

Gastro-Highlights 2001¹

1^{ère} Partie

P. Bauerfeind, E. L. Renner, T. Rösch, W. Schwizer, H.-P. Wirth, C. Beglinger, M. Fried

Comme ce fut déjà le cas les années précédentes, le traditionnel cours post-gradué de gastro-entérologie «Gastro-Highlights» s'est tenu cet été à l'hôpital universitaire de Zurich. Dans le cadre de ce symposium, les nouvelles connaissances de ces dernières années, les plus importantes et pertinentes pour la pratique en gastro-entérologie et hépatologie ainsi que ce qui a été présenté lors de la «Digestive Disease Week», sont résumés pour les gastro-entérologues et internistes.

Hépatologie

Hépatopathies éthylo-toxiques

Les patients souffrant d'hépatite d'origine éthylique grave ont une inappétence marquée caractéristique associée à un métabolisme hépatique régénératif catabolique peu efficace. C'est pourquoi dans le cadre d'une étude contrôlée, 71 patients souffrant d'hépatite éthylique grave avec un score de Maddrey de plus de 32 et/ou une encéphalopathie recevant une nutrition entérale de 2000 kcal par jour pendant 28 jours associée à un traitement standard ont été comparés à un traitement de Prednisone de 40 mg pendant 28 jours. Globalement, les courbes de survie des deux groupes traités étaient similaires, cependant pendant les 28 jours de traitement, la mortalité du groupe recevant la nutrition entérale avait tendance à être plus élevée que celle du groupe sous Prednisone; néanmoins cette différence n'était pas statistiquement significative. Durant les 265 jours suivants de la phase de contrôle, la mortalité du groupe recevant la nutrition entérale était significativement inférieure à celle du groupe traité par Prednisone [1]. Il reste encore à démontrer si les patients souffrant d'hépatite éthylique grave devaient profiter d'une combinaison de nutrition entérale avec un traitement de corticoïdes mené à court terme.

Hépatites virales

L'efficacité d'un traitement combiné avec l'Interféron- α et l'Amantadine a été comparé dans 3 grandes études randomisées avec une monothérapie d'Interféron- α chez des patients souffrant d'hépatite C chronique. Les résultats sont parfois contradictoires. Néanmoins ils démontrent clairement que l'apport de l'Amantadine ne représente pas un avantage cliniquement

pertinent en ce qui concerne l'élimination durable d'un virus [2–4].

Le traitement combiné avec un des nouveaux PEG-Interférons et la Ribavirine conduit chez une proportion significativement plus grande de patients atteints d'infection par hépatite C chronique à une élimination durable du virus que lors de traitement combiné habituel par Interféron- α et Ribavirine. La combinaison d'un PEG-Interféron et de la Ribavirine guérit environ 40–50% des infections de génotype-1 et environ 70–80% des Infections de génotype-2 et représente actuellement le gold-standard du traitement de l'hépatite C [5, 6].

Une étude portant sur l'effet à long terme de l'Interféron- α a montré qu'après une durée d'observation de 8 à 11 ans, l'incidence de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire chez les patients bénéficiant de l'élimination durable du virus était significativement plus basse que chez ceux qui n'avaient pas répondu au traitement. Ceci prouve que l'élimination du virus permet vraiment d'influencer positivement l'évolution naturelle c'est-à-dire la morbidité et la mortalité de l'hépatite C [7].

Hépatopathies cholestatiques

La progression d'une fibrose chez les patients atteints d'une cirrhose biliaire primitive peut – comme le confirment les résultats d'une nouvelle étude – être nettement différée par un traitement par acide ursodéoxylique. Une fibrose préexistante ne peut cependant pas régresser sous ce traitement [8]. C'est pourquoi le traitement par l'acide ursodéoxylique devrait être instauré précocement dans l'évolution de cette affection.

Hépatopathies héréditaires

Une étude de cohorte rétrospective semble montrer que les patients souffrant d'une cirrhose hépatique sur hémochromatose héréditaire comparés aux patients atteints de cirrhose sur hépatopathie d'autre origine, sont non seulement plus susceptibles de développer un carcinome hépatocellulaire mais que ce risque reste plus élevé même en cas de déplétion en fer [9].

