoscopique dans les populations à haut risque peuvent aider à réduire la mortalité par cancer gastrique.

La classification de Paris (tableau 7.I) est un système utilisé pour décrire et classer les lésions superficielles du tube digestif, y compris les polypes gastriques. Il joue un rôle essentiel dans l'évaluation du risque de malignité et dans l'orientation de la décision thérapeutique, étant largement adopté dans l'endoscopie moderne.

Tableau 7. I. Classification de Paris des polypes gastriques

Aspect endoscopique	Classification du Paris	Représentation schématique	Description
Lésions protrusives	Ip		Polypes pédiculés
	Ips		Polypes subpédiculés
	Is		Polypes sessiles
Lésions superficielles	IIa		Élévation plate de la muqueuse
	IIb		Changement de la muqueuse plate
	IIc		Lésion avec dépression légère
Lésions excavées	III		Lésion avec dépression profonde avec risque élevé de malignité

La classification de Paris joue un rôle fondamental dans la prise en charge des polypes gastriques, ayant des implications directes sur la décision thérapeutique:

- **Les lésions Ip, Ips et Is** sont le plus souvent bénignes (par exemple, polypes hyperplasiques, adénomateux) et sont souvent réséquées par endoscopie.
- **Les lésions II et III** sont plus souvent associées à une dysplasie sévère ou à un adénocarcinome précoce, nécessitant des techniques avancées telles que la résection muqueuse endoscopique (EMR) ou la dissection sous-muqueuse endoscopique (ESD).
- L'identification correcte du type de lésion permet un traitement personnalisé, réduisant le risque de complications et améliorant le pronostic des patients.

Par conséquent, l'utilisation systématique de la classification de Paris en endoscopie digestive contribue à une meilleure stratification du risque et à l'optimisation des stratégies thérapeutiques dans le cas des polypes gastriques.

Tableau clinique

Cette maladie a une évolution silencieuse, avec des symptômes initiaux non spécifiques, ce qui retarde le diagnostic et permet la progression de la maladie, le diagnostic est souvent posé à des stades avancés.

Les *symptômes fréquents* comprennent une dyspepsie persistante, surtout après les repas, des nausées, des vomissements et un manque d'appétit, parfois avec une aversion pour la viande, une perte de poids inexpliquée, de la fatigue et de la pâleur, associées à une anémie ferriprive.

Les signes d'alarme qui nécessitent un EDH sont l'anémie ferriprive, la dyspepsie qui ne cède plus aux médicaments habituels, le manque sélectif d'appétit pour la viande, la perte de poids involontaire.

Les signes dans les stades avancées sont le plus souvent liés à des complications. Il s'agit notamment de l'hémorragie digestive supérieure (se manifestant par une hématémèse et/ou un méléna), de l'adénopathie de Virchow (ganglion lymphatique supraclaviculaire gauche palpable, par métastases ganglionnaires), de la tumeur de Krukenberg (métastases ovarienne), de l'ascite carcinomateuse (due à une dissémination péritonéale).

Investigations paracliniques

Le diagnostic du cancer gastrique nécessite une approche multidisciplinaire, comprenant l'endoscopie, l'imagerie et l'évaluation biologique et histologique.

- *Les tests biologiques* peuvent fournir des informations précieuses sur l'état du patient et peuvent guider le diagnostic et la stadification. *La numération globulaire* peut révéler une anémie ferriprive - le signe biologique le plus fréquemment associé au cancer gastrique, indiquant une perte sanguine chronique du tractus gastro-intestinal; ainsi qu'une thrombocytose qui survient fréquemment dans un contexte paranéoplasique et peut suggérer une maladie avancée. Parmi *les tests biochimiques,* les changements les plus fréquents sont l'hypoalbuminémie **-** indiquant une malnutrition ou une perte de protéines à travers la paroi gastrique affectée; une augmentation des valeurs de la phosphatase alcaline, qui suggère la présence de métastases osseuses ou hépatiques; une augmentation de la bilirubine et des transaminases - suggérant la présence de métastases hépatiques étendues. Les signes d'*inflammation systémique* sont une ESR élevée et la protéine C-réactive (PCR) - indiquant une inflammation chronique et/ou une réponse paranéoplasique. *Les marqueurs tumoraux* évalués sont l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) - utilisé pour surveiller la réponse au traitement et détecter la récidive, ainsi que les marqueurs CA 19-9 et CA 72-4 - marqueurs de sensibilité modérée, souvent utilisés en combinaison pour le suivi.

- *L'endoscopie digestive haute* est la méthode de choix, permettant une visualisation directe de la tumeur (Fig. 7.1) et la réalisation de plusieurs biopsies.

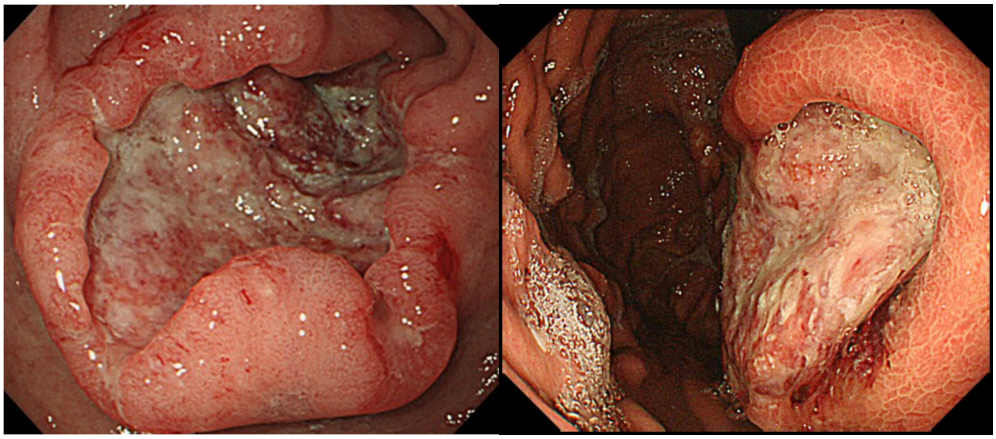


Fig. 7.1. Aspects endoscopiques du cancer gastrique. Gauche - Tumeur gastrique antrale ulcérée. Droite – Tumeur gastrique ulcérée située au niveau de la petite courbure.

- *Méthodes d'imagerie*. L'échographie transabdominale peut mettre en évidence un épaississement et une déstructuration de la paroi gastrique, d'éventuelles métastases hépatiques et ganglionnaires, une ascite carcinomateuse. La tomodensitométrie (TDM) de contraste ou l'IRM de contraste permettent d'évaluer l'extension loco-régionale et les métastases, et sont indispensables à la stadification correcte. L'échoendoscopie – est extrêmement importante dans le cancer précoce, fournissant des informations sur l'invasion de la paroi gastrique et des ganglions lymphatiques périgastriques.

Diagnostic positif

L'intégration des données cliniques, biologiques, endoscopiques à l'imagerie et aux investigations histologiques contribue à un diagnostic complet et précis. Le diagnostic de certitude nécessite une confirmation histologique (Fig. 7.2).

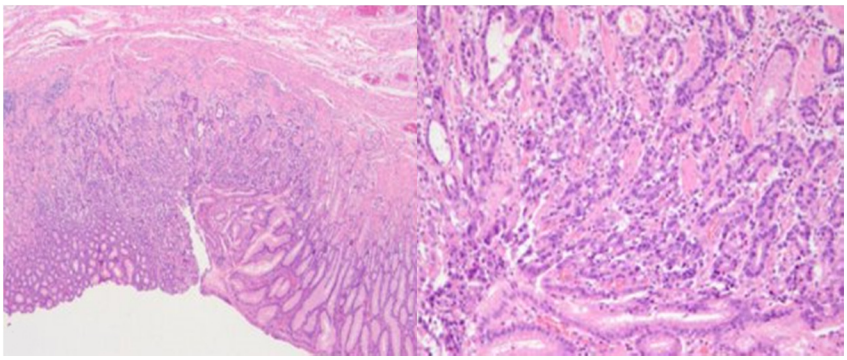


Fig. 7. 2. Caractéristiques histologiques de l'adénocarcinome gastrique (coloration à l'hématoxyline éosine). À gauche - Adénocarcinome gastrique limité à la couche muqueuse (×40). À droite – on voit des glandes tubulaires déformées, formées de cellules épithéliales à noyaux atypiques, suggérant un adénocarcinome de type intestinal selon la classification de Lauren (×100).

Une partie du diagnostic positif, obligatoire, est la stadification de la maladie, la classification dans le système TNM (Tumeur, Nodules, Métastases) qui est essentielle pour le plan thérapeutique et pronostique (Tableau 7.II).

Tableau 7.II. Stadification cTNM pour le cancer gastrique

Stadification cTNM	Description
T1	Invasion limitée à la muqueuse ou à la sous-muqueuse
T2	Invasion dans la couche musculaire
T3	Invasion dans la séreuse, sans toucher les organes adjacents
T4a	Invasion séreuse, avec lésions des organes adjacents
T4b	Invasion extensive dans les structures et les organes voisins
N0	Pas de métastases ganglionnaires
N1	1-2 ganglions lymphatiques touchés
N2	3 à 6 ganglions lymphatiques touchés
N3	Plus de 7 ganglions lymphatiques touchés
M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du cancer gastrique est principalement basé sur l'EDH avec biopsie et comprend: *l'ulcère gastrique* – a l'endoscopie a des marges nettes, contrairement au cancer ulcéré, où les bords sont creux, encaissées, mais la différenciation est faite par plusieurs biopsies; *lymphome gastrique* - nécessite une immunohistochimie pour confirmation; *tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)* – apparaissent fréquemment comme des tumeurs sous-muqueuses (muqueuse de couverture normale ou avec une „ulcération de pression", nécessite une biopsie avec immunohistochimie et identification du marqueur c-KIT).

Complications

Le cancer gastrique peut provoquer des *saignements aigus ou chroniques,* ce qui peut entraîner une anémie sévère; *obstruction gastrique* – plus fréquente dans les tumeurs antrales, le tableau clinique étant dominé par des phénomènes d'insuffisance évacuatoire gastrique; *l'apparition de métastases à distance*, affectant fréquemment le foie, les poumons et le péritoine; *perforation* – avec un tableau clinique de péritonite aiguë, une urgence chirurgicale.

Évolution et pronostic

Le pronostic du cancer gastrique est étroitement lié au stade au moment du diagnostic et au type histologique. Les patients atteints d'un cancer gastrique précoce ont un taux de survie à 5 ans de plus de 70 %, tandis que les formes avancées ont un taux inférieur à 20 %. Le dépistage et le diagnostic précoce sont essentiels pour améliorer le pronostic.

Traitement

Le traitement du cancer gastrique implique une approche multimodale, adaptée au stade de la maladie et aux caractéristiques du patient. Un traitement à but curatif est possible dans les cas détectés tôt, mais dans les stades avancés, seul un traitement palliatif est possible, dans le but de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie.

1. Traitement chirurgical. La chirurgie est le traitement du choix du cancer gastrique localisé. La chirurgie est recommandée pour les stades T1, non éligibles à la résection endoscopique, et pour les stades T1b à T3, associés à une chimiothérapie périopératoire (pré et postopératoire).

En fonction de l'emplacement et de l'étendue de la tumeur, les types d'interventions suivants peuvent être effectués: *gastrectomie subtotale* - indiquée dans les tumeurs localisées au niveau antral; *gastrectomie totale* - nécessaire dans les tumeurs étendues ou situées proximalement, dans le corps gastrique; *La gastrectomie avec lymphadénectomie étendue* est pratiquée pour enlever les ganglions lymphatiques touchés et réduire le risque de récidive.

Dans les stades cliniquement avancés, sans métastases évidentes, il est recommandé de réaliser une laparotomie exploratoire, dans 50 à 60 % des cas, les tumeurs peuvent être non résécables, du a une carcinose péritonéale, qui n'a pas été mise en évidence par les méthodes d'imagerie si elle n'avait pas été accompagnée d'ascite.

À un stade avancé, avec des métastases, la chirurgie curative ne peut pas être effectuée, mais elle peut être utilisée pour la gestion des complications, telles que l'obstruction gastrique et les saignements, ainsi que pour les soins palliatifs, pour la réduction de la masse tumorale. La radiothérapie avec polychimiothérapie peuvent également être utilisées pour réduire jusqu'à 50 % de la masse tumorale et prolonger l'espérance de vie.

2. Chimiothérapie. Les régimes de chimiothérapie couramment utilisés comprennent des combinaisons de fluorouracile, de cisplatine et de taxanes. La chimiothérapie peut être administrée à des fins néoadjuvantes*,* pour réduire la taille de la tumeur avant la chirurgie; *adjuvant,* après la chirurgie, pour éliminer les cellules tumorales résiduelles et prévenir les récidives; *palliatif,* en cas de maladie avancée, pour prolonger la survie et contrôler les symptômes.

3. La radiothérapie est rarement utilisée en tant que traitement unique, mais elle peut être associée à une chimiothérapie adjuvante - pour améliorer le contrôle local après la chirurgie ou elle peut être réalisée à des fins palliatives - pour réduire la douleur causée par des métastases ou des tumeurs volumineuses.

4. Le traitement endoscopique est indiqué dans les stades précoces du cancer gastrique, lorsque les lésions sont limitées à la muqueuse ou à la sous-muqueuse, sans invasion ganglionnaire. Les techniques utilisées comprennent *la résection muqueuse endoscopique (EMR)* – une méthode peu invasive qui permet l'exérèse complète des lésions précancéreuses ou du cancer précoce, et la *dissection sous-muqueuse endoscopique (ESD)*

– qui permet l'excision en vrac des lésions plus étendues ou plus profondes que celles pouvant être traitées par EMR. Ces techniques sont privilégiées en raison de leur nature curative et de leur risque réduit de complications par rapport à la chirurgie traditionnelle.

5. Immunothérapie. Ces dernières années, l'immunothérapie est devenue une option prometteuse pour le cancer gastrique avancé. Les inhibiteurs de PD-1 (par exemple le nivolumab) ont démontré leur efficacité dans certains cas de maladie métastatique.

6. La thérapie palliative est indiquée dans les cas avancés, elle vise à soulager les symptômes et à améliorer la qualité de vie. *Prothèse endoscopique* – est utilisée dans les tumeurs antrales inopérables qui provoquent une obstruction gastrique avec insuffisance évacuatoire. *Gestion de la douleur* – elle est obligatoire pour la qualité de vie, elle se fait progressivement, en commençant par les analgésiques ordinaires tels que le metamizole, le paracétamol, jusqu'aux analgésiques opioïdes. *Nutrition entérale* – en plaçant une gastrostomie ou une jéjunostomie, si l'alimentation orale n'est pas possible. Cette approche intégrée donne aux patients les meilleures chances de contrôler la maladie tout en améliorant la qualité de vie.

Prophylaxie et dépistage dans la population à risque élevé

Le dépistage du cancer gastrique est essentiel dans les régions à forte incidence telles que l'Asie de l'Est. L'endoscopie digestive haute est la principale méthode utilisée pour la détection précoce des lésions précancéreuses ou du cancer gastrique précoce. Les populations qui bénéficient le plus du dépistage sont les personnes de plus de 40 à 50 ans, en particulier dans les régions à haut risque; patients ayant des antécédents de gastrite atrophique sévère ou de métaplasie intestinale; les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer gastrique; patients atteints d'une infection connue à Helicobacter pylori. Un dépistage régulier peut améliorer considérablement le pronostic, car il permet un diagnostic à un stade précoce, lorsque le traitement curatif est plus efficace.

Les mesures prophylactiques comprennent l'éradication de l'infection à HP, l'arrêt du tabac, l'évitement des aliments conservées par fumage, salage, une alimentation riche en légumes verts, en antioxydants.

À retenir

- Le cancer gastrique est une pathologie néoplasique frequente, la cinquième cause de cancer dans le monde et la troisième cause de décès par cancer.
- Parmi les affections prédisposantes, on peut citer: la gastrite atrophique, l'anémie mégaloblastique, l'œsophage de Barrett, le syndrome de Zollinger-Ellison, la résection gastrique plus de 10-15 ans postopératoire, la gastrite Ménétrier avec plis géants, les polypes gastriques, en particulier associés à la dysplasie.

- Le tableau clinique au début est souvent effacé, la diminution de l'appétit, l'intolérance sélective à la viande, l'anémie, la perte de poids étant des signes majeurs d’alarme.
- Le diagnostic positif implique nécessairement une endoscopie avec biopsie, ainsi qu'une stadification pour un traitement optimal.
- Le traitement doit être multidisciplinaire, en fonction du stade de la maladie et du type cellulaire, l'idéal étant la résection chirurgicale associée à un traitement oncologique.

8. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI)

Définition

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des maladies chroniques caractérisées par une inflammation avec un mécanisme auto-immun dans le tractus gastro-intestinal. Les deux principales formes de MII sont ***la maladie de Crohn (MC)*** – qui peut affecter n'importe quel segment du tube digestif et la ***colite ulcéreuse (CU)*** – dans laquelle l'inflammation affecte le rectum et peut s'étendre proximal au côlon sans aller au-delà de la valve iléo-cecale.

Dans 10 % des cas, les caractéristiques des CU et MC se chevauchent, l'histoire de la maladie, l'aspect endoscopique, histopathologique et radiologique ne permettent pas de différencier la CU, de MC ou d'autres formes de colite (***colite indéterminée***).

La colite microscopique est une autre forme de MICI dans laquelle le diagnostic est établi histopathologiquement chez les patients atteints de diarrhée aqueuse chronique, avec une coloscopie normale (absence des signes macroscopiques d'inflammation). La colite microscopique comprend deux entités: *la colite lymphoïde* et la *colite collagène*.

Épidémiologie

L'incidence des MICI est variable géographiquement, étant en augmentation dans les pays industrialisés: Europe du Nord, Grande-Bretagne et Amérique du Nord. En Roumanie, la colite ulcéreuse prédomine dans le nord-est, tandis que dans le sud et l'ouest la MC est plus fréquente.

La race et l'origine ethnique influencent toutes deux l'incidence et la prévalence des MICI. Ainsi, en Amérique du Nord, la prévalence de la MC est plus faible chez les races hispaniques et asiatiques que chez les races blanches. Les Juifs sont plus affectées des MICI que les autres groupes ethniques. L'incidence augmente avec la migration de la population des zones à faible risque vers les zones à haut risque, et en termes de répartition par sexe, elle est à peu près égale, avec une légère prépondérance d'hommes dans la colite ulcéreuse.

L'apparition des MICI à un jeune âge est associée à des formes étendues et plus agressives de la maladie par rapport à la maladie qui survient chez les patients âgés, ou on trouve généralement des formes modérées, avec peu d'exacerbations et nécessité rare d'une intervention chirurgicale.

Étiopathogénie

L'étiopathogénie des MICI n'est pas complètement élucidée et implique l'interaction de plusieurs cofacteurs: la prédisposition génétique individuelle, les facteurs environnementaux et le microbiote intestinal, avec l'initiation et le maintien d'une réponse immunitaire anormale de l'hôte.

1. Facteurs génétiques. La CU et la MC sont des maladies polygéniques complexes, des antécédents familiaux positifs étant le plus grand facteur de risque indépendant pour le développement des MICI. Ainsi, jusqu'à 1 patient sur 5 atteint de CU et 1 patient sur 6 atteint de MC ont des parents au premier degré atteints de MICI. Les taux de concordance pour les jumeaux monozygotes et dizygotes pour la MC sont de 20 à 50 % et de 10 %, respectivement.

2. ***L'environnement et d'autres facteurs de risque*** sont responsables de l'augmentation de la prévalence des MICI dans les pays développés. Parmi eux, nous citons les suivants:

- *régime* pauvre en fibres et riche en aliments ultratransformés, avec une teneur élevée en glucides et en graisses, une nutrition insuffisante au sein.
- *le tabagisme* a un effet protecteur dans le cas de la colite ulcéreuse, contrairement à la MC. Le tabagisme, actif ou passif, semble conduire, par un mécanisme incomplètement élucidé, à des formes plus bénignes de la colite ulcéreuse, réduisant ainsi le besoin de chirurgie. En la MC, le tabagisme joue un rôle dans l'exacerbation de la maladie et augmente le risque de récidive après la chirurgie.
- *l'utilisation d'AINS* est corrélée avec l'apparition des MICI, mais aussi avec les périodes d'exacerbation.
- *Une hygiène excessive*, qui limite l'exposition de l'intestin aux antigènes dans l'enfance, est un autre facteur de risque.
- des *facteurs psychologiques* tels que le stress chronique, la dépression, augmentent le risque de rechute chez les patients atteints de MICI en rémission.
- *L'appendicectomie* a un effet protecteur contre la colite ulcéreuse, mais pas contre la MC.

3. Le microbiote intestinal intervient dans les mécanismes de régulation qui maintiennent l'équilibre entre la tolérance immunologique de l'hôte et les stimuli permanents provenant de la flore existante et de ses produits métaboliques. Le microbiote intestinal individuel est déterminé par des facteurs génétiques et des facteurs externes. Chez les patients atteints de MICI, elle subit des changements quantitatifs et qualitatifs, avec un rôle dans la perpétuation de l'inflammation. Les mécanismes possibles par lesquels le microbiote intestinal intervient dans l'étiopathogénie des MICI sont: la dysbiose intestinale (diminution et modification de la diversité du microbiote); les organismes pathogènes spécifiques (Escherichia coli, Mycobacterium paratuberculosis - MAP); les antigènes bactériens; la barrière chimique déficiente ou la diminution des défensines intestinales (diminution de la α défensine-1) et l'altération de la fonction de barrière muqueuse.

4. Facteurs immunologiques. Le système immunitaire muqueux normal a la capacité de reconnaître les immunogènes auxquels il est tolérant et de rejeter les autres. Ceci est réalisé grâce à un équilibre délicat entre les mécanismes pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Les cellules épithéliales intestinales ont la capacité de produire des cytokines par l'activation

des macrophages. Ces cytokines pro-inflammatoires sont le TNF alpha (facteur de nécrose tumorale), les inter-leukines IL-1, Il-6, IL-8, etc. Les lymphocytes participent également au mécanisme immunitaire.

Bien que l'image des deux affections soit souvent similaire, parfois même superposable, elles présentent cependant quelques différences et c'est pourquoi nous les traiterons séparément.

A. COLITE ULCÉREUSE (CU)

Définition

La CU est une maladie inflammatoire de l'intestin caractérisée par des épisodes récurrents de diarrhée avec du mucus et du sang, alternant avec des périodes de calme. Le terme traditionnel *de rectocolite hémorragique* illustre l'étendue de la maladie (l'inflammation affecte nécessairement le rectum et peut s'étendre proximale au côlon jusqu'au niveau de la valve iléo-cæcale), les aspects cliniques et endoscopiques (saignements rectaux, ulcérations, présence de sang dans la lumière). Actuellement, le terme utilisé dans la littérature est *colite ulcéreuse.*

Pathologie

Macroscopiquement, la muqueuse recto-colique est érythémateuse et saigne facilement (elle est friable), avec des ulcérations superficielles, recouverte de mucus et de pus, avec perte de l'aspect vasculaire norma. L'aspect typique est celui d'une „muqueuse sanglante". Dans les formes chroniques, l'apparition de pseudopolypes inflammatoires apparaît.

En microscopie, on met en évidence une inflammation superficielle limitée à la muqueuse, un infiltrat inflammatoire avec des polymorphonucléaires au niveau de la muqueuse, la présence d'abcès cryptiques, des exulcérations, une déplétion des cellules caliciformes.

Tableau clinique

Le tableau clinique de la CU est corrélé à l'étendue de la maladie et à la gravité de l'inflammation, et est dominée par *des saignements rectaux, une diarrhée avec du mucus, du sang et du pus*. La colite ulcéreuse peut commencer de manière aiguë, imitant l'entérocolite infectieuse, ou insidieusement. Dans les formes basses (rectite), les saignements rectaux peuvent être le seul symptôme ou peuvent être associés à des *ténesmes rectaux, une proctalgie*, *une urgence à la défécation, jusqu'à l'incontinence fécale*. Dans les formes étendues, le sang mélangé aux matières fécales est associé avec l'émission de mucus et de pus. La diarrhée est à la fois diurne et nocturne, avec plus de 6 émissions/24 heures dans les formes sévères.

La douleur abdominale n'est pas caractéristique dans la colite ulcéreuse, mais plutôt une gêne abdominale, ou des crampes situées dans le bas-ventre peuvent survenir. La présence de douleurs abdominales intenses signifie généralement l'apparition d'une complication telle qu'un mégacôlon toxique ou une perforation.

Les manifestations générales comprennent l'asthénie, l'anorexie, la perte de poids, la fièvre, les frissons et les retards de croissance chez les enfants.

Des manifestations extra-intestinales peuvent survenir à la fois dans la colite ulcéreuse et dans la MC, elles peuvent être concomitantes, précéder ou succéder au diagnostic de MICI. Les principales manifestations extra-intestinales de la MICI sont résumées dans le tableau 8.I.

L'examen physique peut être normal, parfois peuvent être présents un abdomen légèrement détendu et sensible à la palpation sur le cadre colique, un météorisme, ou les signes de manifestations extra-intestinales associées. L'examen rectal peut être douloureux et met en évidence la présence de sang et de mucus sur le doigt examinateur. Dans les formes fulminantes de CU, l'abdomen est détendu, douloureux à la palpation, avec l'abolition des bruits hydro-aériens et des manifestations systémiques (tachycardie, tachypnée, hypotension, déshydratation).

Tableau 8.I. Manifestations extra-intestinales chez les patients atteints de MICI.

Manifestations oculaires	- uvéite - épisclérite - sclérite
Manifestations articulaires – les plus frequents	- arthropathie de type I (pauciarticulaire) - arthropathie de type II (polyarticulaire) - arthralgie - spondylarthrite ankylosante - sacro-iléite - douleur inflammatoire vertébrale
Manifestations cutanées	- érythème noueux - pyoderma gangrenosum
Manifestations hépato-biliaires	- cholangite sclérosante primitive avec évolution vers la cirrhose du foie - stéatose hépatique non alcoolique - hépatite chronique - lithiase biliaire
Manifestations thromboemboliques	- thrombose veineuse
Autres manifestations extra-intestinales cardiovasculaires, neurologiques, pulmonaires, urogénitales - rare	- cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, bronchopneumopathie chronique obstructive, lithiase rénale, etc.

Tableau biologique

- *Les tests biochimiques* et hématologiques peuvent mettre en évidence la présence d'une anémie ferriprive chez les patients présentant une hypochromie et une sidérémie faibles, une leucocytose, une thrombocytose, une hypoalbuminémie due à la perte, un syndrome inflammatoire présent (augmentation de la protéine C-réactive, augmentation de la VS, augmentation du fibrinogène).

- *Les tests sérologiques* peuvent révéler des anticorps périnucléaires anti-cytoplasme des neutrophiles (pANCA) positifs et des anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) négatifs.

- *Des analyses de selles* sont nécessaires pour exclure une cause infectieuse. Ainsi, une culture de selles, un test de dépistage des toxines A et B Clostridium difficile, un examen copro-parasitologique seront effectués. *L'augmentation de la calprotectine fécale* exprime l'inflammation dans l'intestin et est également utile pour surveiller le traitement.

Paraclinique

- Endoscopie digestive inférieure - la coloscopie avec plusieurs biopsies de la muqueuse est utile pour le diagnostic positif et différentiel, apprécie l'étendue et l'activité de la maladie, joue un rôle dans le suivi du traitement, dans le diagnostic de la dysplasie et du cancer colorectal. *L'atteinte obligatoire du rectum (rectocolite) et la nature continue des lésions endoscopiques sont typiques de la colite ulcéreuse*. Par conséquent, en effectuant une simple rectoscopie, le diagnostic peut être suggéré macroscopiquement, puis confirmé par biopsie.

Dans les poussées, l'aspect endoscopique est généralement une muqueuse qui „pleure le sang”. La muqueuse est friable, recouverte de mucus et de pus, avec des ulcèrations superficiels, un érythème diffus, une perte de l’aspect vasculaire normal, dessin vasculaire effacé (Figures 8.1, 8.2).

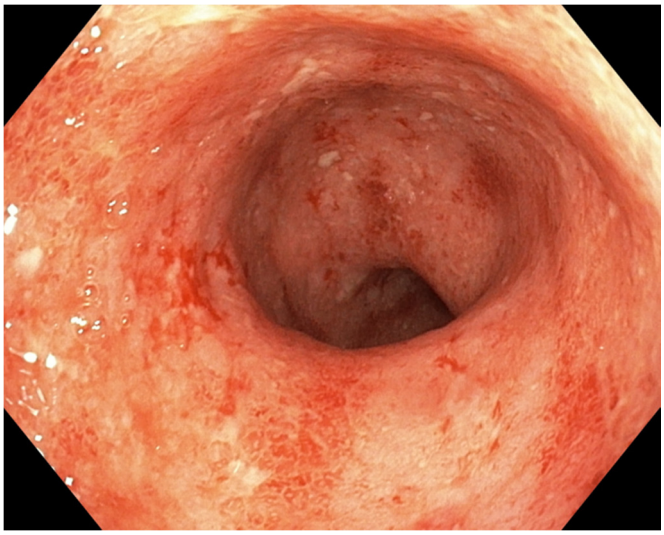


Fig. 8.1. Aspect endoscopique dans la CU (érythème diffus, ulcères superficiels, muqueuse friable).

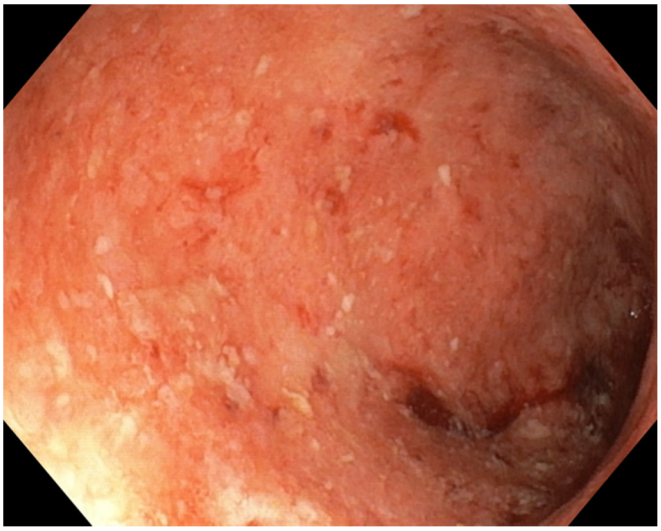


Fig. 8.2. Aspect endoscopique dans la CU (érythème diffus, ulcères superficiels, dessin vasculaire effacé).

Dans les formes chroniques, c'est tipique l'apparition de pseudopolypes inflammatoires. Pendant la rémission, l'aspect est différent, car la fragilité de la muqueuse est réduite, pouvant persister des saignements lorsqu'ils sont touchés avec l'endoscope. La muqueuse a une dessin vasculaire estompée ou absente, et des pseudopolypes peuvent être présents.

La réalisation d'une coloscopie totale est obligatoire pour *évaluer l'extension*. Souvent, face à une poussée sévère de rectocolite, on commençe l'exploration par une simple rectoscopie, qui permet d'établir le diagnostic endoscopique, et plus tard, lorsqu'une amélioration clinique se produit, on va faire une coloscopie totale, pour établir l'étendue exacte, évitant ainsi le risque accru de perforation dans une CU sévère.

- *La biopsie* de la muqueuse recto-colique est obligatoire pour le diagnostic, mettant en évidence un infiltrat inflammatoire à polymorphonucléaire limité à la muqueuse, la présence d'abcès cryptiques, d'exulcérations. La biopsie permet également d'évaluer la gravité des lésions.

- *L'échographie transabdominale* est utile pour évaluer l'extension dans la phase aiguë de la maladie, lorsque la coloscopie peut présenter un risque accru de perforation. Normalement, la paroi colique a un maximum de 3-4 mm à l'échographie transabdominale. Le trajet du côlon peut être suivi par échographie et ainsi on apprécie la longueur du segment affecté (paroi colique plus épaisse que 5 mm, le plus souvent 7-10 mm) (Fig. 8.3), permettant ainsi d'évaluer assez bien l'extension colique. Cependant, l'évaluation par échographie transabdominale des modifications du côlon nécessite un échographiste ayant une bonne expérience dans ce domaine.

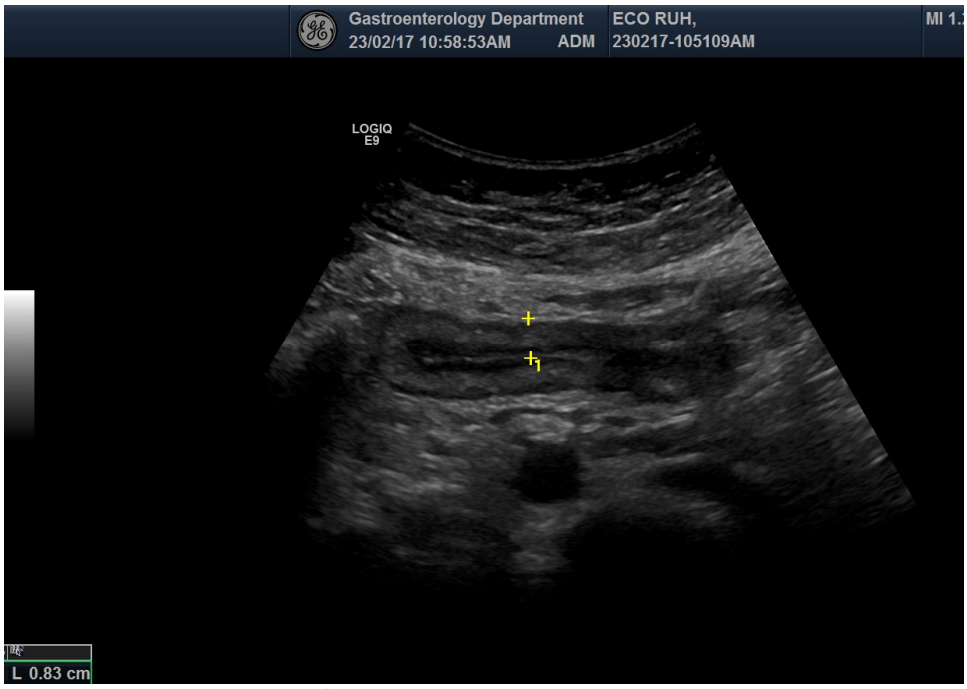


Fig. 8.3. Colite ulcéreuse. Échographie transabdominale – côlon descendant avec paroi épaissie.

- *Une radiographie abdominale simple* met en évidence les complications: perforation (pneumopéritoine) et mégacôlon toxique (dilatation de la lumière du côlon plus de 6 cm). Le lavement baryté a perdu son utilité dans l'algorithme de diagnostic. Dans les formes chroniques, l'igrigographie révélera une apparence granuleuse de la muqueuse affectée, des pseudopolypes inflammatoires, une perte de l'haustration colique normale, avec l'apparition d'un aspect tubulaire du côlon.

Le diagnostic positif est posé en corroborant les données cliniques (diarrhée, saignements rectaux, douleurs abdominales), avec les données biologiques (syndrome inflammatoire, anémie), coloscopiques et histologiques. Le diagnostic positif inclut la forme clinique, l'étendue et la gravité de la maladie.

1. Formes cliniques.
- D'un point de vue ***clinique-évolutif***, la CU peut se présenter comme
  - *Forme fulminante* (poussée aiguë sévère de moins de 6 mois);
  - *Forme chronique intermittente* (avec épisodes aigus, sur fond de rémissions presque complètes, voire complètes);
  - *La forme chronique persiste* (plus rare, mais en augmentation ces derniers temps, dans laquelle la maladie ne présente aucun signe de rémission).
  - *Une poussée isolée*, avec cicatrisation définitive après traitement, sans rechute.

- Du point de vue de la ***gravité,*** la classification de la maladie se fait en fonction du nombre de selles et de l'intensité des signes cliniques (classification Trulove - Witts - Tableau 8.II). Ainsi, des formes légères, moyennes et sévères sont décrites.

- *forme légère,* jusqu'à 4 selles / jour, avec seulement un peu de sang et de mucus, l'état général est bon, sans fièvre ni malnutrition, et l'anémie est discrète;
- *forme modérée*, avec 4-6 selles/jour, anémie, sous-fébrilité;
- *forme sévère* avec plus de 6 selles par jour, fièvre supérieure à 38 degrés C, anémie et hypoalbuminémie, grande quantité de sang dans les selles, mauvais état général.

Tableau 8.II Classification de Trulove-Witts de la CU par gravité

Paramètre/forme	**Légère**	**Modéré**	**Sévère**
Selles avec sang quotidien	<4	2-4, < 6	≥ 6
Pouls	< 90/min	≤ 90/min	> 90/min ou
Température	< 37,5 °C	≤37,8 °C	> 37,8 °C ou
Hb	> 11,5 g %	≥ 10,5 g %	< 10,5 g % ou
VS	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h ou
La PCR	Normal	≤30 mg/L	> 30 mg/L

- Par ***localisation***, il existe plusieurs formes:

- *rectite ou proctosigmoïdite* (localisation rectale ou rectosigmoïdienne);
- *colite gauche* (atteinte jusqu'à l'angle splénique);
- *Colite étendue* qui comprend également *la pancolite* (lesions à l'ensemble du côlon). Dans la pancolite, certains patients peuvent présenter une *iléite de reflux ("backwash ileitis")* en prolongeant l'inflammation cæcale.

Un diagnostic différentiel sera fait avec les pathologies suivantes:

- *maladie de Crohn,* dans laquelle le tableau clinique est dominé par la diarrhée et les douleurs abdominales, la perte de poids, les abcès, les fistules, les sténoses. En endoscopie, les lésions sont discontinues et peuvent affecter n'importe quel segment du tube digestif. Histologiquement, l'inflammation est transmurale et se caractérise par un infiltrat lymphocytaire et des granulomes.

- *dysenterie bactérienne ou autre colite infectieuse* (Salmonella, Shigella, Entamoeba hystolitica, Campylobacter, etc.) le diagnostic est établi par culture de selles, techniques immuno-enzymatiques, biopsie muqueuse, etc. Une infection à *Clostridium difficile (colite pseudomembraneuse)* est fréquemment associée et doit être exclue en cas de poussée d'activité. Le diagnostic est posé en mettant en évidence la toxine Clostridium dans l'examen des selles. Le traitement se fait en première intention avec du métronidazole, et en cas d'échec avec de la vancomycine par voie orale (7-10 jours). Il existe également des cas mortels, chez des patients présentant des comorbidités sévères. En cas de rechute, il existe une indication pour la transplantation fécale, ce qui réduirait les risques de récidive. Toute exacerbation de la maladie sous traitement immunosuppresseur nécessite l'exclusion de *l'infection à cytomégalovirus* (examen histopathologique).

- *le cancer colorectal* est exclu par coloscopie avec biopsie et examen histopathologique.

- *colite ischémique* – diagnostic endoscopique et biotique (localisation segmentaire, généralement dans le côlon descendant), chez un patient âgé, avec athérosclérose associée.

- *colite d'irradiation* – antécédents d'irradiation abdominale thérapeutique.

- *colite microscopique (collagène ou lymphocytaire)* – diarrhée aqueuse (mais sans émission sanguine), dans laquelle l'aspect endoscopique est normal, mais la biopsie révéle la présence d'une bande de collagène sous-muqueuse ou d'un infiltrat lymphocytaire riche.

- *colite indéterminée* – une maladie inflammatoire de l'intestin pour on peut pas préciser dès le départ s'il s'agit de la MC ou de la CU.

- *syndrome du côlon irritable* - sans saignement rectal, sans perte de poids et le tableau biologique et coloscopique est normal.

Complications

- *mégacôlon toxique* ou dilatation aiguë toxique du côlon - se produit généralement dans des formes pancoliques sévères (radiographie abdominale plaine mett en évidence un côlon dilaté de plus de 6 cm dans le contexte de signes de toxicité systémique - fièvre, tachycardie, leucocytose, hypotension, troubles hydro-électrolytiques).

- *perforation colique* avec tableau clinique d'abdominal aigu, la radiographie abdominale plaine ou la tomodensitométrie révèlent un pneumopéritoine.

- *hémorragie digestive inférieure massive* avec anémie sévère;

- *sténose intestinale* - rare, généralement dans les formes chroniques à longue évolution;

- *cancer colorectal* – les patients atteints de colite ulcéreuse ont un risque accru de développer un cancer, généralement après une évolution de plus de 10 ans, en particulier dans les formes pancoliques.

Évolution et pronostic

L'évolution de la colite ulcéreuse se fait sous forme d'épisodes d'exacerbation, de durée variable, généralement des semaines ou des mois, suivis d'une rémission. Il existe plusieurs critères pour évaluer la gravité de la maladie, le plus couramment utilisé étant le score de Truelove-Witts (tableau 8.II). La mortalité des patients atteints de colite ulcéreuse est similaire à celle de la population générale, à l'exception de ceux atteints de colite sévère ou âgés de plus de 60 ans au moment du diagnostic. Le risque de cancer colorectal est 2 fois plus élevé par rapport à la population générale.

Traitement

L'objectif du traitement des MICI est d'induire et de maintenir la rémission clinique.

1. Régime alimentaire. Le régime alimentaire en poussée sera épargneur digestive, en évitant le lait et les produits laitiers (crème, fromages fermentés), les crudités et les fruits, les sucreries concentrées. En cas de poussées particulièrement graves, la nutrition parentérale peut être utilisée pendant quelques jours.

2. Le traitement médicamenteux comprend les classes de drogues suivantes:

- *Les aminosalicylates* ont un effet anti-inflammatoire, étant utilisés pour induire et maintenir la rémission dans la colite ulcéreuse. Les préparations sont la salazopyrine et la mésalazine (cette dernière étant le métabolite actif de la première - la préparation non sulfatée 5-ASA - Salofalk, Pentasa, Asacol), disponibles sous forme de comprimés de 500 mg ou de préparations topiques (suppositoires, lavements) pour le traitement des formes distales. La dose est de 3-4 g/jour, minimum 6 mois.

- *Les corticostéroïdes* (prednisone, medrol pour l'administration p.o.; solumedrol, dexaméthasone, hydrocortisone avec administration IV; lavements et mousses avec administration rectale) ont de multiples effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. La prednisone est généralement administrée à des doses de 40 à 60 mg / jour (selon le sexe, le poids corporel, l'intensité de la poussée). Après 4 à 6 semaines, les doses sont diminuées d'environ 5 à 10 mg / semaine, donc après quelques semaines, après avoir obtenu une rémission, la corticothérapie peut être interrompue. Les corticostéroïdes ne peuvent pas être utilisés comme traitement d'entretien en raison de multiples effets secondaires (par exemple, la maladie de Cushing, l'acné, l'hirsutisme, l'hypertension artérielle, le diabète, l'ostéoporose, l'ostéonécrose, la cataracte, la psychose, l'obésité).

- *Les immunomodulateurs* sont utilisés pour maintenir la rémission induite par les corticostéroïdes. L'effet thérapeutique s'installe lentement (après 1 à 4 mois). *L'azathioprine* (Imuran) est la préparation de choix, mais elle a des effets indésirables (aplasie médullaire, hépatite, pancréatite aiguë, nausées, vomissements, diarrhée, symptômes pseudo-grippaux), c'est pourquoi il est nécessaire de surveiller les tests hépatiques et pancréatiques et les numérations globulaires pendant le traitement. *La cyclosporine* peut être recommandée en cas de CU sévère qui ne répond pas a l'azathioprine.

- *La thérapie biologique joue un* rôle dans l'induction et le maintien de la rémission, ainsi que dans le traitement des manifestations extra-intestinales. Fondamentalement, la thérapie biologique a révolutionné le traitement des MICI, tant en CU qu'en MC. Les principaux effets secondaires du traitement anti-TNF sont: les réactions allergiques, les infections et la septicémie. Les agents biologiques sont représentés par:

- Classe d'agents anti-TNF: comme représentants *l'Infliximab* (administré par perfusion intraveineuse, avec une dose d'induction de 5 mg/kgc aux semaines 0, 2, 6, puis la même dose pour l'entretien, mais administré chaque 8 semaines) et l'*Adalimumab* (avec administration sous-cutanée, la dose d'induction étant de 160 mg à la semaine 0; 80 mg à la semaine 2 et traitement d'entretien à une dose de 40 mg s.c. à 2 semaines).
- Classe d'anticorps anti-intégrine: avec le représentant *Vedolizumab*, 300 mg sont administrés iv, pour induction à 0, 2 et 6 semaines, puis 300 mg à 8 semaines d'intervalle, comme traitement d'entretien.
- Classe d'inhibiteurs de la januskinase: avec le représentant *Tofaticinib*, administration orale, utilisé dans la CU pour le traitement d'induction à une dose de 10 mg x 2/jour semaines 0 à 8, et pour le maintien de la rémission à une dose de 5 mg x 2/jour. Les représentants des nouvelles générations sont l'*upacitinib, et le filgotinib***.**

- Anticorps monoclonaux antagonistes de l'interleukine de classe 12 et 23: avec le représentant *Ustekinumab*, qui a les mêmes indications que le reste des thérapies biologiques, la dose d'induction étant de 260-520 mg selon le poids corporel, la dose d'entretien étant de 90 mg s.c à 8 semaines. Les nouvelles générations sont *le Risankizumab, le Mirikizumab***.**
- inhibiteur de la molécule d'adhésion intracellulaire -1: *Alicaforsen*.
- Agoniste des récepteurs de la sphingolipase 1-phosphate, administration orale: *Ozanimod***.**
- Les biosimilaires sont des médicaments dont l'innocuité, la composition et l'efficacité sont similaires à celles du produit biologique initial, mais à moindre coût, ce qui augmente l'accès des patients au traitement.

3. Traitement en fonction de l'extension et de l'activité

Le traitement de la colite ulcéreuse est effectué en fonction de l'emplacement (rectite, procto-sigmoïdite, colite gauche, pancolite) et de l'activité de la maladie.

En cas de *rectite* (localisation strictement rectale), les suppositoires avec 5-ASA (mésalazine) sont le traitement de première intention, des préparations de 5-ASA par os peuvent également être ajoutées pour augmenter le taux de rémission.

En cas de *colite gauche* (extension maximale au niveau de l'angle splénique), un traitement local est administré avec des suppositoires, de la mousse ou des microlavements avec de la salazopyrine ou du 5-ASA) ou avec un corticostéroïde topique (Budésonide) auquel est associé le 5-ASA par os.

En cas de *pancolite* - un traitement avec de la mésalazine (5-ASA) 3-4 g / jour ou de la salazopyrine 4-6 g / jour est administré, des lavements avec 5-ASA peuvent également être associés.

Dans les poussées sévères, on commence par une nutrition parentérale, par rééquilibrage hydro-électrolytique, avec une corticothérapie comme traitement d'attaque, généralement administrée par voie intraveineuse, à des doses de 250-500 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone/jour (puis du prednisone orale, maximum 1 mg/kg corps/jour, qui est maintenue jusqu'à la rémission clinique, généralement 4 semaines, puis avec une diminution progressive de 5-10 mg/semaine). L'héparine de faible poids moléculaire sera associée pour la prophylaxie de la thromb-embolie. *Dans les formes toxico-septiques, une* antibiothérapie est ajoutée, en particulier pour les anaérobies (Métronidazole). Dans *les formes sévères*, qui après 3 à 5 jours de traitement *ne répondent pas* aux mesures précédentes, la thérapie biologique de sauvetage est administrée avec une dose d'Infliximab de 5 mg kg/corps à 0, 2 et 6 semaines, ce traitement agit rapidement et peut sauver le patient d'une éventuelle intervention chirurgicale. Il existe également un traitement immunosuppresseur alternatif avec de la cyclosporine 2-4 mg/kg iv., puis p.o. 5-7 mg/kgc.

4. Le traitement chirurgical peut être *d'urgence* (en cas de complications) ou *électif* (dans les cas non contrôlés par un traitement médicamenteux ou chez les personnes présentant une dysplasie ou un cancer colorectal). Les indications de la chirurgie d'urgence sont le mégacôlon toxique, la perforation ou les saignements incontrôlés par traitement. Les techniques chirurgicales les plus utilisées sont la proctocolectomie totale avec iléostomie permanente et la proctocolectomie totale avec iléoanastomose et la création d'un réservoir iléal (pouch) - la technique préférée. Jusqu'à 50 % des patients développent des complications postopératoires ou une récidive de la CU du réservoir iléal (pouchite), nécessitant un traitement antibiotique, corticostéroïde, anti-TNF.

B. MALADIE DE CROHN (MC)

Définition

La maladie de Crohn (MC) est une MICI caractérisée par une inflammation chronique persistante ou récurrente qui peut affecter n'importe quel segment du tractus gastro-intestinal, l'emplacement le plus courant étant l'iléon terminal (iléite) et le côlon (iléocolite). L'inflammation en MC est segmentaire («sautillante»), asymétrique (les lésions ne sont pas circonférentielles) et transmurale (affectant toutes les couches de la paroi intestinale) et peut s'étendre aux tissus péri-intestinaux et aux ganglions lymphatiques satellites. Ainsi, la MC évolue avec des complications intestinales telles que des sténose ou des fistules entre l'intestin et les organes voisins (entéro-entérale, entéro-vésicale, entéro-vaginale, etc.)

Pathologie

Macroscopique - les changements typiques sont l'inflammation segmentaire, les ulcères aphtoïdes, profonds, de formes et de tailles diverses, le plus souvent interconnectés, longitudinaux et serpentins, qui peuvent former avec la muqueuse œdémateuse environnante l'aspect typique de „pavé”. Un œdème, un érythème, des saignements spontanés et au toucher de l'endoscope, des pseudopolypes inflammatoires peuvent être trouvés à la fois dans la MC et la CU.

En microscopie, on trouve une inflammation transmurale avec distribution focale discontinue d'une inflammation chronique avec hyperplasie lymphoïde, et, dans 50 à 60 % des cas des granulomes sont présents – des agrégats non caséifiants de cellules épithélioïdes et de cellules de Langhans.

Tableau clinique

Le tableau clinique peut parfois être effacé ou absent, et d'autres fois, il peut être évocateur de la maladie. Les signes cliniques typiques sont:

- *digestifs* – y compris la diarrhée, les douleurs abdominales, le syndrome de malabsorption (dans les formes négligées), les lésions périanales (souvent des fistules périanales extensifs, typiques de cette maladie).

- *extradigestifs* - fièvre ou sous-fébrilité, asthénie, perte de poids (parfois importante), arthrite, érythème noueux, uvéite, etc.

La MC peut débuter insidieusement ou aiguëment, parfois en urgence, par une douleur aiguë sévère dans la fosse iliaque droite, imitant l'appendicite.

Lors de l'*examen physique*, on peut trouver signes de déshydratation, de malnutrition, une pâleur cutanée (signe d'anémie), l'état subfébrile/fébrile, la présence de masses abdominales palpables, généralement dans la fosse iliaque droite. Plus de 30 % des patients présentent des manifestations périanales de la MC (fissures, fistules, abcès), c'est pourquoi il est absolument nécessaire d'examiner la région périanale. Le tableau clinique peut être complété par la présence de manifestations extra-intestinales (Tableau 8.I).

Tableau biologique

- *Les tests biochimiques et hématologiques* peuvent mettre en évidence la présence d'une anémie normocytaire normochrome chronique, ou due à une carence en fer et/ou en folate, une anémie mégaloblastique due à une carence en vitamine B12 étant rare. On trouve aussi un syndrome inflammatoire avec augmentation de la CRP, de la VS, du fibrinogène, de la leucocytose et de la thrombocytose. Une hypoalbuminémie, une augmentation des transaminases hépatiques peuvent également être détectées.

- *Les tests sérologiques* peuvent révéler des anticorps périnucléaires anti-cytoplasme des neutrophiles (pANCA) négatifs et des anticorps anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) positifs.

- *Des analyses de selles* sont nécessaires pour exclure une cause infectieuse. Ainsi, une culture de selles, un test de dépistage des toxines A et B du Clostridium difficile, un examen coproparasitologique seront effectués**.** *L'augmentation de la calprotectine fécale* exprime l'inflammation dans l'intestin et est également utile dans la surveillance du traitement.

Paraclinique

- *Endoscopie digestive inférieure - coloscopie totale avec iléoscopie* et biopsies multiples de la muqueuse rectale, colique et de l'iléon terminal. On trouve des lésions aphtoïdes, des ulcères profonds et linéaires, l'apparition de la muqueuse dans le „pavé” (les ulcérations dans la muqueuse enflammée la diviseront en l'apparence de pavés), avec possible présence de zones de sténose inflammatoire. Ces lésions peuvent se retrouver au niveau de l'iléon terminal, du côlon, mais aussi de l'œsophage ou du duodénum.

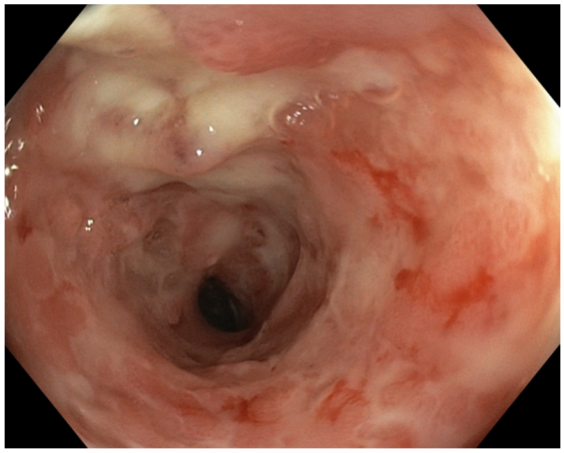


Fig. 8.4. MC - Aspect endoscopique (ulcères profonds, œdème, sténose).

- *L'endoscopie digestive haute* est nécessaire pour exclure une atteinte œsophagienne ou gastro-duodénale.

- *La biopsie* est obligatoire, révélant l'aspect inflammatoire transmural granulomateux (différent de l'aspect de la CU). La présence d'ulcères profonds, de fibrose, de fistules est la règle.

- *L'examen radiologique,* moins fidèle, est utile lorsque l'endoscopie n'est pas accessible. L'irrigographie par reflux iléal, ou l'entéroclysme (administration de baryum par une tube duodénal) peut être utilisée pour mettre en évidence les lésions de l'iléon terminal, voire du passage du baryum, avec un suivi à 1, 2, 3 et 4 heures. L'aspect pathologique de „pavés" dans l'iléon terminal, la présence de zones de sténose et de dilatation sus-jacente, la présence de fistules, sont caractéristiques de la MC.

- *L'échographie transabdominale* révélera l'épaississement de la paroi intestinale dans la zone d'inflammation (Fig. 8.5), permettant ainsi d'évaluer l'extension de la zone touchée. Les zones de sténose et de dilatation, la présence d'éventuelles complications, telles que la perforation, les fistules, peuvent être évaluées. Il nécessite un examinateur dédié ayant de l'expérience dans le domaine de l'échographie digestive.

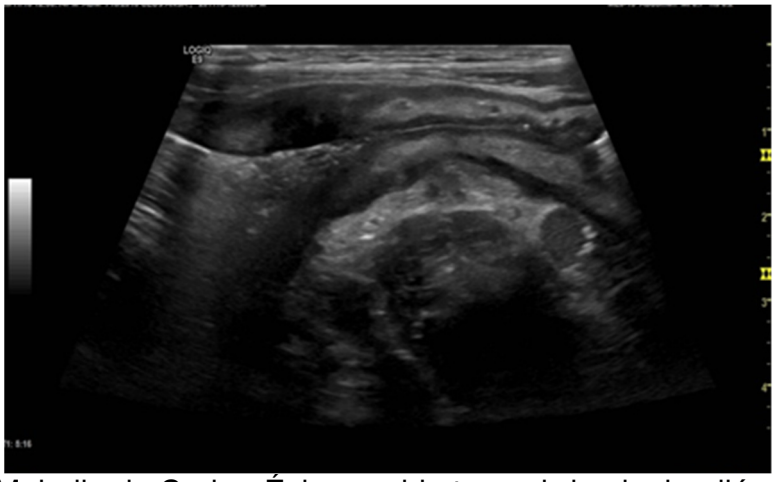


Fig. 8.5. Maladie de Crohn. Échographie transabdominale - iléon terminal avec paroi épaissie et adénopathies adjacentes.

- *L'enteroCT ou l'enteroIRM* sont des méthodes modernes qui relèvent l'évidence de l'atteinte jéjuno-iléale, en mettant en évidence un épaississement pariétal localisé et des modifications périluminales.

- *L'IRM périanale ou l'échographie transrectale* pour évaluer l'existence et la trajectoire d'éventuelles fistules périanales.

- *La vidéocapsule endoscopique* est une méthode non invasive réservée aux cas où l'exploration endoscopique de l'estomac et du duodénum, ainsi que du côlon, est négative, mais qu'il existe des symptômes ou des modifications radiologiques typiques de la MC. Il n'est pas indiqué d'utiliser la capsule endoscopique en cas de suspicion de sténose digestive, en raison du risque d'impactation. L'entérocapsule peut révéler de petites lésions dans des zones autrement inexplorées de l'intestin grêle.

Le diagnostic positif de la MC est basé sur des critères cliniques, radiologiques (imagerie), biologiques, endoscopiques et histologiques. Les tests génétiques ou sérologiques peuvent étayer le diagnostic, mais ne sont pas recommandés dans la pratique clinique courante. Le diagnostic complet de la MC doit inclure la localisation de la maladie, la gravité de la poussée inflammatoire, la forme clinico-pathologique et la présence de complications.

- En ce qui concerne *la localisation*, les formes topographiques suivantes de la MC sont décrites*: iléo-colique* (environ 40 % des cas), iléal - situé strictement dans l'intestin grêle (30 %), *colique* - situé strictement dans le côlon (25 %), situé dans le tube digestif supérieur (oro-œsophago-gastro-duodénal - environ 8 % des cas). Environ 1/3 des patients ont une MC périanale associée.

- *La stadification de la maladie* prend en compte plusieurs paramètres, à travers lesquels le score d'activité de la maladie est résumé: CDAI (Chron Disease Activity Index - Indice d'Activité de la Maladie de Crohn – Tableau 8.III). Ces paramètres sont: le nombre de selles/jour, la présence de douleurs abdominales, l'état général, les symptômes extradigestifs (fièvre, arthrite, uvéite, lésions cutanées, fistules/fissures/abcès), l'utilisation d'antidiarrhéiques, la palpation d'une masse abdominale, la valeur de l'hématocrite et la perte de poids par rapport au poids idéal. Sur la base de le CDAI, la gravité d'une poussée est évaluée, les valeurs supérieures à 450 suggérant une poussée sévère, entre 220 et 450 une maladie modérée à sévère, entre 150 et 220 une forme bénigne et, aux valeurs inférieures à 150 - rémission de la maladie. Pour la stadification, le score Best peut également être calculé.

Tableau 8. III. Indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI)

Variable	Description	Facteur multiplicateur
Nombre de selles liquides par 7 jours	Nombre total de selles diarrhéiques au cours des 7 derniers jours	x2
Douleur abdominale (moyenne quotidienne sur 7 jours)	**0** = Indolore **1** = Légere **2** = Modéré **3** = Sévère	x5
Etat général (moyenne quotidienne sur 7 jours)	**0** = Très bon **1** = Bon **2** = Satisfaisant **3** = Mauvais **4** = Très mauvais	x7
Complications (1 point par complication)	1. Arthrite/arthralgie 2. Uvéite/irritite 3. Érythème noueux, pyoderma gangrenosum ou stomatite aphteuse 4. Fistules, fissures, abcès périanals, autres fistules 5. Fièvre (plus de 37,8, sur 7 jours)	x20
Traitement de la diarrhée aux opioïdes	**0** = Non **1** = Oui	x30
Présence d'une masse abdominale palpable	**0** = Non **2** = possible; **5** = défini	x10
Hématocrite (%)	Différence par rapport à la valeur standard de 47 % pour les hommes et de 42 % pour les femmes	x6
Poids corporel	Pourcentage d'écart du poids corporel par rapport au poids standard	x1
CDAI Total Score		

- *La classification de Montréal (Vienne)* de la maladie de Crohn prend en compte l'âge d'apparition (âge - A), la localisation des lésions (L) et le comportement de la maladie (comportement - B):

A (Âge au moment du diagnostic):

A1 < 16 ans

A2 17-40 ans

A3 >40 ans

L (Location):

L1 - Iléon terminal

L2 - Côlon

L3 - iléo-côlon concomitant

L4 - Maladie isolée dans le tube digestif supérieur

B (Comportement):

B1 - Forme non sténosante, non pénétrante

B2 - Forme sténosante

B3 - Forme pénétrante, fistulizante.

P – manifestations périanales

Le diagnostic différentiel sera fait avec les pathologies suivantes:

- *colite ulcéreuse (CU)* - la diarrhée sanglante prédomine dans le tableau clinique; a l'endoscopie, l'inflammation affecte nécessairement le rectum et peut s'étendre proximal au côlon, les lésions sont continues et, histopathologiquement, l'inflammation est limitée à la muqueuse, avec la présence d'abcès cryptiques, etc.

- *colite/entérocolite infectieuse* (Salmonella, Shigella, Entamoeba hystolitica, Campylobacter, etc.) le diagnostic est établi par culture de selles, techniques immuno-enzymatiques, biopsie muqueuse, etc. Une infection à Clostridium difficile (colite pseudomembraneuse) est fréquemment associée et doit être exclue en cas de poussée d'activité. Le diagnostic est posé par l'examen des selles, mettant en évidence les toxines du Clostridium. Infection à cytomégalovirus (tests sérologiques et examen histopathologique pertinent).

- *le cancer colorectal* est exclu par coloscopie avec biopsie et examen histopathologique.

- *colite ischémique* – diagnostic endoscopique et biopsie (localisation segmentaire, généralement dans le côlon descendant), chez un patient âgé, avec pathologie athérosclérose associée.

- *colite d'irradiation* – antécédents d'irradiation abdominale thérapeutique;

- *colite microscopique* (collagène ou lymphocytaire) – diarrhée aqueuse (mais sans émission sanguine), dans laquelle l'aspect endoscopique est normal, mais la biopsie révélera la présence d'une bande de collagène sous-muqueuse ou d'un infiltrat riche en lymphocytes;

- *colite indéterminée* – une maladie inflammatoire de l'intestin pour laquelle nous ne pouvons pas préciser dès le départ s'il s'agit de la MC ou de CU.

- *appendicite aiguë* – tableau clinique abdominal aigu, urgence chirurgicale.

- *tuberculose intestinale* - fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes, test Quantiferon TB positif, contexte épidémiologique positif, manifestations pulmonaires ou péritonéales associées, a l'histopathologie présence des granulomes caséeux, BAAR présent.

- *syndrome de l'intestin irritable* – tests sanguins inflammatoires normaux, calprotectine fécale normale, absence de lésions endoscopiques.

- *maladie cœliaque* - sérologie positive (Ac anti-gliadine, Ac anti-transglutaminase), biopsie duodénale avec atrophie villeuse, absence des lésions inflammatoires iléo-coloniques.

Complications

Les complications sont une règle de la maladie, étant représentées par sténoses intestinales, des fistules internes (entéro-entérale, entéro-colique, entéro-vésicale, entéro-vaginale) ou externes (entéro-cutanées), perforation, la formation d'abcès péri lésionnels, le cancer colorectal, le mégacôlon toxique (la radiographie abdominale plaine montre un côlon dilaté plus de 6 cm associe a de signes de toxicité systémique – fièvre, tachycardie, leucocytose, hypotension, troubles hydro-électrolytiques), des complications osseuses - ostéopénie ou ostéoporose, des complications thromboemboliques - thrombose veineuse profonde, une thromboembolie pulmonaire.

Évolution et pronostic

L'évolution de la MC est caractérisée par des périodes d'activité, alternant avec des périodes de rémission clinique. L'emplacement de la MC a tendance à rester stable, mais le comportement clinique change au cours de la progression, passant de formes inflammatoires non compliquées à des formes de sténose, de fistulisation et de pénétration. Environ 50 % des patients nécessitent une intervention chirurgicale après 5 ans de progression de la maladie. Les facteurs de risque associés à un pronostic défavorable sont: localisation iléale/iléo-colique, atteinte extensive de l'intestin grêle, formes sévères, atteinte rectale, lésions périanales, formes sténosantes ou pénétrantes au début, jeune âge au moment du diagnostic (< 20 ans) et tabagisme.

Traitement

Le traitement en MC vise à induire rapidement et à maintenir une rémission profonde (clinique et endoscopique), la guérison de la muqueuse, à prévenir les complications et l'hospitalisation, à éviter la chirurgie et à augmenter la qualité de vie.

1. Régime alimentaire. Le régime alimentaire dans la poussée sera epargneur digestive, en évitant le lait et les produits laitiers, les légumes et les fruits crus, les sucreries concentrées. Dans les formes modérées à sévères, la nutrition parentérale peut être utilisée pendant quelques jours ou bien la nutrition entérale par tube naso-digestif (plus souvent chez les patients pédiatriques).

2. Traitement medicamenteux.

Dans ***la phase aiguë*** de la maladie, commencer par *la prednisone ou la prednisolone*, éventuellement, si nécessaire, par de *l'hémisuccinate d'hydrocortisone* par voie intraveineuse, à une dose d'environ 30 à 60 mg/jour. Après la rémission des symptômes, généralement après un mois, la dose est diminuée de 5 mg/semaine, de sorte qu'environ après 6-10 semaines de traitement on arrive a une dose de 10-15 mg/jour. Le renforcement du traitement d'attaque avec la prednisone est poursuivi avec l'*azathioprine* (Imuran) 2,5 mg / kg / corps / jour pendant une longue période. D'autres préparations immunosuppressives pour le traitement d'entretien sont la *mercaptopurine* à une dose de 1,5 mg / kg / jour, ou *le méthotrexate* (25 mg 1 fois par semaine jusqu'à ce que la rémission soit obtenue, puis réduction de la dose à 15 mg / semaine). Dans la MC colique, on peut associer la mésalazine *2 à 3 g/jour.* ***Le traitement chronique*** de la MC sera effectué avec *Imuran* (Azathioprine) 2,5 mg/kg corps/jour, sur une longue période. L'administration d'Imuran est commencée concomitant ou quelques semaines plus tard que la corticothérapie, car l'Azathioprine commence à agir après 4 à 8 semaines.

L'émergence d'un nouveau corticostéroïde topique (*budésonide*) aux effets systémiques minimes a apporté des améliorations thérapeutiques. Il est administré dans les formes iléale ou iléo-colique de la MC. La dose d'attaque est de 9 mg/jour (préparations Budenofalk ou Entocort), le traitement d'attaque étant administré pendant une durée maximale de 2 mois.

Pratiquement, dans la poussée aiguë de la maladie, on commence le traitement avec un corticostéroïde oral (prednisone ou budésonide), et le traitement d'entretien est fait avec Imuran (100-150 mg / jour), qui est administré pendant des années.

Dans ***les formes sévères*** de la MC, en particulier les formes fistulizantes, les médicaments suivants peuvent être indiqués pour le traitement:

- *Médicaments de la classe anti-TNF,* les préparations disponibles sont: l'*Infliximab,* la dose d'induction étant de 5 mg/kgc (perfusion intraveineuse) aux semaines 0, 2, 6, puis la même dose pour l'entretien, mais administrée à 8 semaines, sur le long terme*. La dose d'induction de l'Adalimumab* est de 160 mg s.s. à la semaine 0, de 80 mg s.c.à la semaine 2 et la dose d'entretien de 40 mg s.c. à 2 semaines.

- *Anticorps monoclonaux anti-intégrine: Vedolizumab* qui est administré en induction 300 mg i.v. à 0, 2 et 6 semaines, puis en dose d'entretien de 300 mg à 8 semaines d'intervalle.

- *Anticorps monoclonaux dirigés contre les interleukines 12 et 23: Ustekinumab,* dose d'induction de 260 mg à 520 mg selon le poids corporel, dose d'entretien de 90 mg s.c à 8 semaines.

Des études préliminaires récentes ont montré des résultats prometteurs pour de nouvelles préparations dans le traitement de la MC modérément sévère:

- *Anticorps monoclonal dirigé contre l'unité p19 de l'interleukine 23: Risankizumab*
- *Oligonucléotide antisens Mongersen,* par voie orale
- *Inhibiteurs de Janus kinase,* administration orale: *Upacitinib, Filgotinib*.

Le contrôle de la diarrhée peut se faire à court terme avec de l'Imodium ou de la codéine.

3. Le traitement chirurgical vise particulièrement *les complications*, telles que la sténose segmentaire ou les perforations, ou les formes qui ne répondent pas au traitement médicamenteux. Les interventions peuvent être des résections segmentaires avec anastomose ou, plus rarement, une colectomie avec anastomose iléorectale ou une panproctocolectomie avec iléostomie (dans les formes récidivantes sévères et invalidantes). Parfois, des procédures endoscopiques pour recalibrer la sténose (dilatation par ballonnet, stricturoplastie) peuvent être tentées. Après une résection segmentaire, un traitement prolongé par la mésalazine ou l'Imuran peut prévenir les rechutes ou calmer les poussées. Le traitement immunosuppresseur d'entretien est indiqué chez les patients à haut risque de rechute (chirurgie antérieure, fumeurs, maladie pénétrante au moment de la première intervention).

4. Fondamentalement, à l'heure actuelle, il existe deux ***stratégies thérapeutiques***:

- *Le «Step up»* consiste à instaurer une corticothérapie, suivie d'une immunosuppression, et en cas d'échec (corticorésistance) ou de dépendance aux corticoïdes, un traitement anti-TNF (Infliximab ou Adalimumab) est commencé. D'autre part, d'importantes études cliniques ont montré que l'association anti-TNF avec Imuran a des résultats supérieurs à ceux de la monothérapie. L'Infliximab est administré sous forme de perfusions IV, tandis que l'Adalimumab est administré par voie sous-cutanée. On commence par des doses d'attaque puis on continue avec des doses d'entretien.

- *Le «Step down»* consiste à commencer un traitement anti-TNF, et l'entretien peut se faire avec un médicament anti-TNF + Imuran, de manière chronique. L'avantage du traitement anti-TNF est la «guérison muqueuse», qui est une nouvelle norme de traitement dans la maladie de Crohn.

Avant de commencer un traitement anti-TNF, il faut rechercher une exposition antérieure à la tuberculose ou à l'hépatite virale B, avec un risque de réactivation de ces affections sous traitement.

Dans environ 5 à 10 % des cas, le diagnostic différentiel entre la CU et la MC est difficile («colite indéterminée»), lesquelles la maladie présente des éléments cliniques et endoscopiques provenant des deux entités.

À retenir

- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont maladies chroniques caractérisées par une inflammation avec un mécanisme auto-immun dans le tractus gastro-intestinal. Les principales formes sont la colite ulcéreuse (CU) et la maladie de Crohn (MC).

- La colite ulcéreuse affecte toujours le rectum et peut s'étendre proximal au niveau du caecum. Le tableau clinique comprend une diarrhée avec du sang, du mucus et du pus. Les lésions endoscopiques sont continues, constituées d'ulcères superficiels, de muqueuse qui saigne légèrement au toucher. En microscopie, les aspects typiques sont des ulcères superficiels et des abcès cryptiques. Une complication grave est le mégacôlon toxique.

- La MC peut affecter n'importe quel segment du tube digestif, les plus fréquents étant les lésions de l'iléon terminal et du côlon. Le tableau clinique comprend une diarrhée chronique

(avec du sang si le rectum est touché), des douleurs abdominales. Les lésions endoscopiques sont discontinues et consistent en des ulcères aphtoïdes ou des ulcères longitudinaux ou serpentins profonds qui atteignent l'apparence d'un pavé. En microscopie, des ulcères transmuraux profonds sont présents, avec un infiltrat lymphoïde et dans environ 50 % des cas avec la présence de granulomes spécifiques - agrégats non caséifiants de cellules épithélioïdes et de cellules de Langhans. Les complications de la MC sont fréquentes et comprennent sténoses et fistules.

- Dans le tableau biologique des MICI, il y a des signes d'inflammation (CRP, fibrinogène, VS augmentées), d'anémie ferriprive. La calprotectine fécale est utilisée pour mettre en évidence l'inflammation intestinale et pour suivre l'évolution sous traitement.

- Le diagnostic positif et différentiel est basé sur le tableau clinique, endoscopique et microscopique specifique à chacun, mai dans jusqu'à 10 % des cas, il n'est pas possible de différencier la colite ulcéreuse et la MC.

- Le traitement des MICI est effectué en fonction de l'emplacement et de la gravité de la maladie et repose sur la corticothérapie (en tant que traitement d'attaque, avec réduction de la dose après rémission du tableau clinique) et le traitement immunomodulateur en tant que traitement d'entretien à long terme, en particulier dans la MC (à base d'azathioprine ou d'agents biologiques).

9. LE CANCER COLORECTAL

Définition

Le cancer colorectal (CCR) est un type de cancer qui commence dans le côlon ou le rectum et constitue un problème de santé publique en raison de son incidence et mortalité élevées. Il se développe généralement par une croissance anormale de cellules dans la muqueuse du côlon ou du rectum, souvent à partir de polypes non cancéreux. Au fil du temps, certains polypes peuvent dégénérer de manière maligne s'ils ne sont pas détectés ou traités tôt.

Épidémiologie

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde, représentant 10 % de tous les cancers, avec environ 1,93 million de nouveaux cas et 935 000 décès signalés en 2020 selon GLOBOCAN - qui fait partie de l'Organisation mondiale de la santé et s'occupe de l'analyse du cancer. Le CCR touche de manière disproportionnée les hommes (rapport H/F 2:1), la plupart des cas étant diagnostiqués après l'âge de 50 ans. Cependant, l'incidence du CCR «au debut précoce» (moins de 50 ans) est en augmentation dans les pays développés, ce qui a conduit certains pays (États-Unis, Canada) à commencer les programmes de dépistage dès l'âge de 45 ans.

En Roumanie, le CCR représente 13% de tous les cas de cancer, se classant au premier rang dans la population générale (12 938 cas par an). Chez les femmes, c'est le deuxième cancer le plus fréquent, après le cancer du sein, et chez les hommes, il se classe au troisième rang après le cancer du poumon et de la prostate. Les données de mortalité, basées sur GLOBOCAN 2020, font état de 6 767 décès liés au CCR, ce qui en fait la deuxième cause de décès par cancer en Roumanie, après le cancer du poumon. Selon les projections futures, on estime une augmentation de plus de 1 600 nouveaux cas et de 1 300 décès par an d'ici 2040.

La plupart des cancers colorectaux se développent du côté gauche du côlon, dans la région du sigmoïde et du rectum. Cependant, des études récentes indiquent une lente augmentation du nombre de lésions situées dans le côlon droit. Des tumeurs synchrones (survenant simultanément) sont présentes chez 5 % des patients, tandis que 3 à 5% développent des tumeurs métachrones (une seconde tumeur apparaît après résection de la première). L'incidence maximale des cancers du côlon se situe autour de l'âge de 70 ans. L'augmentation de l'incidence commence dans la quatrième décennie de la vie, et 90% des cas de cancer colorectal surviennent après l'âge de 50 ans.

La particularité de ce type de cancer est qu'il est, dans une large mesure, évitable, car à l'heure actuelle, le séquençage polype-tumeur est clairement établi, de sorte que la détection endoscopique active des polypes et leur ablation empêcheront l'apparition d'un cancer colorectal. Le rôle du facteur génétique (par exemple le syndrome de Lynch) dans l'apparition du CCR est également reconnu.

Physiopathologie

La plupart des cancers colorectaux (Fig. 9.1) se développent de manière sporadique, sans être associés à une mutation génétique connue. Cependant, l'implication de plusieurs facteurs dans la pathogenèse du cancer du côlon est clairement définie, à savoir les facteurs alimentaires, le rôle (discutable) des acides biliaires, les états prédisposants. Les théories étiologiques se concentrent principalement sur le rôle de la cancérogenèse chimique intraluminale. Ces théories suggèrent que les cancérogènes proviennent soit d'aliments ingérés, soit résultent de processus biochimiques qui se déroulent dans la lumière intestinale.

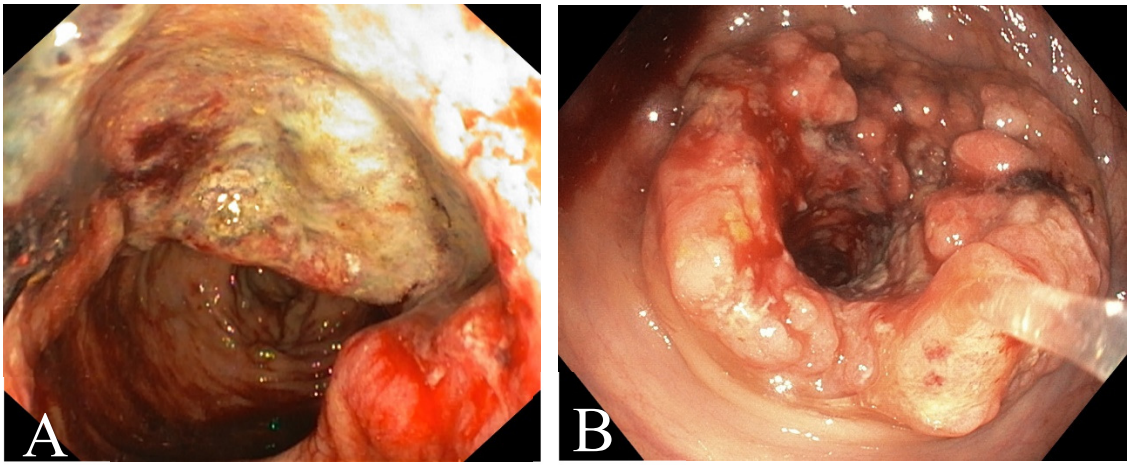


Fig. 9.1. A - Tumeur (adénocarcinome) du côlon sigmoïde, d'aspect ulcéro-végétatif.
B - Tumeur du côlon descendant, partiellement sténosant.

