

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

THESE N°

**ETUDE RETROSPECTIVE SUR LA PRISE EN CHARGE DE 41 CAS
D'ANGIODYSPLASIES DIGESTIVES DANS LE SERVICE
D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE DU CHU DE LIMOGES**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 septembre 2011

Par

Magalie VINCENT

Née le 2 juillet 1981, à Villeneuve sur Lot

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Denis Sautereau Président
Mme le Professeur Muriel Mathonnet Juge
M. le Professeur François Paraf Juge
M. le Professeur Alain Gainant Juge
Mme le Docteur Anne Le Sidaner Directrice
M. le Docteur Alexandre Giraud Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

THESE N°

**ETUDE RETROSPECTIVE SUR LA PRISE EN CHARGE DE 41 CAS
D'ANGIODYSPLASIES DIGESTIVES DANS LE SERVICE
D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE DU CHU DE LIMOGES**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 septembre 2011

Par

Magalie VINCENT

Née le 2 juillet 1981, à Villeneuve sur Lot

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Denis Sautereau Président
Mme le Professeur Muriel Mathonnet Juge
M. le Professeur François Paraf Juge
M. le Professeur Alain Gainant Juge
Mme le Docteur Anne Le Sidaner Directrice
M. le Docteur Alexandre Giraud Membre invité

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S.)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (C.S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31/08/2011)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (Sur 31/08/2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre (Sur 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE

GASTINNE Hervé (C.S) (Retraite au 04.10.10)
GUIGNONIS Vincent
JACCARD Arnaud
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
LABROUSSE François (C.S)
LACROIX Philippe
LASKAR Marc (C.S)
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)
MABIT Christian
MAGY Laurent
MARQUET Pierre
MATHONNET Muriel
MAUBON Antoine
MELLONI Boris (C.S)
MERLE Louis
MONTEIL Jacques (C.S)
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S) (**Sur 31.08.2013**)
MOUNAYER Charbel
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)
PARAF François
PLOY Marie-Cécile (C.S)
PREUX Pierre-Marie
ROBERT Pierre-Yves
SALLE Jean-Yves (C.S)
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (**Sur 31/08/2011**)
STURTZ Franck (C.S)
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis (C.S)
VANDROUX Jean-Claude (**Sur 31/08/2011**)
VERGNEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

REANIMATION MEDICALE
 PEDIATRIE
 HEMATOLOGIE
 IMMUNOLOGIE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
 MEDECINE VASCULAIRE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 PEDIATRIE
 ANATOMIE
 NEUROLOGIE
 PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
 CHIRURGIE DIGESTIVE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 PNEUMOLOGIE
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
 OPHTALMOLOGIE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)
BOURTHOMIEU Sylvie
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
FUNALOT Benoît
HANTZ Sébastien
LAROCHE Marie-Laure
LE GUYADER Alexandre
MARIN Benoît

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
 PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION

MOUNIER Marcelle
PICARD Nicolas
QUELVEN-BERTIN Isabelle
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE
THERAPEUTIQUE
PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MÉDECINE GÉNÉRALE
MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie
MENARD Dominique
PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Denis SAUTEREAU

Professeur des Universités d'Hépatogastro-entérologie

Praticien hospitalier

Chef de Service

Nous vous remercions sincèrement de l'accueil que vous nous avez réservé dans votre service et de la confiance que vous nous témoignez. C'est une grande fierté de profiter de vos enseignements. Vous avez su nous accompagner dans notre apprentissage de l'endoscopie avec toujours beaucoup de patience. Votre dextérité dans ce domaine est pour nous tous un exemple.

C'est un honneur pour nous de vous avoir à la présidence de cette thèse. C'est avec un profond respect que nous vous assurons de notre très sincère gratitude.

A nos Maîtres et Juges

Madame le Professeur Muriel MATHONNET

Professeur des universités de chirurgie digestive

Chirurgien des hôpitaux

C'est pour nous un honneur de vous compter parmi nos juges. Votre disponibilité et votre dextérité sont plus qu'appréciables et respectées par le service d'hépatogastro-entérologie.

Veillez trouver ici, Madame, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur François PARAF

Professeur des Universités d'Anatomie-Pathologie

Médecin hospitalier

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de juger notre travail. C'est toujours un grand plaisir de travailler avec vous.

Soyez assuré de notre profond respect.

A nos Maîtres et Juges

Monsieur le Professeur Alain GAINANT

Professeur de chirurgie Digestive

Chirurgien Hospitalier

Chef de Service

Nous sommes honorés de vous compter parmi nous aujourd'hui. C'est toujours un réel plaisir de travailler à vos cotés. Votre disponibilité et votre réactivité face à nos situations difficiles au sein du service d'Hépatogastro-entérologie sont plus qu'appréciables.

A nos Maîtres et Juges

Madame Le Docteur Anne Le Sidaner

Docteur en Médecine

Praticien hospitalier

Service d'Hépatogastro-entérologie

Je vous remercie de m'avoir accompagnée dans ce projet. Votre accueil, à mon arrivée dans le service, m'a permis de me familiariser rapidement à cette spécialité. Vos enseignements nous sont précieux, et votre confiance nous aide à progresser sereinement dans le domaine de l'endoscopie. C'est un réel plaisir de pouvoir poursuivre notre formation à vos côtés. Je vous remercie de votre soutien et de votre patience.

A notre membre invité

Monsieur le Docteur Alexandre Giraud

Docteur en Médecine

Service d'hépatogastro-entérologie.

Alexandre, te compter dans mon jury est pour moi un immense plaisir.

Depuis le premier jour dans le service d'hépatogastro-entérologie, tu m'as accompagnée dans mon apprentissage et dans ma vie tumultueuse de jeune interne. Rappelle-toi, tu m'as bizutée...

J'apprécie ton travail, ta disponibilité, ta patience. Ton aide m'a été plus que précieuse dans la réalisation de ce travail.

Je t'apprécie d'autant plus que tu ris volontiers à mes histoires toujours un peu extraordinaires.

Tu vas me juger aujourd'hui. Ne sois pas trop sévère. Sois juste.

Je te remercie grandement pour ce travail que nous avons partagé et pour tout le reste.

*A tous ceux, que j'ai croisés
Pour leurs coups de main et leurs coups de pied.*

A ma famille bien aimée

A mes parents bien aimés, Annie et Maurice. Je n'aurai pu m'épanouir ailleurs qu'au sein de votre foyer. Votre volonté, votre ténacité, votre courage, vous ont permis de tenir d'une main de fer votre entreprise et notre famille, toutes deux intimement liées.

Vous avez su m'inculquer le sens du travail, du mérite, de l'effort. Vous m'avez enseignée l'empathie et l'amour de la vie.

Je vous dédie ce travail.

A ma sœur adorée, Claire, « la petite », « tronche de cake », « clairette », « clairon »,... aujourd'hui « Maitre Vincent ». Nous sommes tous si fiers de toi.

A mon cousin Lionel, mon compagnon d'enfance. Que de moments passés ensemble. J'espère que tu n'en gardes pas trop de séquelles.

A mes grands parents chéris, Madeleine et Pierre. Je réalise à ce jour la chance d'avoir grandi à vos cotés.

A Michel, mon parrain de cœur. Je m'attacherai à suivre au mieux ton conseil : « Gare aux gourous qui font gourer »

A toute ma famille, mon oncle, ma tante.

A la nouvelle génération, Valentin, qui illumine, en cet été, notre famille.

A mon grand père disparu et ma grand-mère perdue dans un autre monde...

A Emmanuel, pour toute l'affection que tu me témoignes. Ton soutien et ta patience sont une force. Avec toi, la vie est loin d'être un long fleuve tranquille.

A Lucie et Thomas, mes meilleurs amis, vous compter à mes cotés est un réel bonheur. Limoges m'a réservé de merveilleuses surprises.

A Antoine, mon grand ami, fidèle co-équipier de notre « Dream Team ». J'espère que tu réaliseras tous tes rêves, tu le mérites.

Au service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Limoges

Au Docteur François Cessot

Vous avez su nous transmettre votre enseignement toujours dans la bonne humeur. Je retiens notamment une anecdote proctologique...

Au Docteur Paul Carrier

Toujours disponible, je te remercie pour tous tes enseignements précieux. Je garde un souvenir impérissable de tes visites nocturnes aux soins continus.

Au Docteur Romain Legros

Travailler avec toi, est un réel plaisir. J'admire ta dextérité et ta simplicité. Je te fais confiance.

Au Docteur Virginie Valgueblasse

Je te remercie pour tous les bons moments partagés dans le service. Tu nous fais voyager, toi l'amoureuse des fonds marins.

Au Docteur Pierre Jésus

Plus qu'un collègue, tu es aussi un de mes meilleurs amis. J'ai hâte de travailler à nouveau à tes côtés.

Au Docteur Maryline Debette Gratien.

Vous m'avez fait découvrir la complexité et la richesse de votre spécialité, l'hépatologie. Vos conseils me seront toujours précieux dans ce domaine.

Au Docteur Roger Daloko

Je te remercie pour ta bonne humeur et ta patience.

Au Docteur Véronique Loustaud-Ratti

Nous avons l'honneur, à la rentrée, de vous compter parmi nous. Nous espérons être à la hauteur.

Au Docteur Marianne Picard

Ta gentillesse m'a mise en confiance. Merci pour ton accueil.

Au Docteur Jean Marcel Michel et au Docteur Françoise Boulanger

Merci à nos charmants marchands de sable pour leur travail.

Au Professeur Jean Claude Desport

Vos conseils en nutrition nous sont très précieux. Je vous en remercie.

A tous mes co-internes qui m'ont supportée

A Claire L, Claire G, Elodie et Tessa. Merci mes copines.
A Florent et Sonia, pour m'avoir supportée ces derniers mois.
A Fabien et Vincent, pour m'avoir fait partager leur spécialité.
Et à tous les autres.

A toutes les surveillantes, infirmières, aides soignantes, secrétaires et agents du service.

Merci pour votre gentillesse, votre travail, votre bonne humeur. Du stress, parfois des larmes, mais surtout des fous rires...Une attention particulière à Babette et Cathy, mes partenaires de dance floor.

A tout le personnel d'endoscopie

Merci pour votre patience. J'atteins enfin le caecum...

Au Service de Rhumatologie du CHU de Limoges et spécialement à Anne.

Au service de Médecine Interne de Saint Junien et au Docteur Antoine Gérardin

Au service d'Oncologie du CHU de Limoges et à toute son équipe dynamique.

Au Professeur Nicole Tubiana-Mathieu

Travailler à vos cotés est un honneur.

A ma statisticienne préférée, Sophie Leobon

Merci pour tes lumières et ta patience. Ton aide, dans la réalisation de ce travail m'a été plus que précieuse.

Enfin, à tous mes amis, du sud-ouest, d'ici et d'ailleurs.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	5
PREMIERE PARTIE	
1. INTRODUCTION	17
2. PRE-REQUIS	19
3. LES ANGIODYSPLASIES.....	37
4. MODE DE DIAGNOSTIC DES ANGIODYSPLASIES DIGESTIVES	57
5. TRAITEMENT DES ANGIODYSPLASIES DIGESTIVES	83
DEUXIEME PARTIE :	
1. INTRODUCTION	102
2. MATERIELS ET METHODES.....	102
3. RESULTATS	109
4. COMPARAISONS DES DEUX SOUS GROUPES : PATIENTS TRAITES PAR APC AVEC ET SANS RECIDIVE	130
5. ETUDE DU SOUS GROUPE DERIVES DE LA SOMATOSTATINE (N=4)	131
6. ETUDE PILOTE.....	136
7. DISCUSSION.....	137
8. CONCLUSION	151
ALGORITHME DECISIONNEL POUR LA PRISE EN CHARGE DES ANGIODYSPLASIES DIGESTIVES.....	152
BIBLIOGRAPHIE	154
TABLE DES MATIERES	161
ANNEXES.....	164

PREMIERE PARTIE

1. INTRODUCTION

Les angiodysplasies digestives sont des lésions vasculaires de la sous-muqueuse, localisées dans tout le tube digestif. Leur pathogénie à ce jour est encore mal expliquée. Elles seraient probablement la conséquence d'un phénomène dégénératif. Certains auteurs ont d'ores et déjà essayé de dégager leurs facteurs de risque de récurrence.

Ces lésions touchent majoritairement une population âgée et fragile. Leur présentation clinique majeure reste l'anémie obscure et les saignements digestifs itératifs. Le diagnostic s'avère difficile et leur prise en charge thérapeutique invasive.

La prise en charge endoscopique est, à ce jour, le traitement de référence. Cependant certaines lésions aujourd'hui restent inaccessibles. Des techniques thérapeutiques moins invasives se sont alors développées.

Du fait du vieillissement de la population, ces lésions, antérieurement rares et peu parlantes, concernent une population grandissante et souffrant de multiples comorbidités.

De nombreuses interrogations persistent dans ce domaine.

Nous présenterons dans notre première partie, après un rappel histologique, les différentes hypothèses physiopathologiques envisagées. Nous détaillerons les différents facteurs de risque d'angiodysplasies.

Les traitements endoscopiques seront abordés avec le détail des différentes techniques endoscopiques, leurs supériorités et leurs lacunes.

Les traitements médicaux et les autres alternatives médicales, radiologiques trouvent également leur place.

Dans notre deuxième partie, nous vous présenterons notre étude rétrospective observationnelle réalisée au CHU de Limoges s'intéressant à la prise en charge thérapeutique de 41 cas d'angiodysplasies digestives de 2005 à 2010.

De nombreuses interrogations persistent sur l'existence de facteurs prédictifs de récurrence, sur la place du traitement endoscopique, sur l'intérêt des nouvelles thérapeutiques et notamment des analogues de la somatostatine.

Les premiers résultats d'une étude préliminaire sur l'intérêt des dérivés de la somatostatine seront abordés.

2. PRE-REQUIS

2.1 Rappels histologiques

2.1.1 Structure histologique

Le tube digestif est constitué de 4 tuniques concentriques :

- La muqueuse:

Elle comporte un épithélium de revêtement, un tissu conjonctif sous-jacent portant le nom de chorion et une mince couche de tissu musculaire lisse, la *Muscularis mucosae*.

Cette dernière est absente au niveau du tiers supérieur de l'oesophage et du canal anal. Elle est responsable des mouvements locaux et des replis de la muqueuse.

En quatre points du tractus, la muqueuse subit une transition structurale brutale: ce sont les jonctions oesogastrique, gastroduodénale, iléocæcale et anorectale.

- La sous-muqueuse:

Cette couche de collagène lâche soutient la muqueuse et contient les gros vaisseaux sanguins, les lymphatiques et les nerfs.

- La musculature:

Elle est constituée de deux couches de tissu musculaire lisse :

- circulaire interne
- longitudinale externe

Ces deux couches perpendiculaires entre elles sont responsables de la contraction péristaltique.

Entre ces deux couches musculaires se situe le plexus nerveux d'Auerbach ou plexus myentérique d'Auerbach.

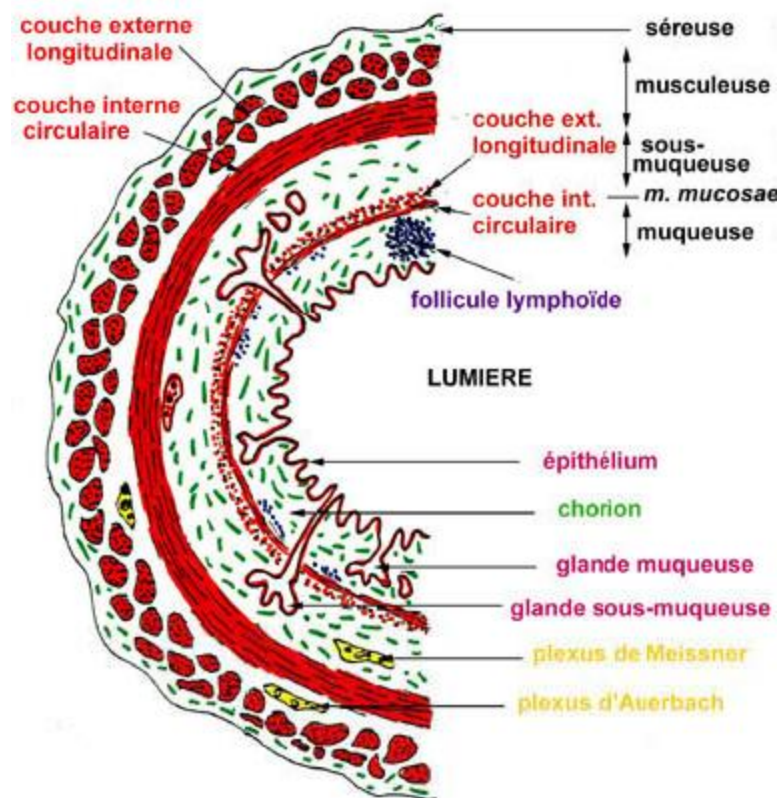
Dans l'estomac uniquement, il existe une couche musculaire interne oblique supplémentaire.

- La tunique externe:

Aux extrémités du tube digestif, la tunique externe est constituée par du tissu conjonctif lâche qui la rend solidaire aux organes voisins. Nous lui donnons le nom d'adventice.

Entre ces extrémités, la tunique externe comporte un tissu conjonctif tapissé sur son versant externe par un épithélium simple, le mésothélium, constituant le feuillet viscéral de la séreuse péritonéale. Elle porte le nom de séreuse.

Schéma 1: Structure histologique générale du tube digestif.



2.1.2 Fonctions du tube digestif

Le tube digestif exerce principalement trois fonctions :

-Les fonctions digestives

Elles sont assurées par trois constituants majeurs de la paroi digestive :

- L'épithélium de revêtement participe au transit des aliments et à l'absorption des nutriments.
- Les glandes exocrines du tube digestif protègent et lubrifient les parois du tube digestif, elles participent à la dégradation des aliments.
- La musculature lisse du tube digestif permet la progression et le brassage des aliments.

-Les fonctions endocrines

Elles sont assurées par les cellules endocrines disséminées dans l'épithélium du tube digestif. Elles sécrètent des hormones digestives.

-Les fonctions immunitaires

Elles sont assurées par les organes lymphoïdes disséminés dans le tube digestif. Les follicules lymphoïdes sont présents dans la muqueuse. Les lymphocytes sont présents au niveau de l'épithélium, dans la *lamina propria*, et organisés en plaque de Peyer dans la sous muqueuse.

2.1.3 Principaux aspects de la muqueuse du tractus gastro-intestinal

2.1.3.1 Fonctions et rôles du tube digestif

Dans le tractus gastro-intestinal, nous trouvons quatre principaux types de muqueuse classés selon leur fonction :

- La protection : l'épithélium de surface est de type pavimenteux stratifié. Cette muqueuse se trouve dans la cavité buccale, le pharynx, l'oesophage et le canal anal.

- La sécrétion : principalement au niveau de l'estomac, cette muqueuse est constituée de longues glandes tubulaires, serrées les unes contre les autres, simples ou ramifiées selon la région de l'estomac où elles se situent.
- L'absorption : cette muqueuse est typique de l'ensemble de l'intestin grêle. Elle se dispose en expansions digitiformes appelés villosités, qui augmentent sa surface, entre lesquelles s'observent de courtes glandes appelées « cryptes ». Dans le duodénum, certaines cryptes franchissent la musculature muqueuse et forment dans la sous muqueuse les glandes de Brünner. Ceci constitue le caractère histologique principal permettant de différencier le duodénum, du jéjunum et de l'iléon.
- L'absorption/protection : au niveau de l'ensemble du gros intestin, elle se présente sous forme de glandes tubulaires droites, serrées les unes contre les autres, constituées de cellules spécialisées dans l'absorption de l'eau et de cellules caliciformes sécrétant du mucus qui lubrifie au passage les fèces.

Sur le plan anatomique, le tube digestif comporte successivement l'oesophage, l'estomac, l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon), le colon, le rectum et le canal anal.

2.1.3.2 Caractéristiques histologiques en fonction des organes

En fonction des localisations, nous détaillerons les particularités anatomiques et histologiques.

2.1.3.2.1 L'oesophage

L'oesophage est un tube rectiligne et flexible situé entre le pharynx et l'estomac. Il a une longueur de 25 cm et une lumière digestive de 2 à 3 cm de diamètre. Il traverse le diaphragme et s'ouvre sur l'estomac au niveau du cardia.

La muqueuse

L'épithélium mince de surface est de type pavimenteux stratifié non kératinisé. Le chorion comporte essentiellement à l'extrémité inférieure, de petites glandes muqueuses appelées « glandes cardiales ». Elles sont très peu nombreuses chez l'homme.

La musculaire muqueuse

Elle débute à partir du tiers moyen de l'oesophage.

La sous muqueuse

Elle contient des glandes tubulo-acineuses appelées « glandes oesophagiennes » dont les canaux excréteurs traversent les couches supérieures pour s'ouvrir dans la muqueuse. Ces structures sont rares chez l'homme en comparaison à d'autres espèces.

La musculeuse

Elle est constituée d'un tissu musculaire strié au tiers supérieur (prolongement de la musculature striée pharyngienne), et lisse au tiers inférieur.

La tunique externe est l'adventice

Elle rend l'oesophage solidaire des organes médiastinaux voisins.

2.1.3.2.2 L'estomac

La structure générale gastrique

Les différentes parties anatomiques de l'estomac, selon leur orientation proximo-distale, sont le cardia, le fundus, le corps, l'antrum pylorique et le pylore.

Macroscopiquement, en fonction de son état de vacuité, notamment modulé par l'insufflation lors d'examen endoscopique, l'estomac présente des plis.

Les caractéristiques histologiques de l'estomac sont riches et spécifiques à ces différentes fonctions.

La muqueuse

Elle comprend :

-L'étage des cryptes : l'épithélium de surface est un épithélium cylindrique simple constitué de cellules dites « à pôle muqueux fermé ». La partie apicale comporte des grains de mucus.

Il s'invagine régulièrement en dépressions appelées « cryptes gastriques », réalisant un étage des cryptes.

-L'étage des glandes : le chorion comporte un tissu conjonctif riche en fibres de réticuline et en cellules lymphoïdes. Son épaisseur est due à l'abondance des glandes gastriques qu'elle contient, ce qui réalise un étage des glandes.

La musculaire muqueuse

Elle forme de fines expansions, appelées « relèvement » de la musculaire-muqueuse.

La sous muqueuse

Elle n'a pas de particularité locale, en dehors de sa vascularisation dense.

La tunique conjonctive externe

Elle répond au feuillet viscéral de la séreuse péritonéale.

2.1.3.2.2.1 Variations structurales en fonction de la région gastrique

A. A la jonction oeso-gastrique

La muqueuse subit une transition abrupte d'un épithélium pavimenteux de protection à une muqueuse glandulaire. Le revêtement pavimenteux paraît clair et luisant contrairement à la muqueuse gastrique qui montre un aspect rugueux brunâtre.

Les autres tuniques sont en continuité de manière ininterrompue notamment la sous muqueuse, qui dans l'estomac siège immédiatement à la base des glandes gastriques. Il n'existe pas de sphincter anatomique au niveau de cette jonction. Elle présente également des glandes cardiales dans le chorion.

B. L'estomac fundique

Le fundus et le corps de l'estomac sont caractérisés par la présence, dans le chorion, de glandes tubuleuses droites nommées glandes fundiques. Elles ont une fine lumière s'ouvrant au fond des cryptes.

La vascularisation de la muqueuse, compte tenu de l'importance de la sécrétion, est très dense et présente une orientation des capillaires, entre les glandes fundiques, perpendiculairement à la surface de la muqueuse.

Les glandes fundiques comportent quatre types cellulaires :

- les cellules principales
- les cellules bordantes
- les cellules à mucus
- les cellules neuroendocrines

a) Les cellules principales sont petites, polyédriques, et prédominent au milieu et au fond des glandes. Elles sont à sécrétion protéique : elles secrètent le pepsinogène (précurseur inactivé d'une enzyme protéolytique : la pepsine).

b) Les cellules bordantes, aussi appelées cellules pariétales ou oxyntiques. Elles sont volumineuses, à noyau central, et repoussées en périphérie du tube.

En microscopie électronique, elles présentent un réseau de canalicules internes débouchant dans la lumière du tube et pourvues de microvillosités. Leur cytoplasme contient de très nombreuses mitochondries ainsi que d'abondantes vésicules et tubulo-vésicules claires proches des canalicules.

Les cellules bordantes secrètent de l'acide chlorhydrique, provenant d'ions Cl^- / H^+ au niveau de la membrane des canalicules intracellulaires. Cette production est rendue possible grâce à une anhydrase carbonique intracytoplasmique, un transporteur membranaire H^+ / K^+ / ATPase à la face apicale et un mécanisme d'échange $\text{HCO}_3^- / \text{Cl}^-$ au niveau de la membrane basolatérale.

Lorsque la sécrétion acide est stimulée, la cellule pariétale se modifie avec apparition de microvillosités apicales et augmentation de la surface apicale d'un facteur 6 à 10. Elles sont aussi responsables de la conversion du pepsinogène en Pepsine dans le suc gastrique. Elles secrètent également chez l'homme le facteur intrinsèque, une glycoprotéine captant la vitamine B12 dans la lumière gastrique, pour être ensuite absorbée au niveau de l'iléon. Les bicarbonates produits sont relargués dans la matrice extracellulaire environnante et récupérés par les capillaires péritubulaires ; ils participent à établir un milieu à pH basique dans la partie superficielle de la muqueuse.

- c) Les cellules à mucus (cellules du collet), sont largement prédominantes vers le milieu et surtout le sommet des glandes.
- d) Les cellules neuroendocrines gastriques, cellules G, appartiennent à l'ensemble des cellules neuroendocrines du tube digestif. Sous la stimulation du système parasympathique et des peptides gastriques, elles secrètent dans le secteur vasculaire sanguin une hormone : la Gastrine, qui aura pour effet de stimuler la production d'acide chlorhydrique par les cellules bordantes.

C. L'estomac pylorique

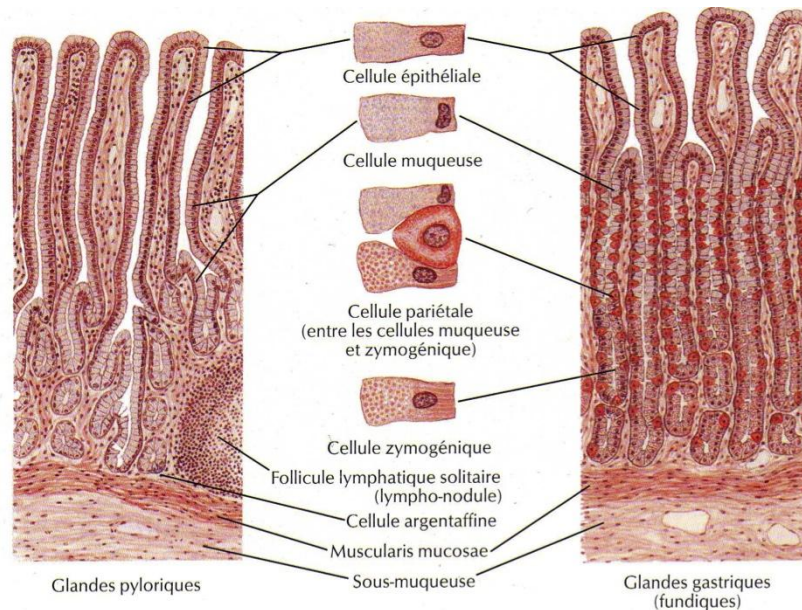
Appelé antre pylorique, il est caractérisé par la présence de glandes pyloriques dans le chorion. La transition entre les deux parties de l'estomac, fundique et pylorique, se fait par l'affrontement des muqueuses.

Les glandes pyloriques sont tubuleuses, contournées, à large lumière s'ouvrant sur des cryptes profondes et parfois ramifiées. Les cellules constitutives sont essentiellement des cellules à mucus, mais on y trouve aussi des cellules neuroendocrines sécrétrices de gastrine.

D. Le pylore :

C'est la zone de transition vers le duodénum (*pylé* : porte). Elle comporte un passage direct de l'épithélium gastrique à l'épithélium intestinal. Les cellules de défense y sont nombreuses. La musculature est renforcée au niveau de la couche circulaire interne formant le sphincter pylorique.

Schéma 2: Coupe histologique de l'estomac (Frank H. Netter).



2.1.3.2.2 La réparation de la muqueuse gastrique

De nombreux travaux *in vivo* et *in vitro*, ont démontré que la muqueuse gastrique d'animaux adultes en bonne santé possédait une remarquable capacité à restaurer rapidement la continuité épithéliale, souvent dans un délai inférieur à 24 heures, après une agression mineure ou modérée. Cette réparation s'effectue par migration et prolifération cellulaire.

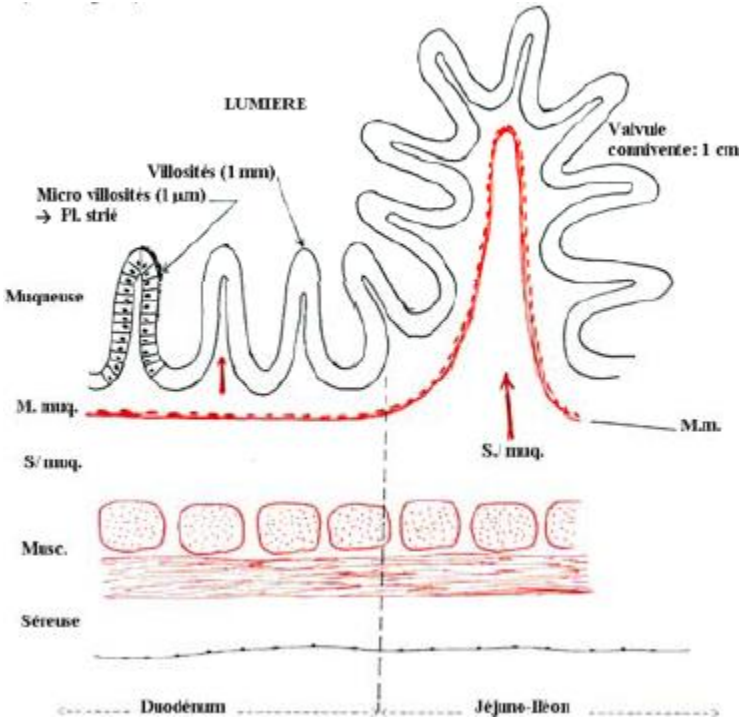
2.1.3.2.3 L'intestin grêle

Cette partie du tube digestif a un diamètre de 45 mm, pour une longueur de 6 mètres.

Ses différentes parties anatomiques sont le duodénum (0,25 mètres), le jéjunum (2,5 mètres) et l'iléon (3,5 mètres).

Schéma 3: Structure générale de l'intestin grêle. (1)

Photo 1: Coupe histologique de la paroi duodénale. (2) (*Atlas d'histologie de Weather*)



(1)

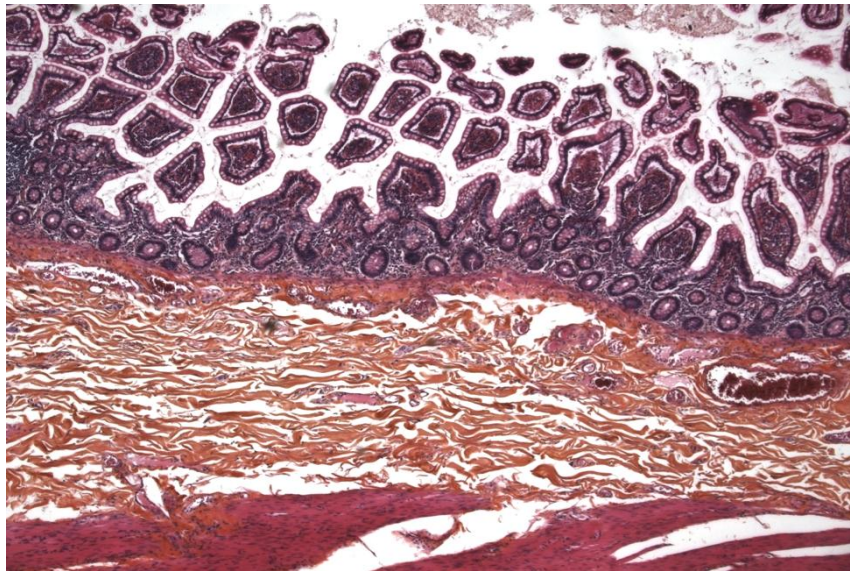


(2)

L'intestin grêle joue le rôle majeur de la fonction d'absorption. Ce sont des adaptations anatomiques (les anses intestinales et les valvules conniventes) et histologiques (les villosités intestinales et les microvillosités entérocytaires), à l'origine de cette fonction.

A cet étage du tube digestif, s'observent des caractéristiques histologiques spécifiques au niveau de deux tuniques constitutives du tube : la muqueuse et la sous muqueuse (au niveau du duodénum seulement).

Photo 2: Paroi de l'intestin grêle, HESx50. (Laboratoire d'Anatomopathologie du CHU de Limoges)



La muqueuse

Elle peut être décrite en deux étages :

A. L'étage des villosités

L'étage des villosités comporte les villosités intestinales, expansions de la muqueuse vers la lumière, avec un axe villositaire tapissé par l'épithélium de surface.

L'épithélium de revêtement intestinal est un épithélium prismatique ou cylindrique simple constitué de plusieurs types cellulaires.

Il est composé de quatre types cellulaires :

- les entérocytes
- les cellules caliciformes
- les cellules neuroendocrines
- les cellules « M », au niveau de l'iléon, appartenant au système immunologique.

Les entérocytes sont les cellules les plus nombreuses. Elles sont responsables de la fonction d'absorption intestinale. En microscopie optique, nous observons, au pôle apical de ces cellules prismatiques, un plateau strié qui correspond en microscopie électronique à des microvillosités rectilignes de même calibre (0,1 μm), de même longueur (1 à 2 μm), disposées parallèlement de façon très ordonnée. A la face externe de leur membrane plasmique, le feutrage du glycocalyx (*cell coat* ou revêtement cellulaire) est bien visible en microscopie électronique.

La microvillosité du plateau strié des entérocytes est formée par un axe enraciné dans un plateau terminal. L'axe est formé par des micro-filaments d'actine regroupés en faisceaux. D'autres molécules sont associées à ces faisceaux.

La villine se lie aux microfilaments et permet leur fasciculation.

De plus, la villine assure la nucléation du filament d'actine. Ces propriétés dépendent de la présence d'ions calcium.

La fimbrine peut se lier à l'actine et favorise la fasciculation des microfilaments en présence d'ions magnésium.

Le plateau terminal contient un réseau dense de molécules de spectrine qui assure la stabilité et la rigidité de la région.

Il renferme également deux autres protéines : la T-protéine (similaire à la titine) et la N-protéine (similaire à la nébuline).

Ce dispositif augmente considérablement la surface membranaire du pôle apical de la cellule, et, de ce fait, joue un rôle considérable dans les phénomènes d'absorption.

De très nombreuses enzymes hydrolytiques (peptidases, aminopeptidases, disaccharidases, phosphatases alcalines, etc.) sont présentes au niveau du plateau strié des entérocytes, soit dans la membrane plasmique même des

microvillosités (il s'agit alors d'enzymes synthétisées par la cellule), soit dans les mailles du glycocalyx en surface (c'est le cas des enzymes provenant du chyme et surtout du suc pancréatique, qui sont absorbées à la surface de l'entérocyte).

Ces diverses enzymes assurent les dernières étapes de l'hydrolyse des protéides et des glucides alimentaires et livrent ainsi aux « transporteurs » de la membrane plasmique, les acides aminés et le glucose. Ils pénètrent à l'intérieur des entérocytes, qui les déverseront dans les capillaires sanguins.

Les micelles contenant les acides gras libres et les monoglycérides diffusent passivement à travers la membrane plasmique des microvillosités de l'entérocyte.

Elle contient également des cellules caliciformes (des cellules à mucus telles que décrites aussi dans d'autres localisations comme l'appareil respiratoire), des cellules M (microfold cells), des cellules neuroendocrines décrites ci-après.

L'axe des villosités comporte :

- un tissu conjonctif lâche, avec des fibres réticulées
- le muscle de Brücke, l'expansion perpendiculaire de la musculaire muqueuse
- un vaisseau lymphatique en cul de sac: le chylifère central
- un réseau de capillaires sanguins en position sous épithéliale
- de nombreux lymphocytes libres

B. L'étage des glandes

Il comporte des glandes (ou cryptes) de Lieberkühn invaginées en doigt de gant.

Nous y observons cinq types cellulaires :

- les entérocytes
- les cellules caliciformes
- les cellules « intermédiaires »
- les cellules neuroendocrines
- les cellules de Paneth au fond des cryptes.

a) Les entérocytes ont été décrits précédemment.

b) Les cellules caliciformes possèdent des villosités.

c) Les cellules dites « intermédiaires » sont des cellules immatures encore capables de se diviser et situées vers le fond des cryptes.

