

La thalidomide: retour vers le futur

A propos d'un cas d'hémorragie gastro-intestinale récurrente

Angelica Anichini, Brenno Balestra

Servizio di medicina interna, Ospedale della Beata Vergine, Mendrisio

Présentation du cas

Une femme de 70 ans consulte les Urgences en raison d'une asthénie présente depuis six mois et de méléna quotidien depuis trois semaines. La patiente est connue pour une insuffisance rénale chronique modérée (stade CKD 4) et une cardiopathie ischémique, hypertensive et valvulaire; elle est sous traitement anticoagulant oral par antivitamine K pour une fibrillation auriculaire et des prothèses mécaniques cardiaques suite à des valvulopathies d'origine rhumatismale. L'examen abdominal est sans particularité et le toucher rectal ramène du sang noir et fétide sur le doigtier. On note aussi des petites téléangiectasies autour de la bouche et au niveau de la langue, mais il n'y a pas d'autres critères pour poser un diagnostic de Rendu-Osler-Weber, ni pour un syndrome de CREST. Le bilan biologique montre une anémie normochrome normocytaire régénérative à 56 g/l et un hématoците à 17,3%. La ferritine est de 12 µg/l et l'INR est thérapeutique. La patiente reçoit 3 concentrés érythrocytaires (CE), une unité de plasma frais congelé et une supplémentation martiale intraveineuse. L'endoscopie digestive haute est normale, mais une iléocolonoscopie montre plusieurs angiodysplasies coliques, qui ne sont pas traitées vu absence de saignement actif. Quelques jours plus tard, elle présente à nouveau des selles noires avec un épisode de perte de conscience et une hypotension artérielle à 80/60 mm Hg. Malgré une concomitante septicémie à entérocoque traitée avec des antibiotiques à large spectre, on répète une endoscopie digestive haute urgente, qui, cependant, ne révèle pas de sources de saignement actif. Toutefois, le méléna s'arrête spontanément et l'état clinique redevient stable avec une transfusion de 3 CE et 2 unités de plasma. Pendant le reste de l'hospitalisation, malgré une hémostase endoscopique par coagulation au plasma argon et clips hémostatiques au niveau du colon droit (fig. 1) et l'arrêt du traitement anticoagulant, la patiente présente des épisodes récurrents de méléna et des taux d'hémoglobine instables. Une exploration intestinale par vidéo-capsule ne montre pas d'autres angiodysplasies. On pratique une scintigraphie aux globules rouges marqués, qui met en évidence une possible source de saignement au niveau du jéjunum proximal (fig. 2); cependant, l'exploration du grêle au moyen d'un endoscope pédiatrique ne confirme pas la source de saignement soupçonnée. Après discussion du cas avec les chirurgiens et les gastroentérologues, ne disposant pas d'une entérocopie à double ballon, on pratique une entérocopie per-opératoire, qui montre un intestin grêle normal et confirme la présence d'angiodysplasies coliques,

avec de nouvelles lésions, même au niveau des cicatrices des coagulations au plasma argon précédentes. Finalement, une iléostomie à double canon est effectuée, dans l'espoir de pouvoir identifier la source d'hémorragie après la réintroduction de l'anticoagulation, mais la tentative se solde par un échec et après une semaine les chirurgiens doivent procéder à la résection d'un segment d'iléon et à la fermeture de la stomie. Pendant ces 12 semaines, la patiente a reçu au total 25 CE et 5 unités de plasma, elle a présenté plusieurs complications infectieuses et décompensations cardiaques et enfin une aggravation de l'insuffisance rénale.

Après revue de la littérature, un traitement par voie orale avec la thalidomide à la dose de 100 mg/jour est instauré. L'évolution est enfin favorable, permettant ainsi de réintroduire l'anticoagulation, sans récurrence hémorragique et en présence de valeurs d'hémoglobine stables à environ 90–100 g/l.

La catamnèse est positive: la patiente n'a plus présenté d'hémorragies digestives manifestes, l'hémoglobine est restée stable et la thalidomide a été bien tolérée, jusqu'à sa suspension après deux ans et demi. En outre, la patiente a reçu une perfusion de fer à deux reprises, mais jamais d'autres transfusions sanguines.