Des études épidémiologiques géographiques indiquent que certaines populations ont une très faible incidence de cancer du côlon et du rectum, probablement en raison de la présence de facteurs alimentaires bénéfiques (par exemple, une teneur élevée en fibres et une faible teneur en matières grasses). Cependant, l'influence des habitudes sociales et l'absence d'exposition à des facteurs cancérigènes dans l'environnement ne peuvent être exclues. Les programmes de santé publique recommandent souvent un régime pauvre en graisses et riche en fibres comme mesure de protection contre le cancer colorectal. Il existe également des preuves suggérant que certains antioxydants, inhibiteurs de la prostaglandine ou certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), lorsqu'ils sont pris régulièrement, peuvent réduire considérablement le risque de formation de polypes adénomateux et de cancer du côlon.

Les facteurs de risque d'un CCR sont:

1. Facteurs alimentaires - des études épidémiologiques semblent démontrer l'implication des facteurs alimentaires dans la promotion de la cancérogenèse: excès de graisses et de protéines animales, viande rouge, alcool, tabagisme et apport calorique excessif.

2. Les acides biliaires sont considérés comme un facteur de risque potentiel pour le développement du CCR. Des études ont démontré une relation complexe entre les acides biliaires, le microbiote intestinal et l'épithélium colorectal, qui peut contribuer à la cancérogenèse dans certaines conditions.

3. Les états prédisposant au CCR sont considérés comme des polypes colorectaux, une polypose colique familiale, des maladies inflammatoires du côlon (colite ulcéreuse et maladie de Crohn avec longue évolution et atteinte colique), des antécédents familiaux de cancer ou de polypes du côlon (prédisposition familiale), le syndrome de Lynch.

- Les polypes colorectaux sont fréquemment trouvés dans la pratique gastro-entérologique, de sorte que près de 25 % des personnes de plus de 50 ans et jusqu'à 30 % des personnes de plus de 70 ans ont des polypes du côlon (Fig.9.2, Fig.9.3).

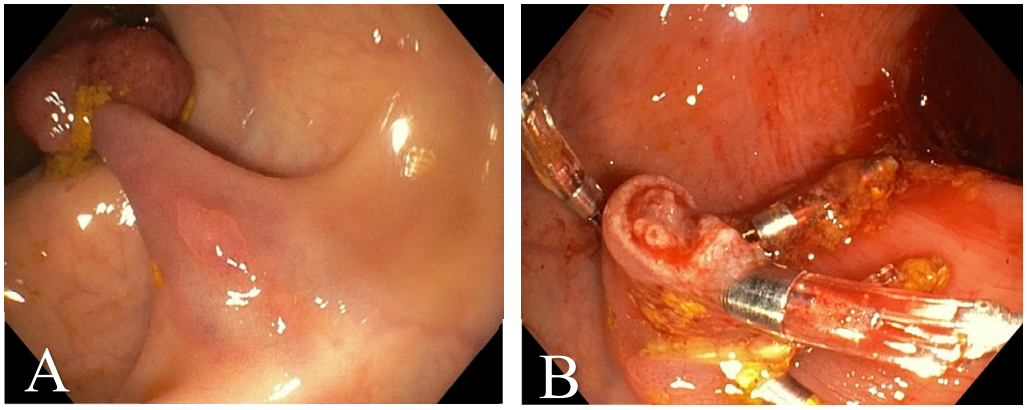


Fig. 9.2. Polype pédiculaire au niveau du côlon descendant (A), dans lequel une polypectomie endoscopique et une hémostase ont été réalisées avec des hémoclips au niveau du pilier restant (B).

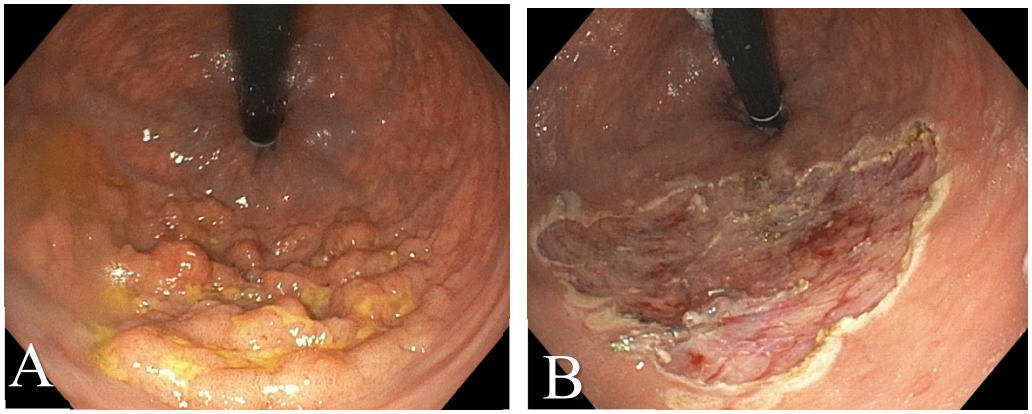


Fig. 9.3. A - Polype sessile d'aspect granuleux (Adénome) au niveau du rectum, visualisé en rétrovision. B - Aspect après résection endoscopique.

Les polypes sont le plus souvent adénomateux (adénomes) ou hyperplasiques (tableau 9.I). Les polypes adénomateux (vrais polypes) sont de plusieurs types histologiques: tubulaires, tubulovilleux et villeux. Le plus grand potentiel de malignité se trouve dans les polypes villeux et le plus faible dans les polypes tubulaires. Les polypes hyperplasiques (inflammatoires) ne présentent pas de risque de malignité.

L'évolution des polypes vers la malignité semble être liée à des facteurs génétiques (familiaux), métaboliques (effet co-cancérigène des acides biliaires) et alimentaires (effet négatif du manque de verdures et de fibres). Les polypes présentent un risque malin plus élevé, plus ils sont gros (généralement ceux de plus de 2 cm de diamètre), plus ils sont nombreux et plus ils présentent une dysplasie sévère à la biopsie. En partant de ces prémisses concernant la relation polype-néoplasme, il est nécessaire de découvrir les polypes par coloscopie, suivie d'une polypectomie endoscopique (Fig. 2-B; Fig. 3-B), réalisant ainsi la meilleure prophylaxie du CCR. Les polypes sont généralement asymptomatiques, mais dans certains cas, ils peuvent provoquer des saignements suffisamment importants pour amener le patient à consulter un médecin. Le plus souvent, ils sont découverts lors d'un examen coloscopique de routine.

Tableau 9.I. Types de polypes du côlon (MICI = Maladie inflammatoire chronique de l'intestin)

Type	**Fréquence**	**Localisation**	**Potentiel malin**	**Traitement**
Adénome tubulaire	25 % des adultes de > 50 ans auront un adénome	20 % en rectosigmoïde	Réduit	Excision endoscopique
Adénomes villeux		80 % en rectosigmoïde	Élevé	Excision endoscopique
Hamartoma	Rare	Intestin grêle	Réduit; rare	Excision en cas de saignement ou d'obstruction
Inflammatoire	rare, sauf MICI*	Côlon et rectum	Aucun	Poursuite
Hyperplasique	Fréquent	Estomac, côlon et rectum	Aucun	Poursuite

- Syndromes de polypose familiale. Environ 6 % de tous les cas de cancer colorectal sont attribués à un tel syndrome, causé par une mutation génétique connue qui peut être héréditaire.

- Le syndrome FAP (familial adenomatous polyposis - polypose adénomateuse familiale), causé par une mutation du gène APC, est responsable de 1 % des cas de cancer colorectal. Il s'agit d'une maladie héréditaire autosomique dominante, caractérisée par la présence de plus de 100 polypes (adénomes) dans le rectum et le côlon, qui apparaissent avant l'âge de 30 ans, l'évolution des polypes vers le cancer étant la règle. Par conséquent, il est nécessaire d'évaluer les proches d'un patient diagnostiqué avec une PAF, une fois la maladie diagnostiquée, il est recommandé d'effectuer une colectomie totale le plus tôt possible, avant le début de la malignité.

- Syndrome de Lynch ou cancer colorectal héréditaire non polypoïdal - représente 5 % des cancers du côlon et se caractérise par la présence d'un cancer colorectal chez plusieurs membres d'une famille, son apparition à un jeune âge (30-40 ans), plus fréquemment dans le côlon droit, et l'association fréquente avec d'autres néoplasmes (le plus souvent de

l'ovaire et de l'endomètre). Elle est causée par des mutations dans les gènes de réparation MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Les éléments qui suggèrent qu'il s'agit d'un syndrome de Lynch sont la découverte d'une tumeur du 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 (néoplasme avec un autre emplacement existant au même moment) ou métacron.

- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin avec une localisation colique à longue évolution augmentent le risque de néoplasme du côlon. Ce risque est d'environ 10 % après 25 ans d'évolution de la colite ulcéreuse (le risque ne commence à devenir significatif qu'après plus de 10 ans d'évolution de la maladie). Le risque est plus faible dans le cas de la maladie de Crohn, et survient également après une longue évolution.

- La prédisposition familiale représente un risque accru pour les descendants d'une personne atteinte d'un cancer du côlon (augmentation de la fréquence du cancer de 2 à 3 fois pour les parents au premier degré).

Dépistage du cancer colorectal

Selon les instituts spécialisés, le taux de survie au cancer colorectal à 5 ans est de 65 %, en grande partie grâce à un programme de dépistage efficace. Il permet la détection précoce du cancer ou sa prévention en éliminant les polypes adénomateux. Dans le dépistage du cancer colorectal, les patients sont classés en catégories de risque moyen ou élevé.

Les patients à haut risque sont ceux qui ont des antécédents familiaux de cancer du côlon chez un parent au premier degré, des antécédents personnels de polypes adénomateux, une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ou un syndrome de cancer familial connu (FAP ou Lynch).

Les patients qui ne présentent aucun de ces facteurs de risque sont considérés comme *présentant un risque moyen*. À partir de 50 ans, les personnes de cette catégorie doivent choisir l'une des options suivantes:

Les tests de dépistage du cancer colorectal sont les suivants:

- Tests qui identifient à la fois les polypes et le cancer

- Sigmoïdoscopie flexible tous les 5 ans*
- Coloscopie tous les 10 ans
- Colonographie par tomodensitométrie (coloscopie virtuelle) tous les 5 ans*

- Tests qui identifient spécifiquement le cancer

- Test d'hémorragie occulte fécale (FOBT – fecal ocult blood test), effectué annuellement*
- Test immunohistochimique (FIT) pour détecter les saignements occultes dans les matières fécales, effectué chaque année*, (c'est plus specifique, identifiant la hémoglobine humaine).
- Test ADN des selles à intervalle variable*

**Une coloscopie doit être effectuée si les résultats du test sont positifs.*

Les facteurs de protection contre le CCR sont présentés dans le tableau 9.II:

Tableau 9.II. Facteurs de protection contre le CCR

Facteurs de protection	Détails
Activité physique	L'activité physique régulière permet de réduire le risque de néoplasie.
Alimentation riche en fibres, légumes, poisson	Manger des aliments riches en fibres, des légumes et du poisson aide à protéger contre le cancer colorectal.
Régime hypocalorique et pauvre en glucides	Les régimes faibles en calories et en glucides aident à réduire le risque de néoplasie.
Suppléments vitaminiques	L'acide folique, la vitamine B6, le calcium, la vitamine D et le magnésium ont des effets bénéfiques dans la prévention du cancer.
Café	Une consommation modérée de café est associée à un risque plus faible de néoplasie.
Médicaments	Statines, bisphosphonates, inhibiteurs de l'angiotensine, aspirine (l'aspirine contribue non seulement à réduire le risque de néoplasie, mais aussi à un meilleur pronostic post-diagnostic).

Pathologie

Plus de la moitié des cancers colorectaux sont situés dans le rectum et le sigmoïde. Dans le caecum et le côlon ascendant apparaissent environ 20 % des cas. Histologiquement, les cancers du côlon sont des adénocarcinomes, et selon l'aspect macroscopique, ils peuvent être protrusifs, protrusifs-ulcérées ou sténosants.

La stadification du néoplasme du côlon se fait soit dans le système TNM (tumeur-nodule-métastase), soit, en utilisant la classification de Dukes sur l'échantillon chirurgical. La classification Dukes comporte les stades suivantes (A, B, C et D):

- stade A – tumeur limitée dans la muqueuse;
- stade B1 – la tumeur qui atteint le muscle propre;
- stade B2 – la tumeur envahit toute la paroi du côlon (sans atteinte des ganglions lymphatiques)
- stade C – tumeur avec ateinte des ganglions lymphatiques loco-régionaux;
- stade D – métastases d'organes distants.

La survie post-chirurgicale dépend du stade de Dukes au moment de la chirurgie, soit environ 90 % à 5 ans au stade A et environ 50 % à 5 ans au stade C.

Tableau clinique

Le tableau clinique du cancer du côlon est relativement évocateur dans les formes avancées. Les signes typiques sont: saignement rectal, troubles du transit, ténesme rectal (sensation continue ou récurrente de défécation sans éliminer une quantité importante de matières fécales), syndrome sous-occlusif, syndrome anémique.

- *Les saignements rectaux* sont un signe important et se produisent surtout dans les néoplasmes du côté gauche (ils sont rares dans le néoplasme céco-ascendant). Selon

l'emplacement du néoplasme, le sang peut être rouge ou bordeaux, il peut être mélangé aux selles ou simplement le tapisser; Il ne peut s'agir que d'une émission de sang ou de selles avec mucus. Une chose importante est que *les saignements rectaux sont souvent indolores* (contrairement à la fissure anale ou à la thrombose hémorroïdaire, dans laquelle les saignements rectaux sont associés à une sensation de douleur ou de brûlure lors de la défécation). L'attitude du patient et surtout du médecin face à un rectoragie est d'une grande importance pratique. Ainsi, les saignements rectaux chez les patients adultes et âgés doivent toujours être considérés comme potentiellement malins et ce n'est qu'après l'exclusion d'une cause grave que la possibilité d'une maladie hémorroïdaire ou d'une fissure anale sera envisagée. En utilisant cette stratégie, on a de meilleures chances de découvrir un néoplasme en temps outil et de ne pas retarder indûment le diagnostic, en attribuant la rectoragie à une maladie hémorroïdaire.

- *Les troubles du transit* peuvent suggérer une tumeur du côlon. Une constipation tenace et accentuée peut suggérer une tumeur du côlon gauche, et une diarrhée peut survenir dans le néoplasme du côlon droit. Il est également important le changement de l'habitude des selles, par exemple si un patient avec des selles normales devient constipé, avec une constipation de plus en plus rebelle, ou si un patient qui est généralement constipé, commence à avoir des selles de plus en plus molles. Bien sûr, tous les troubles du transit ne sont pas toujours associés à un néoplasme, mais en association avec d'autres signes, en particulier chez un patient âgé, il peut s'agir d'un signal d'alarme. Le syndrome sous-occlusif, avec arrêt intermittent et incomplet du transit fécal-gazeux, peut faire suspecter une sténose du côlon.

- *Le syndrome anémique* est un signe d'alerte important pour le cancer du côlon. L'anémie est de type carence en fer (hypochrome, microcytaire) et est généralement légère ou modérée. Il n'est pas nécessaire qu'un saignement rectal soit présent, car les pertes microscopiques (occultes) sont fréquents. Mais, face à un syndrome anémique sans perte de sang visible, le médecin doit penser à une perte microscopique par le côlon et donc à un néoplasme.

- Le néoplasme du côlon est *souvent complètement asymptomatique*, surtout dans les premiers stades. La satisfaction de la découverte d'une masse tumorale abdominale (néoplasme avancé) ou d'une tumeur hépatique métastatique est nulle, car le cas est dépassé du point de vue thérapeutique. Malheureusement, il existe des cas dans lesquels le diagnostic de CCR se fait tardivement, lors d'une intervention d'urgence pour occlusion intestinale.

Diagnostic

Le diagnostic du cancer colorectal peut être posé par les moyens de diagnostic suivants: rectoscopie rigide (néoplasme rectal); rectosigmoïdoscopie flexible (néoplasme rectosigmoïdien); Coloscopie; Colonographie CT - coloscopie virtuelle; irrigographie à double contraste (avec insoufflage d'air); le test de détection des saignements occultes dans les selles (FOBT ou FIT), en tant que test de dépistage.

- *La rectoscopie rigide* nécessite un rectoscope métallique rigide et permet d'examiner environ 20-25 cm du rectum et du sigmoïde. L'appareil n'est pas cher, la technique n'est pas

difficile et permet un diagnostic de cancer du rectum. Avec le toucher anal et l'anuscopie (qui diagnostique la pathologie du canal anal et de l'ampoule rectale), il peut évaluer correctement la région distale du tube digestif.

- *La recto-sigmoïdoscopie flexible* utilise le sigmoïdoscope flexible pour le diagnostic. Il permet l'évaluation exacte du côlon gauche (le plus souvent jusqu'à l'angle splénique du côlon), l'endroit où se trouvent 70 à 80 % des néoplasmes du côlon. La technique est relativement facile, la préparation du patient peut se faire seulement avec des lavements (2 lavements), et l'inconfort du patient n'est pas très important (l'examen se fait en ambulatoire, sans sédation).

- *La coloscopie* est la méthode idéale pour examiner le côlon, car elle évalue l'ensemble du côlon, peut visualiser toute lésion à ce niveau, permet de faire des biopsies. Il permet également des mesures thérapeutiques, telles que la polypectomie endoscopique (prophylaxie secondaire du néoplasme du côlon). La coloscopie est une technique médicale relatif inconfortable pour le patient (douloureuse, doit être réalisée sous sédo-analgésie) et qui nécessite une préparation particulière du côlon (purgation avec diverses préparations la veille de l'examen). C'est la méthode la plus sensible d'évaluation du côlon, y compris pour les petites lésions, la seule qui puisse mettre en évidence les lésions vasculaires du côlon (angiodysplasie du côlon), et qui permet également une hémostase endoscopique si nécessaire. Pour ces raisons, c'est considéré comme la technique idéale pour diagnostiquer la pathologie du côlon.

- *L'irigographie* met en évidence le côlon par opacification rétrograde avec une substance barytée. La technique du double contraste (en utilisant aussi l'insuflstion d'air) est utile. L'irigographie ne permet pas la biopsie des lésions suspectes et ne permet pas de mesures thérapeutiques (polypectomie). Cette technique était la méthode la plus répandue d'évaluation du côlon, mais elle a une sensibilité diagnostique beaucoup plus faible que la coloscopie. La méthode est de plus en plus remplacée par la coloscopie, avec l'augmentation du nombre de centres où une endoscopie de qualité peut être effectuée.

- Plus récemment, l'utilisation *de la tomodensitométrie* pour réaliser une coloscopie virtuelle ou une coloscopie par tomodensitométrie, permet la reconstruction virtuelle du côlon, mettant ainsi en évidence le CCR ou des polypes du côlon. La méthode présente l'inconvénient de l'irradiation du patient et de l'impossibilité de prélever des biopsies à partir de lésions suspectes, ni la polypectomie.

- *L'échographie transrectale* permet d'évaluer l'extension du néoplasme dans les couches de la paroi rectale et est utilisée pour évaluer l'extension de la tumeur.

- *Les tests de détection de saignements occultes dans les selles* (FOBT) permettent de déterminer les saignements microscopiques dans les selles. C'est un test qui peut être utilisé pour le dépistage de CCR dans la population, il s'adresse donc aux personnes asymptomatiques, dans le but de découvrir des personnes suspectes qui subiront ensuite des examens endoscopiques. *Il est recommandé d'effectuer le test FOBT* chaque année, après l'âge de 50 ans. *Les tests immunochimiques d'hémorragie fécale occulte (*FIT) détectent la présence d'hémoglobine humaine dans les selles, à l'aide d'anticorps monoclonaux, et ne nécessitent pas de régime spécial avant le test.

- *Les tests génétiques* dans les selles visent à mettre en évidence l'ADN modifié, sont des tests de dépistage modernes (mais plus coûteux) et ne sont pas encore entrés dans la pratique diagnostique actuelle.

Une fois la tumeur du côlon détectée, **la maladie doit être stadifiée**, ce qui, pour le cancer colorectal, implique la réalisation d'une tomodensitométrie thoracique, abdominale et pelvienne pour exclure la présence de métastases à distance. Les emplacements courants des métastases sont le foie et les poumons. La stadification comprend également le dosage de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) dans le sang, qui, bien que non spécifique du cancer colorectal, est utile dans le suivi post-résection, pour la détection de la récidive. Le cancer du rectum nécessite des investigations plus approfondies, généralement une IRM ou une échographie endorectale, pour évaluer la profondeur de l'invasion tumorale dans la paroi intestinale et l'implication des ganglions lymphatiques.

Diagnostic différentiel

Les problèmes de diagnostic différentiel du CCR sont principalement liés à *la différenciation des saignements rectaux*. Les principales causes sont:

- maladie hémorroïdaire et fissure anale (dans laquelle les saignements rectaux sont associés à une douleur/inconfort lors de la défécation);
- la maladie de Crohn;
- colite ulcéreuse;
- diverticulose colique avec saignement diverticulaire;
- colite ischémique et colite radique (post-radiothérapie);
- angiodysplasie colique (saignement principalement dans le côlon droit, chez les personnes âgées, dû à des lésions angiomateuses).

Un autre problème est *le diagnostic différentiel du syndrome anémique*. On doit savoir si l'anémie est de type carence en fer, et dans cette situation (même si aucun saignement rectal n'était présent), la cause la plus probable est liée au tube digestif (éso-gastrique, intestin ou côlon).

Évolution, pronostic

L'évolution du CCR dépend du moment de la découverte et de la chirurgie. Dans le cas d'un stade Dukes A, la survie à 5 ans est d'environ 90 %, et dans Dukes C d'environ 50 %. Dans un néoplasme avec métastases hépatiques (Dukes D), la survie est réduite.

La plupart des récidives surviennent au cours des 2 premières années, la surveillance du patient est donc extrêmement importante. La coloscopie est systématiquement pratiquée à 1 an et 4 ans en postopératoire, puis tous les 5 ans. Des tomodensitogrammes du thorax, de l'abdomen et du bassin sont effectués chaque année chez les patients à risque de rechute (stade 3).

Complications

Les complications les plus courantes du néoplasme du côlon sont les métastases (hépatiques, pulmonaires), l'occlusion intestinale, la perforation et l'anémie ferriprive sévère.

Traitement du cancer colorectal

1. Traitement chirurgical – il est considéré comme le traitement de choix pour le néoplasme du côlon. L'intervention sera effectuée le plus tôt possible, et le type d'intervention dépend de l'emplacement: hémicolectomie droite dans le cancer céco-ascendant, hémicolectomie gauche dans le cancer du côlon descendant, colectomie segmentaire, etc. L'évaluation préopératoire inclut l'évaluation de l'extension dans les ganglions lymphatiques ainsi que la présence de métastases pulmonaires, hépatiques ou péritonéales.

Cancers du rectum pour lesquels la stadification par IRM ou l'échographie endorectale révèle une invasion de la paroi rectale (T3 ou T4) ou des ganglions lymphatiques, sont initialement traités par chimiothérapie et radiothérapie. L'objectif du traitement néoadjuvant est de réduire la taille de la tumeur et de réduire le risque de récidive locale au niveau de l'anastomose. Après la fin de la radiochimiothérapie, qui dure 6 semaines, une période de récupération de 8 à 12 semaines s'ensuit, au cours de laquelle le cancer continue de régresser et de répondre au traitement administré. L'opération est pratiquée après.

2. La chimiothérapie post-chirurgicale est indiquée pour les patients aux stades B2 et C de Dukes. Des régimes contenant du 5-fluoro-uracile, associé à de l'acide folinique ou à d'autres régimes actuels plus puissants (oxaliplatine) sont utilisés. Compte tenu de l'augmentation de la survie post-chimiothérapie, il est conseillé d'envoyer le patient chez l'oncologue après la chirurgie pour un traitement supplémentaire.

Le traitement antiangiogénique par le bevacizumab (Avastin) inhibe l'activité du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Des études cliniques ont montré que son association avec des régimes de chimiothérapie améliore la survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique.

3. La radiothérapie vise particulièrement les cancers du rectum et de l'anus qui, en raison de leur position dans le petit bassin, ne peuvent pas toujours être correctement réséqués (avec curage ganglionnaire).

4. Traitement endoscopique

La résection endoscopique (par coloscopie Fig.9.2-B; Fig. 9.3-B) est indiquée pour les lésions de Tis (tumeur in situ) et certains cas de T1 avec invasion sous-muqueuse superficielle, dans le respect de critères de sécurité histologiques stricts.

Les patients peuvent parfois présenter une obstruction aiguë du colon, causée par un cancer du côlon ou du rectum. Dans de tels cas, on peut monter des e*ndoprothèses métalliques pour le côlon* Ils peuvent être utilisés et placés par endoscopie ou sous guidage fluoroscopique.

Si la procédure est effectuée avec succès, les stents garantissent le maintien de la perméabilité de la lumière colique obstruée, évitant ainsi la nécessité d'une intervention chirurgicale d'urgence et d'une colostomie. Cette intervention peut avoir un rôle temporaire, servant d'étape intermédiaire avant une résection chirurgicale élective, ou elle peut être utilisée comme mesure palliative en cas de maladie métastatique avancée.

À retenir

- Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde, en Roumanie au premier rang dans la population générale.
- Le cancer colorectal est souvent asymptomatique, les signes cliniques évocateurs sont les saignements rectaux, les troubles du transit et l'anémie ferriprive.
- Le diagnostic positif implique une coloscopie avec biopsie, ainsi qu'une stadification par des méthodes d'imagerie sectionelle, pour rechercher des métastases à distance.
- Le traitement idéal est chirurgical associé ou non à une chimiothérapie et/ou à une radiothérapie (dans le cancer du rectum), en fonction du stade de la maladie.
- Le cancer colorectal peut être évité en mettant en œuvre le programme de dépistage des polypes et de la polypectomie avant la transformation maligne.
- Le dépistage s'applique à la population asymptomatique de plus de 50 ans et se fait par tests hémocult annuel (FOBT ou FIT) suivie d'une coloscopie en cas de positivité, ou d'une coloscopie chaque 7-10 ans.

10. SYNDROME DU CÔLON IRRITABLE (SCI)

Définition

Le syndrome du côlon irritable (SCI) est un trouble fonctionnel de l'intestin, défini par des douleurs abdominales récurrentes, associées à l'acte de défécation ou à des changements dans la fréquence et/ou la consistance des selles. Les patients peuvent également souffrir de diarrhée, de constipation ou d'alternance entre eux, accompagnée de ballonnements.

Selon les critères actuels de Rome IV, la symptomatologie doit avoir un début d'au moins 6 mois et être présente au moins 3 jours par mois, au cours des 3 derniers mois. En raison de l'absence de dommages structurels, le SCI est considéré comme un prototype de troubles digestifs fonctionnels et l'un des troubles fonctionnels les plus courants dans le monde.

Épidémiologie

Les troubles gastro-intestinaux fonctionnels sont répandus, avec environ 40% de la population présentant des dysfonctionnements de ce type. Parmi ceux-ci, le SCI occupe une place centrale, avec une prévalence mondiale estimée à 4,1%, en Roumanie étant d'environ 3,5%. La plupart des études indiquent une fréquence plus élevée chez les femmes (rapport 2-3:1), elles se plaignent plus souvent de constipation et de ballonnements, les hommes ont la diarrhée plus fréquemment. La maladie est diagnostiquée principalement chez les jeunes adultes et les adultes d'âge moyen (18-39 ans et 40-64 ans), la prévalence diminuant généralement chez les personnes âgées.

Étiopathogénie

Le SCI a une étiopathogénie multifactorielle et n'est pas encore complètement compris. Bien qu'il n'y ait pas de lésions organiques claires ou de biomarqueurs spécifiques, plusieurs mécanismes principaux impliqués dans l'étiopathogénie du SCI ont été mis en évidence (Tableau 10.I)

Tableau 10.I. Physiopathologie du SCI

Mécanisme	Détails
Dysfonctionnement de l'axe cerveau-intestin	Mécanisme central, impliquant une communication anormale entre le SNC, le système nerveux entérique et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.
Hypersensibilité viscérale	Responsable de douleurs abdominales typiques. Seuil bas de perception de la distension et de la douleur, corrélé à des modifications du cortex cingulaire, du cortex insulaire et d'autres régions du cerveau.
Troubles sérotoninergiques	La sérotonine (5-HT) régule la perception, la sécrétion et la motilité. Niveaux élevés de 5-HT dans le SCI avec diarrhée et diminués dans le SCI avec constipation.
Modifications de la motilité intestinale	SCI avec diarrhée: contractions de forte amplitude, réponse exagérée aux stimuli. SCI avec constipation: contractions réduites, transit ralenti.
Facteurs psychosociaux	Le stress, les traumatismes, l'anxiété, la dépression peuvent aggraver ou déclencher le SCI.
Inflammation de bas grade	Les mastocytes intestinales et l'infiltrat lymphocytaire présents chez certains patients libèrent des médiateurs qui amplifient la douleur.
Surpopulation bactérienne (SIBO) et altération du microbiote	Les déséquilibres de la flore peuvent provoquer un excès de gaz et des ballonnements.
Facteurs génétiques	Antécédents familiaux pertinents dans environ 33 à 42 % des cas.
Facteurs alimentaires	Certains aliments peuvent exacerber les symptômes, bien que la relation ne soit pas toujours claire. Le rôle des FODMAP et de la sensibilité au gluten chez certains patients est discuté.

Pathologie

Du point de vue de la morphopathologie, dans le SCI on ne trouve pas d'anomalies structurelles évidentes. L'endoscopie et les biopsies intestinales sont généralement normales. Ainsi, les investigations morphopathologiques confirment le caractère fonctionnel de la maladie et excluent d'autres pathologies à substrat organique.

Tableau clinique

Le tableau clinique de l'intestin irritable comprend:

- *Douleurs abdominales* diffuses ou localisées sur le tractus colique. Ils peuvent être sourds, mais ont souvent un caractère colique (crampes), qui dure quelques secondes ou minutes. D'autres fois, le patient ne ressent qu'une gêne abdominale ou une sensation de brûlure, localisée sous les cotes, au niveau de l'hypochondrie droite et/ou gauche, au niveau des flexures du côlon. Les symptômes disparaissent le plus souvent pendant les périodes de détente, de vacances, etc. Une caractéristique essentielle est la relation entre la douleur et l'acte de défécation ou les changements de transit.

- *Les troubles du transit* sont fréquents, se caractérisant par l'alternance de constipation et de diarrhée. L'émission des selles se fait souvent sous forme de schibale (selles dures et fragmentées), recouvertes de mucus. Souvent, une fausse diarrhée peut survenir, dans laquelle, après des selles dures, des selles liquides suivent. Des selles diarrhéiques apparaissent occasionnellement, le plus souvent sous forme de selles impératives, matinales, postprandiales ou émotionnelles (avant les examens).

- *Les ballonnements* sont fréquents chez les patients atteints d'intestin irritable, étant diffus ou le patient le ressent surtout dans certaines zones de l'abdomen. L'émission de gaz peut soulager temporairement les souffrances du patient.

Tableau biologique et paraclinique

Le but des explorations biologiques et paracliniques est d'exclure d'autres affections présentant des symptômes similaires. Le diagnostic du SCI repose fondamentalement sur des critères cliniques.

1. Les investigations initiales comprennent *des analyses sanguines habituelles* (numération globulaire, VS, PCR, TSH/FT4, tests hépatiques – généralement normaux dans le SCI), *des analyses de selles et des cultures de selles* qui excluent les infections intestinales, *un test hémocult classique au guaïac (FOBT) ou un test immunohistochimique fécal (TIF) qui,* en mettant en évidence des hémorragies occultes, peut indiquer des maladies organiques (par exemple, la néoplasie). Un test important est la détermination de la *calprotectine fécale*, un test sensible à l'inflammation intestinale avec une bonne sensibilité pour les maladies inflammatoires de l'intestin telles que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse.

2. Les explorations endoscopiques comprennent: *l'endoscopie digestive haute, ± les biopsies duodénales* - pour mettre en évidence d'éventuelles souffrances organiques gastriques et duodénales, pour exclure l'entéropathie au gluten; la *coloscopie avec iléoscopie ± biopsie,* qui sont obligatoires en cas de présence de signes d'alarme (saignement, anémie, perte de poids) ou chez les personnes de plus de 50 ans (qui doivent être soumisses au dépistage pour le cancer du côlon); la *vidéocapsule endoscopique ou l'entéroscopie* - pour exclure la pathologie organique entérale, généralement utilisée uniquement lorsqu'il y a des signes d'alarme.

3. Les explorations d'imagerie comprennent *l'échographie abdominale* - pour mettre en évidence les souffrances de la vésicule biliaire, du pancréas, des organes génitaux et l' *imagerie* sectionnelle *CT* / IRM qui sont utilisées en cas de suspicion clinique et endoscopique de tumeurs ou d'inflammation étendue.

4. D'autres investigations dans les formes a diarrhée sont effectuées pour exclure les diagnostics organiques:

- Maladie cœliaque – les anticorps anti-transglutaminase tissulaire IgA, biopsie duodénale.

- Carence en lactase – le test clinique de tolérance au lactose, avec ou sans les etapes biologique et radiologique.

- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), en particulier la maladie de Crohn – effectuer la calprotectine fécale.

- Colite microscopique – coloscopie avec biopsies étajées.

- SIBO (syndrome de surpopulation bactérienne) – test respiratoire lactulose/glucose.

- Insuffisance pancréatique exocrine – détermination de l'élastase fécale.

- Autres causes: tumeurs neuroendocrines, hyperthyroïdie, tumeur ovarienne, etc.

Diagnostic positif

Le diagnostic du SCI est basé sur les critères cliniques de Rome IV, sans être seulement un diagnostic d'exclusion. Il n'y a pas de marqueur spécifique, et des investigations invasives sont effectuées au besoin, en présence de signes d'alarme.

Critères de Rome IV

- *Douleurs abdominales récurrentes*, au moins 1 jour/semaine au cours des 3 derniers mois
- Associé à *deux ou plusieurs* des éléments suivants:
    - Relation avec la défécation;
    - Changement de la fréquence des selles;
    - Changement de forme/apparence des selles;
- Apparition des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic.

Des symptômes supplémentaires (ténesme, selles muqueuses, ballonnements) peuvent soutenir le diagnostic, mais ne sont pas inclus dans les critères formels. Selon la consistance des selles, le SCI peut être sous-classé en SCI avec constipation, SCI avec diarrhée, SCI mixte et SCI non spécifique, comme le montre le tableau 10.II. Les sous-types de SCI sont déterminés en fonction de la consistance des selles, et non de la fréquence de la défécation, et guident les options de traitement. L'échelle de Bristol (selles dures de type 1-2, selles molles/aqueuses de type 6-7) est un point de référence utile pour la classification (tableau 10.III).

Tableau 10.II Sous-types de SII selon les critères de Rome IV.

Sous-type	Characteristiques
SCI-C (avec constipation)	• >25 % de selles dures (type 1-2 sur l'échelle de Bristol) • <25 % de selles molles/aqueuses (type 6-7)
SCI-D (avec diarrhée)	• >25 % de selles molles ou liquides (type 6 et 7) • <25 % de selles dures (type 1 et 2)
SII-M (mixte)	• >25 % chaises dures • >25 % de selles molles/aqueuses
SII-U (non spécifique)	• Modifications insuffisantes de la consistance des selles pour entrer dans les catégories SII-C, SII-D ou SII-M

Tableau 10.III. Échelle Bristol d'évaluation de l'apparence des selles.

Type	Description	Importance clinique	Image
1	Grains durs, séparés, difficiles à eliminer.	Constipation sévère	
2	Saucisse avec une surface noueuse.	Constipation légère	
3	Saucisse avec des fissures à la surface.	Normal	
4	Saucisse lisse, douce, semblable à un serpent.	Normal	
5	Pièces douces et bien définies, faciles à eliminer.	Transit intestinal rapide	
6	Morceaux mous et déchiquetés avec une consistance accrue.	Diarrhée légère	
7	Liquide, aqueux, sans particules solides.	Diarrhée sévère	

Diagnostic différentiel

Pour confirmer le SCI, la présence de maladies organiques et d'autres troubles fonctionnels tels qu'ils sont présentés dans le tableau 10.IV doit être exclue,

Tableau 10.IV. Diagnostic différentiel du syndrome du côlon irritable (SCI)

	Conditions
Maladies organiques	• Tumeurs (cancer ano-rectal, cancer du côlon) • MICI (maladie de Crohn, colite ulcéreuse) • Diverticulite • Carence en lactase • Colite microscopique • Maladie cœliaque et autres malabsorptions • Insuffisance pancréatique exocrine • Troubles endocriniens (hyper/hypothyroïdie) • Tumeurs neuroendocrines
Autres troubles fonctionnels	• Constipation fonctionnelle • Diarrhée fonctionnelle • Ballonnements fonctionnels • Douleur abdominale à médiation centrale (absence de corrélation avec les modifications du transit)

Complications

Étant une maladie fonctionnelle, le SCI ne provoque pas de lésions organiques (ulcères, sténoses) et n'augmente pas le risque de néoplasie ou de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Cependant, *l'impact psychosocial (*l'inconfort chronique qui limite l'activité quotidienne et les relations sociales, ce qui peut entraîner une aggravation de l'anxiété et de la dépression) et *l'altération de la qualité de vie* de ces patients en raison de crainte de symptômes imprévus, de restrictions alimentaires, etc., ne doivent pas être ignorés.

Évolution et pronostic

Le SCI évolue de manière chronique, avec une alternance d'épisodes d'amélioration et d'exacerbation. Il ne provoque pas de complications organiques ni ne raccourcit l'espérance de vie, mais il peut influencer considérablement la qualité de vie par un inconfort fréquent et d'éventuelles réactions anxio-dépressives. Une approche thérapeutique efficace – régime alimentaire, médicaments, gestion du stress – aide à réduire la fréquence et la gravité des crises, permettant une vie relativement normale.

Traitement

L'approche est multimodale, adaptée au sous-type (SII-D, SII-C, SII-M) et à la sévérité des manifestations.

1. Les mesures générales comprennent l'éducation des patients, l'alimentation et les changements de mode de vie.

- *L'éducation et le conseil aux patients* consistent à expliquer la nature bénigne du SCI et le fait qu'il n'y a pas de risques organiques majeurs.

- *Le régime consiste* à préconiser un régime riche en fibres ou avec des fibres ajoutées (psyllium), notamment en cas de constipation. Il est recommandé de restreindre les aliments potentiellement déclencheurs (produits laitiers, alcool, matières grasses, FODMAP) avec des exclusions et des réintroductions progressives afin d'identifier les tolérances individuelles. FODMAP est un acronyme qui signifie Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides et Polyols Fermentables (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols), des nutriments potentiellement impliqués dans le maintien des symptômes du SCI.

- *Les changements de mode de vie* impliquent la recommandation d'effectuer des exercices physiques réguliers, des mesures de contrôle du stress (relaxation, yoga, pleine conscience).

2. La thérapie médicamenteuse est symptomatique et a pour rôle d'améliorer les symptômes et donc la qualité de vie des patients. Malheureusement, il n'existe pas de traitement curatif définitif pour le SCI, les symptômes réapparaissent fréquemment lorsque le médicament est arrêté. Les principaux médicaments utilisés dans le SCI sont indiqués dans le tableau 10.V.

Tableau 10.V. Traitement médicamenteux du SCI

Symptôme dominant	**Traitement**		**Dose**	**Remarques**
Diarrhée	Lopéramide		2-4 mg/jour - au besoin	Utile en cas d'épisodes aigus
	Cholestyramine		9 g de 2-3x/jour	Fixateurs d'acides biliaires pour la malabsorption biliaire
	Colestipol		2x2 g/jour	
	Probiotiques		Nombreux produits disponibles, durée d'administration - 4 semaines	Effets différents selon la souche Soulagent les ballonnements, peut réguler le transit
	La rifaximine		400 mg x 3/jour - 2 semaines	Rechutes possibles
	Antagonistes 5 HT3	L'alosétron	2 x 0,5 mg/jour	Risque de colite ischémique, indiqué uniquement dans les formes réfractaires
		Ondansétron	4-8 mg 3x/jour	
		Ramosteron	5 microgrammes une fois par jour	

Symptôme dominant	Traitement		Dose	Remarques
Constipation	Agents de volume (psyllium)		Plus de 30 g/jour (3x10g/jour)	Il peut accentuer les ballonnements
	Poly éthylène glycol (PEG)		17-34 g/jour	Effet osmotique
	Lubiprostone		2x 8 microgrammes/jour	Activateurs de canaux Cl, augmentation de la sécrétion intestinale
	Linaclotide		290 microgrammes - une fois par jour	
Douleur	Antispasmodique	Trimébutine	2x300 mg/jour, 2x200 mg/jour	Effet à court terme Soulage la douleur et les ballonnements
		Mébévérine		
		Bromure d'otilonium	3 x 40 mg/jour	
	Huile de menthe poivrée		Gélules 250-750 mg de 2-3x/jour	Huile de menthe poivrée: attention aux reflux
	Antidépresseurs tricycliques	Amitriptyline	10-50 mg/jour le soir	Diminue la motilité (utile dans la diarrhée), Effet analgésique Effets indésirables: sédation, constipation, xérostomie
		Désipramine	25-100 mg/jour - soir	
	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	Paroxétine	10-40 mg/jour	Au moins 6 à 8 semaines. Les plus courants causes de l'échec du traitement est une dose ou une durée insuffisante.
		Fluoxétine	20 à 40 mg/jour	
		Sertraline	50-100 mg/jour	
		Le citalopram	10-40 mg/jour	
	L'alosétron		2 x 0,5 mg/jour	Antagoniste 5 HT3
	Probiotiques		Nombreux produits disponibles, durée d'administration - 4 semaines	
Ballonnements	La rifaximine		400 mg x 3/jour - 2 semaines	Réduit considérablement les ballonnements Effet de courte durée

3. La thérapie psychologique (psychothérapie) sous différentes formes (thérapie cognitive-comportementale, hypnose, techniques de relaxation) est recommandée dans les formes réfractaires à la thérapie standard ou lorsqu'il existe des facteurs émotionnels évidents (anxiété, dépression). En règle générale, il est appliqué après au moins 12 mois de traitement médicamenteux sans réponse satisfaisante.

À retenir

- Le syndrome du côlon irritable (SCI) est une affection fréquente, sans substrat organique, sans complications organiques, mais avec le potentiel d'affecter considérablement la qualité de vie par des douleurs abdominales et des troubles du transit.
- Le diagnostic est clinique, basé sur les critères de Rome IV, et les investigations permettent d'exclure d'autres maladies.
- Le traitement implique des mesures générales (régime alimentaire, exercice, gestion du stress) et une médication adaptée aux symptômes (antispasmodiques, antidiarrhéiques, laxatifs, etc.), parfois complétées par un soutien psychologique.
- Grâce à une approche individualisée et à une relation médecin-patient appropriée, la plupart des patients atteints du SCI peuvent maintenir une vie active et un bon degré de confort.

11. LES HÉMORRAGIES DIGESTIVES SUPÉRIEURES ET INFÉRIEURES

Les hémorragies digestives sont des urgences médicales potentiellement mortelles, nécessitant un diagnostic et une intervention rapides. Elles sont classées en hémorragies digestives supérieures (HDS) et en hémorragies digestives inférieures (HDI), en fonction de la localisation du saignement par rapport au ligament de Treitz.

A. HÉMORRAGIE DIGESTIVE SUPERIEURE

Définition et manifestations cliniques:

Les hémorragies digestives supérieures impliquent le tube digestif supérieur, jusqu'au niveau du ligament de Treitz.

Les manifestations les plus fréquents comprennent:

- *Méléna* – selles noires, brillantes, molles, avec une odeur fétide, causées par la dégradation de l'hémoglobine par la flore intestinale.
- *Hématémèse* – vomissements avec du sang frais ou „dans le marc de café" en raison d'une digestion incomplète de l'hémoglobine dans l'estomac.
- *Hématochésie* – saignement massif (>1000 ml), avec du sang partiellement ou pas du tout digéré (couleur similaire à la cerise pourrie), signalant souvent une source hémorragique située dans l'intestin grêle ou le côlon.
- *Signes d'hypovolémie* – tachycardie, hypotension, pâleur, confusion, qui peuvent aller jusqu'au choc, indiquant une perte de sang importante.

Causes de l'hémorragie digestive supérieure (HDS):

L'hémorragie digestive supérieure (HDS) est une urgence gastro-entérologique, la source de saignement étant dans l'œsophage, l'estomac ou le duodénum, ayant des multiples causes. Ca peut être divisés en *causes non variqueuses* (les plus frequents) et en *causes variqueuses*.

1. Les causes non variqueuses (80 à 90 % des cas) sont les plus frequents et sont principalement associées à des maladies de la muqueuse du tube digestif supérieur.

a) Ulcère peptique - Les ulcères gastriques et duodénaux sont les causes les plus fréquentes de HDS (35 à 50 % des causes de HDS non variqueuses). Les facteurs de risque comprennent:

- Infection à *Helicobacter pylori*.
- Consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'aspirine.
- Stress physiologique sévère (par exemple chez les patients gravement malades souffrant de brûlures graves - ulcères de stress de Cushing/Curling).

b) Les érosions gastro-duodénales (10 à 20 % des causes de HDS non variqueuses), surviennent fréquemment dans la gastrite érosive ou la duodénite, causée par les AINS, l'alcool, le reflux biliaire, le stress physiologique sévère.

c) L'œsophagite érosive, causée par un reflux gastro-œsophagien (RGO) sévère exacerbé par la consommation d'alcool, de tabac, d'AINS. Il peut évoluer vers des ulcères œsophagiens ou des sténoses œsophagiennes.

d) Le syndrome de Mallory-Weiss (5 à 10 % des causes de HDS non variqueuse) est une rupture longitudinale de la muqueuse distale de l'œsophage ou au niveau de la jonction éso-gastrique, causée par des vomissements répétés (alcoolisme, grossesse, boulimie), une toux sévère, un traumatisme abdominal.

e) Tumeurs œsophagiennes et gastriques (2 à 5 % des causes de HDS non variqueuses). Les tumeurs malignes (cancer gastrique, cancer de l'œsophage) peuvent saigner de manière chronique ou aiguë, reconnaissant *l'infection à Helicobacter pylori*, le tabagisme, une alimentation riche en aliments fumés/salés comme facteurs de risque.

f) Angiodysplasies et malformations vasculaires. Les angiodysplasies sont des vaisseaux sanguins anormaux au niveau gastrique ou duodénal, plus fréquents chez les personnes âgées. Une forme particulière d'angiodysplasie est l'Ectasie Vasculaire Antrale Gastrique (GAVE - Gastric Antral Vascular Ectasia) ou „l'estomac de pastèque" – que l'on trouve dans la cirrhose du foie et les maladies auto-immunes.

g) Hémobilie et hémosuccus pancréatique (causes rares de HDS). L'hémobilie est un saignement des voies biliaires, causé par un traumatisme hépatique, des tumeurs ou des interventions hépatobiliaires. L'hémosuccus pancréatique est une hémorragie due à un pseudo-anévrisme de l'artère splénique dans le canal pancréatique.

2. Causes variqueuses *(*10 à 20 % des cas de HDS) L'hémorragie variqueuse survient dans le contexte de l'hypertension portale, le plus souvent secondaire à la cirrhose du foie.

a) Les varices œsophagiennes sont essentiellement des veines œsophagiennes dilatées, secondaire à l'hypertension portale. Les facteurs de risque de saignement sont le gradient veineux porto-hépatique supérieur à 12 mmHg, des varices de grande taille (d'un diamètre > 5 mm), des taches rouges visibles au niveau des varices (c'est-à-dire des varices friables à paroi mince), une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C).

b) Les varices gastriques se produisent également à la suite de l'hypertension portale, elles sont moins fréquentes, mais elles saignent plus sévèrement que les varices œsophagiennes.

c) La gastropathie portale-hypertensive survient à la suite de modifications vasculaires de la muqueuse gastrique dues à l'hypertension portale, et provoque des saignements diffus

3. Les causes rares sont représentées par

a) La lésion de Dieulafoy – rupture d'une artériole superficielle en l'absence d'ulcère – peut provoquer des hémorragies spontanées graves.

b) Fistule aorto-digestive – complication rare de l'anévrisme de l'aorte abdominale, avec risque mortel.

c) Saignement iatrogène – post-polypectomie, post-ESD (dissection sous-muqueuse endoscopique).

Gestion de la HDS:

a) La stabilisation du patient est une priorité et comprend:

- Surveillance des signes vitaux et de l'ECG;
- Double accès veineux, administration des liquides et transfusions sanguines si nécessaire;
- Tests de laboratoire essentiels: numération globulaire, urée, créatinine, tests de coagulation, enzymes hépatiques, glycémie;

b) Thérapie procinétique - améliore la visualisation de la muqueuse gastrique et réduit le besoin d'une deuxième endoscopie. L'érythromycine/azithromycine, qui se lie aux récepteurs de la motiline dans l'estomac et facilite la motilité gastrique, peut être administrée. La dose pour optimiser la visualisation intra-procédurale est de 250 mg par voie intraveineuse, 20 à 90 minutes avant l'endoscopie.

c) La classification du risque est effectuée par le calcul du score de Glasgow-Blatchford (tableau 11.I), essentiel dans la décision de prise en charge (score 0 - ne nécessite pas d'hospitalisation, score ≥ 8 nécessite des soins intensifs).

Tableau 11.1 Score de risque de Glasgow-Blatchford au moment de la présentation pour HDS

Marqueur de risque à la présentation	Points
Urée sérique (mmol/L)	
6,5–8	2
8–10	3
10–25	4
>25	6
Hémoglobine (Hb) (g/L) pour les hommes	
120–130	1
100–120	3
<100	6
Hémoglobine (Hb) (g/L) pour les femmes	
100–120	1
<100	6
Pression artérielle systolique (mmHg)	
100–109	1
90–99	2
<90	3
Pouls ≥100/minute	1
Antécédents / Comorbidités	
Présentation avec méléna	1
Présentation avec syncope	2
Maladie du foie*	2
Insuffisance cardiaque†	2

** Maladie du foie:* Antécédents connus ou preuves cliniques/biologiques d'une maladie hépatique chronique ou aiguë.

†*Insuffisance cardiaque:* Antécédents connus ou signes cliniques/échocardiographiques d'insuffisance cardiaque.

d) Considérations concernant le traitement anticoagulant et antiplaquettaire. Les patients atteints de maladies cardiovasculaires préexistantes nécessitent une attention particulière:

- L'aspirine pour la prophylaxie secondaire des maladies cardiovasculaires ne doit pas être arrêtée dans la HDS, sinon ça augmente la mortalité à 30 jours;
- Chez les patients subissant une bithérapie antiplaquettaire, la Société européenne d'endoscopie digestive (ESGE) recommande de poursuivre l'aspirine et d'arrêter temporairement le deuxième agent.
- La transfusion de plaquettes n'est pas systématiquement recommandée en raison du risque thrombotique.

Traitement endoscopique:

a) Préparation à l'endoscopie

Les patients subiront une endoscopie diagnostique et thérapeutique uniquement dans des conditions d'équilibre hémodynamique, avec une pression artérielle systolique supérieure à 100 mmHg et une fréquence cardiaque idéalement < 100 b/min, avec une Hb > 7mg/dl (chez les patients cardiaques > 8mg/dl) et idéalement avec des plaquettes > 50 000/mm^3.

En préendoscopie, un *inhibiteur de la pompe à protons (IPP) de 80 mg en bolus* peut être administré (en cas de suspicion d'hémorragie non variqueuse) ou un *médicament vasopresseur* (Terliprésin, Somatostatin, Octréotide) – chez les patients présentant une suspicion d'hémorragie variqueuse. Chez les patients atteints de cirrhose du foie décompensée (avec liquide d'ascite), une antibioprophylaxie est administrée – Ceftriaxone 1g/24h – maximum 7 jours.

L'intubation oro-trachéale (IOT) *est recommandée* chez les patients comateux et ceux atteints d'hématémèse massive. Il est recommandé de faire l'extubation le plus rapidement possible après l'endoscopie.

b) Évaluation endoscopique. L'endoscopie doit être effectuée dans les 12 à 24 premières heures après l'admission, une fois que le patient est équilibré, au moins 6 heures après avoir mangé. Une endoscopie trop précoce, chez un patient hémodynamiquement déséquilibré, risque d'induire des complications supplémentaires (arrêt cardio-respiratoire, troubles du rythme, aspiration, décès). De plus, l'endoscopie dans un estomac rempli de sang/débris alimentaires rend difficile la visualisation des lésions et leur traitement. L'endoscopie doit être réalisée avec soin et patience, minutieusement, afin de visualiser tous les segments de l'estomac et du duodénum, la rétrovision ne doit pas être oubliée, pour l'évaluation de la zone fundique de l'estomac.

Les lésions détectées doivent être évaluées en termes de type, de localisation, de profondeur, de présence ou d'absence de saignement actif et de risque de récidive. À cette fin, on utilise la classification de Forrest, qui évalue le risque de récidive hémorragique et guide le traitement endoscopique (tableau 11.II).

Tableau 11.II. Classification Forrest des lésions endoscopiques dans l'hémorragie digestive supérieure (IPP – inhibiteur de la pompe à protons; iv – intraveineuse).

Forrest	Description	Risque de récidive hémorragique	Gestion
Ia	Saignement artériel actif, pulsatile		Hémostase endoscopique immédiate (injection d'adrénaline, coagulation thermique, hémoclips), IPP iv
Ib	Saignement veineux actif lent, diffus		Hémostase endoscopique, IPP iv
IIa	Vaisseau visible	50%	Hémostase endoscopique obligatoire
IIb	Caillot adhérent	25-30%	Elimination du caillot, puis hémostase endoscopique si nécessaire
IIc	Hématine dans le cratère de l'ulcère	5%	IPP oral
III	Fibrine	Moins de 3 %	IPP oral

Les lésions *Forrest Ia/Ib* signifient une hémorragie active, et nécessitent une hémostase combinée immédiate, par injection d'adrénaline, associée à une coagulation thermique, et/ou une hémostase mécanique avec des hémoclips. Les lésions *Forrest IIa***,** avec un vaisseau visible, nécessitent un traitement endoscopique, même si ne saignent pas activement au moment de l'examen, en raison du risque élevé de resaignement. Les lésions *Forrest IIb,* avec caillot adhérent (Fig.11.1), nécessitent l'élimination du caillot par traction à l'aide d'une pince à biopsie et/ou d'un lavage vigoureux, puis elles sont reclassifies et traitées en conséquence. Dans les situations où l'élimination du caillot n'est pas possible, une réévaluation endoscopique est recommandée après 12 à 24 heures. Les lésions *Forrest IIc/III*, ont un faible risque de récidive hémorragique, ne nécessitent pas de traitement endoscopique, mais seulement un traitement conservateur par IPP.

c) Techniques d'hémostase endoscopique dans l'hémorragie non variqueuse

Injection d'adrénaline – À l'aide de l'aiguille d'injection, l'adrénaline est injectée dans une dilution de 1/10 000, 1-2 ml à plusieurs endroits autour de la lésion. L'hémostase est obtenue en raison de l'effet vasoconstricteur local. L'effet est temporaire (15 min), et, pour cette raison, il n'est pas utilisé comme seule méthode de traitement mais est toujours suivi d'une hémostase mécanique ou thermique

L'hémostase mécanique est réalisée par application endoscopique des hémoclips (Fig.11.2), qui effectuent l'occlusion mécanique du vaisseau saignant.

La thermothérapie est réalisée à l'aide de sondes bipolaires, moins souvent avec des pinces chaudes (saignement diffus de faible intensité). La sonde bipolaire est placée au niveau de la lésion, on exerce une pression puis le courant électrique est déclenche à travers la sonde

pour chauffer sa pointe. la pression et le courant sont maintenus pendant 5 à 10 secondes, de sorte qu'une hémostase thermique soit effectuée, coagulant le vaisseau de saignant.;

La poudre hémostatique (Fig.11.3) et *le PURASTAT* (gel synthétique biocompatible à base de peptides) sont utilisés dans les saignements diffus et persistants.

Coagulation au plasma d'argon (APC). L'énergie électrique est transférée au tissu via un gaz ionisé (argon), qui forme un fin flux de plasma. L'APC présente l'avantage d'une pénétration muqueuse limitée (environ 5 mm). Il est principalement utilisé pour les saignements diffus tels que l'angiodysplasie, les ectasies vasculaires antrales gastriques (GAVE).

Le traitement de secours, appliqué lorsque les méthodes endoscopiques ont échoué, n'est pas endoscopique, mai on fait recours à la radiologie interventionnelle, en réalisant une embolisation angiographique

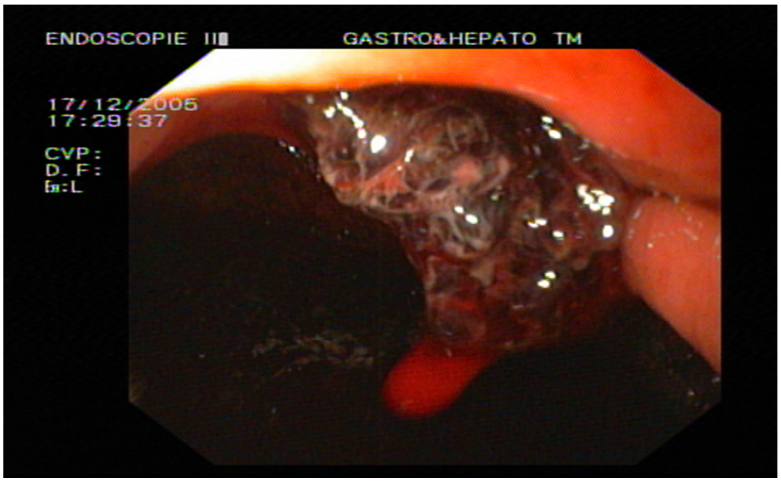


Fig. 11.1. Ulcère avec caillot adhérent

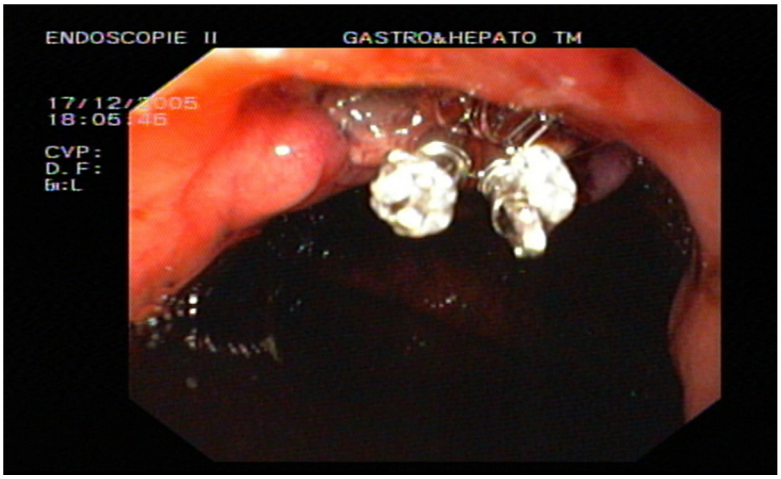


Fig. 11.2. Hémostase avec des hémoclips

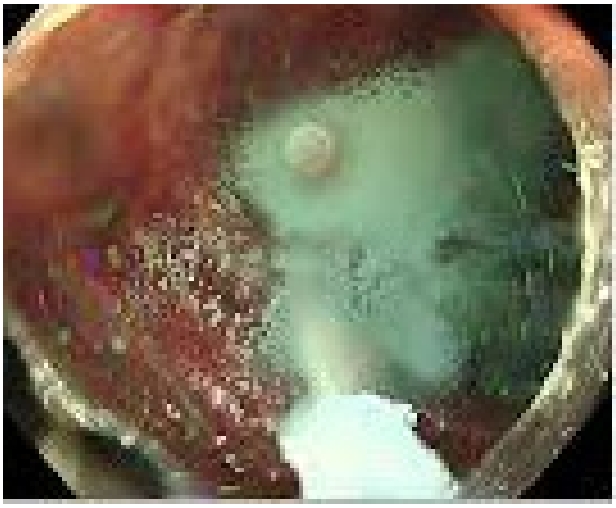


Fig. 14.3. Application de poudre hémostatique

d) Techniques endoscopiques d'hémostase dans l'hémorragie variqueuse. L'hémorragie variquese est une complication grave de l'hypertension portale. Les options de traitement comprennent:

La ligature élastique endoscopique est le traitement standard des varices œsophagiennes, elle consiste à appliquer des anneaux élastiques sur les varices (Fig.11.4). Ceux-ci provoqueront une nécrose de la varice ligaturée, avec une fibrose conséquente provoquant une obstruction des vaisseaux. Les anneaux de ligature se détachent et sont éliminés naturellement, provoquant un ulcère au site de ligature qui présente un risque de saignement chez les patients dont la fonction hépatique est très altérée (Fig.11.5).

L'injection de cyanoacrylate (une substance composite qui se gélifie après injection) est préférée dans les varices gastriques (Fig.11.6), car elle n'est pas suivie de l'apparition d'un ulcère;

La tamponnade par ballonnet (Sengstaken-Blakemore), est une solution temporaire dans les hémorragies sévères, qui ne peuvent pas être contrôlées par endoscopie, ou jusqu'à ce que le patient atteigne un centre où l'hémostase peut être réalisée. Le ballonet est maintenu en place pendant un maximum de 24 heures en raison du risque d'ischémie et de perforation œsophagienne.

Le stent Danis (Fig.11.7) est un stent métallique entièrement recouvert qui realise la tamponnade des varices œsophagiennes. Il est maintenu pendant un maximum de 7 jours en raison du risque d'ischémie.

Le TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) est une thérapie salvatrice, réalisée par voie percutanée, recommandée pour les patients à haut risque de récidive, en particulier ceux présentant de grandes varices gastriques (voir chapitre sur la cirrhose du foie).

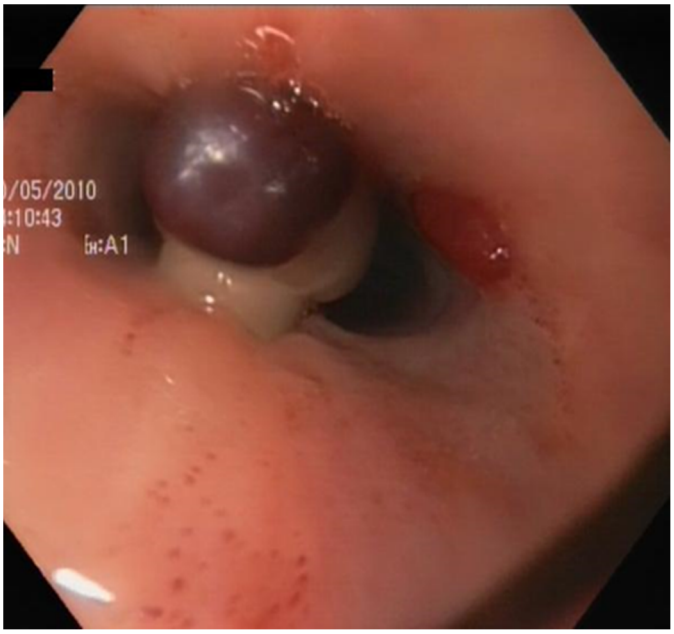


Fig. 11.4. Varices œsophagiennes ligaturées

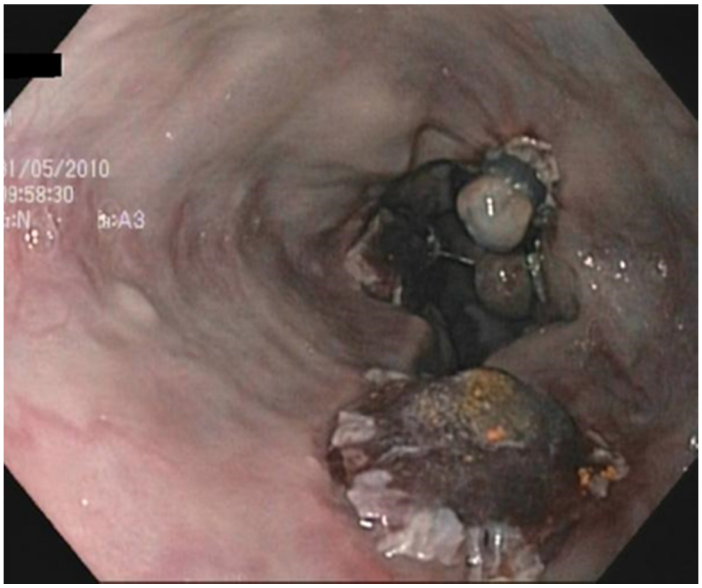


Fig.11. 5 Ulcération post-ligature (5 heures), avec caillot sanguin adhérent. À 2 heures on voit un varice ligaturé avec l'anneau de ligature en place

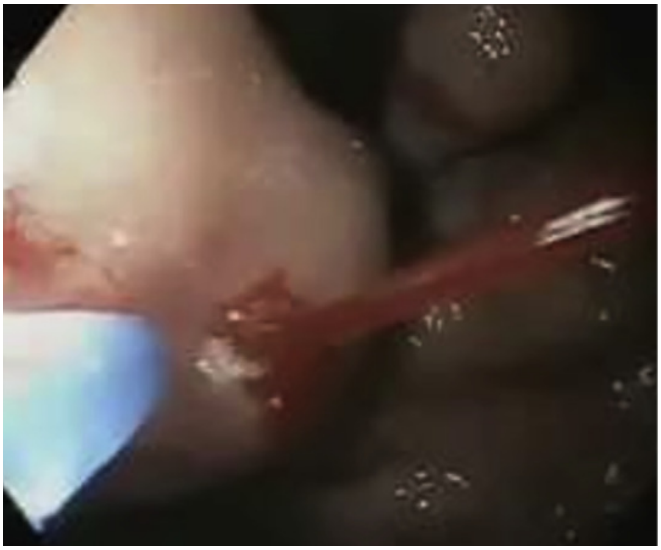


Fig. 11. 6. Injection de cyanoacrylate – on note une hémorragie de jet due à une varice fundique, et l'aiguille d'injection (bleue)

Fig. 11.7. Stent Danis

e) Traitement médicamenteux associé.

La thérapie endoscopique est associée à un traitement médicamenteux,

- Chez les patients présentant des saignements non variqueux, un IPP intraveineux (bolus de 80 mg, puis perfusion continue à un débit de 8 mg/h pendant 72 h) est administré.
- Chez les patients présentant des saignements variqueux, des *médicaments vasopressifs* (Terlipresin, Somatostatin, Octréotide) sont administrés.
- Chez les patients atteints de cirrhose du foie décompensée (avec liquide d'ascite), une antibioprophylaxie est administrée – Ceftriaxone 1g/24h – max 7 jours.

B. HEMORAGIE DIGESTIVE INFERIEURE

Définition et manifestations cliniques

L'hémorragie digestive inférieure (HDI) est définie comme un saignement qui provient du tractus gastro-intestinal situé sous le ligament de Treitz, y compris le jéjunum, l'iléon, le côlon et le rectum. Les causes de la HDI varient en fonction de l'âge du patient, des comorbidités et de l'emplacement exact du saignement.

Le tableau clinique de la HDI comprend:

Saignement rectal – élimination du sang frais et rouge

Hématochésie – saignement massif (>1000 ml), avec sang partiellement ou pas du tout digéré (couleur similaire à la cerise pourrie) ou avec des caillots sanguins.

Signes d'hypovolémie – tachycardie, hypotension, pâleur, confusion, qui peuvent aller jusqu'au choc, indiquant une perte de sang importante.

Étiologie des HDI

1. Causes coliques – sont les causes les plus frequents de HDI, car le côlon est bien vascularisé et sujet aux saignements de plusieurs sources.

a) La diverticulose est la cause la plus fréquente des HDI chez les patients âgés (30 à 50 % des HDI). L'hémorragie se produit par érosion des artérioles qui traversent les diverticules. D'un point de vue clinique, elle se caractérise par une hématochésie massive, soudainement installée, généralement sans douleur. C’est spontanément résolutif dans la plupart des cas, mais peut nécessiter une hémostase endoscopique, une embolisation ou une intervention chirurgicale en cas de récidive.

b) L'angiodysplasie représente 10 à 20 % des causes de HDI. Il s'agit de malformations vasculaires sous-muqueuses, plus fréquentes chez les patients > 60 ans. Elle se caractérise par des saignements intermittents et spontanément résolutifs, affectant le plus souvent le côlon droit.

c) Les tumeurs colorectales représentent 5 à 10 % des causes de HDI. Les polypes de grande taille et les cancers colorectaux peuvent saigner de manière intermittente ou massive. Sont caractérisées par des saignements occultes (dont le seul signe est l'anémie ferriprive) ou visibles, généralement intermittents, associés à une anémie ferriprive chronique, avec ou sans modifications du transit intestinal, avec un test hémocult généralement positif.

d) La colite ischémique est responsable de 5 à 15 % des causes de HDI. Se produit en raison d'une hypoperfusion du côlon, fréquente chez les patients atteints d'athérosclérose, d'insuffisance cardiaque ou d'hypotension sévère. Se caractérise par des douleurs abdominales soudaines, associées à une hématochésie. L'emplacement typique est le côlon

gauche (la zone de frontière entre l'artère mésentérique supérieure et inférieure). Le diagnostic est posé par scanner abdominal/angioCT, coloscopie.

e) La colite infectieuse est plus rare dans notre région. Les agents pathogènes impliqués sont *Salmonella, Shigella, Campylobacter, Escherichia coli, Clostridium difficile* (colite pseudomembraneuse - survient chez les patients immunodéprimés, avec une consommation d'antibiotiques et/ou d'IPP). Il se caractérise par une diarrhée sanglante, de la fièvre, des douleurs abdominales.

f) Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) comprennent la colite ulcéreuse (Fig. 11.8) et la maladie de Crohn (voir chapitre dédié). Sont caractérisées par une diarrhée sanglante chronique, des douleurs abdominales et association avec des manifestations extra-intestinales (arthrite, uvéite, érythème noueux).

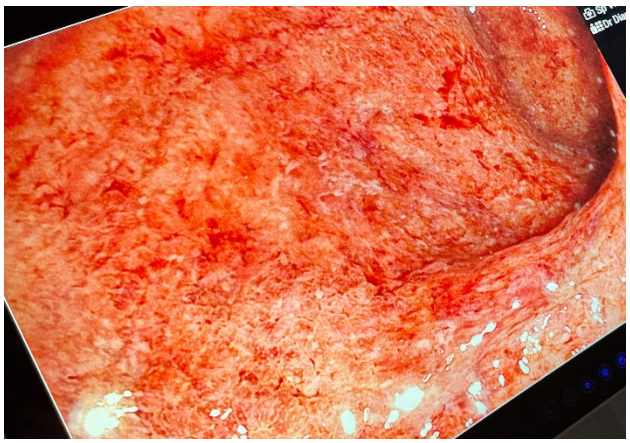


Fig.11.8 Saignement diffus dans la colite ulcéreuse

g) Les hémorroïdes et les fissures anales sont des causes fréquentes de saignements mineurs. Dans le cas des hémorroïdes il s'agit des saignements rectaux avec du sang rouge vif, à la fin de la défécation, sans douleur, et dans le cas des fissures anales par des douleurs lors de la défécation, du sang rouge ou rose sur le papier toilette.

2. Causes au niveau de l'intestin grêle (5-10 %). Les hémorragies de l'intestin grêle sont plus difficile à diagnostiquer et nécessitent des investigations telles que la vidéocapsule endoscopique ou l'entéroscopie.

a) Les angiodysplasies de l'intestin grêle sont similaires aux angiodysplasies du côlon. Se produitsent principalement dans le duodénum et le jéjunum et peut provoquer des saignements obscurs et une anémie ferriprive chronique. Si la hémorragie est de plus grand volume, se manifeste le plus souvent par une méléna.

b) Les tumeurs intestinales (léiomyomes, GIST, métastases, lymphomes) sont des causes rares de HDI, mais doivent être suspectées chez les patients présentant des saignements occultes et une anémie inexpliquée.

c) La maladie de Meckel (diverticule de Meckel) est une malformation congénitale qui peut contenir une muqueuse gastrique ectopique, entraînant une ulcération et des saignements. C'est fréquent chez les enfants et les jeunes adultes. Le diagnostic est posé par scintigraphie au technétium-99 (test de Meckel).

d) La maladie cœliaque et l'entéropathie avec perte de protéines peuvent provoquer des saignements mineurs et une anémie ferriprive. Le diagnostic est posé par biopsie duodénale.

3. Les causes iatrogènes de la HDI sont principalement les saignements post-polypectomie (après résection d'un polype colorectal) et les complications postopératoires (anastomose défectueuse). Dans ces cas, il y a des antécédents de manœuvre médicale et le saignement est généralement accompagné de sang frais ou d'hématochésie. Une autre cause est la surdose de traitement anticoagulant, qui peut précipiter des saignements diverticulaires, des hémorroïdes, etc.

4. Les causes vasculaires telles que les fistules aorto-entériques sont des complications rares de l'anévrisme de l'aorte abdominale, potentiellement mortelles.

Gestion de la HDI:

a) La stabilisation du patient est une priorité et comprend:

- Surveillance des signes vitaux et de l'ECG;
- Double accès veineux, administration de liquides et transfusions sanguines si nécessaire;
- Tests de laboratoire essentiels: numération globulaire, urée, créatinine, tests de coagulation, enzymes hépatiques, glycémie;

b) La purgation à des fins hémostatiques s'est avérée efficace dans l'hémorragie diverticulaire. Une demi-portion de la solution pour préparation est administrée, ou une portion complète si l'état du patient permet une coloscopie.

c) le traitement endoscopique diffère selon l'étiologie de la HDI.

- Diverticulose du côlon - Des hémoclips sont appliqués si le vaisseau saigne visiblement, ou une APC est effectuée pour les saignements diffus. En cas d'échec de l'hémostase endoscopique, une embolisation artérielle par radiologie interventionnelle est recommandée.
- Angiodysplasie - le traitement de choix est l'APC ou l'application des hémoclips s'il y a un vaisseau actif.
- Maladie inflammatoire chroniques de l'intestin - Les saignements diffus massifs dans la CU peuvent être traités avec de l'APC ou de la poudre hémostatique, associée bien sûr au traitement médicamenteux la CU.
- Tumeurs colorectales - une hémorragie massive nécessite un traitement

chirurgical d'urgence si l'état du patient le permet et si la tumeur est opérable, ou embolisation artérielle par radiologie interventionnelle.

- Les hémorragies post-polypectomie peuvent être évitées par l'application prophylactique de hémoclips ou d'un endoloop dans le cas d'une polypectomie pour un polype de grande taille (>2 cm). L'hémostase peut être obtenue en appliquant des hémoclips ou du Hemospray/Purastat

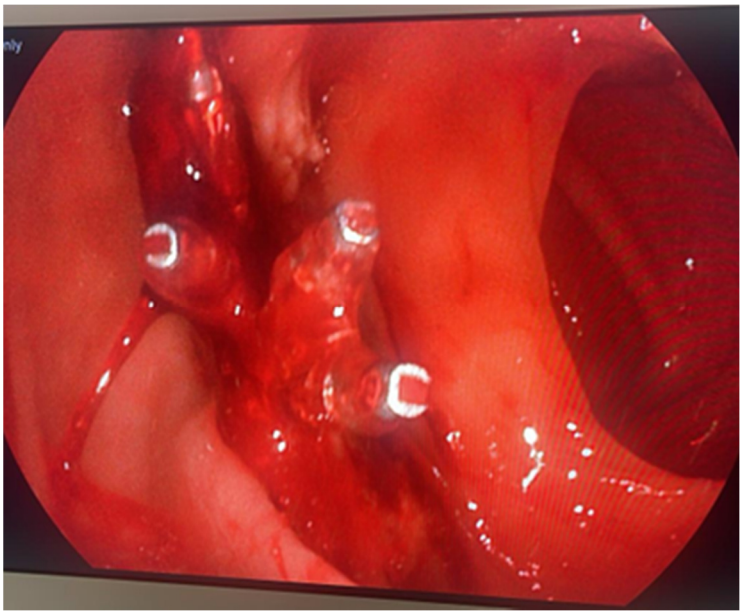


Fig. 11.9. Saignement post-polypectomie contrôlé par l'application des hémoclips

À retenir

- Les hémorragies digestives sont des urgences médicales potentiellement mortelles, nécessitant un diagnostic et une intervention rapides. Ils sont classés en hémorragies digestives supérieures (HDS - avec origine dans l'œsophage, l'estomac, le duodénum) et les hémorragies digestives inférieures (HDI - provenant du jéjunum, de l'iléon, du côlon), en fonction de l'emplacement du saignement par rapport au ligament de Treitz.
- La prise en charge du patient atteint d'hémorragie digestive passe principalement par un rééquilibrage hémodynamique, l'endoscopie diagnostique et thérapeutique ne se fait pas chez un patient en choc hypovolémique.
- Avant l'endoscopie, associée à un traitement de rééquilibrage, un traitement médicamenteux peut être instauré (IPP en cas de suspicion de HDS non variqueuse, médicaments vasopresseurs en cas de suspicion d'hémorragie variqueuse).
- La purgation à des fins hémostatiques est utile dans la HDI diverticulaire.
- Les principales techniques d'hémostase endoscopique sont:
- La thérapie combinée (par exemple, injection d'adrénaline + hémoclip/coagulation thermique) est supérieure à la monothérapie.

12. LA MALADIE CŒLIAQUE

Définition

La maladie cœliaque ou l'entéropathie au gluten est une maladie auto-immune systémique générée par l'intolérance au gluten des céréales (blé, seigle, orge). Les symptômes sont digestifs (dus à des lésions de la muqueuse intestinale et à une malabsorption) et extra-intestinaux. L'élément morphologique est représenté par l'atrophie de la muqueuse jéjunale, et le régime sans gluten entraîne une 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 farines contenant du gluten.

La prévalence de la maladie dans le monde est de 1 %, étant similaire chez les enfants et les adultes. Elle survient dans les premières décennies de la vie, les femmes étant plus fréquemment touchées (rapport femmes/hommes 1,5:1).