Elles se différencient ensuite en un des deux types précédents.

d) Les cellules neuroendocrines intestinales sont rencontrées en plus grand nombre dans les cryptes. Elles sont responsables de plusieurs types de sécrétion hormonale.

La sécrétion de cholécystokinine (CCK) est stimulée par le contact des peptides et des acides gras du bol alimentaire. Elle active la sécrétion pancréatique et la contraction vésiculaire et elle potentialise l'action de la sécrétine.

La sécrétion du gastric inhibiting peptid (GIP) est stimulée par le glucose et les lipides intestinaux. Elle inhibe la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules bordantes, mais stimule la sécrétion d'insuline pancréatique. Elle est absente sur l'iléon. La sécrétine est produite au niveau du duodénum et est stimulée par le pH acide qui peut régner dans la lumière. En retour, elle freine la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules bordantes et active la sécrétion des bicarbonates pancréatiques.

e) Les cellules de Paneth sont situées au fond des cryptes. Ce sont des cellules sécrétrices exocrines à action antimicrobiennes. Elles déversent leurs produits de sécrétion dans la lumière des cryptes. Elles contribuent donc au rôle de défense de la barrière intestinale.

Au niveau de la partie terminale de l'iléon, dans le chorion et dans la sous-muqueuse, se trouvent 20 à 40 follicules lymphoïdes confluant sous forme de plaques ovoïdes sur une distance de quelques centimètres. A la surface, les villosités intestinales sont rares et parsemées.

Ces formations sont dénommées « plaques de Peyer » et appartiennent au système immunitaire.

La musculaire-muqueuse est sans particularité histologique locale.

La sous-muqueuse possède des soulèvements macroscopiques permanents (de l'ordre du centimètre) qui constituent les « valvules conniventes ».

La tunique conjonctive de la sous-muqueuse est banale sauf au niveau du duodénum où elle contient des glandes muqueuses tubuleuses composées appelées « glandes de Brünner ».

Par un canal excréteur, le mucus s'évacue au fond des cryptes de Lieberkühn après traversée de la musculaire-muqueuse.

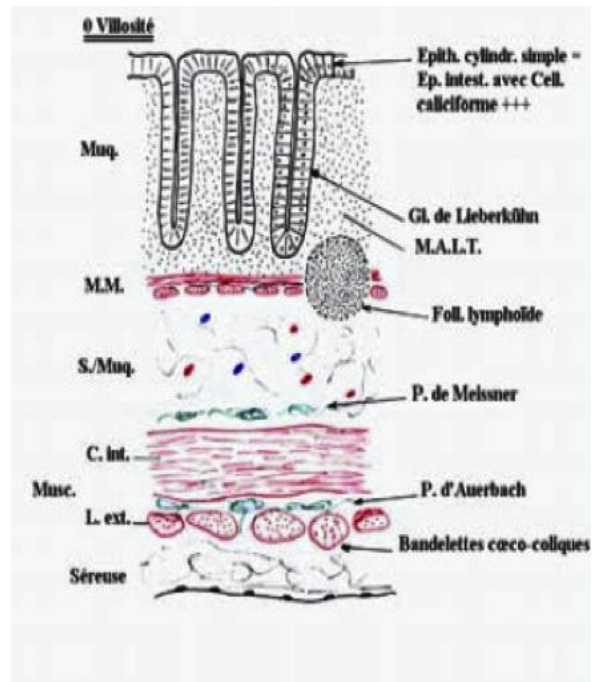
La musculuse est sans particularité.

La séreuse est la tunique conjonctive externe.

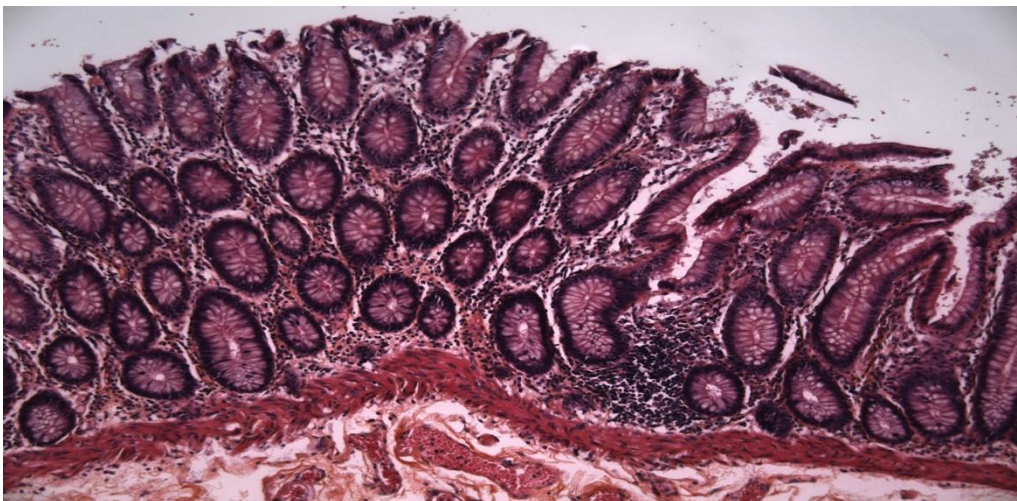
2.1.3.2.4 Le côlon et le rectum

Schéma 4: Paroi du côlon. (A)

Photo 3: Paroi d'un côlon sain. (B) (*Laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Limoges*)



(A)



(B)

De calibre plus large que l'intestin grêle, le gros intestin mesure environ 1,5 m de long et décrit un trajet « en cadre » constitué successivement par le côlon ascendant, le transverse et le descendant, suivi du sigmoïde prolongé par le rectum. L'appendice est appendu au cæcum.

Au niveau du côlon, le système de multiplication de surface disparaît : absence d'anse intestinale au détriment d'un cadre colique ; absence de valvule connivente, de villosité et peu d'entérocytes. D'autre part, les cellules de Paneth y sont absentes.

Les fonctions du côlon sont la déshydratation du bol alimentaire (absorption de l'eau et des électrolytes), la digestion terminale de la cellulose par la flore intestinale et l'évacuation des déchets alimentaires.

A cet étage du tube digestif, nous observerons des caractéristiques histologiques spécifiques notables au niveau de deux tuniques constitutives du tube : la muqueuse et la musculéuse.

La muqueuse

Elle comporte un épithélium de revêtement à majorité de cellules caliciformes qui s'invagine dans la muqueuse en cryptes de Lieberkühn. Le chorion est riche en tissu lymphoïde (lymphocytes diffus et follicules lymphoïdes débordant vers la musculaire muqueuse).

La musculaire-muqueuse et la sous-muqueuse

Elles sont sans spécificité histologique locale.

La musculéuse

Elle se présente en deux couches, avec toutefois des discontinuités de la couche longitudinale externe formant des bandelettes antérieures et postérieures (tænia coli) reliées par de fins faisceaux musculaires longitudinaux.

Au cours de l'examen coloscopique, nous pouvons observer dans la cavité sous forme de plis, des contractions, témoins de l'activité physiologique de la musculéuse circulaire.

La tunique externe

C'est une séreuse volontiers infiltrée de tissu adipeux. Elle présente toutefois par endroits des adhérences qui réalisent des zones adventitielles.

2.1.3.2.5 Le canal anal

Partie terminale du tube digestif, le canal anal fait suite au rectum. Sa longueur est courte : 3 à 4 cm, et il assure par ses sphincters la continence des matières fécales. A la partie moyenne du canal, le bord libre des 6 à 8 valvules (semi-lunaires et transversales) de Morgagni forment une ligne appelée « ligne pectinée ».

A partir de la ligne pectinée, nous pouvons distinguer deux zones successives :

- la partie rectale supérieure
- la partie terminale externe.

- La zone rectale

- Au-dessus de la ligne pectinée se fait la transition entre la muqueuse rectale et la muqueuse anale : les glandes de Lieberkühn se raréfient, les cellules épithéliales deviennent cubiques puis font place à un épithélium malpighien (non kératinisé).
- La musculaire-muqueuse (suite de la musculaire-muqueuse rectale) se termine progressivement sur la ligne pectinée. Ses faisceaux résiduels forment des soulèvements ou replis verticaux nommés « colonnes rectales de Morgagni ».

- La zone externe

Située sous la zone pectinée, elle même est divisée en deux parties :

- la zone ano-cutanée dite « lisse », constituée d'un épithélium malpighien mince.
- la zone cutanée ou « marge anale », pigmentée, kératinisée, avec des annexes pilo-sébacées.

La musculature sphinctérienne comprend deux groupes de sphincters :

- Le sphincter interne, lisse, en renforcement des faisceaux musculaires lisses du prolongement de la tunique musculuse rectale.
- Le sphincter externe, plus important, strié, « volontaire », formé de trois faisceaux (de haut en bas)
Le faisceau profond, annulaire et épais s'intrique avec le muscle releveur de l'anوس.
Le faisceau longitudinal descend entre le sphincter interne lisse et le faisceau profond du sphincter externe jusque vers la marge anale en dehors du faisceau sous-cutané.

Le faisceau sous-cutané entoure l'orifice anal au dessous du sphincter lisse.

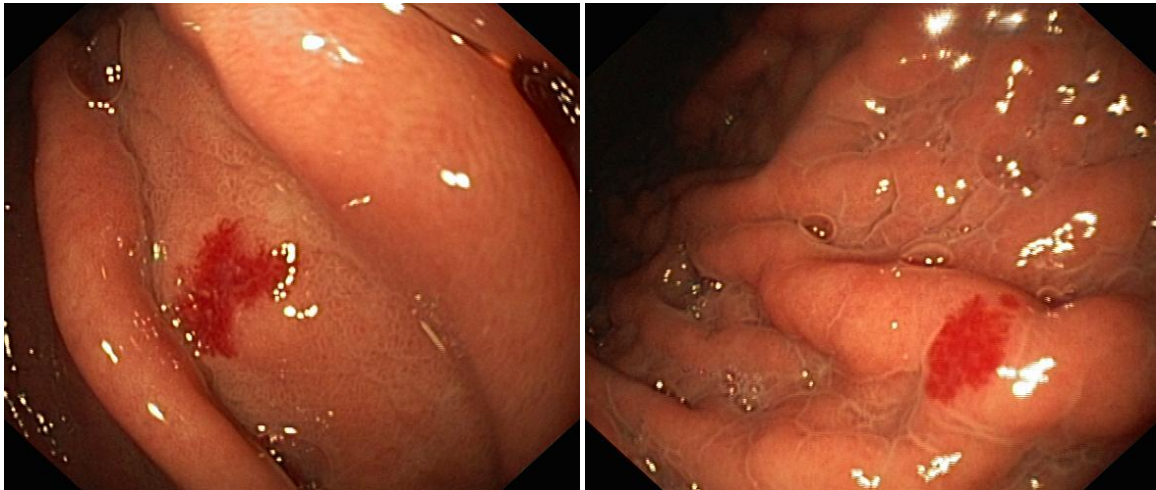
La vascularisation y est particulière : les artères hémorroïdales s'anastomosent dans le canal et les veines forment de volumineux plexus en couronne circulaire interne au dessus de la ligne pectinée entre l'épithélium et la musculaire-muqueuse fractionnée. Ces plexus peuvent être à l'origine de la pathologie hémorroïdaire.

3. LES ANGIODYSPLASIES

3.1 Définition

Le terme d'angiodysplasies digestives a émergé dans les années 1970 pour décrire des lésions vasculaires uniques ou multiples du tube digestif.

Photo 4: Angiodysplasie gastrique en FOGD. (Service d'Hépto-gastro-entérologie du CHU de Limoges)



Elles sont définies comme une altération acquise des structures vasculaires de la paroi digestive. Leur diagnostic s'est accru depuis le développement de l'endoscopie, et notamment de la vidéocapsule.

Les mécanismes physiopathologiques restent encore inconnus. Leur intérêt clinique réside dans le risque hémorragique qu'elles représentent notamment dans les hémorragies digestives basses, et dans leur fréquence dans les saignements digestifs occultes (30 à 40% des cas).

Schéma 5: Etiologies des hémorragies digestives basses.

Auteurs	Diverticules %	Angiodysplasies %	Tumeur %	Colites %	Lésions ano-rectales%	Autres %	Inconnues %
Jensen (1)	20	37	14	11	5	5	8
Longstret (2)	41	3	9	16	5	14	12
Richter (3)	48	12	11	6	3	6	14

Elles sont responsables de 3 à 12% des hémorragies digestives basses. Cette anomalie est retrouvée chez 25% des personnes âgées. Chez les patients bénéficiant d'une coloscopie pour bilan d'anémie chronique, les angiodysplasies sont découvertes dans 2,6 à 6,2% des patients (4).

Dans 25% des cas, le diagnostic d'angiodysplasies est posé devant un saignement aigu, et dans 85% devant une anémie chronique (5).

La prévalence des angiodysplasies dans la population générale asymptomatique a été évaluée à environ 1% dans une série endoscopique réalisée chez des sujets d'un âge moyen de 62 ans. La prévalence augmente avec l'âge : de 6% à 25% à 70 ans selon des données angiographiques (6).

3.1.1 Données anatomopathologiques

- Hypothèses structurales

L'identification des lésions se fait au mieux sur des pièces opératoires ou autopsiques. Les biopsies à la pince ne sont pas recommandées en raison du risque hémorragique et de la faible rentabilité. Cette identification est difficile

si la pièce n'a pas été préparée. L'ectasie des veines sous muqueuses n'apparaît que dans 25% des cas.

La technique proposée par Aldabagh sur la paroi colique consiste, avant la résection chirurgicale, à canuler l'artère et la veine colique supérieures droites, à hépariner ; puis, la pièce enlevée, à injecter dans l'artère et la veine un composé siliconé. Le côlon est ensuite xérogaphié et rempli d'une solution formolée, laissée en place plusieurs heures. La pièce est ouverte, photographiée, déshydratée à l'éthylalcool et éclaircie au méthylsalicylate. Le fragment colique est devenu transparent avec des vaisseaux bien visibles par transillumination, ce qui permet de localiser les anomalies sur lesquelles porteront les prélèvements histologiques.

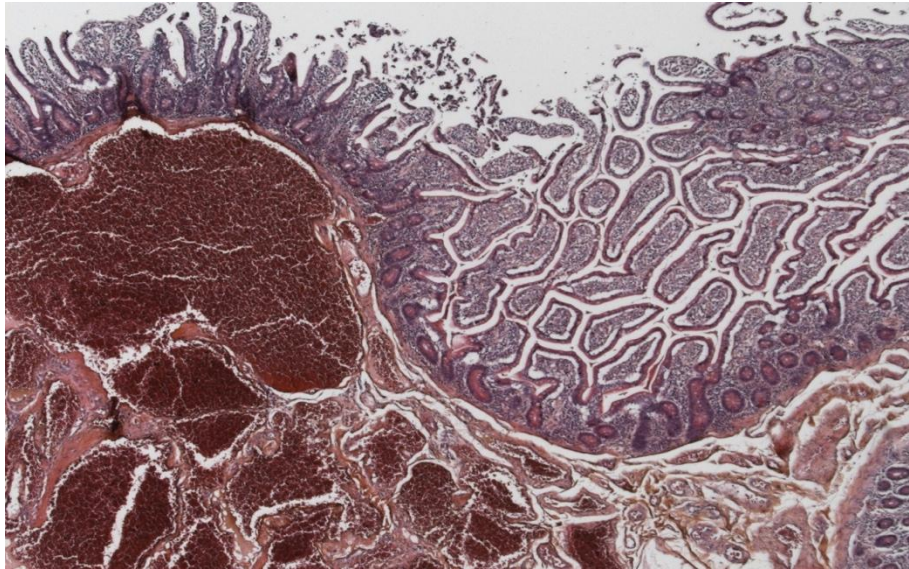
L'aspect microscopique des angiodysplasies correspond à des vaisseaux dilatés sinueux, aux parois fines, le plus souvent bordés d'un endothélium, plus rarement par une couche musculaire lisse. Il s'agit d'une ectasie veineuse, veinulaire et capillaire. L'anomalie la plus fréquente et la plus précoce est la dilatation parfois considérable des veines sous muqueuses.

Progressivement, les lésions deviennent plus diffuses et la dilatation vasculaire gagne la muqueuse, qui dans les cas les plus sévères, donne un aspect en « récif de corail », secondairement à l'enchevêtrement des vaisseaux dilatés et tortueux. Très rarement, des artères dilatées et des veines à parois épaisses sont observées, notamment dans le cadre d'une fistule artério-veineuse. A ce stade, l'aspect anatomique perd de sa spécificité.

A noter, que la musculuse et la séreuse sont toutes deux épargnées par les angiodysplasies (7).

Cependant dans certains cas, les lésions peuvent s'étendre à la musculuse et à la séreuse.

Photo 5: Angiodysplasie de l'intestin grêle, HESx50. (Laboratoire d'Anatomopathologie du CHU de Limoges). Paroi de l'intestin grêle : Ectasie vasculaire de la sous muqueuse, avec de nombreux vaisseaux congestifs et dilatés.



La pathogénie est mal connue, comme en témoigne la multiplicité des explications physiopathologiques.

Pour Rogers (8), la cause serait une hypo-oxygénation locale chronique due à une affection cardiaque ou respiratoire, aboutissant à une prolifération capillaire, à une dilatation vasculaire et à la succession de microphénomènes ischémiques.

Pour Baum (9), les angiodysplasies seraient la conséquence d'une augmentation de la pression endoluminale, aboutissant à une baisse de la perfusion muqueuse et un shunt artério-veineux sous-muqueux. Une ischémie colique chronique se crée à l'origine de la fragilité de la muqueuse et de son saignement.

Les travaux de Boley (7, 10) sont les plus satisfaisants car les plus corrélés à l'anatomopathologie. Les angiodysplasies seraient des lésions acquises, la conséquence d'un processus dégénératif lié à l'âge. Ceci est justifié par l'âge moyen de découverte des angiodysplasies de 60 ans. L'obstruction répétée et intermittente des veines sous-muqueuses, quand elles traversent les couches

muscleuses, seraient à l'origine de ces lésions. Suite aux contractions musculaires itératives et à la distension colique, l'obstruction veineuse provoque une dilatation et une ectasie des veines de la sous-muqueuse, puis des veinules et enfin des capillaires de la muqueuse. A un stade plus tardif, la dilatation capillaire entraîne une perte de la compétence du sphincter pré-capillaire et la formation d'une fistule artério-veineuse expliquant le remplissage précoce à l'artériographie.

Boley applique alors la loi de Laplace :

$$T = \pi \times D \times P$$

T = tension pariétale

D = diamètre

P = pression intraluminale

La tension pariétale, pour une pression luminale constante, est d'autant plus forte que le diamètre de la lumière est plus important. Or le caecum et le côlon droit sont les segments coliques les plus larges. Cette tension pariétale élevée provoquerait une obstruction veineuse répétée et le développement d'angiodyplasies, fréquentes dans cette partie du tube digestif (50 à 100% des cas).

De plus, à signaler, que la présence d'embolies de cristaux de cholestérols, retrouvés dans 20% des artères alimentant les zones dysplasiques, n'a aucune responsabilité dans la pathogénie des angiodyplasies digestives. Il s'agit d'un phénomène secondaire, les cristaux de cholestérols ayant tendance à s'emboliser dans les zones de faible résistance vasculaire comme les angiodyplasies.

L'élévation importante de la pression hydrostatique à travers la paroi ectasique (insuffisance cardiaque et rénale, hypertension artérielle), les troubles de l'hémostase, ainsi que les traumatismes induits par les matières fécales, semblent favoriser le saignement.

La formation des angiodyplasies serait secondaire à **un phénomène dégénératif lié à l'âge.**

Photo 6: Angiodysplasie de l'intestin grêle, HESx50. (*Laboratoire d'Anatomopathologie du CHU de Limoges*). Paroi de l'intestin grêle : Vaisseaux sous muqueux nombreux, anormaux et dilatés, avec franchissement de la sous-muqueuse.

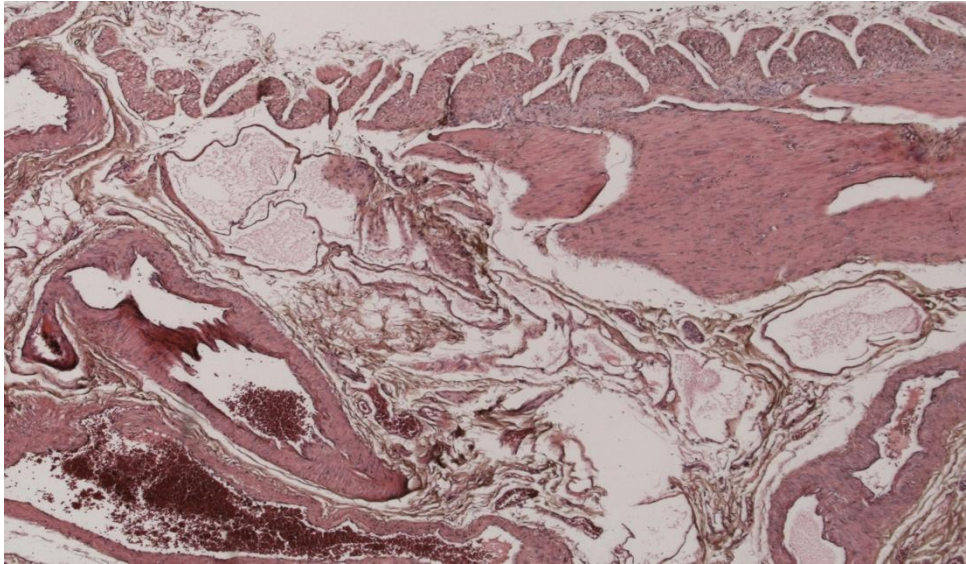


Photo 7: Angiodysplasie de l'intestin grêle, HES x100. (*Laboratoire d'Anatomopathologie du CHU de Limoges*). Paroi de l'intestin grêle : Dilatation vasculaire, vaisseaux anormaux, nombreux, parfois jointifs, avec protusion des vaisseaux dans la muqueuse, revêtement muqueux abrasé.

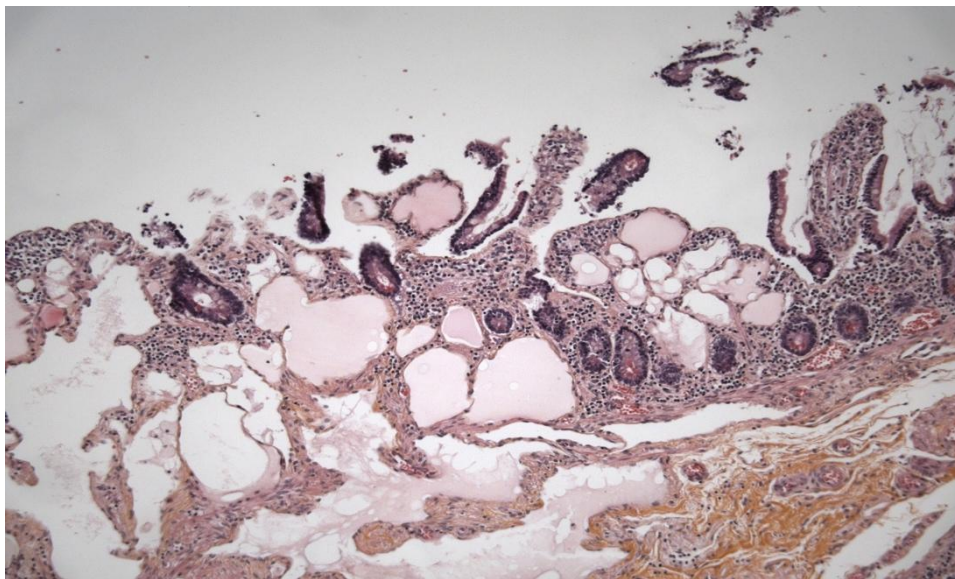
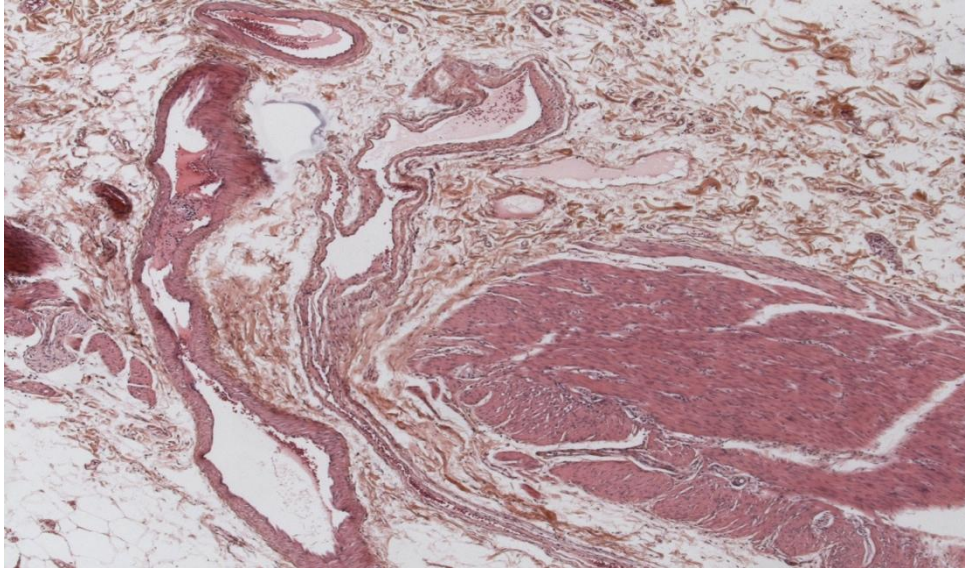


Photo 8: Angiodysplasie colique, HESx50. (Laboratoire d'Anatomopathologie du CHU de Limoges). Paroi colique : Ectasie vasculaire de la sous-muqueuse avec extension à la musculuse.



D'autres mécanismes physiopathologiques semblent être impliqués dans la formation des angiodysplasies digestives, comme en témoigne la présence des lésions chez des patients jeunes et leur fréquence sur l'ensemble du tube digestif.

Les hypothèses de la pathogénie des angiodysplasies citées ci-dessus ont été envisagées dans la cadre de lésions coliques.

Pour étudier **le rôle de l'angiogénèse** dans la physiopathologie des angiodysplasies coliques, Junquera et al (11), ont étudié l'expression du Basic fibroblast growth factor (bFGF) et du Vascular endothelial growth factor (VEGF), et des récepteurs cellulaires nommés flt-1 et KDR.

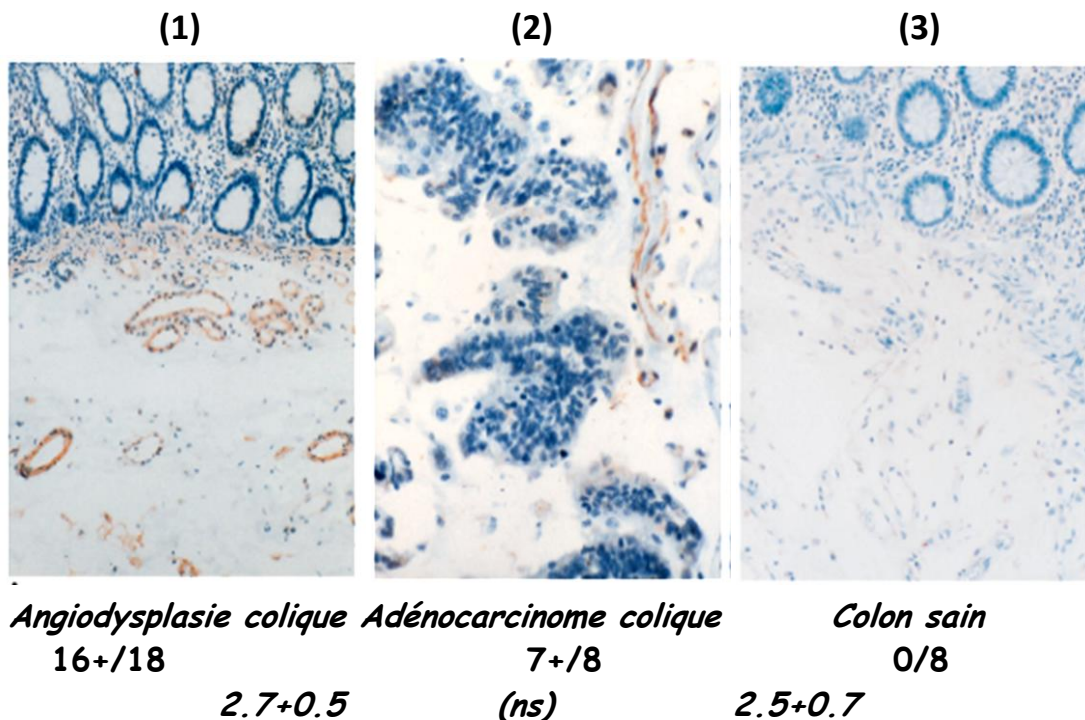
Les fragments coliques de 18 patients opérés pour des angiodysplasies coliques, et de 8 patients opérés pour un adénocarcinome colique ont été étudiés en immunohistochimie. Les résultats ont été comparés à ceux d'un côlon sain.

Schéma 6: Etude en immunohistochimie du VEGF, bFGF, et flt-1 (11).

	VEGF (%)	bFGF (%)	flt-1 (%)
Angiodysplasies	89	39	44
Cancer colique	88	indélectable	12,5
Côlon sain	indélectable	indélectable	Indélectable

Photo 9: Coupes histologiques de la paroi colique et fixation en immunohistochimie du VEGF, bFGF, et flt-1 (11).

Coupe histologique d'angiodysplasies coliques (1). Coupe histologique d'un adénocarcinome colique (2). Coupe histologique de la paroi colique d'un côlon sain (3).



Dans les angiodysplasies coliques, l'augmentation des facteurs de l'angiogenèse semble jouer un rôle.

Cette hypothèse fut également évoquée dans les travaux de Ferrara et al, et Cirulli et al (12-13).

Enfin, Roskell et al, ont démontré **un déficit relatif en collagène de type IV** dans le réseau vasculaire qui forme l'angiodysplasie (14).

Nous évoquerons plus tard le lien entre **la maladie de Willebrand de type II et les angiodysplasies digestives**. Sato et al, en 2004, ont découvert chez les patients souffrant de la maladie de Willebrand compliquée d'angiodysplasies, une mutation sur l'exon 28 du gène de cette maladie (15). Nous évoquerons ultérieurement cette hypothèse dans le cadre du syndrome de Heyde.

3.1.2 Localisation

Les angiodysplasies sont localisées principalement au niveau du côlon droit et du caecum.

Beaucoup plus rares que les angiodysplasies coliques, elles sont présentes également dans le tractus digestif supérieur.

Les angiodysplasies sont dans 80% des cas localisés dans le côlon droit et le caecum ; dans 15% des cas dans l'intestin grêle. La plus grande fréquence des angiodysplasies digestives jéjuno-iléales découverte à ce jour, s'explique par l'émergence des techniques d'exploration du grêle récentes comme l'entéroscopie double ballon et la vidéocapsule.

Les angiodysplasies sont également fréquentes dans l'estomac et l'oesophage. Leur physiopathogénie dans le tractus digestif supérieur a été peu étudiée à ce jour.

Les angiodysplasies sont des lésions de 5 mm de diamètre en moyenne. Elles sont de site unique ou multiple (7). Aucun critère ne permet à ce jour de prédire leur nombre et leur taille.

Schéma 7: Localisation des angiodysplasies digestives en fonction de la présentation clinique (16).

Localisations	Saignement occulte (N=21)	Saignement extériorisé (N=39)
Estomac	3	7
Duodénum proximal	2	2
Duodénum distal/ Jéjunum	1	3
Caecum /Côlon ascendant	11	15
Côlon transverse	0	3
Côlon descendant	2	0
Rectum et Sigmoides	1	2
Multiple*	1	7

***2 ou plusieurs localisations**

Les angiodysplasies du côlon sont associées à d'autres lésions du tube digestif dans environ 20% des cas. Des lésions synchrones de l'intestin grêle sont présentes chez 15% des patients suivis pour saignement occulte avec des angiodysplasies du côlon diagnostiquées sur une coloscopie antérieure. Cette prévalence de lésions synchrones dans l'intestin grêle est vraisemblablement sous estimée, les techniques d'exploration étant limitées dans les études antérieures (16).

Aucune lésion cutanée, aucune autre lésion viscérale associée n'a été décrite.

Citons cependant la maladie de Rendu-Osler dont les lésions vasculaires sont multiviscérales. Il s'agit d'une maladie multigénique. Les mutations des différents gènes impliqués entraînent une suppression du rôle du TGF-béta sur l'angiogénèse. Chez 10% des patients, aucune mutation n'est retrouvée. C'est une maladie rare, sous évaluée. L'expression clinique est variable et progressive. Il s'agit d'une maladie évolutive. Le diagnostic est avant tout clinique, fondé sur une association de critères : les critères de Curaçao.

La maladie est certaine si 3 critères coexistent, suspectée ou possible si 2 critères sont retrouvés, et peu probable devant un seul critère.

Les critères de Curaçao sont :

- Epistaxis spontanés et répétés
- Télangiectasies cutanéomuqueuses
- Caractère familial (diagnostic retenu selon les mêmes critères)
- Existence de malformations artério-veineuses

3.1.3 Histoire naturelle et facteurs de risque de récurrence

L'histoire naturelle des angiodysplasies est mal connue en raison de l'absence d'étude prospective à long terme. Citons deux travaux rétrospectifs tentant de préciser cette évolution.

Hutcheon a évalué le taux de récurrence hémorragique (à partir des besoins transfusionnels mensuels), avant et après traitements chez 15 patients souffrant d'angiodysplasies du côlon et de l'intestin grêle. Cinq patients ont été transfusés, cinq patients ont été traités par coagulation par plasma argon et cinq ont été opérés.

La diminution des besoins transfusionnels a été plus importante dans le premier groupe. Bien que non contrôlé, ce travail suggère que le taux de récurrence hémorragique, pour certains patients, peut devenir nul avec le temps (17).

Richter, a évalué l'évolution clinique de 101 patients porteurs d'angiodysplasies digestives. Aucun des quinze sujets asymptomatiques (sans hémorragie digestive antérieure) suivis pendant 23 mois n'a saigné (18).

Foutch a lui démontré que le risque de récurrence hémorragique est élevé chez les patients porteurs d'angiodysplasies digestives symptomatiques (19).

Le risque de récurrence des angiodysplasies semblent être corrélé au mode de découverte des lésions en distinguant les patients symptomatiques et asymptomatiques.

Le risque de récurrence hémorragique est alors plus important chez les patients symptomatiques. Dans une étude récente, il est de 16,6 % chez des patients suivis pour des angiodysplasies grêliques tous symptomatiques. Il s'agit principalement de patients porteurs d'angiodysplasies de petites tailles (< 10mm), nombreuses (>10), difficilement accessibles à un traitement endoscopique.

Les angiodysplasies de taille >10 mm ont un impact clinique majeur, mais semble être mieux contrôlées par un traitement endoscopique (20).

Dans une étude prospective de 100 patients, hormis le nombre d'angiodysplasies coliques (>3), aucun autre des facteurs étudiés semble être prédictif d'une récurrence (l'âge, le genre, le taux initial d'hémoglobine, la présentation clinique initiale, la localisation, la taille) (16).

Globalement le taux de récurrence, tous patients confondus, approche les 50% (21).

3.1.4 Présentation clinique

3.1.4.1 Hémorragie digestive

Il s'agit de la cause la plus fréquente d'hémorragie digestive retrouvée après 40 ans diagnostiquée au cours de VCE du grêle. Elle est présente dans 36 à 40% des cas.

Elle se manifeste sous forme d'hématémèse, de méléna, ou de rectorragies.

Elles représentent 1 à 4% des hémorragies hautes extériorisées. La prévalence endoscopique des angiodysplasies digestives est de 1 à 2%, elle augmente avec l'âge. Elles sont souvent de découverte fortuite au décours d'un bilan endoscopique, et non hémorragique au moment du diagnostic chez les patients antérieurement symptomatiques (22).

Vingt pourcents des hémorragies digestives sont des hémorragies basses. Par définition, il s'agit d'un saignement au-delà de l'angle de Treitz. Les angiodysplasies digestives sont responsables de 3 à 12% des hémorragies digestives basses.

Quinze pourcents des angiodysplasies digestives du côlon ou de l'intestin grêle sont révélées par une hémorragie digestive aiguë extériorisée (21, 23-24).

Cinq pourcents des hémorragies digestives graves sont d'origine grêlique. Pour 50% d'entre elles, les angiodysplasies en sont responsables.

Les diverticules et les angiodysplasies sont les deux causes les plus fréquentes d'hémorragies digestives basses majeures, expliquant jusqu'à 60 à 70 % des cas.