Tumeurs hépatiques

D'anciennes études non randomisées ont démontré qu'un dépistage semestriel de cirrhotiques par des ultrasons et détermination de

¹ Résumé des exposés sur le Symposium de gastro-entérologie tenu sous la direction du Professeur Michael Fried à l'Hôpital Universitaire de Zurich le 23 juin 2001.

l' α -foetoprotéine permet de détecter plus fréquemment de petits carcinomes hépatocellulaires asymptomatiques. Il n'était néanmoins pas encore clair si ceci devait déboucher sur un allongement de l'espérance de vie et surtout si le rapport coût-bénéfice d'un tel dépistage était valable. Une étude italienne s'est penchée sur ces aspects [10]. On y compara le taux de mortalité des cirrhotiques atteints d'un carcinome hépatocellulaire détecté au moyen d'un dépistage semestriel par ultrasons et détermination de l' α -foetoprotéine avec celui des cirrhotiques atteints d'un carcinome hépatocellulaire non détecté. Il faut préciser cependant que cette étude n'était pas randomisée ce qui limite son interprétation. Malgré cela, la taille des carcinomes hépatocellulaires a été quasiment identiques dans les deux groupes étudiés. Les patients du groupe bénéficiant d'un dépistage périodique survécurent en moyenne 30 mois soit deux fois plus longtemps que ceux du groupe sans dépistage. Sur les 61 carcinomes hépatocellulaires dépistés seuls 16% ont pu être potentiellement traités curativement par résection ou transplantation et le coût d'une année de survie par dépistage a été d'environ 113 000 dollars US! Les résultats de cette étude prouvent qu'un dépistage des carcinomes hépatocellulaires chez les cirrhotiques peut effectivement représenter un avantage sur la survie mais qu'il reste néanmoins grevé d'un rapport coût-bénéfice très défavorable.

Cirrhose hépatique et hypertension portale

On cherche depuis de nombreuses années des marqueurs sériques permettant de déterminer de manière fiable le stade de fibrose, respectivement l'activité actuelle du processus de fibrose. De nouvelles études se sont penchées à ce sujet sur la valeur du taux sérique d'acide hyaluronique [11], et sur un des scores basé sur plusieurs paramètres de laboratoire simples [12]. Bien que ces deux méthodes aient obtenu des valeurs prédictives positives et négatives relativement élevées pour la présence d'une cirrhose, les chevauchements, en particulier en ce qui concerne les stades de fibrose non-cirrhotiques, sont importantes. En ce qui concerne la détermination du stade de fibrose chez les patients individuels le gold-standard reste actuellement la biopsie hépatique.

Transplantation hépatique

Conformément aux modèles de calcul, une transplantation hépatique chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire à un stade précoce et dont la survie dépasse sept mois, constitue aussi bien du point de vue du taux de survie que du rapport coût-bénéfice, une bonne option thérapeutique [13]. En cas d'aggravation aiguë d'une insuffisance hépatique chronique en particulier chez les patients en liste

d'attente, il est possible que ce que l'on a nommé le «**Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)**», qui dialyse le sang des patients en le détoxifiant par une solution riche en albumine, pourrait permettre d'allonger la durée d'attente de la greffe [14]. C'est pourquoi les résultats de grandes études randomisées planifiées sur l'utilité du «**Molecular Adsorbent Recirculating System**» sont attendus impatientement.

Tumeurs gastro-intestinales et endoscopie

Carcinome colique précoce

Des carcinomes colorectaux de plus petite taille plans et parfois même profonds ne se rencontrent pas qu'au sein de la population japonaise comme on l'avait pensé, mais sont de plus en plus fréquents dans les pays occidentaux. Dans ce cadre, une étude britannique portant sur 1000 patients ayant subi une coloscopie de routine à la recherche de lésions planes ou profondes a été effectuée par un endoscopieur européen formé au Japon [15]. Sur les 321 adénomes découverts, il s'agissait dans 63% de polypes, alors qu'il s'agissait d'adénomes plans dans 36% et profonds dans 0,6% des cas. Le fait que dans 54% il s'agissait de lésion avec dysplasie grave ou de carcinome de stade Dukes A plans ou profonds, souligne la nécessité que les endoscopes soient davantage formés à reconnaître de routine les lésions planes ou profondes