La maladie a été largement décrite aux Pays-Bas après la Seconde Guerre mondiale, car le manque de blé pendant la guerre a entraîné une diminution de la fréquence de la maladie, et la réintroduction du blé après la guerre a favorisé la réapparition des symptômes. Au cours des 15 à 20 dernières années, parallèlement aux formes typiques de la maladie, qui présentent la diarrhée, la stéatorrhée et la malabsorption, des formes latentes d'intolérance au gluten sont également apparues, qui n'entraînent pas nécessairement une atrophie villeuse, mais seulement une jéjunite interstitielle ou préatrophique, avec un tableau clinique plus effacé.

La maladie est d'origine génétique, ayant un caractère familial. Les parents au premier degré des patients atteints ont un risque de développer la maladie cœliaque entre 4 et 17 %, et pour les homozygotes pour HLA DQ2, le risque augmente à 30 %.

Étiopathogénie

La maladie cœliaque se produit par l'interaction de facteurs environnementaux avec des facteurs génétiques et immunologiques. L'exposition au gluten chez les personnes présentant une susceptibilité génétique génère une cascade de réactions immunitaires entraînant des lésions à la muqueuse intestinale.

Dans l'entéropathie liée au gluten, il existe une déficience génétique des l'oligopeptidases dans les entérocytes, conduisant à leur sensibilisation à l'alpha-gliadine (troisième fraction du gluten). La gliadine se trouve principalement dans le blé et le seigle et moins dans l'orge et l'avoine. L'immunogénicité du gluten dans différentes zones géographiques est variable, ce qui peut expliquer la prevalence différente de la maladie.

Le contact prolongé de l'entérocyte (en l'absence des oligopeptidases spécifiques) avec la gliadine non digérée entraînera un conflit immunitaire local, par la formation de complexes immuns de gliadine - anticorps anti-gliadine. Ces complexes immuns se fixent à la muqueuse intestinale, stimulent l'agrégation des lymphocytes T tueurs naturels (NK) et la libération de

médiateurs pro-inflammatoires, qui vont produire des lésions tissulaires, une atrophie villositaire et une hyperplasie cryptique.

L'interruption de la nutrition au gluten favorise la récupération de l'épithélium villeux, l'amélioration des troubles du transit et de la malabsorption, à condition que le diagnostic soit posé dans les 3 à 6 premières années après le début clinique de la maladie. Dans les formes avancées de la maladie, les phénomènes de régénération de la muqueuse intestinale sont extrêmement lents ou absents.

Pathologie

Macroscopique, la muqueuse intestinale pathologique apparaît nacrée-blanchâtre, avec l'absence de villosités qui donnent l'apparence veloutée normale.

En microscopie, on note l'absence de villosités normales, elles apparaissent aplaties, jusqu'à l'atrophie villositaire totale dans les formes sévères (Fig. 11.1); avec hyperplasie cryptique et présence de lymphocytes intra-épithéliaux.

La stadification de la maladie d'un point de vue histologique se fait à l'aide de la classification de Marsh modifiée, qui évalue le degré d'atrophie villeuse, la présence d'une hyperplasie glandulaire et d'un infiltrat inflammatoire chronique.

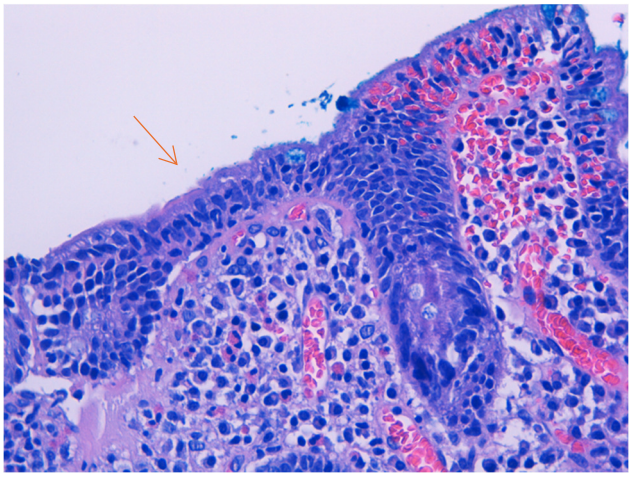


Fig. 12.1. Maladie cœliaque – atrophie villositaire complète et lymphocytes intraépithéliales multiples.

Tableau clinique

Cliniquement, la maladie est corrélée au sévérité et à l'étendue des lésions au niveau de la muqueuse intestinale. La maladie cœliaque peut être *symptomatique* ou *asymptomatique* et peut être diagnostiquée à tout âge, souvent même en l'absence du tableau clinique classique. *Le tableau clinique typique* comprend une diarrhée avec ou sans stéatorrhée, des œdèmes, une perte de poids. Dans les formes moins typiques, les signes qui nous font penser à la maladie cœliaque sont: petite taille, infertilité, anémie inexpliquée, syndrome d'hépatocytolyse minimale sans étiologie, stomatite aphteuse récurrente ou dermatite herpétiforme.

S'il s'agit d'une maladie cœliaque d'*apparition infantile,* l'enfant a un développement normal jusqu'à l'introduction de la farine dans l'alimentation. Ensuite, il commence à avoir des selles molles, avec une odeur désagréable, et des crampes intestinales. L'anémie, l'hypoprotéinémie, l'œdème et le déficit de taille et de poids apparaissent ensuite.

Dans les formes aux adultes, la diarrhée, la stéatorrhée et plus tard le syndrome de malabsorption apparaissent progressivement. Habituellement, les patients ont des selles diarrhéiques depuis des années (3 à 6 selles / jour), associées à une gêne abdominale, des gargouillements. L'apparition du syndrome diarrhéique est souvent insidieuse, survenant souvent dans l'enfance, parfois après l'âge de 20-30 ans. La plupart du temps, la diarrhée survient 1 à 2 heures après un repas contenant de la farine de blé (pain, spaghetti, nouilles), mais au cours de la maladie, de nombreuses autres intolérances alimentaires apparaissent, qui rendent alors le diagnostic difficile. Des éléments cliniques importants peuvent être la corrélation des symptômes avec la consommation de farines de blé et leur amélioration après l'interruption de 2 à 3 semaines.

De nombreux cas de maladie cœliaque présentent des *manifestations extra-intestinales* telles que: anémie ferriprive secondaire, déficit staturo-pondéral, hypocalcémie, maladies dermatologiques – dermatite herpétiforme, ostéoporose, infertilité, stomatite aphteuse, carences en vitamines, troubles psychiatriques, arthrite, etc.

Tableau biologique

Des tests biochimiques et hématologiques peuvent révéler une anémie hypochrome microcytaire, hyposidérémique, un syndrome d'hépatocytolyse léger, dans les formes avancées, sont présents des signes de syndrome de malabsorption avec hypoprotéinémie, hypoalbuminémie, carences en vitamines.

Les tests sérologiques consistent à déterminer des anticorps spécifiques de la maladie cœliaque:

- anticorps de type IgA dirigés contre la transglutaminase tissulaire (sensibilité et spécificité ≥ 95 %) et dosage du taux sérique total des IgA (le déficit en IgA est plus fréquent chez les patients atteints de la maladie cœliaque);
- anticorps IgA anti-gliadine;
- anticorps IgA anti-gliadine déaminée;
- anticorps anti-endomysium.

Dans l'ensemble, ces anticorps ont une sensibilité et une spécificité > 90 % pour le diagnostic de la maladie cœliaque, et leurs titres quantitatifs sont corrélés avec l'étendue de l'inflammation intestinale et le degré d'atrophie villositaire. Le titre d'anticorps dans la maladie cœliaque diminue à des valeurs normales en quelques mois, jusqu'à un an, du régime sans gluten, ce qui peut être un test de l'observance du patient avec le régime strictement sans gluten.

Paraclinique

L'endoscopie digestive haute avec biopsies multiples du duodénum I (dans 10 % des cas seul le bulbe duodénal est touché) et du duodénum II. Les aspects endoscopiques qui suggèrent une maladie cœliaque sont: fissures de la muqueuse, muqueuse nodulaire, atrophie de la muqueuse, disparition des plis duodénaux, avec l'apparition de la muqueuse duodénale de „terre fissurée par la sécheresse" (Fig. 11.2). Histologiquement, les lésions sont plus évidentes dans la région proximale de l'intestin grêle, mais dans les cas graves, elles peuvent également s'étendre à l'iléon).

Il est à noter que la sérologie de la maladie cœliaque est positive dans 90 à 100 % des cas dans les formes avancées, mais c'est parfois moins sensible au stade initial. Par conséquent, une biopsie intestinale avec prélèvement d'au moins 4 fragments est recommandée dans tous les cas suspects.

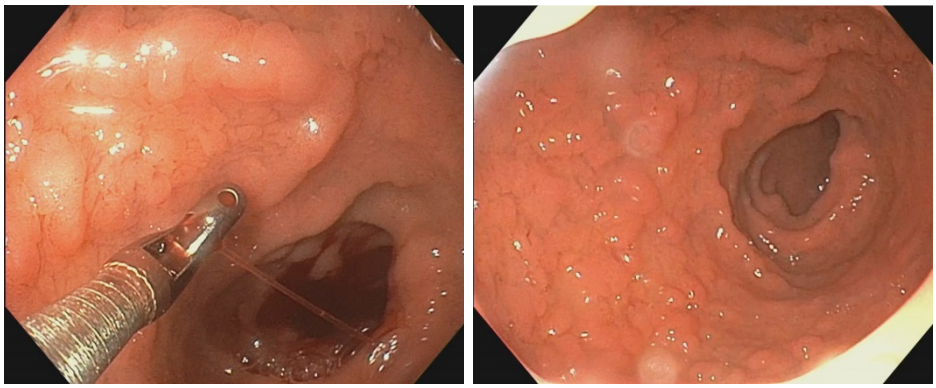


Fig. 12.2. Biopsies du duodénum II chez un patient atteint de la maladie cœliaque. Sur le plan endoscopique, une muqueuse duodénale d'aspect nodulaire et une délétion des plis duodénaux sont évidentes.

Autres tests paracliniques pouvant être effectués dans la maladie cœliaque:

- tests génétiques avec l'identification de HLA-DQ8 et HLA-DQ2
- détermination de la stéatorrhée – dans le cas de la maladie cœliaque sévère, elle est généralement comprise entre 7 et 50 g / jour;
- des tests d'absorption intestinale altérés, tels que le test D-xylose;
- un examen radiologique baryté de l'intestin, qui révélera généralement des anses dilatées;
- Présence d'un syndrome de malabsorption – soit sélectif (fer, acide folique, calcium), soit global;
- vidéocapsule endoscopique (peut être utile dans la maladie cœliaque réfractaire avec complications suspectées).

Diagnostic

Le diagnostic positif est posé sur la base d'un syndrome diarrhéique, avec une stéatorrhée et une malabsorption survenant plus tard dans l'évolution. Les antécédents alimentaires, ainsi que les antécédents familiaux, peuvent suggérer le diagnostic. L'association de la biopsie intestinale avec la présence d'une sérologie positive pour la maladie cœliaque est „l'étalon-or" en termes de diagnostic de la maladie.

Il est important de se rappeler la nécessité de penser à la maladie cœliaque lorsque on rencontre une anémie ferriprive inexpliquée, chez les femmes atteintes d'ostéoporose avant l'âge de 50 ans, dans le déficit de taille et de poids chez les enfants, le retard de la puberté, chez les patients atteints de diabète sucré ou de thyroïdite de Hashimoto (qui ont une probabilité d'avoir la maladie cœliaque de 1/30), en cas des lésions aphtoïdes buccales récurrentes ou dans la dermatite herpétiforme.

Le diagnostic différentiel doit être fait avec d'autres maladies qui évoluent avec la diarrhée chronique:

- carence en lactase, dans laquelle la diarrhée est associée à la consommation de lait et de produits laitiers, test d'intolérance au lactose positif;
- Maladie de Crohn, dans laquelle le syndrome inflammatoire est présent, la calprotectine fécale est élevée et l'aspect endoscopique est typique;
- Tuberculose intestinale, également avec syndrome inflammatoire, aspect endoscopique altéré, Quantiféron positif, cultures éventuellement positives pour le bacille de Koch;
- pancréatite chronique, le plus souvent accompagnée d'alcoolisme, avec une aspect d'imagerie caractéristique, etc.

Complications

Les complications possibles sont la malabsorption avec malnutrition, l'intolérance au lactose, le cancer de l'intestin, les maladies coronariennes. Les complications sont plus fréquentes dans les cas non diagnostiqués ou dans les patients qui ne respectent pas le régime sans gluten.

L'évolution et le pronostic dépendent du moment du diagnostic.

Dans les cas non diagnostiqués, une malabsorption apparaîtra progressivement, ce qui conduira, dans les cas graves, à la mort. Le risque de développer un lymphome intestinal augmente chez les patients symptomatiques et avec une exposition prolongée à des aliments contenant du gluten. Les autres cancers favorisés par la maladie cœliaque sont le cancer de l'œsophage et le cancer de l'intestin grêle.

Dans les patients diagnostiqués et qui respectent le régime strict sans gluten, l'évolution et le pronostic de la maladie cœliaque sont favorables, avec la disparition du syndrome diarrhéique, de la stéatorrhée, de la malabsorption et un taux plus faible de lymphome intestinal.

Traitement

1. Régime hygiéno-diététique. *Le régime sans gluten* doit être très strict et tout au long de la vie. Ainsi, les aliments contenant de blé, d'orge, de seigle et d'avoine seront exclues de l'alimentation (attention à une éventuelle contamination par le gluten lors de la preparation).

Les groupes d'aliments sans gluten sont les légumes, les fruits, les produits laitiers, la viande, le poisson, les haricots, les noix, les arachides. Parmi les céréales sans gluten, nous listons: le riz, le maïs, le soja, les lentilles, le millet, le quinoa, le yucca. Ces produits peuvent être consommés par les patients atteints de la maladie cœliaque.

Après la mise en place du régime sans gluten, l'amélioration des symptômes cliniques se produit en quelques jours-semaines, ce qui précède la normalisation du titre d'anticorps (qui peut durer de quelques mois à 1 an) et est suivie de la normalisation ou de l'amélioration du tableau histologique. La maladie est complètement guérie (à l'examen morphopathologique) généralement après 3 à 5 ans de régime strict sans gluten.

Le suivi de l'observance du régime peut être effectué en mesurant le titre des anticorps à la transglutaminase tissulaire de type Ig A. Des directives récentes recommandent une biopsie de suivi après 24 mois de régime sans gluten, l'amélioration/normalisation du tableau histologique se corrélant avec l'adhésion au régime.

Il existe de nombreux produits sans gluten sur le marché, mais il est nécessaire de vérifier et de marquer clairement tous les produits alimentaires. Il existe également des associations de patients atteints de la maladie cœliaque, des forums en ligne, où ils débattent des problèmes liés à la maladie, ainsi à la nutrition, et des recettes pour cuisiner des aliments sans gluten sont également publiées.

2. Traitement médicamenteux. Dans la maladie cœliaque, les médicaments nécessaires sont destinés aux complications et à la correction des carences nutritionnelles. Dans les formes réfractaires de la maladie cœliaque, lorsqu'il n'y a pas de réponse claire à l'élimination du gluten alimentaire (possible dans les phases avancées), un traitement par corticostéroïdes oraux à faibles doses peut être administré pendant une période de 4 à 8 semaines, ce qui peut améliorer les symptômes cliniques.

À retenir

- La maladie cœliaque ou entéropathie au gluten est une maladie auto-immune systémique causée par l'intolérance au gluten provenant des céréales.
- Le tableau clinique typique comprend une diarrhée avec ou sans stéatorrhée, des œdèmes, une perte de poids. Elle peut également évoluer de manière asymptomatique, l'anémie ferriprive étant l'un des indicateurs.
- Les manifestations extra-intestinales les plus importantes sont: anémie ferriprive secondaire, déficit de taille-poids, dermatite herpétiforme, ostéoporose, infertilité, stomatite aphteuse, carences en vitamines.

- Les tests sérologiques spécifiques à la maladie cœliaque comprennent les anticorps IgA anti-transglutaminase tissulaire, les anticorps IgA anti-gliadine, les anticorps IgA anti-gliadine désaminée, les anticorps anti-endomysium.

- L'examen histopathologique permet de visualiser l'absence de villosités normales, qui apparaissent aplaties, jusqu'à l'atrophie villositaire totale dans les formes sévères, avec hyperplasie cryptique et présence de lymphocytes intra-épithéliaux.

- Les aspects endoscopiques qui suggèrent la maladie cœliaque sont la présence de fissures muqueuses dans la muqueuse duodénale, la muqueuse nodulaire, l'atrophie de la muqueuse, la disparition des plis duodénaux, avec l'apparition de la muqueuse duodénale de „terre fissurée par la sécheresse”.

- Non diagnostiquée, la maladie cœliaque peut évoluer vers une malabsorption sévère, avec stéatorrhée, perte de poids, œdèmes hypoprotéiques et ascite, voire la mort

- Le traitement consiste en un régime strict sans gluten, suivi d'une rémission clinique en quelques semaines, biologique en quelques mois et histopathologique en quelques années.

13. LES CARENCES EN DISACHARIDASES (CARENCE EN LACTASE)

Définition

Le déficit en disaccharidases est une entité clinique relativement fréquente, causée par l'absence ou une sécrétion insuffisante de disaccharidases au niveau entéral. Cette pathologie n'est pas toujours reconnue, c'est pourquoi elle peut générer des souffrances digestives chroniques.

Physiopathologie

Les glucides alimentaires sont ingérés sous forme de monosaccharides (glucose, fructose, galactose), de disaccharides (lactose, saccharose, maltose et tréhalose), d'oligosaccharides digestibles (amidon, glycogène) et d'oligosaccharides non digestibles (fibres végétales de cellulose et d'hémicellulose).

Les disaccharidases (enzymes glycolytiques intestinales), représentés par la lactase, la maltase, le saccharase et la tréhalase, sont sécrétés au niveau du „bord en brosse" des entérocytes, sont éliminés dans la lumière intestinale où ils dégradent les disaccharides en monosaccharides. La distribution et l'activité des disaccharidases varie le long de l'intestin grêle, étant mieux représentées au niveau du jéjunum proximal. Il y a une programmation génétique de la sécrétion de disaccharidases, la perte de la capacité de les synthétiser pouvant être l'expression de cette programmation.

Le déficit en disaccharidases peut être:

- *congénitale* (par exemple, déficit congénital en lactase dans lequel le nouveau-né ne tolère pas le lait des la naissance; déficit congénital en sucrase; maltase ou tréhalase).
- *acquise* au cours de la vie, qui à son tour peut être transitoire ou permanente (la plus fréquente est la carence en lactase, avec intolérance au lait chez l'adulte).

L'absence ou la réduction de l'activité des disaccharidases au niveau de l'épithélium de la muqueuse intestinale rendra impossible la dégradation des disaccharides en monosaccharides et leur absorption, respectivement. En première instance, il y a une augmentation de l'osmolarité intraluminale, avec un transfert d'eau dans la lumière et une augmentation du volume du chyle intestinal, avec une stimulation secondaire des osmo- et chimiorécepteurs intestinaux, qui détermineront la production de médiateurs chimiques prokinétiques (sérotonine, bradykinine). De plus, les disaccharides qui ne sont pas digérés et absorbés dans l'intestin grêle sont décomposés dans le côlon sous l'action de la flore bactérienne. La fermentation bactérienne provoque la formation d'acides gras à chaîne courte (butyrate, lactate, propionate, acétate), ainsi que la production de gaz (dioxyde de carbone, hydrogène, méthane). Ces phénomènes déterminent cliniquement l'apparition de selles acides, diarrhéiques, avec ballonnements, distension abdominale et flatulences après l'ingestion d'un disaccharide.

Il est à noter que l'étendue des manifestations cliniques dépend du degré de carence en disaccharidases (totale ou partielle) et de la quantité de disaccharide consommée.

Étant donné que la déficience la plus fréquente rencontrée dans la pratique clinique actuelle est la carence en lactase, nous décrirons cette entité, qui est un modèle pour d'autres déficits en disaccharidases.

A. CARENCE EN LACTASE

Définition

La carence en lactase fait référence à la réduction ou à l'absence de sécrétion de lactase dans l'épithélium de la muqueuse intestinale.

Épidémiologie

D'un point de vue épidémiologique, il existe une grande variabilité du déficit en lactase selon les zones géographiques. Ainsi, les populations qui ne consomment pas traditionnellement de lait (aborigènes d'Australie, Esquimaux, Amérindiens, Chinois) présentent une carence en lactase chez l'adulte dans 40 à 90 % des cas. Les populations qui ont historiquement élevé des animaux (Européens et leurs descendants) ont un pourcentage assez faible de carence en lactase adulte (en Europe du Nord, il est de 5 à 15 %).

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

Le déficit primaire en lactase d'apparition tardive est une situation relativement normale. Ainsi, après l'arrêt de l'allaitement chez les nourrissons, il y a une répression de l'activité de la lactase. Un adulte a encore environ 5 à 10 % de la sécrétion de lactase du nouveau-né. Ce déficit primaire représente une condition héréditaire de group ethnique, sans rapport avec la situation géographique, les conditions environnementales ou la consommation actuelle de lait. La persistance de l'activité de la lactase est considérée comme une mutation génétique adaptative (produite chez les populations consommatrices de lait) et la carence en lactase est considérée comme une condition relativement normale.

Le déficit acquis (secondaire) en lactase est dû à une réduction de la sécrétion de lactase, généralement secondaire à une inflammation intestinale (gastro-entérite aiguë, maladie de Crohn, colite microscopique, lambliase, entérite radique, syndrome de l'intestin court, dans la maladie cœliaque - temporairement jusqu'à la rémission de l'atrophie villeuse par un régime sans gluten). Le déficit acquis en lactase peut être temporaire, la sécrétion de lactase revenant à la normale après la rémission de l'inflammation intestinale.

Physiopathologie

Une carence en lactase générera une malabsorption du lactose dans l'intestin grêle. Ainsi, le lactose va passer par le processus de fermentation bactérienne dans le côlon avec la production de gaz et d'acides gras à chaîne courte. Du point de vue clinique, ce processus va entrainer des douleurs abdominales, des ballonnements et de la diarrhée après l'administration de lactose. La sécrétion de la lactase diminue physiologiquement après l'ablactation au

nourrisson et se rétablit plus lentement après des lésions entérocytaires par rapport aux autres disaccharides.

Pathologie

À l'examen microscopique, la muqueuse intestinale a un aspect normal, y compris les villosités et le «bord en brosse». L'utilisation de techniques immunohistochimiques met en évidence la diminution ou l'absence de l'appareil enzymatique au niveau du bord en brosse. Ce n'est qu'en cas de carence secondaire en lactase que des modifications de la maladie sous-jacente sont presentes.

Tableau clinique

Les signes cliniques de la maladie sont relativement typiques, mais ils sont souvent ignorés pendant des années par la personne qui en souffre. Les signes de la maladie diffèrent en fonction de l'intensité de la carence en lactase et de la quantité de lactose consommée. Typiquement, quelques dizaines de minutes après la consommation de lait ou de dérivés du lait, chez le patient avec une carence en lactase apparaissent ballonnements, flatulences, météorismes, selles aqueuses explosives.

La symptomatologie est plus prononcée chez les patients atteints de maladies gastro-intestinales fonctionnelles ou avec des co-affectations psychiatriques, du à leur hypersensibilité viscérale.

Les plus difficiles à tolérer sont le lait, puis le yaourt, le kéfir, les mieux tolérés étant les fromages fermentés ou non fermentés. L'intensité des symptômes dépend également de la quantité de lactate ingérée, ainsi que de la fréquence d'ingestion de lactate (en épuisant les réserves de lactase au niveau des entérocytes).

Tableau biologique

Les patients intolérants au lactose ont un profil biologique normal. En cas de déficit secondaire en lactase, des modifications liées à la pathologie sous-jacente (anémie, syndrome inflammatoire, etc.) peuvent survenir.

Paraclinique

Les tests respiratoires utilisent du lactose marquée avec du C14, avec la détermination du CO2 marqué dans l'air expiré (c'est un marqueur du lactose résorbé), ou seulement la lactose, avec la détermination de H2 dans l'air expiré (une augmentation de H2 expiré > 20 ppm, 3 à 6 heures après l'ingestion suggère une carence en lactase, étant un marqueur du lactose non résorbé).

Le test respiratoire d'hydrogène est un test simple qui nécessite une préparation préalable minimale: jeûner pendant 12 heures et éviter les aliments à digestion lente tels que les haricots, les pois, les lentilles 24 heures avant le test.

Le test proprement dit est effectué le matin, on demande au patient de souffler dans un appareil qui mesurera le volume basal de H2, puis il va boire une solution contenant du lactose. Par la suite, le patient est invité à souffler à nouveau dans l'appareil à chaque 30 min, le test

dure 2-3 heures. L'augmentation significative de H2 dans la respiration confirme l'intolérance au lactose.

Test génétique se fait en déterminant le génotype C/T. On peut déterminer la prédisposition génétique et faire le diagnostic différentiel entre une déficience primaire ou secondaire.

Le test de tolérance au lactose (TTL) se compose de 3 phases: clinique, biologique et radiologique. La glycémie à jeun du patient est déterminée, puis 50 g de lactose sont administrés dans 400 ml d'eau ensemble avec un sachet de sulfate de baryum. La glycémie est recueillie à 30, 60, 90 et 120 minutes (simplifiée, uniquement à 1 et 2 heures) et une radiographie abdominale plaine est effectuée après une heure.

Interprétation des résultats:

- clinique - l'apparition de symptômes typiques indique un test clinique positif (possibilités d'erreur après gastrectomie, quand, n'ayant plus le frein pylorique, peut apparaître une diarrhée osmotique causée par le lait);
- biologique - l'absence d'augmentation de la glycémie de plus de 25 % de la valeur à jeun est un test positif (si la lactose n'est pas décomposé en glucose et en galactose, la glycémie reste en plateau);
- radiologique: chez les patients avec déficit de lactase il va y avoir une dilution de la masse baryte (par hypersécrétion), une aéro-entérerie avec distension des anses et un transit intestinal très accéléré,, la colonne de baryum atteint le côlon dans l'heure.

Biopsie intestinale avec détermination de la lactase - nécessite idéalement une biopsie jéjunale ou éventuellement une biopsie duodénale à l'endoscopie digestive haute, avec détermination de la valeur de la lactase (permet une évaluation quantitative de la carence). La méthode est laborieuse, coûteuse, nécessite une biopsie.

Diagnostic

L'anamnèse est la première étape du diagnostic, le patient présente les symptômes typiques liés à l'ingestion de produits à base de lactose.

À partir des signes cliniques évidents ou de la suspicion clinique, un test alimentaire peut être effectué en ambulatoire, en demandant au patient d'ingérer 250 à 300 ml de lait, à jeun, sans autres aliments, et de suivre l'effet pendant 2 à 3 heures. Si les signes cliniques décrits apparaissent, le diagnostic est clair.

Un diagnostic positif est posé sur des signes cliniques complétés par l'un des tests décrits ci-dessus. Les formes légères sont plus difficiles à diagnostiquer.

Le diagnostic différentiel doit être fait avec:

- allergie au lait (parfois chez les enfants), autres allergies alimentaires,
- intolérance osmotique au lait (estomac réséqué),
- intolérance psychogène au lait (les patients ont un „dégoût” du lait).

Evolution

L'évolution de la maladie chez l'adulte est favorable, car la plupart des patients équilibrent et modifient leur alimentation en évitant les produits laitiers jusqu'à ce que l'inconfort disparaisse. Dans certains cas, en particulier non diagnostiqués, de multiples complications peuvent survenir, avec une diarrhée prolongée, parfois même une malabsorption.

Traitement

1. Hygiéno-diététique. Le traitement vise à réduire les symptômes du patient et consiste à limiter ou à supprimer complètement la consommation du lait et les produits laitiers de l'alimentation (en fonction de la réserve de lactase existante).

En cas de carence primaire en lactase, il est recommandé d'éliminer le lait et les produits laitiers de l'alimentation.

Chez l'adulte, le régime strict sans lactose n'est pas nécessaire, car les patients souffrant d'une carence en lactase peuvent tolérer 5 à 10 g de lactose (l'équivalent de 100 à 250 ml de lait) qui peuvent être consommés tout au long de la journée sans l'apparition de symptômes. Il est important d'éduquer le patient sur la teneur en lactose des différentes préparations, le lactose peut également être présent dans d'autres types de produits alimentaires (puddings, chocolat, bonbons, certaines soupes à la crème, etc.). Une tasse de lait contient environ 12 g de lactose, par ordre décroissant de teneur en lactose, sont le yogourt, le fromage frais et les fromages fermentés.

Le lait sans lactose peut être utilisé (en particulier pour le déficit congénital en lactase, lorsque l'alimentation du nouveau-né est très restrictive). Dans le tableau 12.I on présente la teneur en lactose des différents aliments, elle peut varier en fonction de la marque et du type de preparation.

Tableau 13.I Teneur en lactose dans divers aliments ou préparations alimentaires.

Nourriture	**Teneur en lactose (*g de lactose/100 g*)**
Lait concentré	9
Glace	5
Lait de vache	4,8
Lait de chèvre	4,1
Yaourt	4
Chocolat au lait	3,7
Crème	3
Fromage blanc	2,7
Mozzarella	0,5
Beurre	0,5
Cheddar	0,1

2. Traitement médicamenteux. Il consiste à prendre des suppléments alimentaires contenant de la lactase (d'origine bactérienne), tels que la Lactase, Laluk, Lact-Aid, Digex plus préparations. L'administration, en même temps qu'un repas, de 2-3 tb de préparations

contenant de la lactase permettra d'assurer l'assimilation du lactose et prévenir l'apparition de symptômes cliniques. Ces préparations sont également disponibles sans ordonnance.

Dans 50 à 80 % des cas, la diète pauvre en FODMAP peut être efficace. De plus, la prise de prébiotiques tels que Lactobacillus et Bifidobacterium peut être bénéfique. En cas d'épidémie aiguë de gastro-entérite, il est recommandé de limiter temporairement la consommation de lactose.

Les autres carences en disaccharides sont très rares. Le **sucre sera exclu** dans la carence en saccharose**, l'amidon sera exclu** dans la carence en maltase et les **jeunes champignons seront exclus** dans la carence en tréhalase.

À retenir

- Le déficit en disaccharidases est une entité clinique relativement frequente, déterminée par l'absence ou la sécrétion insuffisante de disaccharidases au niveau entéral.
- Les disaccharides (lactase, maltase, sucrase, tréhalase), sont sécrétés au niveau du „bord en brosse” des entérocytes, sont éliminés dans l'intestin, où dégradent les disaccharides en monosaccharides.
- L'étendue des manifestations cliniques dépend du degré de déficit en disaccharidases (total ou partiel) et de la quantité de disaccharide consommée.
- Le déficit en disaccharidase le plus frequent est le déficit en lactase, et fait référence à la réduction ou à l'absence de sécrétion de lactase dans l'épithélium de la muqueuse intestinale.
- Les signes cliniques de la maladie sont relativement typiques, variant en fonction de l'intensité de la carence en lactase et de la quantité de lactose consommée. Typiquement, après quelques dizaines de minutes après la consommation de lait ou de dérivés du lait apparaissent ballonnements, météorismes, selles aqueuses explosives, flatulences.
- Les plus difficiles à tolérer sont le lait, puis le yaourt, le kéfir, les mieux tolérés étant les fromages.
- Le diagnostic est posé à partir du tableau clinique (souvent suffisant) et peut être confirmé par un test de tolérance au lactose, des tests respiratoires, un test génétique (en l'absence de tableau clinique, ce dernier n'est pas suffisant pour le diagnostic).
- Le traitement hygiéno-diététique consiste à limiter ou à supprimer complètement le lait et les produits laitiers de l'alimentation.
- Le traitement médicamenteux consiste à prendre des suppléments alimentaires contenant de la lactase (d'origine bactérienne).
- Les autres carences en disaccharides sont très rares. Le sucre sera exclu dans la carence en saccharose, l'amidon sera exclu dans la carence en maltase et les jeunes champignons seront exclus dans la carence en tréhalase.

14. LE SYNDROME DE MALABSORPTION

Définitions

Le syndrome de malabsorption (SM) est une situation pathologique dans laquelle l'assimilation des nutriments est difficile voire impossible en raison de troubles de leur digestion, de leur transport ou de leur absorption, avec des répercussions systémiques. Il peut affecter les macronutriments (protéines, glucides, graisses) et/ou les micronutriments (vitamines, électrolytes), entraînant leur élimination fécale excessive, des symptômes gastro-intestinaux et des carences nutritionnelles.

Le terme „syndrome de malabsorption" comprend la maldigestion et la malabsorption elle-mêmee.

La maldigestion est causée par des dommages aux processus digestifs intraluminaux (par exemple en cas d'insuffisance pancréatique) ou de la muqueuse intestinale (par exemple en cas de déficit en lactase), qui sont responsables de la décomposition des aliments en principes alimentaires absorbables.

La malabsorption est due à des perturbations des mécanismes de transport transpariétal des produits finaux de la digestion vers la muqueuse intestinale, ainsi que par les voies lymphatiques et sanguines. La malabsorption se retrouve dans les maladies intestinales avec destruction des muqueuses (par exemple dans la maladie de Crohn) où la digestion a été effectuée correctement.

Le syndrome de malabsorption peut être global ou sélectif. Dans ***la malabsorption globale,*** tous les principes alimentaires sont affectés, survenant dans les maladies associées à une atteinte muqueuse étendue, ou lorsque la surface d'absorption est réduite, produisant ainsi des troubles de l'absorption de tous les composants alimentaires (par exemple dans la maladie cœliaque ou le syndrome de l'intestin court). ***La malabsorption sélective*** est causée par des maladies qui interfèrent avec l'absorption d'un seul nutriment ou d'une gamme limitée de nutriments. Un exemple est l'anémie de Biermer associée à une gastrite atrophique, une maladie qui entraîne une absorption défectueuse de la cobalamine (vitamine B12).

Notions de physiologie de la digestion

Digestion des protéines. Dans l'estomac, sous l'action de la pepsine et de l'acide chlorhydrique, les protéines alimentaires sont converties en peptones. Par la suite, au niveau du duodénum, les protéases pancréatiques (chymotrypsine, trypsine) clivent les peptones en acides aminés, bipeptides et oligopeptides. Au bord de la marge en brosse de la muqueuse intestinale, sous l'action des oligopeptidases, les bi- et oligopeptides sont clivés en acides aminés.

Digestion des glucides. Les glucides alimentaires sont très peu influencés par l'amylase salivaire car elle est rapidement inactivée par le pH gastrique acide. Dans l'intestin, sous l'action de l'amylase pancréatique, les glucides vont se décomposer en disaccharides, qui, sous l'action

des disaccharidases au niveau de la marge en brosse intestinale, vont se transformer en monosaccharides (glucose, fructose, galactose).

Digestion des lipides. Les lipides alimentaires sont émulsionnés et mycélisés dans l'intestin grêle sous l'action des sels biliaires. Par la suite, sous l'action de la lipase pancréatique, les triglycérides vont se décomposer en monoglycérides et en acides gras libres. Une condition pour que la lipase puisse agir est un pH neutre, obtenu en neutralisant le HCl gastrique par le bicarbonate du suc pancréatique.

Notions de physiologie d'absorption

L'absorption des protéines se fait activement (avec consommation d'énergie) sous forme d'acides aminés, principalement au niveau du jéjunum proximal.

L'absorption des glucides se fait sous forme de monosaccharides, au niveau du jéjunum proximal, activement pour le glucose et le galactose, et passivement pour le fructose. La xylose, une monosaccharide pentosique, est absorbé activement à des faibles concentrations et passivement par diffusion à des concentrations élevées.

L'absorption des lipides, décomposés en monoglycérides et en acides gras libres, se produit principalement dans les 100 premiers cm du jéjunum et dans une moindre mesure dans l'iléon. Initialement, le mécanisme est passif pour traverser la membrane cellulaire, nécessitant ensuite une consommation d'énergie.

L'absorption du fer a lieu dans le duodénum et dans les premières anses intestinales, sous une forme réduite. Le transport à l'intérieur de l'entérocyte se fait à l'aide de la ferritine, et en circulation, le fer est lié par la sidérophiline.

La vitamine B12, le facteur extrinsèque, se lie au facteur intrinsèque sécrété dans l'estomac. La vitamine B12 est absorbée dans l'iléon terminal, où se trouvent des récepteurs qui reconnaissent le complexe facteur intrinsèque - facteur extrinsèque.

Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont absorbées dans la moitié proximale de l'intestin grêle.

Les électrolytes et l'eau sont absorbés à la fois passivement et activement, dans le duodénum et l'iléon, tandis que le Na et le K sont également absorbés dans le côlon.

Étiologie du syndrome de malabsorption

Le syndrome de malabsorption est déterminé par l'interpénétration variable de la maldigestion avec la malabsorption elle-même, dont les principales causes sont présentées dans les tableaux 14.I et 14.II

Tableau 14.I. Causes de la maldigestion

Gastrique	***Biliaires***	***Pancréatique***	***Intestinal***
- Gastrectomie Billroth II, - Gastro-entéro-anastomose (GEP), - Syndrome de Zollinger Ellison	- Les maladies chroniques du foie, - Obstructions biliaires chroniques	- La pancréatite chronique, - Mucoviscidose pancréatique	- Déficit en disaccharidases (lactase, maltase, sucrase, tréhalase), - Syndrome de l'anse aveugle - par surpopulation bactérienne (SIBO)

Tableau 14.II. Causes de la malabsorption intestinale

Épithélium d'absorption intestinale anormal	***Syndrome de l'intestin court***	***Transport intestinal anormal***	***Augmentation de la vitesse de transit intestinal***
- La maladie cœliaque (Fig.13.1), - La maladie de Whipple, - Amylose intestinale, - L'ischémie intestinale chronique, - La maladie de Crohn intestinale, - Sprue tropicale, - Tuberculose intestinale	- Post-chirurgicale, - Fistule entérocolique, - Dérivation intestinale chirurgicale	- Lymphome intestinal, - Lymphangiectasie intestinale idiopathique, - Pneumatose kystique congénitale	- Hyperthyroïdie - Diarrhée chronique (colite ulcereuse, maladie de Crohn, syndrome de Verner-Morrison = choléra pancréatique)

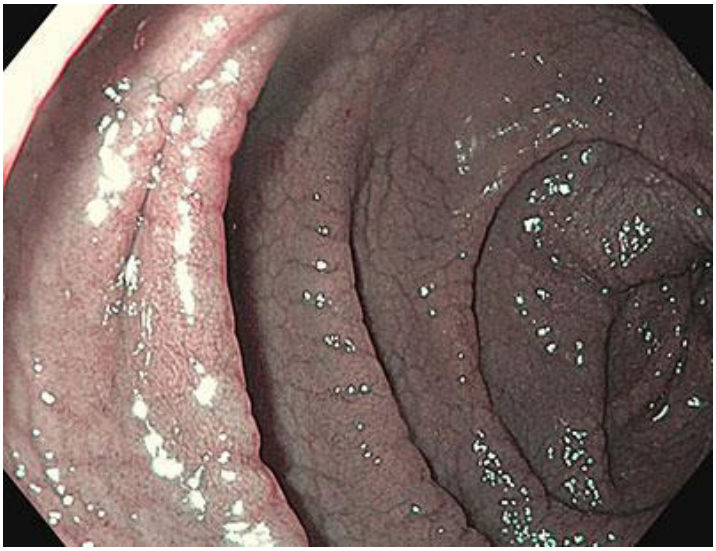


Fig. 14.1. Image endoscopique du duodénum dans la maladie cœliaque – aspect nodulaire de la muqueuse, disparition des plis et présence de fissures dans la muqueuse, aspect de „terre fissurée”.

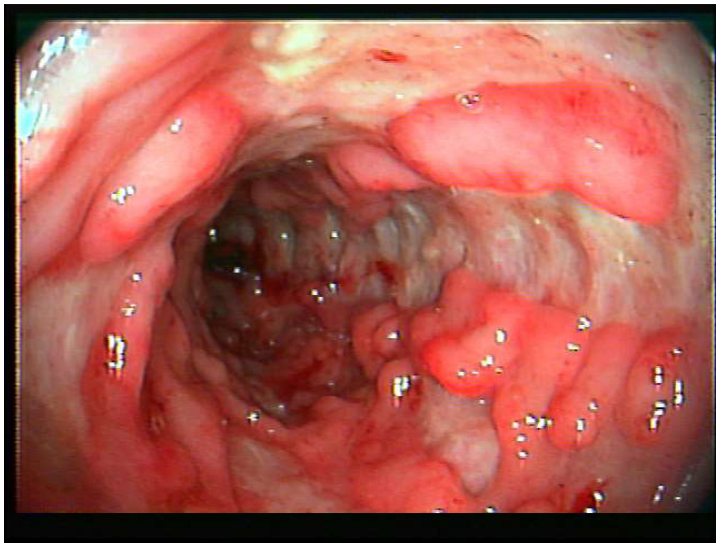


Fig. 14.2. Image endoscopique du côlon dans la maladie de Crohn – lésions aphtoïdes et ulcérations linéaires profondes

Tableau clinique

Le syndrome de malabsorption doit être suspecté chez les patients souffrant de diarrhée chronique, de perte de poids ou de carences nutritionnelles sans cause évidente. Dans les cas graves*, une stéatorrhée* se produit (selles molles, de couleur claire, rancies, adhérents aux toilettes). La stéatorrhée est définie comme une perte par les selles de plus de 5 g de graisses/24 heures. La symptomatologie clinique varie en fonction du type de malabsorption.

Ainsi, en cas *de malabsorption lipidique,* le patient présentera une diarrhée avec des selles volumineuses, jaunâtres et dans des formes, stéatorrhée. La malabsorption des lipides

entraînera une carence en vitamines liposolubles et une perte fécale excessive de calcium et de magnésium.

En cas *de malabsorption des glucides*, le patient souffrira de ballonnements, de flatulences, de selles acides, de diarrhée aqueuse, des phénomènes qui se produisent environ 1 heure après l'ingestion des glucides.

Dans la *malabsorption des protéines,* les signes cliniques prédominants sont l'œdème et l'ascite (secondaire à l'hypoalbuminémie), les atrophies musculaires, l'aménorrhée.

En *cas de malabsorption de la vitamine B12 et de l'acide folique*, le patient présentera des signes neurologiques (paresthésies, ataxie, troubles de l'équilibre, perte du sens vibratoire), ainsi qu'une pâleur cutanée causée par l'anémie.

Une carence *en absorption du fer* produira une pâleur cutanée (due à l'anémie), une glossite, une pagophagie.

Les troubles de l'absorption *des vitamines B* peuvent générer une chéilose, une glossite indolore, une stomatite angulaire, une pellagre, une névrite béri-béri, une neuropathie périphérique, une acrodermie.

Troubles d'*absorption du calcium, de la vitamine D et du magnésium.* Peut générer des paresthésies, des tétanies, des ostéopénies, des ostéomalacies, des fractures osseuses pathologiques. Les signes de Chvostek et de Trousseau peuvent être présents, ainsi que des douleurs dans les membres inférieurs et supérieurs.

Le déficit d'absorption de la *vitamine K* génère des troubles de la coagulation, matérialisés par des gingivorragies, des hématomes, des épistaxis.

Les maladies endocriniennes sont fréquentes et sont dues à une malabsorption des protéines et/ou des lipides, qui sont des substrats des hormones. Ainsi, une insuffisance hypophysaire (avec trouble de la croissance chez l'enfant), une insuffisance corticosurrénalienne (maladie d'Addison) et une insuffisance gonadique (impuissance, aménorrhée, infertilité) peuvent survenir.

En plus des symptômes cliniques associés aux syndromes de malabsorption, il existe également *signes de la maladie qui a causé la malabsorption*. Les douleurs abdominales sont constamment présentes chez les patients où la malabsorption est causée par la maladie de Crohn, la pancréatite chronique, moins dans le lymphome intestinal, des douleurs ulcéreuses persistantes dans le syndrome de Zollinger-Ellison, etc.

Tableau paraclinique

Lorsque l'anamnèse et l'examen clinique objectif font suspecter un syndrome de malabsorption, l'évaluation initiale doit inclure les tests habituels pour étayer le diagnostic et évaluer l'étendue des déficits à corriger. Ceux-ci comprendront: numération globulaire, frottis périphérique, albumine, folate, ferritine, capacité totale de liaison du fer, vitamine B12 sérique, vitamine D, ionogramme sérique (calcium, phosphore, magnésium).

Ces tests habituels doivent être complétés par des tests spécifiques pour le diagnostic de malabsorption

1. Tests d'évaluation de la malabsorption des lipides:
   - *La mesure des graisses fécales* sur une période de 72 heures est la méthode de référence et certifie la présence de stéatorrhée. A une ingestion de 100 g de lipides pendant 72 heures, l'élimination de plus de 7 g/jour est pathologique. La valeur normale des graisses fécales se situe entre 1 et 5 % de la quantité ingérée.
   - *Coloration Soudan III des selles* – il s'agit d'un test semi-quantitatif, les lipides éliminés dans les selles seront colorés en rouge
   - *Examen des selles* - qui permet de compter les globules de gras éliminés par les selles
   - Stéatocrite acide - détecte la stéatorrhée dans un échantillon de selles - avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 95 %
   - *Analyse de réflectance dans l' infrarouge proche (NIRA)* – précision comparable à la mesure des graisses fécales sur 72 heures, mais plus rapide; elle mesure également l'azote et les glucides.

2. *Tests d'évaluation de la malabsorption des protéines:*
   - *Examen des selles* – avec mise en évidence des fibres musculaires non digérées ou partiellement digérées
   - *Dosage de l'azote fécal* **–** après l'ingestion de 100 à 120 g de protéines/jour, une valeur inférieure à 2,5 g/24h est considérée comme pathologique.

3. *Tests d'évaluation de la malabsorption des glucides:*
   - *Test respiratoire à l'hydrogène* - Précision limitée
   - *Test de tolérance au lactose*
   - *Le test D-xylose* différencie le SM pancréatogène (le test est normal) du SM intestinale (où le test est altéré). Le test consiste à administrer 25 g de D-xylose par voie orale puis à recueillir l'urine pendant 5 heures. Une excrétion urinaire inférieure à 5 g signifie un trouble de l'absorption intestinale.

4. *Tests d'évaluation de la fonctionnalité pancréatique*

Les patients qui boivent beaucoup et qui présentent un syndrome de douleur abdominale, en plus des signes cliniques généraux de malabsorption, doivent être examinés par échographie abdominale, échoendoscopie, scanner ou imagerie par résonance magnétique, mettant ainsi en évidence les altérations du parenchyme pancréatique.

Le test de l'élastase fécale I est utile dans le diagnostic de l'insuffisance pancréatique au début; *dosage du niveau de VIP* (polypeptide vasoactif intestinal) peut poser le diagnostic de VIP-ome ou choléra pancréatique (diarrhée aqueuse sévère) avec hypokaliémie sévère.

5. *Autres investigations paracliniques* en fonction de la suspicion clinique:

- *L'échographie abdominale et pelvienne* permet de diagnostiquer les pathologies biliaires et pancréatiques, peut mettre en évidence les l'adénopathies, l'ascite et les modifications des parois du côlon.

- *La gastroscopie* peut mettre en évidence la présence d'ulcères multiples dans le syndrome de Zollinger-Ellison (associés à une augmentation de la gastrinémie); la gastroscopie avec biopsie duodénale évalue la sévérité des lésions histologiques dans la maladie cœliaque; la gastroscopie avec biopsie du corps gastrique diagnostique l'atrophie gastrique dans l'anémie de Biermer.
- *Coloscopie totale* avec intubation de l'iléon terminal et prélèvement par biopsie pour le diagnostic des MICI, de l'entérite radique, de la tuberculose intestinale.
- *Videocapsule endoscopique* pour l'évaluation de l'intestin grêle en cas de maladie de Crohn, de lymphome intestinal.
- *Entéro-TDM/IRM* dans la pathologie de l'intestin grêle (maladie de Crohn, lymphome intestinal).
- *TDM abdominale / IRM pancréatique avec sécrétine / Cholangio-IRM* dans les pathologies hépato-biliaires, pancréatiques, intestinales.
- *Angio-CT* - en cas de suspicion d'ischémie mésentérique
- *Transit baryté intestinal* **-** faible valeur mais peut mettre en évidence la présence de fistules, d'intestin court, de diverticulose et de tumeurs.
- *Test respiratoire pour le diagnostic de surpopulation intestinale (SIBO)* **–** après l'administration d'un substrat glucidique (lactulose ou glucose), celui-ci sera métabolisé par le microbiote colique, avec une production excessive de gaz (hydrogène, méthane), qui est absorbé et excrété par la respiration, où il peut être détecté et dosé.
- *L'aspiration jéjunale* à travers la sonde Quinton et culture est l'étalon-or pour le diagnostic du SIBO
- *Tests de laboratoire pour le diagnostic des pathologies infectieuses:* dosage de l'adénosine désaminase du liquide d'ascite en cas de suspicion de tuberculose intestinale, culture de selles, examen coproparasitologique, PCR pour la détection de Tropheryma whipplei dans la maladie de Whipple.

Diagnostic

Le diagnostic de syndrome de malabsorption doit être suspecté chez les patients atteints de syndrome diarrhéique chronique, de perte de poids malgré un apport adéquat en nutriments, d'anémie et de selles jaunâtres, volumineuses et fétides. Chez ces patients, une anamnèse approfondie, un examen clinique objectif et des examens paracliniques spécifiques, détaillés, doivent être effectués, en fonction de la suspicion clinique.

Diagnostic différentiel

Il doit envisager d'autres causes de diarrhée chronique dans lesquelles la malabsorption ne s'est pas encore produite. Par exemple, le néoplasme du côlon (céco-ascendant) où se produisent une diarrhée chronique, une anémie, une perte de poids, mais aucune hypoprotéinémie ou hypoalbuminémie.

Les syndromes paranéoplasiques provoquent une cachexie, une hypoprotéinémie et une hypoalbuminémie, mais sans diarrhée.

Complications

Lorsqu'un syndrome de malabsorption est suffisamment grave, incontrôlé ou de longue durée, les complications peuvent inclure la cachexie, l'anémie mixte (carence en fer et macrocytaire), qui peut être sévère, des carences en vitamines, minéraux, oligo-éléments (par exemple, vitamine D, B12, magnésium), la coagulopathie, des troubles visuels, l'ostéoporose, des troubles électrolytiques pouvant entraîner des arythmies cardiaques, des symptômes neurologiques tels que la neuropathie périphérique, ataxie

Évolution

L'évolution du SM est chronique, progressive si l'étiologie n'est pas découverte et traitée, et peut évoluer jusqu'à la mort. La malnutrition évolue vers la cachexie et les troubles biologiques non corrigés s'aggravent.

Pronostic

Le pronostic du SM dépend de la maladie sous-jacente. Si elle est reconnue, diagnostiquée et résoluble par traitement médical ou chirurgical, l'évolution est favorable (comme c'est le cas dans la maladie cœliaque), sinon lorsque la maladie n'est pas diagnostiquée ou s'il ny a pas de réponse thérapeutique, le pronostic est réservé.

Traitement

Le traitement des syndromes de malabsorption vise à identifier et à traiter la maladie sous-jacente, à traiter les symptômes (par exemple la diarrhée), à corriger les carences et à éviter les facteurs déclencheurs (généralement diététiques).

1. Un traitement hygiénique et diététique est essentiel dans certaines conditions. Par exemple, le régime sans gluten dans la maladie cœliaque entraînera une rémission clinique et biologique. Le blé, l'orge, l'avoine et le seigle seront retirés de l'alimentation, mais le riz et la farine de riz, la farine de maïs et les pommes de terre peuvent être consommés. En cas de carence en lactase, le lait et ses dérivés seront complètement éliminés ou des suppléments alimentaires contenant de la lactase seront associés. Dans la pancréatite chronique, le régime alimentaire évitera complètement la consommation d'alcool et sera pauvre en gras. Dans les maladies diarrhéiques chroniques, les aliments riches en fibres végétales dures (radis, chou, etc.) sont à éviter.

2. Traitement médicamenteux – s'attaque à la maladie sous-jacente.

Dans les MICI on peut utiliser, en fonction de la gravité, des dérivées du 5-ASA, des corticostéroïdes, des immunosuppresseurs, de la thérapie biologique.

En cas de syndrome de Verner-Morisson (VIP-ome), le traitement de choix est l'octréotide (Sandostatine) à une dose de 200 à 300 mg / jour.

Dans le cas des patients diagnostiqués avec la maladie de Whipple, le traitement est par des antibiotiques (tétracycline, ampicilline, triméthoprime/sulfaméthoxazole). Le traitement est à long terme, de 10 à 12 mois, et les doses seront, dans le cas de la tétracycline, de 4 x

250 mg / jour. Les symptômes cliniques disparaissent relativement rapidement sous traitement, mais la récupération histologique peut prendre jusqu'à 2 ans.

Dans la pancréatite chronique, la substitution enzymatique est importante car elle réduira la douleur et la stéatorrhée. Il est très important que la dose d'enzymes administrée soit suffisamment élevée (la teneur en lipase doit être d'au moins 20 000 UI de lipase/repas).

Le traitement du syndrome de surpopulation bactérienne intestinale (SIBO) consistera en l'administration de pré/probiotiques intestinaux.

3. Traitement chirurgical - recommandé dans certains cas.

Dans le syndrome de Zollinger-Ellison, le traitement de choix est la résection du gastrinome (le tissu qui produit gastrine en excess). Si l'origine de ce tissu n'est pas découverte, un blocage prolongé et intense de la sécrétion acide sera effectué, avec des inhibiteurs de la pompe à protons (ésoméprazole, pantoprazole, etc.) en double dose.

Un traitement chirurgical peut être nécessaire dans les MICI compliquées telles que la sténose dans la maladie de Crohn, le mégacôlon dans la colite ulcéreuse ou la colectomie totale dans le cas de la colite ulcéreuse non réactive.

Un traitement chirurgical peut également être indiqué dans les lymphomes intestinaux, les tumeurs pancréatiques, les tumeurs carcinoïdes.

4. La correction des carences nutritionnelles et vitaminiques est obligatoire dans toutes les SM.

Administration de préparations de fer (orale ou IV) en cas d'anémie ferriprive, de vitamine B12/acide folique dans l'anémie macrocytaire. Les déficits en électrolytes (Na, K) seront corrigés par voie parentérale, et ceux de Ca et Mg généralement par voie orale. Les carences en vitamines (complexes B, D et K) seront corrigées, ainsi que les carences hormonales.

À retenir

- Le syndrome de malabsorption se produit en raison de l'interpénétration de deux entités: la maldigestion (détérioration des processus digestifs intraluminaux) et la malabsorption elle-même (perturbations des mécanismes de transport transpariétal des produits finaux de la digestion au niveau de la muqueuse intestinale, ainsi qu'à travers les voies lymphatique et sanguine)
- Les étiologies les plus frequents sont la pancréatite chronique, la maladie cœliaque non diagnostiquée, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin non diagnostiquées et non traitées, le syndrome de l'intestin court.
- Le tableau clinique comprend une diarrhée avec stéatorrhée, une perte de poids, dans les formes avancées d'œdème hypoprotéique et d'ascite.
- Le tableau biologique met en évidence des déficits sur tous les plans.
- En l'absence du traitement étiologique, le pronostic est sévère, le traitement de remplacement ayant une efficacité limitée.

15. LA PANCRÉATITE AIGUË

Définition

La pancréatite aiguë (PA) est un processus inflammatoire aigu du pancréas qui peut être associé à une réponse inflammatoire locale et/ou systémique. La gravité de la maladie peut varier, allant de formes bénignes et spontanément résolutives (œdémateuses) à des formes graves, potentiellement mortelles (nécrotiques).

Épidémiologie

Il existe peu de données sur l'incidence de la pancréatite aiguë, principalement aux États-Unis, en Europe occidentale et au Japon, qui indiquent une tendance à la hausse, entre 13 et 45 cas/100 000 personnes. Le risque de pancréatite aiguë est égal pour les hommes et les femmes et augmente avec l'âge.

Il s'agit d'une pathologie relativement frequente, représentant 2 à 3 % des pathologies abdominales aiguës. L'évolution est imprévisible, la mortalité globale étant d'environ 5 %, différente selon la gravité de la maladie. Alors que dans les formes bénignes, la mortalité est d'environ 3 %, elle peut atteindre jusqu'à 17 % dans les formes sévères (et jusqu'à 30 % dans les formes avec nécrose surinfectée). Les formes les plus frequentes sont bénignes (formes sévères, nécrotiques-hémorragiques, chez seulement environ 20 % des patients).

Physiopathologie

La pancréatite aiguë se produit par des lésions des cellules acineuses, ce qui permet aux enzymes pancréatiques d'être activées à l'extérieur des canaux pancréatiques et du tube digestif. Cela entraîne la destruction des tissus pancréatiques et péripancréatiques. L'activation intracellulaire prématurée du trypsinogène entraîne des dommages aux cellules pancréatiques („autodigestion du pancréas”), avec la libération de chimiokines, de cytokines et l'attraction des neutrophiles et des macrophages, déclenchant une cascade inflammatoire. Les changements histologiques peuvent inclure un œdème interstitiel, une inflammation, une hémorragie et une nécrose. Même si la nécrose n'est pas détectable par l'imagerie, la destruction glandulaire se produit au niveau microscopique.

L'activation enzymatique prématurée est déterminée dans les conditions suivantes:

- *L'alcool* peut provoquer une précipitation de sécrétions riches en protéines, entraînant le blocage des petits canaux pancréatiques. Chez les patients atteints de pancréatite éthanolique, le premier épisode survient après environ 6 à 8 ans de consommation excessive d'alcool. Ces patients développent souvent des épisodes récurrents de pancréatite, fréquemment associés à une consommation persistante d'alcool.

- Dans la pancréatite *biliaire aiguë*, la lithiase cholédocienne provoque un blocage du canal de Wirsung et un reflux biliaire dans celui-ci. Le mécanisme n'est pas complètement élucidé, mais on suppose qu'il s'agit d'un reflux de bile dans les canaux pancréatiques ou d'une augmentation excessive de la pression dans ceux-ci.

- *Les causes mécaniques* de la pancréatite aiguë comprennent tout facteur qui peut obstruer les canaux pancréatiques, tels que les calculs biliaires, les tumeurs, les traumatismes et les maladies parasitaires. Parmi ceux-ci, les calculs biliaires sont la cause mécanique la plus frequente, étant présents chez environ 60 % des patients atteints de pancréatite aiguë qui ne consomment pas d'alcool.

- *Une pancréatite post-CPRE* peut survenir chez 1 à 5 % des patients et peut être causée par une augmentation soudaine de la pression intracanalaire lors de l'injection de l'agent de contraste.

Les cas graves de pancréatite aiguë peuvent déclencher le *syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS),* en activant des médiateurs de l'inflammation tels que les cytokines, les lymphocytes et la cascade du complément. Le SIRS peut simuler une septicémie sévère et affecter des organes autres que le pancréas, entraînant des complications telles que des lésions rénales aiguës, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et une instabilité cardiovasculaire. De plus, en plus de l'hyperglycémie et de l'hypocalcémie, peuvent survenir une augmentation des taux sériques d'urée et de créatinine, ainsi que l'hypoxie, en raison d'une altération des fonctions rénales, pulmonaires et hépatiques.

Étiologie

La consommation d'alcool et les calculs biliaires sont responsables d'environ 85 % des cas de pancréatite aiguë. Les autres étiologies de la pancréatite sont métaboliques, mécaniques, postopératoires, traumatiques, vasculaires, infectieuses, génétiques et auto-immunes.

- *Facteurs métaboliques*: alcool, hyperlipidémie, hypertriglycéridémie (Tgl>1000 mg %), hypercalcémie (hyperparathyroïdie), urémie, grossesse, venin de scorpion.

- *Mécanique:* calculs biliaires, pancréas divisum, obstruction canalaire (ascarides, tumeurs, etc.), CPRE (iatrogène), hémorragie canalaire, obstruction duodénale, obstruction canalaire due à une fibrose secondaire à des épisodes antérieurs de pancréatite, dysfonctionnement du sphincter d'Oddi.

- *Postopératoire:* interventions gastriques ou biliaires, lésion pancréatique directe due à un traumatisme, altération du flux vasculaire pancréatique, obstruction du canal pancréatique au niveau duodénal, by-pass cardio-pulmonaire (ischémie).

- *Vasculaire:* périartérite noueuse, lupus érythémateux, embolie.

- *Infectieux:* virus des oreillons, virus Coxsackie B, cytomégalovirus, cryptocoque, entérovirus, hépatite A, B ou C, virus d'Epstein-Barr, virus Herpex simplex, échovirus, infection à Ascaris,

- *Héréditaire et génétique:* PA héréditaire, autosomique dominante; formes génétiques - mucoviscidose, pancréas divisum, pancréatite familiale, pancréatite tropicale.

- *Auto-immune:* pancréatite auto-immune.

- *Médicaments:* De nombreux médicaments peuvent provoquer une pancréatite aiguë. Parmi les médicaments avec une liason sûre, nous listons: furosémide, métronidazole, tétracycline, azathioprine, 6-mercaptopurine, salicylates, œstrogènes, sulfamides.

Cependant, environ 8 à 10 % des cas de pancréatite aiguë sont d'étiologie inconnue (pancréatite idiopathique), mais la plupart peuvent être associés à des boues biliaires (microlithiase), à des anomalies congénitales telles que le pancréas divisum ou une pancréatite auto-immune à IgG4.

Tableau clinique

Le début est marqué par une *douleur épigastrique sévère* ou une douleur dans tout le plancher abdominal supérieur, parfois avec le caractère de „douleur en barre", constante, non colliquative, qui irradie généralement vers l'arrière. La douleur peut être soulagée en s'asseyant ou en orthostatisme. Elle s'accompagne généralement de *nausées* et *de vomissements*.

Des douleurs abdominales généralisées et des douleurs à la décompression de l'abdomen, évocatrices d'un abdomen aigu, peuvent être présentes chez les patients atteints de pancréatite aiguë sévère. Parfois, *la distension abdominale* due aux gaz est importante, et les bruits intestinaux et le transit peuvent être absents (*iléus*). Certains patients présentent également *une jaunisse obstructive*, secondaire à une lithiase du cholédoque ou à une compression du celui-ci par la tête hypertrophique, œdématié, du pancréas.

L'examen clinique peut détecter de la *fièvre, de la tachycardie et une sensibilité* dans le plancher abdominal supérieur, y compris les *défenses musculaires*.

Les signes et symptômes liés à d'autres appareils ou systèmes qui dénotent *une pancréatite sévère* sont:

- hypotension et tachycardie, oligurie, état de conscience altéré (signes de déshydratation ou de choc)

- dyspnée et tachypnée - peuvent être dues à des épanchements pleuraux ou à un syndrome de détresse respiratoire

- L'ecchymose péri-ombilicale (signe de Cullen) ou sur les flancs (signe de Turner) reflète la présence d'un saignement rétropéritonéal et est considérée comme un signe de gravité de la PA.

- fièvre: dans les premiers jours, ça reflète le processus inflammatoire stérile; À partir de la deuxième semaine d'évolution, ça peut être la conséquence de l'infection.

Tableau biologique

Les explorations de laboratoire détectent généralement *une leucocytose* et une augmentation de ***la lipase sérique ≥ 3 x VN*** (qui, en plus de la douleur pathognomonique, sont les critères de diagnostic les plus utilisées de la PA). Des augmentations de l'*amylasémie* et de *l'amylazurie* (pas si spécifiques par rapport à la lipase) peuvent également survenir.

Les réactifs de phase aiguë se développent tôt et sont également utiles comme marqueurs de mauvais pronostic. La protéine C-réactive ***CRP>150 mg/l***, 48 heures après le debut, est un signe pronostique précieux pour une forme modérée/sévère de PA.

Les tests hépatiques peuvent être altérés à la suite d'une maladie préexistante (foie alcoholique) ou, surtout, en raison d'une obstruction biliaire (calcul cholédocien ou œdème de la tête du pancréas). Une augmentation de l'ALT >3 fois la normale 24 à 48 heures après le début de la maladie suggère une étiologie biliaire.

Les troubles hémodynamiques de la PA peuvent se traduire par des anomalies de l'*urée, de la créatinine et des électrolytes*. Dans les phases initiales de la PA, les patients peuvent présenter une *hyper ou une hypoglycémie*, *une hypertriglycéridémie ou une hypercalcémie* (en suggérant l'étiologie) ou *une hypocalcémie* (par saponification des graisses).

Les gaz sanguins (Astrup) sont importants chez tout patient dyspnéique. La numération globulaire peut montrer *une hémoconcentration* à la suite d'une extravasation des liquides intravasculaires; *La leucocytose et la thrombocytose* apparaissent comme des marqueurs de la réaction inflammatoire aiguë.

Imagerie et autres explorations paracliniques en PA

Les patients chez qui une pancréatite aiguë est suspectée doivent être explorés par:

- *radiographie pulmonaire* pour mettre en évidence les complications intrathoraciques et exclure le pneumopéritoine;

- *une radiographie abdominale plaine* pour identifier d'éventuelles calcifications (indiquant une pancréatite chronique), une obstruction intestinale, ou un pneumopéritoine;

- *échographie abdominale* pour identifier les calculs biliaires, la dilatation du canal cholédoque, l'augmentation de la taille du pancréas et les collections liquides péri-pancréatiques. L'échographie est une méthode qui n'est pas chere, non irradiante, répétitive, accessible, facile à utiliser pour le suivi dynamique des patients, mais avec des limites dans la pancréatite aiguë, d'autant plus que le pancréas ne peut pas toujours être visualisé dans ces cas. Cependant, elle peut apporter des éléments évocateurs d'étiologie (calculs biliaires, dilatation du cholédoque, éléments évocateurs d'une pancréatite chronique), des éléments de gravité (présence d'un liquide d'ascite ou de collections, hyper-réflectogénicité de la bourse omentale). C'est pourquoi c'est la méthode d'imagerie qui doit être réalisée en première intention sur tous les patients suspectés d'avoir une pancréatite aiguë, dès qu'ils sont référés aux urgences. Dans les formes bénignes (Fig.15.1), seule une augmentation de la taille du pancréas peut survenir, avec un aspect hypoéchogène et homogène, tandis que dans les formes sévères, le pancréas peut avoir un aspect inhomogène, avec une hyper-réflectogénicité de la bourse omentale, des collections pancréatiques et péri-pancréatiques, des complications vasculaires (thrombose splénique).

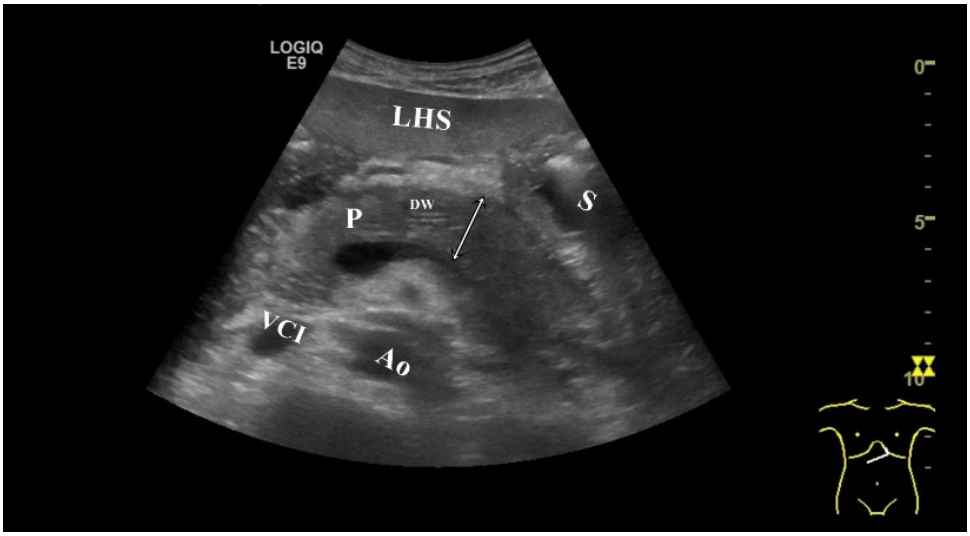


Fig. 15.1. Pancréatite aiguë forme œdémateuse (flèche). LHS - lobe hépatique gauche; P - Pancréas; S - estomac; DW - Conduit de Wirsung; IVC - veine cave inférieure; Ao - Aorta;

- La plupart du temps, la *tomodensitométrie* (avec contraste) n'est pas nécessaire pour établir le diagnostic de pancréatite aiguë. Lorsque le diagnostic reste incertain, la TDM permet d'établir le diagnostic, surtout si la présentation est tardive, plusieurs jours après le début, lorsque les valeurs de la lipase reviennent à des valeurs normales ou proches de la normale. La TDM au contraste permet d'évaluer la sévérité à l'aide du score de Balthazar - Tableau 15.I). Les aspects radiologiques typiques à l'examen par tomodensitométrie vont des collections péri-pancréatiques et de l'œdème pancréatique (présents chez presque tous les patients au moment de la consultation) à la nécrose pancréatique, qui est le plus souvent mise en évidence des jours ou des semaines après la présentation initiale, en cas de pancréatite sévère. La nécrose pancréatique est identifiée par l'absence d'absorption de l'agent de contraste par le tissu pancréatique.

Tableau 15.I – Score de Balthazar (radiologique) d'évaluation de la gravité de la PA

Degré	Aspect CT
A	Pancréas normal
B	Augmentation de la taille du pancréas
C	Inflammation du pancréas et/ou de la graisse péri-pancréatique
D	Collection unique liquidienne péri-pancréatique
E	Deux ou plusieurs collections liquidienne et/ou d'air rétropéritonéal

- Dans certains cas, des examens supplémentaires, tels que la *cholangio-pancréatographie par résonance magnétique* (CPRM), qui fournissent une vue non invasive des canaux biliaires et du pancréas, peuvent être utiles.

- *L'échoendoscopie (EUS)* est la méthode non invasive de choix pour l'évaluation du cholédoque distal et la mise en évidence des calculs cholédociens, étant également utile pour mettre en évidence les lésions de pancréatite chronique.

Diagnostic

Le diagnostic de pancréatite aiguë est confirmé lorsqu'au moins deux des trois critères suivants sont remplis: la présence de signes et de symptômes évocateurs de PA (douleur abdominale „en barre"), une augmentation des taux sériques d'amylase ou de lipase sérique (≥ 3 x VN) et l'identification de modifications radiologiques caractéristiques à l'examen CT/échographie. Sa gravité est déterminée selon la classification d'Atlanta (tableau 15.II).

Tableau 15.II. Classification d'Atlanta de la gravité de la PA.

Terme	Définition
Pancréatite aiguë légère	Pas de complications locales Aucune complication systémique
Pancréatite aiguë modérée	Complications locales modérées (accumulation de liquide provoquant douleur, fièvre, incapacité à manger) Défaillance transitoire d'un organe, moins de 48 h
Pancréatite aiguë sévère	Complications locales graves (nécrose, nécrose infectée, pseudokystes) Défaillance multiviscérale persistante pendant plus de 48 heures

Les complications locales péri-pancréatiques qui peuvent survenir et qui doivent être prises en compte pour déterminer la gravité sont les suivantes:

- *Les collections liquidiennes aiguës* (Fig.15.2.) sont des accumulations de liquide stérile sans leur propre paroi, situées a l'interieur ou autour du pancréas, qui se produisent au début de l'évolution de la PA. Habituellement, une résorption spontanée se produit au cours de l'évolution, si persistente, peut conduire à l'apparition d'un pseudokyste pancréatique qui peut devenir infecté, se transformant ainsi dans un abcès péri-pancréatique.

- *Nécrose pancréatique* – définie comme des zones diffuses ou focales de parenchyme pancréatique non viable, généralement associée à une nécrose graisseuse péri-pancréatique. Il peut s'agir d'une *nécrose pancréatique stérile ou infectée.*

- *Le pseudokyste pancréatique* (Fig. 15.3) est un colection de liquide riche en enzymes pancréatiques entouré d'une paroi de tissu de granulation fibreuse, qui se produit à la suite d'une pancréatite aiguë, d'un traumatisme pancréatique ou d'une pancréatite chronique. Il se constitue au fil du temps, par l'organisation d'une collection, au moins 4 semaines après l'apparition des symptômes. L'aspect est rond ou ovoïde et le contenu est le plus souvent stérile, en présence de pus, par surinfection, la lésion est appelée abcès pancréatique.

- *L'abcès pancréatique* est une collection purulente intra-abdominale circonscrite, généralement à proximité du pancréas, avec une nécrose pancréatique minime ou absente, qui survient à la suite d'une PA ou d'un traumatisme pancréatique, souvent 4 semaines ou plus après le début. L'abcès pancréatique et la nécrose pancréatique infectée diffèrent par leur expression clinique et l'étendue de la nécrose associée.

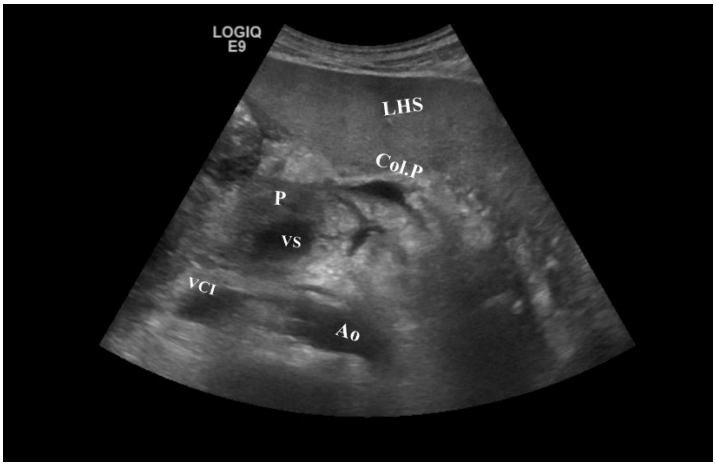


Fig. 15.2. Collection aigue de liquide supra-pancréatique – aspect échographique.
LHS - Lobe hépatique gauche; Col.P – Collection post PA; P - Pancréas;
VS - Veine splénique; IVC - veine cave inférieure; Ao - Aorte abdominale;

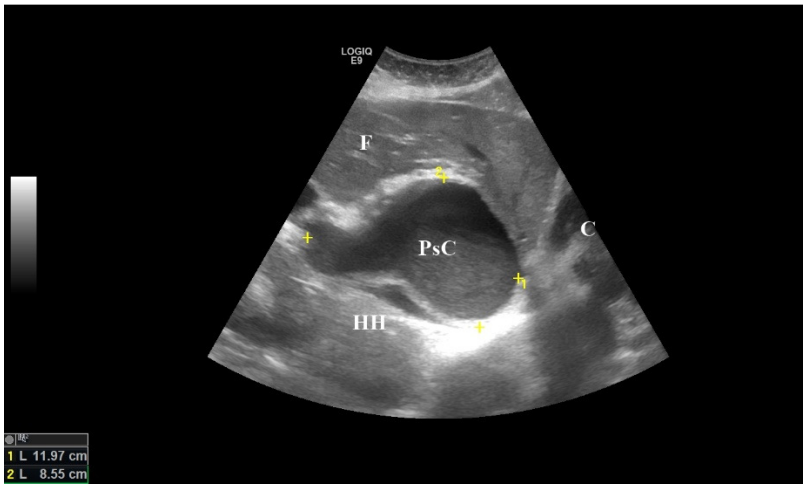


Fig. 15.3. Pseudokyste pancréatique de grande taille impliquant le hile hépatique.
F - Foie; PsC - Pseudokyste pancréatique; C - Cœur; HH – hile hépatique;

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la PA inclut d'autres affections avec douleur épigastrique (colique biliaire/cholédocienne ou cholangite, ulcère perforé, appendicite aiguë, péritonite, diverticulite, abcès, colique néphrétique, occlusion intestinale supérieure, infarctus du myocarde inférieur, infarctus entéro-mésentérique, anévrisme aortique, pneumonie basale), qui peuvent parfois également être accompagnées d'une augmentation de la lipase ou de l'amylase. Ces affections ont des signes spécifiques, les enzymes pancréatiques augmentent rarement de manière significative et l'imagerie ne soutient pas le diagnostic de PA, ce qui suggère d'autres diagnostics.

Pronostic

La pancréatite aiguë est une maladie à l'évolution imprévisible. Environ 80 % des cas sont des formes bénignes, dans lesquelles l'état clinique des patients s'améliorera en 48-72 heures, l'évolution étant favorable, avec restitutio ad integrum. En revanche, environ 20 % des cas sont des formes sévères avec des complications fréquentes, des formes associées à une défaillance d'organe et/ou des complications locales: nécrose, abcès, pseudokystes. Idéalement, la stratification de la gravité devrait être effectuée chez tous les patients dans les 48 heures suivant le diagnostic. Pour évaluer la gravité, plusieurs scores peuvent être utilisées, tels que les scores Apache ou Ranson.

- *Les* critères de Ranson pour la classification de la pancréatite aiguë (tableau 15.III) sont basés sur des variables cliniques et biologiques faciles à évaluer. Celles-ci sont appliquées au moment de l'admission du patient et comprennent cinq variables initiales, auxquelles six autres s'ajoutent après 48 heures. L'identification de trois critères ou plus suggère une pancréatite sévère et est associée à un risque accru de complications locales et systémiques.

Tableau 15.III. Critères de Ranson - facteurs pronostiques des complications majeures ou du décès dans la PA

	Non biliaire	Biliaire
À l'admission		
Âge	> 55 ans	> 70 ans
Numération leucocytaire	> 16 000/mmc	18 000 >/mmc
Glucose	> 200 mg/dL	> 220 mg/dl
LDH	> 350 U/l	> 400 U/l
ASAT	> 250 U/l	> 250 U/l
Après premières 48 heures		
Diminution de l'hématocrite	>10 %	>10 %
BUN croissance	> 5 mg/dl	> 2 mg/dl
Calcium	< 8mg/dl	< 8mg/dl
PO2 artérielle	< 60 mm Hg	-
Déficit de base	> 4 mEq/l	> 5 mEq/l
Séquestration des fluides	> 6L	> 4L

- *La protéine C-réactive >150 mg/dl 48 heures après le debut* a une bonne valeur prédictive pour les formes sévères de la maladie, étant une méthode simple et rapide d'évaluation du pronostic du patient.