Au total, le diagnostic d'angiodysplasies est posé dans 15 % des cas devant un saignement digestif aigu (1, 21).

3.1.4.2 Anémie chronique

Le diagnostic d'angiodysplasies coliques est posé dans 85% des cas chez un malade ayant une anémie chronique.

Selon l'OMS, l'anémie se définit par un taux d'hémoglobine :

- inférieur à 13g/dl chez l'homme.
- inférieur à 12 g/dl chez la femme.
- inférieur à 11g/dl chez la femme enceinte.
- inférieur à 14 g/dl chez le nouveau né.

Il s'agit principalement d'une anémie microcytaire (VGM inférieur à 80 μm^3), ferriprive. Elles sont également à tendance arégénérative (réticulocytes < 120 G/l), secondairement à la carence martiale.

Le bilan martial sera donc réalisé : dosage de la ferritine (reflets de la réserve en fer dans l'organisme), éventuellement du fer sérique, de la transferrine et du coefficient de saturation de la transferrine.

Les marqueurs de l'inflammation seront à rechercher pour écarter une anémie inflammatoire.

La mise en évidence d'une anémie ferriprive doit faire rechercher un saignement occulte.

Chez la femme, les causes gynécologiques seront à écarter dans un premier temps avant d'évoquer une spoliation sanguine d'origine digestive. En effet, l'anémie ferriprive est pour 90% des patientes non ménopausées d'origine gynécologique.

Le terme d'anémie obscure renvoie au terme d'anémie par carence en fer secondaire à un saignement digestif non encore caractérisé. Il s'agit donc d'une hémorragie digestive obscure non extériorisée.

C'est donc le mode de révélation le plus fréquent des angiodysplasies digestives.

Cette anémie obscure impose un bilan endoscopique complet :

- FOGD avec biopsies duodénales et antrales
- Coloscopie
- Vidéocapsule endoscopique, devant la négativité des deux examens précédents.

Il est important de rappeler l'intérêt de la recherche systématique d'*Helicobacter pylori* dans le bilan d'une anémie chronique obscure. L'*Helicobacter pylori* est à l'origine d'une gastrite atrophique, elle-même responsable d'une hypochlorhydrie, provoquant une malabsorption du fer (Conférence de Maastricht III) (25).

Il faut distinguer parmi les hémorragies digestives obscures : (26-27)

-les hémorragies obscures occultes (« occult OGIB ») : épisodes persistants ou récurrents d'anémie ferriprive, +/- associés à une recherche positive de sang dans les selles, sans aucune extériorisation hémorragique visible, avec FOGD et coloscopie normales. Le terme d'anémie occulte est employé.

-les hémorragies obscures extériorisées (« overt OGIB ») : épisodes récurrents et/ou persistants de saignements digestifs visibles (sous forme de méléna, rectorragies ou d'hématémèse) avec FOGD et coloscopie normales.

3.1.4.3 Autres

Les angiodysplasies digestives ne sont pas toujours symptomatiques. Elles sont alors de découverte fortuite. Sur de larges séries relativement anciennes, des angiodysplasies étaient découvertes chez 0,2 à 2,9% des coloscopies dont l'indication était différente d'un saignement occulte ou extériorisé. Sur un suivi de 3 ans, aucune lésion n'est devenue symptomatique (6).

3.2 Facteurs de risques d'angiodysplasies digestives

3.2.1 Le rétrécissement aortique

En 1958, EC Heyde a publié 10 cas de saignements digestifs associés à un rétrécissement aortique calcifié. L'association entre le rétrécissement aortique calcifié et l'anémie par carence martiale secondaire au saignement par les angiodysplasies digestives désigne le syndrome de Heyde.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont émergé.

Warkentin et al, ont mis en évidence, les premiers, un lien entre la maladie de Willebrand de type 2A et les saignements digestifs chez les patients souffrant d'un rétrécissement aortique (28).

Cette hypothèse a également été reprise par Anderson et al, en 2002 (29).

Vincentelli et al, en 2003, confirmèrent à nouveau cette hypothèse. Cinquante patients ont été inclus dans cette étude prospective. Quarante deux patients présentaient un rétrécissement aortique serré (surface valvulaire de 0,5 cm², gradient de pression transvalvulaire supérieur à 50mmHg). Huit patients avaient un rétrécissement aortique modéré. Vingt et un pourcent des patients souffrant d'un rétrécissement aortique serré ont présenté une hémorragie digestive dans les 6 mois précédant la chirurgie.

La prise en charge chirurgicale concernait les patients présentant un rétrécissement aortique sévère : onze patients ont bénéficié d'une prothèse valvulaire mécanique (âge < ou égal à 65 ans), trente et un d'une prothèse valvulaire biologique (âge > à 65ans).

Dans les 6 mois suivant la chirurgie, 38 des patients n'ont pas présenté de récurrence hémorragique.

Le facteur de Willebrand (vWf) n'est actif que sous forme de multimères de haut poids moléculaire. Deux fonctions physiologiques sont observées : l'adhésion plaquettaire et la protection du facteur VIII.

Des hémorragies au niveau gastro-intestinal sont fréquemment observées chez les patients souffrant de complications cardio-vasculaires telles que le rétrécissement aortique. Ces hémorragies peuvent être fatales si elles ne sont pas traitées. Cette tendance hémorragique est provoquée par la dégradation excessive du facteur de Willebrand (vWf), une protéine plasmatique qui joue un rôle clé en hémostase. Nous parlons alors de syndrome de Willebrand acquis. Cette pathologie s'apparente à l'affection congénitale connue sous le nom de maladie de Willebrand de type 2A. Dans les deux cas, le vWf est protéolysé de manière exacerbée par sa protéase ADAMTS13.

Dans la maladie de Willebrand de type 2A, il existe un déficit complet en multimères de haut poids moléculaire. Or, ce déficit est retrouvé chez les patients présentant un syndrome de Heyde (30-32).

Schéma 8: Relation entre le déficit des multimères de haut poids moléculaire de Willebrand (vWf) et la sévérité du rétrécissement aortique exprimée en gradient de pression transvalvulaire (33).

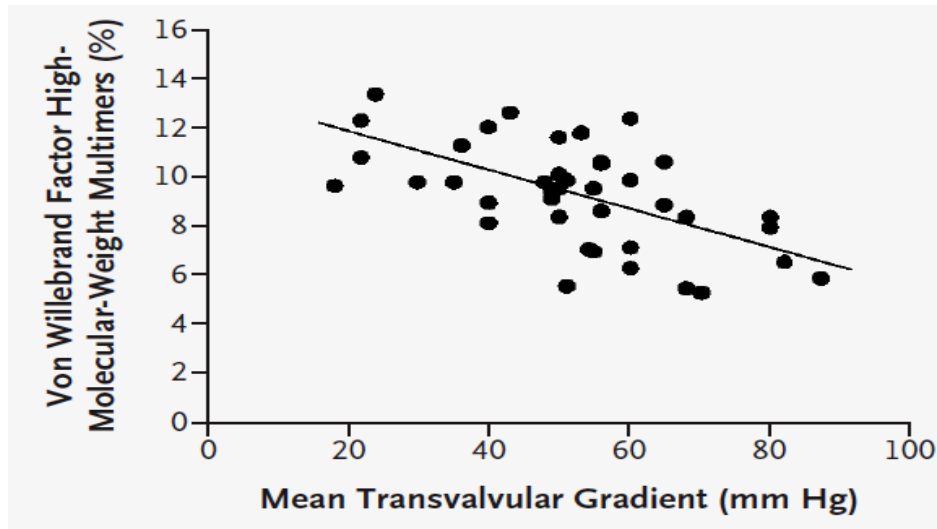
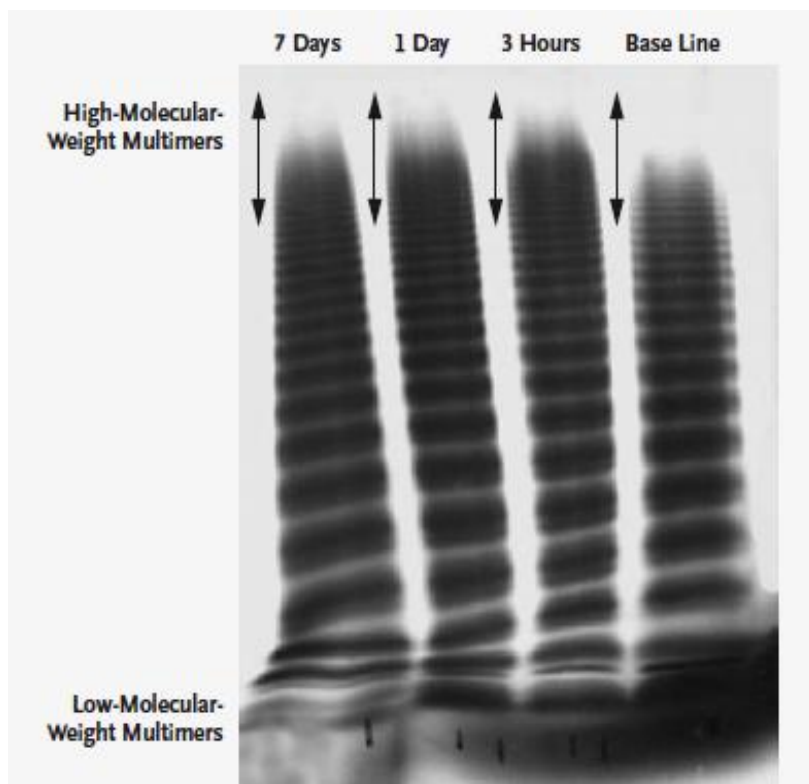


Schéma 9: Analyse en Western Blot des multimères de haut poids moléculaire de vWf avant la chirurgie, à 3 heures, 1 jour et 7 jours (33).



Une étude a évalué la fréquence élevée du syndrome de Willebrand acquis chez les patients souffrant de rétrécissement aortique sévère. Il s'agit d'un déficit acquis, semblant se corriger spontanément après la prise en charge chirurgicale et le remplacement valvulaire (33).

Warkentin et al, en 2002 (34), ont décrit deux cas de syndrome de Heyde traités par remplacement valvulaire. Sur un suivi de 10 ans, aucune récurrence hémorragique n'a été constatée. Le syndrome de Willebrand acquis s'est spontanément corrigé après la chirurgie.

Les travaux de Morishima et al, en 2007 (35), ont conduit à la même conclusion.

Le remplacement valvulaire reste le traitement de choix dans le syndrome de Heyde (36). Il est préférable d'opter pour une valve biologique, afin de réduire le risque hémorragique induit par le traitement par anticoagulants au long cours chez les patients porteurs d'une valve mécanique aortique. Quarante pourcents des patients opérés avec un remplacement valvulaire ne récidiveront pas, versus dix pourcents des patients ayant subi une résection colique pour hémorragie digestive sur angiodysplasies.

Il est important de mettre en évidence également la fréquence des saignements digestifs secondaires aux angiodysplasies dans les cardiomyopathies hypertrophique obstructive (37)(38).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de thérapie permettant d'interférer directement avec la dégradation du vWf par ADAMTS13. Au vu du grand nombre de patients qui souffrent de saignements induit par l'action d'ADAMTS13, il y a clairement un besoin médical non satisfait qui permettrait de remédier à cette complication clinique.

D'autres hypothèses physiopathologiques ont été évoquées : (36, 39)

- La dégénérescence liée à l'âge joue un rôle dans la formation des angiodysplasies digestives. Cette hypothèse reste également la principale étiologie des rétrécissements aortiques calcifiés.

- Les anomalies valvulaires aortiques notamment induisent une hypoxie chronique et un mécanisme de vasodilatation réflexe, pouvant expliquer la formation des angiodysplasies.
- Des facteurs génétiques ont également été évoqués dans la fabrication du tissu conjonctif.

3.2.2 Insuffisance rénale chronique

Cette association est surtout décrite pour le tractus digestif supérieur.

Les causes d'hémorragie digestive haute chez l'insuffisant rénal sont multiples.

Chez le patient traité par hémodialyse périodique, il s'agit de gastrite érosive, de duodénite aggravée par la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien, d'ulcère peptique, de syndrome de Mallory Weiss, d'angiodysplasies gastroduodénales.

Les angiodysplasies sont la cause de saignement la plus fréquente chez les patients insuffisants rénaux et hémodialysés. Elles sont principalement décrites dans l'estomac, dans le duodénum et l'intestin grêle. Dans différentes études rétrospectives, leur taux est de 19 à 32% chez les patients insuffisants rénaux.

La récurrence hémorragique est fréquente, chez 25 à 47% des patients.

Dans une série de 59 patients insuffisants rénaux chroniques, Zuckerman (40) a démontré que les angiodysplasies digestives étaient la principale étiologie de saignement digestive récurrent (53% des patients).

Le risque de récurrence hémorragique est augmenté par la présence de coagulopathies chez les patients insuffisants rénaux sévères, dialysés, transplantés. Ce risque augmente également par la présence de comorbidités : insuffisance cardiaque congestive, diabète, coronaropathie, hypertension artérielle.

Le saignement s'arrête spontanément dans 90% des cas. Mais la récurrence peut être observée dans 25 à 47% des cas (41).

Le diagnostic d'angiodysplasies digestives est à évoquer devant toute anémie résistante à l'érythropoïétine chez un insuffisant rénal, ou devant une anémie

ferriprive nécessitant une supplémentation ferrique en intraveineuse ou per os (42).

Olivieras et al (43), en 1998, ont alors émis l'hypothèse du rôle de la parathormone dans la physiopathologie des angiodysplasies digestives chez l'insuffisant rénal. Une anomalie du métabolisme phosphocalcique induirait la formation d'angiodysplasies digestives.

Le taux de parathormone était plus élevé chez les patients ayant développés des angiodysplasies digestives. L'hyperparathyroïdie induirait une hypercalcémie à l'origine de lésions vasculaires par le mécanisme de calcification.

3.2.3 Maladie de Willebrand

Depuis 1976, de nombreuses études ont suggéré un lien entre la maladie de Willebrand et les angiodysplasies digestives (44).

Les angiodysplasies sont présentes à la fois dans la forme familiale et acquise de la maladie de Willebrand (45).

Nous avons montré (selon les données bibliographiques) précédemment, le lien existant entre la forme acquise de maladie de Willebrand et le syndrome de Heyde.

Une étude récente a démontré l'implication des régulateurs de l'angiogénèse dans la physiopathologie des malformations vasculaires (46).

Starke et al (47), en 2011, ont identifié une nouvelle fonction du facteur de Willebrand dans la régulation de l'angiogénèse.

In vitro, l'inhibition du facteur de Willebrand par une courte séquence d'ARN interférent dans les cellules endothéliales entraîne l'augmentation de l'angiogénèse, de la prolifération et de la migration cellulaire dépendant des récepteurs de type 2 du VEGF.

Il définit alors une nouvelle fonction du facteur de Willebrand dans les cellules endothéliales, confirmant les multiples rôles vasculaires jouant le facteur de Willebrand : hémostasie et angiogénèse.

Un lien entre déficit en facteur de Willebrand et angiodysplasies peut être alors suggéré.

Cependant dans une étude récente, aucune différence significative n'a été démontrée dans le bilan d'hémostase entre un groupe de patients souffrant de saignements digestifs secondaires à des angiodysplasies et un groupe contrôle. Mais il s'agit d'une étude comportant seulement 23 patients. Deux patients présentaient un déficit de Willebrand associé à un syndrome de Heyde (48).

4. MODE DE DIAGNOSTIC DES ANGIODYSPLASIES DIGESTIVES

4.1 Mode de diagnostic

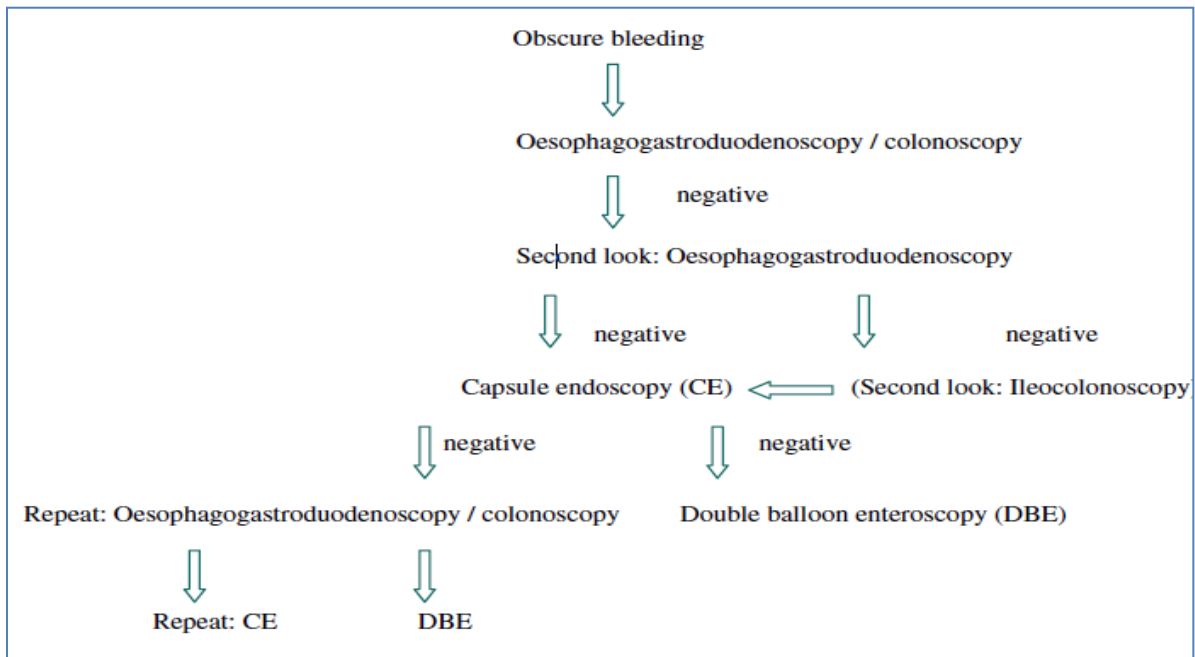
4.1.1 Bilan endoscopique classique

Il doit être réalisé en première intention et orienté selon la présentation clinique chez les patients souffrant de saignements digestifs extériorisés.

Il comprend la fibroscopie oesogastroduodénale, la coloscopie (voire la rectosigmoïdoscopie).

Devant un premier bilan endoscopique négatif, il est conseillé de renouveler les examens avant d'effectuer d'autres investigations (49-50).

Schéma 10: Conduite à tenir devant une hémorragie obscure (49).



Cependant le rendement diagnostique de la coloscopie dépend de la préparation endoscopique et par conséquent de la compliance du patient. Il semblerait également que les drogues utilisées en anesthésie par leur action cardiovasculaire, en modifiant le flux sanguin, altère la visualisation des lésions vasculaires du tube digestif. Ce pose également le problème de l'insufflation qui doit être douce, de préférence avec un insufflateur à CO₂.

A ce stade, il semble nécessaire de signaler, que la vidéocapsule endoscopique colique n'est pas validée en première intention dans l'exploration du côlon.

En moyenne, avant de compléter l'exploration digestive par une vidéocapsule endoscopique, il est réalisé entre 1,7 et 1,9 examens endoscopiques classiques (FOGD et coloscopie) (20).

Les angiodysplasies sont diagnostiquées par FOGD chez 4% des patients présentant un saignement digestif haut. Ces lésions sont diagnostiquées chez 3 à 6% des patients bénéficiant d'une coloscopie pour diverses indications (16, 51).

4.1.2 La vidéocapsule endoscopique du grêle

4.1.2.1 Méthode

La première vidéocapsule endoscopique a été mise sur le marché en 2001. Son développement a été possible par des percées technologiques dans 3 domaines :

- l'existence d'une puce électronique CMOS (Complementary Metal Oxide Silicone) capable de fournir une image comparable à celle obtenue par un CCD de caméra.
- un système ASIC (Application Specific Integrated Circuit) qui autorise l'intégration d'un transmetteur vidéo de petite taille.
- une consommation faible de quantité d'énergie, un éclairage puissant miniaturisé de type LED (White Light Emetting Diode).

Ces trois éléments ont pu être placés dans une capsule ingérable de 1,1 cm sur 2,6 cm, pour les premiers modèles. Le champ de vision obtenu alors était de 140°.

La lumière émise par les capsules est blanche. Elle garde une orientation longitudinale sur 80% du trajet intestinal, elle est éliminée par les voies naturelles, elle est à usage unique. Cette capsule est complétée par un ensemble de capteurs qui est placé sur la peau du malade au contact de l'abdomen.

Il est transmis à un enregistreur de haute fréquence sur bandes, contenu dans un boîtier dont le contenu est transféré à une station de travail.

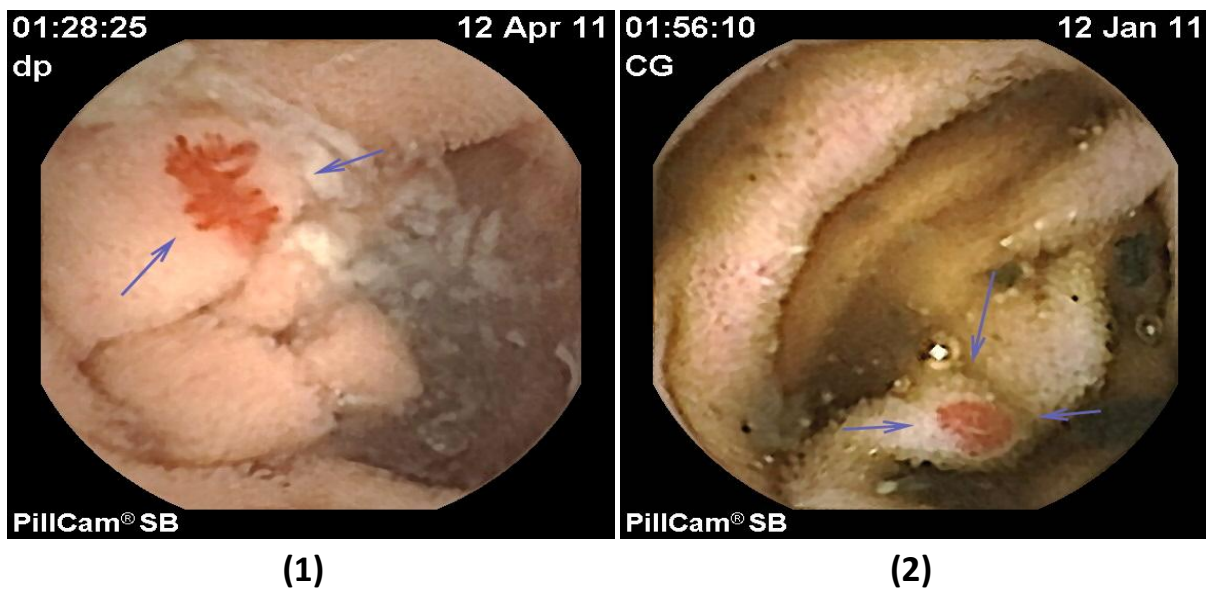
Les données de capsule sont transmises à une station d'enregistrement portable, portée au tour de la taille du patient, et reliée à lui par des électrodes abdominales. A ce jour, une nouvelle ceinture intègre les électrodes et la station d'enregistrement.

Les acquisitions terminées, l'enregistrement est téléchargé sur une station de travail reliée à un ordinateur.

Chez les patients suspects de gastroparésie, un traitement par prokinétique peut être proposé par Erythromycine. Il est déconseillé de réaliser cet examen

chez les patients traités par supplémentation ferrique orale récente (< 10 jours). Après ingestion de la capsule la prise de boisson et d'un repas est autorisée respectivement à 2 et 4 heures. Nous détaillerons ci-dessous les différents modes de préparation proposés.

Photo 10: Vidéocapsule endoscopique. Exploration de l'intestin grêle. Angiodysplasie jéjunale (1). Angiodysplasie jéjunale en phase hémorragique précoce, présence de méléna (2). (Service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Limoges)



4.1.2.2 Préparation avant la VCE

Initialement, la préparation consistait en un jeun de 12h associé à un régime par des liquides clairs, la veille de l'examen.

Les limitations de la VCE sont principalement l'exploration incomplète du grêle (environ 15%) secondaire à un temps de transit gastrique et grêlique prolongé; et par la présence de résidus dans la partie distale de l'intestin grêle.

C'est pour cette raison, que certains auteurs recommandent une préparation (52). Dans notre centre, elle consiste à la prise de 2 Litres de Poly-Ethylène-Glycol (PEG) la veille de l'examen, associé à un jeun de 8 heures minimum. Un régime sans résidu est débuté 4 jours avant l'examen. Les traitements

substitutifs en fer doivent être interrompus une dizaine de jours avant l'examen.

A ce jour, il n'y a pas de consensus sur la nécessité d'une préparation endoscopique (53-54).

Cependant différentes études ont permis d'évaluer son intérêt d'une préparation avant l'examen en comparant différents protocoles : le régime standard, le PEG et le FLEET-phosphosoda. Il s'agit pour la plupart de petites séries rétrospectives.

Certains arrivent à la conclusion qu'une préparation orale induit une augmentation du temps de transit gastrique et grêlique (55).

D'autres les recommandent en justifiant une meilleure rentabilité diagnostique et l'absence de ralentissement du transit (56-57).

Une étude récente prospective compare ces 3 différents modes de préparation. Elle conclue sur l'intérêt premier du régime standard. Associé à un jeun strict de 8 heures, le régime (riche en liquides clairs et sans résidu) reste l'alternative la mieux tolérée par les patients associée à une rentabilité diagnostique superposable aux autre méthodes (58).

4 .1.2.3 Indications et contre-indications

La conférence de Consensus International de Paris de 2006 a retenu les indications suivantes : (59)

- Indications acquises :

- Saignements digestifs occultes et obscures
- Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (Maladie de Crohn)

- Indications potentielles

- Tumeur de l'intestin grêle et bilan de polypose
- Maladie Coeliaque
- Hémorragies extérieures à répétition et indéterminée
- Maladie du greffon contre l'hôte

- Douleurs abdominales chroniques inexpliquées
- Contre indications absolues
 - Sténose intestinale connue ou présentation clinique évoquant une occlusion
 - Diverticule de Zenker (à ce jour possible, si mise en place de la vidéocapsule par endoscopie)
 - Grossesse
 - Allergie à l'un des constituants externes de la capsule.
- Contre-indications relatives
 - Sténose intestinale non objectivée
 - Patient porteur d'un pace Maker

4.1.2.4 Complications et limitations de la VCE

Les complications de la VCE concernent moins de 2% des patients (60).

La VCE ne permet pas la réalisation de biopsies. Par conséquent, elle apporte un diagnostic endoscopique sans confirmation histologique.

L'évaluation des lésions digestives (leur taille et leur localisation dans le TD) est très approximative avec de lourdes conséquences sur la prise en charge thérapeutique du patient. De plus, dans 15 à 20% des VCE (61), l'examen du grêle reste incomplète et aucune lésion n'est mise en évidence.

Il est important de préciser que l'hospitalisation par l'alitement prolongé qu'elle induit, diminue également le rendement de l'examen. Cependant l'âge avancé des patients ne semblent pas influencé la qualité de l'examen (62).

La rétention de la capsule dans le TD est une complication rare. Elle représente 1 à 1,5% des examens réalisés pour un saignement digestif occulte (63-64).

Chez les patients à risque de sténose, ce risque doit être évalué.

L'interrogatoire reste indispensable à la recherche d'antécédent de résection intestinale, de radiothérapie abdominale, de maladie de Crohn, d'un traitement par AINS au long cours, de signes évocateurs de syndrome occlusif. Le

dépistage d'une sténose intestinale peut être réalisé par des explorations radiologiques (entéroscanner, entéroIRM, transit aux hydrosolubles,...).

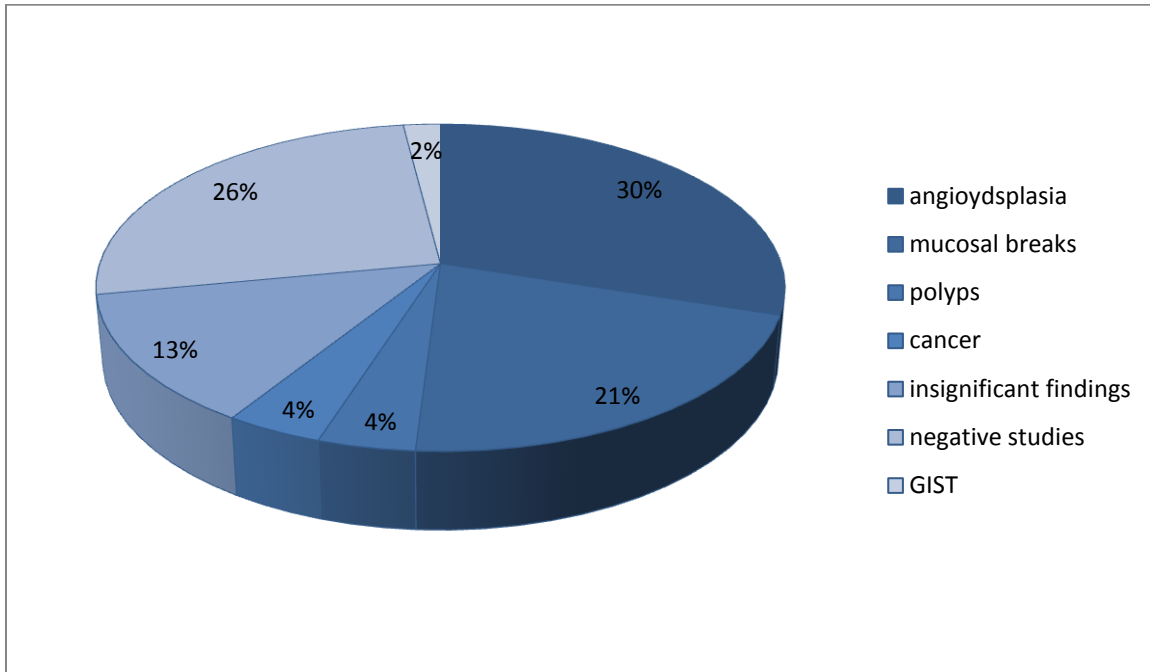
Une nouvelle méthode de calibrage avant réalisation d'une VCE a été développée devant les difficultés, en pratique clinique, à prédire une sténose. Il s'agit d'un dispositif constitué d'une capsule en lactose munie d'un opercule à chaque extrémité qui permet son autodissolution (débutant 40 heures après l'ingestion) au contact des sucs digestifs. La première version de ce dispositif (capsule Agile Patency) ne comprenait qu'un opercule et des cas de rétentions ont été décrits. La VCE s'avère alors possible si l'évacuation de la capsule Patency s'effectue dans un délai de 40 heures en moyenne.

Dans le cas contraire, la capsule est repérée sur un abdomen sans préparation.

4.1.2.5 Intérêt et Rendement

Les angiodysplasies sont les lésions les plus fréquentes diagnostiquées par la VCE. Elles représentent plus de 50% des lésions diagnostiquées chez les patients d'âge avancé (> 65ans) dont l'indication principale de l'examen est OGIB. Cela correspond à environ 30% des patients tout âge confondu (62).

Schéma 11: Diagnostics positifs en vidéocapsule (62).



Le rendement diagnostique est 50 à 60% devant un saignement digestif occulte (65-66). Il atteint 53% devant l'indication de saignement digestif occulte extériorisé ou non (60). Ce rendement est d'autant plus important qu'il s'agit d'un saignement digestif récent, d'un taux d'hémoglobine bas ou d'un nombre élevé de transfusion sanguine (67). Il semble important d'insister sur la nécessité de réaliser la VCE à proximité de l'épisode hémorragique aigu, dans la mesure où le patient est symptomatique (68). Les meilleurs candidats pour cette procédure sont ceux présentant cliniquement un saignement digestif actif ou datant de moins de 2 semaines (69).

Le risque de récurrence des lésions diagnostiquées par VCE, concerne les angiodysplasies digestives (70).

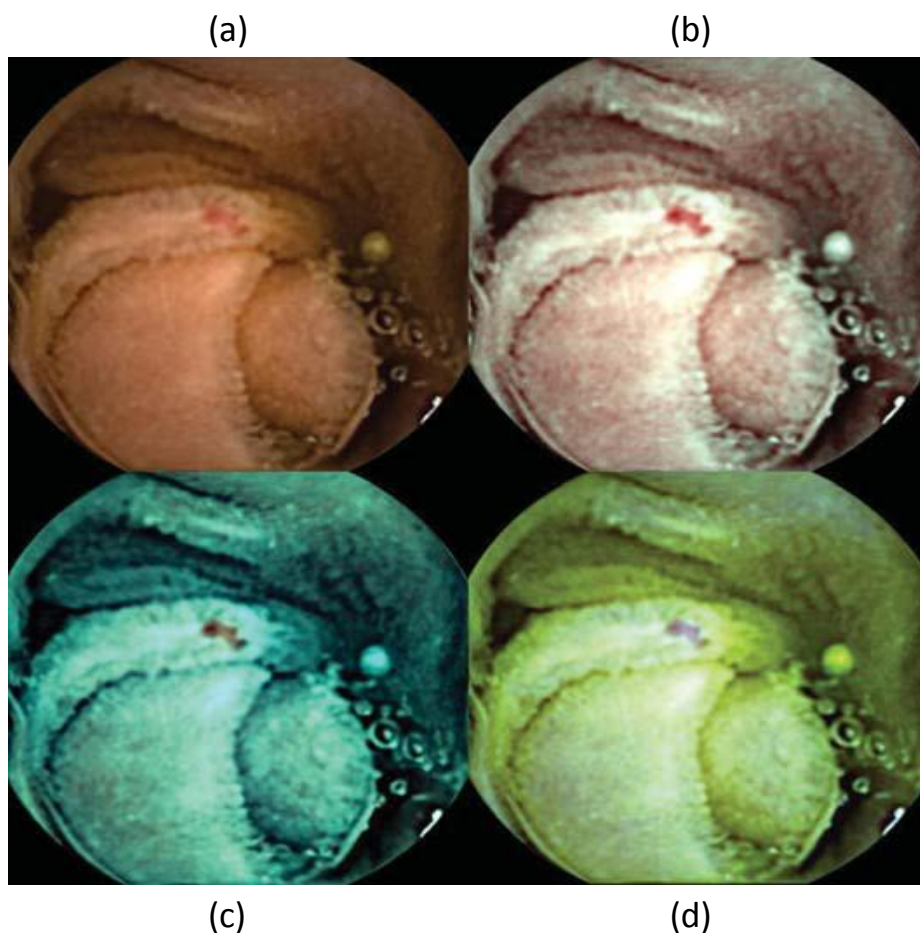
Par conséquent une seconde exploration endoscopique par VCE, devant la négativité de la première exploration, sera proposée d'une part chez les patients présentant une récurrence hémorragique, d'autre part devant une chute du taux d'hémoglobine supérieure à 4g/dl. En effet, la négativité d'une VCE est associée à un taux de récurrence hémorragique bas au long terme (11%) (71).

Une étude récente à évaluer l'intérêt de coupler la VCE aux techniques de coloration virtuelle, notamment à la technique FICE (Flexible Spectral Imaging Color Enhancement, Fujifilm).

Il s'agit de chromoendoscopie virtuelle. Le principe repose sur l'exploitation des propriétés physiques et optiques de certaines bandes spécifiques du spectre de lumière visible. La technologie FICE repose sur la séparation de l'image initiale, la mise en place d'une filtration virtuelle et la reconstitution instantanée de l'image ainsi modifiée. Dix réglages sont prédéfinis en fonction des longueurs d'ondes rouge, verte et bleue. Il s'agit de spectres.

Dans cette étude, la détection, en VCE couplée à la technologie FICE, des angiodysplasies grêliques est accrue en comparaison à la VCE classique. Ce résultat est significatif pour les réglages 1 et 2 (72-73).

Photo 11: VCE conventionnelle (a). VCE-FICE en réglage FICE 1 (b), FICE 2(c), FICE 3 (d) (72).



4.1.3 Entéroscopie poussée (haute et/ou basse)

Les seuls outils dont disposaient les médecins gastro-entérologues, étaient encore récemment, l'entéroscopie poussée qui ne permettait d'explorer qu'une partie limitée de l'intestin grêle proximal (environ 1,20 m), de ne réaliser qu'exceptionnellement des gestes thérapeutiques (prélèvements, résection endoscopique ou coagulation de lésions hémorragiques) du fait d'un bouclage de l'appareil dans l'intestin grêle. La rentabilité diagnostique globale de l'entéroscopie poussée varie de 20 à 40% et semble meilleure en cas d'hémorragie extériorisée. Son impact sur la prise en charge des patients est d'environ 50 %.

Cette technique permet l'exploration endoscopique des 70 à 120 premiers centimètres du jéjunum proximal et d'environ 60 cm de l'iléon distal. L'exploration du grêle reste malheureusement incomplète.