Discussion

Les hémorragies digestives obscures, c'est-à-dire sans aucune étiologie déterminée après réalisation d'une ou plusieurs endoscopies standard, constituent un défi thérapeutique majeur. L'angiodysplasie est devenue une des causes de plus en plus reconnues de saignement digestif obscur, en particulier chez les personnes âgées. Si le saignement se produit à partir d'une angiodysplasie, il tend à être récurrent et chronique, mais des hémorragies aiguës sévères peuvent aussi se produire. Les angiodysplasies sont des dilatations veineuses de vaisseaux dont la paroi est normale, localisées à la muqueuse et à la sous-muqueuse. Isolées ou multiples, elles touchent le plus souvent le côlon droit. Certaines lésions se développent dans le cadre de syndromes héréditaires, tels que le syndrome de Klippel-Trénaunay, le syndrome d'Ehlers-Danlos et le syndrome de Rendu-Osler-Weber, mais la grande majorité est sporadique et la prévalence augmente avec l'âge puisque deux tiers des patients avec des angiodysplasies ont plus de 70 ans. La prévalence est augmentée aussi chez les patients atteints de la variante CREST de la sclérodémie, d'insuffisance rénale terminale et de la maladie de von Willebrand; la présence d'angiodysplasies hémorragi-

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

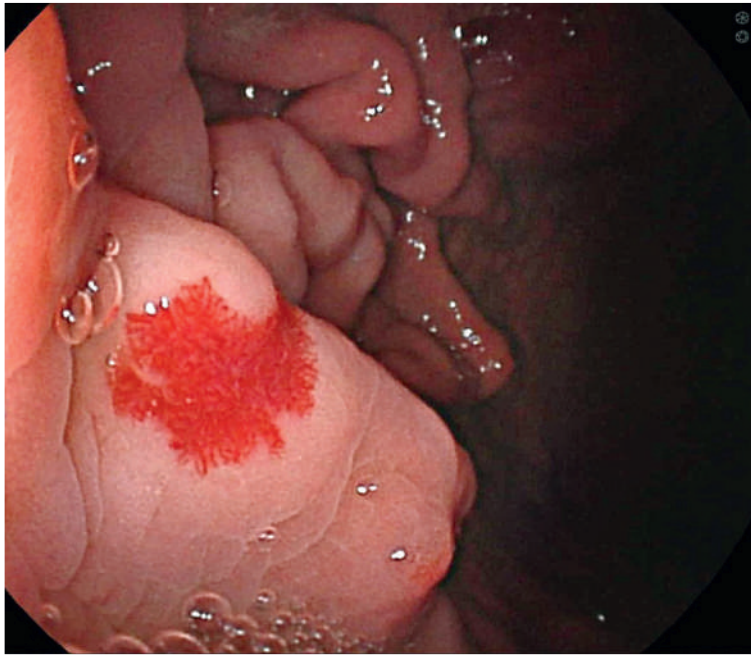


Figure 1
Angiodysplasie colique (photo PD Dr F. Bihl, Mendrisio).

ques en association avec une sténose aortique valvulaire s'appelle syndrome de Heyde. Le diagnostic d'angiodysplasie se fait souvent au cours d'une endoscopie, qui met en évidence des lésions caractéristiques, le plus souvent multiples, planes, composées de petits vaisseaux tortueux rouges, en motte, de 2 à 15 mm de diamètre, de forme arrondie ou en arceau. La vidéo-capsule endoscopique est l'examen de premier choix pour détecter les angiodysplasies grêliques; en présence d'angiodysplasie à la vidéo-capsule, l'entéroscopie est ensuite l'examen le plus approprié pour un traitement d'hémostase endoscopique. Le diagnostic de deuxième ligne comprend l'angio-CT, l'angio-RM, l'angiographie conventionnelle et finalement l'entéroscopie peropératoire. Le traitement d'hémostase endoscopique est généralement proposé en première intention et il comprend de nombreuses méthodes, le plus souvent la coagulation au plasma argon ou l'électrocoagulation bipolaire. Cependant, à l'heure actuelle, les thérapies conventionnelles locales, y compris le traitement endoscopique, mais aussi l'embolisation sélective lors d'une artériographie et la résection chirurgicale, sont souvent inefficaces dans la prévention des saignements gastro-intestinaux récurrents et peuvent parfois entraîner des complications graves, telles que l'ischémie intestinale.