Diagnostic sur l'intestin grêle

L'entéroscopie est devenue un outil diagnostique important chez les patients suspects d'hémorragie gastro-intestinale. Il existe à ce sujet de nombreuses études; ainsi une étude britannique dans laquelle 50 patients souffrant d'anémie ferriprive ou d'hémorragie gastro-intestinale occulte ainsi que 28 patients souffrant d'hémorragie gastro-intestinale manifeste participèrent, a démontré que l'entéroscopie dans 42% des cas a permis dans le cadre de la gastro-duodénoscopie de diagnostiquer des lésions, qui n'avaient pas été reconnues lors des examens endoscopiques précédents [16]. L'endoscopie au moyen d'une simple capsule, déjà testée en expérimentation animale sur 9 chiens, a permis de démontrer une nettement meilleure sensibilité en ce qui concerne la détection de petites sphères suturées dans la paroi de l'intestin grêle, pourrait constituer une alternative à l'entéroscopie [17].

Mucosectomie

La mucosectomie endoscopique constitue au Japon une option thérapeutique reconnue pour les carcinomes gastriques précoces ayant une

probabilité de métastatisation lymphatique ganglionnaire plus faible. Dans un centre japonais, en l'espace de 11 ans, chez 445 patients, 479 carcinomes gastriques précoces en tout ont pu être résectionnés endoscopiquement par mucoséctomie, parmi lesquels 405 tumeurs étaient de type muqueux qui dans 69% des cas ont pu être résectionnés complètement. Dans 104 des 127 carcinomes qui n'ont pu être totalement résectionnés, un suivi intensif sans autre attitude thérapeutique, a permis de détecter 17 cas de récurrence locale. Pendant la période d'observation totale moyenne de 38 mois, aucun décès en rapport avec le carcinome gastrique n'a été recensé [18]. Dans le cadre d'une étude prospective allemande comprenant 64 patients atteints de carcinome précoce de Barrett, chez 97% des 35 patients à faible risque et chez 59% des 29 patients à haut risque, une résection complète par mucoséctomie endoscopique fut effectuée; 14% de ces patients dans la période d'observation de 12 mois qui suivit, ont néanmoins développé une récurrence ou un carcinome métastatisant [19].

Thérapie anti-reflux endoscopique

Diverses méthodes endoscopiques pouvant couvrir dans le traitement du reflux gastro-œsophagien, le domaine situé entre les traitements de longue durée par les inhibiteurs de la pompe à protons et la fundoplicature laparoscopique, sont actuellement à l'essai. Ainsi la gastroplastie endoscopique au moyen de la dite «machine à coudre endoscopique», étudiée dans le cadre d'une étude multicentrique comprenant 64 patients, s'est révélée efficace dans le traitement de la maladie de reflux non compliquée à en juger par la nette réduction des symptômes de reflux et de par la diminution du besoin en médication antisécrétoire [20]. Par la suite, une étude multicentrique incluant 47 patients souffrant de reflux gastro-œsophagien, a démontré par l'application de la dite «méthode Stretta» désignant l'application d'énergie par radio-fréquence dans la région du sphincter œsophagien inférieur, où une lésion thermique aiguë de la musculature propre puis le dépôt focal de collagène sont réalisés, permettant d'obtenir une amélioration considérable des symptômes de reflux ainsi qu'une diminution de la durée d'exposition acide de l'œsophage [21]. L'injection endoscopique d'un polymère biologiquement non dégradable dans la paroi œsophagienne qui de par la formation d'une capsule fibreuse, entraîne une élévation de la pression de fermeture de l'œsophage inférieur permettant ainsi la diminution des symptômes, est également testée. Le traitement par implant endoscopique dans la région du sphincter œsophagien inférieur améliorant la fonction de fermeture du sphincter œsophagien est par ailleurs également testée.

Tumeurs coliques et côlon irritable

Dépistage du carcinome colique

Les résultats d'une grande étude contrôlée ont permis de montrer que le test annuel de recherche de sang occulte dans les selles – malgré la faible sensibilité de cette méthode – diminue l'incidence du carcinome colorectal d'environ 20% [22]. Selon ces résultats l'utilisation des tests colo-rectaux est meilleure qu'au renoncement d'un dépistage, mais son emploi n'est indiqué que si, lors de résultat positif, la poursuite d'un bilan approfondi s'ensuit. Il a été démontré dans deux études que ceci n'est pas garanti: en effet, chez 40–70% des patients ayant eu un test colo-rectal positif, les examens qui ont suivi étaient inadéquats, ou même aucun bilan n'a été effectué [23, 24]. Les auteurs d'une de ces études vont même plus loin en demandant à ce que les hôpitaux, en général, renoncent à la recherche de sang occulte dans les selles.