Complications

La pancréatite aiguë est alourdie par la possibilité de multiples complications.

- *Locales:* nécrose, pseudokyste, abcès, collections rétropéritonéales stériles ou surinfectées, thrombose des vaisseaux voisins, iléus paralytique, infarctus intestinal.

- *Systémiques:* choc, insuffisance respiratoire (due à une pleurésie, une pneumonie, un abcès médiastinal), insuffisance rénale aiguë, encéphalopathie, rétinopathie, nécrose du tissu adipeux, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), hémorragie digestive, troubles métaboliques sévères.

Traitement

1. Traitement hygiénique-diététique. La réduction de la sécrétion pancréatique est obtenue par le jeûne, mais si dans le passé, on considérait que le jeûne était obligatoire pour la récupération du pancréas, aujourd'hui, il est recommandé que, en cas de PA légere, l'alimentation orale soit reprise dès que la douleur, les nausées et les vomissements sont contrôlés (24 heures après la disparition de la douleur). Le régime alimentaire doit être pauvre en graisses.

En cas de PA sévère, la nutrition parentérale totale ne doit pas être préférée à l'alimentation orale ou entérale (sonde naso-gastrique ou naso-jéjunale), qui ont l'avantage de maintenir la fonctionnalité de la barrière muqueuse intestinale et de réduire le risque de complications.

2. Les mesures de soutien comprennent:

- surveillance des fonctions vitales,

- *la réanimation hydro-électrolytique agressive* avec des solutions de Ringer ou une solution saline 250 à 300 ml/h, dans les premières 24 à 48 heures, considérée comme le traitement le plus important, car il a été démontré qu'elle réduit les complications et augmente la survie dans les formes graves.

- *Le traitement* de la douleur, en commençant avec d'analgésiques usuels, jusqu'a des analgésiques majeurs, voire à une anesthésie péridurale.

- *correction des troubles électrolytiques et métaboliques*

- *traitement symptomatique* des nausées, vomissements

3. Thérapies spécifiques:

- En cas de pancréatite biliaire aiguë *avec ictère obstructif ± angiocholite*, une désobstruction biliaire par CPRE est nécessaire le plus tôt possible, de préférence dans les 72 premières heures.

- *Les pseudokystes pancréatiques asymptomatiques* sont traités de manière conservatrice, tandis que les *pseudokystes symptomatiques* (> 6 cm en général) nécessitent un drainage percutané ou endoscopique.

- En cas *de nécrose pancréatique stérile*, un traitement conservateur est préféré.

- En cas *de nécrose pancréatique surinfectée*, une évacuation endoscopique, percutanée ou chirurgicale est nécessaire (si chirurgicale, de préférence après au moins 4 semaines) en même temps qu'une antibiothérapie. De nombreuses études ont montré que l'antibioprophylaxie n'est pas indiquée dans les formes légères et modérées de pancréatite. L'antibioprophylaxie n'est pas non plus indiquée chez les patients atteints de nécrose stérile. Les antibiotiques sont importants une fois que l'infection a été identifiée.

3. Traitement chirurgical. Les patients atteints de formes légères ou modérées de pancréatite, secondaires à des calculs biliaires, doivent subir une cholécystectomie pendant l'hospitalisation actuelle, après rémission des symptômes. La cholécystectomie pour la pancréatite biliaire réduit le risque de développer un nouvel épisode de pancréatite, d'environ 50 % à environ 5 %, mais n'influence pas l'épisode de pancréatite lui-même.

À retenir

- La PA est un processus inflammatoire aigu du pancréas avec ou sans atteinte péri-pancréatique et systémique, avec une évolution imprévisible, étant une urgence médicale fréquente.

- Les étiologies les plus fréquentes sont l'étiologie biliaire et éthanoliques, suivies d'une hypertriglycéridémie sévère.

- Le diagnostic positif repose sur le tableau clinique (douleurs abdominales sévères „en bare") associées à des augmentations de la lipase sérique supérieures à 3 fois la valeur supérieure du normal et modifications spécifiques de l'imagerie (œdème/nécrose pancréatique et/ou collections pancréatiques et péri-pancréatiques).

- L'évaluation de la sévérité doit être effectuée le plus tôt possible, la protéine C-réactive ≥ 150 mg/dl 48 heures après le debut étant prédictive des formes sévères.

- Le traitement en phase aiguë comprend l'interruption de la prise alimentaire, avec reprise de l'alimentation 24 heures après la disparition de la douleur; réhydratation agressive; traitement symptomatique de la douleur; rééquilibrer les déséquilibres métaboliques. Dans la PA biliaire avec ictère obstructif, la désobstruction biliaire doit être effectuée dans les 72 heures suivant le debut.

- Chez les patients atteints de PA biliaire, la cholécystectomie est indiquée, si possible dans la même hospitalisation, pour réduire le risque de récidive.

16. LA PANCRÉATITE CHRONIQUE

Définition

La pancréatite chronique (PC) est une maladie inflammatoire chronique du pancréas avec progression vers une destruction pancréatique exocrine et endocrinienne, conduisant à une insuffisance pancréatique. C'est une maladie qui s'installe progressivement, avec une longue évolution (généralement plus de 10 ans) jusqu'à l'apparition du tableau clinique. La PC est une affection différente de la pancréatite aiguë (PA) et n'en est pas une conséquence. La PA évolue généralement vers des complications ou „restitutio ad integrum”. D'autre part, une PC peut présenter des épisodes d'exacerbation, notamment dans les conditions de consommation d'alcool.

Épidémiologie

Des modifications morphologiques spécifiques à cette affection sont identifiées dans 5 % des autopsies. Il est difficile de déterminer l'incidence exacte car de nombreux patients sont asymptomatiques et l'âge avancé peut provoquer des changements histologiques similaires à ceux trouvés dans la pancréatite chronique.

Physiopathologie

Dans les conditions d'alcoolisme chronique, le pancréas sécrète un suc pancréatique avec une concentration en protéines supérieure à la normale. Ces protéines peuvent précipiter, formant des bouchons protéiques, qui vont générer une obstruction canalaire (obstruction des petits conduits), avec activation rétrograde des enzymes pancréatiques. Certains bouchons protéiques se calcifient par imprégnation de carbonate de calcium. La formation de calculs est favorisée par l'altération par l'alcool de la synthèse pancréatique de la lithostatine (initialement appelée „PSP-pancreatic stone proteine”), qui empêche la nucléation et la précipitation des cristaux de carbonate de calcium dans le suc pancréatique. À la suite des obstructions, certains canaux se rompent, avec l'activation des enzymes, d'autres canaux se dilatent et une fibrose péricanalaire apparaît, avec des nouvelles sténoses. Cela entraîne une destruction des tissus et l’apparition des dépôts de calcium.

Pathologie

Macroscopique - Le pancréas est dur à la palpation, le plus souvent petit, moins souvent il peut être hypertrophique, et parfois même pseudotumoral (générant des erreurs de diagnostic peropératoires en l'absence de biopsie).

En microscopie, sont présentes une fibrose, un infiltrat lympho-plasmocytaire autour des acines. Les canaux sont inégalement dilatés, avec des bouchons protéiques et des calculs wirsungiens de quelques mm.

Étiologie

La consommation d'alcool est responsable d'environ 70 % des cas de pancréatite chronique. Elle diffère de la pancréatite aiguë en ce que la destruction glandulaire n'est plus réversible, mais progressive. Chaque épisode récurrent de pancréatite contribue à la formation de tissu cicatriciel fibreux avec un système canalaire anormal, qui ne se draine pas correctement et est facilement obstrué par les bouchons protéiques susmentionnés.

Le tabagisme est fréquent chez les patients atteints de pancréatite chronique d'étiologie alcoolique et contribue à l'augmentation du risque de calcifications intrapancréatiques. Il a également un effet direct sur le pancréas, causant des dommages indépendants et augmentant la mortalité chez les patients atteints de PC.

L'hyperparathyroïdie est associées d'une PC dans 10 à 15 % des cas. Ca provoque la précipitation du calcium et stimule la sécrétion de protéines et d'enzymes pancréatiques.

Obstructions canalaires causées par: traumatisme pancréatique, tumeurs pancréatiques, sténose extrinsèque, calculs de Wirsung, anomalies canalaires congénitales de type „pancréas divisum" (une anomalie congénitale causée par une fusion insuffisante des canaux embryonnaires ventral et dorsal). Dans ce cas, la majeure partie du suc pancréatique est drainée par le canal de Santorini, dans la papille accessoire, ce qui, en cas de sténose, entraînera une hypertension et une PC.

La pancréatite *héréditaire* implique un gène autosomique dominant. Dans ce cas, les antécédents familiaux sont importants.

Diverses affections telles que *la malnutrition* (PC tropicale en Inde, en Afrique, en Asie du Sud-Est), *l'hémochromatose* (diabète bronzé – la cause est des dépôts de fer dans le foie, le pancréas, le myocarde).

En conclusion, la cause la plus fréquente de PC est l'alcoolisme chronique et le tabagisme.

Tableau clinique

Le symptôme le plus frequent de la pancréatite chronique est la *douleur chronique.* La douleur est généralement sourde, avec une localisation épigastrique, irradie vers l'arrière et peut parfois être déclenchée par des repas abondants. L'automédication analgésique par l'augmentation de l'ingestion d'alcool et/ou l'utilisation de stupéfiants, avec le développement d'une dépendance, est fréquemment rencontrée. Lorsque 90 % de la glande a été détruite ou remplacée par du tissu cicatriciel, une insuffisance endocrinienne et exocrine apparait, se manifestant par une malabsorption, un diabète et une carence en vitamines liposolubles, provoquant une malnutrition. La présence de stéatorrhée (selles volumineuses, pâteuses, avec une odeur rance) est un signe tardif, lorsque la malabsorption apparaît déjà, et s'accompagne toujours d'une perte de poids.

Tableau biologique

La numération globulaire est généralement inchangée. L'anémie macrocytaire peut survenir en raison d'un alcoolisme chronique et une leucocytose en présence d'un pseudokyste

infecté. La détermination *de la glycémie et de l'hémoglobine glycosylée*, éventuellement un test de tolérance au glucose sont utiles. Dans les stades avancés de la maladie, le diabète sucré survient à la suite de lésions pancréatiques diffuses. Le niveau *de lipase sérique* (en période d'exacerbation) est un indicateur plus fidèle de la souffrance pancréatique que l'amylasémie, mais les augmentations ne sont pas aussi importantes que dans une PA sur un pancréas indemne. *Les tests de la fonction hépatique* ont tendance à être normaux, si la PC n'a pas causé d'obstruction biliaire, auquel cas la cytolyse, la cholestase, peut-être même une augmentation de la bilirubine se produisent.

Les tests de sécrétion pancréatique permettent l'évaluation de la réserve fonctionnelle pancréatique, sont laborieux et sont relativement peu utilisés en pratique. Il s'agit notamment du test de Lundh, du test de sécrétine, du test PABA, du test du pancréolauril.

Le test de l'élastase fécale-1 est le test standard actuellement utilisé pour évaluer la réserve fonctionnelle pancréatique, étant un test fidèle et sensible pour mettre en évidence une insuffisance pancréatique précoce.

Imagerie

C'est actuellement le moyen le plus utilisée pour diagnostiquer la PC. Souvent, des évaluations d'imagerie aléatoires permettent de diagnostiquer une PC asymptomatique ou de découvrir la cause d'une douleur abdominale atypique qui évolue sur une longue période.

- *Une radiographie abdominale plaine* peut révéler la présence de calcifications pancréatiques dans environ 30 % des PC. L'image radiologique sera centrée sur la région épigastrique (pancréatique). En cas de doute, une radiographie de profil peut mettre en évidence la localisation des calcifications en avant de la colonne vertébrale.

- *L'échographie* est la méthode la plus frequente de diagnostic de la pancréatite chronique avancée (Fig. 16.1, Fig. 16.2). Par échographie on met en évidence des calcifications pancréatiques diffuses, hétérogénéité pancréatique (aspect inhomogène du pancréas), dilatation du canal de Wirsung au-dessus de 3 mm (il peut même avoir 7 à 10 mm dans la PC avancée), avec la présence de calculs du canal de Wirsung (images hyperéchogènes dans le conduit, avec ombre acoustique), la présence de pseudokystes pancréatiques (images transsoniques de tailles variables, généralement de 1 à 10 cm, mais d'autres fois, ils peuvent avoir des dimensions géantes), situés dans la tête, le corps ou la queue du pancréas. Tous les cas de PC ne présentent pas tous ces signes échographiques, mais ils peuvent souvent être associés. L'expérience de l'échographiste est importante pour l'établissement par échographie le diagnostic de PC.

- *L'échoendoscopie (EUS) combine* l'endoscopie et l'échographie et constitue une méthode utile et fidèle de diagnostic de la PC, révélant l'inhomogénéité du tissu pancréatique, la dilatation du canal de Wirsung, la présence de calcifications dans le parenchyme pancréatique et d'éventuels calculs de Wirsung. C'est la méthode la plus fiable pour diagnostiquer la pancréatite chronique, voire naissante (Fig. 16.3)

- *La tomodensitométrie* est une méthode utile et fidèle pour diagnostiquer les changements morphologiques de la PC, ainsi que pour suivre son évolution. C'est indiqué dans

tous les cas d'évaluation initiale ou dans les cas où l'échographie n'est pas claire. La visualisation de calcifications mineures, la possibilité d'évaluer même des patients obèses ou ballonnés, la rendent supérieure à l'échographie (les inconvénients sont liés à l'exposition aux rayonnements ionisants et au prix).

- *La pancréatographie rétrograde endoscopique* (CPRE) met en évidence l'aspect altéré du canal pancréatique, irrégulier, avec sténose et dilatation (Fig. 16.4). C'est une méthode utile même aux premiers stades, mais elle est suivie de complications dans environ 5 % des cas. Ce n'est pas utilisé pour le diagnostic, mais seulement si une intervention thérapeutique est nécessaire.

L'aspect du canal pancréatique peut également être évalué par *IRM pancréatique*.

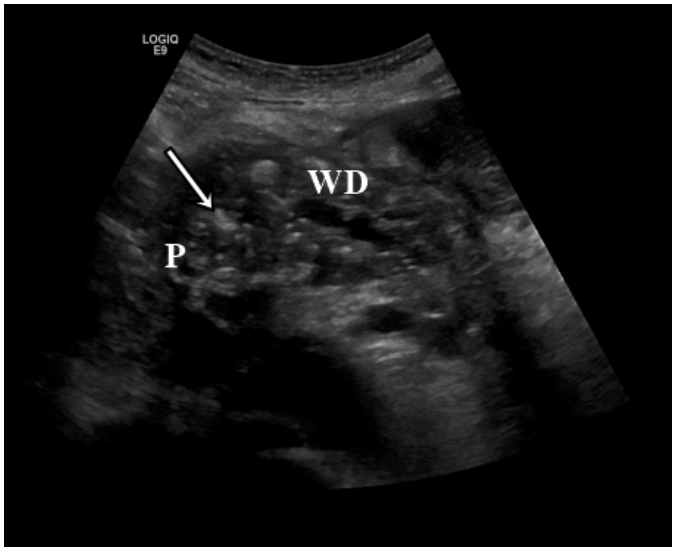


Fig. 16.1. Échographie transabdominale. Pancréatite chronique - forme mixte (Duct Wirsung - WD - dilatée), présence de calcifications intra-parenchymateuses (flèche); P- Pancréas.

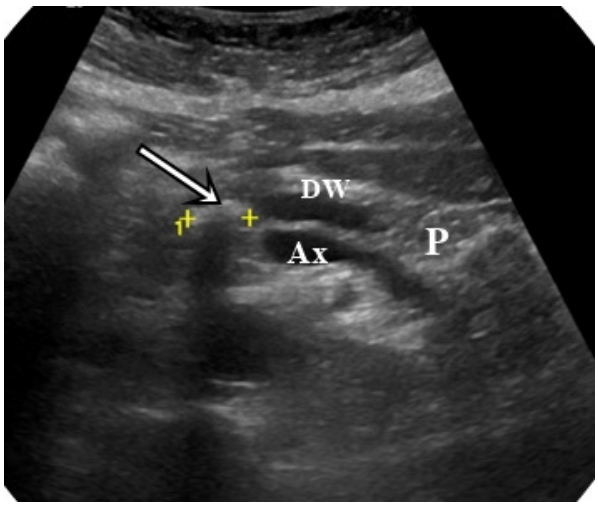


Fig. 16.2. Échographie transabdominale. Pancréatite chronique - forme obstructive (DW-Duct Wirsung dilaté, lithiase wirsungienne: image hyperéchogène avec ombre acoustique postérieure); Ax – Veine splenique; P - Pancréas.

Fig. 16.3. Échoendoscopie transabdominale. Le canal pancréatique principal (WD) est dilaté (voir flèche bleue), avec un contour irrégulier et une paroi hyperéchopique. Le parenchyme pancréatique présente des foyers hyperéchogènes (flèche), avec des ombres postérieures, évocateurs d'un diagnostic de PC.

Fig. 16.4. Wirsungographie pendant la procédure de CPRE; D- Duodénoscope; DW - Duct Wirsung dilaté, avec un aspect irrégulier et des dilatations à ce niveau, suggérant la PC.

Classification

Les formes cliniques de PC sont la PC douloureuse (intermittente ou continue) et la PC asymptomatique.

Les formes anatomopathologiques de PC sont la *PC obstructive* - avec dilatation significative du canal de Wirsung (Fig. 16.2); *PC calcifiante* où prédominent les calcifications dans le parenchyme pancréatique; *PC forme mixte* avec calcifications et dilatations canalaires (Fig. 16.1)

Évolution

L'évolution de la maladie est chronique, avec des poussées d'exacerbation. Au début, ça peut être asymptomatique, mais avec le temps, ça devient symptomatique, l'élément clinique le plus important étant la douleur. L'arrêt complet de la consommation d'alcool peut avoir un effet bénéfique sur la douleur, mais pas toujours. Au fil du temps, une maldigestion et une malabsorption se produiront, avec une malnutrition secondaire. Les patients atteints de PC présentent également un risque accru de développer un adénocarcinome pancréatique.

Complications

Les complications les plus fréquentes de la PC sont le *pseudokyste pancréatique*, parfois compressif; *abcès pancréatique*, qui est causé par l'infection d'un pseudokyste pancréatique; *ascite récurrente* - riche en amylases, généralement peu abondante, qui peut avoir un aspect séro-citrine ou éventuellement hémorragique (par conséquent, chez les patients atteints d'ascite de cause inconnue, les amylases dans le liquide d'ascite seront toujours déterminées); *ictère obstructif*, par compression du canal cholédoque par la tête pancréatique hypertrophique (diagnostique differentiel difficile avec le néoplasme céphalique pancréatique); *Thrombose de la veine splénique ou de la veine* porte, par inflammation du voisinage.

Traitement

1. Diététique

Ça commence par des mesures diététiques, parmi lesquelles la plus importante est *la suppression complète et définitive de l'alcool*. Sont a éviter les repas abondants, riches en graisses, mais aussi en protéines, qui stimulent la sécrétion pancréatique, ce qui peut exacerber la douleur. Les épisodes aigus de PA dans le contexte de la PC seront traités par l'hospitalisation, le jeûne, l'alimentation parentérale, éventuellement une sonde nasogastrique, analgésiques, antisécrétoires (l'acidité duodénale peut stimuler la sécrétion pancréatique).

2. Le traitement médicamenteux de la PC consiste à:

- *antalgiques* pour les épisodes douloureux (Algocalmin, Piafen, Tramadol, Fortral). Pour lutter contre la douleur, des analgésiques ordinaires ou même des opiacés sont utilisés si l'intensité est severe.

- *substituts d'enzymes pancréatiques*, qui peuvent soulager les symptômes, en réduisant la sécrétion pancréatique, ayant un effet de bio-feedback négative. Les doses de lipase doivent être élevées, même en l'absence de malabsorption. Des préparations à forte teneur en lipase doivent être utilisées: Kreon, Mezym forte, Panzytrat, Festal, Cotazym, Nutryzym, Digestal forte, etc. Les préparations gastroprotégées (entérosolubles) sont préférées, en raison de la neutralisation de la lipase par l'action du suc gastrique acide. En présence d'une maldigestion avec malabsorption, la dose de ferments de substitution doit être élevée, d'au moins 20 000 U lipase/repas. Si les préparations ne sont pas gastroprotégées, un antisécrétoire (Ranitidine, Famotidine) doit être administré 30 minutes avant les repas. Si la

maldigestion ne peut pas être combattue de cette manière, *des triglycérides à chaîne moyenne peuvent être ajoutés*, à une dose de 40 g/jour (huile de coco qui est plus facilement absorbée, empêchant partiellement la malabsorption).

Le traitement médical de la pancréatite chronique comprend également *le traitement de l'alcoolisme, de* la toxicomanie aux stupéfiants.

3. Traitement chirurgical de la pancréatite chronique*:* les options thérapeutiques sont divisées en deux grandes catégories: les *procédures de drainage* et *les procédures de résection*. Les procédures de drainage sont plus efficaces chez les patients présentant un canal pancréatique dilaté (>4 mm), tandis que la résection est recommandée dans les cas de canaux non dilatés et d'atteinte localisée du pancréas. Chez les patients atteints de dilatation canalaire, une procédure de décompression canalaire interne par pancréatico-jéjunostomie latérale (procédure de Puestow) peut être effectuée, ce qui procure un soulagement de la douleur à long terme chez environ 70 % des patients. Dans les situations où le canal pancréatique n'est pas dilaté et qu'il-y-a une atteinte focale claire, des procédures de résection telles que la duodénopancréatectomie céphalique, la pancréatectomie distale ou la résection de la tête pancréatique avec préservation du duodénum sont indiquées, en particulier dans les formes pseudotumorales, dans lesquelles il y a suspicion de néoplasie.

4. La thérapie endoscopique alternative gagne actuellement de plus en plus de terrain pour traiter ces patients. Afin d'obtenir des résultats appropriés, une sélection minutieuse des patients doit être effectuée en fonction du type d'intervention endoscopique. Les techniques pratiquées sont représentées par:

- *sphinctérotomie avec prothèse* biliaire ou du canal de Wirsung, en cas de sténoses bénins (qui sont dus à une inflammation ou à une nécrose autour du canal de Wirsung). D'un point de vue technique, la sphinctérotomie est réalisée par voie papillaire, puis les stents sont placés à l'aide d'un fil-guide inséré de manière qu'ils surmontent la sténose respective (parfois dans le cas d'une sténose serrée, ca nécessitent une dilatation). L'évolution après la pose du stent est favorable dans 85 à 100 % des cas.

- *extraction de calculs* du canal de Wirsung: la présence de calculs augmente la pression intracanalaire, accentuant ainsi la douleur et provoquant une ischémie pancréatique. Avant l'extraction proprement dite, une sphinctérotomie est réalisée pour permettre l'accès papillaire. Pour l'extraction des calculs, des dispositifs tels que des „ballons” ou des „paniers” d'extraction sont utilisés. Dans le cas des calculs de grande taille, la lithotripsie peut être essayée pour permettre l'extraction de fragments des calculs. La lithotripsie percutanée (LEE) est la technique adjuvante la plus couramment utilisée à cet égard, car elle permet la fragmentation de calculs plus grands, puis l'extraction de fragments plus petits.

- *drainage échoendoscopique* des pseudokystes pancréatiques. Ceux surviennent comme une complication de la PC dans 20 à 40 % des cas. L'utilisation du drainage guidé par échoendoscopie des pseudokystes est une alternative non chirurgicale chez ces patients. Le but du drainage transmural est de créer une communication entre la cavité du pseudokyste et

la lumière digestive (kyste-gastrostomie ou kyste-duodénostomie), permettant le drainage du contenu du kyste dans la lumière intestinale.

- *neurolyse* sous guidage échoendoscopique du plexus cœliaque - Il s'agit de l'injection d'alcool absolu et de substances anesthésiques (bupivacaïne 0,25 %) au niveau des fibres nerveuses, avec leur destruction et leur fibrose secondaire afin d'interrompre les voies de transmission de la douleur, l'injection étant mini-invasive, sous guidage échoendoscopique.

À retenir

- La cause la plus fréquente de pancréatite chronique est la consommation excessive d'alcool.
- Les symptômes qui peuvent survenir dans la pancréatite chronique sont: douleur; manifestations de malabsorption – stéatorrhée, créatorrhée; perte de poids, association du diabète.
- Le diagnostic de la pancréatite chronique repose sur l'imagerie, l'échographie étant la méthode de première intention utilisée, et l'échoendoscopie est la méthode de diagnostic la plus sensible.
- les principaux éléments d'imagerie diagnostiques dans la pancréatite chronique sont: des calcifications pancréatiques diffuses, une dilatation du canal de Wirsung plus de 3 mm, la présence de calculs de Wirsung.
- Les substituts d'enzymes pancréatiques peuvent soulager les symptômes et prévenir la malnutrition.

17. LA LITHIASE BILIAIRE

Définition

La lithiase biliaire est définie par la présence de calculs dans l'arbre biliaire. Les calculs biliaires se forment dans la vésicule biliaire ou tout autre segment des canaux biliaires. Selon la composition, il existe deux grands types de calculs biliaires: *les calculs cholestérolotiques* (résultant du métabolisme du cholestérol et des acides biliaires) et les *calculs pigmentaires* (résultant du métabolisme de la bilirubine). Dans la plupart des cas, les calculs vésiculaires restent asymptomatiques.

Épidémiologie

Les calculs biliaires sont une entité relativement fréquente, avec plus de 10 % de la population adulte des pays européens souffrant de cette maladie. Au Banat, une étude prospective a montré que 13 % des adultes de plus de 20 ans avaient des calculs biliaires. Les calculs de cholestérol prédominent (plus de 80 %) dans les pays où le niveau socio-économique est élevé et sont situés principalement dans la vésicule biliaire.

Étiopathogénie

Les principaux facteurs étiologiques impliqués dans la survenue de calculs biliaires cholestérolotiques sont: la prédisposition génétique, le sexe féminin (rapport femmes/hommes avec des calculs biliaires 2-3/1), l'obésité, l'âge, l'hyperlipoprotéinémie, le syndrome métabolique, le diabète sucré, la chirurgie bariatrique, etc.

La bile est une solution aqueuse qui contient 95 % d'eau et de petites quantités de substances organiques. Les calculs biliaires sont la conséquence d'événements métaboliques dont le résultat est la sécrétion d'une bile contenant soit un excès de cholestérol, soit de bilirubine, deux substances insolubles dans l'eau.

La pathogenèse *des calculs biliaires du cholestérol* consiste en une rupture de l'équilibre existant dans la bile entre le cholestérol, les acides biliaires et la lécithine, qui assure la solubilisation du cholestérol. Une augmentation de l'élimination du cholestérol (dans les hyperlipoprotéinémies, les pertes de poids brutales, le diabète, l'obésité) ou, au contraire, une diminution de l'élimination des acides biliaires, entraînera la rupture de l'équilibre qui assure la solubilisation du cholestérol, sa précipitation et la nucléation des cristaux de cholestérol. La stase biliaire (par exemple, pendant la grossesse) est un autre facteur qui favorise la formation de calculs.

Dans le cas de la *lithiase de bilirubinate calcique*, le mécanisme de formation est différent et consiste en une élimination accrue du bilirubinate, comme cela se produit dans l'hémolyse chronique, la cirrhose hépatique, les infections à Clonorsis (dans les pays asiatiques, où, classiquement, la lithiase au bilirubinate calcique prédomine).

Tableau clinique

Le plus souvent, les calculs biliaires sont asymptomatiques et sont détectés par hasard chez les patients sans symptômes biliaires ou qui se présentent pour des plaintes sans rapport avec cette pathologie. *La colique biliaire* est le symptôme cardinal qui se manifeste par une douleur aiguë, localisée dans l'épigastre ou l'hypochondre droit, parfois paroxystique, durant généralement plus de 15 à 30 minutes, déclenchée par un déjeuner riche en graisses ou en aliments cholécystocinétiques. La douleur peut irradier interscapulo-vertébrale, dans l'omoplate droit ou dans l'épigastre. Les patients atteints de coliques biliaires peuvent associer nausées, vomissements alimentaires ou bilieux, transpiration, sous-fébrilité ou fièvre.

Tableau biologique

Les tests biochimiques et hématologiques dans les calculs biliaires non compliqués sont souvent normaux, des modifications du profil lipidique peuvent être détectées.

Paraclinique

- *L'échographie abdominale* est *la méthode de choix* pour le diagnostic des calculs biliaires, la précision de la méthode dépassant 95 %. L'échographie révélera la présence d'une ou plusieurs images hyperéchogènes localisées dans la vésicule biliaire, mobiles avec un changement de position du patient et générant une ombre acoustique (Fig. 17.1).

Le diagnostic échographique peut être plus difficile lorsque les calculs sont très petits (moins de 2-3 mm), quand les calculs sont localisés infundibulaires ou lorsque la vésicule biliaire est remplie de calculs („signe de coquille”), étant facile à confondre avec l'air du tube digestif pour un examinateur moins expérimenté. L'examen complet de la vésicule biliaire consiste à mobiliser le patient de la position couchée vers le décubitus latéral gauche, une manœuvre qui permet de mettre en évidence des calculs jusqu'alors non visualisés (signe „roulant” ou signe „pierre roulante”).

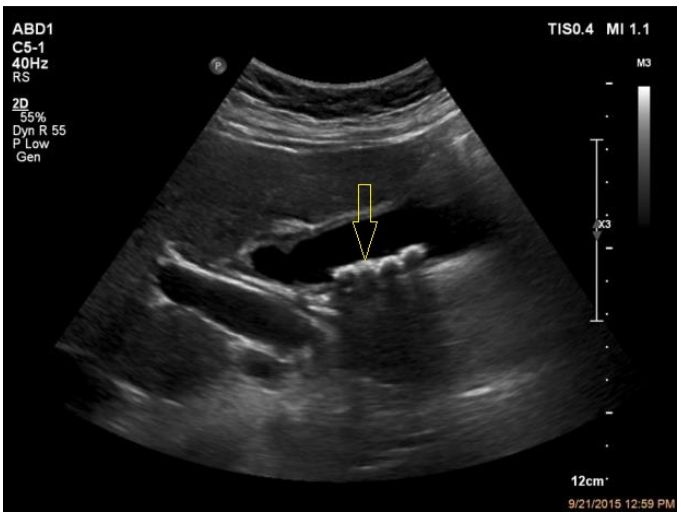


Fig. 17.1 Échographie abdominale – vésicule biliaire avec plusieurs images hypercogénes avec cône d'ombre postérieur.

- *L'échoendoscopie* peut être utilisée pour diagnostiquer les calculs biliaires dans les cas où le diagnostic est incertain par échographie habituele.

- *La tomodensitométrie abdominale* doit être fait quand on envisage un traitement non chirurgical (litholyse médicamenteuse), pour évaluer la présence de calcifications au niveau des calculs biliaires.

Diagnostic positif

La présence de coliques biliaires typiques fait suspecter le diagnostic de calculs biliaires, mais afin d'établir un diagnostic positif, une échographie abdominale est nécessaire, qui est la méthode de choix pour confirmer le diagnostic.

Un concept moderne sur les calculs biliaires est celui de diviser les calculs biliaires en:

- des *calculs biliaires symptomatiques* (qui génèrent des coliques biliaires). Les nausées ou des Vomissements (ainsi que des maux de tête ou des migraines), survenant en dehors d'une douleur colique, ne classent pas une lithiase biliaire comme symptomatique.

- *calculs biliaires asymptomatiques* (qui ne génèrent pas de coliques biliaires).

Diagnostic différentiel

Du point de vue clinique, la colique biliaire doit être différenciée de la douleur ulcéreuse, de la colique néphrétique, de la douleur due à une pancréatite chronique, à une dyspepsie de type dysmotilité, etc.

Le diagnostic échographique différentiel des calculs biliaires est réalisé avec des polypes de la vésicule biliaire, le néoplasme de la vésicule biliaire, la boue biliaire („sludge biliaire"). En ce sens, l'échographie standard peut être complétée par une échographie de contraste (CEUS) qui peut définitiver le diagnostic (par exemple, la tumeur capte le contraste, mais pas la boue biliaire) (Fig.17.2).

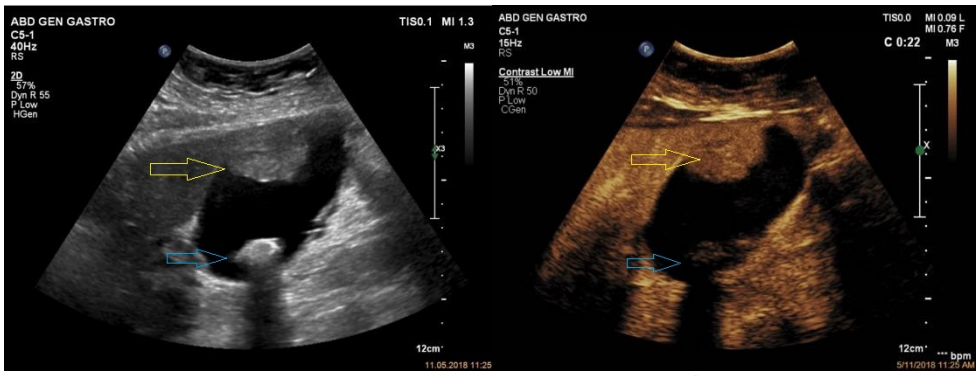


Fig. 17.2. Tumeur de la vésicule biliaire et calculs biliaires. Échographie standard (gauche) et CEUS (droit) pour l'examen de la formation hyperéchogène (flèche jaune) située au niveau de la paroi de la vésicule biliaire. La formation se rehausse apres l'injection du l'agent du contraste en phase artérielle, contrairement au calcul (flèche bleue), situé en possition declive, qui ne se rehausse pas.

Complications

Les complications les plus fréquentes des calculs biliaires sont:

1. *Colique biliaire* - forte douleur épigastrique, parfois avec irradiation postérieure et durant généralement plus de 30 minutes, souvent déclenchée par des aliments cholécystocinétiques. Le diagnostic est confirmé par échographie. Dans le cas d'une colique biliaire simple, le tableau biologique peut être normal. La colique biliaire peut disparaître spontanément ou avec l'administration d'antispasmodiques.

2. *L'hydrops vésiculaire* se produit quand un calcul est bloqué au niveau infundibulo-cystique, étant une urgence chirurgicale. Le diagnostic est posé par échographie, qui montre une vésicule biliaire hypertrophiée, le diamètre longitudinal de plus de 9 centimètres, la paroi vésiculaire est mince et régulière, un contenu anéchoïque et un calcul enclavé dans la zone infundibulaire. Le traitement est chirurgical.

3. *La cholécystite aiguë* se caractérise par une douleur épigastrique, dans l'hypochondre droit ou diffuse, de la fièvre, une leucocytose et un signe de Murphy positif (clinique et échographie), et, dans certains cas, une défense musculaire locale. Dans le contexte du tableau clinique et biologique typique, l'échographie établit le diagnostic dans plus de 90 % des cas. L'échographie détecte l'épaississement et le dédoublement de la paroi vésiculaire, une lame de liquide inflammatoire anéchogène autour de la vésicule biliaire, la présence de calculs intravésiculaires, un signe de Murphy positif à l'échographie (Fig. 17.3). La cholécystectomie laparoscopique est le traitement chirurgical de choix pour les patients atteints de cholécystite aiguë.

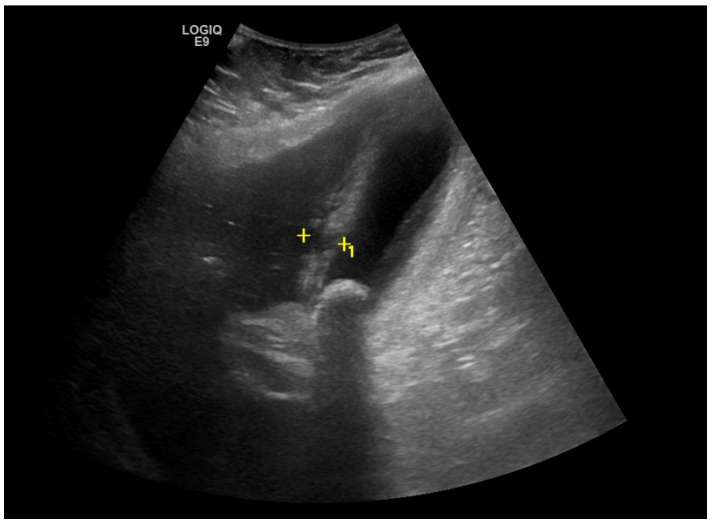


Fig. 17.3. Cholécystite aiguë. VB à paroi épaissie et doublée (marqueurs), présence d'un calcul infundibulaire

4. *Lithiase cholédocienne, angiocholite aiguë*. L'ictère mécanique causé par la lithiase cholédocienne se produit à la suite de la migration des calculs biliaires de la vésicule biliaire à travers le canal cystique dans le canal cholédoque. L'angiocholite aiguë (cholangite) est une infection aiguë et une inflammation des voies biliaires qui se produisent en présence d'une obstruction biliaire.

Les explorations d'imagerie (échographie transabdominale, échoendoscopie, cholangio-pancréatographie par résonance magnétique (cholangio-IRM), ont pour rôle de mettre en évidence la présence, la localisation et la cause de l'obstruction biliaire. L*'exploration d'imagerie de première ligne* chez un patient atteint de jaunisse est *l'échographie abdominale*, qui permettra de différencier la cholestase intrahépatique (absence de dilatation des voies biliaires) de la cholestase extrahépatique (présence de dilatation des voies biliaires). En cas d'ictère obstructif, des dilatations intra et/ou extrahépatiques des voies biliaires (cholédoque plus large que 6 mm) et une visualisation possible de l'obstacle (Fig. 17.4 -17.6) seront mises en évidence.

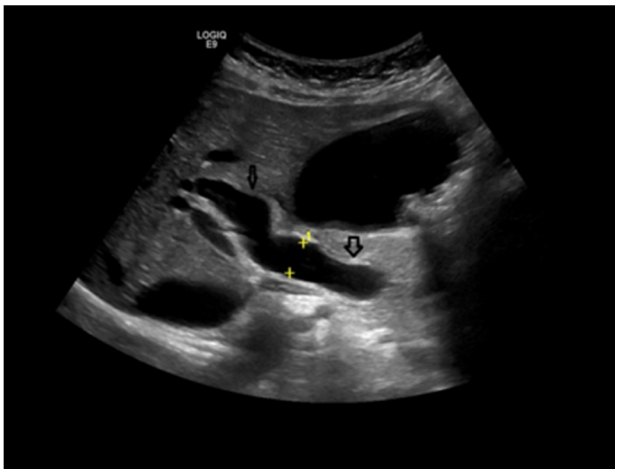


Fig. 17.4. Échographie standard – ictère obstructif. Choledoque large de 12 mm, vesicule biliaire à paroi mince, avec plusieurs petites images hyperéchogènes avec cône d'ombre acoustique

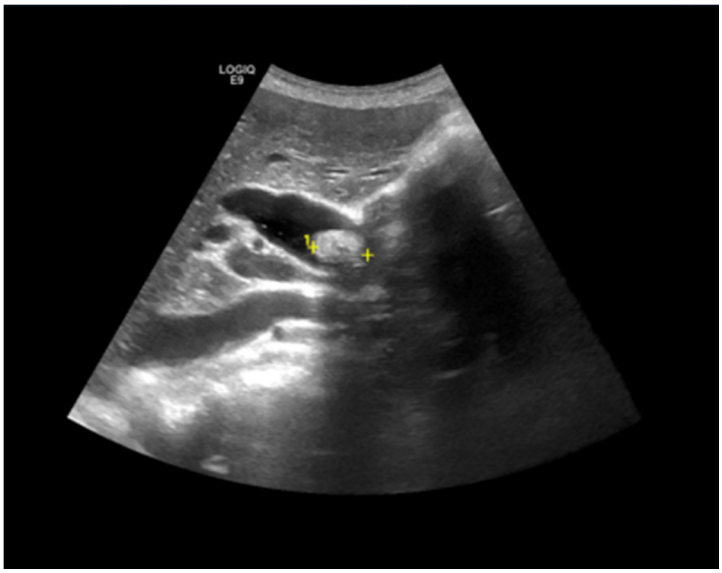


Fig. 17.5. Échographie standard – ictère obstructif. Calcul coledocienn large, environ 19 mm (marquers), choledque très dilaté en amont (dr).

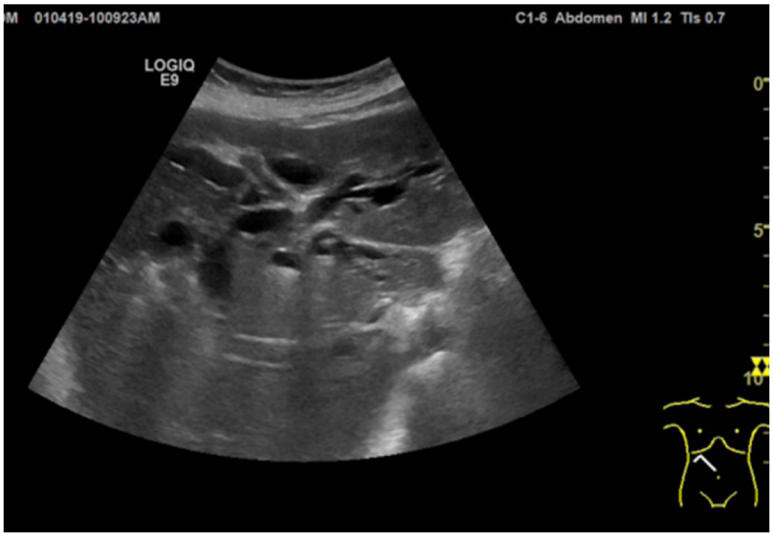


Fig. 17.6. Échographie standard – dilatation des voies biliaires intrahépatiques.

L'échoendoscopie a une sensibilité diagnostique plus élevée que l'échographie transabdominale (83-100 %) pour mettre en évidence la lithiase cholédocienne. *La cholangio-pancréatografie par résonance magnétique (cholangio-IRM)* est une autre méthode non invasive qui permet de visualiser les voies biliaires (Fig 17.7).

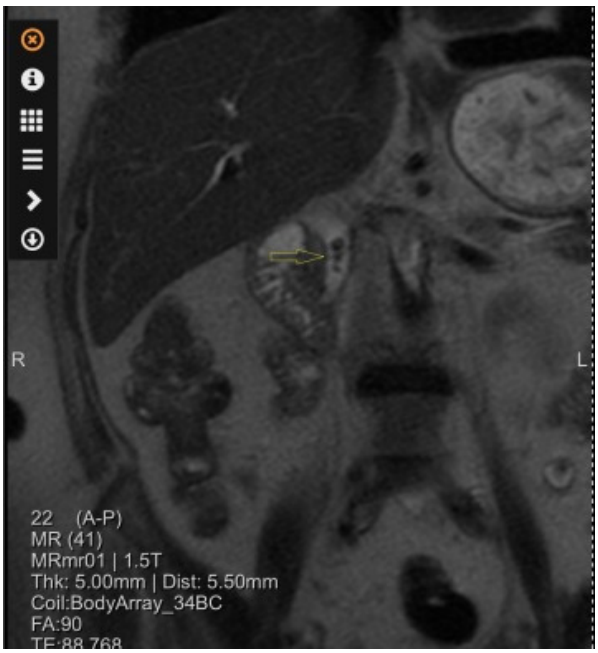


Fig. 17.7. IRM – lithiase cholédocienne multiple (flèche jaune).

En cas de lithiase cholédocienne compliquée d'angiocholite, le diagnostic positif est établi sur des données cliniques (triade de Charcot - douleur à l'hypochondre droit, fièvre avec frissons, jaunisse), biologiques (cholestase et syndrome inflammatoire) et d'imagerie (dilatations des voies biliaires intra et extrahépatiques, calculs cholédocienns).

Le traitement de choix de l'ictère obstructif dû à la lithiase cholédocienne est le drainage endoscopique (par cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique - CPRE) et consiste en une sphinctérotomie endoscopique suivie d'une extraction de calculs à l'aide d'un ballonnet ou d'une sonde Dormia. Chez des patients atteints d'angiocholite, un rééquilibrage hydroélectrolytique, des analgésiques, des antipyrétiques, une antibiothérapie empirique et un drainage endoscopique sont nécessaires (le moment du drainage biliaire dépend de la gravité de la cholangite, celle-ci étant évaluée par la classification de Tokyo).

5. *L'iléus biliaire* – est une complication rare qui survient après la perforation de la paroi de la vésicule biliaire par une gros calcul (>25 mm) avec son passage dans le tube digestif. Le calcul se trouve le plus souvent dans l'iléon distal (90 %). Le diagnostic est confirmé par échographie abdominale et TDM abdominale et pelvienne avec contraste.

6. Le *cancer de la vésicule biliaire* est une complication rare qui survient généralement chez les patients âgés atteints de calculs biliaires depuis longtemps (risque d'environ 0,3 % après 30 ans après l'apparition des calculs biliaires), souvent avec des calculs de grande taille > 3 cm. Le diagnostic est d'imagerie, soit par échographie standard suivie d'une CEUS, doit d'une TDM ou d'une IRM abdominale avec contraste. Souvent, au moment du diagnostic, le cancer est déjà avancé, avec une invasion locorégionale ou des métastases hépatiques.

Évolution et pronostic

La plupart des patients atteints de calculs biliaires (70 à 80 %) sont asymptomatiques, avec un risque annuel de 2 à 5 % de devenir symptomatiques au cours des 5 premières années de suivi, et un risque de <1 % par an de présenter des complications. Le risque de complications est plus élevé chez les patients présentant des calculs biliaires symptomatiques, soit au moins 2 à 3 % par an.

Le pronostic des calculs biliaires est bon, car les cas symptomatiques sont le plus souvent résolus chirurgicalement et les cas asymptomatiques sont surveillés.

Traitement

1. Régime alimentaire - une alimentation équilibrée, riche en nutriments, fruits et légumes, en évitant les aliments cholécystocinétiques (graisses, aliments frits, sucreries raffinés, etc.) est recommandée à la fois pour la prévention des calculs biliaires de cholestérol et pour la prévention des coliques.

2. Traitement chirurgical. À l'heure actuelle, il existe un consensus que *les calculs biliaires asymptomatiques* ne doivent pas être opérés (directive de l'OMGE - Organisation mondiale de gastroentérologie). Si l'on considère que seulement 1 à 2 % des cas asymptomatiques deviennent symptomatiques chaque année, l'attente semble la solution la plus logique et la plus économique. Si des symptômes apparaissent, une décision doit être prise sur le traitement. On doit considérer que une cholécystectomie, bien qu'il s'agisse d'une intervention chirurgicale relativement simple, est aussi parfois alourdie par l'apparition de complications.

La lithiase biliaire symptomatiques doit être traité. Le plus souvent, ce traitement est chirurgical (cholécystectomie) et moins souvent par des techniques non chirurgicales. Avec l'introduction de la cholécystectomie laparoscopique, l'acceptabilité de l'intervention par le patient a augmenté. Il garantit une intervention sûre, une hospitalisation courte et des séquelles postopératoires minimales. Cette technique est principalement utilisée pour traiter les calculs biliaires non compliqués, mais aussi la cholécystite aiguë ou le hydrops vésiculaire. Dans la cholécystite lithiasique scléro-atrophique ou dans la suspicion de lithiase cholédocienne, la cholécystectomie classique, ouverte est le plus souvent préférée. En cas de suspicion de lithiase cholédocienne, l'exploration du cholédoque par échoendoscopie (ou par cholangiographie IRM) est obligatoire, la découverte de calculs permettant leur extraction par CPRE.

3. Les techniques non chirurgicales pour le traitement des calculs biliaires sont la litholyse médicamenteuse et la lithotripsie extracorporelle (moins utilisée ces derniers temps).

- *La litholyse médicamenteuse* s'adresse aux calculs de cholestérol, de préférence petits, qui remplissent moins de la moitié du volume vésiculaire, avec une vésicule biliaire à zone infundibulo-cistique perméable. Le traitement consiste en l'administration d'acide ursodésoxycholique (10 mg/kg corps/jour) préparation Ursofalk ou sa combinaison avec de l'acide chénodésoxycholique (10-15 mg/kg corps/jour), préparation Litofalk, pendant 6 à 24 mois, jusqu'à dissolution complète des calculs. Les chances de succès sont de 50 % et il y a un risque de récidive d'environ 10 %/an dans les 5 premières années. Les résultats sont surveillés par échographie. La méthode de dissolution médicinale des calculs est devenue de moins en moins utilisée ces dernières années.

- *La lithotripsie extracorporelle (ESWL)* consiste à bombarder les calculs de cholestérol avec des ondes de choc (shock wave lithotripsy). Il est destiné aux calculs uniques, petits, de préférence inférieures à 15 mm. Les fragments résultant de la lithotripsie seront ensuite dissous par l'administration d'acides biliaires (en particulier l'acide ursodésoxycholique), jusqu'à ce que tous les fragments aient complètement disparu. Les deux techniques non chirurgicales (litholyse médicamenteuse et l'ESWL) sont relativement coûteuses et sont de plus en plus rarement utilisées.

À retenir

- La lithiase biliaire est une affection fréquente dans la population générale, affectant plus de 10 % de la population adulte, chez les personnes âgées, la prévalence est encore plus élevée, atteignant 30-40 %.
- Dans la plupart des cas, les calculs biliaires restent asymptomatiques et ne nécessitent pas d'intervention thérapeutique spécifique.
- Les maux de tête, l'inconfort dans l'hypochondre droit ne sont pas considérés comme des symptômes liés aux calculs biliaires.

- Les calculs biliaires symptomatiques impliquent la présence de coliques biliaires, définies comme une douleur intense dans l'épigastre ou l'hypochondre droit, d'une durée de 30 minutes à 1 à 2 heures, qui survient suite à la consommation d'aliments cholécystocinétiques.

- L'échographie transabdominale est considérée comme la méthode d'imagerie de première intention pour le diagnostic des calculs biliaires, compliqués ou non compliqués, avec une excellente performance diagnostique de 90-95 %.

- Les complications de la lithiase biliaire comprennent le hydrops vésiculaire, la cholécystite aiguë, l'ictère obstructif causé par une lithiase cholédocienne avec ou sans angiocholite.

- Le cancer de la vésicule biliaire est une complication rare qui survient chez les personnes âgées ayant de longs antécédents de calculs biliaires.

- Les calculs biliaires symptomatiques (antécédents de coliques ou de complications) ont une indication chirurgicale.

18. LES HÉPATITES CHRONIQUES VIRALES

L'hépatites chroniques virales sont un problème de santé publique, à la fois en raison de la forte prévalence des virus de l'hépatite et en raison du potentiel d'évolution vers une fibrose sévère et une cirrhose du foie et ses complications. Compte tenu du fait que tous les virus à tropisme hépatique n'ont pas une évolution chronique, nous n'aborderons dans ce chapitre que les maladies chroniques du foie induites par les virus des hépatites B, C et Delta. Les virus de l'hépatite A et E, même s'ils peuvent induire une hépatite aiguë, ne deviennent chroniques que dans des conditions particulières, chez les patients présentant des déficiences immunologiques.

Pour commencer, nous aborderons les éléments communs aux maladies virales chroniques du foie. Par **définition,** les maladies chroniques du foie sont des maladies nécro-inflammatoires et fibrotiques du foie d'une durée supérieure à 6 mois. Fondamentalement, cela se traduit par la présence de marqueurs d'infection virale et une cytolyse d'une durée de plus de 6 mois.

Le tableau morphopathologique présente des éléments communs à toutes les maladies hépatiques chroniques, ainsi que des éléments caractéristiques de chaque type de hépatite. Les éléments communs sont l'inflammation, la nécrose hépatocytaire et la fibrose, qui doivent être quantifiées. La sévérité de la fibrose est ce qui donne le pronostic de la maladie. Des scores semi-quantitatifs sont utilisés pour quantifier la gravité des lésions histopathologiques hépatiques, dont le plus simple est le score METAVIR, qui comporte deux composantes: l'activité nécro-inflammatoire A (A0 – sans nécroinflammation, A1 – nécro-inflammation minimale, A2 – nécro-inflammation modérée, A3 – activité nécro-inflammatoire sévère) et la fibrose (F0 – sans fibrose, F1 – fibrose périsinusoïdale légère, F2 – fibrose périportale modérée, F3 – fibrose sévère, en ponts, F4 – cirrhose du foie, avec pseudonodulation du parenchyme hépatique) (Fig. 18.1).

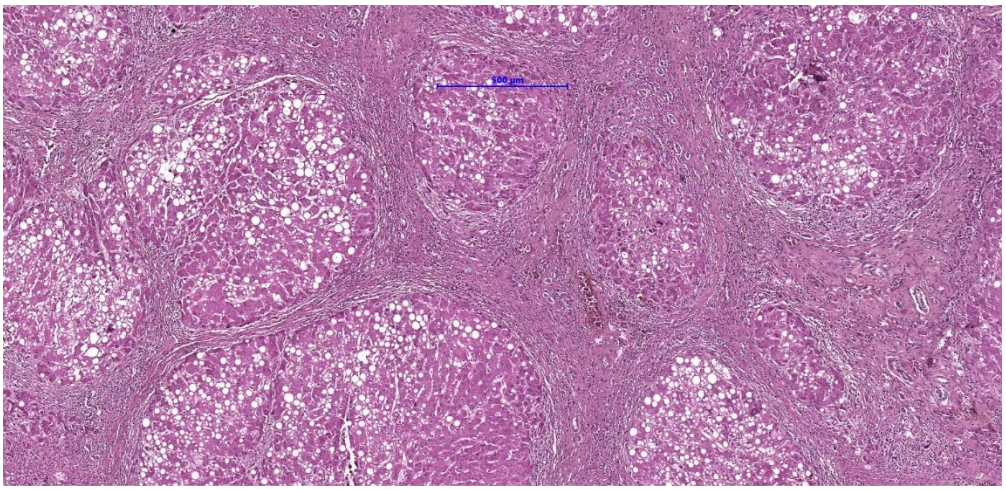


Fig. 18.1. Aspect histopathologique de la cirrhose du foie. Il convient de noter les bandes de fibrose qui determinent la pseudonodulation du parenchyme hépatique (avec la permission du prof. Sorina Tăban).

Le diagnostic est posé à partir du tableau clinique, généralement médiocre, en continuant avec le tableau biologique - documentation du syndrome cytolytique et de l'infection virale datant de plus de 6 mois, ainsi que l'évaluation de la fonction hépatique par la détermination des facteurs de coagulation, de l'albumine, de la bilirubine.

Le diagnostic a pour élément obligatoire ***la détermination de la gravité des lésions hépatiques,*** soit par biopsie hépatique (moins souvent utilisée à l'heure actuelle), soit par des méthodes non invasives (biologiques et élastographiques).

- L'examen histologique est effectué sur un fragment de foie obtenu par ***biopsie hépatique*** (PBH). La PBH est une procédure peu invasive, elle peut être réalisée transpariétal ou transjugulaire (approche privilégiée chez les patients à haut risque d'hémorragie). Le risque de complications (hématome intrahépatique, hémorragie intrapéritonéale, hémobilie, complications biliaires, pneumothorax), bien qu'il existe, est faible (1 à 3 %).

La PBH transpariétale se fait par guidage échographique (l'aiguille de ponction est suivie tout le temps de l'intervention par échographie) ou écho-assistée (on choisit le site de ponction par échographie, puis la PBH est réalisé par la technique de la „main libre"). Des aiguilles automatiques, de type Tru-cut, ou des aiguilles d'aspiration, de type Menghini, peuvent être utilisées. La PBH se fait sous anesthésie locale et avec une sédation minimale, en administrant du Midazolam. Le fragment obtenu est coloré à l'hématoxyline-éosine ou à des colorations spécifiques pour mettre en évidence la fibrose, et interprété selon des scores spécifiques, le plus utilisé étant le score METAVIR.

- Les tests biologiques sont soit des tests simples (tels que le score APRI ou le score FIB4), avec une valeur prédictive de plus de 90 % pour exclure la fibrose/cirrhose sévère, soit des tests brevetés et plus coûteux, tels que FibroTest-ActiTest ou FibroMax (Fig.18.2), ce dernier évaluant non seulement l'activité et la fibrose, mais aussi la charge graisseuse (S - Stéatose), ainsi que les lésions hépatiques induites par celle-ci (N) ou par l'abus d'alcool (H). Les tests brevetés prennent en compte une série de données démographiques et de tests biologiques, inclus dans une formule brevetée, aboutissant à un score pronostique.

Demographics	
Sex	Male
Birthdate	16/09/1955

Analysis		
Sample Date	25/10/2008	
Main Clinical background	Unkown	
Alpha2 Macroglobulin (g/l)	3.83	
Haptoglobin (g/l)	0.30	
Apolipoprotein A1 (g/l)	1.43	
Bilirubin (microMol/l)	14.53	
Gamma GT (IU/l)	81	
ALT (IU/l)	65	
AST (IU/l)	34	
Fasting glucose (mmol/l)	4.88	
Triglycerides (mmol/l)	1.79	
Total cholesterol (mmol/l)	4.27	
Weight (kg)	94.00	
Height (meters)	1.80	

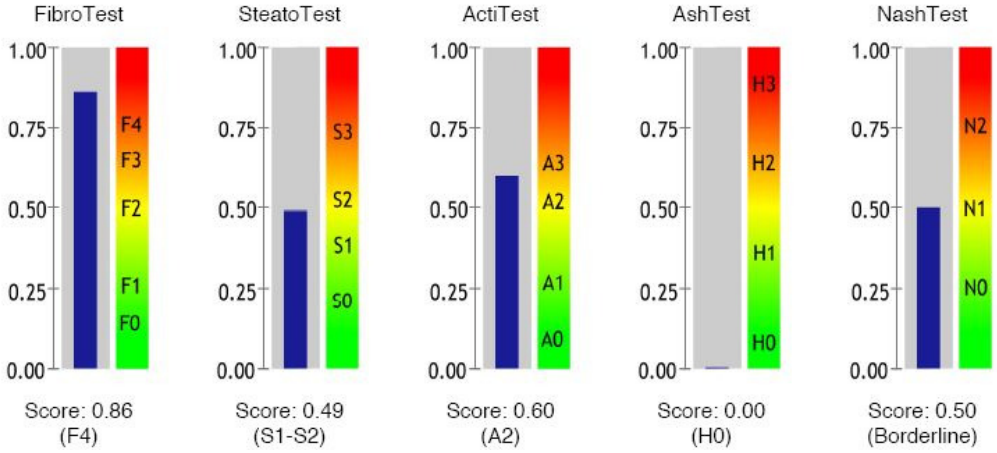


Fig. 18.2. Exemple de test FibroMax. Dans le tableau du haut, les paramètres pris en compte, dans le tableau du bas, le résultat

- Les méthodes élastographiques d'évaluation de la fibrose hépatique se sont beaucoup développées ces dernières années. Ils utilisent la stimulation du tissu hépatique avec une impulsion mécanique ou avec une impulsion ultrasonore d'une certaine fréquence. Suite à la stimulation, le tissu hépatique est déformé, cette déformation peut être mesurée par échographie, évaluant ainsi la rigidité hépatique. Plus la fibrose est grave, plus la rigidité hépatique est importante. Bien que la méthode puisse rencontrer quelques difficultés à différencier les stades proches de la fibrose, elle fonctionne bien pour le diagnostic de fibrose sévère (F=3) et de cirrhose (F4).

La première technique élastographique introduite a été l'*élastographie impulsionelle* (réalisée avec un appareil appelé FibroScan) (Fig. 18.3). La méthode est indolore, prend moins de 5 minutes et est reproductible. Les valeurs inférieures à 5 kPa sont considérées comme normales, celle supérieures à 10 kPa indicatives pour la fibrose sévère et celle supérieures à 13-15 kPa pour la cirrhose du foie. Le FibroScan ne peut pas être utilisé en cas d'ascite.

Fig. 18.3. Le FibroScan, utilisé pour l'élastographie impulsionnelle, une technique non invasive qui mesure la rigidité hépatique.

Par la suite, d'autres techniques élastographiques basées sur les ultrasons sont apparues, qui peuvent être *de type „point" utilisant la technique ARFI - pSWE (*VTQ de Siemens (Fig.18.4) ou ElastPQ de Philips), ou *de type 2D SWE - en temps réel* (SuperSonic Imagine - Aixplorer (Fig.18.5) ou 2D SWE-General Electric). Les méthodes 2D-SWE ont l'avantage d'évaluer la rigidité hépatique en temps réel, le résultat étant tous deux: codés par couleur, et numériquement. Les valeurs seuils de fibrose sont similaires (mais pas identiques) à celles du FibroScan. Les valeurs inférieures à 5 kPa sont considérées comme normales, supérieures à 9 kPa suggestives pour la fibrose sévère et supérieures à 13-14 kPa pour la cirrhose du foie. 2D-SWE et pSWE peuvent également être utilisés en cas d'ascite.

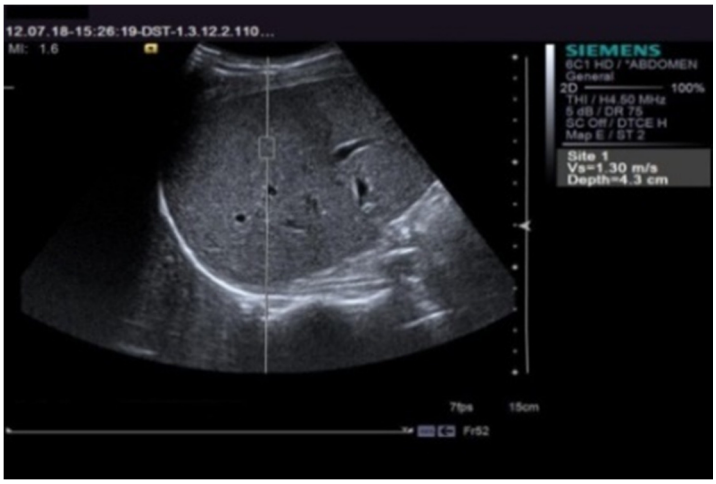


Fig. 18.4. pSWE hépatique (VTQ Siemens). La rigidité hépatique est mesurée à un point.

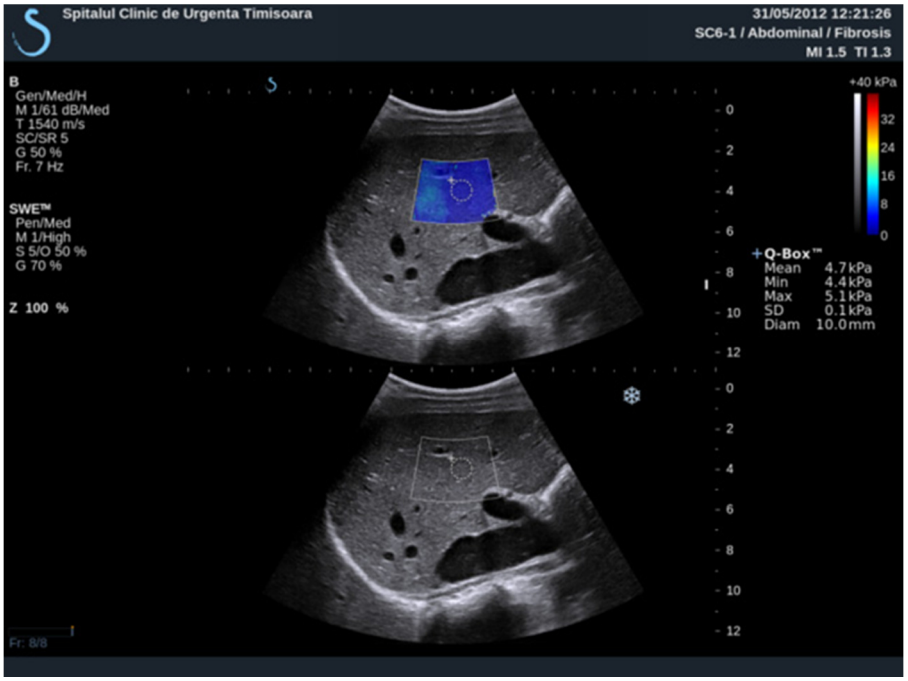


Fig. 18.5. L'élastographie 2D-SWE (Shear Wave Elastography), qui fournit une évaluation en temps réel de la rigidité hépatique, en plus de la valeur numérique, un élastogramme couleur est également obtenu**.**

Le diagnostic différentiel implique la confirmation ou l'exclusion d'autres causes de maladie hépatique chronique et est effectué en déterminant les marqueurs pathognomoniques d'autres maladies du foie, discutés dans les chapitres respectifs.

Le traitement vise à supprimer la réplication virale et sera détaillé dans chaque sous-chapitre. En supprimant la réplication virale, la progression de la maladie vers la cirrhose du foie et ses complications est stoppée.

L'HÉPATITE CHRONIQUE AU VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB)

Définition et historique

L'hépatite chronique induite par le virus de l'hépatite B (VHB) se définit par la présence d'une inflammation hépatique persistante qui dure au moins 6 mois à compter de l'exposition au VHB ou de l'établissement du diagnostic initial. Le virus de l'hépatite B, de nature hépatotrope, est responsable d'un large éventail de manifestations cliniques – des formes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, à l'évolution progressive, caractérisée par une fibrose, une cirrhose, une insuffisance hépatique et le développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). Le marqueur sérologique essentiel dans le diagnostic est l'antigène de surface du VHB (AgHBs).

Historiquement, le VHB a été identifié pour la première fois en 1965 par Blumberg dans le sérum des Aborigènes australiens (appelé „antigène Australia"), et cette découverte a été reconnue par le prix Nobel de médecine en 1976, qu'il a reçu en collaboration avec Alter.

Épidémiologie

L'infection par le VHB est un problème mondial majeur. Selon l'OMS (2019), il y a environ 296 millions de personnes atteintes d'une infection chronique au HBV (AgHBs positive), 1,5 million de nouveaux cas et 820 000 décès par an, et environ 2 milliards de personnes ont été exposées (montrant des anticorps anti-HBc). En l'absence d'intervention, les décès dus aux maladies chroniques du foie dues au VHB pourraient atteindre 1,14 million d'ici 2035.

La prévalence mondiale de l'infection chronique est estimée à 3,5 %, avec des variations régionales: faible prévalence <**2 %** en Europe occidentale, aux États-Unis, en Australie et en Nouvelle-Zélande; prévalence moyenne **de 2 à 7 %** en Europe de l'Est, dans la région méditerranéenne, au Moyen-Orient, en Asie centrale, en Inde, à Singapour, au Japon, en Amérique centrale et du Sud; et prévalence élevée **≥8 %** en Chine, à Hong Kong et en Afrique subsaharienne.

Au cours des deux dernières décennies, les pays hyperendémiques (par exemple Taïwan, la Chine, Hong Kong) ont enregistré des baisses significatives de la prévalence du VHB grâce à la vaccination universelle, à l'amélioration des conditions socio-économiques et à l'accès au traitement antiviral. Dans certains pays hypoendémiques d'Europe, la prévalence a augmenté en raison de la migration en provenance de zones à prévalence plus élevée, et, aux États-Unis, l'épidémie de consommation de drogues par voie intraveineuse et les faibles taux de vaccination ont contribué à l'augmentation du nombre de cas.

En Roumanie, des études ont montré une séroprévalence de l'AgHBs de 4,4 % chez les adultes et une exposition de 27 % (estimée par la présence d'anticorps anti-HBc), mais des données récentes indiquent une diminution de l'infection chronique à environ 1,5 %, en raison de la vaccination universelle à la naissance instituée en 1996 et des mesures de prévention.

Physiopathologie

Le VHB est un virus hépatotrope à ADN, de la famille des hépadnavirides, dont le principal réservoir est l'homme. La particule virale complète (virion de Dane) est composée de:

- Génome viral - un ADN circulaire partiellement double brin, comprenant environ 3200 paires de bases, qui se réplique à l'aide d'une ADN polymérase. Le génome est organisé en quatre régions codant sept protéines: les protéines de surface (S, preS1 et preS2), les protéines de capside (précore/core – AgHBc et AgHBe), les protéines X (avec un rôle transcriptionnel) et l'ADN polymérase.

- Nucléocapside - formée par l'antigène central du VHB (AgHBc), qui recouvre le génome;

- Enveloppe virale: constituée de l'antigène de surface (AgHBs) produit en excès et présent dans le sang sous forme de particules sphériques ou tubulaires non infectieuses.

La réplication du virus se produit exclusivement dans les hépatocytes: le virus pénètre dans la cellule par le récepteur NTCP, la nucléocapside libère le génome viral qui est transporté vers le noyau, où se forme l'ADN covalent fermé circulaire (ADNcc). Il agit comme un modèle pour la transcription de l'ARNm et constitue le réservoir permanent de l'infection. L'intégration de l'ADN viral dans le génome de l'hôte peut contribuer au développement du CHC.

Variabilité génétique. Le VHB est classé en au moins 10 génotypes (A-J), qui présentent une variabilité de plus de 8 % dans la séquence nucléotidique et des distributions géographiques distinctes. Le génotype A est commun en Europe du Nord, en Amérique du Nord, en Inde et en Afrique, B et C prédominent en Asie de l'Est, D dans les régions méditerranéennes, en Europe de l'Est, au Moyen-Orient, en Inde et en Afrique, E en Afrique de l'Ouest et F et H en Amérique du Sud. Les génotypes C et D sont associés à des formes graves et rapides de progression de la fibrose, tandis que A et B répondent mieux au traitement par le pegInterféron.

Immunopathogenèse. Le VHB n'est pas directement cytopathique. Les lésions hépatiques résultent de la réponse immunitaire de l'hôte. Les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent et détruisent les hépatocytes infectées (en présentant l'AgHBc) et les cytokines (p. ex. Le TNF-α et l'IFN-γ) contribuent à l'inflammation du foie et à la clairance virale. Dans l'infection aiguë, une réponse immunitaire robuste conduit à l'élimination du virus, tandis que dans l'infection chronique, le phénomène d'épuisement immunologique permet au virus de persister. Les lymphocytes B produisent des anticorps anti-HBs, qui sont importants dans la guérison immunitaire.

Modes de transmission *(tableau 18.I)*

Le VHB est présent dans le sang, le liquide séminal, les sécrétions cervico-vaginales, la salive et d'autres fluides corporels. Il se transmet par contact avec des fluides infectés. Il est très contagieux, encore plus que le HIV (Human Immunodefficiency Virus), l'infection par le VHB étant considérée comme une maladie sexuellement transmissible.

Le VHB survit dans l'environnement jusqu'à 7 jours et est plus infectieux que le HIV; Il n'est pas transmis par voie fécale-orale et, bien qu'il soit présent dans le lait maternel, il n'y pas des preuves an regardant la transmission par l'allaitement.

Tableau 18.I. Voies de transmission du VHB

Chemins principaux		**Détails**
Vertical (périnatal)		De la mère au nouveau-né, avec un risque significatif si la virémie maternelle est de >200 000 UI/mL.
Horizontal		
	Sang	Par le biais de transfusions, de produits sanguins contaminés, d'hémodialyse ou de greffes.
	Percutanée/ permuqueuse	Par l'utilisation d'aiguilles ou d'instruments contaminés, l'administration intraveineuse de médicaments, les accidents avec des instruments médicaux, l'acupuncture, les tatouages, le perçage corporel, etc.
	Sexuel	Par des rapports sexuels non protégés.
	Intrafamilial	Dans les communautés hyperendémiques, par contact étroit et par l'utilisation en commun d'objets personnels (p. ex. lames de rasoir, brosses à dents) qui peuvent produire de petites lésions cutanées ou muqueuses.

Histoire naturelle de l'infection par le VHB *(tableau 18.II).* Après le moment infectieux, après une période d'incubation de plusieurs semaines, une hépatite aiguë survient (avec AgHBs positif, cytolyse de l'ordre de centaines et virémie élevée). L'hépatite aiguë peut évoluer vers *la guérison* (dans plus de 80 % des cas si l'infection survient chez un adulte immunocompétent), avec la disparition de l'AgHBs et l'apparition d'anticorps anti-HBs, avec une cytolyse normale et une virémie indétectable (Fig. 18.6).

Si l'immunité n'est pas suffisante pour éradiquer l'infection, celle-ci devient chronique. *L'hépatite chronique* à virus B est définie comme la persistance de l'AgHBs pendant 6 mois avec réplication virale (virémie) supérieure à 2000 UI/ml, un syndrome cytolytique modéré et des lésions inflammatoires et fibrotiques dans le foie. Nécessite un traitement antiviral. *L'infection chronique* est définie comme une persistance de l'AgHBs pendant plus de 6 mois, dans des conditions où le virus a une faible réplication ou ne se réplique pas (virémie inférieure à 2000 UI/ml ou indétectable), une cytolyse persistante normale et AgHBe négatif. Ne nécessite pas un traitement antiviral.

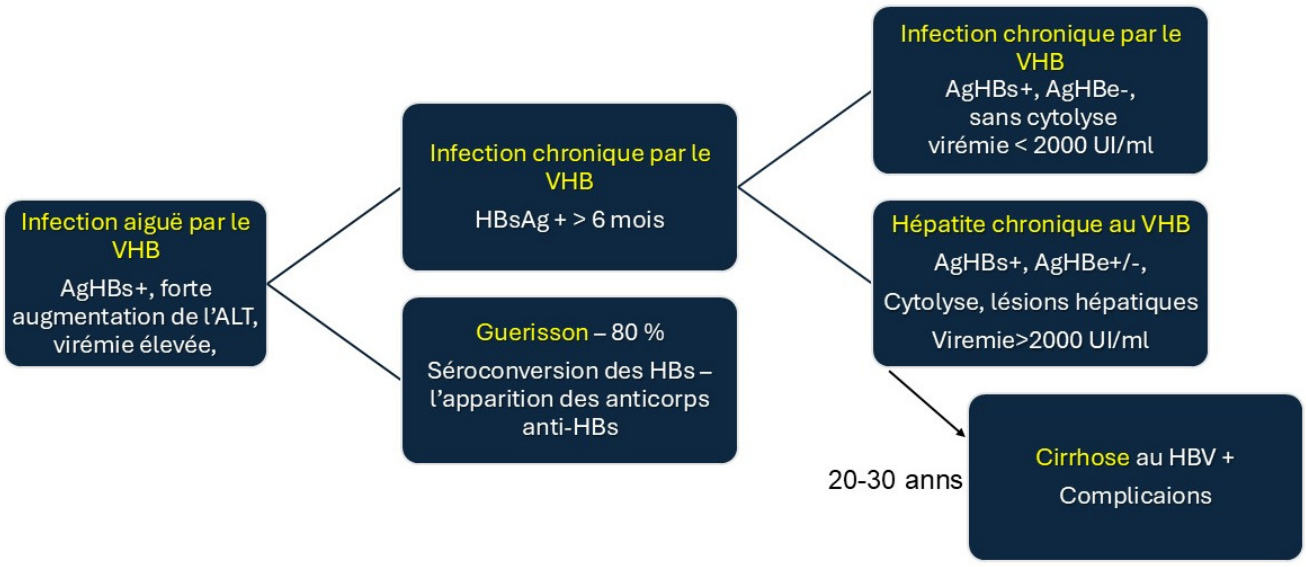


Fig. 18.6. L'évolution naturelle de l'infection par le VHB

Le risque de développer une infection chronique diminue avec l'âge au moment de l'infection, étant supérieur à 90 % chez les nouveau-nés infectés au cours de la première année de vie, 20 à 50 % chez les enfants de moins de 4 à 5 ans et 1 à 5 % chez les adultes immunocompétents, un risque qui dépasse 50 % chez les adultes immunodéprimés.

Sans traitement, environ 40% des patients atteints d'hépatite chronique au HVB développeront une cirrhose du foie, une insuffisance hépatique et un carcinome hépato-cellulaire. Les co-infections virales sont fréquentes: le virus de l'hépatite D n'infecte que les patients AgHBs positifs (≈5 %), et la co-infection par le VHC et le HIV se produit chez 1 à 15 % et 1 à 2 % des cas positifs pour l'AgHBs, respectivement.

Tableau 18.II. Histoire naturelle de l'infection par le VHB

Marqueurs/ Phase	Infection chronique par HVB à l'AgHBe positive	Hépatite chronique par HVB à l'AgHBe positive	Infection chronique par HVB à AgHBe négatif	Hépatite chronique par HVB AgHBe négative	Infection chronique par HVB à l'AgHBs négative
AgHBs	Titre élevé	Titre élevé/ intermédiaire	Titre réduit	Titre intermédiaire	AgHBs négatif, présence d'anti-HBc avec/sans anti-HBs
AgHBe	Positif	Positif	Négatif, Anticorps anti-HBe positifs	Négatif, Anticorps anti-HBe positifs	Négatif
ADN du VHB	Réplication élevée (>10^7 UI/ml)	Réplication élevée (10^4 - 10^7 UI/ml)	Réplication basse <2000 UI/ml	Réplication modérée/ élevée, persistante	Absent
ALT	Persistant normal (<40 UI/L)	Augmenté	Normal	Augmenté	Normal
Maladie/ lésions hépatiques	Absent/ Minimal	Nécro-inflammation modérée ou sévère, fibrose accélérée	Nécro-inflammation absente/ fibrose minime, absente/légère	Nécro-inflammation et fibrose modérée/ severe	Lésions hépatiques présentes à différents stades, mais inactives
Risque d'évolution vers la cirrhose du foie ou le CHC*	Réduit, mais présent	Modéré/ Accéléré	Réduit	Élevée	Perte d'AgHBs au stade pré-cirrhotique est associée à un risque minimal de progression vers la cirrhose et le CHC
Traitement	Non indiqué	Indiqué	Non indiqué	Indiqué	Non indiqué
Caractéristiques épidémiologiques	Fréquemment trouvé chez les jeunes, corrélé à une infection périnatale, une contagiosité accrue	La plupart des patients obtiennent une séroconversion AgHBe et une suppression de l'ADN du VHB	Disparition/ La séroconversion AgHBs est observée chez 1 à 3 % des patients chaque année	La plupart des patients ont une infection mutante par le VHB	L'immunosuppression peut provoquer la réactivation de la maladie
L'ancienne nomenclature	Phase d'immunotolérance	Phase de clairance immunitaire ou hépatite chronique à l'AgHBe positive	Phase de porteur inactif	Phase de réactivation ou hépatite chronique AgHBe négative	Infection occulte par le VHB

Pathologie

L'examen histopathologique est la méthode standard d'évaluation de la nécroinflammation et de la fibrose. La biopsie du foie est également importante pour le diagnostic différentiel par rapport à d'autres maladies du foie. Dans les cas où les signes cliniques, biologiques ou d'imagerie sont clairs, la biopsie n'est pas obligatoire.

