

### **INDICATIONS À VISÉE DIAGNOSTIQUE DE L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE HAUTE EN PATHOLOGIE ŒSO-GASTRO-DUODÉNALE DE L'ADULTE À L'EXCLUSION DE L'ÉCHOENDOSCOPIE ET L'ENTÉROSCOPIE (3)**

IX. Hypertension portale : l'endoscopie digestive haute à visée diagnostique est recommandée en cas de suspicion d'hypertension portale, et notamment lors du diagnostic de cirrhose, afin de rechercher la présence de varices œso-gastriques. Une endoscopie de surveillance est recommandée tous les 2 ans chez les malades cirrhotiques chez lesquels l'endoscopie n'a pas montré de varices au moment du diagnostic. Une endoscopie de contrôle est recommandée après traitement endoscopique de varices œsophagiennes pour contrôler l'éradication des varices.

X. Biopsies duodénales : des biopsies duodénales au cours d'une endoscopie haute sont indiquées en cas (accord professionnel) : d'anémie par carence martiale sans cause identifiée ; de carence en folates (associées à des biopsies gastriques) ; d'autres carences nutritionnelles ; de diarrhée chronique isolée ; de dermatite herpétiforme ; d'évaluation de la réponse au régime sans gluten au cours de la maladie cœliaque ; de suspicion de certaines parasitoses lorsque l'examen parasitologique des selles est négatif (lambliaose, strongyloïdose) [1].

*Commentaires : Il nous a paru important de publier rapidement ces recommandations de pratiques professionnelles rédigées sous l'autorité de l'ANAES par un groupe d'experts ayant suivi une méthodologie devenue désormais traditionnelle. Pour la quasi totalité des hépto-gastro-entérologues, ces références ne font qu'enfoncer des portes ouvertes et correspondent globalement à notre pratique médicale quotidienne. Mais il est bon d'avoir des aides mémoires, des rappels et des recommandations en cas de doute. La recommandation sur l'endobrachyœsophage est particulièrement utile puisqu'elle fixe parfaitement les idées en fonction de l'analyse histologique.*

*Une deuxième remarque concernant le texte global détaillé que nous vous invitons à aller voir sur le site ANAES ([www.anaes.fr](http://www.anaes.fr)); il rappelle qu'en ce qui*

*concerne l'endoscopie digestive et les questions qui ont été posées aux experts, l'analyse de la littérature est relativement pauvre en articles de fond. Seul le travail de J.J. Gonvers, F. Froehlich [2] et de leurs collaborateurs à Lausanne a permis en Europe de faire une approche rationnelle des indications de l'endoscopie digestive, une étude multicentrique est actuellement en cours.*

*Enfin un certain nombre de contestations peuvent survenir çà et là avec les médecins-conseils qui dans certaines régions ont voulu modifier ou adapter les recommandations médicales ou les conclusions des différentes réunions de consensus, cette méthodologie n'est pas acceptable. Mais pour notre part en tant que praticiens, nous avons également des faiblesses notamment en ce qui concerne le contenu du compte-rendu d'examen endoscopique. Au moment où l'informatique est une aide réelle à la pratique médicale quotidienne, il est important de rappeler que la Société Européenne d'Endoscopie Digestive conseille d'illustrer systématiquement les comptes rendus d'endoscopie digestive car il s'agit de fait d'un contrôle de qualité. Il faut nous préoccuper rapidement de la mise au point de comptes-rendus informatisés permettant à chaque praticien de répondre au jour le jour dans ces indications aux critères de cette recommandation de l'ANAES. Un compte-rendu exhaustif sur les points rappelés sur les trois fax successifs que nous venons de diffuser est un garant de qualité pour le dossier médical du patient mais également une protection pour le praticien face à toute demande future.*