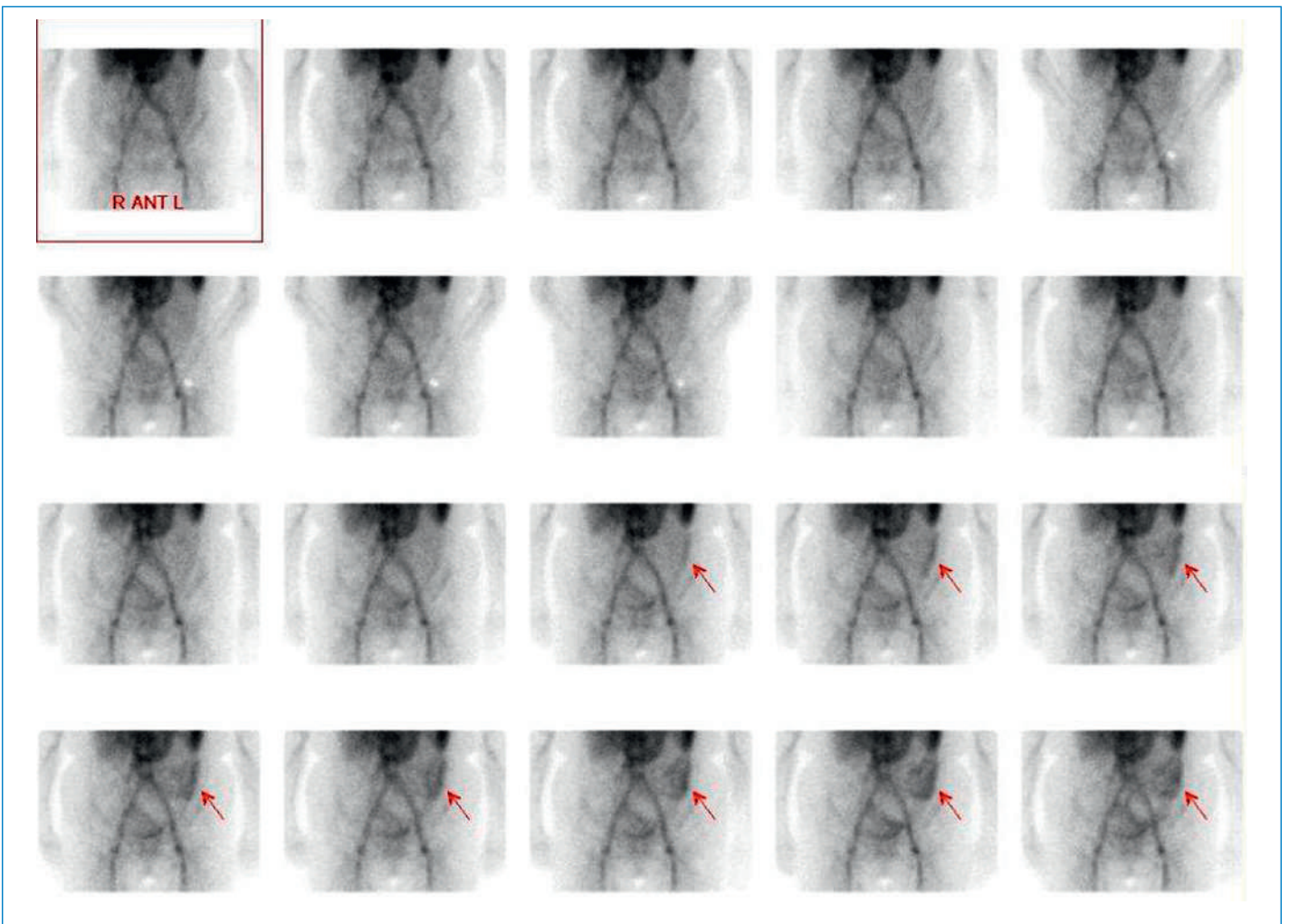


Figure 2
La scintigraphie aux globules rouges marqués, qui permet de documenter une possible source de saignement au niveau du jéjunum proximal.