L'examen se déroule sous sédation ou sous anesthésie générale. Il permet en plus du diagnostic des lésions, une approche thérapeutique. Initialement des coloscopes pédiatriques étaient utilisés, puis des vidéo-entérosopes d'une longueur de 240 cm, dédiés à l'exploration du grêle, ont été créés.

Pour les entérosopies hautes, aucune préparation n'est recommandée. A l'inverse, les entérosopies basses nécessitent une préparation identique à celles réalisées avant une coloscopie. L'entéroscopie double ballon supplante cette technique.

4.1.4 Entérocopie double ballon.

Photo 12: Angiodysplasie jéjunale en entérocopie double ballon. (*Service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Limoges*)



Développée initialement par H.Yamamoto, le principe consiste à raccourcir l'intestin grêle sur un overtube dont est muni l'entéroscope. Ces deux éléments sont par ailleurs équipés, à leurs extrémités distales, de ballons en latex.

Par une manœuvre de retrait de l'entéroscope et de l'overtube avec leurs ballons gonflés dans un segment intestinal, il devient possible de raccourcir l'intestin grêle sur l'overtube.

Par voie haute, il est ainsi possible de parcourir le jéjunum et la première partie de l'iléon.

Par voie basse, il est possible d'explorer la dernière partie de l'iléon. La technique s'avère alors un peu délicate, notamment lors du positionnement de l'overtube et de l'endoscope face à la valvule iléo-caecale.

L'entéroscope à double ballon est composé d'un endoscope fin de 8,5 mm de diamètre et de 2,5 m de long associé à un overtube souple de 1,45m dont le diamètre extérieur est de 12,2 mm.

Une pompe péristaltique permet le gonflement et le dégonflement des deux ballons en latex attachés respectivement à l'extrémité de l'overtube et de l'endoscope. Elle en contrôle la pression de manière continue selon le principe du Barostat.

L'examen est réalisé de préférence sous anesthésie générale et sous scopie. L'effet accordéon obtenu par les retraits successifs de l'entéroscope et de l'overtube, permet une insertion profonde de l'endoscope dans l'intestin grêle, bien au-delà de la longueur de l'endoscope lui-même. Il s'agit d'un examen relativement long : 1 heure à 1 heure 30. A noter, par voie basse, il est nécessaire de rajouter le temps de progression colique.

Les limites de cet examen reposent sur sa complexité, sur son coût, sur son matériel (la salle devant être équipée d'une scopie). Les hépato-gastro-entérologues spécialisés dans cette technique sont peu nombreux.

Les échecs de cet examen sont induits par la présence d'adhérences intestinales et tout processus limitant la progression endoscopique.

Il reste d'autant plus difficile de localiser avec précision une lésion dans l'intestin grêle.

Photo 13: Entéroscope double ballon (1), avec overtube (2) et colonne d'électrocoagulation (3).



(1)



(2)



(3)

- Les indications restent :
 - les saignements digestifs grêliques
 - les lésions tumorales préalablement repérées en imagerie
 - les syndromes de malabsorption inexpliquée (avec réalisation de biopsies duodénales)

Cette technique se justifie devant la nécessité d'analyse histologique ou de geste endoscopique thérapeutique

- Les complications (1,2% des examens) sont : (74)
 - les perforations digestives (1,5% des polypectomies)
 - les pancréatites probablement secondaires à un mécanisme d'hyperpression duodénale intéressant la région papillaire (0,3% des EDB)

Le rendement diagnostique est situé entre 50 et 75%. Cette technique offre une prise en charge thérapeutique chez un tiers des patients (75-76).

L'entérocopie double ballon permet une exploration plus complète du grêle par rapport à l'entérocopie classique (230 cm vs 80cm).

Le diagnostique le plus fréquent en Europe et sur le continent américain est celui d'angiodysplasies digestives suite à un bilan réalisé pour saignement obscur.

Son principal avantage repose sur la prise en charge thérapeutique (77).

L'entérocopie per-opératoire a des indications très limitées mais reste encore utile pour repérer une lésion avant sa résection guidée par la main du chirurgien.

Un entérocopie est introduit dans l'intestin grêle par une entérotomie. Elle est donc réalisée lors d'une laparotomie ou d'une coelioscopie. L'examen de la paroi grêlique se fait par voie endoscopique et par transillumination.

Cette technique nécessite une anesthésie générale. Elle est pourvue d'une morbi-mortalité non négligeable. Les complications sont observées dans 0 à 52% des cas ; la mortalité peut atteindre 17%.

L'entéroscopie double ballon par voie basse montrerait un intérêt supérieur à la coloscopie avec iléoscopie pour la diagnostic des angiodysplasies digestives rétro valvulaires (78).

4.1.5 Le Spirus

L'entéroscopie spiralée ou Spirus est une technique utilisant un endoscope qui est glissé dans un Overtube surmonté d'une hélice en forme de vis sans fin permettant la progression rapide sous l'effet des mouvements de rotation horaire qui vont empiler l'intestin grêle sur l'appareil.

Cette technique est généralement bien tolérée. Elle se réalise sous anesthésie générale. Les premières études disponibles retrouvent une faible mortalité.

Sa rentabilité diagnostique est comparable à celle de l'entéroscopie double ballon (40 à 60%). Il est en de même de la rentabilité thérapeutique (de 30 à 60%), définie par la proportion de patients candidat à un traitement. En considérant le champ d'exploration du grêle supérieur par le Spirus, les deux techniques (Spirus et entéroscopie simple ballon) restent équivalentes en termes de rendement diagnostique et de temps de procédure (79-80). Certains auteurs décrivent une meilleure stabilité permettant des gestes endoscopiques avec aisance (81).

Photo 14: Spirus (Endo-Ease DISCOVERY, LIFE PARTNERS EUROPE).



4.1.6 L'imagerie

4.1.6.1 La tomodesitométrie

Le scanner multi détecteur est théoriquement capable de détecter une hémorragie d'origine colique dont le débit serait de l'ordre de 0,3 ml/min, alors que l'angiographie mésentérique requiert un débit de l'ordre de 0,5 ml/min (82).

Ernst et al (83), ont rapporté que le scanner hélicoïdal avec injection intraveineuse de produit de contraste permettait de localiser un site hémorragique chez 79 % des patients présentant des rectorragies.

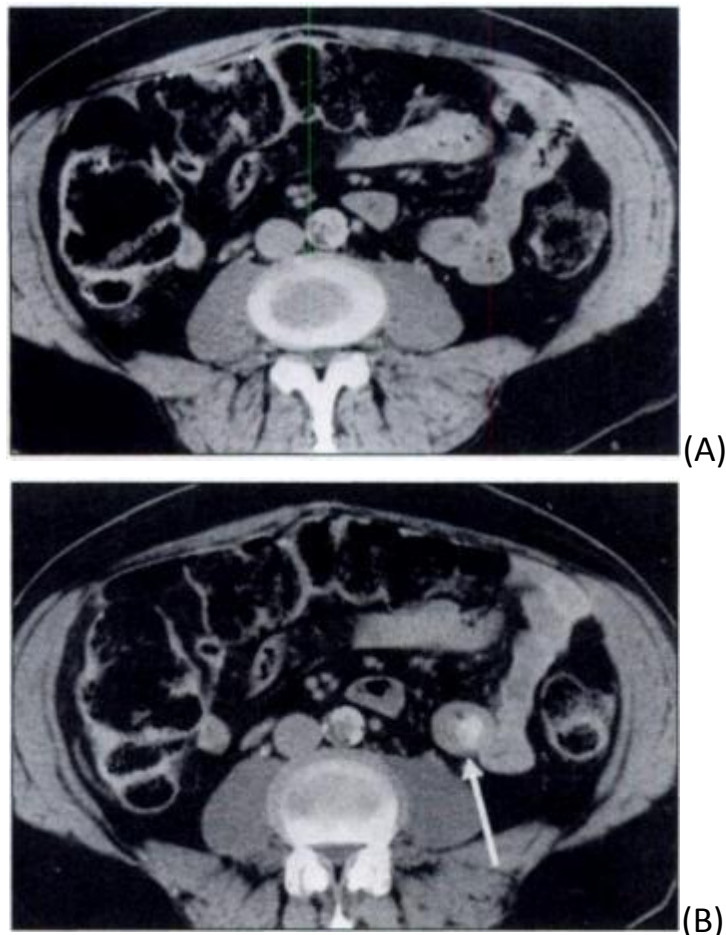
Récemment, Tew et al. (84) ont proposé une étude rétrospective comprenant 13 patients avec rectorragies explorées avec un scanner multi détecteur avant une angiographie et n'ont obtenu aucun faux positif ou négatif.

Statistiquement, il est noté que la détection d'un extravasa au scanner est très sensible pour la détection d'un site hémorragique comparé aux résultats des études de référence, avec une sensibilité à 93 %. . Ainsi, le scanner multi détecteur a une sensibilité de 90,9 % et une spécificité de 99 % comparé à l'artériographie.

L'étude rétrospective de Milot et al (85) incluant 34 patients a démontré que la présence d'un extravasa était le seul élément fiable pour déterminer le site hémorragique.

L'analyse des données clinico-biologiques des patients qui présentaient un scanner avec extravasa a fait ressortir un lien fort entre la présence de l'extravasa et le caractère actif des rectorragies. Cette constatation implique que la valeur du scanner est d'autant plus importante que celui-ci est réalisé au cours de la période hémorragique.

Photo 15: Scanner Abdominopelvien : Coupes scannographiques abdominales avant (A) et après (B) injection de produit de contraste. Hyperdensité jéjunale endoluminale témoin d'une hémorragie active sur une angiodysplasie digestive jéjunale (B) (86).



L'**angioscanner** montre un intérêt supérieur à l'artériographie conventionnelle dans le diagnostic des angiodysplasies. Son rendement diagnostique dépend du débit sanguin au moment de l'hémorragie, qui doit être supérieur à 0,5 ml/min (87-88).

Pour des lésions coliques d'origine vasculaire comme les angiodysplasies, sa sensibilité est de 70% et sa spécificité de 100% (89).

Certains suggèrent l'intérêt de l'**entérocanner** dans la détection des angiodysplasies digestives avec mise en évidence d'hyperdensité témoignant d'un saignement digestif actif (90).

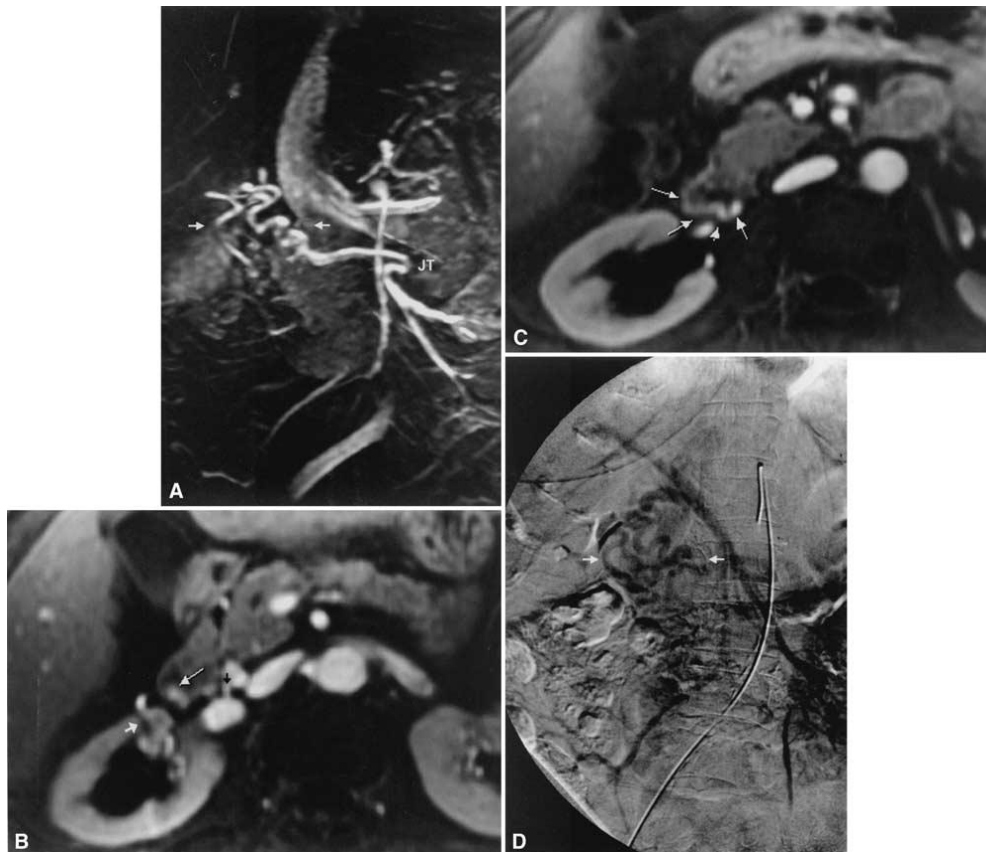
L'entéroscanner est un examen de base de l'exploration du grêle. Il s'agit d'une technique développée en France depuis les années 2000. Cette technique combine l'entéroclyse au scanner hélicoïdal. Il s'agit d'un examen de bonne tolérance, supérieure à 80% pour la pose de la sonde naso-gastrique, et supérieure à 80% pour le remplissage. Les indications sont multiples et comprennent les hémorragies digestives inexplicées et l'anémie chronique inexplicée. Mais l'indication de cet examen reste limitée pour le diagnostic des anomalies vasculaires et des lésions muqueuses superficielles du grêle.

Compte tenu de l'irradiation délivrée lors de l'entéroscanner, un examen plus récent a été développé : **l'entéro-IRM** (91). Elle a été évaluée dans la maladie de Crohn ; sa sensibilité est de 45 à 90 % et sa spécificité de 87 à 100% dans ce cadre (92).

Photo 16: EntéroIRM. Reconstruction MPR en projection d'intensité maximale (MIP) (A). Séquence T1, Gado avec suppression de graisse, d'une angiodysplasie duodénale (B) et (C). Angiographie mésentérique supérieure (D) (91).

(B) et (C) : Veine pancréatico-duodénale supérieure (flèche blanche) et communication avec l'artère rénale droite (flèche noire).

(D) Ectasie veineuse de la veine pancréticoduodénale (flèche blanche).



4.1.6.2 La scintigraphie aux globules marqués au Technétium 99m

Il s'agit d'une technique peu utilisée en France, le plateau technique étant rarement accessible en urgence. Il existe deux procédés scintigraphiques complémentaires : le sulfure colloïdal et les globules rouges, marqués tous les deux au Technétium (99mTc).

Le premier procédé est très sensible. Il permet de détecter un saignement dont le débit est de 0,1 ml/min.

La scintigraphie aux colloïdes technétiés a un intérêt limité si le patient saigne de manière intermittente car moins de 10 % de la dose injectée reste dans le compartiment vasculaire après 7 minutes. Par ailleurs, l'accumulation rapide du technétium dans le système réticulo-endothélial du foie et de la rate masque les hémorragies de la partie supérieure de l'abdomen.

Les globules rouges marqués au technétium ont l'avantage de rester plus longtemps dans le compartiment vasculaire. De ce fait, on peut obtenir des images répétées et ce jusqu'à 24 heures après l'injection, ce qui augmente la probabilité de détection d'un saignement digestif lorsqu'il est intermittent (93).

Les hématies peuvent être marquées in vivo, mais un marquage in vitro (Ultra Tag–Covidien) permet d'augmenter encore la sensibilité de l'examen scintigraphique (94). On peut aussi utiliser un marquage à l'Indium qui a l'avantage sur le technétium d'avoir une demi-vie plus longue (67 heures), permettant ainsi d'observer des extravasations sanguines plusieurs jours après le début de l'examen. Cependant, l'Indium est moins directement accessible que le Technétium et plus irradiant (95).

Selon les séries, la scintigraphie a une sensibilité de 80 à 98 % dans l'hémorragie digestive et le pourcentage de fausses localisations varie de 3 à 50 %. La sensibilité dépend de l'intensité du saignement, qui doit être au moins de 0,5 ml/min pour que l'examen soit clairement positif (96).

Certains auteurs ont montré que la sensibilité était la plus élevée lorsque le patient présentait une instabilité hémodynamique dans les 24 heures qui précèdent l'examen.

Une scintigraphie aux globules rouges marqués positive peut aider à sélectionner les malades ayant une hémorragie active pour lesquels l'artériographie peut être utile. Elle peut également être répétée en fonction de l'évolution clinique. Si l'on dispose d'une caméra mobile, la scintigraphie aux hématies marquées peut être réalisée au lit du patient voire même en salle d'opération. Si le saignement ne se produit pas pendant la phase dynamique de l'acquisition, l'origine du saignement peut être difficile à déterminer. En raison des caractéristiques irritantes du sang intraluminal, le sang peut parfois

progresser dans la lumière digestive avec une vitesse variable ou être transporté de manière rétrograde. La localisation du saignement repose alors sur l'identification du centre de l'extravasation initiale de sang. Des techniques pharmacologiques utilisant de l'héparine ou le glucagon, ont été employées pour augmenter le rendement diagnostique de la scintigraphie. Cette intervention pharmacologique, qui n'est pas dénuée de risque, est controversée et n'est pas couramment employée (97).

L'examen isotopique au ^{99m}Tc délivre une dose moyenne de 5mSv au corps entier alors que l'artériographie délivre au minimum 10mSv sur la région exposée et parfois plus en fonction du nombre de clichés réalisés.

4.1.6.3 L'angiographie

Il s'agit d'une technique souvent utilisée devant l'échec de l'endoscopie dans les hémorragies digestives. En plus du diagnostique, elle permet une prise en charge thérapeutique.

L'artériographie est intéressante car elle donne des images très caractéristiques des lésions, notamment des lésions vasculaires comme les angiodysplasies ; elle permet également de localiser le siège du saignement par extravasation du produit de contraste, à condition que l'hémorragie soit active avec un débit minimum de 0,5 ml/mn au moment de l'examen.

Les images angiographiques des angiodysplasies ont été décrites. Trois signes fondamentaux sont à retenir :

-la vidange lente de la veine intramurale de drainage : elle apparaît très dense, dilatée, tortueuse, en continuité avec la veine iléocolique en cas de lésion caecale. Elle reste visible alors que les autres veines mésentériques se sont vidées de leur produit de contraste. Ceci est observé 25 secondes après l'injection (90% des cas).

-la touffe vasculaire : il s'agit de capillaires et des veinules de la muqueuse alimentant la veine sous-muqueuse, alors dilatée. C'est une structure visible au

temps artériel, se vidant lentement et pouvant par conséquent encore être visible à la phase veineuse de l'injection (65 à 75% des cas).

-le remplissage veineux précoce : attention, cet argument peut être absent si un vasodilatateur est injecté au cours de l'examen (25% des cas)(7).

La source hémorragique est donc localiser chez 27 à 77% des patients (dans 47% en moyenne) (26).

Lors d'une prise en charge chirurgicale, certains auteurs préconisent l'utilisation de bleu de méthylène en préopératoire en association à l'angiographie. Cette méthode plus sélective diminue le risque de résection étendue, de mortalité et de morbidité (98).

L'angiographie a une spécificité de 58 à 86%. L'extravasation du produit dans les saignements actifs est présente dans 6 à 20% des cas.

4.2 Evaluation des différentes techniques de diagnostic

Le diagnostic d'angiodysplasies digestives est le premier à évoquer devant une anémie obscure. Dans le cadre de lésions potentiellement situées dans l'intestin grêle, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale combine les différentes techniques.

Deux méta-analyses avaient démontré d'ores et déjà, la supériorité de la vidéocapsule devant les différents examens d'imagerie dans le diagnostic des anémies obscures et devant l'entéroscopie poussée (99).

Les travaux de Voderholzer et al (100), montrent une supériorité du rendement de 38%($p=0,08$; IC= 95%) en faveur de la VCE. L'étude de Golder et al, met en évidence une supériorité de rendement de 36% en comparaison à l'entéro-IRM($p=0,007$; IC 95%) (101).

Mais si nous nous intéressons à l'exploration endoscopique du grêle, l'entéroscopie double ballon apporte un meilleur rendement diagnostique que son aînée, l'entéroscopie poussée. La longueur de grêle explorée est supérieure

(230 cm vs 80 cm) ; le taux de lésions dépistées est plus élevé (68% vs 44%) ; la sensibilité de l'examen est supérieure (78% de lésions additionnelles) (102).

De nombreuses études ont comparé le rendement diagnostique de la vidéocapsule endoscopique à celui de l'entéroscopie double ballon. Dans le cadre de saignements occultes, ils sont superposables (60% vs 57% respectivement) (103). Le rendement est également superposable dans le diagnostic des lésions vasculaires, dont les angiodysplasies.

Intéressons nous à la Méta analyse récente de Teshima et al (104) .Cette étude à comparer le rendement diagnostique de ces deux méthodes dans le cadre d'un saignement digestif obscur. Le rendement diagnostique reste superposable pour les deux techniques, la VCE ayant une supériorité non significative par rapport à l'entéroscopie double ballon (62% vs 56%).

Il est à noter que le rendement diagnostique pour l'entéroscopie double ballon est accru si cet examen est réalisé dans les suites d'une VCE positive (75%, OR : 1,79).

Après une VCE négative, le rendement diagnostique de l'entéroscopie double ballon peut atteindre 27,5% (IC : 95%).

Schéma 12: Résumé des différentes études incluses dans la méta-analyse (104).

Study	Country	Design	Total patients	OGIB patients examined with CE and DBE	Study quality (mean STARD score)
Matsumoto 2005	Japan	Prospective, blinded	13	13	Good (15.5)
Hadithi 2006	Netherlands	Prospective non-blinded	35	35	Excellent (18)
Mehdizadeh 2006	USA	Retrospective, non-blinded	188	115	Moderate (10)
Nakamura 2006	Japan	Prospective, blinded	32	28	Excellent (17.5)
Fujimori 2007	Japan	Prospective, non-blinded	45	45, 36 [†]	Good (14.5)
Ohmiya 2007	Japan	Retrospective, non-blinded	479	74	Good (14.5)
Kameda 2008	Japan	Prospective, blinded	32	32	Good (16)
Arakawa 2009	Japan	Retrospective, non-blinded	162	74	Excellent (17)
Fukumoto 2009	Japan	Prospective, non-blinded	76	42 [‡]	Excellent (17.5)
Marmo 2009	Italy	Prospective, non-blinded	193	193	Excellent (20)

[†]45 patients had CE but only 36 patients underwent DBE in the study by Fujimori *et al.*

[‡]Unpublished data from a subgroup of patients with OGIB, provided by personal communication with study author Akira Fukumoto, MD PhD, Onomichi, Japan.

CE, capsule endoscopy; DBE, double balloon enteroscopy; OGIB, obscure GI bleeding; STARD, Standards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies.

Schéma 13: Rendements diagnostiques VCE vs EDB (104).

Study	n	Positive CE	Positive DBE	DBE yield after prior positive CE	DBE yield after prior negative CE
Matsumoto 2005	13	10 (76.9%)	6 (53.8%)	–	–
Hadithi 2006	35	28 (80%)	21 (60%)	20/28 (71.4%)	1/7 (14.3%)
Mehdizadeh 2006	115	63 (54.8%)	57 (49.6%)	41/63 (65.1%)	16/52 (30.8%)
Nakamura 2006	28	17 (60.7%)	12 (42.9%)	9/17 (52.9%)	3/11 (27.3%)
Fujimori 2007	45 (36 [†])	18 (40%)	18 (50%)	16/16 (100%)	2/20 (10%)
Ohmiya 2007	74	37 (50%)	39 (52.7%)	–	–
Kameda 2008	32	23 (71.9%)	21 (65.6%)	15/23 (65.2%)	2/3 (66.7%)
Arakawa 2009	74	40 (54.1%)	74 (63.5%)	36/40 (90%)	11/34 (32.4%)
Fukumoto 2009 [‡]	42	16 (38.1%)	18 (42.9%)	–	–
Marmo 2009	193	174 (90.2%)	132 (68.4%)	124/174 (71.3%)	8/19 (42.1%)

[†]45 patients had CE but only 36 patients underwent DBE in the study by Fujimori *et al.*

[‡]Unpublished data from a subgroup of patients with OGIB, provided by personal communication with study author Akira Fukumoto, MD PhD, Onomichi, Japan.

CE, capsule endoscopy; DBE, double balloon enteroscopy; OGIB, obscure GI bleeding; –, reclassification or subgroup results could not be discerned from the data.

Schéma 14: Rendements diagnostiques VCE vs EBD exprimés en Odds ratio (104).

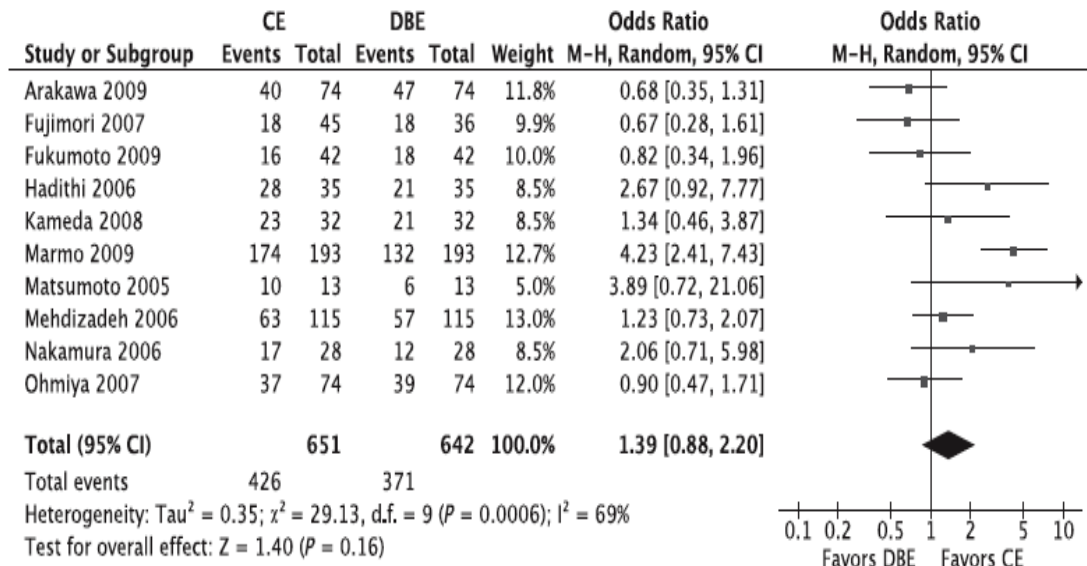
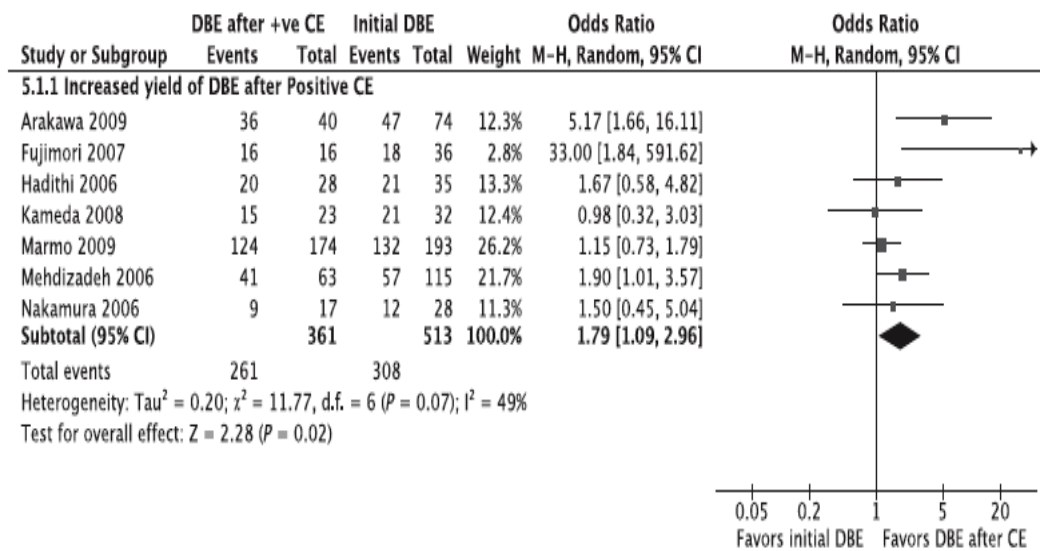


Schéma 15: Rendements diagnostiques DBE vs VCE+DBE (104).



Ceci confirme l'intérêt de la vidéocapsule en première intention dans l'exploration de l'intestin grêle.

Nous pouvons alors considérer qu'il s'agit de méthodes complémentaires. La vidéocapsule moins invasive joue un rôle dans le diagnostic. Elle oriente, en localisant la lésion dans l'intestin grêle, le mode d'entérocopie et le traitement (105).

Il en est de même pour l'entérocopie peropératoire. Mais n'oublions pas, ces différents inconvénients en termes de faisabilité, d'acceptabilité, de morbidité et de mortalité.

5. TRAITEMENT DES ANGIODYSPLASIES DIGESTIVES

5.1 Traitement endoscopique

5.1.1 Traitement par coagulation au plasma Argon

5.1.1.1 Introduction

La coagulation polaire à la pince chaude, première technique utilisée, avait l'avantage théorique de scléroser la lésion et d'obtenir un prélèvement pour l'étude anatomopathologique. L'hémorragie était contrôlée dans 47 à 87% des cas, avec un taux de récurrence hémorragique dans 19 à 53% des cas. Le taux de perforation était important de 3% (18).

Le laser YAG, longtemps utilisé, exposait le patient à un risque de perforation d'environ 3,7% (106).

La sclérothérapie a été abandonnée, la cryothérapie n'a pas été étudiée.

Quatre études ont démontré la faisabilité d'un traitement par ligature endoscopique pour des angiodysplasies de l'estomac ou du duodénum. Junquera et al, en démontrèrent l'efficacité et la tolérance pour des

angiodysplasies duodénales avec une absence de récurrence ou de complications sur un suivi de 40 jours (107).

L'utilisation des clips reste anecdotique (108).

Photo 17: Traitement endoscopique d'angiodysplasies digestives caecales par pose de clips (109).



5.1.1.2 Principe

La technologie APC (argon plasma coagulation) est apparue en 1991. Dans cette approche, aucun contact n'est nécessaire avec les tissus évitant ainsi le charbonnage et la coagulation profonde.

Dans la coagulation mono et bipolaire ainsi que le laser YAG, l'effet thermique s'effectue en profondeur avec vaporisation, ce qui constitue un risque potentiel de perforation.

L'APC nécessite un circuit électrique avec un conducteur permettant la transmission des électrons, un courant, une résistance et un voltage créant la force du flux d'électrons.

Le principe de l'APC repose sur l'inertie du gaz argon, la création d'un arc électrique avec la lésion et sur le cathéter lui-même qui comprend un fil guide

électrique conducteur dans sa lumière. L'argon inerte passe dans le cathéter, puis il est ionisé par l'activation électrique du guide, avant sa sortie distale, au niveau d'une céramique. Cela crée un plasma visible, comprenant des électrons libres, des ions positifs et des atomes ou des molécules de gaz inerte. Ce plasma se dirige vers la lésion, en pont et il apparaît un effet thermique par création d'un arc électrique provoquant de la surface vers la profondeur, une dessiccation, une coagulation et une dévitalisation. L'effet thermique peut s'exercer sur une profondeur maximale de 2 à 3mm. En fonction de la sonde, cet effet est soit linéaire, soit tangentiel, soit circonférentiel (360°).

5.1.1.3 Matériel

- Bouteille d'argon (gaz inerte non toxique incolore, inodore, purifié à 99,9%, peu cher) : l'argon peut être ionisé facilement à haute fréquence électrique et se transforme alors en un plasma stable d'une couleur jaune pâle.
- Unité d'électrochirurgie : source de haute fréquence avec voltage suffisant pour ioniser l'argon (identique aux sources de coagulation mono et bipolaire classique).
- Unité APC : processeur permettant de contrôler le flux de plasma argon par minute et le remplissage des deux bouteilles de gaz.
- Pédale : reliée à l'ensemble et permettant la commande de l'arc électrique.
- Endoscope au mieux à double canal opérateur pour aspirer le gaz émis. La sonde APC doit être placée au moins à 1cm à l'extérieur de l'extrémité distale de l'endoscope.
- Sonde APC : il s'agit d'un cathéter en téflon dans lequel chemine un guide électrique en tungstène. Cette électrode se raccorde à son extrémité distale avec une céramique insérée dans la lumière du

cathéter. Certains cathéters sont perforés latéralement à leur extrémité distale. Leurs diamètres sont de 1,5 mm, 2,3 mm, et de 3,2 mm. La longueur standard est de 220 cm, jusqu'à 300 mm pour l'utilisation en entéroscopie.

Les nouvelles unités d'électrochirurgie sont multifonctionnelles et permettent également la polypectomie, la sphinctérotomie, et l'électrocoagulation bipolaire. Elles sont facilement mobilisables.

La distance idéale entre la sonde APC et les tissus est de 3 à 5 mm. Il est nécessaire d'avoir une plaque-patient. Le tissu à stériliser doit baigner le moins possible dans un milieu liquide. Le temps de contact doit être limité à une période de 0,5 à 2 secondes (0,5 secondes pour le côlon).

5.1.1.4 Conseils d'utilisation

- Colon et intestin grêle : 60W// 1L/min
- Colon droit, Duodénum et Intestin grêle : 40W// 0,6L/min
- Œsophage et Estomac : 50W//0,8L/min

- **Règles importantes :**

- Préparation du patient
- Sonde APC toujours dans le champ visuel de l'endoscopiste
- Travailler uniquement sous contrôle visuel
- Tenir compte de la profondeur de pénétration et du dosage
- Eviter le contact avec les tissus en respectant une distance minimum
- Eviter la proximité avec les autres instruments métalliques (notamment les clips)
- Eviter la distension colique secondaire à l'émission du gaz argon
- Eviter l'APC en milieu Oxygène (< 40%)

- **Complications :**

- Perforation digestive (< 0,5%)

- Emphysème sous-muqueux (110)
- Pneumopéritoine (111-112)
- Douleurs abdominales
- Explosion au niveau du tube digestive : elle peut être secondaire à l'accumulation de gaz combustible chez les patients présentant une préparation colique médiocre ou préparés par voie basse pour une coloscopie (113)
- Obstruction gastrique (114)

5.1.1.5 Traitement des angiodysplasies.

Photo 18: Coagulation au plasma argon d'une angiodysplasie de l'intestin grêle au décours d'une exploration par entéroscopie. (*Service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Limoges*)



Une importante étude prospective, publiée en 2004, a démontré l'efficacité du traitement par plasma argon dans le cadre des angiodysplasies digestives coliques. Toute chute du taux d'hémoglobine supérieur à 1g/dl, tout saignement digestif extériorisé, toute transfusion de culot globulaire, ou supplémentation martiale est interprétée comme une récurrence.

Dans cette étude, le traitement endoscopique est alors efficace chez 88% des patients, chez 98% à 1 an et 90% des patients à 2 ans (115).

Si nous considérons les angiodysplasies tout site confondu, le traitement par plasma argon est efficace chez 83% des patients, 86% et 80% des patients respectivement à 1 et 2 ans de suivi (16). Le traitement endoscopique par coagulation au plasma argon aurait un rôle dans la prévention des récurrences hémorragiques.

La supériorité du traitement par plasma argon réside en sa facilité d'utilisation, sa rapidité, et sa sûreté. Son efficacité semble supérieure en phase hémorragique.