Jean-François REY  
Novembre 2001-78

#### RÉFÉRENCES

1. ANAES, Service des recommandations et références professionnelles, mars 2001.
2. EPAGE. *Endoscopy*, 1999.

### **LE RGO AUX AVANCÉES EN GASTRO-ENTÉROLOGIE**

La première journée consacrée aux avancées en gastro-entérologie a été un succès par la qualité du programme scientifique et des intervenants, la parti-

cipation nombreuse d'hépto-gastro-entérologues, la convivialité du lieu et l'efficacité de l'organisation du laboratoire Astrazeneca [1]. C'est incontestablement

une nouvelle journée à marquer sur votre calendrier d'automne avec celles de Vidéo-Digest et du Séminaire de la SNFGE. Parmi les nombreux sujets traités, il faut retenir les deux conférences de R. Colin et J.P. Galmiche sur le reflux gastro-œsophagien. Sujet ancien mais qui prend toute son actualité devant d'une part, les nouvelles possibilités de prise en charge médicale et d'autre part, les traitements endoscopiques qui sont actuellement en voie d'évaluation.

Le traitement instrumental est forcément difficile puisqu'il s'agit d'une maladie multifactorielle impliquant : une défaillance de la barrière anti-reflux, une déficience de la clairance œsophagienne, des facteurs gastriques (représentés par des retards de la vidange et la sécrétion chlorhydropeptique), la nocivité des matériels qui refluent et la résistance de la sensibilité à la muqueuse. Il faut également garder en mémoire les objectifs du traitement à court et à long terme tel qu'ils ont été précisés lors de la Conférence de Consensus de 1999 : soulagement des symptômes et retour à la qualité de vie normale dans tous les cas, cicatrisation des lésions uniquement dans l'œsophagite sévère et prévention des récurrences dans les formes symptomatiques à rechute fréquente ou dans les formes sévères ou compliquées.

Plusieurs questions ont été soulevées lors de l'exposé ou au cours de la discussion qui a suivi : les formes mineures relèvent de l'automédication ; en cas de prise en charge médicale, les IPP sont incontestablement les médicaments de référence puisqu'ils contrôlent les symptômes dans 2 cas sur 3, et cicatrisent 85 % des œsophagites [2]. En ce qui concerne l'endoscopie, en dehors des signes d'alarme et des facteurs de risques, elle ne doit pas être proposée en première intention mais sera indispensable à un moment donné en cas de prise en charge au long cours. Ce traitement prolongé peut être proposé sous

forme continue en cas de rechutes fréquentes et sévères ; d'une manière intermittente en cas de rechutes espacées ou, et c'est là la nouveauté, sous la forme d'un traitement à la demande, chez les malades présentant des rechutes fréquentes rapidement contrôlées par les anti-sécrétoires et en l'absence d'œsophagite sévère. Grâce à l'efficacité de ce traitement médical, le recours à la chirurgie doit être relativement parcimonieux car si le traitement chirurgical est efficace, il n'est pas supérieur au traitement médical. Il est important d'éviter que les nouvelles modalités thérapeutiques de chirurgie coelioscopique ou de traitement endoscopique modifient les indications raisonnées d'un acte instrumental.

En ce qui concerne le test diagnostique aux IPP, J.P. Galmiche a fait le point sur la grande variabilité des études proposées, basée sur l'utilisation diagnostique des IPP, conduisant à la nécessité de recherches plus approfondies en incluant des populations à symptômes atypiques, en les évaluant en milieu de soins primaires, sur une association de critères issus de l'endoscopie, de la pH-métrie, avec un IPP dont l'effet sur le pH-gastrique est puissant et rapide. En attendant le résultat de ces études, les résultats de la Conférence de Consensus sur l'utilisation de ce test restent de mise.

Une excellente journée de formation médicale continue.

Jean-François REY  
Décembre 2001-83

#### RÉFÉRENCES

1. Les Avancées en Gastro-Entérologie, Paris, 8 décembre 2001.
2. INADOMI J.M. *et al.* — *Gastroenterology*, 2001, 121, 1095-1100.

## LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MICI) AU 5<sup>e</sup> SYMPOSIUM IBD

Affluence record, plateau relevé, pour une bonne mise au point sur les MICI. Ce symposium n'a pas apporté de nouveautés mais a permis de confronter des conduites à tenir qui, comme l'a souligné Marc Lémann (Paris), s'appuient plus sur l'expérience de chacun que sur des certitudes scientifiques.

J. Cosnes (Paris) a rappelé l'importance des facteurs exogènes : le tabac bien sûr (effet bénéfique sur la RCH, effet délétère dans la maladie de Crohn (MC) mais à l'arrêt du tabac, l'ancien fumeur rejoint en moins de 1 an la cohorte des MC non-fumeurs), l'appendicectomie (rend moins sévère les complications de la RCH, diminue les risques de colectomie, inutile en cas de RCH déclarée, son effet protecteur

se cumule à celui du tabac) tandis que les contraceptifs oraux actuels sont sans effet sur les MICI. Le stress répété et les événements indésirables augmentent la morbidité des MICI par une action sur le système neuro-immunitaire induisant, d'après G. Moser (Vienne), un dysfonctionnement de la barrière intestinale (diminution de la sécrétion de mucus, augmentation de la perméabilité intestinale...).

E. Loftus (Rochester) a souligné que ni le génie évolutif de la maladie, ni les traitements immunosuppresseurs n'engendrent de risques accrus de lymphome. En ce qui concerne l'inflximab (INF), des études préliminaires avaient fait craindre un risque accru de lymphome (6 cas sur 771 traitements). Ce

risque ne serait pas retrouvé sur les données ultérieures (2 nouveaux cas seulement sur 150 000 traitements).

Pour P. Munkholm (Copenhague), 1,2 g de 5-ASA au long cours réduit de 81 % le risque de cancer sur RCH tandis que la surveillance bien conduite aboutit à un diagnostic bien souvent tardif (41 % de Dukes C).

M. Kamm (Londres) a rappelé que les anti-TNF sont sources de réactions d'hypersensibilité retardée, d'infections (en particulier tuberculose, surtout systémique : 1 cas/2 000 traitements), voire de cancers (6 cas dans l'étude Accent I) et a insisté sur les contre-indications au traitement (abcès non parfaitement drainé, sténose et ou rétrécissement ulcéré). L'augmentation de l'épaisseur de la paroi intestinale et du flux mésentérique aux ultrasons, l'augmentation du TNF $\alpha$  et de l'IL6 en association avec la CRP, une calprotectine supérieure à 50 mg dans les selles sont autant de marqueurs potentiels de récurrence au cours de la MC.

Concernant la prise en charge à long terme de la MC, D. Sachar (New York), après avoir mentionné le faible rapport coût/efficacité des 5-ASA et l'intérêt de l'azathioprine, est resté sceptique sur l'utilisation

au long cours de l'INF : l'administration toutes les 8 semaines d'INF s'accompagne souvent de réactions d'hypersensibilité, d'une baisse d'efficacité nécessitant d'augmenter les doses. Finalement 70 % des patients devant être opérés, il a rappelé que le but essentiel « n'est pas d'éviter la chirurgie mais d'améliorer la qualité de vie ».

N. Mortensen (Oxford) a souligné l'intérêt de diminuer les corticoïdes en dessous de 20 mg de prednisolone en préopératoire. Un abcès, une fistule, une albumine basse, présents simultanément, augmentent le risque de lâchage de suture de 5 à 50 %. L'utilisation de l'INF en pré-opératoire pourrait, en réduisant l'inflammation, limiter les zones à résection voire éviter des interventions.

Dans l'avenir, la pharmacogénétique permettra certainement de déterminer l'efficacité et la tolérance des molécules en fonction du génotype de chaque patient, mais J.F. Colombel (Lille) a montré, à propos des leucopénies sous azathioprine, qu'actuellement, ces techniques ne sont pas réalisables en pratique quotidienne.