Des scores semi-quantitatifs sont utilisés pour évaluer le stade de l'inflammation et de la fibrose hépatique, dont le plus simple est le score METAVIR. En cas d'hépatite B chronique, on peut d'observer des zones d'hépatite d'interface (infiltrations lympho-plasmocytaires dans la zone porte et périportale) ainsi que nécrose ou apoptose des hépatocytes. Les formes sévères de la maladie présentent une nécrose en ponts, ce qui indique une progression vers la cirrhose.

L'examen histopathologique peut mettre en évidence des caractéristiques évocatrices du diagnostic d'étiologie virale B, telles que *des hépatocytes avec cytoplasme* «en verre dépoli». Ces cellules présentent un cytoplasme granuleux et éosinophile lorsqu'elles sont colorées à l'hématoxyline-éosine, en raison de la teneur accrue en AgHBs. Les colorations immunohistochimiques mettent en évidence la présence d'AgHBs dans le cytoplasme ou la membrane des hépatocytes infectés, et l'AgHBc peut être détecté dans le noyau chez les patients présentant une réplication active du VHB.

Tableau clinique

Les manifestations cliniques de l'hépatite chronique du VHB vont des *formes* asymptomatiques ou pauci-symptomatiques (avec des symptômes non spécifiques tels que l'asthénie et une douleur persistante dans l'hypochondrie droite) aux *complications* de la cirrhose (p. ex. ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie). Dans les phases à forte réplication virale, la symptomatologie peut imiter l'hépatite aiguë, avec fatigue, état subfébrile, anorexie, nausées, vomissements et jaunisse.

L'examen physique peut être normal ou mettre en évidence des signes d'une maladie hépatique avancée, comme la jaunisse, l'érythème palmaire, les angiomes stellaires, l'hépatosplénomégalie, l'ascite et l'encéphalopathie.

Environ 20 % des patients présentent des manifestations *extrahépatiques* (p. ex. arthralgie, cryoglobulinémie mixte, vascularite, glomérulonéphrite, acrodermatite, polyartérite noueuse), médiée par des complexes immuns circulants.

Diagnostic et évaluation initiale

1. L'anamnèse et l'examen clinique - ont pour rôle d'identifier les facteurs de risque, les antécédents familiaux d'infection par le virus B, la présence de cirrhose ou de CHC, les affections associées et les signes cliniques (tels que la splénomégalie, la jaunisse et les angiomes stellaires) qui indiquent la gravité de la maladie et son évolution vers la cirrhose.

2. Évaluation de l'activité de la maladie - vise à identifier les patients qui nécessitent un traitement antiviral. Le changement biochimique le plus important est l'augmentation des transaminases – généralement des valeurs de 2 à 5 fois supérieures à la limite supérieure de

la normale (avec un profil ALT > AST caractéristique). Dans les phases de réplication intense, ces valeurs peuvent être multipliées par 10 à 50 la valeur normale, mais les fluctuations entre les mesures répétés sont fréquents.

3. Évaluation de la gravité de la maladie **-** vise à identifier les patients présentant des lésions hépatiques avancées ou une cirrhose et à initier le dépistage du CHC. Ainsi, les changements biochimiques – valeurs anormales de bilirubine, d'albumine, de GGT, de phosphatase alcaline, de temps de prothrombine/INR et de numération plaquettaire – peuvent signaler une progression vers la cirrhose, et l'augmentation de l'alpha-fœtoprotéine suggère peut-être l'apparition d'un CHC.

Tous les patients doivent être évalués par échographie abdominale, complétée par des tests non invasifs pour l'évaluation de la fibrose hépatique ou, dans des situations non concluantes, par une biopsie hépatique.

4. Les marqueurs sérologiques et virologiques de l'infection chronique par le VHB, ainsi que leur signification, sont présentés dans le tableau 18.III.

Tableau 18.III. Marqueurs sérologiques de l'infection par le VHB et leur signification.

Marqueur sérologique	**Signification**
AgHBs	Cela signifie une infection par le VHB. La persistance pendant plus de 6 mois signifie une infection chronique
AgHBe	Antigène de réplication, généralement associé à des virémies élevées, dans l'infection à virus sauvage
Ac anti HBc	Marqueur de contact avec HBV Ac IgM anti-HBc – associée à une infection aiguë par le VHB Ac IgG anti-HBc – associées à l'infection chronique par le VHB, restent présentes même après la guérison de l'infection par le VHB en combinaison avec des Ac anti-HBs. Ne confère pas d'immunité.
Ac anti HBs	Leur apparition signifie la guérison de l'infection par le VHB (en association avec la disparition de l'AgHBs) Ils apparaissent également après la vaccination contre le VHB
Ac anti HBe	Se produisent après la séroconversion d'une infection à virus sauvage, signifient une infection à virus mutant
Virémie déterminée par la technique PCR	PCR-ADN-HBV ≥ 2000 UI/ml - élément déterminant de l'hépatite chronique par le VHB, signifie la nécessité d'un traitement antiviral L'ADN-HBV ≤ 2000 UI/ml – associée à une infection chronique AgHBe négative – ne nécessite pas de traitement antiviral.

Diagnostic positif et différentiel

Le diagnostic positif est établi par la détection de l'AgHBs pendant plus de 6 mois en présence d'anticorps anti-HBc. Les déterminations quantitatives de l'AgHBs et de l'ADN du VHB sont essentielles pour établir le pronostic, définir la phase de l'infection, la décision thérapeutique et le suivi du traitement.

Le diagnostic différentiel par rapport aux autres causes d'hépatite chronique ou de cirrhose – qu'elles soient virales, métaboliques, génétiques, auto-immunes ou alcooliques – repose sur l'anamnèse et l'identification de facteurs de risque (par exemple, troubles métaboliques ou consommation d'alcool), de marqueurs sérologiques/virologiques, de la présence d'auto-anticorps et d'une évaluation histologique du foie.

En outre, en Roumanie, un problème important est **la co-infection par le virus de l'hépatite D (VHD),** qui provoque une forme sévère et rapidement progressive d'hépatite chronique et de cirrhose chez les patients AgHBs positifs. Par conséquent, ***tous les patients positifs à l'AgHBs doivent être testés au moins une fois pour l'infection par le VHD en déterminant*** **les anticorps anti-VHD** (IgG, IgM et totaux). En cas de positivité, le niveau de virémie – PCR-ARN-VHD – sera déterminé.

Traitement de l'hépatite chronique VHB

À long terme, le traitement antiviral de l'hépatite B chronique vise à améliorer la qualité de vie et la survie des patients, en prévenant la progression de la maladie vers la cirrhose, l'insuffisance hépatique et l'hépatocarcinome (CHC), ainsi qu'en réduisant la transmission de l'infection et en gérant les manifestations extrahépatiques.

En plus de ces objectifs à long terme, le traitement vise également à obtenir des résultats immédiats, indispensables pour contrôler la maladie: *guérison de l'infection* (séroconversion dans le système HBs, avec disparition de l'AgHBs et apparition des anticorps anti-HBs – objectif malheureusement atteint dans maximum un quart des cas); *Suppression de la réplication virale* (réduction permanente de la virémie sérique à des valeurs ≤ 2000 UI/ml, idéalement à des valeurs indétectables); contrôle *des lésions hépatiques* (réduction de l'inflammation et idéalement de la sévérité de la fibrose); *réponse biochimique* (normalisation des valeurs de transaminases, expression de la réduction de l'inflammation); *Séroconversion de l'AgHBe en anticorps anti-HBe*.

1. Indications thérapeutiques

Le traitement antiviral dans une infection chronique par le VHB repose sur une évaluation complète qui comprend *le niveau de réplication virale* (mesuré par l'ADN du VHB) et *les valeurs ALT*; la *gravité de la maladie hépatique* - présence d'une nécroinflammation, d'une fibrose et/ou d'une cirrhose, évaluée par PBH ou tests non invasifs; facteurs supplémentaires tels que l'âge, *les antécédents familiaux de cirrhose ou de CHC*, ainsi que *la présence de manifestations extrahépatiques* et *d'autre causes de souffrance hépatique* (par exemple liées à la consommation d'alcool ou au syndrome métabolique).

Ainsi, un traitement antiviral est indiqué dans les situations suivantes:

- Chez ***les patients atteints de cirrhose*** (compensée ou décompensée) qui ont un ADN HBV détectable, quelles que soient les valeurs de l'ALT;
- Chez ***les patients atteints d'hépatite chronique*** (AgHBe positif ou négatif) qui ont un taux d'ADN du VHB supérieur à 2000 UI/mL et des valeurs ALT élevées (au moins deux fois la norme) ou qui présentent des lésions histologiques modérées à sévères;
- Chez les patients présentant ***une réplication virale élevée***, âgés de plus de 30 à 40 ans ou ayant des antécédents familiaux de cirrhose et/ou de CHC;
- Chez ceux qui ont des ***manifestations extrahépatiques*** importantes pour l'évolution de la maladie.

Les patients qui ne répondent pas aux critères de traitement initiaux nécessitent un suivi périodique: évaluation des transaminases à 3 mois, de l'ADN du VHB à 6-12 mois et du degré de fibrose par des tests non invasifs (ex: élastographie ou biomarqueurs) à 12 mois.

2. Stratégies et agents thérapeutiques

Il existe deux stratégies principales dans le traitement des patients atteints d'hépatite chronique par le VHB: le traitement à base d'interféron et la stratégie à base d'analogues nocléosidiques/nucléotidiques (tableau 18.IV)

-Le traitement par peg-Interféron alpha (PegIFNα) présente les avantages suivants: durée limitée du traitement (48 semaines), absence de résistance virale, possibilité de séroconversion en système AgHBs. Les inconvénients sont liés à l'administration parentérale (injections sous-cutanées), aux effets secondaires fréquents (syndrome pseudo-grippal, thrombocytopénie, leucopénie, anémie, troubles mentaux, altérations de la fonction thyroïdienne) et aux contre-indications (cirrhose décompensée, dépression, thrombocytopénie).

Il est indiqué chez jeunes patients non cirrhotiques, avec un taux d'ALT élevé et un ADN du VHB élevé, avec un génotype favorable (A>B>C>D). Le suivi se fait en évaluant la virémie et l'AgHBs à 12 et 24 semaines pour décider d'arrêter le traitement en cas de réponse insuffisante.

- *La thérapie par analogues nucléosidiques/nucléotidiques (NUC).* Au fil des ans, plusieurs agents antiviraux ayant une action contre le VHB ont été découverts. Les premiers à entrer sur le marché ont été Lamivudine, Adefovir, qui ensuite ont été abandonnées en raison du taux élevé de résistance développé. *L'entécavir (ETV), le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)* et *le ténofovir alafénamide (TAF)* sont actuellement utilisés. La durée d'administration est indéterminée, car lorsque le traitement est interrompu, la réplication virale reprend.

Les avantages de la prise de NUCs sont l'administration orale, un fort effet antiviral et une barrière élevée à la résistance, une excellente tolérance avec des effets secondaires minimes, ainsi que le fait qu'ils peuvent être utilisés dans toutes les formes d'infection, y compris la cirrhose et la co-infection par le HIV. Les inconvénients sont le faible taux de séroconversion de l'AgHBe et de l'AgHBs, la nécessité d'un traitement à long terme/indéfini.

Les indications d'administration sont tous les patients atteintes d'hépatite chronique ou de cirrhose par le VHB (même décompensée). Une autre indication est la présence d'une virémie élevée chez les femmes enceintes au cours du dernier trimestre de la grossesse, pour la réduction de la transmission materno-fœtale (le ténofovir est préféré), ainsi que la prophylaxie pendant un traitement immunosuppresseur en cas d'infection chronique par le VHB (patients positifs à l'AgHBs, avec une réplication virale faible ou indétectable)

Efficacité du traitement - la réponse virologique (ADN HBV indétectable) est obtenue chez 97 à 99 % des patients, avec rémission biochimique et amélioration histologique, mais l'élimination de l'AgHBs est rare (<1 % par an).

Tableau 18.IV. Stratégies thérapeutiques dans l'hépatite chronique et la cirrhose par le VHB

	Peg-interféron alfa (PegIFN*α*)	**Analogues nucléosidiques/ nucléotidiques (NUCs)**
Administration	Parentérale (injections sous-cutanées)	Oral
Durée du traitement	Finié (48 semaines)	À long terme/indéfini
Effet antiviral	Modéré; Contrôle immunitaire durable sans traitement continu (si le réponse a été obtenu)	Fort; suppression virale maintenue (ADN du VHB indétectable chez 97 à 99 % des patients)
Résistance virale	Pratiquement absent	Risque faible (possibilité de résistance, en particulier avec la lamivudine, l'adéfovir ou la telbivudine, actuellement non utilisées)
Séroconversion AgHBs	Possible (dans 4 à 12 % des cas à long terme)	Très rare (<1 % par an)
Avantages supplémentaires	La pérennité de la réponse virale; utile pour les patients ayant un génotype favorable (A > B > C > D)	Excellente tolérabilité; indiqué dans toutes les formes d'infection, y compris la cirrhose et la co-infection par le HIV
Contre-indications/ Effets secondaires	Effets secondaires frequents, contre-indiqués dans la cirrhose décompensée et les maladies auto-immunes	Traitement à long terme; Risque de résistance virale
Surveillance	Évaluation à 12 et 24 semaines pour la décision d'interrompre le traitement s'il n'y a pas de réponse	Surveillance chaque 6 mois de la virémie et des paramètres biochimiques

Des nouvelles thérapies sont évaluées pour l'hépatite B visant à obtenir une guérison fonctionnelle – définie comme un ADN du VHB indétectable et la disparition de l'AgHBs après l'arrêt du traitement. Des stratégies thérapeutiques diversifiées sont essayées, y compris des inhibiteurs de l'entrée du VHB dans les hépatocytes (par exemple, le bulevirtide), des polymères d'acides nucléiques (par exemple, REP2139), des modulateurs de l'assemblage de la capside (CAM), des agents qui interfèrent avec l'ARN du VHB (siRNA et ASOs) et des thérapies immunomodulatrices (vaccins thérapeutiques et médiateurs spécifiques anti-VHB).

Évolution, pronostic, complications

L'hépatite chronique par le VHB présente un risque de progression vers la fibrose, la cirrhose et ses complications, y compris l'hépatocarcinome (carcinome hépatocellulaire, CHC). Le risque de progression est lié au niveau de virémie et aux caractéristiques individuelles. Même si la suppression virale est obtenue sous traitement, il existe toujours un risque d'hépatocarcinome chez les patients atteints de fibrose/cirrhose sévère, en raison de l'intégration du génome viral dans les hépatocytes infectés.

Chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHB (AgHBs positif, faible virémie), il existe un risque d'environ 1 % par an de progression vers une hépatite chronique au VHB, si l'équilibre entre l'immunité de l'organisme hôte et la virulence du virus est rompu. Ceci est favorisé par un traitement immunosuppresseur ou la chimiothérapie, c'est pourquoi un traitement prophylactique avec des NUCs est recommandé chez ces patients.

Dépistage et prophylaxie

Le dépistage de l'infection par le VHB est effectué en déterminant l'AgHBs et est recommandé pour les personnes à haut risque (personnes qui s'injectent des drogues, personnes ayant un comportement sexuel à risque, patients hémodialysés, personnel médical, personnes institutionnalisées, conjoints et membres de la famille de patients positifs à l'AgHBs, donneurs et femmes enceintes).

La prophylaxie primaire comprend la vaccination universelle à la naissance selon le calendrier **0-1-6** mois (avec une efficacité de >95 % et une protection d'au moins 30 ans, suivie d'une dose de rappel à 5 ans à l'âge adulte). Pour les enfants nés de mères AgHBs positives, il est également recommandé d'administrer des immunoglobulines anti-VHB spécifiques (HBIG) dans les 12 premières heures après la naissance, pour prévenir la transmission de la mère au nouveau-née, ainsi que la vaccination dès que possible.

La prophylaxie secondaire consiste en un traitement prophylactique des patients atteints d'une infection chronique par le VHB qui doivent subir une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur, pendant toute la durée du traitement et 6 mois après.

À retenir

- Le virus de l'hépatite B est un problème de santé publique en raison de sa prévalence élevée, mais aussi de la possibilité d'évolution vers la cirrhose du foie et de ses complications.
- Le diagnostic est posé sur la présence de l'AgHBs et d'un syndrome cytolytique depuis plus de 6 mois, associé à la présence d'une nécroinflammation et d'une fibrose hépatique évaluée par des méthodes invasives et non invasives.
- L'évaluation initiale de ces patients implique la détermination de l'AgHBs, du syndrome cytolytique, de la virémie, l'évaluation des lésions hépatiques par des méthodes invasives et non invasives.
- Les options de traitement comprennent le traitement par PegInterféron (chargé d'effets secondaires, parfois graves, mai à durée finie et avec une chance d'obtenir une séroconversion dans le système HBs). L'autre option de traitement sont les analogues nucléosidiques/ nucléotidiques, un traitement sans effets indésirables, avec une administration orale, mais d'une durée indéfinie, qui permet d'obtenir un bon contrôle de la réplication virale.
- Les patients atteints d'une infection chronique par le virus B AgHBe négatif (cytolyse persistante normale et virémie ≤ 2000 UI/ml) ne nécessitent pas de traitement antiviral. Cependant, ces patients doivent être surveillés pour saisir le moment où ils passent d'une infection chronique par le virus B AgHBe négatif au stade de l'hépatite chronique par le virus B.

L'HÉPATITE CHRONIQUE AU VIRUS DE L'HEPATITE D (HDV)

Définition

L'hépatite virale D est une forme particulière d'hépatite virale chronique, caractérisée par une nécroinflammation hépatique persistante pendant plus de 6 mois, causée par un virus défectif à ARN. Ce virus est „orphelin" dans le sens où il ne peut se reproduire sans la présence du VHB, auquel il „emprunte" l'antigène d'enveloppe (AgHBs) nécessaire à la fois à l'infection des hépatocytes et à la libération de nouvelles particules virales.

L'évolution de la maladie est rapide, sévère et progressive. Cela peut entraîner une insuffisance hépatique fulminante dans les phases aiguës, et, dans la phase chronique, une cirrhose du foie peut se développer, avec des complications associées telles que l'ascite, l'hémorragie digestive et l'encéphalopathie hépatique, ainsi que le risque de carcinome hépatocellulaire.

Récemment, des avancées majeures dans le diagnostic de l'hépatite D et l'émergence de solutions thérapeutiques innovantes ont accru l'intérêt pour l'identification, la caractérisation et le traitement des patients atteints de cette maladie.

Épidémiologie

La prévalence de l'infection par le VHD varie considérablement d'une région à l'autre. Les zones à faible prévalence (moins de 5 % des patients infectés par le VHB) comprennent les États-Unis, les pays nordiques d'Europe et l'Extrême-Orient, tandis que dans des zones d'endémie moyenne (10 à 15 % des patients infectés par le VHB) se trouvent le bassin méditerranéen, le Moyen-Orient et certaines régions d'Asie. *En Roumanie, des études indiquent qu'environ 7 % des patients présentant un AgHBs positif sont infectées par HDV, la proportion étant beaucoup plus élevée chez les patients AgHBs positifs et une maladie hépatique avancée (23-30%).* Ainsi, l'épidémiologie du VHD reflète en grande partie l'épidémiologie de l'infection par le VHB, étant influencée par des facteurs socio-économiques, les conditions d'hygiène, les programmes nationaux de vaccination et la migration de la population.

Physiopathologie

Le VHD a été découvert en 1977 et est classé dans le genre *Deltavirus* de la famille des Deltaviridae. La particule virale est sphérique, d'environ 36 nm, avec un génome d'ARN circulaire simple brin d'environ 1680 nucléotides. Le virus code une seule protéine structurelle, AgVHD, qui est exprimée sous deux isoformes: *la protéine S (petite)* – p24, avec des fonctions essentielles dans la réplication virale et *la protéine L (grande)* – p27, impliquée dans l'inhibition de la réplication et la promotion de l'assemblage de l'ARN viral par le processus d'isoprénylation des acides aminés à partir de l'extrémité C-terminale.

La réplication du VHD se produit exclusivement dans le parenchyme hépatique et repose sur l'utilisation de l'ARN polymérase de l'hôte (Pol II) en présence de ribosomes, qui permettent le clivage et le cycle du génome viral. Bien que la réplication ne dépende pas

directement du VHB, sa présence est indispensable à l'assemblage et à la libération des particules virales, puisque le VHD „emprunte" l'AgHBs pour se lier au récepteur NTCP des hépatocytes.

Le virus de l'hépatite D agit par deux mécanismes:

- *Action cytopathique directe.* Dans la phase aiguë de l'infection, le VHD peut causer des lésions hépatocytaires en raison de son effet direct, même si dans les stades chroniques, cette action est moins évidente.

- *Réponse à médiation immunitaire.* Dans l'infection chronique, la réponse immunitaire de l'hôte entraîne une nécro-inflammation sévère, ce qui contribue à la destruction du tissu hépatique.

L'infection par le VHD peut se produire soit sous la forme d'une *co-infection,* soit en même temps que l'infection par le VHB, soit sous la forme d'une *surinfection* chez un porteur chronique du VHB. En cas de co-infection simultanée VHB-VHD, un épisode aigu sévère peut être observé, avec la présence simultanée de marqueurs pour les deux virus. Dans le cas *d'une surinfection* chez les porteurs chroniques du VHB, la survenue d'une infection par le VHD est souvent associée à une exacerbation rapide de la maladie du foie, évoluant rapidement vers la cirrhose et augmentant le risque de décompensation hépatique et de carcinome hépatocellulaire. Cette dualité est essentielle car elle détermine à la fois les différences de présentation clinique et de progression de la maladie, le VHD ayant un impact négatif sur le pronostic en cas de surinfection, surtout s'il s'agit d'un patient atteint d'une maladie hépatique avancée.

Morphopathologie

L'hépatite chronique HDV n'est pas histologiquement distinguée des autres hépatites virales chroniques, cependant, l'examen histologique montre une nécrose hépatocytaire agressive, avec nécrose en ponts et inflammation périportale et lobulaire. Dans le cas de l'hépatite chronique VHD, ces changements peuvent être plus graves, et les techniques immunohistochimiques peuvent révéler l'AgVHD dans le noyau et le cytoplasme des hépatocytes.

Tableau clinique

Le tableau clinique de l'hépatite D est varié et non spécifique. *En cas d'infection aiguë* (soit par co-infection, soit par surinfection), on peut observer un ictère, une altération de l'état général. Dans la surinfection par le VHD chez un patient atteint de cirrhose au virus de l'hépatite B, la surinfection par le virus Delta peut se manifester par une décompensation soudaine de la maladie du foie, ce qui peut entraîner la mort du patient. Chez les porteurs asymptomatiques du VHB, un épisode aigu peut représenter la première manifestation clinique.

Dans les stades chroniques, les symptômes sont *non spécifiques* (asthénie, perte de poids, gène dans l'hypochondre droit) jusqu'à l'apparition de complications de la cirrhose (ascite, hémorragies digestives, encéphalopathie hépatique).

Diagnostic et évaluation initiale de l'infection par le VHD

- Le diagnostic de l'infection par le VHD repose principalement sur *la détection sérologique des anticorps anti-VHD*, par des tests validés. Les anticorps IgM anti-HDV apparaissent tôt dans l'évolution de l'infection aiguë et restent à des titres élevés même en cas d'infection chronique, en corrélation avec le niveau de réplication virale et la gravité des lésions hépatiques. Une diminution du titre ou des anticorps IgM anti-HDV négatives (spontanément ou sous traitement) suggère une résolution de l'infection. Les anticorps IgG anti-HDV apparaissent quelques semaines après le début de l'infection aiguë, augmentent parallèlement à la progression de la maladie et restent élevés en cas d'infection chronique. Cependant, ils ne confèrent pas d'immunité protectrice.

- La présence d'anticorps anti-HDV IgG/IgM indique une exposition au virus, mais la *confirmation de l'infection active nécessite la détermination de l'ARN-HDV* (virémie) par des techniques moléculaires RT-PCR. Le taux de virémie VHD (ARN-HDV) est corrélé avec le pronostic de la maladie; par conséquent, des mesures quantitatives répétées (de préférence effectuées dans le même laboratoire) sont utiles pour suivre l'évolution de l'infection, la réponse au traitement et le pronostic.

- *Caractérisation de l'infection par le VHB.* Pour différencier la co-infection VHB-VHD de la surinfection dans la phase aiguë, il est recommandé de déterminer les IgM anti-HBc, qui seront positifs en cas de co-infection, mais négatifs en cas de surinfection VHD par rapport au VHB chronique. Les taux d'ADN HBV, l'AgHBe/anti-HBe sont également évalués, étant donné qu'une infection active aussi par le VHB est associée à une évolution plus agressive et à un pire pronostic.

- Bien qu'invasive, la *biopsie hépatique* reste l'étalon-or pour évaluer la gravité des lésions hépatiques (degré de nécroinflammation et stade de fibrose). La biopsie n'est pas nécessaire pour le diagnostic de cirrhose lorsque l'imagerie montre clairement un foie avec une structure nodulaire ou des signes d'hypertension portale, ni pour suivre la progression de la maladie (dans cette situation, des méthodes non invasives répétées sont privilégiées).

- *Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique.* Les techniques d'élastographie (élastographie impulsionnelle – FibroScan, et shear-wave – SWE) (Figures 18.3-18.5) et les scores de fibrose (APRI, FIB-4) permettent une évaluation dynamique, numérique, non invasive de la fibrose hépatique.

Par conséquent, le diagnostic de l'infection par le VHD repose sur une approche combinée, qui comprend des tests sérologiques (anticorps anti-VHD), des méthodes moléculaires (détermination de l'ARN-VHD), la caractérisation de l'infection associée par le VHB et l'évaluation non invasive de la gravité des lésions hépatiques. Cette approche est essentielle pour établir l'approche thérapeutique et évaluer le pronostic chez les patients atteints d'hépatite D.

Évolution, pronostic, complications

L'hépatite aiguë fulminante peut être le début d'une co-infection VHB-VHD. Le plus souvent, la co-infection évolue vers une cicatrisation spontanée, avec la disparition de l'AgHBs et l'apparition des Ac anti-HBs, avec le maintien des Ac anti-HDV, mais avec une virémie HDV indétectable.

Dans le cas d'une surinfection, l'évolution vers la cirrhose du foie est rapide, dans les 2 à 10 ans, avec un risque accru de décompensation. Le risque de carcinome hépatocellulaire est significativement plus élevé chez les patients atteints d'une infection mixte VHB-VHD, par rapport aux patients mono-infectés par le VHB.

Traitement

L'hépatite chronique VHD est considérée comme une maladie orpheline avec des options de traitement limitées. La VHD n'a pas sa propre ARN polymérase, utilisant l'ARN polymérase de l'hôte dans la réplication, ce qui rend l'éradication virale difficile. Dans le contexte de la co-infection VHB-VHD, l'élimination du VHD n'est pas possible sans un contrôle soutenu de la réplication du VHB, idéalement définie par la disparition de l'AgHBs et l'apparition d'anticorps anti-HBs, associés à un ARN HDV indétectable.

Les objectifs thérapeutiques sont d'obtenir:

- *Réponse virologique (VR)* - ARN VHD indétectable 24 à 48 semaines après le traitement, mais n'équivaut pas à l'éradication du HDV (possibilité de réactivation si l'AgHBs persiste).
- *Réponse combinée* (recommandée par la plupart des guides): diminution de l'ARN du VHD d'au moins 2 log UI/mL ou virémie négative, plus normalisation des transaminases (ALT) 6 à 12 mois après la fin du traitement.

Tous les patients atteints d'hépatite chronique peuvent être des candidats potentiels à un traitement antiviral, la décision étant individualisée en fonction du stade de la maladie, de la tolérabilité, des comorbidités et du rapport bénéfice/risque.

Options de traitement

- Jusqu'à récemment*, l'interféron alpha (IFN) – conventionnel ou pégylé (PegIFN)* était la seule option thérapeutique dans la co-infection VHB-VHD, ayant un double mécanisme d'action (antiviral et immunomodulateur). Les essais cliniques ont rapporté une réponse virologique (ARN HDV indétectable) à 24 semaines après le traitement dans 17 à 47 % des cas, mais avec un taux élevé de rechute. Les facteurs prédictifs de la réponse sont une faible charge virale en HDV et de faibles taux d'AgHBs.

La durée recommandée du traitement est d'au moins un an et peut être prolongée à deux ans. L'association de PegIFN avec des analogues nucléose(t)ides n'a pas amélioré de manière significative la réponse virologique.

Les patients atteints de cirrhose décompensée présentent une contre-indication au traitement par interféron, et une évaluation pour une transplantation hépatique est recommandée.

Les principaux effets secondaires du PegIFN sont le syndrome pseudo-grippal, la myélosuppression, les réactions psychiatriques et le risque d'hépatite auto-immune.

- *Les analogues nucléose(t)ides anti-VHB* (entécavir, ténofovir) sont indiqués chez les patients atteints d'une co-infection VHB-VHD si l'ADN du VHB ≥ 2000 UI/mL, chez ceux atteints d'une cirrhose compensée par le VHB avec virémie détectable et chez tous les patients atteints de cirrhose décompensée, indépendamment de la virémie HBV. Toutefois le contrôle de la réplication du VHB ne suffit pas à lui seul à éliminer le VHD, en absence d'autres interventions spécifiques.

- *De nouvelles stratégies thérapeutiques.* Des avancées récentes ciblent des elements du cycle réplicatif de la VHD, impliquant des protéines hôtes.

*Le bulevirtide***,** approuvé par l'EMA en juillet 2020 pour le traitement de l'infection chronique par le VHD, également disponible en Roumanie à partir de 2024, bloque la fixation du VHD et du VHB a leur récepteur commun (NTCP) et leur entrée dans l'hépatocyte. Il est administré quotidiennement par voie sous-cutanée et on a démontré qu'il réduit considérablement la virémie VHD, avec une amélioration des paramètres biochimiques. La majorité des patients dans les études de marketing ont présenté une rechute virale après l'arrêt du traitement, pour cette raison, une administration indéfinie est recommandée, tant que le bénéfice clinique est maintenu. Il n'est pas recommandé de le prendre en cas de cirrhose décompensée.

La transplantation hépatique est la seule solution pour les patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë ou de cirrhose décompensée. Le pronostic post-greffe est très bon, avec des taux de survie à long terme élevés. Bien qu'une récidive histologique du VHD dans le foie transplanté soit possible, les dommages restent généralement minimes en l'absence de récidive du VHB. Pour prévenir la récidive du VHB, une prophylaxie à long terme avec des analogues nucléotidiques/nucelosidiques associée à des immunoglobulines specifiques anti-HBV (HBIG) est recommandée, en maintenant le taux d'anti-HBs >100 mUI/mL.

En conclusion, le traitement de l'hépatite VHD repose sur le contrôle de la co-infection VHB-VHD et sur le contrôle de la réplication du VHD, en utilisant soit le PegIFN (si possible), soit de nouvelles thérapies spécifiques (Bulevirtide), en association avec une prise en charge appropriée de l'infection par le VHB. La transplantation hépatique reste la seule option en cas de maladie avancée, inéligible à d'autres traitements.

Prophylaxie

Étant donné que le VHD dépend de la présence du VHB pour sa réplication, la prévention de l'infection par le VHB par vaccination est la prévention la plus efficace de l'hépatite D. En plus de la vaccination contre le VHB, des mesures générales visant à prévenir la transmission parentérale (utilisation d'instruments médicaux jetables, évitement des transfusions de sang contaminé, etc.) sont essentielles pour contrôler la propagation de l'infection.

Recommandations de dépistage de l'infection par le VHD

Le test réflexe (automatique - par le laboratoire, sans nouvelle visite médicale) pour les anticorps anti-HDV chez toutes les personnes qui s'avèrent positives pour l'AgHBs a été associé à une augmentation d'environ 5 fois du nombre de cas détectés (la grande majorité étant de jeunes patients sans facteurs de risque connus, mais avec une fibrose hépatique importante). Ainsi, le dépistage universel chez les personnes AgHBs positives peut faciliter le diagnostic précoce et prévenir la transmission, en mettant en place des mesures de contrôle spécifiques. À l'heure actuelle, l'introduction généralisée des tests réflexes fait encore l'objet de débats et fait l'objet d'évaluations du rapport coût-efficacité.

A retenir:

- Le virus de l'hépatite D est un virus défectif qui ne peut se répliquer qu'en présence du virus de l'hépatite B.
- L'infection par le VHD peut survenir en concomitance avec le virus VHB et on parle alors de co-infection (le tableau clinique et biologique étant comme une hépatite aiguë) ou elle peut surinfecter un patient déjà infecté par le VHB, dans ce cas, l'évolution étant vers la chronicité.
- L'hépatite chronique avec le virus D est la forme la plus grave d'hépatite virale chronique, avec une évolution rapide vers la cirrhose du foie et décompensation, également avec un risque accru d'hépatocarcinome.
- Le diagnostic est posé sur la base de la présence des Ac anti-HDV, confirmée par une virémie détectable par les techniques PCR, et par la mise en évidence des lésions hépatiques par biopsie ou tests non invasifs.
- Le traitement est jusqu'à présent décourageant. On peut recomander du pegInterféron, s.c., pendant 12 à 24 mois, mais avec un risque de rechute.
- Une nouvelle option de traitement qui est récemment entrée sur le marché est le Bulevirtide, administré s.c. tant que le bénéfice clinique est maintenu, qui permet un bon contrôle de la réplication virale du VHD.
- Ni le pegInterféron ni le bulévritide ne sont administrés aux patients atteints de cirrhose du foie décompensée.
- S'il y a réplication virale concomitante du HBV, celui-ci sera traité avec des analogues nucléosidiques/nucléotidiques.

L'HÉPATITE CHRONIQUE AU VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC)

Définition

L'hépatite chronique induite par le virus de l'hépatite C est une affection hépatique nécro-inflammatoire et fibrotique chronique caractérisée par un potentiel important de complications à long terme, telles que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC).

Anciennement connu sous le nom d'„hépatite non A non B", le VHC n'a été identifié comme un agent étiologique distinct qu'en 1989 par Choo et coll. Avec sa découverte, le diagnostic sérologique de l'hépatite C est devenu possible en 1990, ce qui a permis de tester le sang transfusé et d'initier des mesures de prévention spécifiques.

La découverte et le développement de thérapies antivirales à action directe (AAD) ont révolutionné le traitement, assurant actuellement des taux d'éradication de l'infection de 95 à 100 %. Ces progrès ont conduit au lancement en 2016 de la stratégie mondiale d'élimination de l'hépatite C, par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Épidémiologie

Le virus de l'hépatite C demeure un problème de santé publique majeur dans le monde. Selon les estimations, avant l'introduction généralisée des thérapies antivirales modernes, jusqu'à 170 à 180 millions de personnes étaient infectées (environ 2,5 à 3 % de la population mondiale). Grâce à l'élargissement de l'accès à de nouveaux schémas thérapeutiques, les projections actuelles suggèrent qu'environ 57 millions de personnes restent infectées par le VHC.

Cependant, la répartition de l'infection *dans le monde* est inégale. Des taux plus faibles (<1 %) sont observés dans certains pays d'Europe occidentale et aux États-Unis, tandis que des régions comme l'Afrique ont une prévalence beaucoup plus élevée, en particulier en Égypte, avec une prévalence moyenne de 22 % et même 50 % dans les communautés rurales), au Moyen-Orient (Iran, Pakistan) et dans la région Asie-Pacifique (Chine, Indonésie). De plus, au cours des dernières années, l'augmentation de la consommation de drogues par voie intraveineuse dans certaines régions (dont les États-Unis) a entraîné une augmentation significative des nouveaux cas d'infection par le VHC, en particulier chez les jeunes adultes (20 à 39 ans) et les femmes (avec un risque de transmission de la mère au fœtus).

En Roumanie, la prévalence de l'hépatite C a été estimée à environ 3,2 à 3,23 % dans une étude de population menée en 2008, mais des données plus récentes suggèrent que moins de 2 % de la population adulte pourrait être infectée par le VHC. La prévalence est plus élevée chez les personnes âgées de 45 à 75 ans et chez les femmes, un facteur historique possible étant l'exposition à des manœuvres médicales invasives, des transfusions ou des avortements illégaux sous le régime communiste. Avant l'introduction des tests de dépistage du sang donné (vers 1990), les taux d'hépatite C post-transfusionnelle représentait 90 à 95 % de cas de l'hépatite „non A non B". Dans les années 1980, une autre source majeure d'infection était les procédures médicales effectuées avec des instruments insuffisamment stérilisés.

Les campagnes de dépistage, l'amélioration des méthodes de diagnostic et l'accès accru aux antiviraux au cours des dernières années ont contribué à une diminution significative du taux de prévalence, comme l'indiquent les données préliminaires des programmes régionaux de dépistage (LIVER02), qui ont montré des valeurs inférieures à 1 % dans certaines régions.

La principale ***voie de transmission du*** VHC est ***celle parentérale***:
- *Transfusions de sang ou de produits sanguins contaminés*, surtout avant 1990, alors qu'il n'était pas possible de procéder à un dépistage spécifique contre le VHC.
- *L'utilisation de drogues par voie intraveineuse* (partage d'aiguilles et d'instruments), qui est actuellement le mode de contracter l'infection le plus fréquent dans de nombreux pays développés.
- *Tatouages et piercings* dans des conditions non stériles.
- *Exposition nosocomiale* (en milieu hospitalier), interventions chirurgicales ou dentaires avec des instruments insuffisamment stérilisés, mais le risque a considérablement diminué grâce aux protocoles modernes d'hygiène et de stérilisation.
- *Accidents percutanés et exposition professionnelle* chez le personnel médical, le risque de transmission varie, mais est considéré comme inférieur que dans le cas du VHB ou du HIV.

La transmission non parentérale comprend:
- *Le contact sexuel*, plus souvent associé à des partenaires multiples, à des rapports sexuels non protégés ou à une co-infection par le HIV. Cependant, le risque de transmission sexuelle du VHC est inférieur à celui du VHB ou du HIV.
- *La transmission verticale (mère-fœtus***),** se produit dans 3 à 6 % des cas en l'absence de co-infection par le HIV, et peut atteindre 10 à 17 % en présence de co-infection.
- *Transmission intrafamiliale non sexuelle* (3 à 10 %), possible dans les situations de virémie élevée et de contact étroit prolongé.

Il est important de noter que dans environ 30 à 40 % des cas, une source claire d'infection ne peut pas être identifiée, même après une anamnèse détaillée.

Physiopathologie

VHC fait partie de la famille *Flaviviridae***,** genus *Hépacivirus*, et se distingue par un génome d'ARN simple brin positif, entouré d'une enveloppe lipidique contenant les glycoprotéines virales E1 et E2. Ce génome code des protéines structurales (C, E1, E2) et non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) impliquées dans la réplication et l'assemblage des virions. Le VHC présente une variabilité génétique remarquable, étant classé en au moins 6 génotypes principaux et de nombreux sous-types et quasi-espèces. Cette diversité, ainsi que les mécanismes d'évasion virale, expliquent à la fois la difficulté de développer un vaccin et la tendance prononcée à l'infection chronique.

En Roumanie, plus de 90 à 95 % des infections sont causées par le génotype 1b, fréquemment associé à la transmission transfusionnelle avant 1990 et avec un risque accru d'évolution grave. En général, cependant, une proportion importante de personnes infectées

peuvent rester asymptomatiques ou présenter une maladie hépatique à progression lente, ce qui souligne la nécessité d'un programme de dépistage pour la découverte précoce de l'infection par le VHC.

Le cycle réplicatif commence par l'attachement et la pénétration du virion dans l'hépatocyte par un processus d'endocytose médié par le récepteur. Après la libération du génome de l'ARN, le virus utilise l'appareil translationnel du hépatocyte pour produire une polyprotéine, qui est ensuite clivée en protéines structurelles et non structurelles. L'ARN viral positif sert de modèle pour la synthèse d'un intermédiaire d'ARN négatif, qui à son tour sous-tend la génération de nouvelles molécules d'ARN viral. Après l'assemblage des nouveaux virions (formation de la nucléocapside et ajout de glycoprotéines d'enveloppe), les particules virales sont libérées dans l'espace extracellulaire par exocytose, prêtes à infecter d'autres hépatocytes.

Mécanismes des lésions hépatiques. Le VHC n'est pas classiquement considéré comme un virus cytopathique puissant, les lésions hépatiques résultent principalement de la réponse immunitaire de l'hôte. Dans la phase initiale, l'immunité innée (via l'interféron de type I et les cellules NK) tente de limiter la réplication, mais le virus a développé de multiples stratégies d'évasion (par exemple, les protéines NS3/4A et NS5A peuvent inhiber les voies de signalisation de l'interféron). La composante essentielle du contrôle viral est l'immunité cellulaire spécifique (lymphocytes T CD8+ cytotoxiques et lymphocytes T auxiliaires CD4+), qui peuvent induire la lyse des hépatocytes infectés ou, en cas de réponse insuffisante, peut favoriser la persistance chronique du virus.

Dans l'infection chronique, l'inflammation du foie et la fibrogenèse sont maintenues par la présence continue d'antigènes viraux et l'activation constante de la réponse immunitaire. *Les anticorps anti-VHC (réponse humorale) n'offrent pas une protection complète contre la réinfection*, mais leur présence sert de *principal marqueur sérologique de l'infection*.

Histoire naturelle

L'évolution naturelle de l'infection par le VHC peut aller de la guérison spontanée dans la phase aiguë, à l'apparition d'une cirrhose du foie et d'un CHC (Fig.18.7.). Dans la phase aiguë, qui commence 2 à 12 semaines après l'exposition, la plupart des patients (environ 80 %) sont asymptomatiques et la jaunisse ne survient que dans une minorité de cas. Dans de rares situations, l'infection aiguë peut être sévère (hépatite fulminante), en particulier lorsqu'elle survient dans le contexte d'une maladie hépatique chronique préexistante, dans des co-infections (VHB-VHC) ou chez des receveurs de greffe hépatique.

Chez 60 à 85 % des personnes infectées, l'infection par VHC devient chronique et, au cours d'une période de 20 à 30 ans, peut évoluer vers une cirrhose du foie dans environ 10 à 24 % des cas. Après l'apparition d'une cirrhose, le risque annuel de décompensation (ascite, hémorragie variqueuse, encéphalopathie) est de 3 à 5 %, le risque de développer un CHC est de 1 à 5 % par an et la mortalité peut atteindre 2 % par an. Chez les patients atteints de cirrhose décompensée, la survie diminue significativement, s'établissant autour de 50 % à 5 ans. Aussi, la récurrence de l'infection post-transplantation hépatique est quasi universelle chez les

patients replicatifs au moment de la transplantation, l'évolution vers la cirrhose est accélérée, dans environ 20 % des cas, la cirrhose s'est installé 5 ans après la greffe. Heureusement, ce n'est plus un problème dans les conditions modernes de traitement avec des agents antiviraux directs, très efficaces même après une transplantation.

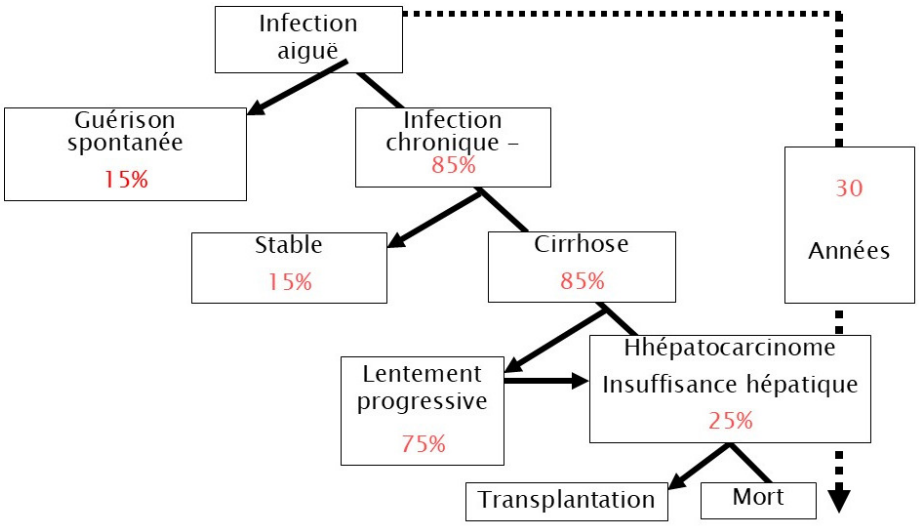


Fig. 18.7. L'évolution naturelle de l'infection par le VHC

Tableau clinique

La plupart des patients atteints d'hépatite chronique par le VHC ne présentent pas de symptômes spécifiques, étant *asymptomatiques* (dans environ 90 % des cas). Dans les situations où des manifestations cliniques se produisent, elles sont généralement bénignes et non spécifiques, et peuvent inclure: *une fatigue persistante et une asthénie*, souvent non corrélées à l'effort fourni, ou une fatigue accentuée; *nausées* et diminution de l'appétit; *douleur dans l'hypochondre droit* (hépatalgie), généralement modérée et intermittente, plus fréquente vers la fin de la journée; *myalgie et arthralgie; Inconfort digestif* non systématisé, parfois décrit comme un vague syndrome dyspeptique.

Lorsque la maladie du foie progresse, des signes plus évidents peuvent apparaître, tels que la jaunisse ou l'hépatosplénomégalie, mais ceux-ci sont généralement trouvés à des stades avancés.

Manifestations extrahépatiques. En plus du tableau clinique hépatique bénin, l'infection chronique par le VHC peut être associée à un large éventail de manifestations extrahépatiques, qui peuvent être présentes chez 40 à 75 % des patients. Les plus fréquents sont des symptômes généraux (asthénie, nausées, myalgies, prurit, troubles cognitifs et dépression), mais il existe également des manifestations plus spécifiques, souvent corrélées à des processus auto-immuns ou immunologiques, tels que le purpura thrombocytopénique, la vascularite systémique; la cryoglobulinémie mixte et les syndromes associés; le lichen plan, phénomènes de Raynaud, porphyrie cutanée tardive; syndrome de sicca (symptômes

similaires au syndrome de Sjögren); glomérulonéphrite membrane-prolifération; risque accru de résistance à l'insuline et de diabète, ainsi que de lymphome malin non hodgkinien.

Il est important de noter que la gravité des symptômes n'est pas toujours corrélée avec le degré de lésions hépatiques, c'est pourquoi de nombreux patients peuvent rester non diagnostiqués pendant une longue période. Cependant, leur détection précoce, y compris par des tests sérologiques, joue un rôle essentiel dans l'initiation rapide du traitement et la prévention des complications à long terme.

Tableau biologique

- *Syndrome de cytolyse.* Les transaminases (ALT et AST) sont les principaux indicateurs de lésions hépatiques. Dans l'hépatite C chronique, les taux de transaminases peut être élevé (souvent <2× valeurs normales), mais peuvent fluctuer considérablement dans le temps, sans nécessairement signaler une aggravation de la maladie. Environ 30 % des patients peuvent présenter des transaminases dans les limites normales ou quasi normales, malgré la présence d'une infection active.

- *Syndrome de cholestase.* Les valeurs de bilirubine et de phosphatase alcaline (ALF), associées à la gamma-glutamyl-transférase (GGT), peuvent être utiles pour détecter une composante cholestatique. Dans les formes avancées de la maladie, de légères augmentations de ces paramètres peuvent également se produire, mais ceux ne sont pas spécifiques à l'infection par le VHC.

- *Syndrome hépatopriv*. L'albumine sérique et le temps de prothrombine (TP/INR) évaluent la capacité de synthèse du foie. De faibles taux d'albumine et un temps de prothrombine prolongé peuvent suggérer des lésions hépatiques chroniques avancées.

- *Syndrome inflammatoire*. La vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS) et la protéine C-réactive (CRP) sont des indicateurs non spécifiques de l'inflammation et sont légèrement modifiées dans le cas de l'hépatite C chronique.

- *Tests sérologiques (anticorps anti-VHC). Le dépistage par tests immuno-enzymatiques*, détecte des anticorps anti-VHC chez ~97 % des personnes infectées, généralement 2 à 3 semaines après le contact infectieux. Un résultat positif signale une exposition au virus, mais n'indique pas nécessairement une infection active, car les anticorps peuvent persister longtemps après la guérison spontanée ou l'éradication virale post-traitement. Au cours des deux premières semaines suivant l'infection, les tests sérologiques peuvent être faussement négatifs (en particulier chez les personnes immunodéprimées), car les anticorps n'ont pas encore atteint un titre détectable, une période appelée fenêtre immunologique. Dans cette situation, ou chez les patients à haut risque et cliniquement suspectés, un test direct de virémie (ARN du VHC) est recommandé.

- *Les tests de diagnostic rapide (TDR)* permettent de détecter les anticorps anti-VHC même à partir du sang capillaire ou de la salive, fournissant des résultats en 15 minutes environ. L'avantage est la possibilité d'un dépistage à grande échelle, y compris en milieu non hospitalier (prisons, communautés défavorisées, etc.).

- *Détermination de la virémie par PCR*. La confirmation de l'infection active se fait par des techniques moléculaires basées sur la réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR), qui met en évidence l'ARN viral et mesure la charge virale. Les techniques modernes *de PCR en temps réel* (rt-PCR) ont une limite de détection très basse (10 à 15 UI/ml), ce qui est utile à la fois pour le diagnostic et le suivi de la réponse au traitement.

- *Génotypage viral*. L'identification du génotype et du sous-génotype du VHC se fait également par le biais de tests moléculaires. C'est utile mais non obligatoire dans le choix du schéma thérapeutique, avec l'avènement des thérapies pan-génotypiques. Le génotype n'est pas directement corrélé à la gravité des lésions hépatiques, mais il influence la durée et le type de traitement antiviral. En Roumanie, la plupart des infections (environ 99 %) sont de génotype 1, principalement 1b, ce qui simplifie dans une certaine mesure les options de traitement.

- *Les cryoglobulines sériques* et l'analyse des sédiments urinaires (protéinurie, hématurie) peuvent signaler la présence de lésions extrahépatiques telles qu'une cryoglobulinémie mixte ou une glomérulonéphrite.

- *Les auto-anticorps* (ANA, SMA, LKM1) sont testés car l'infection par le VHC peut coexister avec l'hépatite auto-immune.

Le tableau biologique de l'hépatite C chronique implique l'évaluation des paramètres de laboratoire permettant de détecter les lésions hépatiques (transaminases, tests de synthèse) et surtout de confirmer l'étiologie virale (tests sérologiques et moléculaires). Bien que les transaminases puissent rester normales dans certains cas, la présence d'anticorps anti-VHC, associée à la détermination de l'ARN du VHC, permet d'établir le diagnostic d'infection chronique. Des tests complémentaires (cryoglobulines, auto-anticorps, tests de fibrose) sont utiles pour identifier les lésions extrahépatiques et établir l'approche thérapeutique optimale.

Évaluation de la fibrose hépatique

- *La biopsie du foie* est une méthode invasive qui fournit des informations sur le degré d'inflammation et le stade de la fibrose. Ca peut mettre en évidence des lésions associées (co-infection par le VHB, stéatohépatite alcoolique ou non alcoolique, hépatite auto-immune). Son utilité a diminué ces dernières années en raison des risques de complications (saignements, douleurs) et d'inconfort pour les patients, étant utilisé surtout lorsque les résultats des méthodes non invasives ne sont pas concluants ou lorsqu'une autre cause de lésions hépatiques est suspectée.

- *Les tests biologiques spécifiques (biomarqueurs)* sont des méthodes non invasives de plus en plus utilisées pour évaluer la fibrose chez les patients atteints d'hépatite chronique au VHC. Les plus utilisés sont des tests biologiques simples (*APRI, FIB-4)* ou plus complexes, brevetés (*FibroTest*, *FibroMax*, *ELF*-Enhanced Liver Fibrosis), etc. Ils ont une bonne précision (80-90 % ou plus) pour diagnostiquer la fibrose avancée (F3-F4) et la cirrhose (F4), avec des valeurs seuils spécifiques à chaque test. Il s'agit des méthodes simples et abordables pour suivre l'évolution de la fibrose.

- *L'élastographie hépatique* utilise différentes techniques d'échographie pour mesurer la rigidité hépatique, considérée comme un marqueur indirect de la fibrose. La méthode la plus connue est l'*élastographie impulsionnelle* (FibroScan®, Fig.18.3), avec des valeurs seuils indicatives pour les stades de fibrose: les valeurs inférieures à 5 kPa sont considérées comme normales, ceux supérieures à 10 kPa pour la fibrose sévère et ceux supérieures à 13-15 kPa pour la cirrhose du foie. D'autres techniques élastographiques (élastographie de type point Shear-Waves - pSWE, et élastographie 2D-SWE (Fig.18.4 et 18.5) ou l'élastographie par IRM fournissent des résultats comparables, avec leurs propres valeurs seuil.

Diagnostic

Comme la plupart des personnes infectées par le VHC ne présentent pas de symptômes caractéristiques, le diagnostic est souvent posé tardivement, soit à un stade avancé de la maladie, soit lors de la première complication de la cirrhose. Dans de nombreux cas, l'infection est découverte par hasard, par des tests de laboratoire (valeurs anormales de transaminases) ou par la mise en évidence d'anticorps anti-VHC.

Le diagnostic positif repose sur des ***tests sérologiques*** (détection d'anticorps anti-VHC), qui indiquent une exposition au virus, mais ne font pas de distinction entre infection active et infection guérie. Il est confirmée par ***des tests moléculaires*** (ARN VHC et génotypage) pour mettre en évidence la réplication virale et identifier le génotype responsable, obligatoirement accompagné ***de l'évaluation de la fibrose*** (par biopsie du foie ou par des méthodes non invasives, telles que l'élastographie ou la détermination de biomarqueurs) pour déterminer le degré de lésions hépatiques.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'hépatite chronique ou de la cirrhose du foie avec le virus C implique l'exclusion d'autres causes de maladies hépatiques chroniques, telles que celles d'étiologie virale (VHB, VHD), métabolique (stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique), génétique (hémochromatose, maladie de Wilson), auto-immune ou alcoolique. L'orientation correcte est basée sur les antécédents médicaux et sociaux (consommation d'alcool, facteurs de risque métaboliques), la détermination de marqueurs sérologiques et virologiques (pour exclure d'autres virus hépatiques), ainsi que l'identification d'auto-anticorps spécifiques. Dans les cas où la situation reste incertaine, l'examen histologique par biopsie hépatique peut apporter des informations supplémentaires pour établir le diagnostic final.

Complications

Les complications de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C sont la conséquence de l'évolution vers la cirrhose du foie (généralement installée après 20 à 30 ans de progression silencieuse) et de l'apparition de ses complications (ascite, jaunisse, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique), qui peuvent éventuellement conduire à une insuffisance hépatique. Le CHC peut également survenir à un taux de 1 à 4 % par an après l'apparition d'une cirrhose. De plus, les patients peuvent également présenter des manifestations extrahépatiques, telles qu'un purpura, une glomérulonéphrite avec progression vers une insuffisance rénale chronique et diverses maladies auto-immunes.

Traitement

1. But et objectifs de la thérapie

L'objectif principal du traitement antiviral de l'hépatite chronique au VHC est d'éradiquer l'infection (réponse virale soutenue – RVS12), ce qui permet de prévenir la progression de l'inflammation et de la fibrose vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC), de réduire la mortalité générale et hépatique, de prévenir les complications extrahépatiques et d'augmenter la qualité de vie des patients, ainsi que de limiter la transmission du VHC à la population non infectée

L'objectif immédiat de tout régime de traitement est d *'obtenir une RVS12*, définie comme un ARN du VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement. Les patients qui obtiennent une RVS maintiennent, dans plus de 99 % des cas, leur statut ARN VHC indétectable à long terme.

2. Indications et contre-indications

Tous les patients atteints d'hépatite C chronique, dont la virémie est détectable (ARN VHC positif), sont indiqués pour un traitement antiviral, quel que soit le degré de fibrose ou le taux de transaminases.

À l'ère des antiviraux à action directe (AAD), les contre-indications absolues sont rares. Cependant, il y a quelques points considerer:

- Les médicaments qui interagissent fortement avec le cytochrome P450 (par exemple le phénobarbital, la phénytoïne) peuvent diminuer les concentrations d'AAD et doivent être arrêtés ou remplacés si l'association ne peut être évitée.

- Les régimes à base d'inhibiteurs de la protéase (p. ex. glécaprévir, grazoprévir, voxilaprévir) sont contre-indiqués chez les patients atteints de cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C).

- Le traitement n'est pas indiqué dans les situations où l'espérance de vie est limitée (maladies extrahépatiques en phase terminale), où l'éradication du virus ne peut pas améliorer le pronostic.

3. L'évaluation préthérapeutique implique plusieurs choses

- *Stadification de la fibrose* (élastographie, biomarqueurs ou, dans certains cas, biopsie hépatique) pour détecter une fibrose avancée (F3) ou une cirrhose (F4).

- *Évaluation des comorbidités et de la médication chronique* (le risque d'interactions médicamenteuses doit être rigoureusement évalué).

- *Tests de laboratoire* (numération globulaire, tests de coagulation, fonction rénale, fonction hépatique, AgHBs et statut HIV) pour brosser un tableau complet.

- *Tests moléculaires* pour confirmer l'infection – PCR-ARN-HCV. Le génotypage du VHC peut être omis dans les schémas pangénotypiques, mais il est parfois effectué pour personnaliser le régime (p. ex., génotype 3 avec fibrose avancée).

- *Test de grossesse* chez les femmes en âge de procréer.

4. Traitement antiviral moderne: régimes antiviraux à action directe (AAD)

Depuis 2014, l'utilisation *de régimes sans interféron* a révolutionné le traitement de l'hépatite C. Ces thérapies comprennent des combinaisons de substances qui ciblent les protéines virales non structurelles (NS3/4A, NS5A, NS5B) et sont appelées antiviraux à action directe (AAD). Leurs principaux avantages sont des taux d'éradication virale très élevés (RVS >95 %), une courte durée de traitement (8 à 12 semaines dans la plupart des cas), un très bon profil de sécurité (effets secondaires minimes, administration orale), des contre-indications limitées, une meilleure observance du traitement.

- *Les schémas pangénotypiques* peuvent être utilisés sans nécessiter de génotypage et sont également indiqués pour les patients co-infectés par le HIV, les patients qui ont échoué à des traitements antérieurs et ceux qui présentent diverses comorbidités. Les taux de réussite atteignent 95 à 100 % dans les essais cliniques et dans la pratique réelle. Les combinaisons pangénotypiques actuellement utilisées sont les suivantes:

- Glécaprévir + pibrentasvir (G/P), Maviret®, administré de 8 à 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir (SOF/VEL), Epclusa®, administré pendant 12 semaines
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprévir, (SOF/VEL/VOX), Vosevi®, réservé aux patients ayant déjà échoué au traitement

- *Traitement spécifique au génotype*. Dans certaines situations, des schémas thérapeutiques adaptés au génotype peuvent également être utilisés, tels que Grazoprévir/Elbasvir, Zepatier® (pour l'infection par le génotype 1b). Le génotypage devient particulièrement utile lorsqu'on soupçonne un génotype 3 avec fibrose avancée, ce qui peut nécessiter des régimes plus longs, ou l'association de ribavirine.

- Chez les patients atteints *de cirrhose décompensée* (Child-Pugh B ou C), le choix du schéma doit être fait dans des centres spécialisés. On administre habituellement le SOF/VEL en association avec la ribavirine pendant 12 semaines, avec une surveillance étroite de la fonction hépatique et rénale. Les inhibiteurs de la protéase sont contre-indiqués dans la cirrhose du foie décompensée, Child-Pugh B ou C.

5. Traitement classique (à base d'interféron et de ribavirine)

Dans le passé, le traitement standard de l'hépatite C chronique consistait en l'association du PegInterferon (administration sous-cutanée hebdomadaire) et de la ribavirine (administration orale). Aujourd'hui, le traitement par interféron a été remplacé par les régimes AAD, en raison de l'efficacité et de la tolérance nettement supérieures de ces derniers.

6. Surveillance et suivi post-traitement

L'évaluation de la réponse virale se fait 12 semaines après la fin du traitement (RVS12) en déterminant l'ARN du VHC, et constitue la norme pour confirmer l'éradication du VHC. Les régimes médicamenteux actuels ont peu d'*effets secondaires* (maux de tête, fatigue, troubles gastro-intestinaux). Dans le cas de l'association de ribavirine, l'hémoglobine est surveillée pour prévenir l'anémie hémolytique.

Les patients atteints *de fibrose avancée (F3) et de cirrhose (F4)* nécessitent un suivi échographique chaque 6 mois avec mesure de l'AFP pour détecter le CHC à un stade précoce, même si l'infection par le VHC a été éradiquée. Chez les personnes atteintes *de fibrose légère (F0-F2)* avec RVS, il est recommandé de procéder à une réévaluation périodique, surtout si les facteurs de risque persistent (alcool, obésité, co-infections). En cas d'échec thérapeutique (sans RVS), un régime de „secours" (généralement une autre combinaison d'AAD) est envisagé.

Le traitement de l'hépatite C chronique a connu une transformation majeure avec l'introduction d'antiviraux à action directe, qui offrent des taux de guérison de plus de 95 % et ont un très bon profil d'innocuité. Tous les patients atteints de virémie détectable, quel que soit le stade de la maladie, peuvent bénéficier de ces régimes, avec des résultats remarquables en termes de prévention de la progression vers la cirrhose, de réduction de la mortalité et d'amélioration de la qualité de vie.

À retenir

- L'infection chronique par le virus de l'hépatite C est l'une des causes les plus importantes de maladie chronique du foie.
- La transmission du virus de l'hépatite C se fait principalement par voie parentérale, par le sang et les produits sanguins et par l'utilisation de drogues par voie intraveineuse.
-Compte tenu du fait que le virus n'a été découvert qu'au début des années 90, toute transfusion sanguine avant cette date doit être considérée comme potentiellement infectieuse.
- L'évolution de l'hépatite chronique C est longue et généralement asymptomatique, mais une grande proportion de patients sont à risque de développer une cirrhose du foie et ses complications.
- L'évaluation initiale des patients atteints d'hépatite chronique au VHC comprend la confirmation de l'infection par la détermination des anticorps anti-VHC et de la virémie, ainsi que l'évaluation de la gravité de la fibrose, soit par PBH, soit par des tests non invasifs.
- Les traitements modernes avec des agents antiviraux directs ont révolutionné l'évolution naturelle de cette maladie. Ils sont administrés par os, sont extrêmement efficaces (taux de réponse virale soutenue de plus de 95 %), sûrs, avec une durée d'administration de 8 à 12 semaines. Il est préférable d'administrer un régime pangénotypique.
- La réponse au traitement est évaluée en déterminant la virémie 12 semaines après la fin du traitement. La virémie indétectable à ce moment-là équivaut à l'éradication de l'infection.
- Il faut tenir compte du fait que les patients atteints de fibrose sévère, de cirrhose, dans lesquels l'infection par le virus C a été éradiquée, restent toujours à risque d'hépatocarcinome et doivent subir le programme de dépistage, par échographie et dosage de l'alpha-fœtoprotéine tous les 6 mois.

19. L'HÉPATITE AUTO-IMMUNE

Définition

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie hépatique chronique, à médiation immunitaire, progressive qui touche principalement les femmes et se caractérise par une augmentation des valeurs sériques de transaminases, des auto-anticorps spécifiques, une hypogammaglobulinémie et une hépatite d'interface à l'examen histopathologique.

En général, on suspecte le diagnostic d'HAI chez un patient atteint d'une maladie hépatique chronique, généralement avec une hypogammaglobulinémie marquée, de la fièvre, une arthralgie et chez qui les marqueurs viraux sont négatifs.

Épidémiologie

L'HAI est une maladie relativement rare et hétérogène, dont l'incidence et la prévalence varient à l'échelle mondiale en fonction de facteurs environnementaux, génétiques et infectieux. La population caucasienne d'Europe occidentale, d'Amérique du Nord et d'Australie a une prévalence plus élevée de la maladie. La maladie touche principalement les femmes (rapport femmes/hommes 4:1) d'un jeune âge (<40 ans). L'HAI est responsable de 12 à 20 % des hépatites chroniques.

Étiopathogénie

L'HAI est une affection idiopathique avec une pathogenèse complexe et multifactorielle. Dans le contexte de la susceptibilité génétique et des anomalies immunologiques, la maladie se déclenche sous l'action d'agents déclenchants qui peuvent être des virus, des médicaments, etc.

En raison d'une prédisposition génétique ou d'un facteur exogène, il y a une perte de tolérance immunitaire au tissu hépatique, qui devient de soi, non-soi. Parmi les facteurs exogènes, le virus de l'hépatite C est souvent le déclencheur d'une hépatite auto-immune, moins souvent le virus de l'hépatite B. La cible de la réponse immunitaire est une protéine membranaire spécifique de l'hépatocyte (LSP), qui, par un mécanisme (viral, médicamenteux, toxique), subit une dénaturation, devient non-soi, et génère des anticorps. Cela déclenche une cytotoxicité dépendante des anticorps (réponse immunitaire aberrante à ses propres cellules). L'exposition répétée à des agents déclenchants peut initier la réponse immunitaire contre le foie, mais aussi contre d'autres organes, provoquant l'apparition de l'HAI et d'autres maladies auto-immunes.

Morphopathologie

L'examen histopathologique du parenchyme hépatique effectué sur un fragment de biopsie hépatique révèle une hépatite d'interface, une abondance de plasmocytes, des modifications dégénératives (hépatocytes ballonnés) et régénératives (rosettes d'hépatocytes, hépatocytes géants multinucléés). Les caractéristiques de l'HAI sont l'hépatite d'interface (Fig.

19.1) et la rosette hépatocytaire. Les formes sévères d'HAI sont caractérisées par une nécrose et une inflammation étendue, multi- ou panacinaire (Fig 19.2). La biopsie hépatique est également importante pour la stadification, pour établir la gravité de la fibrose.

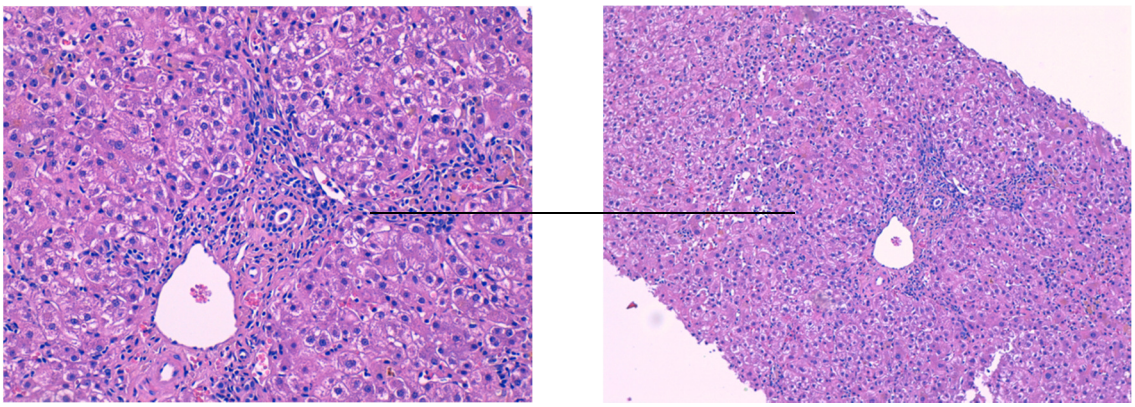


Fig. 19.1 Hépatite d'interface (détail à gauche) - la lame hépatocytaire limitante n'est plus continue par lyse des hépatocytes à ce niveau, suivie de la pénétration de l'infiltrat inflammatoire dans le lobe hépatique.

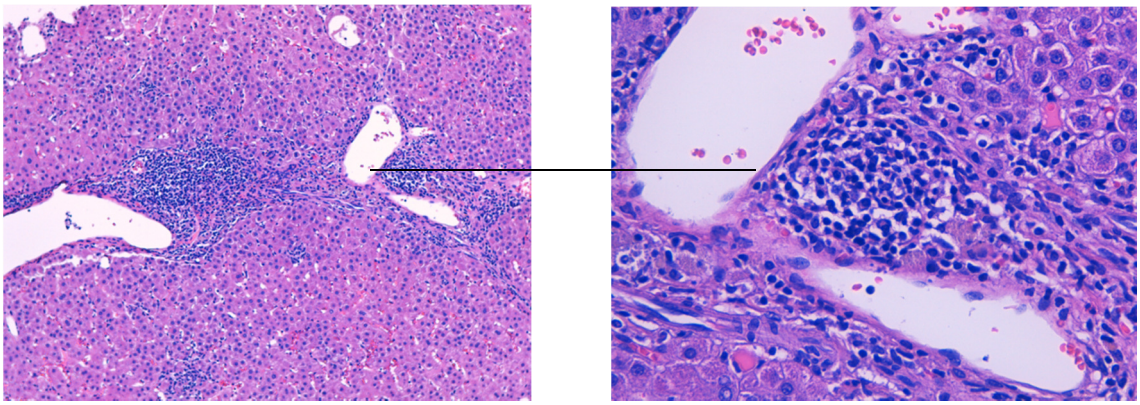


Fig. 19.2 Hépatite auto-immune – nécrose en ponts et détail (à droite) qui met en évidence un riche infiltrat inflammatoire avec des lymphocytes et des plasmocytes.

Tableau clinique

Les manifestations cliniques vont des formes asymptomatiques aux signes et symptômes d'hépatite chronique, d'hépatite aiguë ou encore d'insuffisance hépatique fulminante.

L'apparition est généralement chez les jeunes femmes ou éventuellement après 40 ans, avec asthénie, fatigue, fièvre, arthralgie. Les manifestations immunitaires sont variées et peuvent inclure: thyroïdite, aménorrhée, anémie hémolytique auto-immune, glomérulonéphrite chronique, polyarthrite rhumatoïde, purpura thrombocytopénique, etc.

Tableau biologique

Les tests biochimiques révèlent une augmentation des transaminases (ALT, AST), généralement à des valeurs de 3 à 50 fois la normale avec ALT>AST. Le reste des tests biologiques hepatiques: IQ, bilirubine, albumine sérique sont modifiés de manière variable. L'hypergammaglobulinémie (avec une prédominance de la fraction IgG) est caractéristique du diagnostic (valeurs de 1,5 à 3 fois la normale). L'augmentation de la phosphatase alcaline et de la bilirubine dépasse rarement 2 à 4 fois les valeurs normales.

Les tests sérologiques impliquent la détermination d'auto-anticorps spécifiques:

- Titre d'ANA (anticorps antinucléaires) supérieur à 1:40
- anti SMA (anti-fibre musculaire lisse)
- anti-LKM 1 (microsomaux anti-hépato-rénaux 1)
- anti-ALS/LP (anti-antigène soluble hépatique/hépatique-pancréatique).

En plus des auto-anticorps conventionnels mentionnés ci-dessus, les autosnticorps suivants peuvent être dosés: anti-LC1 (anti - cytosol hépatique de type 1); anti-LKM3; pANCA (anti cytoplasme périnucléaire neutrophilique).

Paraclinique

L'échographie abdominale, selon le stade de la maladie, peut être normale ou présenter des signes de cirrhose du foie (hétérogénéité du parenchyme hépatique, surface hépatique irrégulière, hypertrophie du lobe caudé, splénomégalie, etc.).

La biopsie hépatique percutanée, chirurgicale ou transjugulaire est indispensable pour confirmer le diagnostic, exclure d'autres maladies du foie et évaluer la gravité de la maladie. L'hépatite d'interface révélée à l'examen histopathologique est typique de l'HAi.

Les méthodes élastographiques (élastographie impulsionnelle – FiBroScan, mais aussi d'autres méthodes élastographiques) peuvent être utilisées pour stadifier la fibrose. Attention toutefois aux valeurs élevées de transaminases qui peuvent entraîner une surestimation de la fibrose.

Diagnostic positif

Le diagnostic positif est posé sur la base de critères cliniques, biochimiques, sérologiques et histologiques d'HAI et sur l'exclusion des autres causes d'hépatite ou de cirrhose.

L'HAI doit être envisagée dans le cas de patients présentant des signes cliniques d'hépatite aiguë ou chronique, en présence de manifestations systémiques de type immunitaire (autres maladies auto-immunes), et d'un tableau biologique avec une cytolyse fortement accrue, avec une hypergammaglobulinémie, en l'absence de marqueurs d'infection chronique par les virus de l'hépatites chroniques, mais avec la présence d'auto-anticorps (ANA, SMA, anti LKM 1).

L'HAI est subdivisée en plusieurs types, en fonction des auto-anticorps qui apparaissent:

- **HAI de type 1** - caractérisé par la présence d'ANA et d'anti-SMA. Ca représente la grande majorité des HAI (environ 90 %). Il survient généralement chez les femmes vers l'âge

de 40 ans. Il est souvent associé à d'autres maladies auto-immunes. Elle évolue souvent vers la cirrhose si elle n'est pas traitée (dans environ 50 % des cas).

- **HAI de type 2** - caractérisée par la présence d'anti-LKM 1 dans le sérum. Elle survient chez les deux sexes, souvent dans l'enfance. L'hypergammaglobulinémie est particulièrement élevée. Ce type est souvent associé à une infection par le virus C, et l'évolution vers la cirrhose se produit dans jusqu'à 80 % des cas.

- **HAI de type 3** - il est très rare. Il se caractérise par la présence d'anti SLA/LP

La classification diagnostique (à la fois dans la catégorie des IAS et dans celle du type) nécessite une évaluation biologique fidèle, complexe, mais aussi coûteuse. Dans le même temps, l'incapacité à réaliser tous ces marqueurs immunitaires peut entraîner la perte du diagnostic et une évolution dans le temps vers la cirrhose.

Les dernières guides européennes sur l'HAI (2025) ne considèrent plus la sous-classification d'HAI comme nécessaire, compte tenu des données épidémiologiques récemment publiées, qui n'ont pas démontré des différences cliniques et évolutives significatives entre les trois sous-types.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de l'HAI doit être fait avec les pathologies suivantes:

- *L'hépatites virales chroniques* (lorsque les marqueurs viraux sont positifs). Attention à la coexistence de l'HAI avec l'hépatite chronique au bn VHC (dans laquelle des anticorps anti-VHC sont présents, mais la virémie est également détectable).

- *Hépatite médicamenteuse* - où l'anamnèse n'est pas toujours pertinente. Les plus souvent incriminés sont l'isoniazide – chez les patients atteints de tuberculose; alpha-méthyldopa; oxyphénisatine – présent dans certains purgatifs, mais actuellement ne plus utilisé.

- *Maladie de Wilson* - carence en céruloplasmine, souvent découverte uniquement dans la phase de cirrhose, où l'anneau cornéen de Kaiser-Fleischer apparaît, en plus avec des signes neurologiques présents. La détermination de la céruloplasmine, du cuivre sérique et urinaire permettra de poser le diagnostic.

- *Un déficit en alpha-1 antitrypsine* peut entraîner une maladie chronique du foie. Le diagnostic est posé par le mesurement de l'alpha-1 antitrypsine, qui sera faible ou absente.

- *Maladie alcoolique chronique du foie* - est relativement frequente, a un large spectre histologique, allant de l'hépatite alcoolique aiguë à la simple stéatose, la stéatofibrose et la cirrhose du foie. Antécédents de consommation d'alcool, l'augmentation des valeurs de gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP) sont utiles pour le diagnostic. L'abus d'alcool n'est pas toujours reconnu par le patient, ce qui peut rendre le diagnostic étiologique difficile.

- *La cholangite biliaire primitive* (l'ancien nom était cirrhose biliaire primitive) (CBP) est cliniquement caractérisée par un prurit chronique et intense; biologiquement, il existe une cholestase marquée avec une augmentation exprimée de la gamma-glutamyl-transpeptidase (GGTP), de la phosphatase alcaline (FA) et de la bilirubine, la caractéristique est la présence

d'anticorps anti-mitochondriaux (AMA). Dans les premiers stades de la maladie, le diagnostic peut être difficile.

- De plus, en présence de cholestase chronique, il faut distinguer l'HAI de la *cholangite sclérosante*, où le tableau clinique comprend de la fièvre, le tableau biologique est caractérisé par une cholestase chronique sévère, mais les AMA sont absents. Le diagnostic repose sur l'aspect caractéristique du cholangio IRM - pauvreté marquée de l'arbre biliaire intrahépatique, qui est d'aspect moniliforme - avec sténose et dilatation des voies biliaires intrahépatiques.

Complications

Les complications de l'HAI sont celles qui peuvent survenir dans l'évolution d'une hépatite aiguë ou chronique progressive. Dans la forme aiguë, il existe un risque d'insuffisance hépatique aiguë et de complications infectieuses. Dans les formes chroniques, l'évolution est vers la cirrhose du foie avec des complications liées à l'hypertension portale (hémorragie digestive haute, ascite, encéphalopathie hépatique), insuffisance hépatique, carcinome hépatocellulaire).

Evolution et pronostic

L'évolution et le pronostic dépendent de la forme clinique et de la réponse au traitement. L'HAI de type 1 répond à la corticothérapie et engendre un bon pronostic à long terme. Le type 2 présente une réponse variable à la corticothérapie et une évolution progressive vers la cirrhose. Le type 3 est similaire au type 1, mais il présente un potentiel de progression sévère, avec un pronostic variable.

Les cas non traités d'HAI évoluent vers une insuffisance hépatique aiguë/fulminante ou une cirrhose du foie.