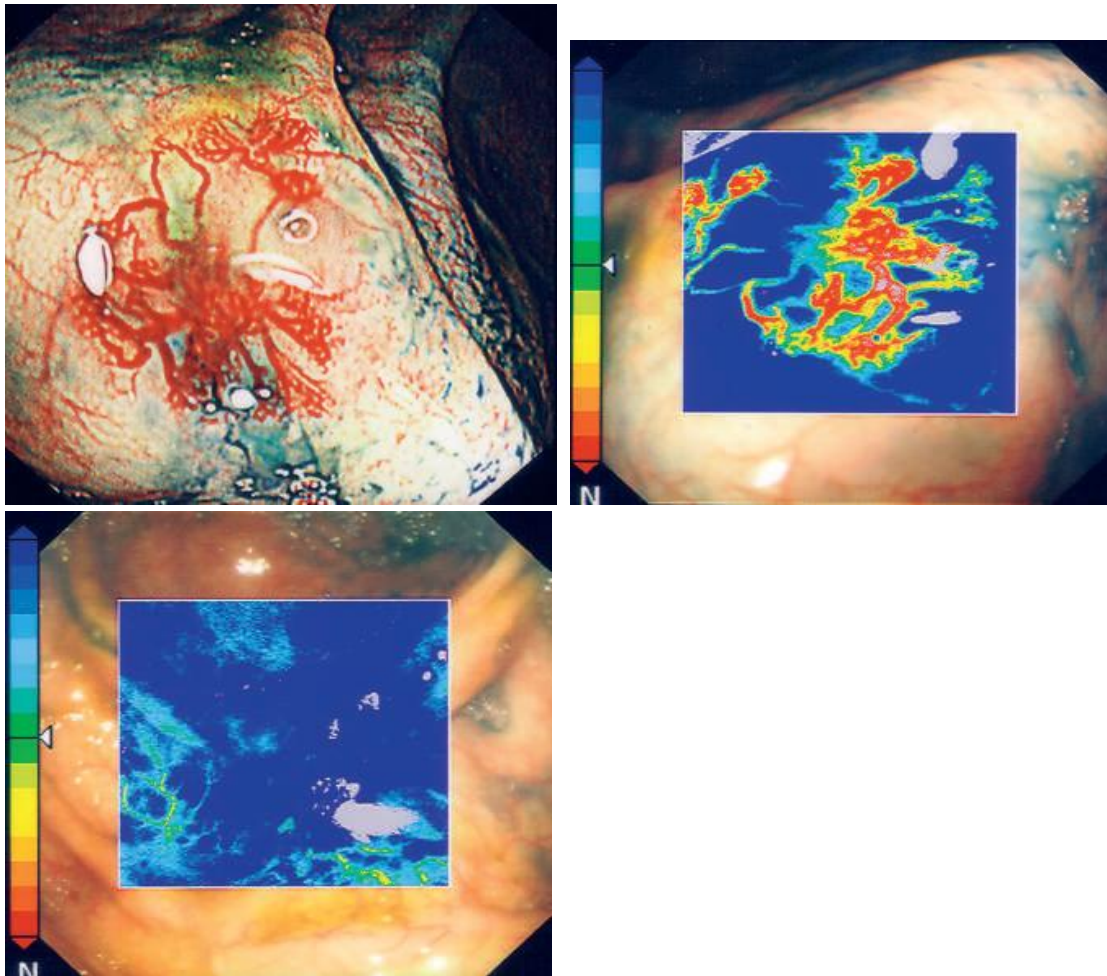
Cependant les lésions vasculaires de l'intestin grêle seraient plus à risque de présenter des récurrences hémorragiques que les autres lésions. A ce jour, les facteurs de risque de récurrence n'ont pas été établis.

Mais intéressons nous alors aux patients suivant un traitement par antiagrégants plaquettaires et/ou anticoagulants. Dans une étude prospective australienne, 78% des patients suivaient un traitement par anticoagulants et antiagrégants plaquettaires concomitants. Aucune complication significative due au traitement n'a été constatée (116).

Une autre technique s'est appliquée à associer au traitement endoscopique par plasma argon (50W,2L/min,1s), l'injection du sérum adrénaliné en sous muqueux (dilution de 1/200000 ; 2 à 3ml) (117). Il s'agit d'une étude pilote comportant 3 patients, 10 angiodysplasies coliques. Cette technique pourrait apporter un bénéfice pour les lésions caecales. Mais ceci reste à démontrer par d'autres études statistiquement pertinentes.

A noter, l'existence d'un indice d'hémoglobine nommé OLYMPUS EVIS LUCERA. Il permet de réaliser une cartographie de la lésion vasculaire avant et après traitement par coagulation plasma Argon et d'en évaluer l'efficacité immédiate (118).

Photo 19: Indice d'hémoglobine OLYMPUS EVIS LUCERA. Angiodysplasie du colon ascendant (A). Indice d'hémoglobine IHb avant traitement par APC (B) et après traitement (C).(118)



Utilisation d'un indice d'hémoglobine. Les lésions hypervasculaires sont affichées dans des couleurs chaudes. Les lésions hypovasculaires dans des couleurs froides. La cartographie de la lésion guide l'utilisation du plasma argon et contrôle son efficacité immédiate sur la lésion.

5.2 Traitement médical

5.2.1 Traitement par les oestroprogestatifs

Ce traitement a été dans un premier temps développé pour le traitement des télangiectasies dans le cadre du syndrome des télangiectasies héréditaires hémorragiques. Le mécanisme d'action reste mal expliqué, mais les oestroprogestatifs joueraient un rôle dans l'intégrité endothélial.

Nous ne retiendrons seulement que deux études prospectives (119-120) décrites ci-dessous. Aucune différence significative n'a été démontrée. Mais la dose d'éthinyl estradiol (0,01 mg) utilisée notamment dans l'étude de Junquera et al, était faible et des essais préliminaires semblaient démontraient un effet dose-dépendant des œstrogènes (121).

Schéma 16: Travaux étudiant l'effet des oestroprogestatifs sur les angiodysplasies digestives (108).

Trials assessing oestrogen and progesterone specifically in the treatment of gastrointestinal angiodysplasia.

Author (year) [reference]	Design	Treatment	n	Mean follow-up (months)	Transfusion requirements		p
					Before	After	
Lewis (1992) [52]	Prospective Controlled	Conjugated oestrogens (0.625 mg/d)	6	15.6	2.2/month	1.5/month	NS
		or Norethynodrel (5-10 mg/d) +mestranol (0.075-0.15 mg/d)	24				
Junquera (2001) [10]	Double-blind Randomized Controlled	Placebo	34	13.4	1.8/month	1.6/month	NS
		Ethinylestradiol (0.01 mg/d) +Norethisterone (2 mg/d)	34		1.82/year	0.9/year	
		Placebo	38	12	1.76/year	0.7/year	NS

5.2.2 Thalidomide

La thalidomide est connue pour son effet tératogène décrit dans les années 1960 et notamment pour la Phocomélie.

Depuis longtemps également, son effet anti-angiogénique est décrit. C'est dans ce cadre que son application s'est justifiée pour le traitement des angiodysplasies digestives.

A ce jour, nous notons 4 case reports et 3 études, soit un total de 17 patients traités. La thalidomide serait donc efficace et notamment en prévention de la récurrence hémorragique (119, 121-127). Ce traitement n'est pas dénué d'effets indésirables (fatigue, somnolence, neuropathie périphérique, malaise, mais aussi hépatite fulminante) (128).

5.2.3 EPO

Zaharia et al, dans une série de 4 patients, suggèrent l'intérêt de l'érythropoïétine de part son rôle hémostatique et de son action sur l'anémie (126).

5.2.4 Traitement radiologique : l'embolisation

Le traitement par embolisation radiologique peut être proposé en première intention chez des patients présentant des lésions inaccessibles en endoscopie devant un tableau d'urgence hémorragique.

Dans les autres cas, il reste un traitement de deuxième intention, après le traitement endoscopique.

L'embolisation garde une place dans la prise en charge en urgence des hémorragies digestives massives secondaires aux angiodysplasies digestives.

Dans la littérature, 21 cas d'embolisations d'angiodysplasies digestives ont été décrits. Il s'agit principalement de lésions coliques. Les agents emboliques utilisés dans ces séries étaient des microcoils, des microsphères d'alcool de polyvinyle (PVA), et de gelfoam. L'embolisation doit préserver les branches intramurales du vasa recta. Les particules de Gelfoam et PVA étant de 100 µm,

elles peuvent se loger dans les capillaires. Seulement 2 cas d'ischémie de la paroi digestive ont été décrits après embolisation par des particules de 100 à 590 μm de PVA (129).

Photo 20: Angiographie sélective de l'artère mésentérique supérieure qui montre une angiodysplasie du segment distale du jéjunum (129).

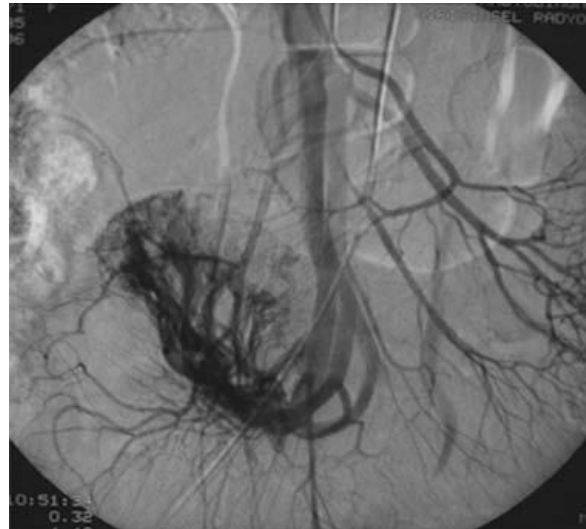


Photo 21: Angiographie de l'artère mésentérique supérieure après embolisation. (a) phase artérielle précoce et (b) phase artérielle tardive(129).



5.2.5 Traitement chirurgical

En dernier recours, le traitement chirurgical peut s'envisager. Il consiste en une résection segmentaire du tube digestif atteint.

Le repérage de la lésion peut être réalisé par une angiographie ou une entéroscopie per opératoire. L'angiographie peut être combinée à l'injection de bleue de méthylène pour diagnostiquer les angiodysplasies et guider le chirurgien permettant une chirurgie la plus conservatrice possible (98).

En phase hémorragique, lors d'un examen endoscopique avec échec de l'hémostase, les clips peuvent permettre un repérage de lésion secondairement en chirurgie.

5.2.6 Autres

L'utilisation de dérivés de facteur de la coagulation (facteur VIIa, VIII, et facteur de Willebrand), ne présente pas d'intérêt chez ces patients.

D'autres ont voulu évaluer des drogues vasopressines. La desmopressine est une vasopressine synthétique. Elle exerce une action sur le facteur VIII et le facteur de Willebrand. Son utilisation dans le cadre des angiodysplasies digestives s'est avérée inutile (130).

Le danazol est un androgène de synthèse ayant des propriétés hémostatiques. L'acide tranexamique et l'acide aminocaproïque, ont une action sur l'hémostase en inhibant la conversion du Plasminogène en Plasmine. Cette action a été à ce jour sous-évaluée (131).

5.2.7 Les dérivés de la somatostatine

5.2.7.1 Description de la molécule

Certaines études ont utilisé les analogues de la somatostatine, dont l'octréotide dans le traitement des angiodysplasies digestives.

L'octréotide est un octapeptide de synthèse aux propriétés apparentées à celles de la somatostatine naturelle.

Isolée initialement au niveau de l'hypothalamus, la somatostatine inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) ainsi que la libération d'hormone thyroïdienne (TSH).

Au niveau du tractus digestif, les actions physiologiques de cette hormone sécrétée par les cellules D du pancréas sont principalement inhibitrices :

- Sur les sécrétions endocrines pancréatiques : insuline, glucagon et polypeptide pancréatique
- Sur les sécrétions peptidergiques gastro-intestinales : gastrine, sécrétine cholécystokinines, entéroglucagon, VIP, motiline.
- Sur les sécrétions exocrines de l'estomac, de l'intestin, du pancréas, et sur les sécrétions biliaires
- Sur la motricité gastro-intestinale et biliaire
- Sur le flux splanchnique
-

L'acétate d'octréotide diffère de la somatostatine naturelle, par une action beaucoup plus prolongée et plus intense, permettant son administration en 2 ou 3 injections quotidiennes. Il existe également sur le marché une forme à libération prolongée en une seule administration mensuelle. Cette molécule ne présente pas de rebond à l'arrêt du traitement.

Après l'injection sous cutanée, l'acétate d'octréotide est rapidement et complètement résorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 minutes. La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 100 minutes. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 65%. L'excrétion de l'acétate d'octréotide sous forme inchangée est essentiellement biliaire (80%). Le métabolisme s'effectue au niveau du tractus digestif pour conduire à des enchainements peptidiques de plus faible poids moléculaires.

Dans le cadre de la forme LP, la concentration sérique atteint son pic dans l'heure qui suit l'administration. La demi-vie est de 2 à 3 heures. Au 7^e jour la concentration en octréotide s'élève et atteint un plateau. Du 14 au 42^e jour, cette dose est stable et dose dépendante. Puis cette concentration diminue lentement. L'injection est répétée toutes les quatre semaines. L'octréotide ne s'accumule pas dans l'organisme.

- **Les principaux effets secondaires sont :**

- la douleur au point d'injection
- les troubles digestifs (diarrhée, anorexie, nausée, vomissement douleur abdominale, stéatorrhée)
- les troubles de la glycorégulation (hypo et hyperglycémie)
- les lithiases vésiculaires (une échographie abdominale est recommandée avant d'initier le traitement)

D'autres dérivés de la somatostatine sont disponibles notamment le lanréotide et la pasiréotide.

Le lanréotide est développé en forme sous cutanée et LP en sous cutanée profond. Les caractéristiques pharmacodynamiques sont proches de celle de l'octréotide. Dans sa forme LP, le pic sérique est dépendant de la posologie suivie d'une décroissance progressive. L'administration est répétée tous les 28 jours.

Une autre molécule est également développée sur le marché, SOM230 ou pasiréotide.

5.2.7.2 Mécanisme d'action

Il s'agit principalement d'une action inhibitrice. Ces différentes molécules ont une affinité plus ou moins importante pour les récepteurs de la somatostatine

naturelle. Les cellules intestinales et les cellules D pancréatiques possèdent des récepteurs de la Somatostatine naturelle : sst1 à sst5.

Des essais in vitro ont mis en évidence un effet anti-angiogénique, par une down régulation de VEGF (132).

L'effet anti-angiogénique des analogues de la somatostatine a été découvert pour la première fois par Woltering et al en 1991, effet modulé par les récepteurs sst2.

Les récepteurs de la somatostatine comprennent 5 sous types : sst1, sst2, sst3, sst4 et sst5.

La somatostatine a de nombreuses actions physiologiques. Les récepteurs de la somatostatine sont exprimés dans les tissus endocrines notamment, et dans certaines tumeurs.

Les différentes dérivés des somatostatines commercialisées n'ont pas la même affinité pour les différents récepteurs. L'affinité pour le récepteurs sst2 reste la plus importante (133).

A noter que dans les différentes tumeurs neuroendocrines, les récepteurs sst2 sont également les plus exprimés.

La variation de l'expression de ces récepteurs est modulée par la nature tissulaire de la tumeur.

L'effet anti-angiogénique serait dépendant de l'affinité aux récepteurs sst2.

Les mécanismes anti-angiogéniques seraient :

- L'inhibition du VEGF, facteur de croissance. Les effets seraient dose dépendant.
- Par l'inhibition directe des cellules épithéliales et par l'inhibition des monocytes indirectement. L'étude de Albini et al (134), utilise des modèles de xénogreffes de sarcomes de Kaposi chez des souris. Ces souris sont traitées par des injections sous cutanée de somatostatine 50 µg, 2 fois par jour.

Il conclue alors à une action inhibitrice de la somatostatine sur la prolifération des cellules endothéliales, action médiée par le récepteur sst3 (seuls récepteurs identifiés par RT-PCR).

La somatostatine serait également capable de réduire la migration des monocytes. Les monocytes sont un des médiateurs majeurs de l'angiogénèse des tumeurs, notamment dans la production de « survival factors », à l'origine de l'activation de cellules endothéliales et de la vascularisation tumorale. La technique de RT-PCR a mis en évidence l'expression des récepteurs sst2, sst3, sst5 sur les membranes des monocytes (134).

N'oublions pas que la migration des monocytes est promue par VEGF, de ce fait sa down régulation conduit indirectement à l'inhibition du chimiotactisme des monocytes (133, 135).

Une autre étude a mis en évidence par RT-PCR quantitative et western blot l'expression des récepteurs SST1, 2, et 5 à la surface de cellules endothéliales humaines. L'effet d'un nouvel analogue le SOM230 serait alors supérieur à l'octréotide (136).

Les effets des dérivés de la somatostatine sur l'angiogénèse sont multiples et dépendant de l'affinité avec de nombreux récepteurs.

Les hypothèses de ce mécanisme d'action sont :

- L'inhibition de l'angiogénèse
- La diminution du flux splanchnique
- La diminution des résistances vasculaires
- L'amélioration de l'agrégation plaquettaire

5.2.7.3 Traitement des angiodysplasies digestives

Les effets des dérivés de la somatostatine ont été étudiés dans le cadre du traitement des angiodysplasies digestives de part leur effet anti-angiogénique. Brown et al(137), en 2010, ont publié une méta-analyse en s'intéressant aux 3 principales études. La description de ces différentes études est résumée ci-dessous.

Schéma 17: Résumé des caractéristiques des différentes études (137).

Patient characteristics	Nardone et al.	Junquera et al.	Scaglione et al.
No. of patients	17	32	13
Mean age (years)	62.4	71	75.9
% Female	70.6	28.1	46.2
Treatment dose	100 mcg sq tid	50 mcg sq q12	10 mg IM q mo
Duration of treatment	1 year	1-2 years	6 months
Mean follow-up (months)	38	13	33
Prior endoscopic therapy (%)	11 (64.7)	NR	6 (46.2)
Small bowel lesions (%)	6 (35.3)	NR	13 (100)
Chronic renal failure (%)	1 (5.8)	4 (12.5)	2 (15.4)
Valvular heart disease (%)	2 (11.8)	17 (53.1)	4 (30.8)
Coagulopathy (%)	1 (5.8)	6 (18.8)	1 (7.8)
On anticoagulation (%)	NR	12 (37.5)	4 (30.8)

La puissance statistique de ces études est faible. Il s'agit d'études non randomisées et de petites tailles. Les critères d'inclusions des différentes études étaient différents. Il existe des variations entre les études : en terme de dose, de mode d'administration. L'efficacité de l'octréotide était mesurée en nombre de culots globulaires.

Les résultats étaient alors les suivants :

- La réponse clinique évaluée à 0,76 (95% ; IC 0,64-0,85)
- La réduction du nombre de culots globulaires de -2,2 (95% ; IC 3,9-0,5)

Schéma 18: Evaluation de la réponse clinique des patients traités par octréotide dans le cadre de saignements digestifs sur angiodysplasies gastro-intestinales (Exprimé en IC) (137).

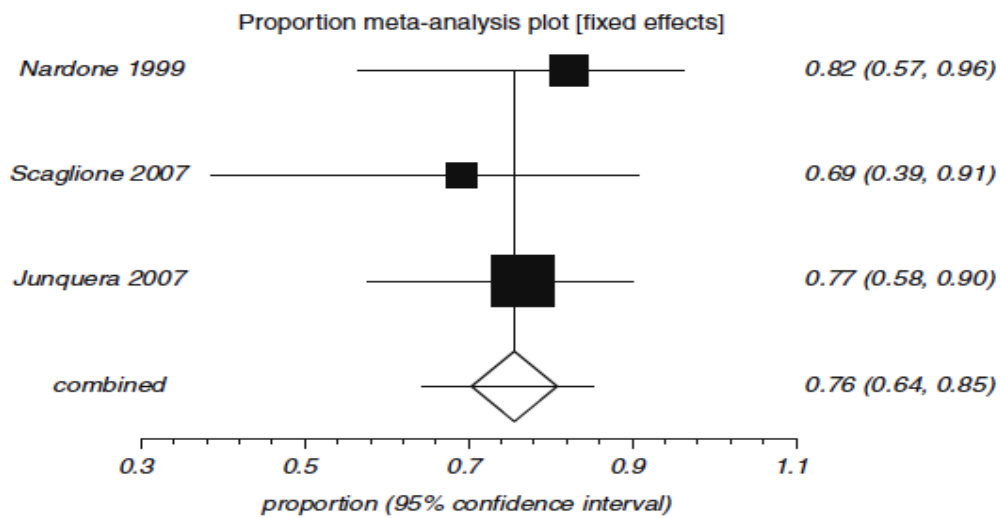
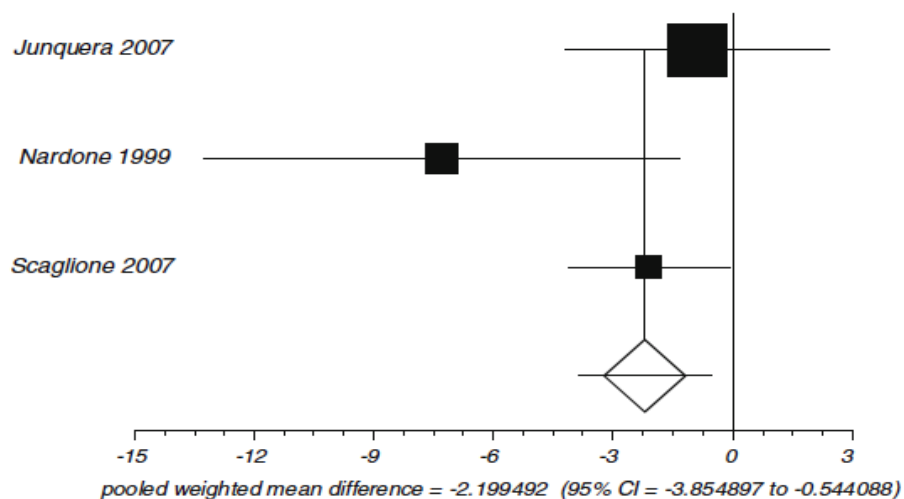


Schéma 19: Evaluation des besoins transfusionnels avant et après traitement par octréotide (Exprimé en IC) (137).



Dans l'étude de Junquera et al (138), il n'est pas mis en évidence de différence significative en termes de culots globulaires.

L'étude de Scaglione et al (139), est une étude observationnelle, sans groupe contrôle par définition. Elle met en évidence de manière significative l'efficacité de l'octréotide 10mg/mois en intramusculaire. Il est en effet le seul à avoir adoptée une forme à libération prolongée.

Pour Nardone et al (140), les résultats semblent significatifs mais les patients cirrhotiques n'ont pas été exclus des critères d'inclusions. N'oublions pas que les dérivés de la somatostatine sont communément utilisés dans le traitement des hémorragies digestives chez le cirrhotique en diminuant le débit sanguin splanchnique. Dans cette étude, le traitement est suivi pendant 6 mois. Un contrôle endoscopique est réalisé respectivement à 6 et 12 mois. Les lésions isolées de petites tailles disparaissent, alors que celles de diamètre plus important décroissent et deviennent moins vascularisées. Cependant les critères de taille sont mal définis dans cette étude.

Ces résultats semblent cependant intéressants avec la nécessité de nouvelles études randomisées, de recrutement supérieure, et sur de plus longue durée. Les analogues de la somatostatine présente donc un intérêt dans le traitement des angiodysplasies digestives. Cet intérêt est justifié par le profil de patients concernés : patients âgés et souvent sous anticoagulants et antiagrégants plaquettaires, pour qui l'hémostase endoscopique est souvent contre-indiquée.

DEUXIEME PARTIE

**ETUDE RETROSPECTIVE SUR LA PRISE EN CHARGE DE 41 CAS
D'ANGIODYSPLASIES DIGESTIVES DANS LE SERVICE D'HEPATO-
GASTRO-ENTEROLOGIE DU CHU DE LIMOGES**

1. INTRODUCTION

Les données sur l'histoire naturelle des angiodysplasies digestives dans la littérature sont peu détaillées. La moyenne d'âge de diagnostic de ces lésions se situe autour de 62 ans. Cette population présente de nombreuses comorbidités rendant le traitement endoscopique difficile, quand aux facteurs de risque des angiodysplasies digestives, ils restent à ce jour mal définis.

Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité du traitement endoscopique par coagulation au plasma Argon chez les patients atteints d'angiodysplasies digestives, mais également d'identifier l'histoire naturelle de ces angiodysplasies ainsi que les facteurs de risque de récurrence.

Dans un second temps, nous avons évalué d'une part, l'intérêt d'introduire un traitement médical par les dérivés de la somatostatine et d'autre part, les autres modes de prises en charges thérapeutiques.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1 Patients

Notre étude a été réalisée dans le Service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Limoges. Au total, 41 patients atteints d'angiodysplasies digestives ont été évalués rétrospectivement au cours de la période allant de janvier 2005 à juin 2010, avec une durée moyenne de suivi de 18 mois.

Parallèlement, un sous-groupe de patients bénéficiant d'un traitement par les dérivés de la somatostatine a été suivi de manière prospective. Ces résultats s'intègrent dans une étude pilote bicentrique sur l'apport des analogues de la somatostatine à libération prolongée dans la prise en charge des hémorragies digestives par angiodysplasies. Nous rappellerons toutefois qu'une étude randomisée est nécessaire pour confirmer ces résultats.

2.2 Plan de l'Etude

Les patients inclus devaient répondre aux critères suivants :

➤ Critères d'inclusion :

- Angiodysplasies digestives symptomatiques (Anémie obscure, hémorragies digestives, saignement occulte, carence martiale)
- Pour les patients souffrant d'anémie, bilan d'anémie complet réalisé (Bilan gynécologique négatif chez les patientes)
- Bilan endoscopique complet du tube digestif (FOGD, coloscopie, entéroscopie double ballon, vidéocapsule)

➤ Critères d'exclusion :

- Maladie de Rendu-Osler
- Bilan endoscopique incomplet
- Bilan d'anémie incomplet

Recueil des données

Les différentes données de cette étude ont été recueillies par les biais des codages PMSI et via le logiciel Amélibloc pour les comptes rendus des vidéocapsules et des entéroscopies double ballon.

Après identification des patients, les différentes variables nécessaires à notre étude ont été obtenues grâce au logiciel Crossway pour les données médicales, Cyberlab pour les bilans biologiques, et Traceline pour les données relatives aux transfusions sanguines. Certaines données manquantes ont été complétées via le dossier manuscrit. A défaut de données informatiques, les médecins traitants et les médecins Hépatogastro-entérologues ont été contactés par téléphone, notamment dans le cadre du suivi à long terme de ces patients.

Le recueil de données a concerné les éléments suivants :

➤ Caractéristiques des patients à la Baseline

- Nom et prénom
- Sexe

- Date de naissance
- Date du diagnostic
- Date de traitement
- Bilan endoscopique réalisée : FOGD, coloscopie, rectoscopie, entéroscopie double ballon haute ou basse, Spirius, vidéocapsule.
- Localisation des lésions (estomac, intestin grêle, caecum, colon ascendant, colon transverse, colon descendant, rectum)
- Mode de diagnostic : anémie chronique obscure, hémorragie digestive (hématémèse, méléna, rectorragies), carence martiale.
- Durée d'hospitalisation (j) avant la prise en charge thérapeutique et à chaque récurrence.

➤ Paramètres biologiques

- L'hémoglobine (g/dl) au moment du diagnostic, au moment des récurrences, la dernière communiquée.
- La ferritine ($\mu\text{g/l}$)
- Le fer sérique ($\mu\text{mol/l}$)
- La créatinémie ($\mu\text{mol/l}$)
- Les plaquettes (G/L)
- Le bilan de la coagulation : TP (%), TCA (*ratio = TCA patient / TCA témoin*), INR

➤ Les facteurs de risque explorés

- Comorbidités :
 - Rétrécissement Aortique
 - Insuffisance mitrale
 - Cardiomyopathie
 - Cirrhose (*Stade Child Pugh A, B ou C*)
 - Maladie de Willebrand
 - Insuffisance rénale (*Grade 1 à 5*)

- Recherche d'*Helicobacter pylori* positifs dans les biopsies gastriques (*étude bactériologique par mise en culture et analyse anatomopathologique*)
- Autres : Maladie de Système,...

Les traitements des patients pouvant jouer un rôle dans les saignements digestifs ont été notés :

➤ Traitements :

- AINS
- AVK
- Anticoagulants
- Antiagrégants plaquettaires
- Clopidogrel

La prise en charge thérapeutique était répertoriée :

➤ Mode de traitement :

- Endoscopique : coagulation au plasma argon (puissance et débit)
- Médical : oestroprogestatifs, thalidomide, analogues de la somatostatine
- Traitement chirurgical
- Traitement radiologique : embolisation

➤ Paramètres transfusionnels :

- Nombre de culots globulaires avant la prise en charge thérapeutique
- Nombre de culots globulaires après prise en charge thérapeutique et à chaque récurrence
- Nombre de poches de Venofer perfusées pour supplémentation ferrique intraveineuse avant le traitement et au décours du suivi.
- Supplémentation ferrique orale avant le traitement et au décours du suivi

➤ Paramètres propres au bilan endoscopique :

Tous les patients ont eu une exploration conventionnelle du tube digestif par FOGD et coloscopie. Toutes les coloscopies ont été menées jusqu'au bas fond caecal ; toutes les FOGD jusqu'au deuxième duodénum. La préparation colique était de bonne qualité par le protocole PEG du service : 2L de PEG l'avant-veille, et 3L la veille de l'examen.

Pour l'exploration du grêle, une vidéocapsule était réalisé (après protocole de préparation endoscopique du service) ; devant la non disponibilité du matériel certaines entérocopie double ballon haute ont été réalisé d'emblée en urgence.

Les résultats de la vidéocapsule dictent le mode d'entérocopie double ballon choisie, soit par voie haute, soit par voie basse.

Ainsi, le rapport suivant était calculé :

- *Calcul du temps (min) lésion/temps (mn) caecum*
- *Si le rapport est inférieur à 0,75, la voie haute sera préférée*
- *Si le rapport est supérieur à 0,75, la voie basse sera préférée*

Ce rapport n'est pas validé à ce jour.

Le but de cette exploration complète du tube digestif était de réaliser une topographie complète des angiodysplasies dans le cadre du suivi de leur histoire naturelle.

Aucune autre cause de lésion digestive n'a été diagnostiquée.

Critères d'évaluation

Nous avons étudiés :

- l'efficacité du traitement endoscopique par plasma argon sur les angiodysplasies digestives par rapport à la cinétique du taux d'hémoglobine et le nombre de culots globulaires transfusés

- le taux de récurrence, défini par un nouvel épisode hémorragique et/ou par une anémie persistante (perte de 1g/dl d'hémoglobine)
- les facteurs de risque de récurrence : en évaluant les comorbidités, les traitements, le nombre et la taille des angiodysplasies digestives, les localisations des lésions.
- l'intérêt d'un traitement médical par les dérivés de la somatostatine à libération prolongée.

Analyse statistique

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur Excel et analysé grâce au logiciel d'analyses statistiques Statview (SAS Institute V5.0). Les variables quantitatives sont exprimées en nombre, moyenne, médiane, minimum et maximum. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage. Les moyennes des différents paramètres étudiés ont été comparées au moyen de tests t de Student et les proportions au moyen de tests du Chi². Le seuil de significativité retenu a été fixé à 5%.

2.3 Matériels

Le matériel en endoscopie conventionnel comprend :

- Coloscopes et fibroscopes des firmes OLYMPUS et FUJINOM
- Colonnes endoscopiques des mêmes firmes
- Fibres Argon, ERBE APC probe standard, diamètre de 2,2 mm, longueur de 2,3 m. Fibres argon à diffusion latérale, linéaire ou circonférentielle.

Les caractéristiques de l'entéroscope sont les suivantes :

- Entéroscope FUJINOM
- Longueur totale de 2,3 m
- Diamètre du canal opérateur de 2,8 mm
- Overtube FUJINOM, longueur totale de 145 m, diamètre extérieur de 13,2 mm, diamètre intérieur de 10,8 mm.

- Pompe péristaltique FUJINOM
- Colonne endoscopique FUJINOM
- Gaz Argon AIR LIQUID

Le Matériel utilisé en entéroscopie est le suivant :

- Fibre Argon, ERBE APC probe, longueur de 3m, diamètre de 2,3mm.

Nous n'avons pas utilisé dans cette étude de clips endoscopiques (clips disponibles en entéroscopie : QUICKCLIP 2 OLYMPUS, RESOLUTION BOSTON).

Les patients ne présentaient pas de contre-indication à la coagulation par plasma Argon, notamment de Pace Maker. De ce fait l'utilisation de la GOLD PROBE en courant bipolaire n'a pas été nécessaire.

Les caractéristiques du SPIRUS sont les suivantes :

- Endo-Ease DISCOVERY, firme LIFE PARTNERS EUROPE
- Longueur totale : 118 cm
- Exploration essentielle par voie haute

Dans le service d'Hépatogastro-entérologie de Limoges, nous avons utilisé successivement les capsules PillCam SB puis SB2 de Given imaging. La première vidéocapsule endoscopique a été mise sur le marché en 2001 par la firme Given Imaging (Yoqneam, Israël)

Les données techniques de la VCE (PillCam SB2) sont les suivantes :

- Dimensions : 11 mm de diamètre sur 26 mm de Long
- six diodes lumineuses
- Champ de vision de 156°
- Capture de deux images par seconde par une tête vidéo couleur
- Autonomie de 8 à 9 h grâce de Batteries
- Un transmetteur radio et une antenne intégrée

Les données sont ensuite lisibles par un gastroentérologue formé au logiciel RAPID et à l'interprétation des images.

Le logiciel de lecture de la capsule permet, entre autres, de régler la vitesse de lecture des images, de repérer les spots rouges compatibles avec des zones hémorragiques ou érythémateuses, de localiser approximativement la position de l'image visualisée par la capsule au sein de l'intestin grêle.

3. RESULTATS

3.1 Population globale (n=41)

Un total de 41 patients a été inclus dans notre étude et suivi entre le 1^{er} Janvier 2005 et le 30 juin 2010. Pour chaque patient, un bilan endoscopique complet a été réalisé afin de déterminer la topographie exacte des angiodysplasies et écarter les autres causes d'hémorragies. La présentation clinique principale des angiodysplasies digestives était l'anémie obscure. Les autres causes d'anémie ont été explorées antérieurement.

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin pour 63,4%. L'âge médian au moment du diagnostic était de 70 ans (31-89).

Le délai moyen entre le diagnostic d'angiodysplasie et le traitement endoscopique était de 3,4 jours.

Les paramètres biologiques de cette population ont également été étudiés afin d'évaluer leur impact sur l'épisode hémorragique.

Les patients souffraient d'anémie à tendance microcytaire ferriprive avec une hémoglobine moyenne à 9,3 g/dl, un VGM moyen de 79 μm^3 . La ferritine était de 29,1 $\mu\text{g/l}$ en moyenne.

La fonction rénale était perturbée avec une créatinémie moyenne à 124,7 $\mu\text{mol/l}$.

Aucun des patients ne souffrait de maladie de Willebrand.

Les seules perturbations du bilan de la coagulation au niveau de la population concernaient l'unique patient cirrhotique du fait de son insuffisance hépato-

cellulaire (TP à 41%), associé à une thrombopénie secondaire à son hypertension portale.

Tableau 1: Caractéristiques de la population (n=41).

Paramètres		Nombre	%
Sexe			
	Femme	15	36,6
	Homme	26	63,4
Age médian	(étendue) au diagnostic, années	73 (31-89)	
Age médian	(étendue) au traitement, années (n=40)	72,5(32-90)	
Délai moyen	(étendue) diagnostic-TTT, jours (n=40)	3,4 (0-48)	
Taux moyen d'Hb	(étendue), g/dl (n=40)	9,3 (5,1-11)	
Nb moyen de CG	(étendue) (n=40)	6 (0-22)	
Nb médian de CG	(étendue) (n=40)	4	
VENOFER	(étendue), ampoules (n=40)	1 (0-14)	
Durée moyenne hospitalisation	(étendue), jours (n=40)	10 (1-30)	
Mode de diagnostic			
	Anémie obscure	29	70,7
	Méléna	8	20
	Rectorragies	3	7,3
	Carence martiale isolée	1	2,4
Bilan endoscopique			
	FOGD	41	100
	Coloscopie	41	100
	Entéroscopie double ballon haute	28	68,3
	Entéroscopie double ballon basse	2	5,1
	Spirus	2	4,9
	Vidéocapsule	39	95,1
VGM moyen	(étendue), μm^3 (n=40)	79 (69-92)	
PQ moyen	(étendue), g/l (n=36)	233 (69-534)	
Ferritine moyenne	(étendue), $\mu\text{g/l}$ (n=33)	29,1 (5-106)	
Fer sérique moyen	(étendue), $\mu\text{mol/l}$ (n=27)	12,3 (3-106)	
Créatinine moyenne	(étendue), $\mu\text{mol/l}$ (n=38)	124,7 (50-560)	
INR moyen	(étendue) (n=33)	1,3 (0,9-3,3)	
TP moyen	(étendue) % (n=31)	84,6 (41-116)	
TCA (TCAM/TCAt) moyen	(étendue) (n=34)	1 (0,8-1,2)	

Le mode de diagnostic principal était l'anémie obscure (70,7%).

Vingt pourcents des patients présentaient un méléna au moment du diagnostic ; seulement 7% des rectorragies. Pour la plupart, il s'agissait donc de saignements obscurs.

Les hémorragies digestives hautes (sous forme de méléna) restaient après l'anémie obscure, la présentation clinique principale.

Détaillons le bilan endoscopique. Les coloscopies étaient toutes complètes avec visualisation du bas fond caecal. La préparation par PEG était de bonne qualité.

Les fibroscopies oeso-gastroduodénales permettaient l'exploration jusqu'au deuxième duodénum.