La coloscopie représente une méthode de dépistage beaucoup plus sensible. L'utilisation de cette méthode est confirmée dans une nouvelle étude italienne comprenant presque 1700 personnes, parmi lesquelles 66% des carcinomes colorectaux ont pu être évités [25]. Malheureusement l'acceptation de la coloscopie reste relativement faible chez les patients; une meilleure préparation et sédation pourrait permettre de diminuer ce problème. Ainsi les résultats d'une nouvelle étude permettent de démontrer que la préparation à la coloscopie par l'ingestion des liquides habituels est ressentie comme relativement tolérable par deux-tiers des patients et comme très désagréable par le tiers restant, alors que la préparation par comprimés phosphate de sodium est considérée comme relativement tolérable par tous les patients [26]. Une étude randomisée en double aveugle où la sédation pour la coloscopie par Propofol et Alfentanil, contrôlée par les patients eux-même comparée à une perfusion continue de Propofol et Alfentanil ou par prémédication par Midazolam et Mépéridine a été effectuée. Cette dernière a démontré que la sédation contrôlée par les patients a permis d'obtenir non seulement le meilleur taux de sécurité mais encore le plus grand taux de satisfaction; les douleurs cependant étaient comparables dans les trois groupes [27]. L'acceptation de la coloscopie – en particulier comme test de dépistage – pourrait également être améliorée si l'on prenait en considération le libre choix par le patient de l'appartenance sexuelle de l'examineur. Une étude réalisée aux Etats-Unis a démontré que 42% des femmes préfèrent être examinées par une femme [28]. Un des problèmes de la coloscopie déjà mentionné reste celui de la difficulté à dépister les carcinomes plans ou profonds. Dans une étude japonaise,

des lésions planes ou profondes ont été diagnostiquées chez 22,7% des 211 patients examinés, 62% néanmoins n'ont pu l'être que grâce à la coloration. Les lésions planes et profondes étaient comparés aux lésions polypeuses, plus fréquemment adénomateuses et comprenaient davantage de carcinomes invasifs. La taille des lésions planes et profondes était, en revanche, nettement plus faible que celle des lésions polypeuses [29].

Durant trois ans l'efficacité d'un régime riche en fibres comparé à la prise de 2 g de calcium dans la prévention des polypes a été testée dans le cadre d'une grande étude contrôlée [30]. Le développement des polypes dans ce cas servait de marqueur pour le risque de carcinome colique. Contrairement aux données disponibles, cette étude a démontré que non seulement le régime riche en fibre est inutile mais qu'au contraire il mène à l'augmentation de la formation de polypes. Les raisons en restent encore inconnues. On peut cependant néanmoins en déduire qu'un régime riche en fibres de courte durée ne contribue que peu à la prévention du carcinome colique; la question de savoir si ceci est également valable pour un régime à vie sain et riche en fibres reste ouverte.

Côlon irritable

On se pose fréquemment la question, dans le cadre de l'évaluation d'un côlon irritable, de savoir dans quelle mesure la recherche d'autres étiologies telles qu'une maladie cœliaque ou

une intolérance au lactose est indiquée. Une étude britannique a montré que 27% des 122 patients souffrant de symptômes de côlon irritable avaient une intolérance au lactose. 36% de ces patients ont éprouvé une amélioration des symptômes sous régime exempt de lactose, ce qui correspond à un succès thérapeutique dans la population générale de 10% [31]. Dans une autre étude, il a été étudié avec quelle fréquence une maladie cœliaque est détectée chez des patients souffrant de côlon irritable. Chez 4,7% des 300 patients examinés, une maladie cœliaque a été diagnostiquée ce qui en comparaison du groupe contrôle correspond à un facteur de prévalence de 7 [32]. L'importance de la maladie cœliaque chez les patients souffrant de côlon irritable a été confirmée aux Etats-Unis: chez 36% des plus de 1600 patients souffrant de maladie cœliaque, selon une enquête, le diagnostic initial posé était celui de côlon irritable [33]. A notre avis, cela vaut donc la peine d'exclure une intolérance au lactose ou une sprue chez les patients présentant les symptômes de côlon irritable.