Traitement

Les objectifs du traitement sont les suivants: induire une rémission complète; maintenir la rémission sans corticothérapie et avec des doses minimales de traitement immunosuppresseur; prévention de la progression vers la cirrhose du foie.

Le traitement de l'HAI est basé sur des médicaments immunosuppresseurs et comporte deux components: le traitement d'attaque et le traitement d'entretien.

1. Le traitement d'attaque se fait par corticothérapie en association avec l'azathioprine (Imuran). Initialement, la prednisone 30-60 mg/jour (0,5-1 mg/kg/jour) plus l'azathioprine 2-3 mg/kg de poids corporel sont administrées jusqu'à ce que la rémission soit obtenue (normalisation des transaminases – généralement 4 semaines). Après avoir obtenu une rémission, la dose de prednisone est progressivement diminuée de 5 mg / semaine, puis arrêtée, en maintenant la même dose d'azathioprine. Une alternative au traitement au prednisone est le budésonide, un corticostéroïde sans action générale, à une dose de 9 mg / jour pendant 2 mois, après quoi il est arrêté. Le budéonide ne doit pas être administré aux patients atteints d'HAI au stade de la cirrhose.

2. Le traitement d'entretien se fait en continuant le traitement par Azathioprine pendant une longue période (des années ou même à vie). L'arrêt du traitement peut être considéré après des années de traitement après avoie obtenu une rémission biologique et histologique. La monothérapie à la prednisone est préférée en cas de cytopénie, de déficit en thiopurin-méthyl transférase, qui doit être testée avant l'administration d'azathioprine.

La rechute après l'arrêt du traitement rend nécessaire la reprise du traitement. Une grande proportion de patients atteints d'HAI doivent être traités à vie, et seule une petite proportion reste en rémission sans traitement. Pour les patients présentant une réponse insuffisante ou une intolérance à l'azathioprine, le Mycophénolat mofétil et le Tacrolimus, considérés comme des médicaments de 2e intention, peuvent être utilisés.

La transplantation hépatique reste la seule option thérapeutique en cas d'HAI réfractaire au traitement, d'insuffisance hépatique fulminante et de cirrhose du foie décompensée.

3. Effets secondaires du traitement

Les effets secondaires de la prednisone sont l'ostéoporose, la nécrose osseuse aseptique, le diabète de type 2, la cataracte, l'hypertension artérielle, les infections, la psychose, le faciès cushingoïde, l'acné, l'obésité. Pour cette raison, le traitement à long terme est évité autant que possible.

Les effets secondaires de l'azathioprine sont l'hépatite cholestatique, la maladie veino-occlusive, la pancréatite aiguë, le syndrome d'émétique sévère, éruptions cutanées, l'aplasie médullaire avec cytopénie, les infections opportunistes, qui surviennent plus fréquemment en cas de déficit en thiopurin-méthyl transférase.

À retenir

- L'hépatite auto-immune est une maladie chronique du foie plus fréquente chez les femmes, avec un début vers l'âge de 40 ans, imitant l'hépatite aiguë, moins souvent comme hépatite fulminante.
- Le tableau clinique est dominé par l'asthénie, et dans le tableau biologique, il y a des augmentations caractéristiques des transaminases qui imitent l'hépatite aiguë (fortes augmentations, des dizaines de centaines de fois la valeur supérieure de la normale), ainsi que des augmentations significatives des gammaglobulines sériques.
- Les marqueurs sérologiques importants sont les ANA (anticorps antinucléaires) en titre supérieur à 1:40; anti SMA (anti fibre musculaire lisse); anti-LKM 1 (anti microsomes-hépato-rénaux 1); anti-ALS/LP (anticorps anti antigéne soluble hépatique/hépatique-pancréatique).
- Un examen histopathologique est recommandé pour un diagnostic positif, les éléments caractéristiques étant l'hépatite d'interface et la rosette hépatocytaire.
- Le traitement comporte deux components: le traitement d'attaque (corticothérapie: Prednisone 0,5-1mg/kg/jour, jusqu'à l'obtention d'une rémission - normalisation des transaminases – généralement 4 semaines); après l'obtention d'une rémission, la dose de prednisone est progressivement diminuée, de 5 mg / semaine, puis arrêtée) et le traitement d'entretien (avec Azathioprine 2-3 mg / kg corps, qui est commencé en même temps que la

corticothérapie, et maintenu pendant une longue période à la même dose, généralement des années).

- La rechute après l'arrêt du traitement rend nécessaire la reprise du traitement. Une grande proportion de patients atteints d'HAI doivent être traités à vie, et seule une petite proportion reste en rémission sans traitement. Pour les patients présentant une réponse insuffisante ou une intolérance à l'azathioprine, le mycophénolat mofétil et le Tacrolimus, considérés comme des médicaments de 2e intention, peuvent être utilisés.

- La transplantation hépatique reste la seule option thérapeutique en cas d'HAI réfractaire au traitement, d'insuffisance hépatique fulminante et de cirrhose décompensée.

20. LA MALADIE STÉATOSIQUE DU FOIE ASSOCIÉ À UN DYSFONCTIONNEMENT MÉTABOLIQUE (MASLD)

Définition et considérations générales

La maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD) est une entité clinique et pathologique caractérisée par une accumulation excessive de lipides dans les hépatocytes en l'absence de consommation significative d'éthanol. Ce nom a été adopté en 2023 par les principales sociétés internationales d'hépatologie, afin de refléter plus fidèlement la corrélation entre le dysfonctionnement métabolique et la pathologie hépatique, éliminant ainsi la stigmatisation associée à la terminologie précédente, NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease).

La MASLD comprend un large spectre de manifestations clinico-pathologiques, allant de la simple stéatose hépatique, caractérisée par une accumulation de lipides sans inflammation significative, à la stéatohépatite métabolique (MASH - Metabolic Associated Steatohepatitis), qui peut évoluer vers une fibrose hépatique, une cirrhose et, à un stade avancé, un carcinome hépatocellulaire (CHC). La maladie est étroitement associée au syndrome métabolique, à l'obésité centrale et au diabète de type 2, et sa prévalence augmente de façon exponentielle, en corrélation avec les changements mondiaux de mode de vie et de régime alimentaire.

L'importance de redéfinir la MASLD

L'adoption du terme MASLD représente un changement fondamental dans la compréhension de cette maladie, permettant une approche diagnostique et thérapeutique plus appropriée. Ca reconnaît explicitement le rôle de la résistance à l'insuline, de l'inflammation systémique chronique et de la dyslipidémie dans la pathogenèse de la maladie. La redéfinition a des implications importantes dans la pratique clinique, facilitant l'identification des patients à haut risque et promouvant des stratégies thérapeutiques personnalisées.

Facteurs étiologiques

La pathogenèse de la MASLD est complexe et multifactorielle, résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques, métaboliques, inflammatoires et environnementaux. La condition peut être considérée comme un marqueur hépatique du syndrome métabolique, étant influencée par de multiples perturbations physiologiques et biochimiques.

a) Obésité et dysfonctionnement adipeux. L'obésité est le facteur prédisposant le plus important de la MASLD. Selon les données de l'OMS, la prévalence de l'obésité a considérablement augmenté au cours des dernières décennies, touchant plus de 800 millions de personnes. L'obésité viscérale, définie par l'accumulation excessive de tissu adipeux autour des organes internes, est particulièrement pertinente pour la progression de la MASLD, car elle

favorise l'augmentation de la lipolyse, la libération d'acides gras libres et la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α et l'IL-6, contribuant à la lipotoxicité hépatique.

De plus, le déséquilibre des adipokines (diminution de l'adiponectine et augmentation de la leptine) contribue à l'inflammation chronique de bas grade et à la fibrogenèse hépatique. Ces mécanismes expliquent pourquoi les patients obèses courent un risque accru de progression d'une simple stéatose hépatique à une fibrose avancée et une cirrhose.

b) Diabète sucré de type 2 et résistance à l'insuline. Le diabète sucré de type 2 est un déterminant majeur de la gravité du MASLD, étant associé à un risque significativement accru de fibrose hépatique. La prévalence du diabète est en constante augmentation, estimée à plus de 1,3 milliard en 2050. L'hyperglycémie chronique et l'hyperinsulinémie favorisent le stress oxydatif, l'induction d'enzymes pro-fibrotiques et l'accumulation d'intermédiaires lipidiques toxiques dans les hépatocytes, contribuant au dysfonctionnement mitochondrial et à la mort des cellules hépatocytaires.

c) Dyslipidémie et troubles métaboliques. La dyslipidémie athérogène, caractérisée par une hypertriglycéridémie, une diminution du cholestérol HDL et une augmentation des petites particules denses de LDL, accélère l'accumulation de lipides intrahépatiques et favorise l'inflammation du foie. Le dysfonctionnement des récepteurs nucléaires, tels que le PPAR-α et le FXR, joue un rôle clé dans ces perturbations lipidiques, facilitant la progression vers la stéatohépatite et la fibrose.

d) Facteurs génétiques et épigénétiques. Des études génétiques ont permis d'identifier les variants I148M, TM6SF2 et MBOAT7 de PNPLA3 comme facteurs de sensibilité à la MASLD. Ces gènes influencent les processus d'homéostasie des lipides hépatiques et de fibrogenèse. De plus, des facteurs épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN et les modifications post-traductionnelles des histones, contribuent à la régulation de l'expression des gènes impliqués dans le développement de la maladie.

Mécanismes pathogéniques

La pathogenèse de la MASLD est le résultat d'une interaction complexe entre des facteurs métaboliques, inflammatoires, immunologiques et génétiques. Elle implique de multiples voies physiopathologiques interconnectées, conduisant à l'accumulation de lipides hépatiques, à l'inflammation chronique, à la fibrogenèse et, dans les cas avancés, à l'insuffisance hépatique et à la cancérogenèse.

L'accumulation excessive de lipides dans les hépatocytes est un élément central de la MASLD, affectant l'homéostasie des lipides hépatiques par plusieurs mécanismes. L'hyperinsulinémie et la consommation excessive de glucides raffinés stimulent la lipogenèse de novo, favorisant ainsi la synthèse hépatique des acides gras. En parallèle, les adipocytes dysfonctionnels libèrent des quantités accrues d'acides gras libres dans la circulation, qui sont absorbés par les hépatocytes, contribuant ainsi à la surcharge métabolique du foie.

La résistance à l'insuline joue un rôle clé dans l'initiation et la progression de la MASLD, perturbant l'équilibre métabolique hépatique. Il provoque une hyperinsulinémie compensatoire, qui stimule la lipogenèse hépatique, mais inhibe l'oxydation des acides gras, aggravant l'accumulation de lipides intrahépatiques.

Les hépatocytes exposés à une charge excessive de lipides développent un *stress oxydatif accentué*, ce qui conduit à la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) en grande quantité. Ce processus provoque la peroxydation des lipides membranaires, déclenchant la mort cellulaire et l'activation des voies inflammatoires.

L'inflammation chronique joue un rôle déterminant dans la transformation de la MASLD en MASH. Les cellules de Kupffer, les macrophages résidents du foie, sont activées par des métabolites lipidiques toxiques et des espèces réactives de l'oxygène, ce qui provoque la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α, l'IL-1β et l'IL-6, contribuant au maintien d'un environnement inflammatoire persistant, ce qui provoque l'activation de la fibrogenèse et la détérioration de l'architecture hépatique.

Le microbiome intestinal joue un rôle crucial dans la pathogenèse du MASLD, et la modification de sa composition favorise la progression de la maladie. L'augmentation de la production de lipopolysaccharides bactériens (LPS) provoque une réponse inflammatoire hépatique. La diminution de la production de métabolites bénéfiques du microbiome, tels que les acides gras à chaîne courte, contribue au maintien de l'inflammation systémique, aggravant les lésions hépatiques.

Dans les stades avancés de la MASLD, l'inflammation persistante provoque *l'activation des cellules stellaires hépatiques,* qui passent dans un état myofibroblastique et commencent à produire un excès de collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire stimulant le dépôt fibrotique progressif, qui remodèle l'architecture hépatique. À long terme, ces processus entraînent une perte d'élasticité du tissu hépatique, contribuant au développement de l'hypertension portale et à l'apparition d'une insuffisance hépatique.

Un sous-ensemble de patients atteints de MASLD développent un carcinome hépatocellulaire (CHC), même en l'absence de cirrhose, ce qui suggère que *les processus oncogéniques sont activés tôt* dans l'évolution de la maladie. L'instabilité génomique induite par le stress oxydatif favorise l'accumulation de mutations oncogènes.

Morphopathologie

L’examen histopathologique en MASLD fournit des informations essentielles pour stadifier la maladie, identifier les facteurs de progression et la différencier des autres maladies du foie. L'évolution histologique de la MASLD va de la simple stéatose hépatique à la stéatohépatite métabolique (MASH), en progressant à la fibrose avancée et la cirrhose.

La stéatose hépatique est l'accumulation excessive de triglycérides dans les hépatocytes et constitue le premier stade de la MASLD. Histologiquement, il se caractérise par la présence de vacuoles lipidiques dans le cytoplasme des hépatocytes, principalement de type macrovésiculaire, ce qui provoque le déplacement du noyau vers la périphérie de la cellule. La stéatose peut affecter des zones distinctes du lobule hépatique, initialement prédominante dans la zone centrolobulaire (zone 3 de Rappaport), et à des stades avancés, elle peut devenir diffuse.

Stéatohépatite métabolique (MASH)

À des stades plus avancés, la stéatose hépatique peut évoluer vers une stéatohépatite métabolique, caractérisée par une combinaison de stéatose, de ballonnements hépatocytaires et d'inflammation lobulaire (Fig. 20.1). Le ballonnement hépatocytaire est un signe histologique distinctif d'une atteinte hépatocytaire sévère. Elle s'accompagne fréquemment de la formation de corps de Mallory-Denk. L'inflammation lobulaire est d'intensité variable et consiste principalement en des infiltrats de macrophages et de lymphocytes.

Fibrose hépatique. Au fur et à mesure que le processus inflammatoire devient chronique, l'activation des cellules stellaires hépatiques provoque le dépôt de collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire, ce qui conduit au développement de la fibrose. Initialement, la fibrose est périsinusoïdale, localisée autour des hépatocytes et dans l'espace Disse. Avec la progression de la maladie, la fibrose progresse vers des septa fibrotiques étendus qui perturbent l'architecture hépatique, aboutissant à la formation de nodules régénératifs et au développement d'une cirrhose.

Cirrhose du foie. La cirrhose est le stade final de la MASLD, caractérisée par la perte de l'architecture hépatique normale, la présence de nodules de régénération séparés de septa fibreux épais et l'apparition d'un dysfonctionnement hépatique sévère. Ce stade est associé à un risque accru de complications, notamment d'hypertension portale, d'insuffisance hépatique et de carcinome hépatocellulaire.

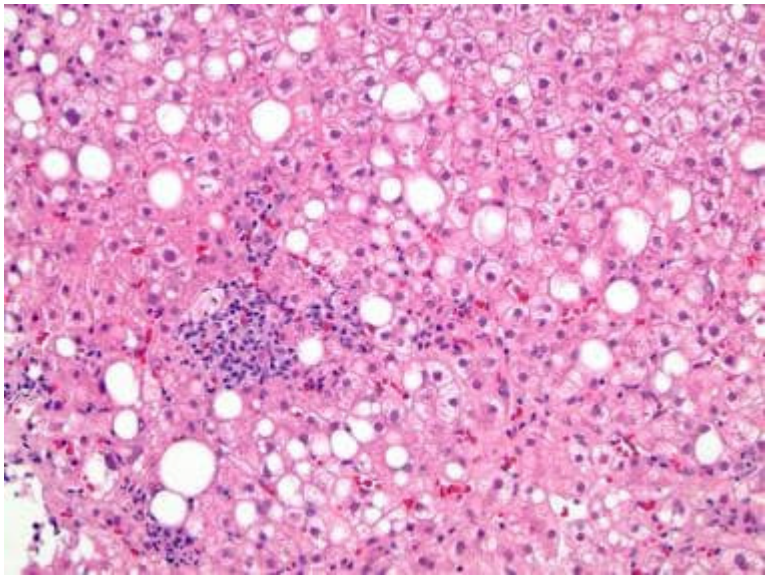


Fig. 20.1. Stéatohépatite métabolique (MASH), coloration à l'hématoxyline-éosine (H&E). Une stéatose macrovésiculaire est observée, caractérisée par des hépatocytes chargés de grandes vacuoles lipidiques, ballonnement des hépatocytes, signe d'un dysfonctionnement cellulaire avancé, et une inflammation lobulaire, avec un infiltrat inflammatoire composé principalement de lymphocytes et de neutrophiles.

Diagnostic

1. Les critères diagnostiques de la MASLD comprennent la présence d'une stéatose hépatique mise en évidence par l'imagerie ou l'examen histologique, ainsi qu'au moins un critère du syndrome métabolique:

- Indice de masse corporelle (IMC) ≥30 kg/m² ou circonférence abdominale accrue;
- Diabète de type 2;
- Dyslipidémie (triglycérides ≥150 mg/dL et/ou HDL cholestérol diminué);
- Hypertension;
- Insulinorésistance.

De plus, il est recommandé d'utiliser des algorithmes cliniques pour la stratification du risque de fibrose, tels que le score FIB-4 et NAFLD Fibrosis Score (NFS), afin d'identifier les patients qui nécessitent une investigation plus approfondie.

• Le FIB-4 (Fibrosis-4 Index) est un score calculé en fonction de l'âge du patient, de l'AST, de l'ALT et de la numération plaquettaire, utilisé pour estimer la présence d'une fibrose hépatique avancée. Un score faible indique un faible risque de fibrose, tandis qu'un score élevé suggère la présence d'une fibrose significative.

• Le score de fibrose en NAFLD (NFS) comprend des facteurs supplémentaires, tels que l'IMC, le diabète et les taux d'albumine, fournissant une estimation plus détaillée du risque de progression de la maladie hépatique.

2. Diagnostic de MASH

Le MASH représente la forme progressive de la MASLD et implique des processus inflammatoires et lésionnels hépatocytaires. Le diagnostic repose sur:

• Confirmation de la stéatose hépatique (par des techniques d'imagerie ou par biopsie);

• Mise en évidence des ballonnements hépatocytaires et de l'inflammation lobulaire (par analyse histologique);

• Exclusion des autres causes d'hépatite chronique.

Un indicateur biochimique évocateur est l'augmentation persistante des transaminases (ALT, AST), bien que ce changement ne soit pas toujours présent. Les patients atteints de MASH présentent également un risque significativement plus élevé de progression vers une fibrose hépatique avancée, une cirrhose et ses complications, notamment l'hypertension portale et le carcinome hépatocellulaire.

Investigations paracliniques

a) Les investigations d'imagerie sont essentielles pour le diagnostic et la stratification du risque des patients atteints de MASLD/MASH. Les techniques les plus couramment utilisées sont les suivantes:

• *Échographie hépatique:* méthode accessible, utile pour détecter la stéatose modérée à sévère. L'aspect échographique de la stéatose hépatique est celui d'un foie hyperéchogène (plus blanc, plus brillant), avec une atténuation acoustique et une différence d'échogénicité par

rapport au corticale du rein droit (qui apparaît plus noir, plus hypoéchogène par rapport au foie stéatotique) (Fig. 20.2).

• *Élastographie impulsionnelle* (FibroScan + CAP): évaluation de la rigidité hépatique et quantification de la stéatose pour stadification de la fibrose et de la stéatose, respectivement;

• *RMN-PDFF* (Proton Density Fat Fraction): méthode avancée pour la quantification précise de la charge lipidique hépatique;

• *Tomodensitométrie (TDM) et imagerie par résonance magnétique (IRM):* utilisées pour l'évaluation avancée des patients présentant une suspicion d'hépatocarcinome survenant comme une complication d'une fibrose/cirrhose avancée.

Fig. 20.2. Stéatose hépatique détectée par échographie abdominale. Foie hyperéchogène avec atténuation postérieure par ultrasons (à gauche) et indice hépato-rénal élevé (à droite).

b) Tests biologiques. Les tests biochimiques fournissent des informations indirectes sur l'état du foie, mais ils ne sont pas toujours suffisamment sensibles ou spécifiques pour être diagnostiques:

• Transaminases hépatiques (ALT, AST): peuvent être normales ou légèrement élevées;

• GGT et phosphatase alcaline: peuvent avoir des valeurs modérément élevées;

• Scores sérologiques pour la fibrose: FIB-4, NAFLD Fibrosis Score (NFS), Enhanced Liver Fibrosis test (ELF).

c) La biopsie hépatique reste *l'étalon-or* pour le diagnostic de MASH et la stadification de la fibrose. Les indications de la biopsie du foie comprennent:

• Suspicion de MASH avec progression rapide;

• Divergences entre l'imagerie et les tests biochimiques;

• Évaluation des patients présentant des facteurs de risque de fibrose avancée.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit prendre en compte d'autres causes d'atteintes hépatiques, notamment: stéatose alcoolique (antécédents de consommation importante d'alcool), hépatite virale (VHB, VHC – présence de marqueurs spécifiques), cholangite biliaire primitive (cholestase importante, AMA positive), hémochromatose (ferritine, augmentation de la

saturation en transferrine), maladie de Wilson (faible taux de céruloplasmine), déficit en alpha1 antitrypsine; la toxicité des médicaments (amiodarone, méthotrexate, corticostéroïdes), la maladie cœliaque et d'autres troubles auto-immuns hépatiques.

Traitement et prise en charge

1. Modification du mode de vie

La prise en charge de la MASLD et de la MASH repose principalement sur des interventions liées au mode de vie, avec pour objectif principal d'améliorer le dysfonctionnement métabolique et de prévenir la progression de la fibrose hépatique. Les interventions essentielles comprennent:

- *Perte de poids* - Des études cliniques ont montré qu'une réduction du poids corporel d'au moins 7 à 10 % est associée à une amélioration significative de la stéatose, de l'inflammation et de la fibrose hépatique. La perte de poids doit être obtenue par une combinaison de restriction calorique et d'activité physique soutenue.
- *Interventions nutritionnelles* - L'adoption d'un régime de type méditerranéen, caractérisé par un apport accru en acides gras monoinsaturés et polyinsaturés, en fibres alimentaires et en protéines végétales, contribue à améliorer le profil métabolique et à réduire le stress oxydatif hépatique. Il est essentiel d'éviter les glucides raffinés et les gras trans.
- *Activité physique régulière* – L'exercice aérobique et l'entraînement en résistance sont associés à une réduction de la stéatose hépatique et à une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Au moins 150 à 300 minutes d'activité physique modérée par semaine sont recommandées.

2. Traitement pharmacologique

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pharmacologique spécifique approuvé pour le MASLD/MASH, mais de nombreuses molécules sont à divers stades d'investigation clinique. Les classes de médicaments à potentiel thérapeutique comprennent:

- *Agonistes des récepteurs GLP-1 (par exemple le sémaglutide, le liraglutide):* Ces molécules ont démontré des effets bénéfiques sur la masse corporelle et l'homéostasie du glucose, étant associées à la réduction de la stéatose et de l'inflammation du foie.
- *Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2-i):* Ces médicaments, utilisés dans le traitement du diabète de type 2, peuvent améliorer le métabolisme hépatique et réduire le risque cardiovasculaire.
- *Pioglitazone:* Spécifiquement indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2 et de MASH, cet agent améliore la sensibilité à l'insuline et réduit l'inflammation du foie. Cependant, son utilisation doit être surveillée de près en raison du risque de prise de poids et d'œdème périphérique.
- *Vitamine E:* Son administration a été associée à une amélioration de l'histologie hépatique chez les patients non diabétiques atteints de MASH, en raison de ses effets antioxydants. Cependant, la prudence est recommandée dans son utilisation à long terme, compte tenu des risques cardiovasculaires potentiels.

3. Prise en charge des comorbidités

Compte tenu de la forte corrélation entre MASLD/MASH et le syndrome métabolique, le contrôle des comorbidités est essentiel pour optimiser le pronostic des patients:

- *Diabète de type 2:* Une prise en charge glycémique rigoureuse, à l'aide de thérapies pharmacologiques sans danger pour le foie (par exemple, agonistes du GLP-1, inhibiteurs du SGLT2), est cruciale pour prévenir la progression de la fibrose hépatique.
- *Dyslipidémie:* Les statines sont considérées comme sûres et efficaces dans le traitement des patients atteints de MASLD et de MASH, ayant un effet bénéfique sur le profil lipidique et le risque cardiovasculaire. Il est admis que si la cytolyse éventuelle provoquée par l'administration de statines ne provoque pas une augmentation des valeurs de transaminases de plus de 3 fois la valeur supérieure de la normale, le traitement peut être poursuivi en raison de leur effet favorable, à la fois sur la protection cardio-vasculaire et hépatique réalisée en abaissant les valeurs de cholestérol.
- *Hypertension artérielle:* Une surveillance et un traitement appropriés de l'hypertension artérielle aident à prévenir les complications cardiovasculaires et hépatiques.

4. Indications de la transplantation hépatique

Dans les stades avancés de la maladie hépatique, en présence d'une cirrhose décompensée ou d'un hépatocarcinome secondaire au MASH, la transplantation hépatique reste la seule option thérapeutique à potentiel curatif. Les critères d'inscription sur la liste des transplantations hépatiques comprennent un score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) élevé, des signes d'hypertension portale sévère, une décompensation hépatique avec ascite réfractaire, une encéphalopathie hépatique ou une hémorragie variqueuse récurrente, un hépatocarcinome dans les limites des critères de Milan pour la transplantation.

Un suivi étroit de ces patients et une orientation précoce vers des centres de transplantation sont essentiels pour maximiser la survie et optimiser les résultats post-greffe.

Pronostic et évolution

L'évolution naturelle de la MASLD et de la MASH varie considérablement en fonction de facteurs métaboliques, génétiques et comportementaux. Alors qu'une proportion importante de patients atteints de MASLD restent à un stade précoce, un sous-ensemble important développe un MASH, avec un risque accru de progression vers une fibrose avancée, une cirrhose et des complications hépatiques graves.

Facteurs pronostiques

Le pronostic des patients atteints de MASLD et de MASH est influencé par les facteurs suivants:

- Gravité de la fibrose hépatique - C'est le déterminant le plus important de la mortalité hépatique. Les patients atteints de fibrose avancée (F3-F4) présentent un risque significativement plus élevé de cirrhose décompensée et d'hépatocarcinome.

• La présence d'un diabète de type 2 - Augmente le risque de progression de la maladie du foie et de complications cardiovasculaires.

• Indice de masse corporelle (IMC) – Les patients obèses ont une progression plus rapide vers des stades avancés de la maladie du foie.

• Facteurs génétiques – Les variantes génétiques telles que PNPLA3, TM6SF2 et HSD17B13 influencent la susceptibilité individuelle à la progression de la fibrose et le risque de carcinome hépatocellulaire.

• Mode de vie et observance du traitement - L'adoption d'une alimentation saine et le maintien d'un poids optimal sont des facteurs essentiels pour prévenir la progression de la maladie.

Évolution de la maladie

Le MASLD peut rester stable pendant une longue période, mais environ 20 à 30 % des patients développeront une MASH. Parmi ceux-ci, environ 30 à 40 % évoluent vers une fibrose significative et un sous-ensemble de patients peuvent développer:

• *Cirrhose du foie* - Le stade final de la fibrose hépatique, associé à une décompensation (ascite, hémorragie variqueuse, encéphalopathie hépatique) et à une insuffisance hépatique.

• *Carcinome hépatocellulaire (CHC):* Le risque de CHC est significativement plus élevé chez les patients atteints de MASH et de fibrose avancée. Un dépistage périodique est recommandé chez les patients atteints de cirrhose compensée.

• *Complications cardiovasculaires:* Les patients atteints de MASLD présentent un risque accru d'événements cardiovasculaires, qui sont la principale cause de mortalité dans cette population.

A retenir:

-La MASLD est une entité clinique et pathologique caractérisée par une accumulation excessive de lipides dans les hépatocytes en l'absence de consommation significative d'éthanol.

-La MASLD comprend un large spectre de manifestations clinico-pathologiques, allant de la simple stéatose hépatique (accumulation de lipides sans inflammation significative), à la MASH (avec inflammation associée), qui peut évoluer vers une fibrose, une cirrhose, une insuffisance hépatique, un carcinome hépatocellulaire.

-Les critères diagnostiques de la MASLD comprennent la présence d'une stéatose hépatique mise en évidence par imagerie ou examen histologique, ainsi qu'au moins un critère de syndrome métabolique: IMC ≥30 kg/m² ou circonférence abdominale accrue, diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension, résistance à l'insuline.

-La prise en charge de la MASLD et de la MASH est basée sur le contrôle de facteurs déterminants (obésité, diabète, dyslipidémie) par des changements de mode de vie et une médication spécifique.

-La perte de poids (obtenue par l'alimentation et l'exercice) d'au moins 7 à 10 % du poids initial entraîne une amélioration de la stéatose et enfin de la fibrose.

21. LE FOIE ALCOOLIQUE

Définition

Le terme maladie hépatique associée à l'alcool (MHA) inclut un spectre des maladies du foie liées à l'alcool, qui varient cliniquement de l'hépatomégalie asymptomatique à l'insuffisance hépatique sévère, et histopathologiquement des modifications spécifiques à la stéatose simple, à la stéatohépatite liée à l'alcool (SHA), à la fibrose progressive associée à l'alcool, à la cirrhose hépatique alcoolique (CHA), à l'hépatite alcoolique (HA) et au carcinome hépatocellulaire.

Épidémiologie

La prévalence du foie alcoolique varie considérablement d'un pays à l'autre, influencée par des traditions spécifiques, la vie religieuse et, plus récemment, en particulier par le rapport entre le prix des boissons alcoolisées et le revenu de la population. Bien que la consommation d'alcool soit plus élevée dans les pays où le niveau économique est plus élevé, l'impact sur les maladies du foie est plus prononcé dans les pays où le niveau socio-économique est plus faible. En Roumanie, le pays où le taux de mortalité par maladie du foie est le plus élevé d'Europe, la plupart des décès sont liés au MHA.

Selon l'OMS (Organisation mondiale de la santé), la consommation excessive d'alcool est à l'origine de plus de 3 millions de décès par an dans le monde, soit environ 6 % de tous les décès. L'alcool est incriminé dans plus de 200 maladies, les 3 premières causes de mortalité étant les maladies cardiovasculaires, les maladies gastro-entérologiques (principalement la cirrhose du foie) et les cancers (foie, pancréas, œsophage, sein, etc.). En Europe, 41 % des décès dus aux maladies du foie sont dus au MHA, et la Roumanie a le taux le plus élevé de décès par maladie du foie en Europe, la majorité des décès étant corrélés au MHA.

Étiologie

Le seuil à partir duquel l'alcool devient nocif et impliqué dans l'apparition d'une maladie du foie n'est pas clairement défini. La dose considérée comme n'ayant pas d'effets nocifs est de 2 portions (doses standard de 10 g d'alcool pur) d'alcool par jour pour les femmes et de 3 portions pour les hommes. Selon l'OMS, une dose standard d'environ 10 g d'alcool pur est contenue dans 100 ml de vin, 250 ml de bière, 30 ml de boissons forts (Fig.21.1). Certaines études définissent l'unité standard comme 20 g d'alcool pur, d'autres auteurs considèrent qu'une dose de 12 g / jour est déjà critique pour les dommages hépatiques.

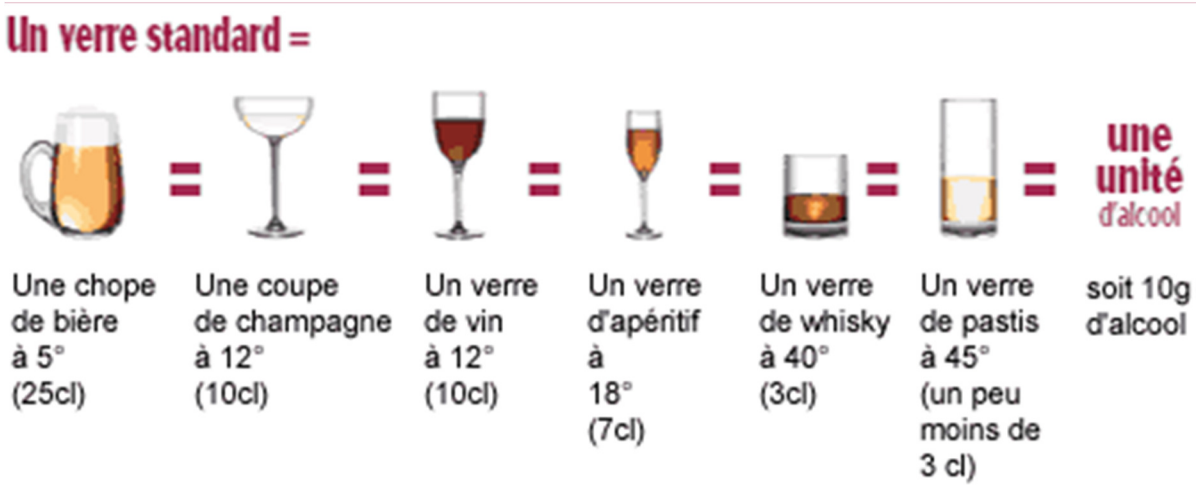


Fig. 21.1. Définition d'une unité d'alcool standard
(source https://www.labivin.net/article-34242594.html)

Le score le plus utilisé pour évaluer la consommation d'alcool est le score AUDIT (Alcohol Usage Disorder Inventory Test), qui peut également être utilisé comme méthode de dépistage. Le score AUDIT comprend 10 questions (3 questions dans le cas du score abrégé AUDIT-C) qui évaluent l'ampleur de la consommation d'alcool, de la dépendance et des problèmes associés à la consommation d'alcool. Un score AUDIT supérieur à 8 suggère une consommation nocive d'alcool, et un score supérieur à 20 points indique un trouble modéré ou grave de la consommation d'alcool.

Physiopathologie

La pathogenèse de la MHA est complexe. Le métabolisme de l'alcool dans le foie se fait de trois manières, le résultat étant le même, l'acétaldéhyde – un métabolite à forte hépatotoxicité. Les trois voies du métabolisme sont:

1. La voie de l'alcool-déshydrogénase (ADH), la principale voie de métabolisation de l'alcool.

2. Le stress oxydatif et le système MEOS (système d'oxydation microsomale) – le cytochrome P450 intervient dans l'oxydation de l'alcool lorsque la concentration sanguine augmente au-dessus de 50 mg/dl.

3. La voie de la catalase, qui a un rôle secondaire.

L'acétaldéhyde est ensuite oxydé en acétate, mais chez les alcooliques, la capacité des mitochondries à oxyder l'acétaldéhyde est progressivement réduite, avec accumulation progressive de celle-ci, ce qui conduit à la promotion de la peroxydation lipidique et à la formation des complexes protéiques.

Outre les effets toxiques de l'acétaldéhyde, il ne faut pas oublier le rôle cirogénique de l'alcool en soi. Il a été montré que les cellules Ito (péricytes situés dans l'espace périsinusoïdal – espace Disse) impliquées dans la fibrogenèse sont activées après une consommation chronique d'alcool.

L'alcool affecte le foie par deux mécanismes: directement sur les hépatocytes par l'accumulation de graisse intracellulaire et la destruction ultérieure des hépatocytes, et par un mécanisme indirect par action sur les entérocytes. L'alcool entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale, une perturbation du microbiote, une dysbiose, une endotoxinémie, transmise via la veine porte au foie, où l'activation d'une réponse inflammatoire locale entraînera l'apoptose et la nécrose hépatocytaire.

Il existe un certain nombre de facteurs de ***risque pour l'apparition et la sévérité des lésions hépatiques*** en cas de consommation excessive d'alcool:

- *Durée et type de consommation d'alcool:* la dose d'alcool de plus de 3 unités standard (30 gr/jour) pour les hommes/jour et de plus de 2 unités standard (20 gr/jour) pour les femmes, est considérée comme toxique. La durée de consommation est également importante. Pour qu'il y ait un risque de MHA, la durée de consommation excessive doit être supérieure à 5 ans. La consommation continue est plus dangereuse que la consommation intermittente. De plus, les lésions hépatiques ne dépendent pas du type de boisson, mais de sa teneur en alcool.

- *Sexe* - les femmes sont beaucoup plus sensibles que les hommes, car, à la même quantité d'alcool ingérée, des concentrations sanguines plus élevées sont atteintes chez les femmes, la métabolisation gastrique de l'alcool est plus reduite et le cytochrome P450 est moins efficace chez les femmes.

- *Facteur nutritionnel* - l'obésité ou, au contraire, la malnutrition augmentent la susceptibilité au MHA.

- *Facteurs environnementaux* – le tabagisme, les médicaments hépatotoxiques augmentent la sensibilité au MHA.

- *Facteurs génétiques* - le gène le plus impliqué et le plus étudié est PNPLA3.

- *Comorbidités hépatiques:* co-infection par des virus de l'hépatites B ou C, présence de stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique, hépatopathies auto-immunes ou cholestatiques.

Morphopathologie

Il existe trois formes des lésions histologiques hépatiques chez les consommateurs d'alcool, qui sont également des stades histologiques majeurs:

1. La stéatose hépatique alcoolique est une forme bénigne et réversible, produite par l'accumulation de grosses gouttes de lipides dans les hépatocytes.

2. L'hépatite alcoolique comprend la dégénérescence vacuolisante et la nécrose hépatocytaire, les infiltrats neutrophiles aigus, parfois la fibrose péricellulaire, périsinusoïdale et périveinulaire, ainsi que les corps de Mallory caractéristiques (hyalin alcoolique).

3. La cirrhose alcoolique implique la présence d'une fibrose hépatique étendue, des espaces portes aux veines centrolobulaires, ainsi que la présence des nodules de régénération.

Les hépatocytes ballonnisées (affectées par la dégénérescence vacuolisante) comprennent une stéatose macrovésiculaire (rarement microvésiculaire), ont un cytoplasme

granulaire avec des microparticules dispersées qui donnent l'impression de voilage. Le noyau est de petite taille et est hyperchrome.

Les hépatocytes qui contiennent des corps de Mallory sont généralement entourés de cellules polymorphonucléaires et d'autres cellules inflammatoires, ce qui indique qu'ils sont soit la cible du processus de destruction cellulaire, soit qu'ils possèdent des propriétés chimiotactiques, soit qu'ils sont impliqués dans la sécrétion de cytokines (TNF-alpha).

Des formes avec cholestase sévères peuvent survenir dans la SHA et dans la CHA. Bien que la fibrose centrale soit prévalente, la fibrose portale n'est pas exclue. Une fibrose des veines hépatiques (phlébosclérose) et une fibrose périveinulaire, connue sous le nom de nécrose hyaline sclérosante, peuvent également être observées. La fibrose s'étend vers les septa au cours de l'évolution, générant les prémisses de la cirrhose, qui est souvent micronodulaire, ou moins souvent mélangée, micro-macronodulaire.

Dans l'hépatite alcoolique (AH), la présence de ballonnements, de corps de Mallory, d'inflammation neutrophile, de cholestase et de fibrose sont des facteurs de mauvais pronostic. La réaction canalaire et la cholestase indiquent une infection. Les prédicteurs positifs de la réponse au corticostéroïdes dans l'HA sont la neutrophilie lobulaire, la stéatose réduite et la réaction canalaire.

La fibrose avancée est un indicateur indépendant du risque de complications à long terme dans le MHA.

Tableau clinique

En pratique clinique, le diagnostic poursuit deux objectifs: le diagnostic/dépistage de la consommation d'alcool par des tests ou questionnaires spécifiques (AUDIT) et le diagnostic et l'évaluation de la sévérité des lésions hépatiques.

Face à un patient présentant une consommation chronique et excessive d'alcool, avec ou sans manifestations cliniques, on a l'obligation de dépister et de diagnostiquer une éventuelle MHA par des méthodes cliniques et paracliniques non invasives et/ou invasives. Étant une pathologie souvent superposée à d'autres maladies du foie, il est toujours nécessaire de faire le diagnostic différentiel avec l'hépatite virale, l'hépatite auto-immune, les maladies hépatiques cholestatiques, l'hémochromatose et la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique.

Cliniquement, *les signes et symptômes suivants* peuvent apparaître:

- Cutanées: angiomes stellaires, érythème palmaire, contracture de Dupuytren
- Musculosquelettiques: cachexie due à la perte de masse musculaire (dans les formes avancées de la maladie)
- Abdominales: hépatomégalie, ascite, douleurs abdominales
- Sexueles: gynécomastie, atrophie testiculaire, aménorrhée
- Neurologiques: syndrome de sevrage (tremblements, agitation, tachycardie, vomissements, hallucinations), encéphalopathie de Wernicke.

Une autre complication de la MHA est le syndrome de Zieve, qui consiste en une jaunisse et des douleurs abdominales accompagnées d'hyperlipémie, d'anémie hémolytique.

Tableau paraclinique

Biologiquement, ***des marqueurs de consommation directe et indirecte d'alcool*** sont présents. Les marqueurs directs et spécifiques sont l'éthyl-glucunoride urinaire (EtG), l'alcoolurie, l'alcoolémie. Les marqueurs indirects sont les plus utilisés dans la pratique clinique, étant représentés par AST, ALT, GGTP, FAL, CDT (transferrine déficiente en carbohydrate), modifications hématologiques (anémie macrocytaire ou thrombocytopénie dans la cirrhose).

Dans le MHA, les changements biologiques suivants peuvent être observés***:***

-La GGT augmenté jusqu'à 3 à 5 fois la valeur normale, voire beaucoup plus lors de la consommation récente d'alcool (où les valeurs sont des dizaines, des centaines de fois supérieures à la limite supérieure de la normale). L'évolution dynamique de la GGT est suggestive de l'étiologie alcoolique: des valeurs élevées à l'admission qui diminuent rapidement, jusqu'à la moitié de la valeur initiale après 2 semaines et à des valeurs normales après 5 semaines après l'arrêt de la consommation d'alcool, en l'absence d'une obstruction biliaire résolue, sont diagnostics d'abus d'alcool.

- L'AST et l'ALT augmentés de 2 à 6 fois, généralement pas plus de 300 à 400 UI/L. Le rapport AST/ALT, connu sous le nom de rapport Rittis, >1 est évocateur d'une hépatite alcoolique.

- La FA peut être augmentée dans les cas avancés de MHA - cirrhose du foie avec cholestase.

- TDC – détecte seulement une consommation élevée d'alcool (minimum 50-80 g/jour pendant au moins 1-2 semaines)

- Modifications hématologiques: macrocytose, anémie, thrombocytopénie - dans les formes avancées, leucocytose - dans la HA.

Tests non invasifs pour le diagnostic de MHA

La sévérité de la fibrose peut être évaluée par des méthodes biologiques brevetées (FibroTest, ELF – Enhanced Liver Fibrosis score, Fibrometer) et par des tests non brevetés, faciles à mettre en œuvre dans la pratique quotidienne (score APRI, score FIB-4). De plus, la rigidité hépatique est considérée comme un marqueur fidèle de la gravité de la fibrose, en particulier pour la fibrose modérée et sévère et pour la cirrhose (F2, F3, F4). La rigidité hépatique peut être évaluée par des méthodes d'imagerie, les plus couramment utilisées étant les méthodes élastographiques – telles que l'élastographie impulsionnelle (FibroScan) ou l'élastographie pSWE ou 2D-SWE. Il est recommand que l'évaluation de la rigidité hépatique chez les patients ayant consommé de l'alcool soit effectuée après une période d'abstinence d'au moins 2 semaines (la consommation active entraîne une inflammation du foie, une augmentation de l'AST et la possibilité de valeurs faussement élevées). Le stade de la fibrose peut également être estimé par l'élastographie IRM, considérée comme la méthode la plus

précise, mais elle est rarement utilisée en raison de ses coûts élevés et de sa faible disponibilité.

La méthode de référence pour diagnostiquer la gravité du MHA est la ***biopsie hépatique***, mais elle reste une méthode de moins en moins utilisée en raison de l'émergence de techniques non invasives de diagnostic. L'aspect histopathologique le plus frequent est celui de la stéatose hépatique, où l'on observe des hépatocytes contenant de grandes vacuoles claires, poussant le noyau de la cellule vers la périphérie. Cet aspect est caractéristique *de la stéatose macrovésiculaire*, c'est-à-dire l'accumulation de graisses (lipides) dans les cellules hépatiques (Fig.21.2).

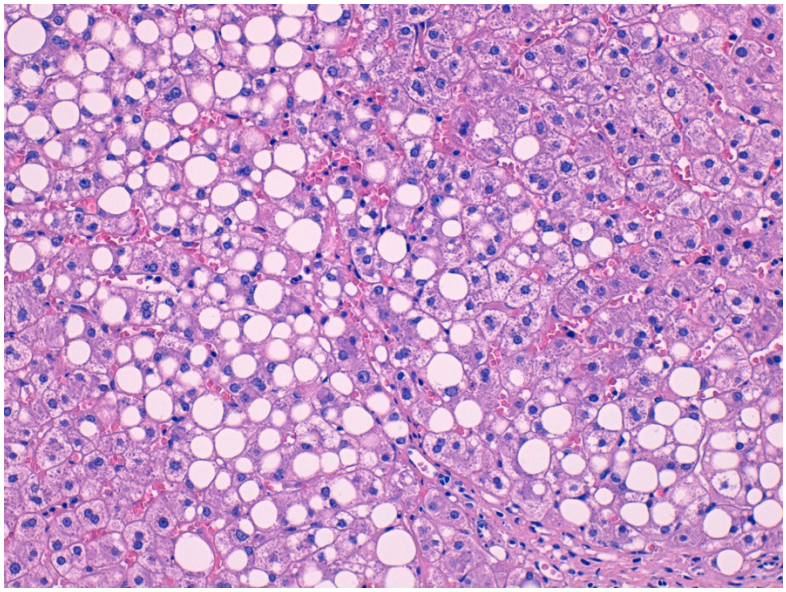


Fig. 21.2. Image histopathologique, coloration à l'hématoxyline-éosine.
Des hépatocytes contenant de grandes vacuoles claires qui poussent le noyau cellulaire vers la périphérie sont observées. La structure générale du tissu hépatique est relativement préservée, sans signes évidents de nécrose ou d'inflammation sévère dans ce champ microscopique. Source: Département de Morphopathologie Université de Médecine „Victor Babeș” et Pharmacie Timișoara

Diagnostic positif

Le diagnostic positif dans le foie alcoolique commence par la documentation de la consommation d'alcool par l'anamnèse individuelle, l'anamnèse familiale, mais aussi par la réalisation de tests liés à la consommation d'alcool (score AUDIT ou AUDIT-C). Le tableau clinique comprend des signes de consommation d'alcool, d'hépatomégalie, éventuellement de splénomégalie et des signes de maladie hépatique avancée (ascite, circulation collatérale, etc.). Le tableau biologique comprend une augmentation des transaminases, de la GGT avec une phosphatase alcaline normale ou presque normale. Pour mettre en évidence la stéatose hépatique induite par l'alcool, l'échographie transabdominale est une étape essentielle. Il est

également important d'évaluer la gravité des lésions hépatiques par biopsie hépatique ou des tests non invasifs.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit être fait avec toutes les autres causes de maladie hépatique chronique, y compris les infections chroniques par les virus des hépatites B, C et D, la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique, l'hémochromatose, la maladie de Wilson, les maladies hépatiques cholestatiques, l'hépatite auto-immune.

Évolution et pronostic

L'évolution et le pronostic de la MHA sont favorables si la consommation d'alcool est arrêtée avant l'apparition de lésions sévères, caractéristiques de la cirrhose du foie. Le degré de fibrose hépatique est celui qui donne le pronostic, en particulier dans l'hépatite alcoolique. Si la HA survient dans le contexte de la cirrhose, surtout décompensée, la mortalité dépasse 50 %.

Les complications sont causées par la progression de la maladie du foie allant de la stéatose à la stéatohépatite avec évolution vers la fibrose et la cirrhose du foie, et ses complications, toutes aggravées par la superposition de l'hépatite alcoolique.

Traitement

Le traitement consiste principalement à atteindre et à maintenir l'abstinence, car c’est associé à une meilleure réponse clinique, n'importe quel est le stade de la maladie.

La première étape pour atteindre l'abstinence sont les interventions psychosociales et comportementales, puis le soutien nutritionnel, les agents hépatoprotecteurs tels que la silimarine et le traitement spécifique des complications - cirrhose du foie décompensée ou hépatite alcoolique.

HÉPATITE ALCOOLIQUE

Définition

L'hépatite alcoolique (HA) ***est définie*** comme un syndrome clinique particulièrement sévère avec une mortalité accrue, caractérisé par l'apparition récente d'un ictère associé ou non à d'autres signes de décompensation hépatique (ascite, encéphalopathie, etc.) chez une personne qui consomme de grandes quantités d'alcool.

Morphopathologie

Le substrat histopathologique est représenté par des lésions de stéatohépatite caractérisées par une stéatose, un ballonnement hépatocytaire, un infiltrat inflammatoire par polymorphonucléaires, avec ou sans fibrose.

Diagnostic

Le diagnostic est principalement *clinique*, basé sur l'apparition récente d'un ictère, fréquemment associé à la fièvre (même en l'absence d'infection), état général influencé, anorexie, la perte de poids et la malnutrition chez un patient qui consommait de l'alcool en quantités toxiques >60 gr par jour chez les hommes et >40 gr/jour chez les femmes. L'apparition de la jaunisse et de la consommation excessive d'alcool doivent être plus récentes de 8 semaines à compter de la présentation.

Les *modifications biologiques* suivantes s'ajoutent au tableau clinique*:* bilirubine totale supérieure à 3 mg/dl, augmentation des transaminases (généralement inférieure à 300 UI/L) avec un rapport de Rittis AST/ALT > 1,5-2. Dans les formes graves, une hypoalbuminémie, un allongement du temps de prothrombine, une thrombocytopénie se produisent.

D'autres causes des lésions hépatiques, telles que l'obstruction biliaire, la cholangite biliaire primitive, l'hépatite aiguë virale ou médicamenteuse, l'hépatite auto-immune, l'hépatite ischémique, doivent être exclues par l'imagerie et les méthodes biologiques.

La biopsie hépatique, bien que précieuse, n'est pas systématiquement recommandée pour le diagnostic et l'évaluation du pronostic, mais seulement dans les essais cliniques ou lorsque le diagnostic est incertain. Lorsqu'elle est indiquée, la biopsie transjugulaire est préférée en raison du risque plus faible de saignement.

Prognostique

Le prognostique de l'HA est réservé et peut être estimé en utilisant les scores spécifiques, présentés dans le tableau 21.I. Un *score de Maddrey* (MDF) ≥32, c'est-à-dire une forme sévère, est associé à une mortalité de plus de 50 % à 30 jours. Le pronostic est également donné par l'absence de réponse au traitement de corticothérapie, évaluée par le *score de Lille*. Un score de Lille ≥ 0,45 est prédictif d'une mortalité de plus de 70 % à 6 mois. Le pronostic est influencé par les complications possibles, telles que les infections, le syndrome hépato-rénal, l'insuffisance multiviscérale, ainsi que les complications du traitement. Les infections sont très fréquentes dans l'HA, étant présentes au moment du diagnostic chez jusqu'à 25 % des patients, survenant dans environ 50 % des cas traités par la corticothérapie.

Tableau 21.I. Scores pronostiques de l'hépatite alcoolique (aiguë)

Score	Paramètres						HA sévère
	Bil	PT/INR	Créatinine	Âge	Albumines	Leucocytes	
MDF	+	+					≥32
MELD	+	+	+				>21
ABIC	+	+	+	+			>9
GAHS	+	+	+	+		+	>9
Le modèle LILLE	+	+	+	+	+		≥ 0,45 non-répondeurs au traitement

MDF - Score Maddrey (Maddrey Discriminant Function); MELD – score MELD (model for end stage liver disease); ABIC – Score ABIC (age, bilirubine, INR, créatinine); GAHS - Glasgow Alcohol Hepatitis Score; PT/INR – temps de prothrombine/rapport international normalisé; HA - hépatite alcoolique;

Traitement

1. ***Mesures générales*** - l'abstinence permanente d'alcool est absolument obligatoire pour tous les types de MHA.

2. ***Soutien nutritionnel***. La malnutrition calorique et protéique est présente chez presque tous les patients et est associée à un mauvais pronostic, de sorte qu'une bonne nutrition fait partie intégrante du traitement de l'HA. Un apport calorique de 35 à 40 Kcal/kg par corps et par jour est recommandé, l'apport recommandé en protéines étant de 1,2 à 1,5 g/kg par corps et par jour. En cas d'intolérance digestive, la nutrition parentérale peut être essayée, mais il n'y a pas de données pour confirmer un quelconque bénéfice par rapport à l'apport par os, car c'est également corrélée à un taux plus élevé d'infections.

3. ***Les corticostéroïdes*** sont le traitement de choix pour les formes sévères. Ils sont indiqués dans le traitement de l'HA sévère avec un score MDF > 32 ou/et GAHS > 9. Le prednisone/prednisolone 40 mg/jour ou le méthylprednisolone 32 mg/jour sont utilisées. La réponse aux corticoïdes est évaluée à 7 jours par le score de Lille et, si la réponse est favorable (score de Lille < 0,45), elle est poursuivie jusqu'à 28 jours, après quoi le traitement est arrêté brusquement ou progressivement au bout de 3 semaines. Si le score de Lille est ≥ 0,45, la corticothérapie est arrêtée. L'effet des corticostéroïdes dans l'HA est controversé, ils réduisent la mortalité à court terme de 28 jours, mais la survie à long terme n'est pas influencée.

Avant d'instaurer une corticothérapie, ainsi que tout au long du traitement, d'éventuelles contre-indications ou complications seront évaluées: infections bactériennes non contrôlées par des médicaments, lésions rénales aiguës, hémorragie digestive supérieure, dysfonctionnement de plusieurs organes, maladies concomitantes pouvant être aggravées – infections par VHB, VHC, HIV, TBC, etc.

4. ***Autres thérapies*** étudiées:

- Association avec la pentoxifylline - ne s'est pas avérée bénéfique

- La N-acétylcystéine, par l'intermédiaire de ses propriétés antioxydantes, pléiotropiques et effets indésirables mineurs, il peut être administré en HA.
- Facteur de stimulation des granulocytes (GCSF)

5. ***Transplantation hépatique*** – c'est la seule chance pour les patients qui ne répondent pas à la corticothérapie. Traditionnellement, une période d'abstinence de 6 mois est nécessaire pour qu'un patient soit considéré comme éligible à une transplantation hépatique, mais les patients qui ne répondent pas au traitement par corticostéroïdes ont un mauvais pronostic et un taux de mortalité supérieur à 70 % à 6 mois. Il a été démontré que les patients qui en sont à leur premier épisode d'HA et qui ne répondent pas à la corticothérapie ont une amélioration significative de leur survie s'ils sont transplantés rapidement.

A retenir:

- L'abus d'alcool est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde moderne.
- Au niveau hépatique, l'abus d'alcool entraîne l'apparition d'une stéatose hépatique, d'une stéatohépatite et enfin du développement d'une fibrose hépatique et d'une cirrhose et de ses complications.
- La dose d'alcool considérée comme n'ayant pas d'effets nocifs est de 2 portions (doses standard de 10 g d'alcool pur) d'alcool par jour pour les femmes et de 3 portions pour les hommes. Selon l'OMS, une dose standard de 10 g d'alcool pur est contenue dans 100 ml de vin, 250 ml de bière, 30 ml d'alcool fort.
- Le diagnostic positif dans la MHA commence par la documentation de la consommation d'alcool, se poursuit avec le tableau clinique et le tableau biologique qui comprend une augmentation des transaminases, de la GGT avec une phosphatase alcaline normale ou presque normale.
- Pour mettre en évidence la stéatose hépatique induite par l'alcool, l'échographie transabdominale est une étape essentielle.
- Il est également important d'évaluer la gravité des lésions hépatiques par biopsie hépatique ou par des tests non invasifs.
- Le traitement de la MHA consiste principalement en l'arrêt permanent et complet de la consommation d'alcool.
- L'hépatite alcoolique est un syndrome clinique sévère, avec une mortalité accrue, caractérisé par l'apparition récente d'un ictère associé ou non à d'autres signes de décompensation hépatique chez une personne qui consomme de grandes quantités d'alcool.
- Le traitement de l'hépatite alcoolique passe par l'arrêt de la consommation d'alcool, et dans les formes sévères, avec un score de Maddrey supérieur à 32, la corticothérapie est le seul médicament qui a prouvé son efficacité.
- Chez les patients qui ne répondent pas à la corticothérapie, évaluée par le score de Lille 7 jours après le début du traitement, la mortalité est de 50 % à 30 jours.

22. LES MALADIES HÉPATIQUES CHOLÉSTATIQUES PAR MÉCANISME AUTO-IMMUN

Les maladies hépatiques cholestatiques induites par mécanisme auto-immun comprennent deux entités: la cholangite biliaire primitive et la cholangite sclérosante primitive, qui ont pour élément commun la présence du syndrome de cholestase (augmentation de la GGTP et de la FAL) et le mécanisme étiopathogènique auto-immun, mais avec un substrat morphopathologique et un pronostique différent.

A. CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE

Définition

La cholangite biliaire primitive (anciennement appelée cirrhose biliaire primitive – CBP) est une maladie d'étiologie inconnue, qui évolue par une cholestase chronique, une destruction progressive des voies biliaires intrahépatiques et une inflammation portale, conduisant, au fil du temps, à la cirrhose et à l'insuffisance hépatique. D'un point de vue morphopathologique, la lésion caractéristique est une inflammation affectant les voies biliaires intrahépatiques - cholangite destructrice non suppurative. Walker a d'abord rapporté l'association entre la PBC et les anticorps antimitochondriaux (AMA), qui sont devenus plus tard des marqueurs diagnostiques importants.

En raison des changements caractéristiques au niveau sérologique et histopathologique, la PBC est considérée comme un modèle de maladie auto-immune. Le changement de nom – de „cirrhose biliaire primitive” à „cholangite biliaire primitive” – souligne le fait que la présence d'une cirrhose n'est pas obligatoire au moment du diagnostic et contribue à réduire la stigmatisation associée à cette maladie.

Épidémiologie

La CBP est prédominante chez les femmes (rapport femmes-hommes 6-9:1), affectant principalement les personnes âgées de 30 à 60 ans, bien qu'elle puisse survenir entre 15 et 90 ans. Un élément distinctif est la composante familiale: les parents au premier degré ont un risque beaucoup plus élevé (jusqu'à 500 fois) de développer la maladie par rapport à la population générale. L'incidence signalée en Europe se situe entre 1 et 2 cas pour 100 000 habitants par an, et à l'échelle mondiale, entre 0,7 et 4,9 cas pour 100 000. Récemment, une augmentation de la prévalence a été observée chez les hommes, bien que la maladie reste prévalente chez les femmes. Cependant, les hommes développent des formes plus sévères et répondent moins au traitement à l'acide ursodésoxycholique (AUDC).

Physiopathologie

Les causes de la CBP restent inconnues, cependant, les recherches suggèrent que la maladie se développe par une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Des études ont identifié plus de 20 sites à risque impliqués dans la régulation du système immunitaire, y compris la différenciation des lymphocytes T et la signalisation du facteur de nécrose tumorale, et certains haplotypes – tels que HLA DRW8, HLA DR3 et HLA DR4 – sont fréquemment associés à la PBC et à d'autres maladies auto-immunes.

Les facteurs déclenchants sont notamment *l'infections* (comme le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus, les infections des voies urinaires à Escherichia coli, les infections parasitaires et fongiques), les *influences endocriniennes* (p. ex., traitement hormonal antérieur, ce qui peut expliquer la prévalence plus élevée chez les femmes), exposition à certains *facteurs environnementaux* (tels que le vernis à ongles, le tabagisme, les déchets toxiques et les xénobiotiques), et l'*éléments nutritionnels* qui peuvent influencer l'apparition de la maladie.

La CBP est une maladie auto-immune qui implique à la fois *une immunité* cellulaire et *humorale* et se manifeste par une inflammation et une destruction des voies biliaires intrahépatiques (ductopénie). Les principaux mécanismes comprennent une réponse auto-immune avec des anticorps antimitochondriaux et des lymphocytes T ($CD4^+$ et $CD8^+$), amplifiée par des cytokines (TNF, IL-12, interférons), des dysfonctionnements de l'apoptose et des mécanismes de mimique moléculaire. La CBP est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes, telles que le syndrome de Sjögren, la sclérodermie, la thyroïdite auto-immune et le syndrome de Reynaud.

Morphopathologie

Macroscopiquement, dans les premiers stades, le foie grossit lentement et a une teinte jaune verdâtre avec une surface plate et lisse. Au fur et à mesure que la maladie progresse, des modifications nodulaires caractéristiques de la cirrhose se produisent.

En microscopie, les lésions caractéristiques sont une *inflammation chronique destructrice* des petits canaux biliaires, provoquant *une ductopénie* et la formation d'un *infiltrat cellulaire granulomateux*, composé de lymphocytes, d'éosinophiles, d'histiocytes et de plasmocytes. L'évolution de la maladie passe par des stades histopathologiques successives, allant d'une inflammation de la phase ductale (stade I) à l'apparition d'une cirrhose macronodulaire (stade IV) (tableau 22.I).

Tableau 22.I Stades histopathologiques de la CBP

Stade	Description
Stade I (Portal, phase ductale)	Inflammation des petits canaux (inférieurs à 80-100 microns), destruction de l'épithélium et rupture de la membrane basale, avec possibilité de granulomes.
Stade II (Périportal, phase ductulaire)	Poursuite de la destruction canaliculaire, ductopénie sévère (plus de 50 % des ducts interlobulaires) et fibrose portale diffuse avec cholestase persistante, présence de granulomes.
Stade III (Septale, fibrose avancée)	Fibrose porto-portale étendue, ductopénie sévère, accumulations de cuivre, cholestase et nécrose hépatocellulaire progressive.
Stade IV (Cirrhose)	L'apparition d'une cirrhose macronodulaire, l'absence de voies biliaires – un élément diagnostique de la CBP – une cholestase sévère et une inflammation réduite.

Tableau clinique

La CBP évolue lentement et insidieusement, et dans *les premiers stades, les patients* sont généralement *asymptomatiques*. La littérature indique que les anticorps antimitochondriaux (AMA) sont présents chez environ 90 à 95 % des patients, ce qui permet une identification précoce de la maladie grâce à des programmes de dépistage, avant même que les taux de phosphatase alcaline et de bilirubine n'augmentent de manière significative.

Le modèle classique du patient est une femme d'âge moyen (entre 40 et 60 ans) qui se plaint d'*une asthénie sévère et d'un prurit intense*, symptômes qui peuvent apparaître des mois ou des années avant l'apparition de la jaunisse. À l'examen clinique, on peut observer une hépatomégalie, une splénomégalie, des lésions de grattage, une pigmentation mélanique, ainsi que des modifications cutanées telles que des xanthélasmas.

Aux stades avancés, des complications graves telles que l'hypertension portale, l'ascite, les saignements digestifs et l'encéphalopathie se développent. *D'autres manifestations* comprennent des carences en vitamines liposolubles (A, D, E, K), des douleurs osseuses et des troubles de la coagulation. La CBP est également souvent associée à *d'autres maladies auto-immunes* (telles que la polyarthrite rhumatoïde et la thyroïdite auto-immune) et augmente le risque de tumeurs malignes, notamment l'hépatocarcinome et le cancer du sein chez les femmes.

Tablesu biologique

Marqueurs enzymatiques sériques Les plus importants sont les enzymes de cholestase, ***Phosphatase alcaline*** *et* ***GGT***, qui peuvent être légèrement augmentées dans les premiers stades et s'aggraver au fur et à mesure que la maladie progresse. Il y a aussi une augmentation des *bilirubine sérique* (en particulier la *conjugué*) et des *acides biliaires,* en particulier *l'acide cholique*.

Valeurs des *lipides sériques* (tels que le cholestérol, les phospholipides, le LDL et le VLDL) augmentent, et le HDL, initialement normal ou élevé, diminue au stade de la cirrhose. *Les transaminases (TGO et TGP)* peuvent être normaux ou modérément élevés (jusqu'à 3 fois la normale), et des élévations plus importantes peuvent suggérer un syndrome de chevauchement avec hépatite auto-immune. Les niveaux d'albumine diminuent et le temps de prothrombine est prolongé aux stades avancés.

Autres analyses. La numération globulaire peut rester normale jusqu'aux derniers stades de la maladie et la vitesse de sédimentation des érythrocytes est augmentée. Les tests de dépistage des maladies associées (anticorps anti-gliadine, anti-endomysium) sont utiles pour identifier la maladie cœliaque, et les taux de cuivre et de céruloplasmine sont modérés, généralement deux fois supérieurs à la valeur normale en cas d'association avec la maladie de Wilson (rare). Environ 20 % des patients souffrent d'hypothyroïdie et les modifications de la TSH nécessitent un examen échographique de la thyroïde.

Les immunoglobulines et les auto-anticorps sont importants pour le diagnostic positif. *L'hypergammaglobulinémie,* due à une augmentation des *IgM*, est fréquente. ***Les anticorps antimitochondriaux (AMA)*** sont positifs à un titre supérieur à 1:40 et sont le marqueur le plus caractéristique de la PBC. Environ 5 % des patients peuvent être négatifs à l'AMA, auquel cas un réexamen par des méthodes telles que l'immunoblot ou l'ELISA est recommandé, et une biopsie du foie est recommandée. Des marqueurs d'autres maladies auto-immunes tels que le facteur rhumatoïde (positif dans 70 % des cas), les anticorps anti-muscle lisse (dans 66 % des cas), les *anticorps antinucléaires* (positifs dans 50 % des cas, en particulier *les fragments anti-gp210 et/ou anti-Sp100*) et les anticorps anti-thyroïdiens (positifs dans 41 % des cas) peuvent également être présents.

Paraclinique

L'imagerie du foie et des voies biliaires est essentielle en cas de cholestase.

- *L'échographie* est la technique d'imagerie de première intention en raison de son accessibilité et de son caractère non invasif et non irradiant, ayant une très bonne performance pour différencier l'ictère obstructif (dans lequel des dilatations des voies biliaires intrahépatiques sont présentes) et l'ictère parenchymateux (sans dilatations des voies biliaires intrahépatiques). L'échographie peut également mettre en évidence des modifications spécifiques à la cirrhose du foie (voir chapitre sur la cirrhose).

- L'évaluation de la rigidité hépatique par diverses techniques d'*élastographie* (y compris FibroScan) est utile pour surveiller la gravité de la fibrose, la rigidité hépatique >9,6 kPa étant associée à une fibrose sévère et à un risque accru de décompensation.

- Si les résultats initiaux ou le test de dépistage de l'AMA ne sont pas clairs, *une cholangioIRM est recommandée* pour exclure d'autres affections (par exemple, une cholangite sclérosante primitive ou un cholangiocarcinome).

- *L'ostéodensitométrie* est essentielle pour l'évaluation des lésions osseuses primaires et pour la détection des modifications secondaires à un éventuel traitement par corticostéroïdes (répété tous les 1 à 2 ans).

- *L'endoscopie digestive haute* est indiquée pour détecter les varices œsophagiennes et diagnostiquer une éventuelle maladie cœliaque.

Diagnostic positif

Le diagnostic de la CBP repose sur un ensemble de critères cliniques, biochimiques et, dans certaines situations, histopathologiques. Le tableau clinique typique se retrouve chez les femmes d'âge moyen, qui présentent une asthénie, un prurit intense, un ictère ou un subicter, des xanthomes/xanthélasmas, une hépatomégalie et/ou une splénomégalie. Les tests de laboratoire soutiennent le diagnostic en augmentant la phosphatase alcaline, la GGTP et la bilirubine, ainsi que la présence d'anticorps antimitochondriaux M2. La biopsie du foie, bien que non obligatoire, peut confirmer le diagnostic en mettant en évidence une cholangite destructrice non suppurative et une ductopénie.

Diagnostic différentiel

Il faut le faire avec d'autres causes de cholestase: intrahépatique ou biliaire, les plus frequents étant présentées dans le tableau 22.II

Tableau 22.II. Diagnostic différentiel dans la CBP

Type de cholestase	**Diagnostic**
Cholestase intrahépatique	Stéatohépatite alcoolique et non alcoolique
	Maladies infiltrantes (amylose, sarcoïdose)
	Cholestase d'origine médicamenteuse
	Maladies génétiques (cholestase intrahépatique récurrente bénigne, cholestase intrahépatique pendant la grossesse)
	Infiltration hépatique due à des maladies malignes (lymphome de Hodgkin)
	Septicémie
	Nutrition parentérale totale
	Maladies vasculaires (syndrome de Budd-Chiari, maladie congestive du foie)
	Hépatite virale, formes cholestatiques
Cholestase biliaire	Cholangite sclérosante primitive
	Cholangite associée aux IgG4
	Cholangite sclérosante secondaire (lithiase cholédocienne, ischémie, vascularite, maladies infectieuses)
	Mucoviscidose
	Cholangiopathies induites par les médicaments („lésions hépatiques induites par les médicaments”)
	Malformations canalaires: syndrome de Caroli, fibrose hépatique congénitale

Complications. Évolution. Pronostic.

L'évolution de la CBP est relativement lente, avec un taux de survie médian de 15 à 16 ans pour les patients asymptomatiques et de 8 à 10 ans pour les patients symptomatiques. Après environ 5 à 6 ans, la plupart des patients sans symptômes initiaux deviennent également symptomatiques, bien qu'il puisse y avoir des périodes d'amélioration.

Des complications peuvent être causées par le syndrome cholestatique (stéatorrhée, dyslipidémie, hypovitaminose, ostéoporose, ostéomalacie, calculs biliaires), mais surtout par l'évolution vers la cirrhose et ses complications.

Le pronostic est défavorable, car il est influencé par l'affection sous-jacente, les maladies associées et le taux de bilirubine (moins de 2 mg % – survie de 12 à 13 ans; entre 2 et 6 mg % – 2 à 7 ans; plus de 10 mg % – moins de 2 ans). L'évolution a été grandement améliorée par l'introduction du traitement à l'acide ursodésoxycholique, la plupart des patients répondant à ce type de thérapie. Si le traitement est introduit avant l'apparition de la jaunisse et que le patient est répondeur, le pronostic est considérablement amélioré.

L'âge au moment du diagnostic et d'autres paramètres (albumine, ascite, œdème, temps de prothrombine) sont également importants dans les modèles pronostiques des cas graves avec indication pour la transplantation.

Traitement

1. Il n'y a pas de ***traitement étiologique*** pour la CBP, car la cause est inconnue.

2. ***Le traitement physiopathologique*** comprend:

- *L'acide ursodésoxycholique (AUDC),* initialement utilisé pour le traitement des calculs biliaires, plus tard approuvé par la FDA pour la PBC, agit en augmentant la sécrétion hépatique, inhibant respectivement l'absorption des sels biliaires hydrophobes et stabilisant la membrane hépatocellulaire. Selon les directives de l'AASLD et de l'EASL (American and European Societies for the Study of the Liver), l'AUDC est le traitement de première intention et à long terme (à vie) de la PBC, à des doses de 13 à 15 mg/kg corps/jour, administrée seul ou en association avec d'autres médicaments.

- *L'acide obéticholique* a montré des résultats prometteurs dans les essais cliniques. Selon les recommandations de l'EASL, l'acide obéticholique est indiqué **comme traitement de deuxième ligne** chez les patients qui ne tolèrent pas l'AUDC ou qui n'y répondent pas correctement. La dose initiale recommandée est de 5 mg par jour, avec la possibilité d'une augmentation progressive jusqu'à 10 mg par jour.

- *Le bezafibrate* peut améliorer les paramètres biochimiques, soit en monothérapie, soit en association avec l'AUDC. Des études récentes ont rapporté une amélioration des enzymes de la cholestase, mais les avantages à long terme restent incertains.

- *Les corticostéroïdes* peuvent améliorer temporairement les paramètres biochimiques, mais leur utilisation à long terme est déconseillée en raison d'effets indésirables (tels que l'ostéoporose), et l'*azathioprine et le méthotrexate* n'ont pas démontré d'avantages cliniques

significatifs. Pour cette raison, ces médicaments ne sont pas utilisés dans le traitement de routine de la cholangite biliaire primitive.

3. Traitement symptomatique. La fatigue, symptôme multifactoriel, n'est pas influencée par le traitement par l'AUDC. *Le prurit* peut être soulagé avec de la rifampicine, de la cholestyramine et des antagonistes de la sérotonine, et *le syndrome de Sicca* est traité en humidifiant l'air, en administrant des larmes artificielles et des anti-inflammatoires ophtalmiques. *L'ostéoporose* et *l'hyperlipidémie nécessitent un* traitement individualisé.

Suivi des patients

La surveillance consiste à évaluer l'activité de la maladie en déterminant les taux de bilirubine, de GGT et de phosphatase alcaline tous les 3 à 6 mois, complétée par des tests annuels d'hormones thyroïdiennes et une ostéodensitométrie à 2 - 4 ans. La réponse au traitement est généralement évaluée après 12 mois. L'absence de réponse biochimique adéquate (observée chez 25 à 50 % des patients) est associée à un risque 5 fois plus élevé de progression vers la cirrhose et à une mortalité 3 fois plus élevée.

Au cours de l'évolution, on suivi l'apparition de nouveaux signes ou de modifications dans les analyses qui pourraient indiquer une maladie auto-immune associée. De plus, chez les patients atteints de fibrose/cirrhose sévère, une échographie abdominale et une détermination de l'AFP chaque 6 mois sont effectuées pour le dépistage de l'hépatocarcinome. L'endoscopie digestive haute est répétée chaque année pour la détection des varices œsophagiennes, selon les recommandations du consensus Baveno VII.

B. CHOLANGITE SCLÉROSANTE PRIMITIVE (CSP)

Définition

La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie hépatique chronique, de nature immunitaire, caractérisée par un processus progressif de cholestase. Il implique une inflammation, une fibrose et la destruction des voies biliaires, à la fois intrahépatiques et extrahépatiques, ce qui conduit à la formation des sténoses segmentaires. En l'absence d'un traitement approprié, la maladie évolue vers une cirrhose du foie, une hypertension portale, une insuffisance hépatique et, dans certains cas, un cholangiocarcinome.

Épidémiologie

La PCS touche environ 1 personne sur 10 000, avec une incidence estimée à 1 sur 100 000 par an. Dans le sud de l'Europe, les valeurs sont environ 10 fois plus basses. Dans les pays en développement, la prévalence est probablement sous-estimée, en raison de difficultés diagnostiques nécessitant une imagerie de haute qualité (comme la cholangio-IRM). La maladie commence généralement à l'âge de 20 à 30 ans, bien que les enfants ou les adolescents puissent également être touchés, l'âge moyen au moment du diagnostic étant d'environ 40 ans. Il y a une prépondérance d'hommes (environ 70 % des cas) et une fréquence accrue chez les non-fumeurs.

Physiopathologie

Les causes exactes ne sont pas complètement connues, mais on considère que la CSP se développe par l'interaction de facteurs agissant sur un *patrimoine génétique prédisposant*, mis en évidence par une fréquence accrue des certains allèles HLA (par exemple HLA A1, B8, DR3). Les facteurs impliqués comprennent *des infections* (virales et bactériennes), *des lésions ischémiques* qui réduisent le flux sanguin vers les voies biliaires, l'exposition à *des toxines et des antigènes environnementaux*, ainsi qu'une *réponse immunitaire aberrante*, par laquelle le système immunitaire attaque les voies biliaires.

L'évolution de la maladie se fait en plusieurs étapes. Initialement, une réponse immunitaire anormale provoque une inflammation chronique des voies biliaires. Cette inflammation persistante conduit à l'activation des fibroblastes, ce qui entraîne un dépôt excessif de collagène et la formation de tissu fibreux péricanalaire, ce qui diminue l'élasticité et épaissit les parois canalaires. Au fil du temps, la combinaison d'une inflammation continue et du processus fibrotique conduit à la détérioration de la structure des canaux biliaires, générant de multiples sténoses qui obstruent l'écoulement normal de la bile, un phénomène qui provoque une cholestase et l'apparition de complications ultérieures.

Un aspect important de la CSP est *la composante auto-immune*, mise en évidence par l'association fréquente de la CSP avec d'autres maladies auto-immunes. Environ 50 à 80 % des patients développent une maladie inflammatoire de l'intestin, en particulier la colite ulcéreuse, et dans certains cas des affections telles que la sarcoïdose, le lupus érythémateux disséminé, la maladie cœliaque, le diabète de type 1 ou l'anémie hémolytique auto-immune

peuvent également être associées. De plus, dans environ 17 % des cas, les caractéristiques de l'hépatite auto-immune sont identifiées de manière concomitante avec la CSP.

Le risque de néoplasie est significativement accru chez les patients atteints de CSP. Le cholangiocarcinome, une complication grave de mauvais pronostic, est fréquent, et l'association avec une maladie inflammatoire de l'intestin augmente le risque de cancer colorectal.