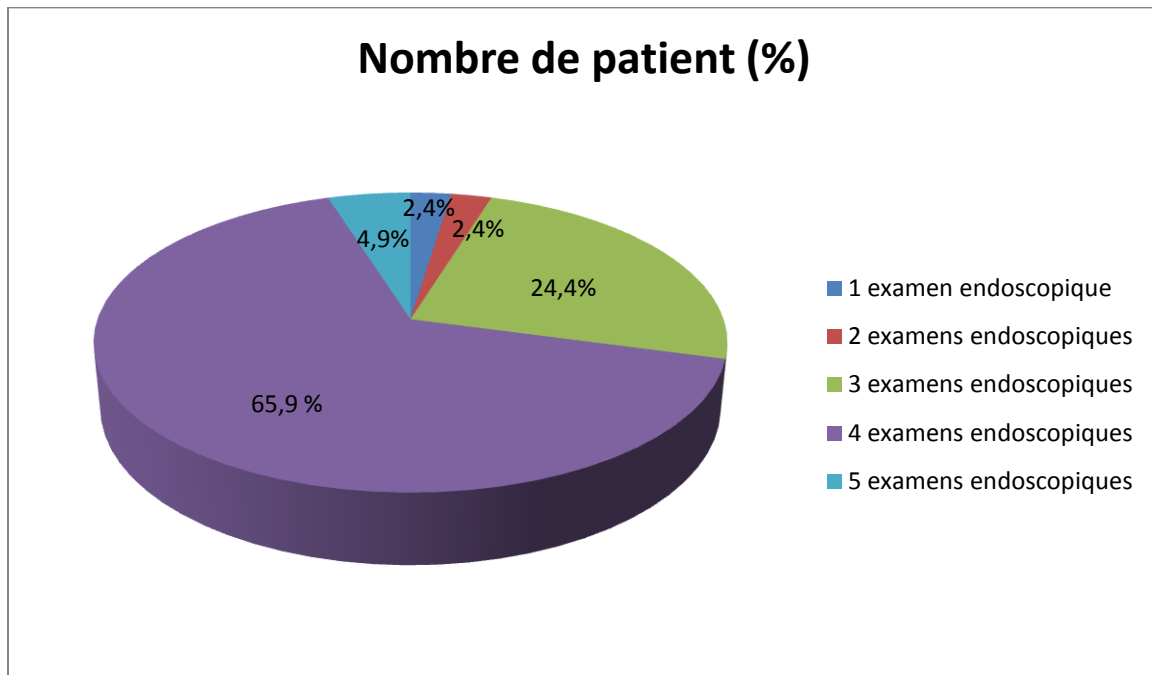
L'intestin grêle a été exploré par vidéocapsule chez 39 patients ; 2 patients ont été explorés par une entérocopie double ballon d'emblée (par non-disponibilité de la vidéocapsule).

Le taux d'exploration complète du grêle était de 95% (franchissement de la valvule iléo-caecale), lors de l'examen par VCE. La préparation endoscopique était satisfaisante pour les 39 patients, c'est-à-dire un taux de résidus suffisamment faible pour permettre une visualisation complète de la muqueuse. Chez ces patients, le temps de transit était homogène. Il faut rappeler que les troubles de la vidange gastrique peuvent être limités par l'utilisation de prokinétiques ou d'érythromycine (agoniste des récepteurs de la motiline). Mais cette utilisation n'est pas systématique.

Le choix de l'entérocopie par voie haute ou basse était décidé en fonction des résultats de la vidéocapsule ou de la présentation clinique. Deux patients ont été explorés par le Spirus.

Aucune complication n'a été signalée au décours de ces explorations

Histogramme 1: Nombre d'endoscopie avant traitement.



Avant la prise en charge thérapeutique, 4 examens endoscopiques en moyenne étaient réalisés pour 65,9% des patients. Chez la majorité des patients, il avait été réalisé 2 FOGD et 2 coloscopies totales, avant toute exploration de l'intestin grêle.

Tableau 2: Caractéristiques des angiodysplasies.

Caractéristiques des angiodysplasies			
		Nombre	Pourcentage
Nombre			
	<5	15	36,6
	>5	26	63,4
Taille			
	<5mm	21	53,8
	>5mm	18	46,2
Signes hémorragiques			
		20	48,8
Localisation			
	Estomac	12	29,3
	Grêle	33	82,5
	Caecum	15	36,6
	Côlon Droit	12	29,3
	Côlon Transverse	0	0
	Côlon Gauche	0	0
	Rectum	2	4,9
Localisation multiple			
		21	51,2
Détails			
	2 localisations	10	47,6
	3 localisations	10	47,6
	4 localisations	1	4,8

Tous les patients de cette étude présentaient des angiodysplasies, majoritairement nombreuses (63% des cas), de petites tailles (54% des cas) et présentant des signes hémorragiques au moment du diagnostic (49% des cas).

La taille des angiodysplasies était mesurée pour la plupart en VCE. Les angiodysplasies d'un diamètre de plus de 5 mm étaient considérées de gros calibre. Les données de la littérature nous ont permis de déterminer ces critères morphologiques.

Les différents segments du tube digestif considérés étaient l'estomac, l'intestin grêle, le caecum, le côlon droit, le côlon transverse, le côlon gauche et le rectum.

Aucune lésion n'a été diagnostiquée dans le côlon transverse et le côlon gauche.

La localisation des angiodysplasies était multiple chez 51% des patients. Majoritairement, au décours d'un bilan endoscopique complet, les patients présentaient des angiodysplasies sur 2 à 3 segments différents de leur tube digestif, soit chez 47,6% des patients.

Tableau 3: Comorbidités et traitements de fond de la population.

Comorbidités	Nombre	Pourcentage
RAO	15	36,6
Insuffisance mitrale	2	4,9
Cardiomyopathie	18	43,9
Insuffisance Rénale		
Stade 1	2	4,9
Stade 2	6	14,6
Stade 3	3	7,3
Maladie de Willebrand	0	0
Cirrhose	1	2,5
HP	3	7,3
Traitement		
Aspirine	10	24,4
AINS	1	2,4
AVK	11	26,8
Clopidogrel	4	9,8
EPO	2	4,9

Nous avons essayé de mettre en évidence des facteurs de risques des angiodysplasies digestives dans notre population. Nous avons notés les différentes comorbidités de la population étudiée connues pour être associées aux angiodysplasies digestives.

Ainsi, 36,6% des patients souffraient d'un rétrécissement aortique, 43,9% de cardiomyopathie pour la plupart ischémique, 28,9% d'insuffisance rénale pour la plupart de stade 2.

Nous nous sommes également intéressées à l'impact des traitements par antiagrégants plaquettaires, par anticoagulants, par Clopidogrel, et par EPO (érythropoïétine). Il nous semblait intéressant d'évaluer leur impact sur les épisodes hémorragiques et leurs éventuelles récurrences.

Un peu plus de vingt six pourcents des patients suivaient un traitement par aspirine et 26,8% suivaient un traitement par AVK (antivitamines K), avec un INR compris dans la fenêtre thérapeutique attendue (les valeurs cibles de l'INR dépendaient naturellement de la pathologie sous-jacente traitée).

3.2 Evaluation de l'efficacité du traitement par PCA (n=38)

- Un total de 38 patients a été traité par coagulation au plasma argon. Un patient a bénéficié d'un traitement par embolisation, un autre d'un traitement chirurgical. Une autre patiente, du fait de ses comorbidités, n'a bénéficié que d'un traitement symptomatique.
- La coagulation au plasma argon a été réalisée au niveau de tous les étages du tube digestif en fonction des lésions.
- Les débits et puissances utilisées étaient adaptés à l'organe traité.
- L'efficacité du traitement a été définie comme l'absence de récurrence sur une période moyenne de suivi de 18 mois.
- La récurrence était définie comme suit :
 - Toutes extériorisations sanguines récurrentes et/ou
 - La perte de 1g/dl d'Hémoglobine

De ce fait, nous nous sommes intéressés à la variation de l'hémoglobine entre le traitement endoscopique initial pour ce groupe Argon et la dernière communiquée sur un suivi moyen de 18 mois.

Le nombre de culots globulaires entre ces deux périodes a été calculé. Nous l'exprimerons en médiane. Un patient a en effet bénéficié d'un nombre important de culots globulaires rendant l'interprétation en termes de moyenne difficile.

Aucune complication secondaire à l'utilisation du plasma argon n'a été constatée.

La population traitée par la coagulation au plasma argon est décrite ci-dessous

Tableau 4: Caractéristiques des patients traités par CPA (n=38).

		Nombre	Pourcentage
Sexe	Féminin	13	34,2
	Masculin	25	65,8
Age médian (étendue), années		72 (31-89)	
Mode de diagnostic	Anémie obscure	28	73,7
	Méléna	7	18,4
	Rectorragies	2	5,3
	Carence martiale	1	2,6
Nombre d'endoscopie avant traitement	1	0	0
	2	1	2,6
	3	8	21,1
	4	27	71,1
	5	2	5,3
Localisation	Estomac	12	31,6
	Grêle	30	81,1
	Caecum	15	39,5
	Colon droit	12	31,6
	colon transverse	0	0
	colon gauche	0	0
Localisation	Rectum	2	5,3
	Multiple	21	55,3
	2	10	47,6
	3	10	47,6
	4	1	4,8
Bilan endoscopique	FOGD	38	100
	Coloscopie	38	100
	Rectoscopie	0	0
	Entéroscopie double ballon haute	28	73,7
	Entéroscopie double ballon basse	2	5,6
	Spirus	2	5,3
	Vidécapsule	36	94,7

L'âge médian des patients traités par PCA était de 72 ans avec une majorité d'hommes (65,8%).

La présentation clinique était superposable à la population initiale, avec un tableau d'anémie obscure dans 73,7% des cas et de méléna dans 18,4% des cas.

Le bilan endoscopique réalisé permettait une exploration complète du tube digestif.

Deux FOGD et deux coloscopies étaient réalisées chez 71,1% des patients avant toute exploration du grêle. L'exploration du grêle était permise par la vidéocapsule, l'entérocopie double ballon ou le Spirus. A noter, qu'une seule vidéocapsule a été réalisé chez ces patients.

La localisation des angiodysplasies était multiple dans 55,3% des cas. En moyenne les patients traités par argon présentaient initialement des lésions multiples sur 2 à 3 segments du tube digestif, 47,6% des patients. Les lésions les plus fréquentes étaient localisées au niveau de l'intestin grêle (81,1% des patients), et du caecum pour 39,5% des patients. Les paramètres biologiques restaient superposables à la population initiale.

Tableau 5: Comorbidités de la population traitée par APC.

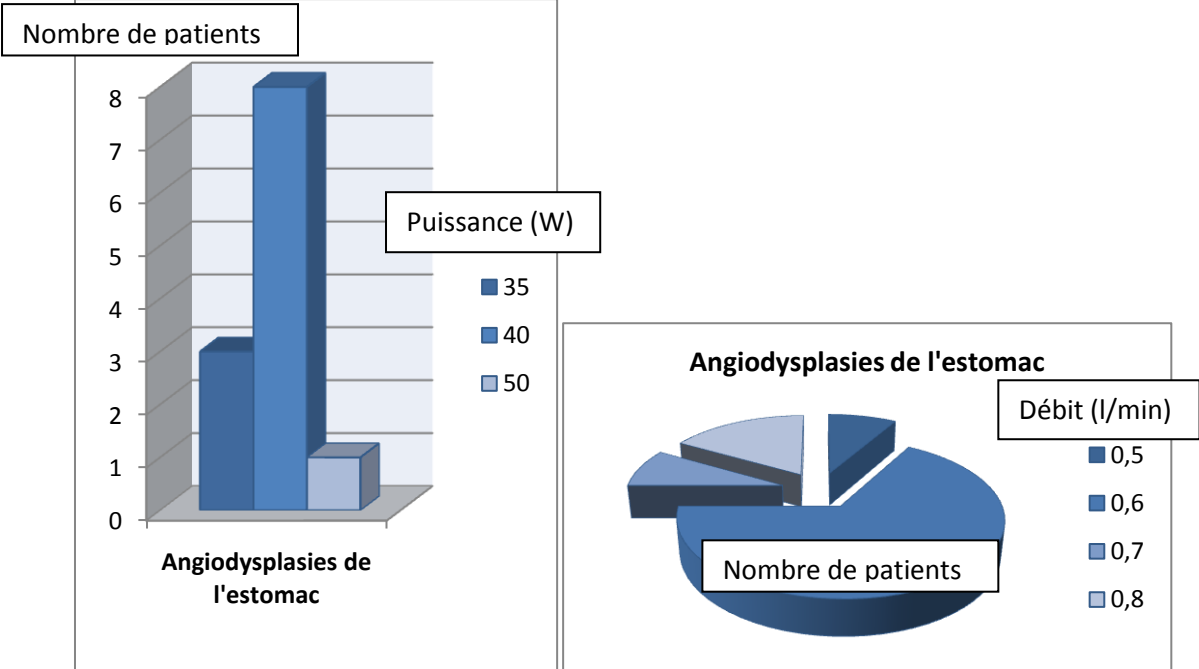
Comorbidités	Nombre	Pourcentage
RAO	14	36,8
Insuffisance mitrale	2	5,3
Cardiomyopathie	17	44,7
Insuffisance Rénale		
Stade 1	2	5,3
Stade 2	6	15,8
Stade 3	3	7,9
Maladie de Willebrand	0	0
Cirrhose	1	2,7
HP	3	7,9
Traitement		
Aspirine	9	23,7
AINS	1	2,6
AVK	10	26,3
Clopidogrel	4	10,5
EPO	2	5,3

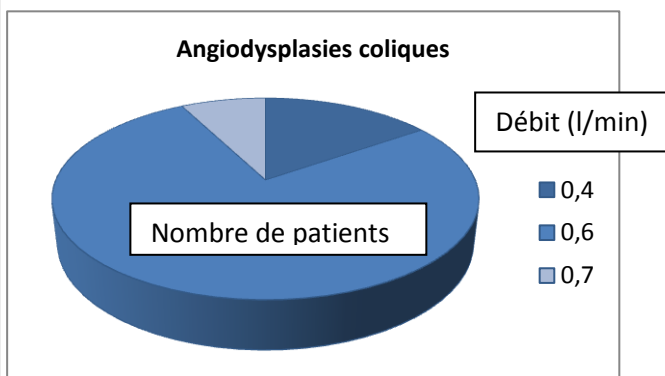
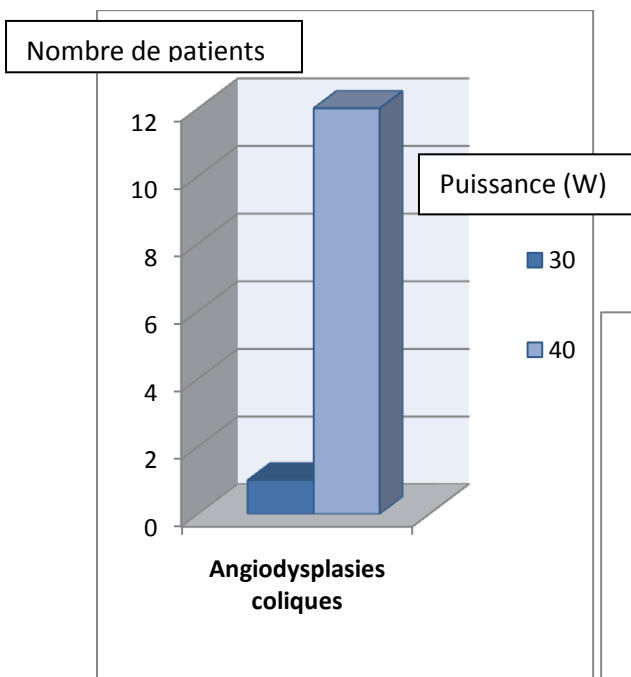
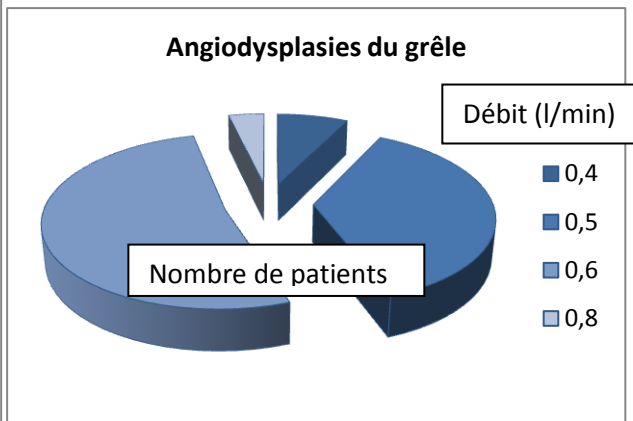
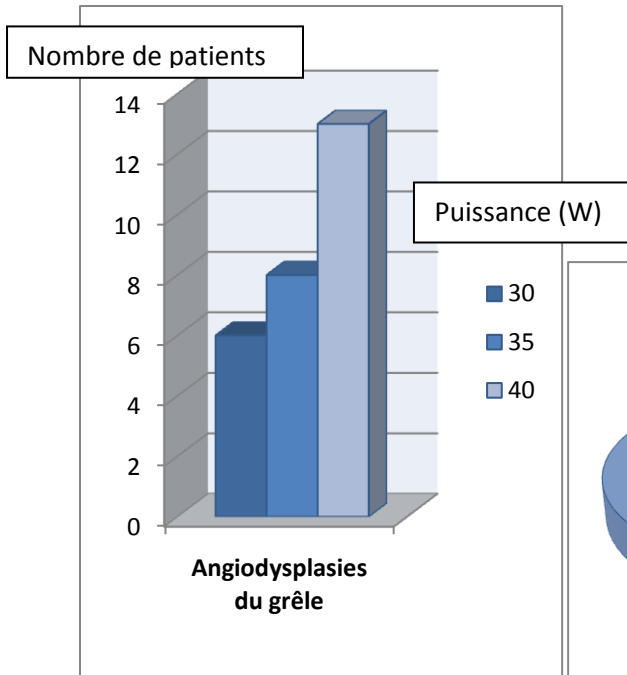
Plus de trente six pourcents des patients souffraient d'un rétrécissement aortique, 44,7% d'une cardiomyopathie. L'insuffisance rénale concernait près de 29% des patients.

Plus de vingt trois pourcents des patients suivaient un traitement par aspirine, 26,3 par AVK, avec toujours un INR efficace, en zone thérapeutique adaptée à la pathologie ; et 10,5% sous Clopidogrel.

En fonction, de la localisation des lésions, le débit et la puissance de la coagulation par le plasma Argon ont été adaptés.

Histogramme 2: Caractéristiques en puissance et débit du traitement par APC.





Pour évaluer l'efficacité du traitement par coagulation au plasma argon, nous nous sommes intéressés :

- **A l'hémoglobine initiale** avant tout traitement endoscopique, et **l'hémoglobine de contrôle**, c'est-à-dire le dernier bilan réalisé chez le patient. Le nombre de culots globulaires a également été recueilli avant le traitement, et jusqu'à la date de la dernière hémoglobine de contrôle.
- **A la variation du nombre de culots globulaires en termes de médiane.**

Tableau 6: Evaluation de l'efficacité du traitement par APC.

Paramètres	Nombre	Moyenne	Minimum	Maximum	Médiane
Hb initiale (g/dl)	38	9,3	5,1	11	9,4
Hb contrôle (g/dl)	34	11,5	6,8	16,7	11,9
Nombre de culots initial	37	6,3	0	22	4
Nombre de culots contrôle	25	12,1	0	104	4

- La variation moyenne du taux d'Hémoglobine était de **+2,2 g/dl**, avec une hémoglobine de contrôle à **11,5 g/dl** en moyenne.
- Il n'a pas été noté de différence en termes de variation du nombre médian de culots globulaires reçus, avec un nombre de culots globulaires de 4 exprimé en médiane
- Seulement 10 patients ont présenté au minimum une récurrence.

Au total, **l'efficacité du plasma argon a été alors évaluée à 74% dans notre étude.**

3.3 Etude du sous groupe récidive (n=10)

Chez les patients traités par coagulation au plasma argon, 10 patients ont présenté au moins une récidive.

Le délai moyen de la récidive était de 4,7 mois (3,5 - 21,1).

Tableau 7: Paramètres initiaux du groupe récidive (n=10).

Paramètres		Nombre	%
Sexe			
	Femme	2	20
	Homme	8	80
Age médian	(étendue) au diagnostic, années	70,5 (60-86)	
Age médian	(étendue) au traitement, années	70,5 (60-86)	
Délai moyen	(étendue) diagnostic-TTT, jours	2 (0-9)	
Taux moyen Hb	(étendue), g/dl	8,7 (5,1-11)	
Nb médian de CG	(étendue)	13 (4-22)	
VENOFER	(étendue), ampoules	2,6 (0-14)	
Durée moyenne hospitalisation	(étendue), jours	13,3 (9-17)	
Mode de diagnostic			
	Anémie obscure	4	40
	Méléna	6	60
	Rectorragies	1	10
	Carence martiale isolée	0	0
Bilan endoscopique			
	FOGD	10	100
	Coloscopie	10	100
	Entéroscopie double ballon haute	7	70
	Entéroscopie double ballon basse	0	0
	Spirus	1	10
	Vidéocapsule	8	80

Les caractéristiques de ce groupe sont :

- un taux d'hémoglobine initial moyen inférieur à celui du reste de la population traitée.
- une présentation clinique principalement sous forme d'hémorragie digestive, et notamment de méléna (60%)
- des besoins transfusionnels antérieurs supérieurs en termes de médiane
- la durée d'hospitalisation initiale supérieure par rapport à notre population globale (13,3 vs 10,2 jours).

La moyenne d'âge était équivalente (la différence n'excédant pas 1 an).

L'objectif de l'étude de ce sous groupe de patients présentant des récurrences cliniques était de déterminer des facteurs prédictifs de récurrence.

Tableau 8: Caractéristiques des angiodysplasies dans le groupe récidive (n=10).

Caractéristiques des angiodysplasies			
		Nombre	Pourcentage
Nombre			
	<5	5	50
	>5	5	50
Taille			
	<5mm	6	66,7
	>5mm	3	46,2
Signes hémorragiques		6	60
Localisation			
	Estomac	2	20
	Grêle	8	80
	Caecum	4	40
	Colon droit	3	30
	Colon transverse	0	0
	Colon gauche	0	0
	Rectorragies	2	20
Localisation multiple		5	50
Détails			
	2 localisations	1	20
	3 localisations	4	80

Les angiodysplasies étaient de petites tailles pour **66,7% des patients**. Il n'y avait pas de différence en termes de nombre, elles présentaient des signes hémorragiques dans 60% des cas.

Elles sont principalement situées dans l'intestin grêle pour 80% des patients. Cinquante pourcents des patients avaient des localisations multiples, 80% sur 3 segments du tube digestif.

Tableau 9: Etude des facteurs de risques et comorbidités dans le groupe récidive (n=10).

Comorbidités	Nombre	Pourcentage
RAO	7	70
Insuffisance mitrale	2	20
Cardiomyopathie	4	40
Insuffisance Rénale		
Stade 1	1	10
Stade 2	4	40
Maladie de Willebrand	0	0
Cirrhose	1	10
HP	1	10
Traitement		
Aspirine	2	20
AINS	0	0
AVK	3	30
Clopidogrel	1	10
EPO	0	0

Si nous nous intéressons aux comorbidités, **70% des patients** qui ont récidivé après un premier traitement endoscopique souffraient d'un **rétrécissement aortique**.

Seulement 20% des patients souffraient d'une insuffisance mitrale et 40% d'une cardiomyopathie pour la plupart ischémique.

Cinquante pourcent des patients souffrait d'une insuffisance rénale, et pour la grande majorité de stade 2 (environ 40% des patients).

Dans notre étude, un seul patient souffrant d'une cirrhose d'origine éthylique associé à une insuffisance rénale et une cardiomyopathie ischémique a récidivé.

Aucun patient ne souffrait d'une maladie de Willebrand.

Intéressons nous au rôle des traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires dans la récurrence hémorragiques. Vingt pourcent des patients étaient traités par de l'aspirine et 30% par des antivitamines K.

La présentation clinique à l'épisode initial et à la récurrence était superposable.

Tableau 10: Paramètres biologiques à la récurrence (n=10).

Paramètres biologiques	Moyenne	Nombre	Minimum	Maximum	Médiane
Hb (g/dl)	7,9	10	5,1	11	9,4
VGM (μm^3)	78	10	69	92	82
PQ (/mm ³)	230000	10	67000	540000	220000
Ferritine ($\mu\text{g/l}$)	59,1	9	20	123	43
Créatinine ($\mu\text{mol/l}$)	107,4	8	67	186	90
INR	1,1	6	1	1,3	1,1
TP (%)	83,9	7	67	102	83
TCA (TCAm/TCAt)	1,3	6	0,9	2	1,2

A la récurrence, l'hémoglobine n'était plus que 7,9 g/dl. L'anémie était toujours à tendance microcytaire avec un VGM moyen à 78 μm^3 . La ferritine était de 59,1 $\mu\text{g/l}$.

Au moment de la récurrence, tous les patients n'ont pas bénéficié de nouvelles explorations endoscopiques. Ceci s'explique par la présence de nombreuses comorbidités, par l'état général précaire des patients et en conséquent par des contre-indications à l'anesthésie, mais aussi par refus du patient.

Intéressons nous maintenant au bilan endoscopique à la récurrence.

Tableau 11: Bilan endoscopique à la récurrence (n=10).

Examens Endoscopiques	Nombre	%
FOGD	7	70
Coloscopie	5	50
Rectoscopie	1	10
Entéroscopie double ballon haute	3	30
Entéroscopie double ballon basse	0	0
Spirus	0	0
Vidéocapsule	3	30

Une FOGD a été réalisée chez 70% des patients, une coloscopie chez 50% des patients, une rectoscopie chez 10% des patients, la vidéocapsule chez 30% des patients, et l'entérocopie chez 30% des patients.

Le mode d'exploration endoscopique a été décidé en fonction de la localisation initiale des lésions pour la plupart des patients. De ce fait, lors de la récurrence, le tube digestif n'a pas été exploré de novo chez tous les patients.

Les angiodysplasies diagnostiquées, ont alors pour caractéristiques d'être de petites tailles (< 5mm chez 3 patients, soit 60% des patients explorés), et nombreuses (> 5 chez 3 patients, soit 60% des patients). Elles peuvent apparaître sur de nouveaux segments du tube digestif antérieurement explorés.

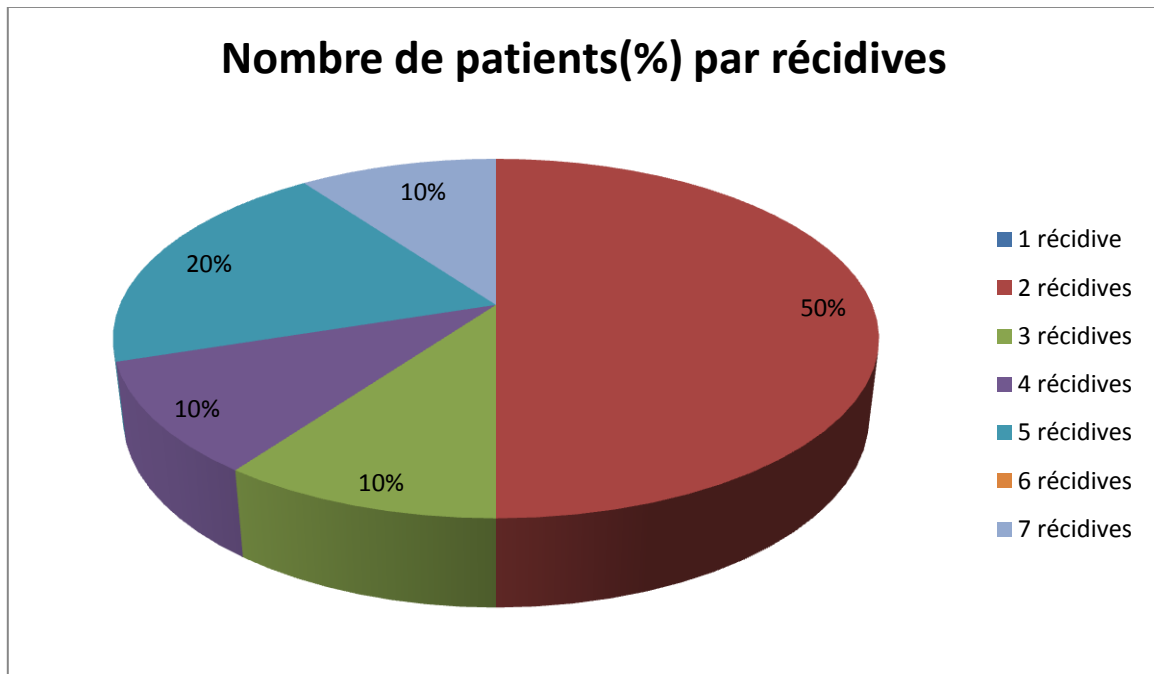
Les patients au moment de la récurrence avaient des traitements de fond. Quarante-dix pourcent avaient une supplémentation martiale, 20% un traitement par aspirine poursuivi et 30% un traitement par anti-vitamines K. Seulement un patient poursuivait un traitement par Clopidogrel.

Tous les patients ayant été traités par coagulation au plasma Argon lors de la prise en charge de la récurrence hémorragique ont présenté une seconde récurrence hémorragique dans 50% des cas. La moitié des patients ont été pris en charge pour un total de 2 récurrences hémorragiques.

Le suivi moyen des patients présentant des récurrences était de 20,5 mois avec un délai moyen de récurrence à 6,4 mois (2,8 -12,3).

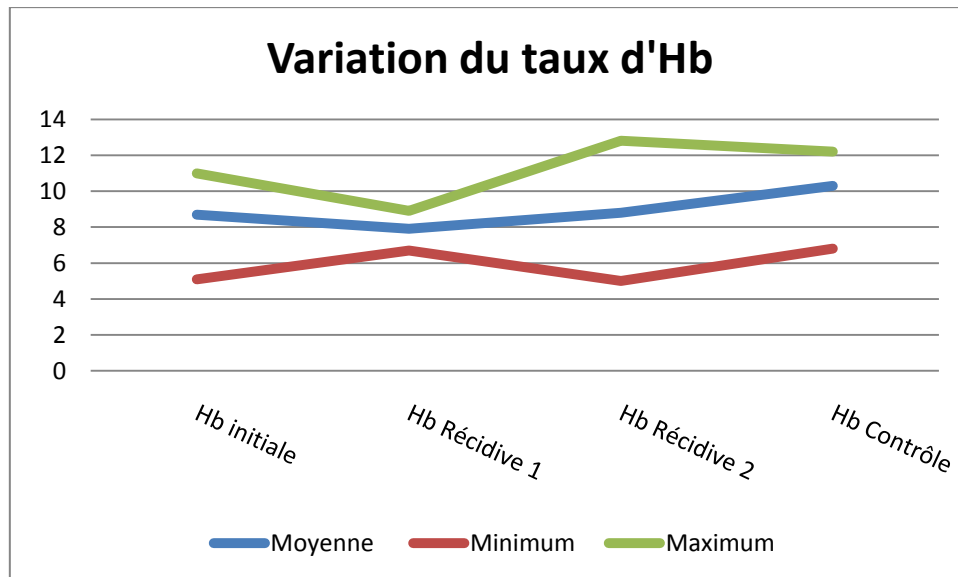
Si nous nous intéressons aux deux premières récurrences, un traitement par plasma Argon était réalisé chez 50% des patients.

Histogramme 3: Nombre de récurrences hémorragiques dans le groupe récidive (n=10).



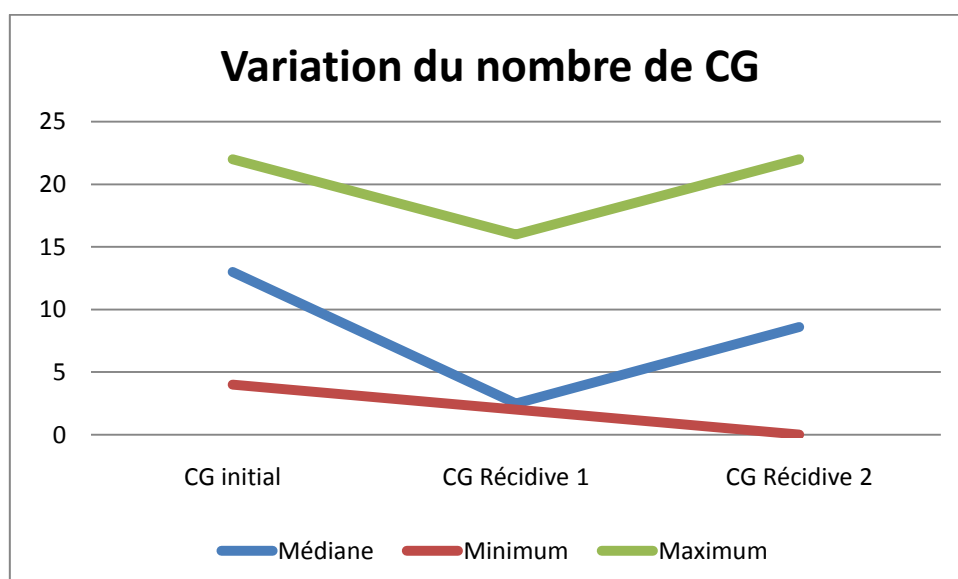
- Sur le suivi du taux d'hémoglobine, nous constatons **une variation de + 1,6 g/dl** entre l'hémoglobine initiale et l'hémoglobine contrôle sur un suivi moyen de 20,5 mois.

Histogramme 4: Variations de l'hémoglobine dans le groupe récidive (n=10).



- **En termes de culots globulaires,** nous avons étudié la variation au décours du suivi en besoins transfusionnels, après deux récidives cliniques.

Histogramme 5: Variations du nombre de culots globulaires dans le groupe récidive (n=10).



Nous avons constaté une diminution des besoins transfusionnels, en termes de médiane, à la vue des besoins transfusionnels importants d'un des patients. A noter, une nouvelle ascension des besoins transfusionnels à la deuxième récurrence.

Le nombre de récurrence semblait décroître sans que la prise en charge thérapeutique au moment de la récurrence ne soit significative. Ce qui pose la question de l'histoire naturelle des angiodysplasies.

4. COMPARAISONS DES DEUX SOUS GROUPES : PATIENTS TRAITES PAR APC AVEC ET SANS RECURRENCE.

Nous nous sommes intéressés à ces deux sous-groupes afin d'écartier des facteurs prédictifs de récurrences hémorragiques dans angiodysplasies digestives.

Tableau 12: Comparaison du groupe 1 (absence de récurrence après traitement par APC) avec le groupe 2 (récurrence après traitement par APC).

Donnée étudiée	Groupe 1	Groupe 2	p
Hg (g/dl)	9,5	8,7	0,1094
Insuffisance rénale	21%	50%	0,1922
Taille			0,8453
<5mm	53%	60%	
>5mm	43%	30%	
Nombre			0,6770
<5	36%	50%	
>5	64%	50%	
Localisation multiple	57%	50%	0,9844
RAO	25%	70%	0,0315
Signes hémorragiques	39%	60%	0,4470
Mode de diagnostic	11%	60%	0,0115

Un rétrécissement aortique étaient retrouvés préférentiellement dans le groupe récidive avec une différence significative ($p=0,0315$).

La présentation clinique préférentielle dans le groupe récidive était le saignement digestif extériorisé, notamment sous méléna, avec une différence significative ($p=0,0115$).

Les autres facteurs étudiés et comparés ne nous ont pas permis de mettre en évidence des différences significatives.

5. ETUDE DU SOUS GROUPE DE PATIENTS TRAITES PAR DERIVES DE LA SOMATOSTATINE. (n=4)

La prise en charge des saignements digestifs actifs et/ou occultes secondaires aux angiodysplasies digestives constitue un véritable défi thérapeutique. Le traitement de première intention repose sur la destruction endoscopique par coagulation au plasma Argon. Des séries de cas suggèrent que les dérivés de la somatostatine permettent de réduire les besoins transfusionnels. Le but de cette analyse de sous groupe était d'évaluer l'efficacité des analogues de la somatostatine à libération prolongée dans cette situation. Dans la littérature, certaines séries suggèrent l'intérêt des dérivés de la somatostatine, et notamment l'octréotide. Une de ces études utilise la forme à libération prolongée de l'octréotide à la posologie de 10mg tous les 28 jours en intramusculaire.

5.1 Patients

Dans notre étude 4 patients, suite à leur nombre de récidive accrue, ont bénéficié d'un traitement par les dérivés de la somatostatine.

Nous avons utilisé du lanréotide à libération prolongée à 90 mg en injection sous-cutanée profonde, nous permettant de réaliser les injections chez des patients aux lourds antécédents cardiaques et sous anticoagulants. En effet, la forme intramusculaire est contre-indiquée dans ce cadre. La posologie choisie

était une dose intermédiaire, prédéfinie en accord avec le médecin conseil du laboratoire concernée.