Une thérapie comportementale est utile, efficace et bien tolérée dans le traitement du côlon irritable. En comparaison avec le groupe traité uniquement avec des médicaments, une amélioration significative des symptômes a pu être démontrée dans le cadre d'une étude contrôlée chez les patients bénéficiant d'une thérapie comportementale associée au traitement médicamenteux [34].

Références

- Cabr  E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36-42.
- Zeuzem S, Teuber G, Naumann U, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alfa-2a with and without amantadine as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:835-41.
- Mangia A, Minerva N, Annesi M, et al. A randomized trial of amantadine and interferon versus interferon alone as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:939-93.
- Helbling B and the SASL 8 Investigators of the Swiss Association for the Study of the Liver (SASL), personal communication, 2001.
- Manns M, McHutchison JG, Gordon SJ, et al and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958-65.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, et al. Pegylated (40kDa) interferon alfa-2a (Pegasys) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively-controlled, multicenter study. *Gastroenterology* 2001; 19:A55.
- Shindo M, Hamada K, Oda Y, Okuno T. Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy. *Hepatology* 2001;33:1299-302.
- Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:1196-9.
- Fracanzani AL, Conte D, Fraquelli M, et al. Increased cancer risk in a cohort of 230 patients with hereditary hemochromatosis in comparison to matched control patients with non-iron-related chronic liver disease. *Hepatology* 2001;33:647-51.
- Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-9.
- Plevris JN, Haydon GH, Simpson KJ, et al. Serum hyaluronan - a non-invasive test for diagnosing liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1121-7.
- Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357:1069-75.
- Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, et al. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: A life-expectancy and cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001;33:1073-9.
- Stange J. et al. *GASL*, 2000.
- Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000;355:1211-4.
- Hayat M, Axon AT, O'Mahony S. Diagnostic yield and effect on clinical outcomes of push enteroscopy in suspected small-bowel bleeding. *Endoscopy* 2000;32:369-72.
- Appleyard M, Fireman Z, Glukhovskiy A, et al. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology* 2000;119:1431-8.

- 18 Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-9.
- 19 Ell C, May A, Gossner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670-7.
- 20 Filipi CJ, Lehman GA, Rothstein RI, et al. Transoral, flexible endoscopic suturing for treatment of GERD: a multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2001;53:416-22.
- 21 Triadafilopoulos G, Dibaise JK, Nostrant TT, et al. Radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction for the treatment of GERD. *Gastrointest Endosc* 2001;53:407-15.
- 22 Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
- 23 Shields HM, Weiner MS, Henry DR, et al. Factors that influence the decision to do an adequate evaluation of a patient with a positive stool for occult blood. *Am J Gastroenterol* 2001;96:196-203.
- 24 Sharma VK, Komanduri S, Nayyar S, Headly A, et al. An audit of the utility of in-patient fecal occult blood testing. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1256-60.
- 25 Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, et al. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;48:812-5.
- 26 Aronchick CA, Lipshutz WH, Wright SH, et al. A novel tableted purgative for colonoscopic preparation: efficacy and safety comparisons with Colyte and Fleet Phospho-Soda. *Gastrointest Endosc* 2000;52:346-52.
- 27 Külling D, Fantin AC, Biro P, et al. Safer colonoscopy with patient controlled analgo-sedation using propofol and alfentanil. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;53:AB78.
- 28 Varadarajulu SS, Petruff C, Ramsey WH. Patient preferences for gender of endoscopists. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;53:AB59.
- 29 Saitoh Y, Waxman I, West AB, et al. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology* 2001;120:1657-65.
- 30 Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, et al. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. *European Cancer Prevention Organisation Study Group. Lancet*. 2000; 356:1300-6.
- 31 Parker TJ, Woolner JT, Prevost AT, et al. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur J Gastr Hep* 2001; 13:219-25.
- 32 Sanders KM. Organization of intestinal pacemakers. *Gastroenterology* 2001;120:319-21.
- 33 Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001;96:126-31.
- 34 Heymann-Monnikes I, Arnold R, Florin I, et al. The combination of medical treatment plus multicomponent behavioral therapy is superior to medical treatment alone in the therapy of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:981-94.