Morphopathologie

Le diagnostic de CSP repose initialement sur une évaluation d'imagerie non invasive par cholangio-IRM, qui peut mettre en évidence l'aspect typique „d'arbre défolié" des voies biliaires, en raison de la réduction des branches intrahépatiques. Dans les situations où ces changements ne sont pas évidents, ou lorsque des lésions des petits canaux ou la présence d'un processus d'hépatite auto-immune (identifié par une augmentation des transaminases, des taux élevés d'IgG et la présence d'auto-anticorps) sont suspectées, une biopsie hépatique est recommandée. L'examen histologique peut mettre en évidence des lésions spécifiques, telles qu'une fibrose péricanalaire concentrée avec un aspect de „feuille d'oignon" (Figure 22.1). L'évolution histologique de la CSP est classée en quatre stades (Tableau 22.III):

Tableau 22.III. Classification histologique de la CSP

Stade	**Caractéristiques histologiques**
I (Portal)	Hépatite limitée à l'espace portal, lésions dégénératives de l'épithélium canalaire, fibrose péricanalaire „en feuilles d'oignon"
II (Périportal)	Fibrose et inflammation périportale, prolifération canalaire et/ou ductopénie
III (Septal)	Fibrose septale, nécrose en ponts
IV (Cirrhose)	Cirrhose biliaire, nodules entourés de fibrose et dysfonctionnement hépatique important

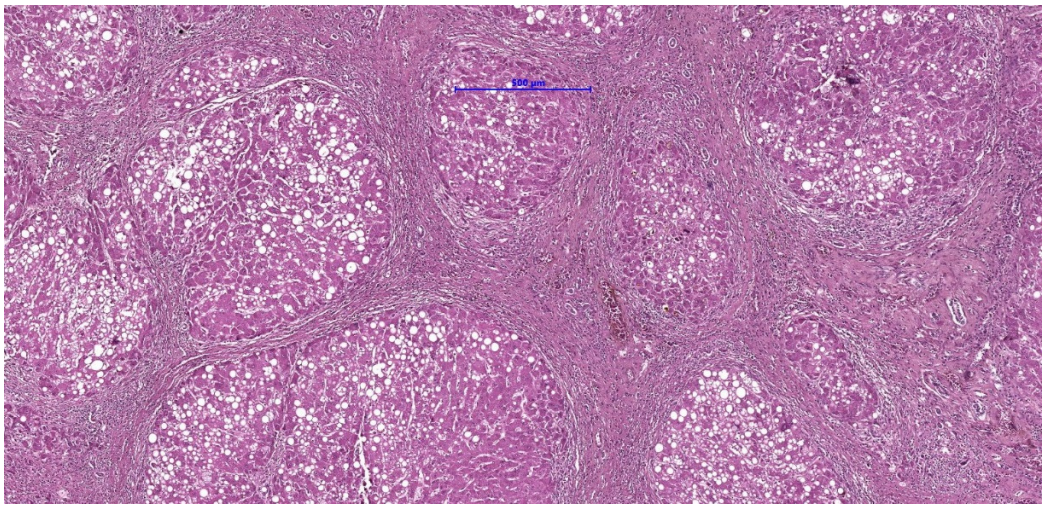


Fig. 22.1. Tableau histologique: cirrhose du foie, nodules entourés de fibrose et dysfonctionnement hépatique important.

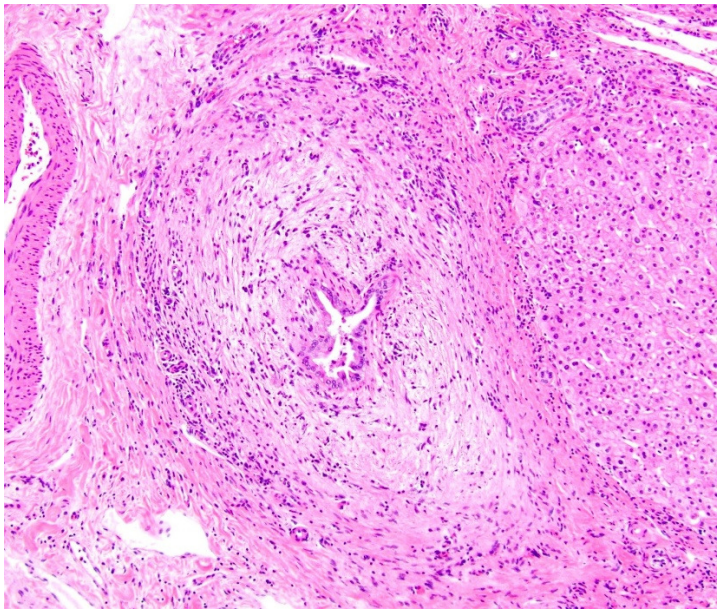


Fig. 22.2. Image histologique: fibrose péricanaliculaire avec inflammation lymphoplasmocytaire chronique, évocatrice d'une CSP.

Tableau clinique

D'un point de vue clinique, la CSP peut présenter une image variable. Un pourcentage important des patients (20 à 40 %) peuvent être *asymptomatiques*, et la maladie est découverte par hasard à la suite d'examens hépatiques qui montrent un profil de cholestase, même si l'échographie hépatique est normale. Dans les cas symptomatiques*, on note la fatigue, le prurit et des douleurs* localisées dans l'hypochondre droit. Parfois la CSP peut se manifester par des épisodes d'*hépatite aiguë* ou de *cholangite bactérienne*, avec jaunisse et fièvre.

L'évolution de la maladie conduit à la cirrhose, à l'hypertension portale et à l'insuffisance hépatique, et l'aggravation des symptômes (en particulier la jaunisse, le prurit ou une perte de poids importante) peut suggérer le développement d'un cholangiocarcinome.

Dans le cas des patients atteints de CSP associée à une MICI, des lésions inflammatoires sont généralement localisées dans le côlon droit et l'iléon terminal, un phénomène appelé „iléite de lavage à contre-courant", gardant le rectum relativement intact et conférant une évolution clinique plus légère.

Tableau biologique

Le profil biochimique des patients atteints de CSP n'est pas spécifique, mais il présente certains changements caractéristiques. Un aspect de ***cholestase*** hépatique est constamment observé, marquée par des valeurs accrues de la phosphatase alcaline (FAL) et de la gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), généralement 3 à 5 fois plus élevées que les valeurs normales. L'hyperbilirubinémie se manifeste principalement sur la base de la fraction conjuguée, bien que les taux sériques puissent fluctuer en fonction du stade de la maladie. Dans le même temps, une ***cytolyse*** hépatique (augmentation modérée de l'ASAT et de l'ALT) est présente, et dans

le contexte d'épisodes de cholangite, une ***leucocytose*** avec prédominance de neutrophiles peut également être enregistrée.

Le syndrome inflammatoire associé peut être l'expression d'une cholangite aiguë ou d'une activation de la maladie chez les patients atteints d'une MICI associée. Environ 30 % des patients présentent une hyper-gammaglobulinémie, et l'évaluation sérologique révèle *une augmentation des IgM et des IgG*.

Les auto-anticorps peuvent également être un indicateur important, mais non spécifique. Ainsi, *les anticorps anticytoplasme des neutrophiles périnucléaires* (pANCA) sont présents chez environ 84 % des patients, l*'anticardiolipine* (aCL) chez environ 66 % et les *anticorps antinucléaires* (ANA) dans 53 % des cas. En revanche, les anticorps antimitochondriaux (AMA) sont généralement négatifs, ce qui permet d'exclure la cholangite biliaire primitive. Bien que la présence de ces auto-anticorps soit frequente, le diagnostic de CSP ne peut pas être établi uniquement sur leur base, et ils ne sont pas utiles pour la stratification du risque chez les patients diagnostiqués.

Afin de confirmer le diagnostic de cholangite sclérosante primitive, il est nécessaire d'effectuer des investigations complémentaires, visant à ***exclure les formes secondaires de la maladie***. Il est recommandé, par exemple, de déterminer le taux sérique *d'IgG4*, car un taux élevé est caractéristique de la cholangite auto-immune associée à IgG4, une entité considérée comme distincte. De plus, dans le contexte du cholangiocarcinome, une augmentation du taux sérique de l'*antigène glucidique 19-9 (CA 19-9)* peut être observée, fournissant un indice supplémentaire de la transformation maligne.

Paraclinique

- *La cholangio-IRM* est la principale méthode de diagnostic de la CSP, ayant une sensibilité et une spécificité comparables à celles de la CPRE. La cholangio-IRM met en évidence des caractéristiques typiques de la maladie, telles que l'aspect „d'arbre défolié" des voies biliaires intrahépatiques (VBIH) dû à la réduction des branches, aussi une succession des sténoses et des dilatations au niveau de VBIH.
- *D'autres techniques d'imagerie: la CPRE* et la cholangiographie transhépatique percutanée (CTP) sont principalement utilisées à des fins thérapeutiques ou pour exclure une sténose maligne. Ces procédures peuvent être complétées, le cas échéant, par des prélèvements pour la cytologie, par biopsies intracanalaires et par la cholangioscopie, pour une évaluation plus détaillée des lésions suspectes.

Diagnostic positif

Le diagnostic positif de CSP est basé sur un ensemble de données cliniques, biochimiques et d'imagerie, obtenues grâce à une cholangiographie de haute qualité (de préférence cholangio-IRM) qui met en évidence l'„arbre défolié" typique, après exclusion des causes de la cholangite sclérosante secondaire.

L'évaluation de l'intestin par iléo-coloscopie avec biopsies par étapes est essentielle, compte tenu de la fréquence élevée des MICIs associées à la CSP. Le profil typique du patient

est celui d'un jeune homme, d'environ 40 ans, souvent diagnostiqué avec une MICI et avec des signes de cholestase, sans obstruction biliaire évidente.

Diagnostic différentiel

La CSP doit être différenciée des autres affections cholestatiques parenchymateuses, principalement la cholangite biliaire primitive, la cholangite à IgG4, l'hépatite auto-immune, les maladies infiltrantes (sarcoïdose, cholangite à éosinophiles), la cholestase de cause infectieuse, ainsi que la cholestase obstructive (lithiase cholédocienne, tumeurs papillaires, tumeurs pancréatiques, cholangiocarcinome, etc.). L'aspect d'imagerie est essentiel pour le diagnostic différentiel.

Évolution, pronostic, complications

La CSP est une maladie chronique caractérisée par des épisodes récurrents de *cholangite aiguë* qui entraînent de nouvelles *sténoses biliaires*, cette fois dans les voies biliaires dominantes et a un mauvais pronostic. La progression de la maladie entraîne généralement une *cirrhose biliaire secondaire*, une hypertension portale et une insuffisance hépatique, accompagnées de complications graves (hémorragie variqueuse, encéphalopathie, syndrome hépato-rénal) et des effets de la cholestase chronique, tels que la stéatorrhée, les carences en vitamines liposolubles et l'ostéoporose. L'évaluation du risque de décompensation se fait initialement et périodiquement par des tests biochimiques, l'imagerie (cholangio-IRM) et l'élastographie. Une complication grave est l*'angiocholite*, qui peut entraîner une septicémie et la mort.

Le risque de *cholangiocarcinome* est d'environ 35 % et a un pronostic grave, tandis que l'hépatocarcinome est rare et généralement fibrolamellaire, avec une évolution plus favorable. Le cholangiocarcinome est généralement situé à la confluence des canaux hépatiques droit et gauche (tumeur de Klatskin), mais il peut également affecter les canaux biliaires intrahépatiques ou le coledoque.

La CSP associée à la colite ulcéreuse augmente le risque de *cancer colorectal*, un risque qui persiste même après une transplantation hépatique.

Les facteurs pronostiques positifs sont le jeune âge au moment du diagnostic, le sexe féminin, l'atteinte des petits canaux, l'association avec la maladie de Crohn et des valeurs TGP normales ou légèrement élevées. ***Les facteurs pronostiques négatifs*** comprennent une atteinte étendue des voies biliaires, un dysfonctionnement hépatique, une hypertension portale, une cirrhose décompensée et un ictère. La survie moyenne est d'environ 12 ans, mais elle est réduite à environ 5 mois en présence d'un cholangiocarcinome. La transplantation hépatique reste la seule option qui peut améliorer significativement le pronostic aux stades avancés de la CSP.

Traitement

L'approche thérapeutique se divise en traitement médical, endoscopique et chirurgical.

1. Traitement médical. Les recherches récentes n'ont pas démontré de bénéfices thérapeutiques significatifs par l'administration des *acides biliaires* (acide ursodésoxycholique – AUDC), *des chélateurs* (cholestyramine), des *stéroïdes* (prednisolone et budésonide) ou des *agents immunosuppresseurs* (colchicine, pénicillamine, azathioprine, cyclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofetil, etc.). Toutes ces thérapies peuvent être utilisées pour contrôler les symptômes, mais elles n'influencent pas l'évolution et le pronostic de la maladie.

Le traitement symptomatique de la CSP vise à contrôler les symptômes et les complications associées. *Le prurit*, qui affecte considérablement la qualité de vie, est traité soit pharmacologiquement avec du bézafibrate ou de la rifampicine, soit par une dilatation des voies biliaires dominantes en présence des sténoses responsables. Dans les cas de *cholangite bactérienne aiguë*, des antibiotiques sont nécessaires et, en cas de présence d'une sténose sous-jacente, la décompression biliaire est faite par la mise en place d'un stent ou par dilatation. De plus, en cas de *carence en vitamines liposolubles* (A, D, E et K), une supplémentation appropriée est recommandée.

Les options thérapeutiques futures comprennent *les acides biliaires de nouvelle génération* (par exemple, l'acide 24-nor-ursodésoxycholique), les *agonistes des récepteurs des acides biliaires Farnesoid X* (acide obéticholique, cilophexor) ou le traitement par facteur de croissance des fibroblastes. À ce jour, ces thérapies ne sont pas recommandées dans la pratique actuelle.

2. Le traitement endoscopique est recommandé pour les patients présentant des sténoses distales et qui présentent des signes ou des symptômes de cholestase obstructive et/ou de cholangite bactérienne.

La dilatation endoscopique ou percutanée d'une sténose importante, avec ou sans pose d'endoprothèse, soulage la cholestase et améliore les paramètres de laboratoire, mais il n'a pas été prouvé à ce jour qu'elle modifie la progression de la maladie. En général, la dilatation par ballonnet est préférée à la pose d'un stent, en raison d'une incidence plus faible de complications. Étant donné qu'une incidence élevée de cholangite post-interventionnelle est signalée, l'administration prophylactique d'antibiotiques avant la CPRE est recommandée.

3. Traitement chirurgical. Les interventions chirurgicales dans la CSP comprennent *les interventions de reconstruction biliaire* pour les sténoses très serrées, inaccessibles par des méthodes endoscopiques ou radiologiques, la colectomie pour les personnes atteintes des MICI. *La colectomie* est recommandée chez les patients atteints d'un cancer du côlon ou d'une dysplasie de haut grade ou si l'activité inflammatoire colique symptomatique persiste malgré un traitement médical optimal.

Chez les patients diagnostiqués avec une CSP, l'identification de polypes de plus de 8 mm dans la vésicule biliaire, ou qui augmentent lors d'évaluations répétées est une indication pour la *cholécystectomie*, en raison du risque accru de malignité ou de dysplasie.

Un traitement chirurgical est également indiqué dans les cas compliqués d'*un cholangiocarcinome*. ***La transplantation hépatique*** est le seul traitement qui peut vraiment changer le pronostic de la CSP, qui est une indication bien connue pour la transplantation, associée à d'excellents résultats, bien que le moment optimal pour la transplantation reste incertain. Les indications de la transplantation hépatique chez les patients atteints de CSP comprennent, selon les guides actuelles, les complications qui surviennent au stade de la cirrhose décompensée (telles que les saignements variqueux, l'ascite réfractaire, l'encéphalopathie hépatique ou le carcinome hépatocellulaire), la cholangite récurrente, la sarcopénie, le prurit résistant au traitement et la présence de sténoses qui ne peuvent pas être dilatées par endoscopie. La transplantation hépatique peut également être envisagée chez les patients atteints de CSP et de dysplasie biliaire de haut grade confirmée par cytologie ou histologie canalaire.

Bien que le risque de récidive de la CSP sur le greffon soit de 15 à 20 %, le pronostic post-greffe est encourageant, avec une survie à 5 ans de 75 à 100 % et d'environ 70 % à 10 ans. Il est à noter que le risque de MICI persiste même après la transplantation.

Surveillance

Après l'établissement du diagnostic de CSP, une approche individualisée est nécessaire, avec un suivi à long terme pour la prévention et l'identification précoce des complications. Les évaluations cliniques et les tests de laboratoire (bilirubine, albumine, phosphatase alcaline, GGT, transaminases, numération globulaire, tests de coagulation) sont répétés tous les 6 à 12 mois, et l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique (par élastographie ou marqueurs sérologiques) tous les 2 à 3 ans.

Des examens d'imagerie (échographie abdominale et/ou cholangio-IRM) sont réalisés chaque année pour surveiller l’aspect des voies biliaires et détecter les complications. Ceux sont essentielles surtout chez les patients présentant des lésions des ductes principaux pour la détection précoce du cholangiocarcinome. Chez les patients au stade de la cirrhose, le dépistage du carcinome hépatocellulaire est effectué par échographie et dosage de l'AFP tous les 6 mois.

Au moment du diagnostic, tous les patients sont évalués par coloscopie avec des biopsies par étapes pour identifier une éventuelle MICI et la surveillance ultérieur du côlon est adapté en fonction de leur présence.

L'évaluation de la densité osseuse par DEXA, réalisée au moment du diagnostic, permet d'identifier l'ostéopénie ou l'ostéoporose.

À retenir

- La CBP et la CSP sont des maladies hépatiques chroniques à composante auto-immune, caractérisées biologiquement par une cholestase, avec une évolution progressive vers la cirrhose et ses complications.

- La CBP survient plus fréquemment chez les femmes d'âge moyen, a pour substrat morphologique une cholangite destructrice non suppurative, et les anticorps antimitochondriaux sont spécifiques, présents dans plus de 90 % des cas.

- La CSP est plus fréquente chez les jeunes hommes, le substrat morphopathologique étant la fibrose périductaire, qui conduit à des sténoses et à des dilatations super-échelonnées de l'arbre biliaire, l'investigation de choix pour le diagnostic étant la cholangio-IRM.

- Dans la PBC et la PSC, le traitement de choix est l'acide ursodésoxycholique, à une dose de 13-15 mg/kg/jour, avec de bien meilleurs résultats dans la PBC que dans la PSC.

- Si la CBP est diagnostiquée à temps et qu'elle répond au traitement par l'acide ursodésoxycholique, le pronostic est bon.

- La CSP a un pronostic plus sombre, même sous traitement à l'acide ursodésoxycholique, les sténoses biliaires étant progressives, avec une évolution rapide vers la cirrhose et ses complications, de plus, les patients étant à risque de cholangite bactérienne. Les sténoses distales peuvent bénéficier d'un traitement endoscopique, mais le meilleur traitement dans les formes avancées est la transplantation hépatique.

23. LES MALADIES MÉTABOLIQUES HÉRÉDITAIRES DU FOIE

A. L'HÉMOCHROMATOSE HÉRÉDITAIRE

Définition

L'hémochromatose héréditaire est définie comme une mutation génétique du métabolisme du fer, avec une transmission autosomique récessive, caractérisée par une absorption intestinale accrue du fer et son dépôt dans divers tissus. Elle est causée par des mutations du gène HFE (protéine d'hémochromatose humaine), survenant chez 80 % des individus européens. Dans des rares cas, l'hémochromatose est causée par des variantes récessives pathogènes des gènes codant pour le fer. L'identification de la variante génétique spécifique à l'origine de la maladie n'est pas nécessaire chez les patients dont la maladie est apparue à l'âge adulte, ni suffisante pour le diagnostic de l'hémochromatose, qui repose sur des critères phénotypiques. Si ce n'est pas traitée, l'hémochromatose peut entraîner une fibrose hépatique, une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire (CHC). L'hémochromatose est également appelée „diabète bronzé" car elle associe une maladie du foie au diabète sucré et à une coloration spécifique de la peau.

Épidémiologie

L'hémochromatose héréditaire HFE est la maladie métabolique la plus fréquente dans la population générale (1/200 personnes), en particulier dans les pays nordiques d'Europe. En Roumanie, la fréquence de la mutation HFE C282Y est de 1,75 % et de 13,25 % pour H63D dont le rôle dans la pathogenèse de la maladie est discutable.

Étiopathogénie

L'hémochromatose est causée par une déficience de la synthèse ou de la fonction de l'hepcidine, due à des variantes pathogènes de gènes qui régulent sa production ou sa fonction, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du fer et sa libération par les macrophages, entraînant une augmentation de la quantité de fer circulant, reflétée par une augmentation de la saturation de la transferrine. La conséquence est l'accumulation progressive de fer dans l'organisme, qui est principalement stocké dans le foie. La variante homozygote de p.Cys282Tyr dans l'HFE est de loin la variante génétique la plus courante qui prédispose à l'hémochromatose chez les individus d'origine européenne. Chez les individus d'origine non européenne ou chez les individus d'origine européenne qui ne sont pas homozygotes pour le variant p.Cys282Tyr de HFE, l'hémochromatose est causée par des mutations dans d'autres gènes qui contrôlent le métabolisme du fer (par exemple, HAMP - hepcidine antimicrobial peptide, SLC40A1-l'hémochromatose associée à la ferroportine, les mutations du récepteur de la transferrine, etc.).

Morphopathologie

La cirrhose de l'hémochromatose est de type micronodulaire. L'examen histopathologique de l'échantillon de biopsie hépatique révèle des lésions communes à d'autres maladies du foie: inflammation, nécrose hépatocytaire, fibrose à divers stades. Le fer stocké est mis en évidence sur la biopsie par la coloration Pearls.

Tableau clinique

Le tableau clinique comprend la triade classique de l'hépatomégalie, du diabète sucré et de l'hyperpigmentation cutanée.

- *L'hépatomégalie* apparaît tôt, à partir de la phase asymptomatique. Dans les stades avancés, avec l'apparition de la cirrhose, l'hépatomégalie devient ferme, et apparaissent la splénomégalie, la jaunisse, l'ascite, la circulation collatérale abdominale, etc.

- *Le diabète sucré* survient dans 50 à 60 % des cas, étant le résultat d'une toxicité du fer sur les cellules bêta-insulaires du pancreas. Deux tiers des patients sont insulinodépendants.

- *L'hyperpigmentation de la peau* se produit aux stades avancés de la maladie et affecte principalement les zones exposées. Il est dû à un excès de mélanine et non au stockage du fer dans la peau.

D'autres manifestations cliniques comprennent: *un hypogonadisme secondaire* (caractérisé par une libido réduite, une aménorrhée précoce, une infertilité), *une arthropathie symétrique* (qui peut affecter les articulations métacarpo-phalangiennes, les articulations interphalangiennes proximales, les articulations de la colonne vertébrale et du genou), *des manifestations cardiaques* (insuffisance cardiaque due à une cardiomyopathie, troubles du rythme et de la conduction)

Tableau paraclinique

Les tests paracliniques doivent évaluer d'une part la surcharge en fer et, d'autre part, la gravité des lésions hépatiques.

1. Tests biologiques pour l'évaluation de la charge en fer:

- *La sidérémie* évalue le fer sérique lié à la transferrine et augmente en l'hémochromatose. Bien qu'il s'agisse du paramètre biologique le plus utilisé, sa valeur dans l'évaluation de la quantité de fer dans l'organisme est limitée.

- *La ferritinémie* est le paramètre biologique le plus fidèle pour l'évaluation des dépôts de fer et est corrélée avec la charge hépatique évaluée par biopsie, étant augmentée dans l'hémochromatose, supérieure à 200 µg / L chez les femmes et supérieure à 300 g / L chez les hommes.

- *la capacité totale de liaison du fer (CTFL)* est utilisée pour la détermination indirecte de la concentration de transferrine circulante, étant faible en hémochromatose

- *L'indice ou coefficient de saturation de la transferrine (IST)* est le test de première intention indiqué chez les patients ou on suspecte une surcharge en fer. IST = (Fer/CTFL) x 100. Les valeurs d'IST > 45 % chez les femmes et les IST > 50 % chez les hommes sont évocatrices d'hémochromatose.

2. Tests pour évaluer le stockage du fer dans les tissus

- *Biopsie hépatique (PBH) avec coloration Pearls* (Fig.23.1) – confirme la charge hépatique en fer, précise l'emplacement des dépôts (accumulation parenchymateuse), permet l'évaluation semi-quantitative du fer au niveau hépatique, évalue le degré de fibrose et d'inflammation, l'inconvénient étant qu'il s'agit d'une méthode invasive.

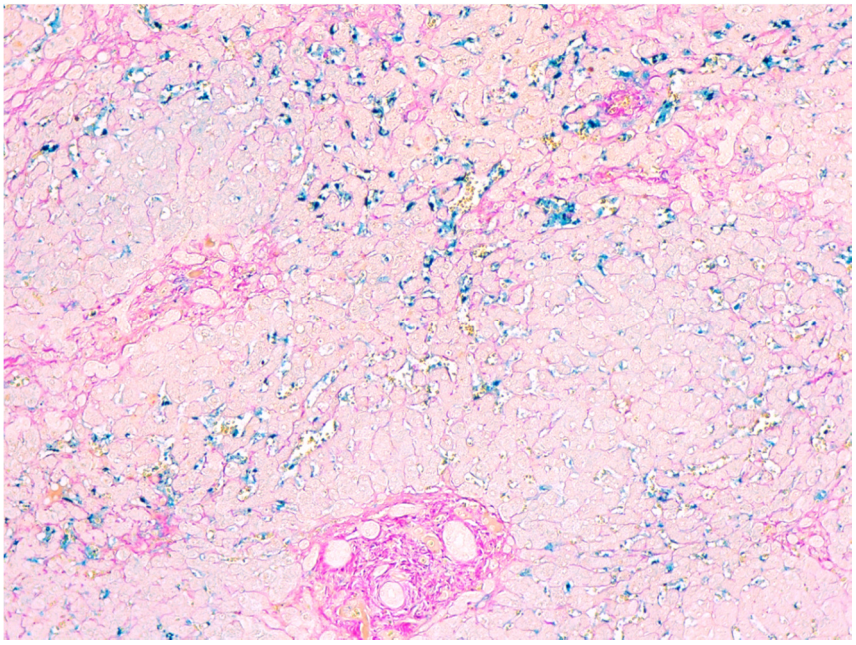


Figure 23.11 Coloration Pearls dans l'hémochromatose

- *L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)* - une méthode non invasive qui permet de quantifier le contenu hépatique en fer et le stade de la fibrose, l'inconvénient majeur étant le coût élevé.

- *Susceptométrie hépatique biomagnétique* (Biomagnetic Liver Susceptometry - BLS) est la méthode la plus spécifique et la plus sensible d'évaluation directe et non invasive du fer dans le foie. Mesure les variations du champ magnétique produit dans le foie en réponse à l'application d'un champ magnétique externe.

3. Les tests génétiques sont l'évaluation de référence pour le diagnostic de l'hémochromatose héréditaire. Le statut homozygote de p.Cys282Tyr dans l'HFE est le critère diagnostique majeur.

4. Évaluation de la fibrose hépatique par des méthodes élastographiques non invasives. L'élastographie impulsionnelle (FibroScan) permet d'évaluer la severite de la fibrose dans l'hémochromatose. Une valeur < 6,4 kPa exclut une fibrose avancée. La confirmation histologique de dépôts de fer dans le foie n'est plus nécessaire chez les patients présentant des mutations du gène HFE.

Diagnostic

Le diagnostic positif commence à partir de la triade classique (hépatomégalie avec différents degrés de fibrose jusqu'à la cirrhose, diabète sucré et mélanodermie) et biologiquement, il y a une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine plus de 45 % et une augmentation de la ferritine sérique plus de 200µg/L chez les femmes et plus de 300µg/L chez les hommes. L'étape suivante consiste à confirmer le stockage tissulaire du fer à l'aide de l'une des méthodes précédemment exposées, suivie du diagnostic étiologique/génétique. Le diagnostic génétique est obligatoire chez les femmes atteintes d'IST > 45 % et de ferritinémie > de 200 µg/L et chez les hommes atteints d'IST > 50 % et de ferritinémie >300µg/L.

Diagnostic différentiel

Une fois qu'un syndrome de charge en fer est découvert, la cause et le mécanisme de sa production doivent être établis. Le diagnostic différentiel de l'hémochromatose comprend non seulement l'élucidation de toutes les causes de surcharge en fer dans le foie, mais aussi la différenciation des formes génétiques de l'hémochromatose.

Ainsi, le diagnostic différentiel sera fait avec les syndromes de charge en fer secondaires retrouvés dans les anémies hémolytiques chroniques, la thalassémie majeure, l'anémie sidéroblastique/aplasique, les maladies hépatiques chroniques (hépatites B et C, maladie hépatique alcoolique, stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique, etc.). Les causes iatrogènes de la charge en fer peuvent être considérées: des transfusions répétées, hémodialyse, ainsi que l'administration d'un excès de fer injectable.

Complications

Les complications de l'hémochromatose sont liées à des dépôts excessifs de fer dans divers organes. Au niveau hépatique, la surcharge en fer peut entraîner le développement d'une cirrhose et de ses complications, notamment l'apparition d'un hépatocarcinome. Au niveau cardiaque, une complication fréquente est la cardiomyopathie dilatatoire, avec arythmies et insuffisance cardiaque. Au niveau pancréatique, l'hémochromatose va conduire au diabète.

Évolution

L'évolution de la maladie est longue, la survie moyenne étant de 5 ans à partir du moment du diagnostic au stade cirrhotique. La mort survient en raison d'une insuffisance hépatique et cardiaque, des complications du diabète, les patients ayant également un risque accru de cancer du foie.

Pronostic

Le pronostic de la maladie est favorable si le diagnostic est posé tôt et le traitement instauré, mais il devient réservé au stade de la cirrhose du foie.

Traitement

Le traitement comprend plusieurs composantes

1. Régime alimentaire hygiénique - les suppléments de fer et de vitamine C, la consommation d'alcool, la consommation de viande rouge, la consommation de fruits de mer seront évités.

2. La phlébotomie est le traitement le plus efficace et est initialement effectuée chaque semaine ou toutes les 2 semaines jusqu'à ce que le taux de ferritinémie tombe à environ 50 µg/L. Ensuite, dans la phase d'entretien, les phlébotomies sont effectuées à un intervalle de 1 à 4 mois.

3. Médicamenteux – consiste en l'administration d'agents chélateurs du fer (Desferoxamine -Desferal) indiqués chez les patients atteints de syndromes anémiques ou d'insuffisance rénale chronique, chez lesquels la phlébotomie ne peut pas être pratiquée.

À retenir

- L'hémochromatose héréditaire est définie comme une mutation génétique du métabolisme du fer, avec une transmission autosomique récessive, caractérisée par une absorption intestinale accrue du fer et son dépôt dans divers tissus, principalement dans le foie (où il peut provoquer une maladie hépatique chronique progressive pouvant aller jusqu'à la cirrhose et ses complications), le pancréas (avec l'apparition d'un diabète sucré au fil du temps) et la peau (provoquant une hyperpigmentation a la mélanine).
- Le tableau biologique comprend l'augmentation de la sidérémie et de la ferritine, la diminution de la capacité de liaison du fer, la plus sensible et spécifique étant l'augmentation de la saturation en transferrine, supérieure à 45 %.
- Le diagnostic est confirmé par les tests biologiques mentionnés, avec ou sans biopsie hépatique (la coloration Pearls mettant en évidence la surcharge en fer des hépatocytes), avec ou sans IRM hépatique avec quantification des dépôts de fer.
- Le traitement se fait par des phlébotomies répétées, de sorte que le taux de ferritine descend à environ 50 µg/L, ou par l'administration de chélateurs du fer.

B. MALADIE DE WILSON

Définition

La maladie de Wilson, également appelée dégénérescence hépato-lenticulaire, est un trouble héréditaire du métabolisme du cuivre, avec l'apparition de manifestations hépatiques, neurologiques et psychiatriques, oculaires (anneau de Kaiser-Fleischer) avec des lésions à d'autres organes (reins, os, peau). La maladie est génétique, avec transmission autosomique récessive.

Épidémiologie

La prévalence de la maladie est d'environ 30/1 000 000 d'habitants, et la fréquence de l'anomalie génétique est estimée à 1/90-100 personnes.

Étiopathogénie

Dans la maladie de Wilson, deux anomalies importantes se produisent: une diminution de la synthèse de la *céruloplasmine*, la protéine sérique qui transporte le cuivre, et *une diminution de l'excrétion biliaire du cuivre.* Essentiellement, ce n'est pas une augmentation de l'absorption du cuivre alimentaire, mais une diminution de l'élimination biliaire, qui explique le bilan positif. Le cuivre se trouve dans le plasma sous deux formes: lié à la céruloplasmine (90 %) et libre (10 %). Dans la maladie de Wilson, le cuivre libre augmente bien au-delà de ce pourcentage, se diffusant de l'espace vasculaire dans les tissus, où il provoque des dommages cellulaires.

Morphopathologie

La cirrhose du foie dans la maladie de Wilson est de type macronodulaire. Dans un premier temps, une stéatose hépatique se développe, suivie d'infiltrats mononucléaires. Le cuivre est concentré dans les lysosomes et est mis en évidence par la coloration à l'acide rubéanique. Dans la maladie de Wilson, il existe des lésions causées par un excès de cuivre dans le système nerveux et dans les reins.

Tableau clinique

L'apparition des symptômes survient à l'adolescence chez 50 % des patients, l'apparition se fait après 50 ans seulement chez 1 % des patients. Le tableau clinique est dominé par des manifestations hépatologiques et neurologiques, les formes avec une atteinte principalement neurologique ayant le pronostic le plus réservé.

- *Les manifestations hépatiques non spécifiques sont les* premières à apparaître. Ainsi, les patients peuvent présenter une hépatomégalie, une splénomégalie isolée, des valeurs de transaminases constamment élevées, une stéatose hépatique, et, dans des formes avancées, avec cirrhose, jaunisse, angiomes stellaires, ascite, ainsi que d'autres complications de la cirrhose. Une forme plus rare, mais avec une évolution sévère, est l'hépatite aiguë fulminante, qui débute avec une anémie hémolytique. Dans cette situation, une jaunisse progressive, une

ascite, une insuffisance hépatique et rénale se produisent. Le pronostic est sévère, le décès survenant en quelques jours. Les manifestations cliniques et de laboratoire sont similaires avec celles l'hépatite virale aiguë. L'hépatite chronique survient à l'âge de 10 à 30 ans, avec une évolution vers la cirrhose.

- *Manifestations neuropsychiatriques. Les manifestations neurologiques* peuvent être présentes dès l'enfance, mais sont plus fréquentes dans la troisième décennie de la vie. Les manifestations neurologiques sont des signes d'atteinte extrapyramidale, caractérisées par des troubles du mouvement (tremblements, mouvements involontaires, dysarthrie, dystonie rigide, convulsions, syndrome pseudobulbaire). *Les manifestations psychologiques* sont le plus souvent présentes dès l'enfance et sont représentées par la dépression, la perte de performances scolaires, la détérioration des capacités intellectuelles.

- *Les manifestations oculaires* sont dues au dépôt de cuivre dans la membrane de Descement, à la périphérie de la cornée. L'aspect est d'un anneau pathognomonique gris-brun ou verdâtre à la périphérie de l'iris (anneau de Kaiser-Fleischer) (Fig. 23.2), ou/et de dépôts au niveau du cristallin (provoquant des cataractes). Les cataractes ont une disposition caractéristique des dépôts et n'affectent pas la fonction visuelle.

Figure 23.2 Anneau de Kayser-Fleischer (Source: https://wilsondisease.org)

- *D'autres manifestations* comprennent des modifications cutanées (pigmentation de la peau, décoloration bleue de la lunule), rénales (néphrolithiase, hématurie), articulaires (ostéoporose, arthrite), hématologiques (anémie hémolytique intravasculaire aiguë, test de Coombs négatif).

Tableau paraclinique

Il est recommandé d'effectuer les tests suivants pour le diagnostic:

- La *céruloplasmine sérique* - est diminuée dans > 80 % des cas chez les patients atteints de la maladie de Wilson. Un taux sérique < 20 mg/dl est évocateur du diagnostic, et si le patient a également l'anneau de Kayser Fleischer, le diagnostic est confirmé.

- *La cuprémie (cuivre sérique)* est faible, avec une augmentation de la proportion de cuivre libre. Un rapport cuivre libre/cuivre total ≥ 15 % est évocateur d'un diagnostic, la valeur normale étant ≤ 10 %.

- *Le cuprurie (cuivre urinaire) / 24h est* augmenté (>100 µg/24h). L'augmentation du cuivre au-dessus de 500 µg/24h est l'un des objectifs du traitement par chélateurs de cuivre.

- *L'augmentation de l'ALT et de l'ASAT* est fréquemment présente et est modérée.

- Aux stades avancés, *des signes d'insuffisance hépatique* sont présents (augmentation de la bilirubine, de l'INR, de l'hypoalbuminémie)

- *L'évaluation du stockage du cuivre dans le foie* est évaluée par biopsie hépatique, coloration à l'acide rubéanique.

- *La tomodensitométrie cérébrale* permet d'identifier l'atrophie des ganglions basals, du cortex cérébral et du cervelet.

- *L'IRM cérébrale* est encore plus sensible et montre des hyperintensités de la séquence T2 dans les ganglions basals, le cervelet, le thalamus et la substance blanche - aspect caractéristique du „panda géant”

- *Les tests génétiques* (gène ATP7B) sont utiles seulement pour le dépistage familial des parents au premier degré des patients atteints de la maladie de Wilson

Diagnostic

La maladie de Wilson est cliniquement suspectée en raison de la présence de manifestations hépatiques associées à des manifestations neuropsychiatriques et de la présence de l'anneau de Kayser-Fleischer. C’est confirmé par tests biologiques (diminution de la céruloplasmine et du cuivre sérique et augmentation du cuivre urinaire, augmentation du rapport cuivre libre/cuivre sérique total). Une des formes de début de la maladie de Wilson peut être par une insuffisance hépatique aiguë caractérisée par une augmentation modérée des transaminases (2-4 x VN), un ictère, une anémie hémolytique sévère avec un test de Coombs négatif, une coagulopathie qui ne se corrige pas après l'administration de vitamine K.

On décrit 3 formes cliniques de la maladie de Wilson, selon les manifestations cliniques dominantes: forme hépatique, forme mixte hépatique et neurologique et forme neurologique. La forme neurologique a un pronostic et une évolution plus sévères.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit être fait avec les maladies hépatiques chroniques d'autres étiologies (virales, alcooliques, auto-immunes, stéatose associée à un dysfonctionnement métabolique, l’hémochromatose, etc.), en déterminant des marqueurs spécifiques.

Complications

La maladie de Wilson non traitée peut évoluer vers le développement de divers degrés de fibrose jusqu'au stade de la cirrhose avec toutes ses complications, y compris l'hypertension portale avec le développement de varices œsophagiennes, l'ascite, l'insuffisance hépatique et l'hépatocarcinome.

Une forme plus rare de début, avec un pronostic réservé est l'hépatite fulminante avec insuffisance hépatique aiguë.

Évolution

Sous traitement, l'évolution est bonne, les lésions hépatiques s'améliorent, mais les lésions neurologiques sont le plus souvent irréversibles.

Pronostic

La forme neurologique engendre le pronostic le plus sévère. Le pronostic vital dépend du degré d'atteinte hépatique. L'insuffisance hépatique aiguë ou la cirrhose hépatique décompensée engendrent un mauvais pronostic, mais peuvent bénéficier d'une transplantation hépatique***.***

Traitement

1. Le régime hygiéno-diététique consiste à éviter les aliments à forte concentration en cuivre (chocolat, noix, fruits de mer, soja, champignons, etc.) et à éviter l'utilisation d'ustensiles de cuisine en cuivre.

2. Le traitement médicamenteux vise à favoriser l'élimination de l'excès de cuivre.

- *La D-Pénicillamine* est un agent chélateur efficace qui s'administre par voie orale à une dose de 1,5-2g/jour en 4 prises et permet l'élimination du cuivre dans l'urine. Il est associé à 250 mg/jour de vitamine B6.

- *La trientine* (1,2-1,8 g/jour) est également un agent chélateur qui est indiqué dans le traitement de la maladie de Wilson en cas d'intolérance à la D-pénicillamine.

- *L'acétate de zinc* (150 mg/jour) interfère avec l'absorption du cuivre dans l'intestin. L'effet thérapeutique est inférieur à celui de la D-Pénicillamine et est indiqué chez les patients asymptomatiques.

3. La transplantation hépatique est indiquée chez les patients atteints d'hépatite fulminante aiguë associée à l'hémolyse, ainsi que chez les patients atteints de cirrhose du foie décompensée, qui ne répond pas aux agents chélateurs.

Prophylaxie et dépistage

Le dépistage génétique n'est pas réalisable dans la population générale en raison du polymorphisme génétique, mais le dépistage familial est justifié et est effectué chez les parents au premier degré de tout patient nouvellement diagnostiqué. Le conseil génétique familial est également recommandé pour la détection précoce des formes homozygotes.

Surveillance

Les patients doivent être surveillés pendant les 4 à 6 premières semaines après le début du traitement par chélation. Une évaluation clinique et biologique est recommandée (numération globulaire, cuprémie, cuprurie/24 heures, examen de l'urine et créatinine, urée, acide urique). Ensuite, le suivi de la première année sera semestriel, puis annuel.

À retenir

- La maladie de Wilson est une maladie héréditaire avec transmission autosomique récessive du métabolisme du cuivre, avec l'apparition de manifestations hépatiques (hépatopathie au début parfois fulminant, avec évolution chronique vers la cirrhose du foie), neurologiques et psychiatriques (manifestations extrapyramidales, retard mental), oculaires (anneau de Kaiser-Fleischer) et d'autres manifestations organiques.

- Des tests biologiques spécifiques sont une diminution de la céruloplasmine sérique, et de la cupremie, une augmentation du rapport entre le cuivre libre et le cuivre sérique total, et une augmentation du cuivre urinaire.

- Le diagnostic est posé sur la base du tableau clinique qui associe des lésions hépatiques, neurologiques, oculaires, en présence de tests biologiques spécifiques, à des tests génétiques positifs.

- Le traitement se fait avec des chélateurs de cuivre et l'administration de zinc.

24. LA CIRRHOSE DU FOIE

Définition

La cirrhose du foie est le stade final des maladies hépatiques chroniques, caractérisées par une fibrose étendue et par le réarrangement de l'architecture hépatique, associant nécrose hépatocytaire et apparition de nodules de régénération. Le nom de cirrhose a été donné par Laennec, d'après le mot grec „kirrhos” (la couleur rougeâtre-jaune-brun du foie cirrhotique).

Le processus évolutif cirrhotique est long, qui dure des années ou des décennies (généralement, de 5 à 30 ans), et dans le processus évolutif, il y a une transition de l'hépatite aiguë à l'hépatite chronique et à la cirrhose. L'apparition de lésions nécrotiques et inflammatoires est suivie de l'apparition progressive d'une fibrose, sous forme de bandes de collagène, qui perturbent l'architecture normale du foie, avec une tendance à former des nodules régénératifs (qui, cependant, sont dépourvus de veine centrolobulaire).

Les deux processus fondamentaux, la fibrose et la régénération sous forme de nodules, sont obligatoires. L'activité histologique de la cirrhose est évaluée par la présence ou l'absence d'infiltrat lympho-plasmocytaire inflammatoire dans le tissu conjonctif fibreux.

Épidémiologie

La cirrhose du foie est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde. Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 1,32 million de décès dans le monde sont attribués chaque année à des maladies chroniques du foie, dont une grande partie est causée par la cirrhose et ses complications, telles que l'insuffisance hépatique et le carcinome hépatocellulaire.

La prévalence mondiale de la cirrhose du foie est estimée entre 0,3 % et 1 % de la population générale. L'incidence varie d'une région à l'autre, avec des valeurs plus élevées dans les pays où la prévalence de l'hépatite virale et la consommation excessive d'alcool sont élevées. Les pays où la prévalence de l'hépatite virale B est élevée (par exemple la Chine et l'Afrique subsaharienne) ont des taux plus élevés de cirrhose du foie liée au VHB. En Europe de l'Est et en Russie, la consommation excessive d'alcool est la principale cause de cirrhose du foie. En Amérique du Nord et en Europe occidentale, l'augmentation de l'incidence de la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique a entraîné une tendance à la hausse de la prévalence de la cirrhose métabolique.

En Europe, la cirrhose du foie est responsable d'environ 170 000 décès par an. En Roumanie, la prévalence de la cirrhose du foie est estimée à 0,5-1 %, avec une incidence accrue due aux hépatites virales B et C, mais aussi à une forte consommation d'alcool.

La cirrhose du foie est la 11e cause de décès dans le monde, et dans de nombreux pays, c'est l'une des principales causes de décès chez les personnes de moins de 50 ans. La mortalité annuelle due à la cirrhose est estimée à 10-20 % selon le stade de la maladie.

Étiologie

L'étiologie de la cirrhose du foie (CH) est multiple, compte tenu du fait que toute maladie chronique du foie, si elle évolue suffisamment longtemps, peut évoluer vers une cirrhose du foie. Les causes les plus importantes de la cirrhose du foie sont:

- causes virales: virus des hépatites B, C et D
- cause alcoolique (cirrhose de Laennec)
- stéatohépatite associée au syndrome métabolique (MASLD) – l'ancien nom étant stéatohépatite non alcoolique
- causes cholestatiques: cirrhose biliaire primitive (cirrhose due à une cholestase intrahépatique, secondaire à une cholangite biliaire primitive), cholangite sclérosante primitive, cirrhose biliaire secondaire (après obstructions biliaires prolongées, due à une cholestase extrahépatique)
- cirrhose auto-immune (secondaire à une hépatite auto-immune)
- causes métaboliques:
    - la maladie de Wilson (déficit en céruloplasmine),
    - hémochromatose primaire ou secondaire
    - cirrhose causée par un déficit en alpha-1 antitrypsine
    - glycogénose (dépôt de glycogène)
- causes vasculaires: cirrhose cardiaque (en cas d'insuffisance cardiaque sévère et prolongée), cirrhose du syndrome de Budd-Chiari (thrombose des veines sus-hépatiques, maladie veino-occlusive)
- causes médicamenteuses - (oxyphénisatine, méthotrexate, amiodarone, tétrachlorure de carbone, isoniazide, etc.)
- causes nutritionnelles – (malnutrition, dérivation)
- cirrhose cryptogénétique (de cause indéterminée).

Morphopathologie

Macroscopique, selon la taille du foie, la cirrhose peut être hypertrophique, avec hépatomégalie, avec un meilleur pronostic, ou cirrhose atrophique, avec un petit foie, dans laquelle la majeure partie du tissu hépatique est remplacée par une fibrose, avec un pronostic réservé.

En microscopie, l'architecture normale du lobule hépatique est remplacée par des nodules de régénération, qui comprennent des hépatocytes normaux entourés de bandes de fibrose, avec ou sans infiltrat inflammatoire, sans présence de la veine centrolobulaire (Fig. 24.1). Selon la taille des nodules, la cirrhose peut être micronodulaire (généralement alcoolique), dans laquelle de nombreux petits nodules de régénération sont notés, de 2 à 3 mm, dans les deux lobes hépatiques; cirrhose macronodulaire (généralement postvirale, mais aussi toxique, auto-immune), dans laquelle les nodules de régénération sont inégaux, avec des dimensions supérieures à 3 mm (Fig. 24.2); et la cirrhose micro-macronodulaire (trouvée dans la cirrhose biliaire).

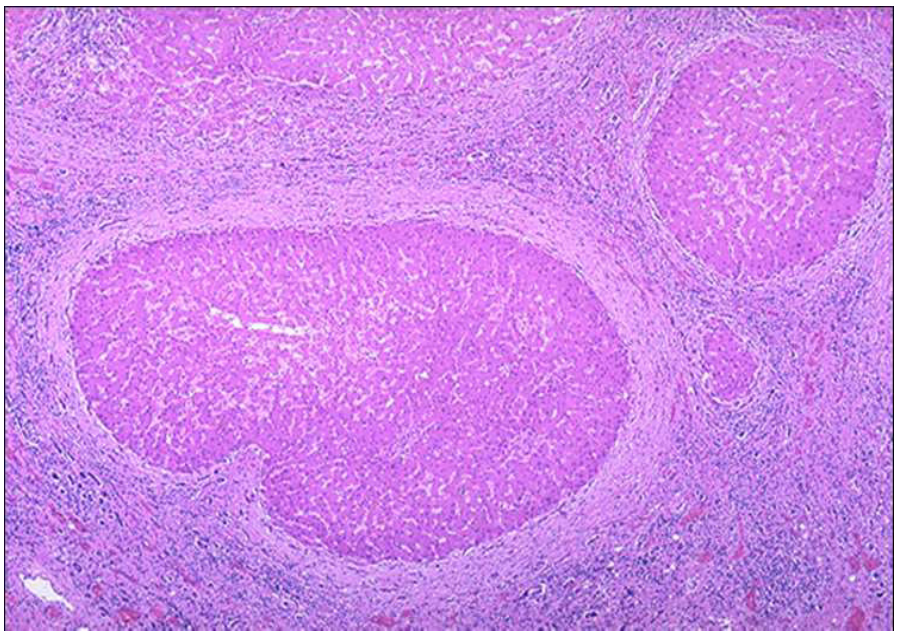


Fig. 24.1 Aspect microscopique de la cirrhose du foie: hépatocytes normaux (au centre), entourés d'un anneau de fibrose – le nodule de régénération. A coté, 2 nodules plus petits.

Pathogénèse

Fig. 24.2 Coupe à travers foie explanté: cirrhose macrononodulaire (à gauche) ; Cirrhose micronodulaire (à droite)

Toutes les cirrhoses du foie ont la mort cellulaire comme point de départ commun et obligatoire, suivie d'une inflammation et d'une fibrose, qui à son tour conduit à l'apparition d'une hypertension portale, considérée comme le moteur de l'apparition d'une décompensation et des complications dans la cirrhose du foie.

- *La mort cellulaire* diffère selon l'étiologie. Le plus souvent, il s'agit d'une nécrose cellulaire, une véritable mort violente, à la suite de l'agression directe d'agents pathogènes. D'autres fois, la nécrose suit un processus inflammatoire et est le résultat de mécanismes immunitaires. La mort cellulaire peut également résulter de l'exacerbation de l'apoptose (mort

naturellement programmée des hépatocytes), comme cela se produit dans l'agression alcoolique.

Pour que la cirrhose s'installe, il est nécessaire que la nécrose se produise au fil du temps et ne soit pas massive, sinon une insuffisance hépatique fulminante se produit. La nécrose cellulaire peut être focale ou suivre certaines voies similaires au processus inflammatoire (porto-portal, porto-central ou central-central).

À la suite de la necrose cellulaire, se produit un collapse du parenchyme, un véritable effondrement des lobules. Les hépatocytes seront encadrés dans un tissu de soutien de collagène, et, après le collapse, ces cadres de collagène se chevauchent et convergent, créant la matrice fibreuse de la future cirrhose.

- Le deuxième élément est donc la réalisation de la *fibrose*. A la suite de l'effondrement lobulaire, une fibrose se développe sur le chemin de la condensation matricielle, qui, à son tour, suit le chemin de la nécrose. La fibrose est le résultat d'un processus intense de fibrogenèse, qui s'effectue principalement à base du collagène. Le processus de fibrogenèse implique les fibroblastes de l'espace porte, les cellules Ito (précurseurs des myofibroblastes) et les myofibroblastes des espaces Disse.

- *La régénération cellulaire* est le troisième élément 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 des nodules de régénération se forment qui compriment le système vasculaire et provoquent une augmentation de la pression portale. Par le processus de destruction, de régénération et de fibrose, des shunts se forment entre l'artérioles hépatiques et la veine centro-lobulaire, ainsi qu'entre les systèmes artériel et portal, avec des conséquences sur la fonction hépatique.

- *L'hypertension portale* (HTP) dans la cirrhose du foie est principalement causée par une fibrose étendue qui entraîne un ralentissement du flux sanguin dans le foie, à laquelle s'ajoute la libération par le foie malade des certains agents vasoconstricteurs locaux, qui à leur tour contribuent à augmenter la résistance vasculaire à l'intérieur du foie. L'hypertension portale est aggravée par la vasodilatation splanchnique (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure, artère mésentérique inférieure) qui amplifie le flux sanguin à travers la veine porte, augmentant la pression portale. L'HTP est impliquée dans l'apparition de plusieurs complications (ascite, varices œsophagiennes ou gastriques, encéphalopathie hépatique), chacune avec des mécanismes d'apparition spécifiques mais toutes liées à une augmentation de la pression dans le système portal.

La pathogenèse diffère selon l'agent étiologique de l'HC. Ainsi, dans la *cirrhose alcoolique,* il existe une relation directement proportionnelle entre la consommation d'alcool et les lésions hépatiques. Des études anatomo-cliniques ont montré que la fréquence de la cirrhose du foie est 7 fois plus élevée chez les gros buveurs que chez les non-buveurs. Pour que la cirrhose apparaisse, une certaine dose d'alcool et une période de temps sont nécessaires. Chez les hommes, il est considéré comme nécessaire de consommer plus de 80 g d'alcool pur/jour pendant 15 ans, tandis que chez les femmes, la quantité est plus faible (60

g d'alcool pur/jour) et la durée plus courte (10 ans) pour l'apparition de la cirrhose. Les différences entre les sexes sont dues, au moins en partie, à la capacité réduite de métaboliser l'alcool dans l'estomac chez les femmes, en raison d'un équipement enzymatique déficient. L'alcool déshydrogénase, qui assure l'oxydation de l'alcool dans la muqueuse gastrique, se trouve en quantités plus petites dans l'estomac des femmes que chez les hommes, de sorte que l'alcool entre inchangé dans la circulation portale, dans une plus grande proportion que chez les hommes. Mais même chez le même sexe, la sensibilité à l'alcool est différente.

La séquence des lésions dans les maladies alcooliques du foie est la suivante: charge graisseuse, nécrose principalement centrolobulaire avec apparition de corps de Mallory, fibrose, cirrhose.

Dans *la cirrhose virale*, la mort cellulaire est le résultat d'une nécrose causée directement par le virus (effet cytopathique) ou par l'amorçage de mécanismes immunitaires cellulaires ou humoraux. Le tissu hépatique de soutien est constitué de collagène, de glycoprotéines structurelles, de protéoglycanes et d'élastine. Ces quatre composantes sont augmentées dans la cirrhose.

Tableau clinique

La symptomatologie de la cirrhose dépend de la phase de la maladie: *dans les premiers stades*, les symptômes peuvent être absents ou il peut y avoir une asthénie physique et mentale. Plus tard, des saignements gingivaux et nasaux, un sous-ictère ou un ictère scléro-tégumentaire apparaissent. *Dans les phases tardives*, l'apparence est relativement typique, patient avec jaunisse, avec abdomen élargi par l'ascite, avec gynécomastie (chez les hommes). Les atrophies musculaires des ceintures, ainsi que l'abdomen élargi par l'ascite, conduisent à l'aspect typique de la cirrhose avancée, l'apparition d'un batracien (Fig. 24.3).

Graphique 24.3. Patient souffrant de cirrhose du foie, avec jaunisse et ascite en tension.

L'étiologie de la maladie peut également conduire à des *manifestations spécifiques:* alcoolisme – manifestations dyspeptiques, paresthésies, polynévrite, diarrhée, manifestations auto-immunes; dans l'hépatite C et les hépatites auto-immunes – arthralgies, cryoglobulinémie; les thésaurismoses donnent des manifestations cutanées-muqueuses spécifiques (hyperpigmentation cutanée dans l'hémochromatose, anneau de Kaiser-Fleischer dans la maladie de Wilson).

La symptomatologie clinique de la cirrhose du foie est déterminée par les deux conséquences majeures de la restructuration morphologique: la réduction du parenchyme hépatique et la présence d'une hypertension portale.

Le dysfonctionnement parenchymateux, ce que l'on appelle l'insuffisance hépatique fonctionnelle, s'établit au fil du temps, par la persistance des facteurs agresifs (alcoolisme, présence du virus, etc.). Ces signes peuvent apparaître plus rapidement dans la cirrhose virale ou même à l'adolescence dans la maladie de Wilson.

La dysfonction parenchymateuse se traduit par des phénomènes généraux: anorexie, asthénie, fatigue, perte de poids. Ce dernier symptôme peut être absent chez les alcooliques chez qui la consommation d'éthanol compense les carences nutritionnelles. Par la suite, des douleurs hépatiques à l'effort apparaissent, et en période d'exacerbation, de la fièvre et prurit. La fièvre survient à la suite d'une cytolyse intense et est un signe d'activité. L'épistaxis et les gingivorragies traduisent un trouble de la coagulation, dû au déficit de synthèse des facteurs de coagulation.

L'hypertension portale a comme manifestations cliniques mineures une gêne postprandiale et des ballonnements, un syndrome gazeux. S'ensuit l'apparition d'une ascite. D'autres signes d'hypertension portale sévère sont les varices œsophagiennes, qui, à leur tour, peuvent être compliquées par une hémorragie digestive supérieure.

L'examen clinique d'un patient cirrhotique peut révéler la présence des éléments suivants lors de l'**inspection**:

- angiomes stellaires sur le thorax antérosupérieur (un signe particulièrement important car ils sont typiques de la CH) (Fig. 24.4);

-ictère ou sous-ictère scléro-tégumentaire (mieux visualisé au niveau de la sclérotique). La jaunisse est présente tôt dans la cirrhose biliaire primitive, mais dans la cirrhose virale ou alcoolique, survient dans les phases avancées ou en périodes d'exacerbation (Fig. 24.3). S'accompagne d'une urine hyperchromique et d'un prurit, en particulier dans la cirrhose biliaire primitive, avec l'existence de marques de grattage;

- rubéose palmaire et plantaire (Fig. 24.5);

- la présence d'une circulation collatérale sur l'abdomen, soit périombilicale, avec „en tête de méduse”, soit sur les flancs (Fig. 24.6.);

- présence des lésions prétibiales purpuriques, en particulier dans l'étiologie virale C

- la présence d'ascite avec élargissement de l'abdomen (Fig. 24.3); des œdèmes des jambes peut également survenir;

- l'atrophie musculaire, en particulier sur les membres, est caractéristique et, en présence

d'ascite, elle prend l'apparence d'un batracien ou d'une araignée (Fig. 24.7);

- une série de changements endocrinologiques se produisent: les parotides sont hypertrophiées, les testicules sont atrophiques et la pilosité a une disposition gynoïde chez les hommes. Chez les femmes, des troubles du cycle menstruel pouvant aller jusqu'à l'aménorrhée sont observés. Chez l'homme, la gynécomastie est souvent fréquente, mais elle peut aussi être iatrogène (après un traitement diurétique à la spironolactone).

Fig. 24.4. Angiomes stellaires explosives sur le thorax antérosupérieur chez un patient atteint de cirrhose (à gauche). Sur la droite : image en gros plan d'une angiome stellair.

Fig. 24.5 Rubéose palmaire – coloration rouge des éminences thénar et hypothénar

Fig. 24.6 Circulation collatérale dans les flancs et l'ascite

Fig. 24.7. Atrophie des muscles des membres et l'abdomen distendue par le liquide d'ascite

La palpation du foie montrera, dans le cas de la cirrhose hypertrophique, un foie élargi avec une marge tranchante et une consistance accrue. Parfois, on peut palper seulement le lobe hépatique droit ou gauche. Dans le cas d'une cirrhose atrophique ou si l'ascite est en grande quantité, le foie ne peut pas être palpé et donc un élément diagnostique important est perdu.

La présence de liquide d'ascite permet d'obtenir à la palpation, dans certaines situations, le signe de la „boule de glace”, en palpant le foie dur dans le liquide, ou le „signe d'onde” qui suggère que la distension abdominale est due au liquide d'ascite.

La splénomégalie dans la cirrhose est presque une règle, de sorte que la palpation de la rate peut être un élément de diagnostic pour les maladies du foie.

Face à une distension abdominale, la **percussion** avec présence d'une matité de type liquide fait suspecter un épanchement péritonéal (cependant, il est bon de confirmer cette suspicion par échographie, avant faire une paracentèse).

Si l’examen clinique révèle un patient présentant des angiome stellaires, sous-ictére ou jaunisse, une hépatomégalie ferme et une splénomégalie, ceux sont des arguments particulièrement forts pour le diagnostic de cirrhose du foie.

Le syndrome de Zieve survient chez les alcooliques, mais surtout dans la cirrhose alcoolique, étant une manifestation rare. Il s'agit d'une forme clinique particulière et complexe, caractérisée par une hyperlipémie et une anémie hémolytique. La charge graisseuse du foie est obligatoire, quel que soit le stade de la maladie du foie. Cliniquement, la fièvre, la jaunisse, les douleurs abdominales et l'hépatomégalie sont presentes.

Dans la cirrhose du foie, d'autres organes et systèmes sont également touchés:

Appareil digestif:

- Varices œsophagiennes et/ou varices fondiques (surviennent chez la moitié des patients atteints de cirrhose).

- La gastrite survient fréquemment dans la cirrhose, le plus souvent sous la forme de manifestations vasculaires gastriques de l'hypertension portale (gastropathie portal-hypertensive): congestion, aspect marbré, mosaïque ou en pastèque de la muqueuse gastrique.

- Les ulcères gastriques ou duodénaux surviennent plus fréquemment dans la cirrhose du foie, une explication serait l'apparition de troubles du métabolisme de la gastrine, ainsi qu'une résistance réduite de la muqueuse. Face à un épisode de HDS chez un patient cirrhotique, la possibilité d'un ulcère doit également être envisagée.

- Les calculs biliaires sont plus fréquents dans la cirrhose (20 % des hommes et 30 % des femmes). Dans sa pathogenèse, la diminution de la sécrétion de sels biliaires est discutée. Il est le plus souvent asymptomatique et ne nécessite pas de chirurgie.

Signes extradigestives:

- Système nerveux: l'encéphalopathie hépatique survient en raison de l'affectation du cerveau à la suite d'une réduction significative de la fonction hépatique; La neuropathie périphérique survient chez les alcooliques. D'autres manifestations neurologiques qui peuvent survenir sont le signe de Babinski, la raideur musculaire, l'exagération des réflexes ostéotendineux.

- Système ostéo-articulaire: ostéoporose et ostéodystrophie.

- Système cardio-vasculaire: des collections péricardiques, des modifications hémodynamiques telles que l'hypotension, une myocardiopathie toxique (alcoolique).

- Hématologiquement, de multiples changements se produisent. Troubles de la coagulation - tous les facteurs de coagulation sont synthétisés dans le foie, à l'exception du facteur VIII, qui explique l'existence des coagulopathies. Bien que la cirrhose soit classiquement considérée comme un état d'hypocoagulation en raison du déficit de synthèse des facteurs de coagulation, il ne faut pas oublier que le foie est également impliqué dans la dégradation des facteurs procoagulants, de sorte que dans la cirrhose du foie, il peut y avoir un état d'hypercoagulation. La thrombocytopénie est fréquente dans la cirrhose du foie, principalement due à une diminution de la production de plaquettes due à une réduction des taux de thrombopoïétine (TPO), mais aussi à une augmentation de la séquestration plaquettaire au niveau splénique. Cela peut entraîner une épistaxis, une gingivorragie, des pétéchies ou des ecchymoses. Des troubles de la fonctionnalité plaquettaire peuvent également survenir, avec des troubles de l'agrégation plaquettaire. L'anémie microcytaire et hypochrome peut également survenir à la suite des petits saignements répétés ou des saignements abondants dus à la rupture des varices œsophagiennes, ou d'une anémie hémolytique dans le cas d'hypersplénisme.

- Le système pulmonaire peut être impliqué de plusieurs façons. Des collections pleurales (hydrothorax) apparaissent chez 10 % des cirrhotiques, la plupart à droite, le plus souvent en raison d'une communication entre les cavités péritonéale et pleurale. Le syndrome hépato-pulmonaire se produit par une augmentation du taux plasmatique de vasodilatateurs, ou par l'absence de destruction ou d'inhibition des vasoconstricteurs circulants. Cliniquement, la platipnée (amélioration de la dyspnée en position de décubitus) et l'orthodéoxie (diminution de la SPO_2 en orthostatisme avec amélioration en clinostatisme) se produisent.

- Le système rénal - la manifestation la plus sévère est le syndrome hépato-rénal, discuté lors des complications.

Investigations paracliniques

Les investigations paracliniques nécessaires au diagnostic de la cirrhose du foie sont les tests biologiques, l'échographie abdominale, l'endoscopie digestive haute, l'évaluation morphologique (parfois laparoscopie ou biopsie hépatique), l'évaluation élastographique.

Le tableau biologique de la cirrhose du foie est généralement intensément altéré. Ainsi, des changements se produisent dans les 4 syndromes hépatiques:

• *syndrome inflammatoire*, avec augmentation modérée ou marquée des gammaglobulines (plus de 28 à 30 % dans la cirrhose active) et des immunoglobulines polyclonales (mais surtout IgG dans la cirrhose biliaire primitive ou IgA dans la cirrhose alcoolique);

• *syndrome hépato-cytolytique*, se traduisant par une augmentation des transaminases (GOT, GPT), mais à des valeurs plus faibles dans la cirrhose que dans l'hépatite chronique, en raison de la réserve cellulaire réduite. Il existe assez fréquent des cirrhoses avec des transaminases normales ou quasi normales.

• *le syndrome hépatoprive* est généralement manifestement altéré dans la cirrhose, en raison d'une insuffisance hépatocellulaire. Il y a une diminution de l'indice Quick (IQ) avec allongement du temps de prothrombine, une augmentation de l'urobilinogène urinaire, une diminution de l'albuminémie (due à une diminution de la synthèse hépatique) et une diminution de la cholinestérase (cette dernière investigation peut souvent différencier l'hépatite chronique de la cirrhose, car la cholinestérase a des valeurs normales dans l'hépatite).

• *syndrome bilio-excréteur,* avec une augmentation de la bilirubine totale, éventuellement aussi de la phosphatase alcaline et de la gamma-glutamyl-transpeptidase, en cas de cholestase.

Le tableau biologique peut inclure une thrombocytopénie, ainsi qu'une anémie et une leucopénie, en cas d' *hypersplénisme*.

Outre l'altération des tests hépatiques, il faut rechercher les paramètres biologiques qui permettent la classification étiologique de la cirrhose. Ainsi, les paramètres suivants seront évalués:

• pour l'étiologie virale: les anticorps anti-VHC, l’antigène HBs, et si le dernier est positif, les anticorps anti-VHD (delta);

• pour l'étiologie éthylique, l'anamnèse est utile, car on sait que la dose toxique chez les hommes est d'au moins 60 à 70 ml d'alcool absolu par jour, pendant une période de plus de 10 ans, et chez les femmes, la dose toxique est supérieure à 30 à 40 ml d'alcool absolu / jour. La difficulté de l'anamnèse pour l'alcoolisme est connue, et ses marqueurs biologiques sont insuffisants (l'augmentation de la glutamyl-transpeptidase gamma étant indicatrice d'une augmentation de la consommation d'alcool au cours des dernières semaines);

• pour la maladie de Wilson, le dosage de la céruloplasmine révèle des valeurs faibles, ainsi que le cuivre sérique, tandis que le cuivre urinaire est augmenté;

• pour l'hémochromatose, ainsi qu'une éventuelle atteinte pancréatique (diabète) et/ou cardiaque, il y aura une augmentation de la sideremie, une augmentation de la ferritine sérique (plus de 200 ng/ml) et une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine (plus de 50 %);

• pour la cirrhose biliaire primitive, les enzymes de la cholestase (gammaglutamyl-transpeptidase, phosphatase alcaline, bilirubine) seront mesurées, ainsi que les anticorps antimitochondriaux (AMA);

• dans la cirrhose cardiaque et le syndrome de Budd-Chiari, l'élément diagnostique est la maladie cardiovasculaire sous-jacente;

• dans la cirrhose due à un déficit en alpha-1 antitrypsine, son dosage présente des valeurs réduites ou absentes, des lésions pulmonaires étant également présentes;

• dans la cirrhose auto-immune, on retrouvera des valeurs élevées de gammaglobulines, ainsi que des auto-anticorps spécifiques: ANA, Ac antiSMA et anti LKM 1.

Le diagnostic échographique de la cirrhose est relativement simple dans les formes avancées ou l'échographie relevé: l'ascite, ainsi que son volume approximatif, la taille de la rate, l'existence d'une hétérogénéité hépatique (comme expression du réarrangement cirrhogène) et la surface hépatique irrégulière (Fig. 24.8), l'hypertrophie du lobe caudé (relativement typique de la cirrhose) (Fig. 24.9), l'épaississement et le doublement de la paroi de la vésicule biliaire (par hypoalbuminémie, hypertension portale et stase lymphatique), ainsi que des signes échographiques d'hypertension portale (élargissement de l'axe spléno-portal, circulation collatérale).

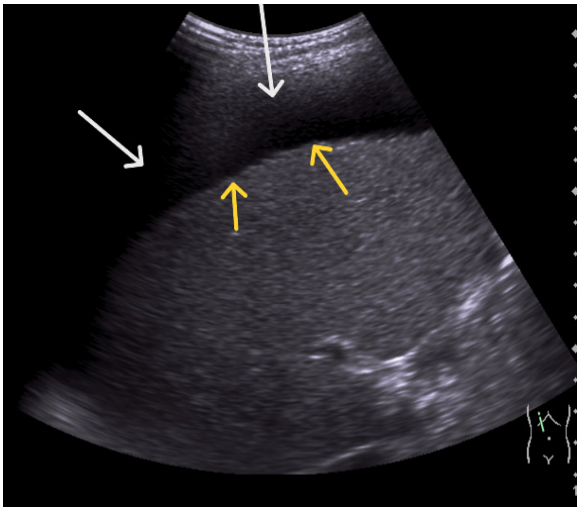


Fig. 24.8. Cirrhose du foie - Structure hépatique inhomogène, liquide d'ascite (flèches blanches), surface irrégulière du foie (flèches jaunes)

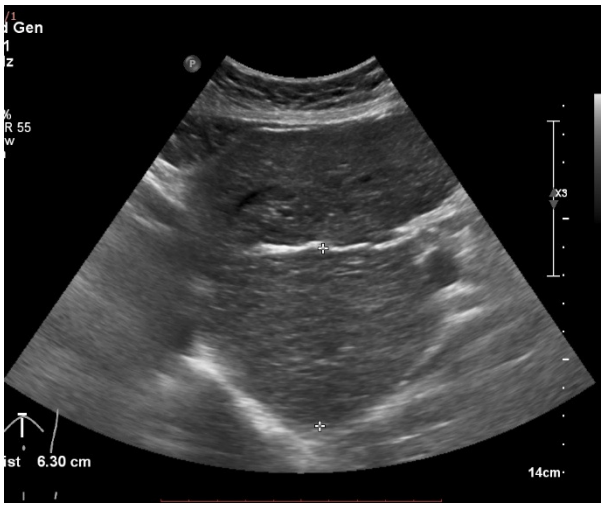


Fig. 24.9. Cirrhose du foie - Structure hépatique inhomogène, lobe caudé hypertrophié (entre les marqueurs), diamètre antéropostérieur 6,3 cm)

Le diagnostic endoscopique inclut l'endoscopie digestive haute (gastroscopie), qui évalue la présence d'une hypertension portale significative en révélant des varices œsophagiennes ou une gastropathie portal-hypertensive. La présence *de varices œsophagiennes* est un signe majeur d'hypertension portale et, en l'absence d'autres causes rares (thrombose portale, thrombose de la veine sus-hépatique – syndrome de Budd-Chiari, schistosomiase), c'est un signe de cirrhose.

Il existe plusieurs classifications endoscopiques des varices œsophagiennes, mais la plus simple est celle de la Société Japonaise d'Endoscopie, en 3 degrés:

- varices œsophagiennes de grade I: petites varices qui disparaissent avec l'insufflation avec l'endoscope;
- varices œsophagiennes de grade II: varices qui ne disparaissent pas avec l'insufflation avec l'endoscope;
- Varices œsophagiennes de grade III: varices volumineuses qui obstruent partiellement la lumière œsophagienne (Fig. 24.10).

On doit noter qu'il existe également des *varices fundiques* (diagnosticables en regardant en rétrovision), des *varices œsogastriques* et, plus rarement, des varices duodénales.

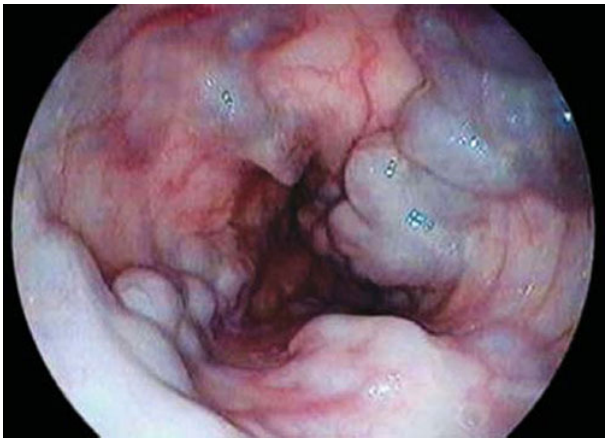


Fig. 24.10. Varices œsophagienes importantes, grade III

La gastropathie portal-hypertensive se traduit par les modifications antrales déterminées par l'hypertension portale, qui peuvent avoir l'apparence d'une „pastèque", d'une mosaïque ou d'un saignement diffus. Des formes légères et sévères sont décrites. La forme bénigne se présente sous trois aspects endoscopiques: aspect mosaïque (type „peau de serpent") (Fig. 24.11), aspect hyperémique (type rayé) et aspect scarlatiniforme. La forme sévère se présente sous deux aspects: des taches hémorragiques et des saignements gastriques diffus. L'emplacement des lésions peut être dans n'importe quelle région de l'estomac.

Fig. 24.11. Gastropathie portale en « peau de serpent »

Le diagnostic morphologique de la cirrhose n'est nécessaire que dans certaines situations, à savoir dans les formes précoces de cirrhose, lorsque les signes cliniques typiques sont absents. La présence de signes cliniques typiques, l'ascite ou les varices œsophagiennes à l'endoscopie, permet de diagnostiquer une cirrhose et ne nécessite plus d'examen morphologique. Dans les autres cas, lorsqu'il n'y a qu'une suspicion clinique ou biologique de cirrhose du foie, deux explorations morphologiques peuvent être réalisées:

- *la laparoscopie diagnostique*, qui, en visualisant la surface du foie, permet l'évaluation des nodules de régénération et établit ainsi macroscopiquement le diagnostic de cirrhose;

- *biopsie hépatique,* qui met en évidence le processus de remaniement hépatique fibreux sur le fragment histologique obtenu par biopsie. L'aspect microscopique du foie cirrhotique est une déformation de l'architecture lobulaire normale par des cicatrices fibreuses. La nécrose cellulaire peut être présente en particulier près des cicatrices fibreuses, et le processus inflammatoire peut être absent. La charge graisseuse des hépatocytes est présente en particulier dans les cirrhoses alcooliques ou dans celles secondaires au MASLD

D'une manière générale, face à une suspicion de cirrhose compensée, on préfère la laparoscopie diagnostique, car elle permet d'apprécier facilement et rapidement la surface hépatique (la biopsie hépatique peut manquer le diagnostic histologique de cirrhose dans environ 10 à 20 % des cas, du a la petite taille du fragment, qui ne peut pas mettre en évidence les nodules de régénération hépatique). La biopsie hépatique peut être réalisée par voie percutanée (guidée par l'échographie) ou transjugulaire (préférée lorsqu'il y a risque de saignement – coagulation altérée, thrombocytopénie).

Diagnostic élastographique. L'évaluation de la fibrose hépatique se fait actuellement dans la plupart des cas *par des méthodes élastographiques* utilisant l'échographie. La méthode la plus ancienne (et recommandée par la plupart des guides internationaux) est *l'élastographie impulsionnelle (FibroScan).* La méthode évalue la déformation du tissu hépatique provoquée par une impulsion mécanique, par mesure échographique de la vitesse des ondes de cisaillement induites dans le foie par cette impulsion (similaire aux ondes déterminées à la surface d'un lac par le jet d'une pierre). En transformant mathématiquement ces vitesses en module élastique, on obtient une estimation de la dureté (élasticité) hépatique, exprimée en kPa (kiloPascals). La méthode a une sensibilité et une spécificité d'environ 95 % pour le diagnostic de la cirrhose du foie. L'évaluation ne peut pas être effectuée en présence d'une ascite périhépatique. Les valeurs de dureté hépatique dans la cirrhose sont comprises entre 14 et 75 kPa, et avec l'augmentation des valeurs, le risque de complications de la cirrhose augmente également. Il existe d'autres méthodes élastographiques qui peuvent également être réalisées en présence d'ascite (pSWE – point shear-waves elastography, 2D-SWE - 2D shear-waves elastography) (voir le diagnostic de l'hépatite chronique). L'élastographie est également utilisée pour la prédiction non invasive de l'hypertension portale cliniquement significative (voir ci-dessous).

Diagnostic de l'hypertension portale (HTP). La mesure *du gradient de pression hépato-portale (HVPG)* est considérée comme la méthode de référence pour l'évaluation du HTP. Il s'agit d'un test invasif qui mesure la différence de pression entre la veine hépatique et la veine porte.

Interprétation du HVPG:

- HVPG ≤ 5 mmHg est considéré comme normal (sans HTP)

- HVPG 6-9 mmHg suggère une légère hypertension portale, généralement sans varices œsophagiennes
- HVPG ≥ 10 mmHg indique une hypertension portale importante, associée à un risque de complications telles que la formation de varices œsophagiennes et d'ascite (CSPH - clinically significant portal hypertension).
- HVPG ≥ 12 mmHg est associé à un risque accru de saignement variqueux.

La gravité de l'HTP peut également être évaluée de manière non invasive, *à l'aide de l'élastographie impulsionnelle (FibroScan) associée à la numération plaquettaire* (Baveno VI Consensus). Ainsi, si la valeur de dureté hépatique à FibroScan est inférieure à 20 kPa et le nombre de plaquettes supérieur à 150 000/mm^3, la présence des grandes varices œsophagiennes et donc de CSPH peut être exclue, de sorte que ces patients n'ont plus besoin de subir une endoscopie pour exclure les varices œsophagiennes. Chez les patients présentant une dureté hépatique supérieure à 20-25 kPa et des plaquettes inférieures à 100000/mm^3, il existe une forte probabilité de CSPH avec des grandes varices, de sorte qu'un traitement bêta-bloquant pour la prophylaxie de l'hémorragie variqueuse peut être commencé sans une endoscopie de confirmation. Les patients dont la dureté hépatique est comprise entre 15 et 20-25 kPa et les plaquettes entre 100-150 000/mm^3 sont dans la zone grise et doivent être évalués par endoscopie.

Évolution de la cirrhose

L'évolution de la cirrhose du foie est généralement longue, initialement avec une ***phase compensée*** (sans ascite ni ictère, situation dans laquelle la cirrhose est souvent découverte par hasard, lors d'une intervention chirurgicale) puis la phase de ***décompensation vasculaire*** (ascite, œdèmes) ou ***parenchymateuse*** (ictère).