Patrick LEVY et Luc VANDROMME  
Décembre 2001-81

## PROGRÈS - INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS - PERSPECTIVES

Apparus dans les années 90, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), sont des dérivés du benzimidazole. Leur efficacité éclatante pour la maladie ulcéreuse, est moins spectaculaire pour le reflux œsophagien. Ces IPP de première génération, dont l'Oméprazole est le chef de file, présentent quelques points faibles : 1) Action progressive pour atteindre un maximum seulement au 3<sup>e</sup> jour. 2) Inhibition acide cumulée sur 24 h ne dépassant pas 60 % ou 80 %, selon qu'il s'agit d'une prise unique ou donnée en deux fois. 3) Résistance de certains sujets car il y a une grande variation de la susceptibilité individuelle. 4) Interactions médicamenteuses chez certains (benzodiazépines, anticoagulants et autres...). Ces limites sont expliquées par la pharmacologie. Les IPP se comportent comme des acides faibles (pKa entre 4 et 5) et pénètrent dans les cellules acido-sécrétantes en raison de leur espace plus acide dans les canalicules ( $\phi = 1$ ). Mais seules les pompes actives (environ 25 % après un repas) sont bloquées par les IPP. Malgré la brièveté d'une concentration plasmatique élevée d'IPP dans le plasma (demi-vie = 60 min), l'effet sur la sécrétion acide est prolongé car il y a blocage irréversible de la H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase par un pont disulfide ; les doses successives d'IPP bloquent de façon durable des contingents successifs de pompes en activité. De nouvelles molécules d'enzyme sont synthétisées seu-

lement au bout de 2 à 3 jours. En pratique, le palier d'inhibition est atteint au 3<sup>e</sup> jour. La puissance de l'IPP dépend de son affinité pour la pompe à protons (si son pKa est plus élevé, il touche une plus grande fraction des pompes en activité). Et de sa demi-vie dans le plasma (si elle est prolongée, il agit plus longtemps). Enfin le métabolisme hépatique des IPP intervient ; ils sont catabolisés par les cytochromes P 450 (CYP) et plus particulièrement CYP-2C19 et CYP-3A4. Ces deux enzymes sont affectés par le polymorphisme génétique. Les métaboliseurs « forts » détruisent activement l'IPP et se comportent comme résistants ; les métaboliseurs « faibles », détruisent peu l'IPP et sont très sensibles au produit. De nombreuses molécules sont catabolisées par le CYP-2C19 et les interactions médicamenteuses surviennent chez les métaboliseurs « faibles ».

Les IPP de deuxième génération plus puissants, plus rapides et moins sensibles aux variations individuelles, sont plus adaptés au traitement du reflux œsophagien. Le Rabéprazole, en raison de son pKa plus élevé, pénètre les cellules acido-sécrétantes, même si leur espace acide a un pH à 3 (ce qui se produit dans les vieilles cellules) ; il bloque plus rapidement plus de pompes en activité. Son catabolisme dépend peu du CYP-2C19 et plus de mécanismes non enzymatiques ; il est peu sensible au polymorphisme

génétique ce qui supprime les variations d'action et les interactions médicamenteuses. Comme les autres IPP, l'Oméprazole est un mélange de formes racémiques R et S (en miroir). L'isolement d'un des énantiomères, l'Oméprazole-S aboutit à une molécule dont la demi-vie est plus longue et dont le métabolisme dépend peut être moins du CYP-2C19 ; l'Eso-méprazole est donc plus puissant, moins variable d'action, et donne moins d'interactions médicamenteuses.

Le futur des IPP passe par trois voies : 1) Les pro-drogues, combinant la molécule à un vecteur qui devra être préalablement métabolisé, ce qui prolonge

la vie du médicament. 2) L'isolement des formes racémiques et l'étude de leur action pharmacologique, pour les autres IPP. 3) La synthèse d'antagonistes purs de la pompe à protons (imidazopyridine) d'action immédiate et réversible.

René LAMBERT  
Novembre 2001-79

#### RÉFÉRENCE

Millenium Gord. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001, 13.