En cas de récurrences fréquentes malgré un traitement endoscopique adapté, la thérapie médicale systémique peut être proposée comme un traitement complémentaire. Certains auteurs ont proposé un traitement médical avec des estroprogestatifs à faibles doses, mais les données initialement attrayantes n'ont pas été finalement confirmées par d'autres séries et une étude contrôlée contre placebo n'a pas démontré de bénéfice [1]. Les analogues de la somatostatine (octréotide et pasiréotide) et les anti-angiogéniques semblent prometteurs pour cette indication [2]. En particulier, au cours des dernières années, l'utilisation réussie de la thalidomide pour la prévention des saignements gastro-intestinaux récurrents causés par des angiodyplasies sporadiques a été décrite dans plusieurs études de cas [3], études d'observation [4], et même dans une étude randomisée [5]. La thalidomide semble exercer un effet inhibiteur de l'angiogenèse par la suppression de l'expression du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF), qui est fortement exprimé dans les angiodyplasies coliques et qui est produit en réponse à l'hypoxie. L'hypoxie locale dans la paroi intestinale des patients plus âgés pourrait donc déclencher la production de VEGF, ce qui contribue à la formation des angiodyplasies. Bien que la thalidomide soit connue pour des effets indésirables graves tels que la thrombose veineuse, la neuropathie périphérique, l'insuffisance hépatique fulminante et son effet tératogène, il s'agit d'un médicament sédatif généralement assez bien toléré. En outre, la redécouverte de la thalidomide a entraîné la recherche d'autres substances avec moins d'effets secondaires telles que la lénalidomide, la pomalidomide et l'apremilast; des études cliniques sont toutefois à envisager, surtout pour cette indication.

Conclusions

La thalidomide est un vieux médicament utilisé pendant les années 1950 et 1960 comme sédatif et anti-

nauséux, notamment chez les femmes enceintes, ensuite retiré du marché mondial à cause des effets tératogènes qui furent au cœur d'un scandale sanitaire. Aujourd'hui, la thalidomide est de nouveau utilisée de façon contrôlée pour ses propriétés immunomodulatrices et antitumorales dans des maladies graves (par exemple, dans la maladie de Behçet et le myélome multiple), en l'absence d'autres options thérapeutiques. Grâce à ses propriétés antiangiogéniques, elle a montré son efficacité dans le traitement des hémorragies gastro-intestinales récurrentes et réfractaires aux thérapies conventionnelles. Il semble donc aujourd'hui raisonnable d'essayer d'utiliser la thalidomide dans cette indication clinique, surtout en cas de besoins transfusionnels élevés ou, comme dans notre cas, si l'anticoagulation orale ne peut pas être arrêtée. Des études bien conçues sont toutefois nécessaires pour confirmer les résultats sur l'efficacité et le profil de risque à long terme de ce médicament dans cette indication off-label.

Correspondance:

Dr Brenno Balestra
 Médecin Chef
 Service de Médecine Interne
 Ospedale della Beata Vergine
 CH-6850 Mendrisio
[brenno.balestra\[at\]jeoc.ch](mailto:brenno.balestra[at]jeoc.ch)

Références

- 1 Junquera F, Feu F, Papo M, et al. A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology*. 2001 Nov;121(5):1073-9.
- 2 Bauditz J, Lochs H. Angiogenesis and vascular malformations: anti-angiogenic drugs for treatment of gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2007;13:5979.
- 3 Kamalaporn P, Saravanan R, Cirocco M, et al. Thalidomide for the treatment of chronic gastrointestinal bleeding from angiodysplasias: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1347-50.
- 4 Garrido A, Sayago M, Lopez J, et al. Thalidomide in refractory bleeding due to gastrointestinal angiodysplasias. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104:69.
- 5 Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, et al. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology*. 2011;141:1629.