Dans la cirrhose compensée, le tableau clinique peut être totalement asymptomatique ou avec des signes cliniques mineurs (asthénie, diminution de l'appétit, dyspepsie gazeuse, érythème palmaire). Les tests biologiques peuvent être presque inaltérés. Avec la progression de la maladie, le tableau clinique et biologique s'altère de plus en plus.

La réserve fonctionnelle hépatique chez les patients cirrhotiques peut être évaluée sur la base de plusieurs scores pronostiques.

a) L'une des plus anciennes est *la classification de Child-Pugh* (tableau 24.I) qui utilise les éléments suivants: albuminémie, ascite, bilirubine, indice Quick et encéphalopathie (paramètres quantifiables relativement simple). La manière de cadrer ce score se fait en additionnant les différents paramètres selon le tableau 24.I

Tableau 24.I Classification de Child-Pugh de la cirrhose du foie

Paramètre	1 point	2 points	3 points
Albumine sérique (g / dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Ascite	Absente	Modérée	Sévère
Encéphalopathie	Absente	Légère (gr. I, II)	Sévère (Gr. III, IV)
Bilirubine (mg / dL)	< 2	2-3	> 3
Index rapide	> 70 %	40-70%	< 40 %

Les classes Child-Pugh se répartissent comme suit: Child A: 5-6 points;
Child B: 7-9 points; Child C: 10-15 points.

La classe Child Pugh est un indice pronostique pour la survie, plus le nombre de points est élevé, plus la cirrhose est avancée et plus le pronostic est sombre. La critique de cette classification est qu'elle ne prend pas en compte la présence et le degré de varices œsophagiennes, qui exercent une influence majeure sur le pronostic de la cirrhose, ni des les lésions rénales, la survenue d'une rétention d'azote étant un facteur majeur de mauvais pronostic.

b) Le score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) est un système de classification utilisé pour évaluer la gravité de l'insuffisance hépatique chez les patients atteints de cirrhose et pour prioriser l'attribution d'organes pour la transplantation hépatique. Développé à l'origine pour les patients subissant une anastomose portosystémique transjugulaire intrahépatique (TIPS), MELD est devenu la norme dans la stratification du risque de mortalité à 3 mois.

Le score MELD est calculé à l'aide d'une formule mathématique qui comprend trois paramètres biochimiques essentiels: la bilirubine sérique (mg/dL) – reflète la fonction excrétrice du foie; créatinine sérique (mg/dL) – évalue la fonction rénale; INR (International Normalized Ratio) – indique la gravité du dysfonctionnement de synthèse hépatique. La formule est disponible sur l'Internet pour le calcul automatique et rapide du score MELD. Il varie de 6 à 40, où des valeurs plus élevées indiquent une insuffisance hépatique sévère et un risque accru de mortalité à 3 mois.

Interprétation du score MELD:

- MELD <10 → Faible risque de mortalité
- MELD 10-19 → Risque modéré
- MELD 20-29 → Risque accru
- MELD 30-40 → Mortalité très élevée sans transplantation

Le score MELD est utilisé pour: sélectionner les patients pour une transplantation hépatique (patients ayant des scores élevés ayant la priorité pour la transplantation); pour évaluer le pronostic, aider à l'établissement des stratégies thérapeutiques; orienter le traitement (évaluation de la nécessité d'une admission en unité de soins intensifs, priorisation sur la liste de transplantation).

c) le score MELD-Na est une adaptation du score MELD, qui comprend également la valeur sérique du sodium, en plus des autres composantes, à partir de l'idée que l'hyponatrémie est un facteur de très mauvais pronostic lorsqu'elle survient chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Plus le score MELD-Na est élevé, plus l'insuffisance hépatique est sévère, plus la mortalité à 3 mois et la nécessité d'une transplantation sont élevées.

d) La classification de Baveno de la cirrhose du foie a commencé à être utilisée ces dernières années, à partir du rôle de l'hypertension portale en tant que facteur essentiel dans la progression de la cirrhose du stade compensé, au stade décompensé. C'est utilisé pour stratifier les patients atteints d'une maladie hépatique chronique avec fibrose sévère/cirrhose en fonction du risque d'hypertension portale et des complications associées. Cette classification, comme son nom l'indique, a été développée lors des conférences de Baveno, qui fournissent des lignes directrices pour la prise en charge de l'hypertension portale.

Dans ce cadre, le concept de maladie hépatique chronique avancée compensée (cACLD – clinicaly Advanced Chronic Liver Disease) a été défini, qui inclut les patients atteints de fibrose sévère/cirrhose du foie (F3-F4 sur biopsie), mais chez qui, malgré une fibrose étendue, il n'y a aucun signe d'insuffisance hépatique. Cependant, ces patients sont à risque de développer une hypertension portale cliniquement significative (CSPH), associée à l'apparition de varices œsophagiennes à risque de saignement. Le risque de développer une CSPH peut être évalué de manière invasive (en mesurant le gradient porto-cave - HVPG) ou non invasive (en combinant les valeurs de la dureté hépatique évaluée par élastographie - FibroScan, avec les valeurs plaquettaires). La décompensation est définie par la survenue d'un ou plusieurs des événements suivants: hémorragie variqueuse, ascite, jaunisse, encéphalopathie.

Les stades de la classification de Baveno

La classification de Baveno divise les patients atteints de cirrhose du foie en six stades fonctionnels (Fig.24.12) comme suit:

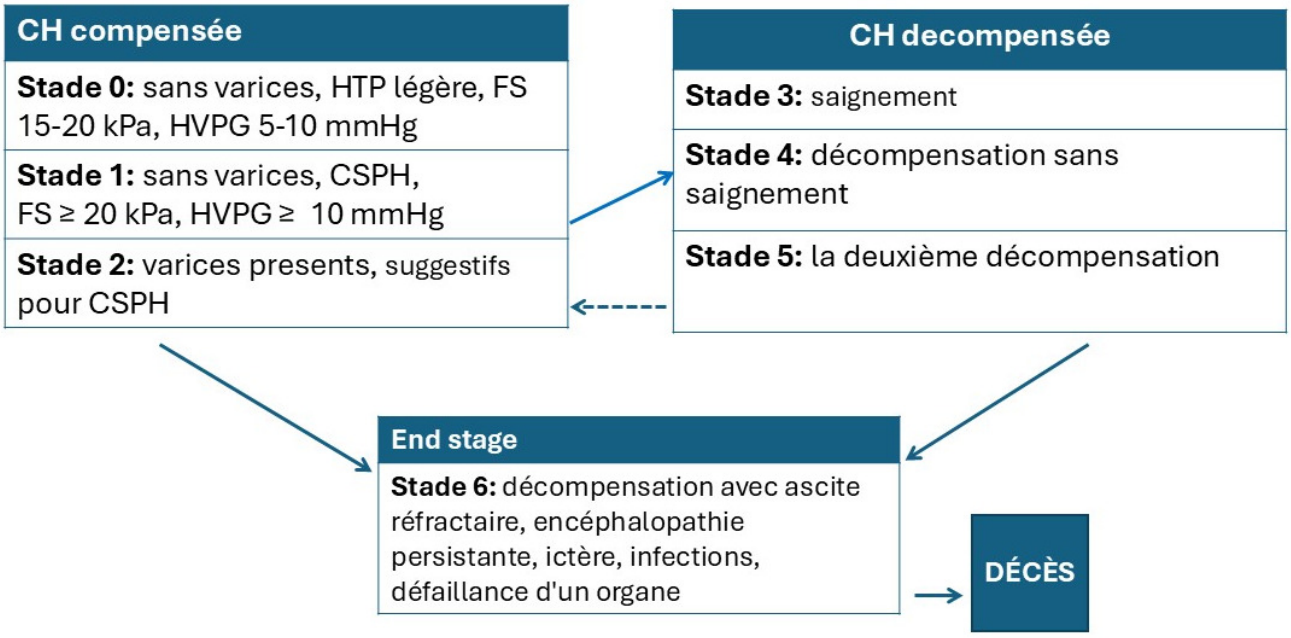


Fig. 24.12 Classification de Baveno de la cirrhose du foie

Cirrhose compensée

Stade 0 - pas de varices, hypertension portale légère (FS 15 - 20 kPa ou HVPG 5 -10 mmHg)

Stade I – sans varices, CSPH (FS ≥20 kPa et/ou HVPG ≥10 mmHg).

Stade II – varices présentes, suggérant une CSPH.

Cirrhose décompensée

Stade III – hémorragie variqueuse présente, ou dans l'histoire

Stade IV – décompensation sans saignement.

Stage V – deuxième décompensation

Cirrhose terminale

Stade VI - Décompensation avec ascite réfractaire, encéphalopathie persistante, jaunisse, infections, défaillance d'organe

Utilisation de la classification de Baveno. La classification de Baveno est essentielle pour guider le traitement des patients atteints de cirrhose, contribuant à réduire les complications et à améliorer la survie.

- Dépistage et prévention d'HTP – Les patients aux stades 0 et I de Baveno nécessitent un suivi périodique par élastographie + plaquettes et/ou endoscopie digestive haute.
- Prophylaxie de l'hémorragie variqueuse:

- Prophylaxie primaire - Les patients Baveno II bénéficient d'un traitement par bêta-bloquants ou, lorsque ceux-ci sont contre-indiqués ou non tolérés, d'une ligature variqueuse.

- Prophylaxie secondaire - après la résolution de l'épisode hémorragique, les patients de Baveno III doivent subir des ligatures endoscopiques jusqu'à ce que les varices disparaissent, associée à un traitement par bêta-bloquant.

- Prise en charge de la maladie avancée – Les patients atteints de Baveno V et VI nécessitent des interventions avancées, telles que le TIPS ou la transplantation hépatique.

Au cours de l'évolution de la cirrhose, des épisodes d'exacerbation peuvent survenir, à cause d'une consommation intempestive d'alcool ou d'une nouvelle infection virale, en fait une véritable hépatite aiguë, qui se superposent à la cirrhose déjà existante. Cliniquement, de la fièvre, une jaunisse, une asthénie marquée, une perte d'appétit, divers degrés d'encéphalopathie hépatique se produisent. D'un point de vue biologique, dans le contexte habituel, il y a une augmentation significative des transaminases et, parfois, de la cholestase. Un tel épisode peut entraîner une précipitation de l'insuffisance hépatique et la mort du patient.

Complications de la cirrhose

Les complications de la cirrhose du foie sont nombreuses et peuvent éventuellement entraîner la mort. Les principales complications chez un patient atteint de cirrhose sont:

1. Hémorragie digestive supérieure (HDS);
2. Encéphalopathie hépatique;
3. Ascite (décompensation vasculaire);
4. Péritonite bactérienne spontanée (PBS);
5. Hépatocarcinome;
6. Syndrome hépato-rénal.
7. Syndrome hépatopulmonaire.

1. Hémorragie digestive supérieure

Chez les patients cirrhotiques, la HDS est le plus souvent la conséquence d'une *rupture des varices œsophagiennes*. Cette complication survient en présence des varices importantes (grade II ou III) fréquemment associées à des signes endoscopiques spécifiques (taches rouge cerise) comme l'expression d'une hypertension portale sévère. La rupture variqueuse est causée par une augmentation soudaine de l'hypertension portale: liée à l'effort de levage ou de défécation, aux éternuements, à la toux, à l'augmentation rapide de l'ascite, mais elle peut également survenir après avoir mangé des aliments chauds.

D'autres facteurs prédictifs de l'hémorragie sont: la circulation collatérale cutanée, la présence d'ascite, une altération profonde de la coagulation et des marques rouges sur la paroi variqueuse („taches rouge cerise").

D'autres fois, l'HDS peut être généré par *la rupture de varices fundiques* (parfois, après la ligature des varices œsophagiennes, l'hypertension portale conduit à l'apparition de varices fundiques) ou par *une gastropathie portale hypertensive,* lorsque le saignement est diffus.

L'évaluation du patient cirrhotique pour la présence des varices œsophagiennes se fait par endoscopie, et l'endoscopie de réévaluation sera effectuée une fois tous les ans. Une

alternative pour la stratification du risque est l'utilisation annuelle de l'élastographie en combinaison avec la numération plaquettaire (voir le consensus de Baveno ci-dessus). L'absence des varices ou la présence des varices au premier degré lors du premier examen entraînera la poursuite annuelle du réexamen.

Les varices de grade II et III bénéficient d'un traitement bêta-bloquant (de préférence Carvedilol 2 x 6,25 mg/jour) pour la prophylaxie primaire des saignements, et ne nécessitent pas de surveillance endoscopique.

L'HDS dû à une rupture variqueuse est l'une des principales causes de décès dans la cirrhose, et on estime qu'un an après la première hémorragie, environ 30 % des patients atteints de cirrhose mourront.

Le traitement des HDS par rupture des varices œsophagienes comprend plusieurs étapes:

- Équilibrage du patient: Cela se fait en traitant le choc hémorragique avec des expanseurs sanguins ou plasmatiques (rééquilibrage hydroélectrolytique). La valeur de l'Hb sanguine doit être maintenue autour de 8 g %. Une surcharge volumique due à des transfusions excessives augmente le risque de récidive hémorragique.
- Médicaments vasoconstricteurs artériels – sont administrées afin d'abaisser la pression dans les varices œsophagiennes (*la vasopressine ou la terliprésine* sont administrées en perfusion IV, généralement en bolus, suivie d'une perfusion continue pendant 48 à 72 heures). L'efficacité des vasoactifs s'est avérée similaire dans les études, mais ce n'est qu'avec la terliprésine qu'une diminution de la mortalité des patients atteints de HDS variqueuse a été démontrée.
- Le traitement endoscopique des varices œsophagiennes rompues implique une *ligature élastique avec des anneaux en caoutchouc* (thérapie au choix) ou une *sclérothérapie endoscopique* (on injecte une solution sclérosante - éthoxysclérol, hystoacryle, etc. - avec l'aiguille de sclérothérapie, à travers le canal de l'endoscope). On traite premièrement le groupe variqueux hémorragique, puis les autres groupes variqueux (entre 5 et 10 anneaux/séance). Les séances de ligature sont répétées toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à ce que les varices soient complètement éradiquées.
- Si l'hémostase endoscopique ne peut pas être réalisée et que le saignement est massif, l'hémostase par compression peut être utilisée *avec la sonde à ballonnet Sengstaken-Blackmore*. Avec cette méthode, l'hémostase peut être réalisée dans 70 à 80 % des cas, mais le taux de récidive après le retrait du ballonnet est de 50 %. La sonde Blackmore ne doit pas être laissée en place pendant plus de 24 heures car elle augmente le risque de nécrose de l'œsophage. Il peut s'agir d'une alternative temporaire (passerelle) jusqu'à l'accès à un service d'endoscopie digestive.
- Si le patient atteint d'HDS variqueuse présente également une ascite, un traitement antibiotique prophylactique (au céfotaxim) est recommandé pour prévenir le risque de développer une péritonite bactérienne spontanée.

Le traitement des varices fundiques rompues est plus provoquante, car c'est plus difficile à réaliser la sclérothérapie ou la ligature élastique dans ce cas. En plus du rééquilibrage (similaire à celui du HDS par varices œsophagiennes), l'hémostase est réalisée par l'injection d'une substance sclérosante de type histoacryle (ou éthoxysclérol) à travers l'endoscope en position rétroviseur.

La prophylaxie de la rupture des varices œsophagiennes et/ou gastriques est pratiquée chez les patients atteints de varices du deuxième et du troisième degré qui n'ont jamais saigné (prophylaxie primaire), ainsi que chez ceux qui ont déjà eu un épisode hémorragique (prophylaxie secondaire). Il consiste en l'administration de bêta-bloquants, qui diminuent le retour veineux - Carvédilol (2x6,25 mg / jour) ou Propranolol 40-120 mg / jour (la dose qui diminue la fréquence cardiaque au repos de >25 %). Chez les patients chez qui les bêta-bloquants sont contre-indiqués (hypotension, bloc auriculo-ventriculaire, asthmatiques), une ligature prophylactique des varices est réalisée.

Chez les patients ayant déjà eu un épisode d'HDS dû à une rupture des varices, plusieurs séances de ligature élastique (ou sclérothérapie endoscopique) seront effectuées, jusqu'à l'éradication complète des varices.

Dans le cas des varices fundiques, si les ligatures répétitives ne parviennent pas à éradiquer les varices et qu'il y a des hémorragies répétitives, ainsi qu'en cas d'ascite réfractaire, la décompression de l'hypertension portale peut être faite par des *techniques spéciales*:

a. *Le TIPS* (shunt porto-systémique intra-hépatique transjugulaire) est une procédure interventionnelle peu invasive utilisée pour réduire l'hypertension portale chez les patients atteints de cirrhose et des complications graves. Les principales indications des TIPS sont les suivantes:

- Hémorragie variqueuse aiguë, réfractaire au traitement endoscopique et pharmacologique.
- Prophylaxie secondaire de l'hémorragie variqueuse chez les patients à haut risque de récidive.
- Ascite réfractaire qui ne répond pas aux diurétiques et paracentèses répétés.
- Syndrome hépato-rénal dans cas sélectionnées.

La procédure de TIPS consiste à accéder à la veine jugulaire interne, à travers laquelle un cathéter est inséré à travers le système veineux dans l'une des veines hépatiques, après quoi un stent métallique expansible est inséré, qui créera un canal artificiel (un shunt) entre la veine porte et la veine hépatique, ce qui réduira la pression portale, prévenant ainsi les complications de l'hypertension portale.

Les principales complications et contre-indications du TIPS sont: l'encéphalopathie hépatique (pouvant être précipitée ou aggravée en raison de la redirection du sang de la circulation porte); l'insuffisance hépatique chez les patients atteints de cirrhose avancée (MELD > 18-20). Les contre-indications absolues du TIPS sont une insuffisance cardiaque sévère ou une septicémie active.

TIPS est une solution efficace pour contrôler l'hypertension portale et prévenir les complications graves, mais nécessite une sélection minutieuse des patients et un suivi post-opératoire rigoureux.

b. *Les anastomoses chirurgicales* (porto-cave ou les shunts spléno-rénaux) ne sont utilisées presque pas du tout, étant des procédures extrêmement invasives.

Il convient de noter que jusqu'à un tiers des HDS chez les patients cirrhotiques peuvent être générées par une hémorragie due à un *ulcère gastroduodénal hémorragique*. Par conséquent, face à toute HDS, une endoscopie d'urgence est nécessaire, qui met en évidence la cause du saignement et, en même temps, permet une hémostase endoscopique (ligature élastique ou sclérothérapie variqueuse, respectivement hémostase endoscopique de l'ulcère).

Dans les ulcères hémorragiques, l'hémostase endoscopique est réalisée par une ou plusieurs des techniques suivantes: injection d'une solution d'adrénaline 1/10 000 dans l'ulcère (jamais utilisée seule); hémostase thermique avec des sondes bipolaires; mise en place endoscopique d'un hémoclip sur la source de saignement. Le traitement endoscopique doit être associé à des médicaments antisécrétoires injectables tels que les bloqueurs de la pompe à protons (ésoméprazole, oméprazole, pantoprazole).

En cas d'échec du traitement endoscopique (dans environ 3 % des ulcères hémorragiques), une embolisation radiologique à des fins hémostatiques peut être tentée. La chirurgie ne s'adresse qu'aux cas où ces moyens n'ont pas permis d'obtenir une hémostase, compte tenu du risque opératoire accru chez le patient atteint de cirrhose (augmentation des saignements peropératoires, apparition postopératoire d'une insuffisance hépatique).

Dans *la gastropathie portale hypertensive,* le traitement associe l'hémostase endoscopique à l'argon-beamer (APC – coagulation au plasma d'argon) et la réduction de l'hypertension portale aux bêta-bloquants.

2. L'encéphalopathie hépatique (EH) est un syndrome neuropsychiatrique qui survient chez le patient atteint de cirrhose.

Cliniquement, des troubles du comportement apparaissent qui peuvent aller de l'altération du rythme veille-sommeil à l'agitation ou à la lenteur, à la somnolence avec difficulté à répondre aux questions, des troubles intellectuels avec difficulté à effectuer des opérations arithmétiques simples, et enfin un coma plus superficiel ou plus profond peut s'installer.

Objectivement, des signes neurologiques tels que „tremblement battant" (astérixis) apparaissent - un signe neurologique majeur, caractérisé par des mouvements des mains de grande amplitude, à basse fréquence, asymétriques, spontanés ou provoqués.

L'étiopathogénie de l'EH est complexe, incriminant plusieurs facteurs déclenchants:

- Hyperammoniémie – l'ammoniac est généré dans l'intestin par la flore ammonioformatrice, à partir d'un substrat protéique, aussi dans l'estomac sous l'influence de

l'uréase sécrétée par Helicobacter Pylori. Cet ammoniac atteint facilement la circulation systémique par les shunts porto-systémiques et passe la barrière hémato-encéphalique qui en est perméable et a une action neurotoxique.

- Augmentation des faux neurotransmetteurs (tyramine, octopamine) et diminution de la synthèse des vrais neurotransmetteurs (dopamine, noradrénaline).
- Augmentation de la concentration sérique d'acides aminés aromatiques (tryptophane, tyrosine, phénylalanine).
- Diminution de la concentration d'acides aminés à chaîne ramifiée (leucine, isoleucine, valine).

Les causes précipitantes de l'EH sont multiples: régime riche en protéines; HDS (par les protéines du sang qui atteignent l'intestin, et par l'hypoxie associée qui induit la cytolyse); administration de sédatifs ou d'hypnotiques; infections diverses (en particulier la péritonite bactérienne spontanée); hépatite aiguë surajoutée (alcoolique ou virale); déséquilibres hydroélectrolytiques post-diurétiques; constipation; chirurgie.

La stadification de l'EH se fait en 4 étapes:

- stade I - patient apathique, confus, perte de capacité de concentration, changement du rythme veille-sommeil.
- stade II - somnolence, patient confus, répond avec difficulté aux questions.
- stade III - somnolence marquée, désorientation temporo-spatiale, réponse uniquement à des stimuli forts.
- stade IV - coma, absence de réponse aux stimuli.

Les tests psychométriques ou les tests graphiques peuvent mettre en évidence les phénomènes latents de l'EH, qui sont particulièrement importants pour les personnes atteintes de cirrhose du foie encore en activité professionnelle.

Le traitement de l'EH inclut plusieurs éléments:

- La découverte et le traitement des causes précipitantes décrites ci-dessus (régime hyper-protéiné, HDS, constipation, déséquilibres électrolytiques dus aux diurétiques, infections) sont essentiels pour le traitement de l'EH.

- Le régime alimentaire sera normoprotéique chez les patients cirrhotiques (1,3-1,5 g de protéines/kg de corps). Dans le passé, on considérait qu'avec l'apparition de l'EH, un régime pauvre en protéines était indiqué, compte tenu du fait que l'ammoniac résultant du métabolisme des protéines joue un rôle étiopathogénique dans l'apparition de l'EH. Cependant, un régime pauvre en protéines n'a pas prouvé ses bienfaits pour la survie, étant donné que la malnutrition et la sarcopénie sont souvent présentes et inaperçues chez le patient cirrhotique. L'alimentation doit apporter 30-45 kcal/kg corporel, et les protéines doivent être facilement absorbées (de préférence provenant des blancs d'œufs, des produits laitiers, des protéines végétales, de la viande blanche, du poisson, des fruits de mer). Les protéines de la viande rouge sont plus

nocives que celles des produits laitiers, les mieux tolérées étant les protéines d'origine végétale (elles contiennent moins de méthionine et d'acides aminés aromatiques).

- Un transit intestinal régulier va assurer la réabsorption intestinale d'une plus petite quantité d'ammoniac. Pour l'obtenir, on utilise du ***lactulose*** (purgatif osmotique, non résorbable, qui acidifie l'environnement intestinal), à une dose de 30-60 g/jour. Les lavements (avec ou sans lactulose) peuvent être utilisés dans des situations d'urgence, en vidant le contenu du côlon.

- L'inhibition de l'activité de la flore ammonioformatrice se fait par l'administration de ***rifaximine (Normix)*** 3 x 400 mg/jour. La rifaximine est un antibiotique non résorbable.

3. Ascite (décompensation vasculaire)

L'ascite est une complication fréquente de l'évolution de la cirrhose. C'est due à une hypoalbuminémie, à une hypertension portale et à une stase lymphatique. Le diagnostic d'ascite est cliniquement suspecté (abdomen distendu, signe du „vague" présent), mais c'est confirmé par échographie. L'échographie permet également l'évaluation semi-quantitative du volume de l'ascite.

Il est recommandé d'effectuer une *paracentèse exploratoire* chez tous les patients atteints d'ascite de novo. Ça permet de quantifier le taux des *protéines dans le liquide d'ascite* avec la classification en: transsudat (protéines < 3 g/dL) ou exsudat (protéines > 3 g/dL). Chez le patient atteint d'ascite cirrrotique, il s'agit généralement d'un transsudat. C'est également recommandé de déterminer le *gradient d'albumine entre le sérum et l'ascite (SAAG).* On trouve un SAAG > 1,1 g/dL dans l'ascite cirrhotique et dans l'ascite cardiaque, et un SAAG < 1,1 g/dL dans l'ascite tuberculeuse ou carcinomateuse. À cette occasion également, il est obligatoire de *compter les éléments cellulaires présents dans le liquide* (leucocytes, PMN, globules rouges), et le liquide peut être ensemencé pour découvrir une éventuelle péritonite bactérienne spontanée (PBS). Il convient de noter qu'en raison de l'indice d'opsonisation élevé, parfois même en cas d'ascite infectée, la culture est stérile; par conséquent, il est particulièrement utile de compter les PMN/ml ou les leucocytes/ml.

Ainsi, un nombre *de plus de 250 cellules polymorphonucléaires/ml ou plus de 500 leucocytes/ml* est diagnostique pour l'infection du liquide, même en l'absence d'une culture positive.

Chez un patient sans ascite dans un premier temps, on recommande une pesée et/ou une mesure périodique de la circonférence abdominale. En cas de prise de poids ou d'augmentation de la circonférence de l'abdomen, une échographie abdominale sera indiquée pour confirmer l'ascite.

Le traitement du syndrome ascitique comprendra les mesures suivantes:

a) Hygiéno-diététique:

- *alitement prolongé* (non absolu) – il est recommandé que le patient, en plus de dormir la nuit, s'allonge dans son lit ou en position semi-assise, deux fois de plus au cours de la journée, pendant 1 à 2 heures ou plus.

- *régime pauvre en sodium*. Une restriction en sel de 5 à 6,5 g / jour est recommandée (essentiellement, on dit au patient de ne pas ajouter de sel à la cuisson). Le patient serra attentionné que certains aliments contiennent du sel de manière „masquée”: l'eau minérale, les conserves, les soupes instantanées, les épices telles que Maggi, Vegeta, etc. En ce qui concerne le pain non salé, ca peut être recommandé en cas d'ascite sévère. Le „sel sans sodium” doit également être évité car il peut provoquer des déséquilibres hydro-électrolytiques et précipiter l'encéphalopathie hépatique, étant un mélange de chlorure de potassium, de chlorure d'ammonium, de chlorure de calcium.

b) Médicaments

Le traitement diurétique est généralement associé à un régime alimentaire:

- ***La spironolactone***, un diurétique antialdostéronique épargnant le potassium, est le médicament de base dans le traitement de l'ascite cirrhotique, qui est administré à des doses de 50 à 400 mg / jour (la dose moyenne - 100 à 200 mg / jour). L'administration de spironolactone se fait quotidiennement, l'effet s’installe 2-3 jours après l'administration, étant faible. On ne l’administre pas en cas d'hyperkaliémie ou en cas d'insuffisance rénale (créatinine supérieure à 2 mg %). Après une administration prolongée, une gynécomastie peut survenir.

- ***Le furosémide***, un puissant diurétique de l'anse, agit rapidement et est généralement associé à des diurétiques épargnant le potassium. La dose journalière est de 40 à 160 mg/jour (1 à 4 tb/jour), généralement un ou deux comprimés suffisent. Dans d'autres cas, la spironolactone est administrée quotidiennement et le furosémide tous les deux jours.

Pour surveiller l'efficacité du traitement diurétique, la diurèse quotidienne (qui doit être d'au moins 1500 ml pour être efficace) et le poids corporel seront surveillés. L'objectif est d'atteindre une perte de poids de 500 g/jour (si le patient n'a que de l'ascite) ou un maximum de 1000 g/jour, si le patient a également des œdèmes et une ascite. Pendant l'hospitalisation, il est recommandé de doser le sodium et le potassium urinaires tous les deux jours. Ainsi, une élimination quotidienne du sodium (natriurèse) de plus de 100 mEq est de bon augure, surtout avec une élimination réduite du potassium (moins de la moitié du sodium éliminé). La dose de diurétique peut être adaptée en fonction du volume d'ascite, de la diurèse quotidienne et de la perte de poids quotidienne.

c) Paracentèse

Une alternative au traitement diurétique est la *paracentèse thérapeutique*. S'adresse généralement aux cas d'ascite sévère, en tension (ou, dans les cas ou il faudrait trop de temps pour „dessécher” le patient), en cas d'ascite réfractaire au traitement (diurèse inférieure à 1000 ml/jour malgré un traitement diurétique maximal – 400 mg de spironolactone + 160 mg de furosémide par jour), ou chez les patients qui ne tolèrent pas les doses maximales de diurétique (hypotension, dysélectrolytémie).

Selon les guides internationales, la paracentèse thérapeutique consiste en l'évacuation complète de l'ascite par paracentèse, en une seule séance. Pour éviter l'hypovolémie, avec hypotension et ischémie rénale, qui peuvent survenir après une paracentèse massive, il est

recommandé d'administrer de l'albumine humaine (8 g par litre d'ascite évacuée). Si l'albumine n'est pas disponible, le volume d'ascite extrait ne doit pas dépasser 5 l et un expanseur plasmatique (type Dextran 70 - 500 ml) doit être administré.

d) TIPS (shunt porto-systémique intra-hépatique transjugulaire)

Le TIPS, décrit ci-dessus, est recommandé en cas d'ascite réfractaire (qui, à des doses maximales de 400 mg de spironolactone/jour + furosémide 160 mg/jour, ne peut pas être éliminée), ou chez les patients qui ne tolèrent pas les doses maximales de diurétique (ascite non traitable). Le TIPS peut également être réalisé chez les patients qui développent un hydrothorax dans le cadre d'une cirrhose (beaucoup plus difficile à traiter que l'ascite).

L'algorithme pour le traitement de l'ascite chez le patient cirrhotique est le suivant:

- La première mesure est la limitation de la consommation de sel à 5-6,5 g de NaCl/jour (on n'ajoute plus de sel à la cuisson) – cela peut être suffisant chez les patients atteints de petite ascite,
- Chez les patients présentant une ascite modérée, en concomitance avec le régime hyposodique, on commence l'administration de spironolactone à une dose de 100 mg/jour, qui est titrée, si nécessaire, jusqu'à 400 mg/jour.
- Si la réponse est inadéquate, on commence l'administration de furosémide à 40 mg/jour, qui peut être titré jusqu'à 160 mg/jour.
- Tout au long du traitement diurétique, le poids corporel doit être surveillé (l'objectif est une perte de poids de 500 g/jour, ou 1000 g/jour si le patient présente également un œdème). On surveille aussi la diurèse (pour être efficace il doit être d'au moins 1500 ml/24 heures), la natriurèse et d'éventuels effets indésirables (hypotension, dysélectrolytemie, rétention d'azote)
- Après l'obtention de la réponse thérapeutique, les doses du diurétique peuvent être réduites, en maintenant la dose minimale qui maintient le patient sans ascite ou avec une ascite faible.
- En cas d'ascite sévère, en tension, ou chez les patients atteints d'ascite réfractaire ou chez ceux intolérants à de fortes doses de diurétiques, une paracentèse évacuatoire de haut volume est recommandée, dans laquelle on essaie d'enlever tout le volume de l'ascite, avec l'administration d'albumine humaine à une dose de 8g d'albumine/litre d'ascite extraite.
- Le TIPS est réservé aux ascites réfractaires et aux ascites intraitables.

4. Péritonite bactérienne spontanée (PBS)

La PBS est présente dans jusqu'à 10 % des cirrhotiques hospitalisées. Non diagnostiquée et non traitée rapidement, elle a un taux de mortalité de 90 %. De plus, la survie à un an d'un tel patient est d'environ 30 %. La PBS est défini comme une infection du liquide d'ascite en dehors d'une affection traitable chirurgicalement (comme l'appendicite, la cholécystite, etc.) et d'une manœuvre invasive (comme la paracentèse exploratoire). La PBS

est produite par la translocation des germes à travers la paroi intestinale, impliquant le plus souvent E. coli, Klebsiella. Les patients dont la teneur en protéines dans le liquide d'ascite est inférieure à 1,5 g/dL sont considérés comme présentant un risque accru de développer une PBS.

Le tableau clinique n'est pas bruyant, les plus fréquents étant l'apparition d'une encéphalopathie inexpliquée, une altération de l'état général, une éventuelle gêne abdominale, une sous-fébrilité, une altération de la diurèse et de la fonction rénale ou une aggravation soudaine de l'évolution de la maladie. Moins fréquemment, de la fièvre et des frissons peuvent survenir, mais parfois les signes cliniques sont complètement absents, en particulier chez les personnes immunodéprimées.

Le diagnostic est posé sur l'augmentation du nombre de leucocytes (> 500/ml) ou sur plus de 250 cellules polymorphonucléaires/ml dans le liquide d'ascite, ou par culture positive. Très souvent la culture d'ascite est négative, le diagnostic étant basé sur l'augmentation de la cellularité.

Le traitement commence dès que possible après le diagnostic, par une antibiothérapie empirique. *Les céphalosporines injectables de troisième génération sont* préférées: céfotaxime 2 g toutes les 6 à 8 heures ou ceftriaxone 1 g toutes les 12 heures i.v. Après 48 heures à compter du début du traitement, une paracentèse diagnostique est effectuée. S'il n'y a pas de réponse thérapeutique (diminution du nombre de leucocytes, respectivement PMN en dessous de la limite diagnostique), le traitement antibiotique sera intensifié, par l'administration des carbapénèmes. Dans les cas où la culture du liquide d'ascite est positive, le traitement sera effectué après l'antibiogramme. Le traitement dure généralement de 7 à 14 jours.

L'administration d'albumine humaine à une dose de 1,5 g/kg la première jour, et de 1 g/kg la troisième jour après le diagnostic, a été réellement utile pour améliorer la survie chez les patients atteints de PBS, en particulier chez les patients présentant une créatinine ≥ 1 mg/dL, chez ceux présentant des signes d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine ≥ 5 mg/dL).

Malgré un traitement correct, la mortalité peut atteindre 50 %. Au cours de la première année suivant le traitement par PBS, des rechutes peuvent survenir dans jusqu'à la moitié des cas. Étant donné que la rechute est liée au faible taux de protéines dans le liquide d'ascite et au degré d'insuffisance hépatocellulaire, dans les cas prédisposées à la réinfection, on fait la prophylaxie avec de la norfloxacine 400 mg / jour ou du ciprofloxacine 500 mg / jour pendant une longue période.

5. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) (Hépatocarcinome)

Le CHC est une complication fréquente chez les patients cirrhotiques, environ 1/3 d'entre eux mourront d'un cancer du foie. À son tour, le CHC hépatique survient dans 80 à 90 % des cas dans le contexte d'une cirrhose. Les cirrhoses virales B et C, ainsi que l'hémochromatose, favorisent particulièrement l'apparition du CHC, mais il peut survenir dans n'importe quel étiologie de la cirrhose.

Le CHC se produit dans le processus de régénération du foie, étant généralement une maladie du foie avec une longue évolution. Le plus fréquent est le CHC unicentrique, mais des formes multicentriques ou diffuses sont également décrites.

Compte tenu du fait que le CHC est une complication fréquente de la cirrhose, c'est recommandé que les patients cirrhotiques suivent un programme de surveillance afin que le CHC, s'il survient, soit diagnostiqué à un stade utile thérapeutique. Les catégories de patients suivantes doivent suivre le programme de dépistage:

- Cirrhose du foie de classe Child Pugh A et B, n'importe quelle que soit l'étiologie (virale, alcoolique, auto-immune, hémochromatose, PBC, MASLD).
- Cirrhose du foie de classe Child Pugh C chez l'enfant, si le patient est inclus sur la liste de transplantation hépatique.
- Patients présentant des lésions hépatiques sévères (F3), y compris ceux après un traitement par antiviraux à action directe, selon le degré de risque.

Le tableau clinique classique comprend une perte de poids, une ascite qui augmente rapidement ou devient réfractaire aux diurétiques, de la fièvre ou une sous-fébrilité, des douleurs dans l'hypochondrie droite. En revanche, il existe des cas complètement asymptomatiques, parfois découverts lors d'une échographie. L'examen clinique révèle un foie dur et tumoral (mais dans le cas de petites tumeurs, ces signes peuvent être absents).

Le diagnostic du CHC est posé en associant deux méthodes: sérologique par dosage de l'alpha-fœtoprotéine, et l'imagerie (échographie, y compris l'échographie de contraste-CEUS, scanner et/ou résonance magnétique nucléaire, les deux avec agent de contraste).

- L'alpha-fœtoprotéine (AFP) (valeurs normales: 10-20 ng/ml) a une sensibilité d'environ 60-70 %. Les valeurs supérieures à 200 ng/ml sont considérées comme pathognomoniques pour le CHC chez les patients à risque. Cependant, les 2/3 des CHC de moins de 4 cm peuvent avoir des valeurs d'AFP inférieures à 200 ng/ml et environ 20 % des CHC ne produisent pas d'AFP, même s'ils sont grands.

- L'échographie réalisée par un examinateur expérimenté avec un appareil à ultrasons performant met en évidence les lésions. L'échographie peut détecter assez facilement (85 - 95 % des cas) des lésions entre 3 et 5 cm (qui peuvent être hypo, hyper, isoéchoïques ou à échogénicité mixte) (Fig. 24.13). Généralement dans un foie cirrhotique et inhomogène, un petit nodule (environ de 1 cm) peut être plus difficile à mettre en évidence. L' échographie a une sensibilité de 60 à 80 % pour détecter les petites lésions (1 à 2 cm). Une fois dépisté, le nodule doit être soumis à d'explorations complémentaires. L'utilisation de l'échographie au contraste (CEUS = contrast enhanced ultrasonography, à l'aide d'agents de contraste de deuxième génération – SonoVue) augmente les performances dans la caractérisation des nodules découverts par échographie, et permet un diagnostic correct dans environ 80 % des nodules découverts sur le foie cirrhotique (Fig. 24.14 et 24.15).

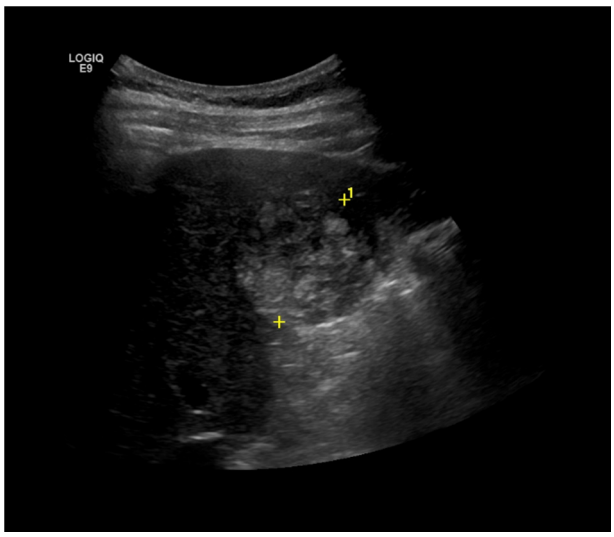


Fig. 24.13. CHC d'environ 4 cm chez un patient cirrhotique

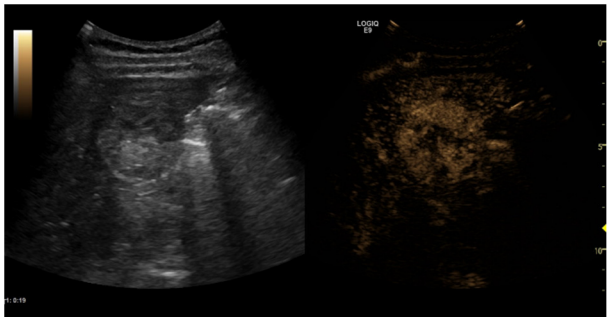


Fig. 24.14. Échographie avec substance de contraste. Phase artérielle - hyperabsorption artérielle spécifique du contraste par le CHC.

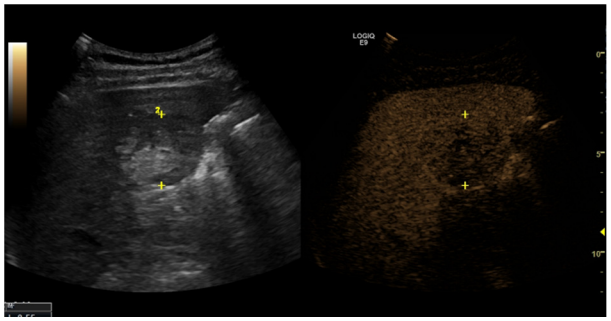


Fig. 24.15. Échographie avec substance de contraste. Phase tardive: lavage lent spécifique au CHC

- La tomographie par ordinateur et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) réalisées avec contraste sont utilisées comme méthodes de référence pour caractériser les nodules hépatiques.

- La biopsie du nodule en suspicion de CHC ne se fait pas que lorsque les critères classiques (imagerie +/- AFP) sont insuffisants pour poser le diagnostic. La biopsie guidée par échographie (ou par TDM) est réalisée à l'aide d'une aiguille fine (FNB – fine needle biopsy - aiguilles d'un diamètre extérieur inférieur à 1 mm) ou sera de type „core” (aiguilles d'un diamètre supérieur à 1 mm). En général, la CEUS ou la TDM ou l'IRM avec contraste éclaircissent la grande majorité des lésions découvertes sur un foie cirrhotique, sans besoin de biopsie.

En conclusion, pour le dépistage du CHC chez les patients cirrhotiques, un examen échographique par un échographiste expérimenté doté d'un échographe performant est recommandé, à un intervalle optimal, mais pas idéal, de 6 mois, accompagné d'une détermination de l'AFP. Tout nouveau nodule trouvé sur un foie cirrhotique doit être considéré comme un CHC jusqu'à preuve du contraire. Toute masse constatée à l'échographie sera confirmée par l'une des méthodes d'imagerie de contraste (CEUS, TDM ou IRM), et la biopsie est réservée aux cas restés incertains jusqu'à ce stade. Une procédure de dépistage plus récente c'est l'IRM abrégée, avec de très bonnes performances mais beaucoup plus coûteuse que la stratégie classique.

Traitement du CHC

Une fois qu'un CHC est diagnostiqué, il doit être stadifié, en tenant compte de la taille, des métastases, mais aussi de la fonction hépatique. Ainsi, la classification de Barcelone est utilisée pour stratifier les patients afin d'appliquer un traitement optimal. Idéalement, le traitement du CHC devrait être dirigé par une équipe multidisciplinaire composée d'un hépatologue, d'un chirurgien du foie, d'un radiologue interventionnel et d'un oncologue.

La première option, lorsque cela est possible, est *la chirurgie de résection* (si la réserve fonctionnelle hépatique le permet) ou la *transplantation hépatique* (qui résout à la fois la cirrhose et le CHC). Cependant, la transplantation est réservée aux petites tumeurs, sans signes de métastases ou d'invasion vasculaire.

Si le CHC est inopérable (grosses tumeurs, patient avec une bilirubine supérieure à 2 md/dL, avec des varices œsophagiennes), la *chimioembolisation transartérielle (TACE)* peut être choisie, en injectant doxorubicine et lipiodol (ou gelaspon) par la branche vasculaire correspondant à la tumeur, abordée par voie de l'artère hépatique.

Dans les petites tumeurs (moins de 3-5 cm), *une ablation par radiofréquence (RFA) ou par micro-ondes peut être effectuée.* Sous guidage échographique ou par tomodensitométrie, une aiguille (électrode) est insérée dans la tumeur. Après son placement correct, le courant de radiofréquence est activé, respectivement les micro-ondes, ce qui provoquera un échauffement et une destruction thermique du CHC. Une procédure plus ancienne était *l'alcoolisation tumorale percutanée guidée par échographie* (PEIT). Grâce à cette technique, une aiguille spinale est insérée par échoguidage dans la tumeur, à travers du laquelle on injecte de l'alcool absolu dans la tumeur, réalisant sa destruction chimique.

Dans les cas où aucune de ces techniques ne peut être utilisée (tumeurs métastatiques de grande taille ou avec thrombose portale), *un traitement antiangiogénique* ou *une immunothérapie, des traitements palliatifs* sont indiqués.

6. Syndrome hépato-rénal

L'insuffisance rénale aiguë (Acute Kidney Injury – AKI) est l'un des principaux prédicteurs négatifs chez les patients cirrhotiques. L'AKI a comme critère diagnostique une augmentation de la créatinine sérique d'au moins 0,3 mg/dL en 48 heures ou de ≥ 50 % au cours des 7 derniers jours. Chez le patient cirrhotique, l'AKI reconnaît comme causes

principales, l'hypovolémie (peut être induite par HDS, la diarrhée, l'abus de diurétiques, la paracentèse massive), la nécrose tubulaire aiguë (dans les infections sévères, traitement par des médicaments néphrotoxiques: aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, agents de contraste iodés) et le syndrome hépato-rénal (SHR-AKI)

La SHR-AKI est défini comme une insuffisance rénale fonctionnelle survenant chez un patient atteint de cirrhose avancée, d'ascite et d'insuffisance hépatique sévère, en l'absence de signes de maladie rénale (protéinurie, hématurie). Le principal mécanisme physiopathologique est la vasodilatation splachnique et systémique qui se produit à la suite d'une hyperactivité du système nerveux sympathique, d'une perturbation des mécanismes régulateurs des systèmes rénine-angiotensine-aldostérone, respectivement vasopressine, dans le cadre d'une insuffisance hépatique sévère, qui se traduisent par une diminution du volume sanguin effectif et enfin par une vasoconstriction et une hypoperfusion rénale. Il en résulte une ischémie rénale, avec une filtration glomérulaire réduite.

Pour le diagnostic de SHR-AKI, les causes mentionnées de l'AKI doivent être recherchées et traitées, la persistance et l'aggravation de la rétention d'azote dans des conditions de prise en charge et des résolution correctes des causes de l'AKI étant évocatrices pour le diagnostic.

Le traitement de l'AKI chez le patient cirrhotique doit être rapide et énergique. Les causes précipitantes (infections, HDS) doivent être recherchées et traitées. En cas d'hypovolémie, le traitement diurétique sera suspendu et le rééquilibrage du volume sera effectué à l'aide d'expandants plasmatiques et d'albumine. Dans le cas de l'AKI, l'association d'un médicament vasoactif (terliprésine ou noradrénaline) avec l'albumine s'est avérée efficace dans environ 50 % des cas.

Le seul traitement définitivement efficace pour la SHR-AKI est la transplantation hépatique.

7. Le syndrome hépato-pulmonaire

Le syndrome hépato-pulmonaire est une complication associée à la cirrhose avancée, présente chez jusqu'à 30 % des patients figurant sur les listes de transplantation. Le principal mécanisme physiopathologique est la vasodilatation capillaire pulmonaire, qui entraîne une mauvaise oxygénation du sang.

Les symptômes du syndrome hépato-pulmonaire comprennent la dyspnée, qui s'accentue dans l'orthostatisme (orthodéoxie) et s'améliore dans le clinostatisme, à un stade avancé la cyanose périphérique associée aux doigts d'Hippocrate, et l'hypoxie. Fréquemment, les patients ne présentent pas de dyspnée évidente, le diagnostic étant posé à partir d'une hypoxie détectée par oxymétrie.

Le seul traitement vraiment efficace est la transplantation hépatique.

Après avoir passé en revue les complications de la cirrhose du foie et leur traitement, nous remarquons que cette maladie est marquée par de nombreuses complications, ce qui rend le pronostic généralement réservé. Il est mieux dans la cirrhose compensée, mais réserve

dans la cirrhose décompensée avec varices œsophagiennes, CHC ou PBS, complications qui assombrissent davantage le pronostic.

Traitement de la cirrhose du foie

L'évolution de la cirrhose du foie est progressive et la désorganisation structurelle est irréversible, par conséquent, les mesures thérapeutiques ne peuvent guérir le patient qu'en remplaçant le foie malade.

Les objectifs du traitement sont les suivants:

- Élimination de l'agent étiologique (alcool, virus);
- Arrêter l'évolution;
- Maintien de l'état de compensation et d'inactivité de la cirrhose;
- Prévention des décompensations et des complications;
- Traitement des complications lorsqu'elles surviennent.

Ainsi, nous pouvons regrouper le traitement de la cirrhose du foie en cinq groupes:

Mesures générales (hygiéno-diététique) – applicables à toutes les cirrhoses, quelle que soit l'étiologie.

Le repos est nécessaire en cas de cirrhose décompensée et en cas de complications. Les patients avec une cirrhose compensée peuvent exercer leur activité presque normalement, en évitant les efforts exagérés. Un repos allongée post-repas peut être indiqué après le repas principal.

Le régime alimentaire est quasi normal en termes d'apport calorique, des protéines, des lipides, des glucides, mais plus de cuisson diététique. Les régimes très restrictifs sont déconseillés, notamment en termes d'apport en protéines, compte tenu du risque de malnutrition et de sarcopénie chez ces patients. L'alcool est interdit dans toute forme de cirrhose.

L'alimentation doit apporter 30-45 kcal/kg de corps, et les protéines (1,3-1,5 g/kg de corps) doivent être facilement absorbées (de préférence provenant du blanc d'œuf, des produits laitiers, des protéines végétales, de la viande blanche, du poisson, des fruits de mer). Les protéines de la viande rouge sont plus nocives que celles des produits laitiers, les mieux tolérées étant les protéines d'origine végétale (elles contiennent moins de méthionine et d'acides aminés aromatiques).

La consommation de liquide ne doit pas dépasser 1,5 à 2 litres/jour.

La consommation de sel doit être réduite à 5-6,5 g / jour, comme première étape du traitement chez les patients atteints d'ascite.

Traitement étiologique. Le traitement de la cirrhose du foie peut être étiologique, lorsque nous avons une cause connue:

Dans la cirrhose *d'étiologie virale*, un traitement antiviral peut être administré (Entecavir, ou Tenofovir dans l'étiologie B, et association de médicaments à action antivirale directe - DAA dans l'étiologie virale C). Dans la cirrhose virale décompensée, le pegInterféron ne peut pas être utilisé.

Dans *la cirrhose biliaire primitive* et dans les formes cholestatiques de cirrhose avec d'autres étiologies, un traitement à l'acide ursodésoxycholique 10-15 mg/kg de poids corporel sera administré.

Dans *la cirrhose auto-immune* – corticothérapie ou/et azathioprine (Imuran), s'il y a des signes d'activité et si la cirrhose est compensée.

Traitement pathogènique

Corticothérapie. Dans la cirrhose auto-immune compensée avec des signes d'activité, l'administration de prednisone 40 à 60 mg peut entraîner des améliorations significatives. Le traitement est ensuite poursuivi avec de l'azathioprine. Le traitement par corticostéroïdes peut également être efficace dans la cirrhose alcoolique, avec l'hépatite alcoolique aiguë surajouté.

L'acide ursodésoxycholique (10-15 mg/kg corps/jour) est indiqué dans la cirrhose biliaire primitive, mais peut également apporter des améliorations dans la cirrhose alcoolique et virale, forme cholestatique.

Les médicaments hépatoprotecteurs ou les médicaments trophiques hépatiques ne modifient pas l'évolution de la maladie.

Les suppléments vitaminiques sont justifiés en cas de carences. Ainsi, la vitamine K n'est pas très efficace, tandis que les vitamines B6 et B12 sont utiles chez les patients atteints de neuropathie. Dans les anémies mégaloblastiques, de l'acide folique peut être administré.

Le traitement des complications, précédemment longuement discuté pour chaque complication, est à la base de la thérapie de ces patients.

La transplantation hépatique reste, dans les situations où il y a une indication, la thérapie qui traite tous les phénomènes et complications survenant dans la cirrhose du foie (voir le chapitre dédié).

A retenir:

- La cirrhose du foie est le stade final des maladies hépatiques chroniques, c'est caractérisée par une fibrose étendue qui conduit à la destruction de l'architecture hépatique normale, avec une tendance à former des nodules régénératifs (qui, cependant, sont dépourvus de veine centrolobulaire).
- Les causes les plus fréquentes de la cirrhose du foie sont: les virus de l'hépatite B, C et D, l'étiologie éthanolique, la cholangite biliaire primitive, l'hépatite auto-immune, la MASLD.
- Les investigations paracliniques nécessaires au diagnostic de la cirrhose sont les tests biologiques, l'échographie abdominale, l'endoscopie digestive haute, l'évaluation morphologique (parfois laparoscopie ou biopsie hépatique), l'évaluation élastographique.
- L'évolution de la cirrhose du foie est généralement longue, il y a d'abord une phase compensée (sans ascite ni ictère, situation dans laquelle la cirrhose est souvent découverte par hasard, lors d'une intervention chirurgicale ou d'une nécropsie) puis la phase de décompensation vasculaire (ascite, œdème) ou parenchymateuse (ictère).

- L'évaluation de la réserve fonctionnelle hépatique peut être réalisée à l'aide des scores Child Pugh, MELD ou MELD-Na.

- La survenue de complications est la règle dans l'évolution de la cirrhose du foie, ce qui assombrit le pronostic. Les principales complications qui peuvent survenir sont: l'ascite, l'hémorragie digestive haute, la péritonite bactérienne spontanée, l'encéphalopathie hépatique, l'hépatocarcinome (CHC), le syndrome hépato-rénal et le syndrome hépato-pulmonaire.

- Compte tenu du fait que le CHC est une complication fréquente, les patients cirrhotiques doivent suivre le programme de dépistage, afin de le détecter le plus tôt possible. Le dépistage se fait par échographie abdominale et dosage de l'alpha-fœtoprotéine tous les 6 mois.

- Le traitement hygiéno-diététique, applicable à tous les patients cirrhotiques, comprend un régime quasi normal en termes d'apport calorique, de protéines, de lipides, de glucides, mais plus diététiquement cuisiné. Les régimes très restrictifs sont déconseillés, notamment en termes d'apport en protéines, compte tenu du risque de malnutrition et de sarcopénie. La consommation de liquide ne doit pas dépasser 1,5 à 2 litres/jour. La consommation de sel doit être réduite à 5-6,5 g / jour, comme première étape du traitement chez les patients atteints d'ascite. L'alcool est interdit dans toute forme de cirrhose.

- Le traitement étiologique, lorsqu'il est possible, est essentiel (suppression de la réplication virale dans la cirrhose virale, arrêt définitif de la consommation d'alcool dans la cirrhose alcoolique, etc.) car il permet de stabiliser la maladie, de ralentir voire d'arrêter la progression, d'améliorer la classe de Child-Pugh, d'améliorer la survie.

- Le traitement des complications, lorsqu'elles surviennent, doit être rapide et énergique.

25. LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Définition

La transplantation hépatique est un traitement curatif de l'insuffisance hépatique aiguë, de la cirrhose du foie en phase terminale et des certains stades de l'hépatocarcinome. L'objectif de la transplantation hépatique est de prolonger la durée et la qualité de vie. Elle consiste à remplacer le foie malade par un foie sain, provenant d'un donneur en état de mort cérébrale, ou par un fragment de foie provenant d'un donneur vivant. Plus de 450 000 greffes de foie ont été réalisées dans le monde. En Roumanie, plus de 1100 procédures de transplantation hépatique ont été effectuées jusqu'à présent, soit environ 200 à 250 greffes par an, bien en dessous des besoins.

Le plus fréquent type de greffe de foie est la transplantation d'un donneur en état de mort cérébrale: *OLT (Orthotopic Liver Transplantation - transplantation hépatique orthotopique).* Le nombre de greffes apparentées vivantes a augmenté ces derniers temps en raison de la pénurie de donneurs en état de mort cérébrale.

Indications de la transplantation hépatique

Les principales indications de la transplantation hépatique sont les maladies entraînant une insuffisance hépatique aiguë, ou la cirrhose du foie de diverses étiologies, ainsi que certains cas de maladies malignes.

1. Insuffisance hépatique aiguë causée par:

- hépatite virale aiguë: hépatite A aiguë – rarement, hépatite B aiguë, surinfection par le VHD chez un patient atteint d'hépatopathie chronique VHB, hépatite E aiguë (les formes fulminantes étant plus fréquentes chez les femmes enceintes)
- post-médication: paracétamol, isoniazide, tétracycline, cocaïne, etc. L'hépatite aiguë induite par la consommation de fortes doses de paracétamol (supérieures à 10 g) induit une insuffisance hépatique irréversible, dont le seul traitement est la transplantation.
- hépatite auto-immune aiguë
- syndrome HELLP – stéatose hépatique aiguë pendant la grossesse
- intoxication aux champignons (Amanita phalloides)
- maladie de Wilson – rarement le début est par l'hépatite fulminante aiguë
- syndrome de Budd-Chiari aigu (thrombose des veines hépatiques)
- hépatite alcoolique aiguë (cas sélectionnés, qui ne répondent pas à la corticothérapie)

2. Cirrhose hépatique terminale de causes diverses (virale, éthanolique, auto-immune, MASLD, cirrhose biliaire primitive, maladie de Wilson, hémochromatose, glycogénoses, déficit en alpha 1 antitrypsine, cirrhose cryptogénique, etc.).

Les situations qui nécessitent une transplantation hépatique chez les patients atteints de cirrhose sont: encéphalopathie hépatique irréversible, ascite diurétique-réfractaire, péritonite bactérienne spontanée, saignements variqueux répétés, incontrôlables par

endoscopie, syndrome hépato-rénal, coagulopathie sévère, hypoalbuminémie et hyperbilirubinémie sévère.

3. Maladies malignes. Dans ces cas, les indications sont limitées, étant conditionnées par l'absence de métastases et d'invasion vasculaire

- Carcinome fibrolamellaire
- Carcinome hépatocellulaire (hépatocarcinome) – critères de Milan (avec une seule tumeur de 5 cm maximum ou un maximum de trois tumeurs de 3 cm chacune, sans invasion macrovasculaire et sans métastases)
- Hémangioendothéliome épithélioïde
- Patients atteints de cholangite sclérosante primitive et de cholangiocarcinome – selon les critères de Mayo: cholangiocarcinome périhilaire non résécable <3 cm, après chimiothérapie néoadjuvante, en l'absence de déterminations secondaires intra et extrahépatiques.

4. D'autres indications sont: le syndrome de Budd-Chiari non malin, la maladie polykystique du foie, l'amylose familiale, l'atrésie des voies biliaires, etc.

Contre-indications de la transplantation hépatique

Les contre-indications absolues sont représentés par:

- Septicémie ou infections actives non contrôlées, à l'exception de celles du système hépato-biliaire.
- Défaillance de plusieurs organes et systèmes.
- Mort cérébrale ou hernie cérébrale chez les patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë.
- Troubles cardio-respiratoires sévères, avec hypertension pulmonaire sévère.
- Dépendance active à l'alcool, aux drogues. Une période d'attente d'au moins 6 mois est nécessaire pour la greffe.
- Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).
- Tumeurs malignes extrahépatiques.
- Incapacité à se conformer au régime médical, non-observance.
- Manque de soutien psycho-social et économique minimum pour assurer la connexion du patient et des visites périodiques au centre de transplantation.

Contre-indications relatives

- Âge avancé, généralement plus de 65-70 ans.
- Troubles cardio-vasculaires: valvulopathies sévères, insuffisance cardiaque NYHA II, hypertension pulmonaire modérée, dérivations intracardiaques droite-gauche.
- Infection par le HIV.
- Infection aigue par le SARS COV2.
- Thrombose étendue de la veine porte et/ou de la veine mésentérique supérieure.
- Maladies métastatiques intrahépatiques.

Inscription des patients sur la liste d'attente pour une greffe et évaluation initialle

La transplantation hépatique, comme toute autre greffe d'organe, se fait dans l'ordre chronologique d'inscription sur les listes d'attente des centres de transplantation, à l'exception des urgences, qui peuvent être priorisées en fonction du risque vital et de la disponibilité des organes transplantables.

Dans le cas des patients atteints de cirrhose du foie décompensée, ils peuvent être placés sur la liste d'attente si leur score Child-Pugh est supérieur à 7 (classe B), mais ils doivent être inscrits si le score Child-Pugh est supérieur à 10.

Une fois qu'il est déterminé qu'un patient doit être placé sur la liste d'attente pour l'OLT, une évaluation clinique-biologique et d'imagerie approfondie commence, pour identifier les contre-indications possibles à la greffe. L'évaluation des conditions socio-économiques dans lesquelles vit le patient, ainsi que des facteurs psychologiques, sont également très importantes. Le patient doit être pleinement conscient laquelle est la décision de traitement et doit donner son consentement informée pour la greffe. Les tests psychologiques sont obligatoires pour confirmer la capacité du patient à suivre une thérapie post-transplantation et l'impact psychologique qu'elle peut avoir.

Les patients proposés pour une transplantation hépatique doivent subir une évaluation cardiologique et pneumologique approfondie (ECG, échographie cardiaque, ± angiographie coronarienne), une radiographie pulmonaire, des tests respiratoires, une évaluation du degré d'hypertension pulmonaire (le cas échéant).

L'évaluation hépatologique doit inclure des tests biologiques: AgHBs, Ac anti-VHC, anticorps contre le virus cytomégalique, échographie hépatique en échelle de gris et Doppler hépatique. Il est nécessaire de réaliser un scanner ou une IRM du foie pour l'évaluation volumétrique de la loge hépatique, mais aussi pour le diagnostic d'un éventuel hépatocarcinome.

Les patients sur la liste d'attente doivent être évalués mensuellement par l'hépatologue. L'évaluation finale aura lieu quelques heures avant l'OLT, en tenant compte des options modernes de conservation du foie, qui permettent de préserver la qualité du greffon pendant 12 à 16 heures après le prélèvement.

Quelques heures avant la greffe, les receveurs subissent un examen clinique et biologique approfondi et les changements survenus depuis le dernier examen sont notés.

Évaluation des donneurs

Les donneurs d'organes sont des personnes en état de mort cérébrale (accidents routiers, accidents vasculaires cérébraux graves) établies par une série de tests neurologiques complexes et par l'absence répétée d'activité cérébrale sur l'EEG. La législation Roumaine en vigueur en matière de transplantation stipule que le don d'organes ne peut être effectué qu'avec le consentement écrit des parents les plus proches, ou si l'option de la personne de devenir un donneur d'organes est légalement documentée. En plus d'établir le diagnostic de mort cérébrale, le donneur potentiel doit être évalué en termes de statut infectieux et d'éventuelles

lésions hépatiques (par exemple, pour la présence d'une stéatose sévère avec des lésions fibrotiques – qui rendent le greffon impropre à la transplantation)

La condition la plus importante dans le cas d'une transplantation hépatique est qu'il y ait une compatibilité dans le système ABO. Une autre nécessité est celle de la compatibilité en termes de taille du foie donné avec la taille du receveur. Dans le cas d'un greffon de grande taille et d'un petit receveur, un seul lobe hépatique peut être transplanté - *«Split liver transplantation»* – l'autre lobe peut être transplanté chez un enfant.

En raison du faible nombre de donneurs cadavériques et du nombre croissant de receveurs sur la liste d'attente, un nouveau type de transplantation a vu le jour: «*transplantation apparentée vivante"* - don d'un lobe du foie, généralement le gauche, d'un donneur vivant. Il s'agit généralement d'une donation d'un parent à un enfant ou entre parents au premier et au second degré.

Technique de transplantation

Dès qu'un donneur potentiel en état de mort cérébrale se présente, après avoir obtenu le consentement de la famille pour le don, l'équipe de collection se rend sur le lieu du donneur et extrait les organes sélectionnés dans des conditions strictes d'asepsie chirurgicale. Le greffon hépatique est recouvert de glace et conservé à l'aide d'une solution de conservation (solution Wisconsin), étant transporté à l'endroit où la greffe aura lieu dans une boîte réfrigérée.

Entre-temps, l'équipe de transplantation informe le receveur et procède à son évaluation finale. Le foie peut être conservé en bon état jusqu'à 12 à 16 heures. L'équipe de transplantation explante le foie du receveur. Pendant la période anhépatique qui dure plusieurs minutes, le flux sanguin est maintenu à l'aide d'une pompe veineuse à circulation extracorporelle. Après la préparation du foie donné (préparation des anastomoses vasculaires, du cholédoque), il est utilisé pour remplacer le foie malade explanté (OLT). Le chirurgien rétablira les anastomoses vasculaires avec la veine cave inférieure, avec la veine porte et l'artère hépatique, ainsi que l'anastomose biliaire (cholédocho anastomose termino-terminale ou cholédoco-jéjunale).

La durée d'une greffe de foie est de 3 à 7 heures et dépend de la situation anatomique locale du receveur, mais aussi de l'expérience de l'équipe chirurgicale. Après l'intervention, le patient greffé est suivi dans l'unité de soins intensifs, où des conditions antisepsiques strictes sont observées, afin d'éviter les infections intra-hospitalières chez un patient qui sera immunodéprimé par le traitement post-greffe.

Traitment post-greffe

L'administration de médicaments post-greffe vise à éviter le rejet aigu ou chronique du foie transplanté (association d'une corticothérapie avec un ou plusieurs immunosuppresseurs) et à lutter contre d'éventuelles infections du greffon. En général, les médicaments immunosuppresseurs standard comprennent:

- *Corticostéroïdes* - immédiatement après la transplantation, en tant que traitement d'attaque, les doses étant ensuite progressivement diminuées.

- *Les inhibiteurs de la calcineurine* (cyclosporine, tacrolimus) - qui peuvent être dosés dans le plasma, sont également utilisés comme traitement d'attaque et pour l'entretien.

- *Antimétabolites* (azathioprine et mycophénolate mofétil) – utilisés comme médicaments d'entretien.

- *Inhibiteurs de mTOR* (sirolimus et évérolimus) – comme traitement d'entretien

Les schémas thérapeutiques d'entretien sont standardisées et comprennent l'utilisation de tacrolimus avec ou sans stéroïdes, avec ou sans mycophénolate mofétil ou inhibiteurs de mTor.

Complications post-greffe

Complications précoces. Elles peuvent être la conséquence de déficiences techniques de l'intervention (hémorragie, thrombose/sténose de l'artère hépatique, thrombose/sténose de la veine porte, sténose biliaire et fistule biliaire) ou de déficiences du greffon (dysfonctionnement du greffon, rejet).

Les signes cliniques de *rejet aigu* comprennent l'asthénie, la fièvre, des douleurs dans l'hypochondre droit, la jaunisse. Les premiers signes biologiques sont une augmentation des transaminases et l'apparition d'une cholestase. La confirmation est faite par biopsie du foie.

Complications tardives. Les plus fréquents sont:

- *Le rejet chronique,* qui survient généralement plus de 6 mois après la greffe. Les causes peuvent être un dosage insuffisant de médicaments immunosuppresseurs, une ischémie hépatique due à une thrombose partielle de l'artère hépatique, une infection par le virus cytomégalique. La confirmation diagnostique se fait par biopsie hepatique**.**

- *Apparition/récidive des néoplasmes*. Le risque de développer des néoplasmes extrahépatiques de novo est 2 à 4 fois plus élevé chez les patients transplantés que dans la population générale du même âge et du même sexe. Parmi ceux-ci, les plus fréquents sont les cancers de la peau, suivis des maladies lymphoprolifératives.

- *Complications métaboliques* (hypertension, diabète, cardiopathie ischémique, hyperlipidémie, insuffisance rénale chronique), principalement liées aux effets secondaires de la corticothérapie et du traitement immunosuppresseur.

- *Infections post-greffe (bactériennes, virales, fongiques).* Dans les premières semaines suivant la greffe, en l'absence de prophylaxie antivirale, une réactivation de l'infection à herpès (buccale ou génitale), de l'infection à cytomégalovirus ou de l'infection par le virus varicelle-zona peut survenir.

- *Récidive de la maladie initiale post-transplantation* (en cas d'infection à virus B ou C, dans l'hépatite auto-immune, la cholangite biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive, l'hépatocarcinome, la cirrhose alcoolique et la MASLD). Dans le cas de l'infection par le VHB, en l'absence de traitement, l'infection est la règle. Il est recommandé d'administrer des immunoglobulines spécifiques au VHB à la longue. Dans le cas de l'infection par le VHC, le traitement par des agents antiviraux directs est très efficace, avec des taux de guérison supérieurs à 90 %. Avant que ce médicaments ne soit disponibles, la réinfection du greffon était la règle, avec une progression rapide vers la cirrhose, en 4 à 5 ans.

Avec toutes ces complications, la s**urvie post-transplantation hépatique**, dans les centres expérimentés, est d'environ 90 % à un an et de 80-85 % à 5 ans, avec une qualité de vie nettement améliorée et des coûts acceptables.

À retenir

- La transplantation hépatique est le seul traitement curatif de l'insuffisance hépatique chronique dans la cirrhose du foie, dans certains cas d'insuffisance aiguë, ainsi que dans certains cas d'hépatocarcinome.
- La procédure de transplantation consiste à remplacer le foie malade par un foie sain provenant d'un donneur en état de mort cérébrale (la plus couramment pratiquée), ou par un fragment de foie provenant d'un donneur vivant, un proche parent (procédure avec un certain degré de risque pour le donneur).
- La compatibilité donneur-receveur implique la compatibilité sanguine dans le système A, B, 0 et la compatibilité volumique de l'organe transplanté.
- Après la greffe, le patient doit subir un traitement immunosuppresseur à long terme pour éviter le rejet.
- Chez les patients chez qui l'étiologie de la cirrhose était une infection chronique par les virus de l'hépatite, il est obligatoire après la greffe de maintenir la suppression virale (VHB) ou obtenir l'éradication de l'infection (VHC), sinon la surinfection du greffon avec évolution rapide vers la cirrhose est la règle.

26. L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE EN GASTRO-ENTÉROLOGIE, EN HÉPATOLOGIE ET EN ÉCHOGRAPHIE

Introduction: De la CAD à l'intelligence artificielle (IA)

Au cours de la dernière décennie, la médecine moderne a connu une transition importante: du *diagnostic assisté par ordinateur (CAD – Computer Assisted Diagnostic)* à *l'intelligence artificielle (IA).* En échographie, le CAD est utilisée depuis plus de 10 ans, notamment pour ***la quantification de la stéatose hépatique***. Par la suite, la technologie a été étendue à l'évaluation des lésions hépatiques circonscrites, par ***écographie aux agents de contraste (CEUS).*** Un des premiers exemples c'est un article publié par le groupe de Timisoara - en 2013, sur l'utilisation du CAD pour la quantification de la stéatose hépatique, marquant le début de cette direction de recherche.

L'émergence et l'expansion du concept d'IA. Le terme „intelligence artificielle" a commencé à être utilisé de manière intensive en imagerie médicale à partir d'il y a environ 7 à 8 ans, et a été popularisé lors d'événements internationaux tels que le Congrès européen de radiologie à Vienne. Au cours des trois à quatre dernières années, l'évolution dans ce domaine s'est considérablement accélérée, le nombre de publications ayant tout simplement explosé.

L'IA est devenue un sujet central dans la recherche et la pratique médicales, et ses applications en gastro-entérologie, en hépatologie et en imagerie sont de plus en plus variées.

Applications de l'intelligence artificielle

1. Applications de l'IA en endoscopie et en gastro-entérologie

a. Coloscopie et dépistage du cancer colorectal

- Des études déjà publiées en 2022 ont montré que l' ***IA utilisée en coloscopie réduit le taux d'omission des adénomes (polypes du côlon)*** de près de 50 %, par rapport à la coloscopie standard.
- ***L'IA aide à détecter les polypes du côlon***, ce qui permet un dépistage beaucoup plus efficace du cancer du côlon. L'IA est également utilisée pour planifier des coloscopies de dépistage pour diverses catégories de patients, mais aussi pour rédiger des résultats de coloscopie.
- ***Prédiction de la rémission dans la colite ulcéreuse.***

b. Endoscopie digestive haute

- L'IA est utilisée pour
  - ***Détection de lésions endoscopiques dans l'estomac;***
  - ***Différenciation des ulcères bénins des ulcères malins;***
  - ***Diagnostic de la gastrite atrophique;***
  - ***Diagnostic endoscopique de la métaplasie intestinale.***

- Il existe déjà ***une position officielle de l'ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy***) qui soutient l'intégration de l'IA dans l'endoscopie, afin de rationaliser l'évaluation endoscopique et d'augmenter les performances.
- Outre l'utilisation de l'IA en endoscopie, cette méthode peut être utilisée en gastro-entérologie pour ***la prédiction de la mortalité dans la pancréatite aiguë, pour le diagnostic du cancer du pancréas, pour améliorer le diagnostic de l'appendicite aiguë, etc.***

2. Applications de l'IA en hépatologie

a. Pour le diagnostic de MASLD (stéatose hépatique associé au dysfonctionnement métabolique);

b. Diagnostic morphopathologique dans la MASH

- L'IA est utilisée dans l'analyse histologique pour ***le diagnostic de la stéatohépatite associée au dysfonctionnement métabolique (MASH).*** Une méta-analyse publiée en *2023* confirme l'utilité de l'IA pour identifier les changements histologiques subtils.

c. Évaluation du pronostic des maladies du foie

- L'IA est utilisée pour estimer la progression des patients présentant:
  - ***MASLD*** (stéatose hépatique associé au dysfonctionnement métabolique);
  - Évaluation du prognostique chez les patients atteints ***d'hépatopathie chronique au VHB;***
  - ***Cirrhose et hypertension portale;***
  - ***Risque de rupture des varices œsophagiennes;***
  - ***Diagnostic et pronostic de l'hépatocarcinome (CHC).***

3. Applications de l'IA en échographie

a. *Quantification de la stéatose hépatique*

- Un article publié en *2022* présente l'IA comme un outil efficace pour ***la détection et la quantification automatiques de la stéatose*** hépatique sur des images échographiques.

b. *Diagnostic différentiel des lésions focales hépatiques*, à la fois par échographie standard et par échographie de contraste (CEUS). Des efforts particuliers sont faits pour intégrer dans les échographes performants des modules de détection automatique des lésions hépatiques, mais aussi pour la caractérisation de ces lésions, grâce à l'IA.

c. *Diagnostic échographique de la pathologie de la vésicule biliaire*

- L'IA est utilisée pour l'évaluation par imagerie de la vésicule biliaire, avec des résultats prometteurs, selon un article publié en 2023

d. *Thérapie des lésions hépatiques guidée par l'imagerie*

- L'IA joue un rôle émergent dans ***le guidage par ultrasons des thérapies percutanés***, y compris l***'intégration de la réalité virtuelle pour la formation des échographistes***.

Il est à noter que l'IA est actuellement beaucoup utilisée en imagerie médicale, pour diverses pathologies, facilitant le travail du radiologue.

Perspectives éthiques de l'IA

Une étude publiée dans *Scientific Reports (2022)* s'est penchée sur les perceptions de l'IA. ***62,5 % des patients gastro-entérologiques*** connaissaient l'IA. Les patients et les gastro-entérologues pensent que l'IA améliorera *la qualité des soins médicaux, réduira les temps d'attente des patients et accélérera le diagnostic et le traitement de la maladie.*

La principale préoccupation des patients est la *perte de contact personnel avec le médecin,* avec le développement de l'IA. Une autre question soulevée est celle *de la responsabilité d'un cas médical*, qui continuera d'appartenir au médecin.

Ce qui est certain à ce stade, c'est qu'en utilisant l'IA, le diagnostic posé par le médecin débutant augmente en performance, se rapprochant de celui du médecin expérimenté, et cela représente une étape importante dans la pratique médicale. Les effets de l'IA sur l'évolution du médecin débutant, à long terme, devront être évalués.

Avenir possible: ChatGPT en médecine ?

Une nouvelle possibilité s'ouvre: l***'utilisation de modèles de langage, tels que ChatGPT****,* dans la rédaction d'articles scientifiques, l'élaboration de protocoles cliniques et la formation médicale.

Conclusion (difficile)

L'IA n'est pas une mode. Il s'agit d'un ***outil révolutionnaire*** qui transforme notre façon d'apprendre, de diagnostiquer et de traiter. L'IA n'est pas un outil d'avenir, mais elle est déjà utilisée dans la pratique médicale dans certains domaines (comme l'endoscopie pour la détection des polypes). Il ne nous reste plus qu'à comprendre**, valider et intégrer** ces technologies dans notre pratique clinique quotidienne.

Bibliographie sélective:

1. Chandrasekhara V, Elmunzer BJ, Khasab MA, Muthusamy VR, Gheorghe C (Eds.). Endoscopie gastrointestinală clinică, ediția a treia. Editura Hipocrate, Bucuresti2022.

2. Feather A, Randall D, Waterhouse M (Eds.) Kumar și Clark - Medicină Clinică. Azamfirei L, Buzoianu Ad, Gheonea DI – coordonatorii ediției în limba română, Ediția a 10-a, Editura Hipocrate, București, 2021

3. Lawrence PF - Chirurgie generală și specialități chirurgicale. Crețu O, Jinga V, Scripcariu V – coordonatorii ediției în limba română, Ediția a 6-a, Editura Hipocrate, București, 2021

4. Sporea I, Danila M (Eds.) Manual de explorări în gastroenterologie și hepatologie. Editura „Victor Babeş" Timişoara, 2019.

5. Sporea I, Popescu A, Puiu S, Cela D, Saraci B, Grgurevic I, Brkljacic B, Nurnberg D (Eds.). Integrating Ultrasound in Clinical Practice. A collective book of the European WFUMB Centers of Education. Editura „Victor Babeş" Timişoara 2025.

6. Trifan A, Gheorghe G, Dumitrașcu D, Diculescu D, Gheorghe L, Sporea I, Tanțău M, Ciurea T (Eds.). Gastroenterologie și hepatologie clinică. Ediție revizuită și completată. Editura Medicală București, 2023.