5.2 Plan de l'étude

▪ OBJECTIF PRINCIPAL

Evaluer la réduction du nombre de culot globulaire transfusé à M6 comparé à la période de pré-inclusion (6 mois) chez les patients traités.

▪ OBJECTIFS SECONDAIRES

Evaluer en fonction du traitement :

- La réduction du taux d'hémoglobine à 6 mois comparé à la période de pré-inclusion de 6 mois chez les patients traités.
- Le nombre de jour d'hospitalisation
- Le nombre d'endoscopie
- Le nombre de traitement endoscopique

• Critères d'inclusions :

- Angiodysplasies confirmées par endoscopie
- Echec d'un traitement endoscopique préalable ou contre-indication à un traitement endoscopique
- Les patients traités par antiagrégant plaquettaire, par aspirine, et anticoagulants incluables
- Bilan pré-thérapeutique complet comprenant un bilan biologique (NFS, bilan de la coagulation, hémoglobine glyquée, glycémie à jeun, échographie abdominal, ECG)

• Critères d'exclusions

- Lithiase vésiculaire symptomatique
- Diabète déséquilibré

- Maladie cardiaque active : infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois, état de mal angineux, insuffisance cardiaque congestive de grade III et plus selon la classification NYHA, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, bloc cardiaque sévère
- QTcf > 450 ms
- Tumeur maligne métastatique

Nous avons comparé les différents résultats de la période de pré-inclusion à la période comprenant les 6 mois de traitement :

- Les besoins transfusionnels des patients exprimés en nombre de culots globulaires sur ces deux périodes successives
- La variation du nombre de culots globulaires
- Les taux d'hémoglobine moyen sur ces deux périodes
- Les transfusions de VENOFER exprimées en Ampoules
- La présence d'une supplémentation ferrique
- Les traitements des patients : anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, Clopidogrel, EPO.

Les patients étaient vus en consultation une fois par mois avec un bilan biologique de contrôle. L'injection était réalisée par l'infirmière de consultation. Un examen clinique était réalisé. Un bilan biologique complet était réalisé comprenant : Numération formule sanguine, Plaquettes, Ionogramme sanguin, uricémie, créatinémie, Glycémie à jeun. Le suivi s'est déroulé sur une période de 6 mois. Les effets indésirables ont été exposés aux patients.

5.3 Résultats

Tableau 13: Caractéristiques des patients traités par analogues de la somatostatine.

Patients	Age	Mode de Diagnostic	Localisation	Traitements associés	Co-morbidités
1	66	Anémie/Rectorragies	Grêle	AVK /EPO	RAO/Insuffisance rénale
2	82	Anémie	Grêle/Caecum	Aspirine	Cardiomyopathie Ischémique/Insuffisance rénale
3	66	Anémie/Méléna	Grêle	0	RAO
4	91	Anémie/Méléna	Grêle	0	Insuffisance rénale

Tous les patients étaient de sexe masculin. L'âge des patients était compris entre 66 et 91 ans.

La présentation clinique initiale était l'anémie chronique chez tous les patients, et les saignements digestifs obscurs sous forme de rectorragies, et de Méléna.

Ils présentaient comme comorbidités : un RAO, une insuffisance rénale et une cardiomyopathie.

Tableau 14: Résultats préliminaires.

- **Période de Pré-inclusion**

Patients	Durée TTT (mois)	Nombre de CG	VENOFER (Ampoules)	Supplémentation ferrique orale	Séances traitement endoscopique	Hb (g/dl) en moyenne
1	6	18	7	OUI	4	9,5
2	6	25	0	OUI	3	9,7
3	6	12	6	NON	2	8,5
4	6	21	0	OUI	5	8,2

- Période de traitement

Patients	Durée TTT (mois)	Nombre de CG	VENOFER (Ampoules)	Supplémentation ferrique orale	Séances traitement endoscopique	Hb (g/dl) en moyenne
1	6	8	3	OUI	0	9,5
2	6	19	0	OUI	1	9,8
3	6	6	13	NON	0	10,6
4	6	8	0	OUI	1	10

Tableau 15: Résultats en termes de variation du nombre de culots globulaires.

Patients	Variation du nombre de CG (%)
1	66
2	24
3	50
4	62

En conclusion, la réduction du nombre de culots globulaires était alors comprise entre 24 et 66% chez nos quatre patients. La variation du taux d'hémoglobine moyen était de 1 g/dl.

Mais, Ces premiers résultats ne concernent que quatre patients. Ils ont permis la rédaction d'une étude pilote préliminaire bicentrique, réalisé avec Le service d'hépatogastro-entérologie d'Avicenne (Pr Bénamouzig). Les premiers résultats sont détaillés ci-dessous.

Ces résultats ont fait l'objet d'une étude pilote sur l'apport des analogues de la somatostatine à libération prolongée dans la prise en charge des hémorragies digestives par angiodysplasies.

6. ETUDE PILOTE

6.1 Méthode

Il s'agit de patients souffrant d'angiodyplasies digestives. Un bilan endoscopique complet a été réalisé par coloscopie, FOGD, vidéocapsule, voire entéroskopie double ballon, ou Spirus.

Un traitement par coagulation des lésions endoscopiques par plasma argon a été réalisé pour les lésions accessibles en première intention. Une supplémentation martiale par voie intraveineuse ou orale a été proposée systématiquement aux patients. Tous les patients, en échec thérapeutique du traitement endoscopique, ont été inclus et traités par une injection tous les 28 mois de dérivés de la somatostatine pendant 6 à 12 mois. L'efficacité du traitement a été évaluée en termes de fréquence des récives hémorragiques actives (clinique, et variation de l'hémoglobine), et/ou par la réduction des besoins transfusionnels en comparant la période précédant la mise en route du traitement.

6.2 Résultats

Les résultats de cette étude pilote sont les suivants. Neuf patients ont été inclus (6 hommes, 3 femmes, âge médian de 80 ans) atteints d'angiodyplasies du grêle (n=8) ou du colon (n=1) entre janvier 2007 et juillet 2010. La durée moyenne de traitement par les analogues de la somatostatine était de 8 mois (extrêmes : 6 à 12 mois). La demande transfusionnelle sous traitement a été moins importante (diminution de 80%, extrêmes : 60 à 100%). Ce résultat est corroboré par le taux moyen d'hémoglobine qui était de 7,1g/dl avant le traitement et de 9,5g/dl sous traitement. Les actes endoscopiques ont également été moins nombreux pendant le traitement par analogues de la somatostatine comparés à la période précédant l'inclusion (6 vs 1,2 actes en 6 mois). Cette amélioration a été observée alors que 3 patients restaient sous aspirine.

En conclusion, cette étude pilote suggère pour la première fois qu'un traitement par un analogue de la somatostatine à libération prolongée permettrait de diminuer les besoins transfusionnels des patients, et le nombre d'endoscopies chez les patients souffrant d'hémorragies digestives récidivantes extériorisées ou non, secondaire aux angiodysplasies digestives. Une étude randomisée est donc nécessaire pour confirmer ces résultats.

7. DISCUSSION

7.1 Caractéristiques de la population étudiée

7.1.1 Etude de la population générale

Le CHU de Limoges peut être considérée comme un centre de références dans l'exploration de l'intestin grêle par VCE et entéroscopie double ballon.

Notre étude a concerné 41 patients souffrant d'angiodysplasies digestives, principalement localisées dans l'intestin grêle. En effet, nous nous sommes intéressés aux patients dont le bilan endoscopique avait été complet pour pouvoir écarter toutes autres étiologies de saignement digestif.

La population concernée par les angiodysplasies est âgée, d'une moyenne d'âge de 70 ans dans notre étude, de sexe masculin majoritairement (63% des patients).

7.1.2 Etude des comorbidités

7.1.2.1 Rétrécissement Aortique

Prés de soixante dix pourcents des patients présentant une récurrence, souffraient d'un rétrécissement aortique. Le rétrécissement aortique serait un facteur prédictif de récurrences hémorragiques des angiodysplasies. (p=0,0315)

Dans la littérature, l'association entre le rétrécissement aortique calcifié et l'anémie par carence martiale secondaire au saignement par les angiodysplasies digestives désigne le syndrome de Heyde.

Des hémorragies au niveau gastro-intestinal sont fréquemment observées chez les patients souffrant de complications cardio-vasculaires telles que le rétrécissement aortique. Ces hémorragies peuvent être fatales si elles ne sont pas traitées. Cette tendance hémorragique est provoquée par la dégradation excessive du facteur de Willebrand (vWf), une protéine plasmatique qui joue un rôle clé en hémostase. Nous parlons alors de syndrome de Willebrand acquis. Cette pathologie s'apparente à l'affection congénitale connue sous le nom de maladie de Willebrand de type 2A. Dans les deux cas le vWf est protéolysé de manière exacerbée par sa protéase ADAMTS13.

Dans la maladie de Willebrand de type 2A, il existe un déficit complet en multimères de haut poids moléculaire. Or, ce déficit est retrouvé chez les patients présentant un syndrome de Heyde.

Dans notre étude, un seul patient présentant un rétrécissement aortique, a été opéré. Après son remplacement valvulaire, aucune récurrence hémorragique n'a été constatée.

Quel est alors l'intérêt d'un remplacement valvulaire précoce chez ces patients fragiles ?

Il serait alors intéressant de caractériser cette valvulopathie en échographie cardiaque afin notamment d'en déterminer le degré de sévérité, notamment par le gradient de pression et la surface valvulaire. Cette démarche serait dans

l'optique de déterminer un lien entre la gravité de la valvulopathie et les angiodysplasies digestives.

Reste à déterminer si le remplacement valvulaire précoce, et notamment la valvuloplastie par voie percutanée, moins invasive, serait un traitement prophylactique de la récurrence hémorragique des angiodysplasies digestives.

Chez les patients souffrant d'un rétrécissement aortique, le déficit en polymères de haut poids moléculaire de Willebrand devrait être recherché pour confirmer l'hypothèse d'une maladie de Willebrand acquise. Quand est-il de la supplémentation en facteur de Willebrand dans la prévention de la récurrence hémorragique ? A ce jour, dans certaines formes de maladie de Willebrand, un traitement prophylactique par facteurs de Willebrand montrerait un intérêt (141). Il s'agit d'un axe de recherche à développer et à vérifier.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de thérapie permettant d'interférer directement avec la dégradation du vWf par ADAMTS13. Au vu du grand nombre de patients qui souffrent de saignements induit par l'action d'ADAMTS13, il y a clairement un besoin médical non satisfait qui permettrait de remédier à cette complication clinique.

7.1.2.2 Insuffisance rénale

Un seul patient souffrant d'une insuffisance rénale de stade 2 suivait un traitement par EPO. **Cinquante pourcents des patients souffraient d'insuffisance rénale**, dont 40% de grade 2. Le rôle de l'insuffisance rénale dans les récurrences hémorragiques des angiodysplasies digestives, serait à confirmer. A ce jour, nous n'avons aucune conclusion. L'impact d'un traitement par EPO dans cette population devrait être exploré, dans le cadre de la prévention des récurrences hémorragiques.

Les lésions vasculaires, dont les angiodysplasies digestives, serait un facteur prédictif d'anémie résistante à un traitement par EPO chez les patients insuffisants rénaux (42).

7.2. Angiodysplasies

7.2.1 Localisation

Il est important de rappeler, que les angiodysplasies étudiées dans notre étude étaient majoritairement situées dans l'intestin grêle.

Plus de quatre vingt deux pourcents des lésions étaient situées dans l'intestin grêle. Nous n'avons pas différencié les différents segments de l'intestin grêle, l'effectif étudié étant trop faible.

Les angiodysplasies sont dans 80% des cas localisés dans le côlon droit et le caecum, dans 15% des cas dans l'intestin grêle dans la littérature (7).

Pour écarter toute autre étiologie digestive d'anémie obscure ou de saignement occulte, tous les patients inclus ont bénéficié d'un bilan endoscopique complet. Ce bilan comportait une FOGD, une coloscopie totale. L'exploration de l'intestin grêle étaient réalisé d'emblée par une vidéocapsule endoscopique, une entéroscopie double ballon ou par Spirus.

7.2.2 Mode de diagnostique

Le mode de diagnostique principale était l'anémie obscure (chez 70,7% des patients) dans la population générale. Si nous nous intéressons à la revue de la littérature, dans 15% des cas, le diagnostic d'angiodysplasies est posé devant un saignement aigu, et dans 85% devant une anémie chronique (5).

Cependant si nous étudions le groupe de patient récidivant après traitement par APC, la majorité présentait au départ un saignement digestif extériorisé. Chez 60 % d'entre eux, un épisode de méléna avait été constaté.

Le caractère symptomatique des angiodysplasies serait alors un facteur prédictif de récurrence ($p=0,0115$), si nous comparons le groupe traité sans récurrence et celui récidivant.

Mais, Foutch et al, avaient d'ores et déjà démontré que le risque de récurrence hémorragique était élevé chez les patients porteurs d'angiodysplasies digestives symptomatiques (19). La récurrence hémorragique chez les patients traités ou non, par voie endoscopique serait en elle-même un facteur de risque indépendant de récurrence (138).

Nous arrivons donc à la conclusion que la présentation principale des angiodysplasies grêliques reste l'anémie obscure, mais que le caractère symptomatique sous forme de saignement digestif extériorisé peut s'avérer être un facteur de risque de récurrence.

Ainsi, la présentation clinique principale reste l'anémie obscure. Les patients présentant des hémorragies digestives à répétition seraient plus à risque de récurrence, et d'échec du traitement par APC.

7.2.3 Caractéristiques des angiodysplasies

La taille des angiodysplasies et leur nombre pourraient influencer le taux de récurrence. Les angiodysplasies sont des lésions de 5 mm de diamètre en moyenne. Elles sont de site unique ou multiple (7). Aucun critère ne permet à ce jour de prédire leur nombre et leur taille.

Dans notre étude, il s'agit de lésions majoritairement de petites tailles dans la population totale étudiée (51,3%), et nombreuses (>5 lésions). Plus de quarante huit pourcents d'entre-elles présentaient des signes hémorragiques au décours du bilan endoscopique.

Aucune différence significative entre les patients traités par APC sans et avec récurrences n'a été mise en évidence dans notre étude. Mais l'hétérogénéité des deux groupes comparés ne nous permet pas de conduire à une conclusion.

Mais ces différents critères mériteraient d'être examinés ultérieurement dans une étude de puissance statistique supérieure. Les angiodysplasies de taille > 10 mm ont un impact clinique majeur, mais semble être mieux contrôlées par

un traitement endoscopique (20), contrairement à des lésions de diamètre inférieur et nombreuses. Ceci reste à ce jour à confirmer.

Notre étude ne nous permet pas de retrouver un lien entre la localisation des angiodysplasies et leur présentation clinique. Mais, à ce jour, cette étude, cependant, individualise des domaines de recherche à explorer ultérieurement dans des études prospectives.

7.3 Bilan endoscopique

Nous vous rappelons que nos patients ont bénéficié d'un bilan endoscopique complet détaillé ci-dessous.

Les délais de prise en charge étaient relativement faibles, de 3,4 jours en moyenne. L'entéroscopie double ballon ou le Spirus était réalisé dans les suites de l'exploration de l'intestin grêle par VCE. Ce rendement est d'autant plus important qu'il s'agit d'un saignement digestif récent, d'un taux d'hémoglobine bas ou d'un nombre élevé de transfusions sanguines (67). Il semble important d'insister sur la nécessité de réaliser la VCE à proximité de l'épisode hémorragique aigu, dans la mesure où le patient est symptomatique (68). Les meilleurs candidats pour cette procédure sont ceux présentant cliniquement un saignement digestif actif ou datant de moins de 2 semaines (69).

La question que nous pouvons nous poser est alors l'intérêt de renouveler le bilan endoscopique conventionnel avant d'explorer l'intestin grêle, notamment par VCE. En moyenne, chez tous nos patients avant la réalisation d'une VCE ou d'une entéroscopie double ballon, deux FOGD et deux coloscopies totales étaient réalisés. Devant un premier bilan endoscopique négatif, il est conseillé de renouveler les examens avant d'effectuer d'autres investigations (49-50).

Un nouveau bilan endoscopique est-il nécessaire à chaque récurrence hémorragique ? Dans notre étude, tous les patients traités par APC ont bénéficié d'un bilan endoscopique comportant au minimum une FOGD, et orienté par les lésions diagnostiquées au départ de la prise en charge. Mais

l'exploration des différents segments du tube digestif restait incomplète. Seulement un patient sur deux a été traité à la première récurrence par un traitement par coagulation au plasma Argon. Tous ces patients ont pourtant récidivé.

Sur un suivi de 20,5 mois, la plupart des patients n'ont récidivé que deux fois, quelque soit la prise en charge endoscopique.

Ce travail suggère que le taux de récurrence hémorragique, pour certains patients, peut devenir nul avec le temps. Les angiodysplasies digestives symptomatiques semblent alors plus à risque de récurrence. Le groupe de patients est de faible puissance statistique et nous ne pouvons rien conclure. Mais il semblerait que dans ce groupe de patients, le traitement par APC ne modifie pas l'histoire naturelle des angiodysplasies. Existerait-il une diminution spontanée du nombre de récurrences avec le temps ? Bien que non contrôlé, une étude a déjà suggéré que le taux de récurrence hémorragique, pour certains patients, peut devenir nul avec le temps (17).

A ce stade, se discute alors l'intérêt de nouvelles explorations endoscopiques qui semble discutable, dans la mesure où le bilan initial fut complet.

Les puissances et les débits du traitement par plasma argon étant variables d'un endoscopiste à l'autre, il est difficile dans cette étude de faible effectif d'en écarter une relation avec leur caractère récidivant des lésions. Mais il est tout même légitime de s'intéresser à ces caractéristiques, et notamment dans leur rôle dans la récurrence hémorragique précoce par chute d'escarre.

7.4 Evaluation du traitement

Dans notre population de 41 patients, le traitement endoscopique a été réalisé chez 38 patients.

Les autres patients (n=3) ont été traités par embolisation artérielle par voie radiologique, traitement chirurgical, et traitement symptomatique seule.

Le traitement endoscopique par coagulation au plasma argon garde sa place en première intention dans la prise en charge des angiodysplasies digestives.

Son efficacité a été évaluée :

- En termes de variation d'hémoglobine
- En absence de récurrence clinique ou biologique

Rappelons qu'une récurrence était définie par :

- La perte de 1 g/dl d'hémoglobine
- Et/ou
- La récurrence hémorragique sous forme de méléna, de rectorragies, ou d'hématémèse.

La variation d'Hémoglobine est de **+2,2 g/dl** d'hémoglobine en moyenne, avec une hémoglobine de contrôle à **11,5 g/dl**.

A ce stade, nous pouvons dire que **l'efficacité du traitement par coagulation au plasma argon a été évaluée à 74% dans notre cohorte**. Le taux de récurrence est donc de 26%.

Le taux de récurrence dans la littérature varie entre 7 et 15% sur une période de suivi de 6 à 20 mois. Ainsi le pourcentage de non récurrence sur une période de 1 à 2 ans approche respectivement 86% et 80% (16, 115-116).

Dans notre population étudiée, la population présentait un nombre de comorbidités supérieures.

Il n'a pas été noté de différence en termes de variation du nombre de culots globulaires en médiane. La moyenne du nombre de culots globulaires est ininterprétable, le maximum de culots atteints étant de 104 culots pour un des patients.

Aucune complication n'a été constatée.

10 patients dans notre étude ont présenté au moins une récurrence.

Notre étude observationnelle nous permet de mettre en évidence certains facteurs de risque de récurrence, qui restent à confirmer par une étude de puissance statistique supérieure, randomisée et prospective :

- **le caractère symptomatique des lésions sous formes de saignements extériorisés (p=0,0115)**
- **le rétrécissement aortique (p=0,0315)**

7.5 Place des traitements anticoagulants

26,6 % des patients suivaient un traitement par aspirine et 26,8 % des patients suivaient un traitement par AVK, avec un INR compris dans la fenêtre thérapeutique. **Le rôle des traitements anticoagulants et antiagrégants plaquettaires restent à définir. Mais il ne semble pas dicter la récurrence hémorragique.**

Dans la population récidivante, 90% des patients ont bénéficié d'une supplémentation martiale, 20% d'un traitement par aspirine poursuivi et 30% d'un traitement par anti-vitamines K.

Chez chaque patient suivant un traitement par antivitamines K, un relais par anticoagulant en intraveineux ou sous cutané était réalisé pour juguler le risque hémorragique de la récurrence.

C'est devant une telle présentation clinique, que les traitements non invasifs par les dérivés de la somatostatine trouvent leur place.

7.6 Introduction aux dérivés de la somatostatine

Dans notre étude, 4 patients ont été traités par un dérivé de la somatostatine, le lanréotide, choisie du fait de sa galénique, en sous cutanée profonde, nos patients suivant un traitement par anticoagulants.

Les premiers résultats de notre étude bicentrique restent bien évidemment à confirmer. Mais, d'ores et déjà, ils nous poussent dans cet axe de recherche. Avec une diminution de 80% des besoins transfusionnels (extrêmes : 60 à

100%). Ce résultat est corroboré par le taux moyen d'hémoglobine qui était de 7,1g/dl avant le traitement et de 9,5g/dl sous traitement. Les actes endoscopiques ont également été moins nombreux pendant le traitement par analogues de la somatostatine comparés à la période précédent l'inclusion (6 vs 1,2 actes en 6 mois). Cette amélioration a été observée alors que 3 patients étaient traités par Aspirine.

Ces premiers résultats sont un encouragement à la réalisation d'une étude pilote prospective.

Dans cette optique, un essai de phase II randomisé, prospectif, évaluant l'efficacité d'un nouvel analogue de la somatostatine LP dans le traitement des angiodysplasies digestives en échec de traitement endoscopique va débiter ces premières inclusions.

Cet essai de phase II, prospectif, randomisé contre placebo, en double aveugle, multicentrique, prospectif a pour objectif d'évaluer les besoins transfusionnels à 6 mois suivant l'inclusion de sujets atteints d'angiodysplasies gastro-intestinales en échec de traitement endoscopique en fonction d'un traitement par dérivés de la somatostatine LP. Il s'agit d'un essai préliminaire en vue d'un essai de phase III.

Tableau 16: Synopsis de recherche clinique du protocole ANGIOPAS.

<p>TITRE</p>	<p style="text-align: center;"><i>ANGIOPAS</i></p> <p>Essai de phase II randomisé évaluant l'efficacité d'un nouvel dérivé de la somatostatine LP pour le traitement des angiodysplasies gastro-intestinales en échec de traitement endoscopique</p>
<p>JUSTIFICATION / CONTEXTE</p>	<p>Les angiodysplasies sont responsables de 1 à 6% des hémorragies digestives. ces lésions peuvent être inaccessibles au traitement endoscopique. Plusieurs études de cohortes suggèrent qu'un traitement par analogues de la somatostatine permet de réduire les besoins transfusionnels chez des patients présentant des saignements récidivant dus à des angiodysplasies.</p>
<p>OBJECTIFS</p>	<p><u>Objectif principal</u> : Evaluer les besoins transfusionnels à 6 mois chez les patients traités par analogue de la somatostatine LP ou placebo.</p> <p><u>Objectifs secondaires</u> : Evaluer en fonction du traitement par analogue de la somatostatine LP</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le nombre de jour d'hospitalisation - Le nombre d'endoscopie - Le nombre de traitement endoscopique - La durée d'arrêt d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant - Le nombre de jour de traitement martial ou par érythropoïétine - Le nombre de lésion - La somme des plus grands diamètres des 3 lésions les plus volumineuses - La qualité de vie - La tolérance
<p>SCHEMA DE LA RECHERCHE</p>	<p>Phase II, randomisé contre placebo, en double aveugle, multicentrique, prospectif</p>
<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Angiodysplasies de l'estomac, de l'intestin grêle ou du côlon confirmées par endoscopie 2. Transfusion de 6 culots globulaires ou plus pendant les 6 mois précédant l'inclusion 3. Echec d'un traitement endoscopique préalable ou contre-indication à un traitement endoscopique 4. Les patients traités par antiagrégant plaquettaire ou par AINS sont incluables 5. Les patients traités par antithrombine de durée d'action courte sont incluables 6. Les patients atteints de maladie de Willebrand sont

	<p>incluables</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Patient affilié à un régime de sécurité sociale 8. Consentement éclairé, daté et signé
CRITERES DE NON INCLUSION	<ol style="list-style-type: none"> 1. Traitement par analogue de la somatostatine depuis moins de 4 mois 2. Lithiase symptomatique 3. Maladie de Rendu-Osler 4. Diabète non contrôlé 5. Varice œsophagienne de grade II ou plus ou avec hémorragie de moins de 6 mois 6. Patient traité par anti vitamine K au moment de l'inclusion et pendant le traitement à l'étude 7. TP <50%, plaquettes < 75 000, TCA >1,5 fois le témoin 8. Maladie cardiaque active : infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois, état de mal angineux, insuffisance cardiaque congestive de grade III et plus selon la classification NYHA, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, bloc cardiaque sévère 9. ATCD familiaux de mort subite idiopathique 10. ATCD personnel de syncope 11. QTcf > 450 ms 12. Tumeur maligne métastatique 13. Femme enceinte ou allaitante, femme en âge de procréer n'ayant pas réalisé de test de grossesse, femmes et hommes en âge de procréer sans moyen de contraception efficace 14. Suivi impossible pour des raisons psychologique ou géographique
TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE	<p>Injection d'un dérivé de la somatostatine ou placebo en intramusculaire tous les 28 jours pendant 6 mois</p>
CRITERES DE JUGEMENT	<p>Critère de jugement principal : réduction du nombre de culot globulaire transfusé à M6 comparé à la période de pré-inclusion (6 mois) chez les patients traités par dérivés de la somatostatine LP ou placebo.</p> <p>Critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de jour d'hospitalisation quelque soit la cause entre la date de randomisation et 6 mois après la randomisation - Nombre d'endoscopie (fibroscopie, coloscopie et entéroscopie) quelque soit la cause entre la date de randomisation et 6 mois après la randomisation - Nombre de traitement endoscopique pour le traitement d'une angiodysplasie (plasma argon, électrocoagulation, laser) entre la date de randomisation et 6 mois après la randomisation - Nombre de jour d'arrêt d'un traitement

	<p>anticoagulant ou antiagrégant entre la date de randomisation et 6 mois après la randomisation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de jour de traitement martial ou par érythropoïétine entre la date de randomisation et 6 mois après la randomisation - Nombre d'angiodysplasie décrite lors du bilan pré-inclusion et le bilan à 6 mois et à 12 mois après l'inclusion - Somme des plus grands diamètres des 3 angiodysplasies les plus volumineuses décrites lors du bilan pré-inclusion et le bilan à 6 mois et à 12 mois après l'inclusion - Qualité de vie : les valeurs obtenues lors du bilan de pré-inclusion, à 3 mois, à 6 mois et à 12 mois après l'inclusion seront décrites
TAILLE D'ETUDE	56 patients (28 par bras)
NOMBRE PREVU DE CENTRES	10
DUREE DE LA RECHERCHE	<p>Durée de la période d'inclusion : 24 mois</p> <p>Durée de participation de chaque patient : 12 mois</p> <p>Durée totale de la recherche : 36</p>
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	Les variables continues seront décrites à l'aide de moyenne, écart type, médiane, minimum, et maximum. Les variables qualitatives seront décrites à l'aide de fréquence et pourcentages. Les pourcentages seront calculés avec ou sans la modalité « donnée manquante ».
RETOMBEES ATTENDUES	Diminution du besoin transfusionnel chez les patients atteints d'angiodysplasies gastro-intestinales inaccessible à un traitement endoscopique

7.7 Limites de notre étude

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif. Son caractère monocentrique représente quand à lui-même un biais de sélection.

Certains de nos résultats apparaissent significatifs mais sont à relativiser en raison de faible puissance statistique due à notre petite cohorte de patients. Ces orientations sont donc à confirmer ultérieurement dans des études

prospectives, randomisées, avec une puissance statistique suffisante pour les mettre en évidence.

Rappelons que nos deux groupes comparés ne sont pas homogènes.

D'autre part, même si certains résultats ne semblent pas significatifs, il ne faut écarter ces hypothèses. Aucune conclusion ne peut être établie à ce jour.

8. CONCLUSION

La prise en charge des angiodysplasies digestives est un sujet difficile.

A ce jour, le traitement de référence reste le traitement endoscopique, par coagulation au plasma argon. Son efficacité est de 74% au décours d'une première séance. Le taux de récurrence est donc de 26%.

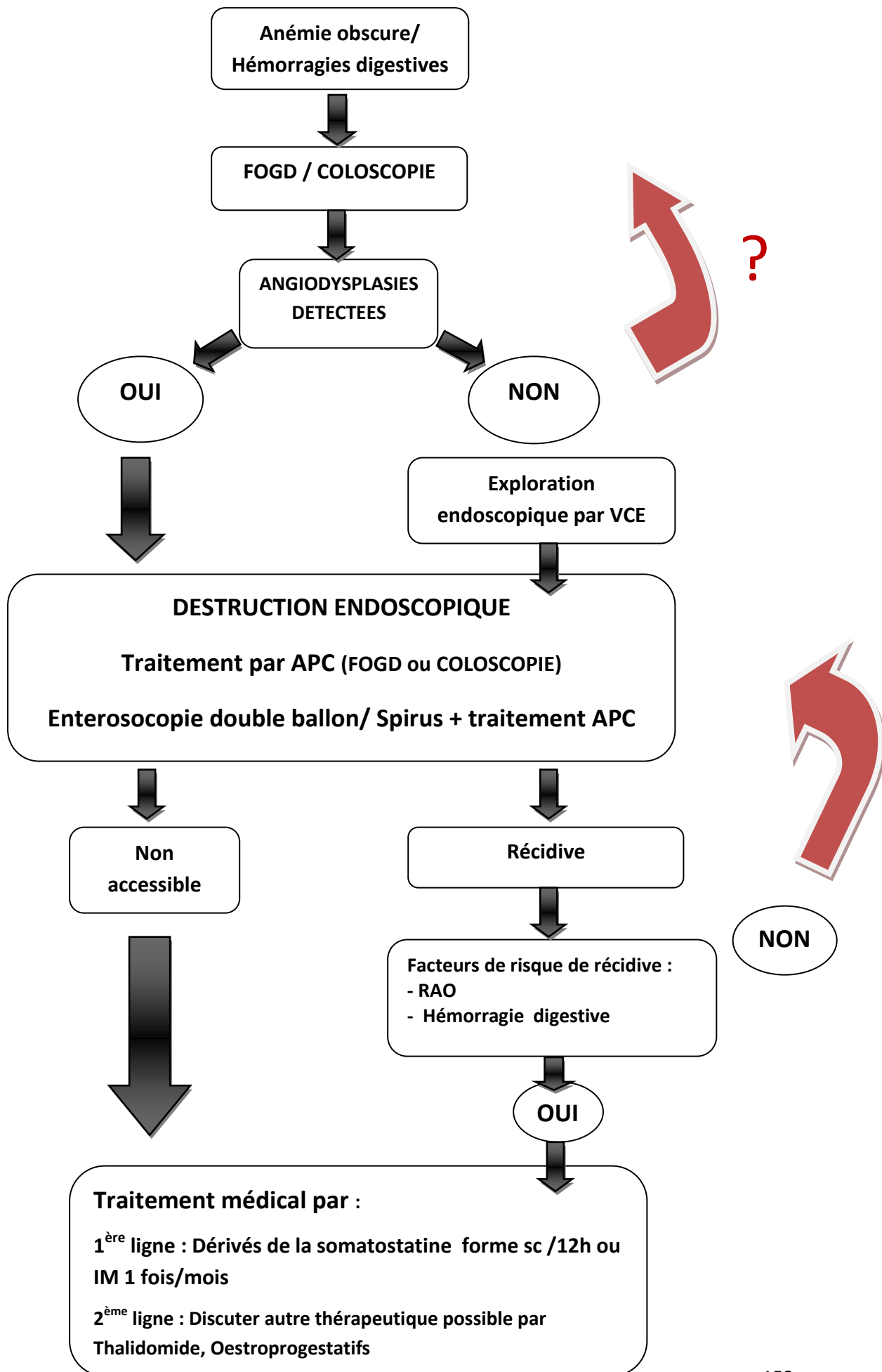
Notre cohorte est de faible puissance statistique, la population concernée par cette population étant peu importante.

Cependant certains facteurs de récurrence semble se détacher, et notamment la présentation clinique sous forme de saignement digestif extériorisé, et le rétrécissement aortique.

Nous ne pouvons pas exclure les autres facteurs étudiés. Dans ce cadre l'intérêt d'une étude prospective, randomisée, de puissance statistique supérieure se justifie.

La coagulation au plasma Argon garde toute sa place dans le traitement des angiodysplasies digestives. Mais l'histoire naturelle des angiodysplasies digestives, et notamment grêlique est mal connue. Pour des patients présentant des facteurs de risque de récurrence hémorragique, l'intérêt d'un traitement par plasma ARGON, reste vraisemblablement limité. C'est à ce stade, que les traitements non invasifs et notamment par les dérivés de la somatostatine peuvent trouver leur place. Reste à attendre les premiers résultats de l'essai ANGIOPAS.

ALGORITHME DECISIONNEL POUR LA PRISE EN CHARGE DES ANGIODYSPLASIES DIGESTIVES



BIBLIOGRAPHIE

1. Jensen DM, Machicado GA. Colonoscopy for diagnosis and treatment of severe lower gastrointestinal bleeding. Routine outcomes and cost analysis. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1997 Jul;7(3):477-98.
2. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 1997 Mar;92(3):419-24.
3. Richter JM. Occult gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 1994 Mar;23(1):53-66.
4. Foutch PG. Colonic angiodysplasia. *Gastroenterologist*. 1997 Jun;5(2):148-56.
5. Sabate JM, Coffin B. [Lower gastrointestinal haemorrhage in a patient with colonic angiodysplasia]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003 Dec;27(12):1143-5.
6. Foutch PG, Rex DK, Lieberman DA. Prevalence and natural history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. *Am J Gastroenterol*. 1995 Apr;90(4):564-7.
7. Boley SJ, Brandt LJ. Vascular ectasias of the colon--1986. *Dig Dis Sci*. 1986 Sep;31(9 Suppl):26S-42S.
8. Rogers BH. Endoscopic diagnosis and therapy of mucosal vascular abnormalities of the gastrointestinal tract occurring in elderly patients and associated with cardiac, vascular, and pulmonary disease. *Gastrointest Endosc*. 1980 Nov;26(4):134-8.
9. Baum S, Athanasoulis CA, Waltman AC, et al. Angiodysplasia of the right colon: a cause of gastrointestinal bleeding. *AJR Am J Roentgenol*. 1977 Nov;129(5):789-94.
10. Boley SJ, Brandt LJ, Frank MS. Severe lower intestinal bleeding: diagnosis and treatment. *Clin Gastroenterol*. 1981 Jan;10(1):65-91.
11. Junquera F, Saperas E, de Torres I, et al. Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. *Am J Gastroenterol*. 1999 Apr;94(4):1070-6.
12. Cirulli A, Liso A, D'Ovidio F, et al. Vascular endothelial growth factor serum levels are elevated in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Haematol*. 2003;110(1):29-32.
13. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun;9(6):669-76.
14. Roskell DE, Biddolph SC, Warren BF. Apparent deficiency of mucosal vascular collagen type IV associated with angiodysplasia of the colon. *J Clin Pathol*. 1998 Jan;51(1):18-20.
15. Satoh Y, Kita H, Kihira K, et al. Gastrointestinal angiodysplasia in a patient with type 2 von Willebrand's disease and analysis of exon 28 of the von Willebrand factor gene. *Am J Gastroenterol*. 2004 Dec;99(12):2495-8.
16. Olmos JA, Marcolongo M, Pogorelsky V, et al. Argon plasma coagulation for prevention of recurrent bleeding from GI angiodysplasias. *Gastrointest Endosc*. 2004 Dec;60(6):881-6.
17. Hutcheon DF, Kabelin J, Bulkley GB, et al. Effect of therapy on bleeding rates in gastrointestinal angiodysplasia. *Am Surg*. 1987 Jan;53(1):6-9.
18. Richter JM, Christensen MR, Colditz GA, et al. Angiodysplasia. Natural history and efficacy of therapeutic interventions. *Dig Dis Sci*. 1989 Oct;34(10):1542-6.
19. Foutch PG, Sawyer R, Sanowski RA. Push-enteroscopy for diagnosis of patients with gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc*. 1990 Jul-Aug;36(4):337-41.
20. Redondo-Cerezo E, Gomez-Ruiz CJ, Sanchez-Manjavacas N, et al. Long-term follow-up of patients with small-bowel angiodysplasia on capsule endoscopy. Determinants of a higher clinical impact and rebleeding rate. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008 Apr;100(4):202-7.
21. Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol*. 1993 Jun;88(6):807-18.
22. Riley SA, Attwood SE. Guidelines on the use of oesophageal dilatation in clinical practice. *Gut*. 2004 Feb;53 Suppl 1:i1-6.

23. Lesur G, Taleb-Fayad R. [Lower gastrointestinal bleeding]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003 Dec;27(12):1129-42.
24. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding. Part II: etiology, therapy, and outcomes. *Gastrointest Endosc*. 1999 Feb;49(2):228-38.
25. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772-81.
26. Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, et al. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2000 Jan;118(1):201-21.
27. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2000 Jan;118(1):197-201.
28. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet*. 1992 Jul 4;340(8810):35-7.
29. Anderson RP, McGrath K, Street A. Reversal of aortic stenosis, bleeding gastrointestinal angiodysplasia, and von Willebrand syndrome by aortic valve replacement. *Lancet*. 1996 Mar 9;347(9002):689-90.
30. Sucker C. The Heyde syndrome: proposal for a unifying concept explaining the association of aortic valve stenosis, gastrointestinal angiodysplasia and bleeding. *Int J Cardiol*. 2007 Jan 31;115(1):77-8.
31. Sucker C, Feindt P, Scharf RE. Aortic stenosis, von Willebrand factor, and bleeding. *N Engl J Med*. 2003 Oct 30;349(18):1773-4; author reply -4.
32. Schodel J, Oberfell A, Maass AH. Severe aortic valve stenosis and nosebleed. *Int J Cardiol*. 2007 Aug 21;120(2):286-7.
33. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003 Jul 24;349(4):343-9.
34. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Gastrointestinal angiodysplasia and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12;347(11):858-9.
35. Morishima A, Marui A, Shimamoto T, et al. Successful aortic valve replacement for Heyde syndrome with confirmed hematologic recovery. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jan;83(1):287-8.
36. Gola W, Lelonek M. Clinical implication of gastrointestinal bleeding in degenerative aortic stenosis: an update. *Cardiol J*. 2010;17(4):330-4.
37. Shimizu M, Masai H, Miwa Y. Occult gastrointestinal bleeding due to acquired von Willebrand syndrome in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Intern Med*. 2007;46(8):481-5.
38. Fujita H, Tomiyama J, Chuganji Y, et al. Diffuse angiodysplasia of the upper gastrointestinal tract in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Intern Med*. 2000 May;39(5):385-8.
39. Mishra PK, Kovac J, de Caestecker J, et al. Intestinal angiodysplasia and aortic valve stenosis: let's not close the book on this association. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009 Apr;35(4):628-34.
40. Zuckerman GR, Cornette GL, Clouse RE, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure. *Ann Intern Med*. 1985 May;102(5):588-92.
41. Tudor S, Dima B, Herlea V, et al. [Colonic angiodysplasia in a chronic renal failure patient]. *Chirurgia (Bucur)*. 2006 Nov-Dec;101(6):629-31.
42. Fabian G, Szigeti N, Kovacs T, et al. An unusual multiplex cause of severe gastrointestinal bleeding in a haemodialysed patient. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Nov;15(11):1869-71.
43. Oliveras A, Aubia J, Cao H, et al. Is there a role for parathormone in the pathogenesis of colonic angiodysplasia? *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Apr;13(4):1052.
44. Ramsay DM, Buist TA, Macleod DA, et al. Persistent gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia of the gut in von Willebrand's disease. *Lancet*. 1976 Aug 7;2(7980):275-8.
45. Fressinaud E, Meyer D. International survey of patients with von Willebrand disease and angiodysplasia. *Thromb Haemost*. 1993 Sep 1;70(3):546.

46. Park SO, Wankhede M, Lee YJ, et al. Real-time imaging of de novo arteriovenous malformation in a mouse model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest*. 2009 Nov;119(11):3487-96.
47. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011 Jan 20;117(3):1071-80.
48. Hoog CM, Brostrom O, Lindahl TL, et al. Bleeding from gastrointestinal angioectasias is not related to bleeding disorders - a case control study. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:113.
49. Heil U, Jung M. The patient with recidivent obscure gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(3):393-407.
50. Carretero C, Fernandez-Urien I, Betes M, et al. Role of videocapsule endoscopy for gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2008 Sep 14;14(34):5261-4.
51. Hochter W, Weingart J, Kuhner W, et al. Angiodysplasia in the colon and rectum. Endoscopic morphology, localisation and frequency. *Endoscopy*. 1985 Sep;17(5):182-5.
52. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, et al. Does purgative preparation influence the diagnostic yield of small bowel video capsule endoscopy?: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan;104(1):219-27.
53. de Franchis R, Avgerinos A, Barkin J, et al. ICCE consensus for bowel preparation and prokinetics. *Endoscopy*. 2005 Oct;37(10):1040-5.
54. Mergener K, Ponchon T, Gralnek I, et al. Literature review and recommendations for clinical application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts. Consensus statements for small-bowel capsule endoscopy, 2006/2007. *Endoscopy*. 2007 Oct;39(10):895-909.
55. Ben-Soussan E, Savoye G, Antonietti M, et al. Is a 2-liter PEG preparation useful before capsule endoscopy? *J Clin Gastroenterol*. 2005 May-Jun;39(5):381-4.
56. Niv Y, Niv G, Wisner K, et al. Capsule endoscopy - comparison of two strategies of bowel preparation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Nov 15;22(10):957-62.
57. Niv Y. Efficiency of bowel preparation for capsule endoscopy examination: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008 Mar 7;14(9):1313-7.
58. Pons Beltran V, Gonzalez Suarez B, Gonzalez Asanza C, et al. Evaluation of Different Bowel Preparations for Small Bowel Capsule Endoscopy: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Dig Dis Sci*. 2011 Apr 10.
59. Saurin JC, Maunoury V, Lapalus MG, et al. [International consensus in Paris, 2006, on the indications and use of the endoscopic videocapsule test. Report of the SFED Capsule Commission]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 Oct;31(10):798-805.
60. Carey EJ, Leighton JA, Heigh RI, et al. A single-center experience of 260 consecutive patients undergoing capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jan;102(1):89-95.
61. Rondonotti E, Herrerias JM, Pennazio M, et al. Complications, limitations, and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endosc*. 2005 Nov;62(5):712-6; quiz 52, 54.
62. Scaglione G, Russo F, Franco MR, et al. Age and video capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding: a prospective study on hospitalized patients. *Dig Dis Sci*. 2011 Apr;56(4):1188-93.
63. Cave D, Legnani P, de Franchis R, et al. ICCE consensus for capsule retention. *Endoscopy*. 2005 Oct;37(10):1065-7.
64. Pennazio M. Capsule endoscopy: where are we after 6 years of clinical use? *Dig Liver Dis*. 2006 Dec;38(12):867-78.
65. Pennazio M. Bleeding update. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2006 Apr;16(2):251-66.
66. Raju GS, Gerson L, Das A, et al. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2007 Nov;133(5):1697-717.
67. May A, Wardak A, Nachbar L, et al. Influence of patient selection on the outcome of capsule endoscopy in patients with chronic gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Sep;39(8):684-8.

68. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):643-53.
69. Ge ZZ, Chen HY, Gao YJ, et al. Best candidates for capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;22(12):2076-80.
70. Albert JG, Schulbe R, Hahn L, et al. Impact of capsule endoscopy on outcome in mid-intestinal bleeding: a multicentre cohort study in 285 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Oct;20(10):971-7.
71. Viazis N, Papaxoinis K, Vlachogiannakos J, et al. Is there a role for second-look capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding after a nondiagnostic first test? *Gastrointest Endosc*. 2009 Apr;69(4):850-6.
72. Imagawa H, Oka S, Tanaka S, et al. Improved detectability of small-bowel lesions via capsule endoscopy with computed virtual chromoendoscopy: A pilot study. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Sep;46(9):1133-7.
73. Imagawa H, Oka S, Tanaka S, et al. Improved visibility of lesions of the small intestine via capsule endoscopy with computed virtual chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011 Feb;73(2):299-306.
74. Moschler O, May A, Muller MK, et al. Complications in and performance of double-balloon enteroscopy (DBE): results from a large prospective DBE database in Germany. *Endoscopy*. 2011 Jun;43(6):484-9.
75. Yamamoto H, Kita H, Sunada K, et al. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Nov;2(11):1010-6.
76. Sun B, Rajan E, Cheng S, et al. Diagnostic yield and therapeutic impact of double-balloon enteroscopy in a large cohort of patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2006 Sep;101(9):2011-5.
77. Pennazio M. Enteroscopy in the diagnosis and management of obscure gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2009 Jul;19(3):409-26.
78. Jarbandhan S, van der Veer WM, Mulder CJ. Double-balloon endoscopy in the diagnosis and treatment of hemorrhage from retrovalvular angiodysplasias. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008 Sep;17(3):333-4.
79. Khashab MA, Lennon AM, Dunbar KB, et al. A comparative evaluation of single-balloon enteroscopy and spiral enteroscopy for patients with mid-gut disorders. *Gastrointest Endosc*. 2010 Oct;72(4):766-72.
80. Morgan D, Upchurch B, Draganov P, et al. Spiral enteroscopy: prospective U.S. multicenter study in patients with small-bowel disorders. *Gastrointest Endosc*. 2010 Nov;72(5):992-8.
81. Ramchandani M, Reddy DN, Gupta R, et al. Spiral enteroscopy: a preliminary experience in Asian population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Nov;25(11):1754-7.
82. Thorne DA, Datz FL, Remley K, et al. Bleeding rates necessary for detecting acute gastrointestinal bleeding with technetium-99m-labeled red blood cells in an experimental model. *J Nucl Med*. 1987 Apr;28(4):514-20.
83. Ernst O, Bulois P, Saint-Drenant S, et al. Helical CT in acute lower gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol*. 2003 Jan;13(1):114-7.
84. Tew K, Davies RP, Jadun CK, et al. MDCT of acute lower gastrointestinal bleeding. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Feb;182(2):427-30.
85. Milot L, Dumortier J, Boillot O, et al. Giant aneurysm of the main hepatic artery secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia: 3D contrast-enhanced MR angiography features. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 Mar;31(3):297-9.
86. Ettorre GC, Francioso G, Garribba AP, et al. Helical CT angiography in gastrointestinal bleeding of obscure origin. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Mar;168(3):727-31.

87. Amarteifio E, Sohns C, Heuser M, et al. Detection of gastrointestinal bleeding by using multislice computed tomography--acute and chronic hemorrhages. *Clin Imaging*. 2008 Jan-Feb;32(1):1-5.
88. Grassi R, di Mizio R, Romano S, et al. Multiple jejunal angiodysplasia detected by enema-helical CT. *Clin Imaging*. 2000 Mar-Apr;24(2):61-3.
89. Junquera F, Quiroga S, Saperas E, et al. Accuracy of helical computed tomographic angiography for the diagnosis of colonic angiodysplasia. *Gastroenterology*. 2000 Aug;119(2):293-9.
90. Miller FH, Hwang CM. An initial experience: using helical CT imaging to detect obscure gastrointestinal bleeding. *Clin Imaging*. 2004 Jul-Aug;28(4):245-51.
91. Erden A, Bozkaya H, Turkmen Soygur I, et al. Duodenal angiodysplasia: MR angiographic evaluation. *Abdom Imaging*. 2004 Jan-Feb;29(1):12-4.
92. Masselli G, Casciani E, Polettini E, et al. Assessment of Crohn's disease in the small bowel: Prospective comparison of magnetic resonance enteroclysis with conventional enteroclysis. *Eur Radiol*. 2006 Dec;16(12):2817-27.
93. Vernava AM, 3rd, Moore BA, Longo WE, et al. Lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum*. 1997 Jul;40(7):846-58.
94. Holder LE. Radionuclide imaging in the evaluation of acute gastrointestinal bleeding. *Radiographics*. 2000 Jul-Aug;20(4):1153-9.
95. Mole DJ, Hughes SJ, Khosraviani K. 111Indium-labelled red-cell scintigraphy to detect intermittent gastrointestinal bleeding from synchronous small- and large-bowel adenocarcinomas. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Aug;16(8):795-9.
96. Yamaner S, Akyuz M, Bugra D. Massive lower gastro-intestinal bleeding due to small bowel diverticula. A report of two cases. *Acta Chir Belg*. 2006 Jul-Aug;106(4):427-9.
97. Rantis PC, Jr., Harford FJ, Wagner RH, et al. Technetium-labelled red blood cell scintigraphy: is it useful in acute lower gastrointestinal bleeding? *Int J Colorectal Dis*. 1995;10(4):210-5.
98. Stanojevic GZ, Mihailovic DM, Bosnjakovic PM, et al. Preoperative angiographic selective methylene blue staining of large bowel angiodysplasia in an elderly patient case report. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Apr 26.
99. de Leusse A, Vahedi K, Edery J, et al. Capsule endoscopy or push enteroscopy for first-line exploration of obscure gastrointestinal bleeding? *Gastroenterology*. 2007 Mar;132(3):855-62; quiz 1164-5.
100. Voderholzer WA, Ortner M, Rogalla P, et al. Diagnostic yield of wireless capsule enteroscopy in comparison with computed tomography enteroclysis. *Endoscopy*. 2003 Dec;35(12):1009-14.
101. Golder SK, Schreyer AG, Endlicher E, et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2006 Mar;21(2):97-104.
102. May A, Nachbar L, Schneider M, et al. Prospective comparison of push enteroscopy and push-and-pull enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2006 Sep;101(9):2016-24.
103. Pasha SF, Leighton JA, Das A, et al. Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun;6(6):671-6.
104. Teshima CW, Kuipers EJ, van Zanten SV, et al. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 May;26(5):796-801.
105. Li XB, Ge ZZ, Dai J, et al. The role of capsule endoscopy combined with double-balloon enteroscopy in diagnosis of small bowel diseases. *Chin Med J (Engl)*. 2007 Jan 5;120(1):30-5.
106. Bown SG, Swain CP, Storey DW, et al. Endoscopic laser treatment of vascular anomalies of the upper gastrointestinal tract. *Gut*. 1985 Dec;26(12):1338-48.
107. Junquera F, Brullet E, Campo R, et al. Usefulness of endoscopic band ligation for bleeding small bowel vascular lesions. *Gastrointest Endosc*. 2003 Aug;58(2):274-9.

108. Dray X, Camus M, Coelho J, et al. Treatment of gastrointestinal angiodysplasia and unmet needs. *Dig Liver Dis*. 2011 Jul;43(7):515-22.
109. Moparty B, Raju GS. Role of hemoclips in a patient with cecal angiodysplasia at high risk of recurrent bleeding from antithrombotic therapy to maintain coronary stent patency: a case report. *Gastrointest Endosc*. 2005 Sep;62(3):468-9.
110. Herrera S, Bordas JM, Llach J, et al. The beneficial effects of argon plasma coagulation in the management of different types of gastric vascular ectasia lesions in patients admitted for GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 2008 Sep;68(3):440-6.
111. Tan AC, Schellekens PP, Wahab P, et al. Pneumatosis intestinalis, retroperitonealis, and thoracalis after argon plasma coagulation. *Endoscopy*. 1995 Nov;27(9):698-9.
112. Hoyer N, Thouet R, Zellweger U. Massive pneumoperitoneum after endoscopic argon plasma coagulation. *Endoscopy*. 1998 Mar;30(3):S44-5.
113. Ben Soussan E, Mathieu N, Roque I, et al. Bowel explosion with colonic perforation during argon plasma coagulation for hemorrhagic radiation-induced proctitis. *Gastrointest Endosc*. 2003 Mar;57(3):412-3.
114. Farooq FT, Wong RC, Yang P, et al. Gastric outlet obstruction as a complication of argon plasma coagulation for watermelon stomach. *Gastrointest Endosc*. 2007 Jun;65(7):1090-2.
115. Olmos JA, Marcolongo M, Pogorelsky V, et al. Long-term outcome of argon plasma ablation therapy for bleeding in 100 consecutive patients with colonic angiodysplasia. *Dis Colon Rectum*. 2006 Oct;49(10):1507-16.
116. Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jan;101(1):58-63.
117. Suzuki N, Arebi N, Saunders BP. A novel method of treating colonic angiodysplasia. *Gastrointest Endosc*. 2006 Sep;64(3):424-7.
118. Hurlstone DP, Karageh M, Sanders DS. The Olympus EVIS LUCERA variable indices of haemoglobin chart function: a novel technique for establishing the completeness of vascular mucosal ablation in colonic angiodysplasia. *Endoscopy*. 2006 Jan;38(1):102.
119. 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.
120. Lewis BS, Salomon P, Rivera-MacMurray S, et al. Does hormonal therapy have any benefit for bleeding angiodysplasia? *J Clin Gastroenterol*. 1992 Sep;15(2):99-103.
121. Hodgson H. Hormonal therapy for gastrointestinal angiodysplasia. *Lancet*. 2002 May 11;359(9318):1630-1.
122. Bauditz J, Schachschal G, Wedel S, et al. Thalidomide for treatment of severe intestinal bleeding. *Gut*. 2004 Apr;53(4):609-12.
123. Dabak V, Kuriakose P, Kamboj G, et al. A pilot study of thalidomide in recurrent GI bleeding due to angiodysplasias. *Dig Dis Sci*. 2008 Jun;53(6):1632-5.
124. de Koning DB, Drenth JP, Friederich P, et al. [Thalidomide for the treatment of recurrent gastrointestinal blood loss due to intestinal angiodysplasias]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006 Sep 9;150(36):1994-7.
125. Heidt J, Langers AM, van der Meer FJ, et al. Thalidomide as treatment for digestive tract angiodysplasias. *Neth J Med*. 2006 Dec;64(11):425-8.
126. 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 Dec;21(12):1347-50.
127. Kirkham SE, Lindley KJ, Elawad MA, et al. Treatment of multiple small bowel angiodysplasias causing severe life-threatening bleeding with thalidomide. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 May;42(5):585-7.
128. Hamadani M, Benson DM, Jr., Copelan EA. Thalidomide-induced fulminant hepatic failure. *Mayo Clin Proc*. 2007 May;82(5):638.

129. Hasanefendioglu Bayrak A, Cantasdemir M, Bas A, et al. Occult bleeding of small bowel: endovascular embolization and literature review. *J Dig Dis*. 2009 May;10(2):152-6.
130. Meijer K, Peters FT, van der Meer J. Recurrent severe bleeding from gastrointestinal angiodysplasia in a patient with von Willebrand's disease, controlled with recombinant factor VIIa. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001 Apr;12(3):211-3.
131. Vujkovic B, Lavre J, Sabovic M. Successful treatment of bleeding from colonic angiodysplasias with tranexamic acid in a hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis*. 1998 Mar;31(3):536-8.
132. Kurosaki M, Saegert W, Abe T, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in growth hormone-secreting pituitary adenomas: special reference to the octreotide treatment. *Neurol Res*. 2008 Jun;30(5):518-22.
133. Garcia de la Torre N, Wass JA, Turner HE. Antiangiogenic effects of somatostatin analogues. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Oct;57(4):425-41.
134. Albin A, Florio T, Giunciuglio D, et al. Somatostatin controls Kaposi's sarcoma tumor growth through inhibition of angiogenesis. *FASEB J*. 1999 Apr;13(6):647-55.
135. Clauss M, Gerlach M, Gerlach H, et al. Vascular permeability factor: a tumor-derived polypeptide that induces endothelial cell and monocyte procoagulant activity, and promotes monocyte migration. *J Exp Med*. 1990 Dec 1;172(6):1535-45.
136. Adams RL, Adams IP, Lindow SW, et al. Inhibition of endothelial proliferation by the somatostatin analogue SOM230. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Oct;61(4):431-6.
137. Brown C, Subramanian V, Wilcox CM, et al. Somatostatin analogues in the treatment of recurrent bleeding from gastrointestinal vascular malformations: an overview and systematic review of prospective observational studies. *Dig Dis Sci*. 2010 Aug;55(8):2129-34.
138. Junquera F, Saperas E, Videla S, et al. Long-term efficacy of octreotide in the prevention of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Am J Gastroenterol*. 2007 Feb;102(2):254-60.
139. Scaglione G, Pietrini L, Russo F, et al. Long-acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Sep 15;26(6):935-42.
140. Nardone G, Rocco A, Balzano T, et al. The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Nov;13(11):1429-36.
141. Abshire T. The role of prophylaxis in the management of von Willebrand disease: today and tomorrow. *Thromb Res*. 2009 Nov;124 Suppl 1:S15-9.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
PREMIERE PARTIE.....	16
1. INTRODUCTION	17
2. PRE-REQUIS.....	19
2.1 RAPPELS HISTOLOGIQUES.....	19
2.1.1 <i>Structure histologique</i>	19
2.1.2 <i>Fonctions du tube digestif</i>	21
2.1.3 <i>Principaux aspects de la muqueuse du tractus gastro-intestinal</i>	21
2.1.3.1 <i>Fonctions et rôles du tube digestif</i>	21
2.1.3.2 <i>Caractéristiques histologiques en fonction des organes</i>	22
2.1.3.2.1 <i>L'œsophage</i>	22
2.1.3.2.2 <i>L'estomac</i>	23
2.1.3.2.2.1 <i>Variations structurales en fonction de la région gastrique</i>	24
2.1.3.2.2.2 <i>La réparation de la muqueuse gastrique</i>	27
2.1.3.2.2.3 <i>L'intestin grêle</i>	27
2.1.3.2.2.4 <i>Le côlon et le rectum</i>	34
2.1.3.2.2.5 <i>Le canal anal</i>	36
3. LES ANGIODYSPLASIES.....	37
3.1 DEFINITION.....	37
3.1.1 <i>Données anatomopathologiques</i>	38
3.1.2 <i>Localisation</i>	45
3.1.3 <i>Histoire naturelle et facteurs de risque de récurrence</i>	47
3.1.4 <i>Présentation clinique</i>	48
3.1.4.1 <i>Hémorragie digestive</i>	48
3.1.4.2 <i>Anémie chronique</i>	49
3.1.4.3 <i>Autres</i>	51
3.2 FACTEURS DE RISQUES D'ANGIODYSPASIES DIGESTIVES	51
3.2.1 <i>Le rétrécissement aortique</i>	51
3.2.2 <i>Insuffisance rénale chronique</i>	55
3.2.3 <i>Maladie de Willebrand</i>	56
4. MODE DE DIAGNOSTIC DES ANGIODYSPASIES DIGESTIVES	57
4.1 MODE DE DIAGNOSTIC	57
4.1.1 <i>Bilan endoscopique classique</i>	57
4.1.2 <i>La vidéocapsule endoscopique du grêle</i>	59
4.1.2.1 <i>Méthode</i>	59
4.1.2.2 <i>Préparation avant la VCE</i>	60
4.1.2.3 <i>Indications et contre-indications</i>	61
4.1.2.4 <i>Complications et limitations de la VCE</i>	62
4.1.2.5 <i>Intérêt et Rendement</i>	63
4.1.3 <i>Entéroscopie poussée (haute et/ou basse)</i>	66
4.1.4 <i>Entéroscopie double ballon</i>	67
4.1.5 <i>Le Spirus</i>	71
4.1.6 <i>L'imagerie</i>	72
4.1.6.1 <i>La tomodynamométrie</i>	72

4.1.6.2 La scintigraphie aux globules marqués au Technétium 99m	76
4.1.6.3 L'angiographie	78
4.2 EVALUATION DES DIFFERENTES TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC.....	79
5. TRAITEMENT DES ANGIODYSPLASIES DIGESTIVES	83
5.1 TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE.....	83
5.1.1 Traitement par coagulation au plasma Argon	83
5.1.1.1 Introduction.....	83
5.1.1.2 Principe.....	84
5.1.1.3 Matériel.....	85
5.1.1.4 Conseils d'utilisation.....	86
5.1.1.5 Traitement des angiodysplasies.	87
5.2 TRAITEMENT MEDICAL	90
5.2.1 Traitement par les oestroprogestatifs.....	90
5.2.2 Thalidomide.....	91
5.2.3 EPO.....	91
5.2.4 Traitement radiologique : l'embolisation.....	91
5.2.5 Traitement chirurgical.....	93
5.2.6 Autres	93
5.2.7 Les dérivés de la somatostatine	94
5.2.7.1 Description de la molécule	94
5.2.7.2 Mécanisme d'action	95
5.2.7.3 Traitement des angiodysplasies digestives	98
DEUXIEME PARTIE	101
1. INTRODUCTION	102
2. MATERIELS ET METHODES.....	102
2.1 PATIENTS	102
2.2 PLAN DE L'ETUDE.....	103
2.3 MATERIELS	107
3. RESULTATS	109
3.1 POPULATION GLOBALE (N=41)	109
3.2 EVALUATION DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT PAR PCA (N=38).....	115
3.3 ETUDE DU SOUS GROUPE RECIDIVE (N=10)	122
4. COMPARAISONS DES DEUX SOUS GROUPES : PATIENTS TRAITES PAR APC AVEC ET SANS RECIDIVE.	130
5. ETUDE DU SOUS GROUPE DE PATIENTS TRAITES PAR DERIVES DE LA SOMATOSTATINE. (N=4).....	131
5.1 PATIENTS	131
5.2 PLAN DE L'ETUDE	132
5.3 RESULTATS	134
6. ETUDE PILOTE.....	136
6.1 METHODE	136
6.2 RESULTATS	136
7. DISCUSSION.....	137
7.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	137
7.1.1 Etude de la population générale	137

7.1.2 Etude des comorbidités	138
7.1.2.1 Rétrécissement Aortique	138
7.1.2.2 Insuffisance rénale	139
7.2. ANGIODYSPLASIES	140
7.2.1 Localisation	140
7.2.2 Mode de diagnostique.....	140
7.2.3 Caractéristiques des angiodysplasies	141
7.3 BILAN ENDOSCOPIQUE	142
7.4 EVALUATION DU TRAITEMENT.....	143
7.5 PLACE DES TRAITEMENTS ANTICOAGULANTS	145
7.6 INTRODUCTION AUX DERIVES DE LA SOMATOSTATINE.....	145
7.7 LIMITES DE NOTRE ETUDE	149
8. CONCLUSION	151
ALGORITHME DECISIONNEL POUR LA PRISE EN CHARGE DES ANGIODYSPLASIES DIGESTIVES.....	152
BIBLIOGRAPHIE	154
TABLE DES MATIERES	161
ANNEXES.....	164

ANNEXES

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Liste des Schémas

Schéma 1: Structure histologique générale du tube digestif.	20
Schéma 2: Coupe histologique de l'estomac (<i>Frank H.Netter</i>).	27
Schéma 3: Structure générale de l'intestin grêle. (1).....	28
Schéma 4: Paroi du côlon. (A)	34
Schéma 5: Etiologies des hémorragies digestives basses.	38
Schéma 6: Etude en immunohistochimie du VEGF, bFGF, et flt-1 (11).....	44
Schéma 7: Localisation des angiodysplasies digestives en fonction de la présentation clinique (16)..	46
Schéma 8: Relation entre le déficit des multimères de haut poids moléculaire de Willebrand (vWf) et la sévérité du rétrécissement aortique exprimée en gradient de pression transvalvulaire (33).....	53
Schéma 9: Analyse en Western Blot des multimères de haut poids moléculaire de vWf avant la chirurgie, à 3 heures, 1 jour et 7 jours (33).	53
Schéma 10: Conduite à tenir devant une hémorragie obscure (49).	58
Schéma 11: Diagnostics positifs en vidéocapsule (62).	64
Schéma 12: Résumé des différentes études incluses dans la méta-analyse (104).	81
Schéma 13: Rendements diagnostiques VCE vs EDB (104).	81
Schéma 14: Rendements diagnostiques VCE vs EBD exprimés en.....	82
Schéma 15: Rendements diagnostiques DBE vs VCE+DBE (104).	82
Schéma 16: Travaux étudiant l'effet des oestroprogestatifs sur les angiodysplasies digestives (108).	90
Schéma 17: Résumé des caractéristiques des différentes études (137).....	98
Schéma 18: Evaluation de la réponse clinique des patients traités par octréotide dans le cadre de saignements digestifs sur angiodysplasies gastro-intestinales (Exprimé en IC) (137).	99
Schéma 19: Evaluation des besoins transfusionnels avant et après traitement par octréotide (Exprimé en IC) (137).	99

Liste des Photos

Photo 1: Coupe histologique de la paroi duodénale. (2) (<i>Atlas d'histologie de Weather</i>)	28
Photo 2: Paroi de l'intestin grêle, HESx50. (<i>Laboratoire d'Anatomopathologie du CHU de Limoges</i>) .	29
Photo 3: Paroi d'un côlon sain. (B) (<i>Laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Limoges</i>)	34
Photo 4: Angiodysplasie gastrique en FOGD. (<i>Service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Limoges</i>)	37
Photo 5: Angiodysplasie de l'intestin grêle, HESx50. (<i>Laboratoire d'Anatomopathologie du CHU de Limoges</i>). Paroi de l'intestin grêle : Ectasie vasculaire de la sous muqueuse, avec de nombreux vaisseaux congestifs et dilatés.	40
Photo 6: Angiodysplasie de l'intestin grêle, HESx50. (<i>Laboratoire d'Anatomopathologie du CHU de Limoges</i>). Paroi de l'intestin grêle : Vaisseaux sous muqueux nombreux, anormaux et dilatés, avec franchissement de la sous-muqueuse.....	42
Photo 7: Angiodysplasie de l'intestin grêle, HES x100. (<i>Laboratoire d'Anatomopathologie du CHU de Limoges</i>). Paroi de l'intestin grêle : Dilatation vasculaire, vaisseaux anormaux, nombreux, parfois jointifs, avec protusion des vaisseaux dans la muqueuse, revêtement muqueux abrasé.....	42
Photo 8: Angiodysplasie colique, HESx50. (<i>Laboratoire d'Anatomopathologie du CHU de Limoges</i>). Paroi colique : Ectasie vasculaire de la sous-muqueuse avec extension à la musculuse.....	43
Photo 9: Coupes histologiques de la paroi colique et fixation en immunohistochimie du VEGF, bFGF, et flt-1 (11).....	44
Photo 10: Vidéocapsule endoscopique. Exploration de l'intestin grêle. Angiodysplasie jéjunale (1). Angiodysplasie jéjunale en phase hémorragique précoce, présence de méléna (2). (<i>Service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Limoges</i>).....	60
Photo 11: VCE conventionnelle (a). VCE-FICE en réglage FICE 1 (b), FICE 2(c), FICE 3 (d) (72).	65
Photo 12: Angiodysplasie jéjunale en entéroscopie double ballon. (<i>Service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Limoges</i>)	67
Photo 13: Entéroscopie double ballon (1), avec overtube (2) et colonne d'électrocoagulation (3).	69
Photo 14: Spirus (Endo-Ease DISCOVERY, LIFE PARTNERS EUROPE).	72
Photo 15: Scanner Abdominopelvien : Coupes scannographiques abdominales avant (A) et après (B) injection de produit de contraste. Hyperdensité jéjunale endoluminale témoin d'une hémorragie active sur une angiodysplasie digestive jéjunale (B) (86).....	74
Photo 16: EntéroIRM. Reconstruction MPR en projection d'intensité maximale (MIP) (A). Séquence T1, Gado avec suppression de graisse, d'une angiodysplasie duodénale (B) et (C). Angiographie mésentérique supérieure (D) (91).....	76
Photo 17: Traitement endoscopique d'angiodysplasies digestives caecales par pose de clips (109). .	84
Photo 18: Coagulation au plasma argon d'une angiodysplasie de l'intestin grêle au décours d'une exploration par entéroscopie. (<i>Service d'Hépatogastro-entérologie du CHU de Limoges</i>)	87
Photo 19: Indice d'hémoglobine OLYMPUS EVIS LUCERA. Angiodysplasie du colon ascendant (A). Indice d'hémoglobine IHb avant traitement par APC (B)et après traitement (C).(118)	89
Photo 20: Angiographie sélective de l'artère mésentérique supérieure qui montre une angiodysplasie du segment distale du jéjunum (129).	92
Photo 21: Angiographie de l'artère mésentérique supérieure après embolisation. (a) phase artérielle précoce et (b) phase artérielle tardive(129).	92

Liste des Tableaux

Tableau 1: Caractéristiques de la population (n=41).	110
Tableau 2: Caractéristiques des angiodysplasies.	113
Tableau 3: Comorbidités et traitements de fond de la population.....	114
Tableau 4: Caractéristiques des patients traités par CPA (n=38).....	117
Tableau 5: Comorbidités de la population traitée par APC.....	118
Tableau 6: Evaluation de l'efficacité du traitement par APC.	121
Tableau 7: Paramètres initiaux du groupe récidive (n=10).....	122
Tableau 8: Caractéristiques des angiodysplasies dans le groupe récidive (n=10).	124
Tableau 9: Etude des facteurs de risques et comorbidités dans le groupe récidive (n=10).	125
Tableau 10: Paramètres biologiques à la récidive (n=10).	126
Tableau 11: Bilan endoscopique à la récidive (n=10).....	126
Tableau 12: Comparaison du groupe 1 (absence de récidive après traitement par APC) avec le groupe 2 (récidive après traitement par APC).....	130
Tableau 13: Caractéristiques des patients traités par analogues de la somatostatine.	134
Tableau 14: Résultats préliminaires.	134
Tableau 15: Résultats en termes de variation du nombre de culots globulaires.....	135
Tableau 16: Synopsis de recherche clinique du protocole ANGIOPAS.....	147

Liste des Histogrammes

Histogramme 1: Nombre d'endoscopie avant traitement.	112
Histogramme 2: Caractéristiques en puissance et débit du traitement par APC.	119
Histogramme 3: Nombre de récurrences hémorragiques dans le groupe récurrence (n=10).	128
Histogramme 4: Variations de l'hémoglobine dans le groupe récurrence (n=10).....	129
Histogramme 5: Variations du nombre de culots globulaires dans le groupe récurrence (n=10).....	129

LISTES DES ABREVIATIONS

FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale

VCE : Vidéocapsule endoscopique

EDB : entéroscopie double ballon

APC : Coagulation par Plasma Argon

RAO : Rétrécissement aortique

LP : Libération Prolongée

HP : *Helicobacter pylori*

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Les angiodysplasies digestives sont des lésions vasculaires de la sous muqueuse. Ces lésions touchent majoritairement une population âgée et fragile. Leur présentation clinique majeure reste l'anémie obscure et les saignements digestifs itératifs, avec un risque non négligeable de récurrence. Leur prise en charge thérapeutique repose sur le traitement endoscopique par coagulation au plasma argon. Notre étude porte sur l'évaluation du traitement des angiodysplasies digestives par coagulation par plasma argon. Elle s'intéresse également à l'étude des facteurs de risque de récurrences de ces lésions, et l'intérêt d'introduire à ce stade un traitement médical par les dérivés de la somatostatine. Quarante et un patients ont été inclus dans notre étude de 2005 à 2010. Tous ces patients avaient bénéficiés d'une exploration endoscopique complète du tube digestif. Trente huit patients ont été traités par APC. Seulement 10 patients ont récidivé sur un suivi moyen de 18 mois. Les angiodysplasies étaient principalement situées dans l'intestin grêle. L'efficacité du traitement par APC a été évaluée à 73%. Le rétrécissement aortique et la présentation clinique sous forme d'hémorragie digestive étaient les deux principaux facteurs de risque de récurrence identifiés (avec respectivement $p=0,0315$ et $p=0,0115$). Dans ce groupe l'histoire naturelle des angiodysplasies ne semblait pas être influencée par le traitement par APC. Dans le cadre d'une étude pilote, 4 patients échappant au traitement endoscopique ont bénéficié d'un traitement médical par un dérivé de la somatostatine à longue durée d'action. L'efficacité de ce traitement a été évaluée après 6 mois en termes de réduction de culot globulaire et de variation du taux d'hémoglobine. Ces travaux préliminaires nous orientent vers différents axes de recherche : la caractérisation de facteurs prédictifs de récurrence et l'intérêt alors d'introduire précocement dans cette population un traitement médical par dérivés de la somatostatine.

RESTROPECTIVE STUDY OF MANAGEMENT OF 41 CASES OF DIGESTIVE ANGIODYSPLASIA IN THE GASTROENTEROLOGY UNIT OF THE LIMOGES UNIVERSITY HOSPITAL

Gastrointestinal angiodysplasia are vascular lesions of the sub mucosa. These lesions predominantly affect an older population and fragile. Major clinical presentation remains obscure anemia and gastrointestinal bleeding iterative, with a significant risk of recurrence.

Their therapeutic treatment based on endoscopic treatment by argon plasma coagulation. Our study focuses on evaluating the treatment of gastrointestinal angiodysplasia with argon plasma coagulation. It is also interested in the study of risk factors for recurrence of these lesions, and interest at this stage to introduce a medical treatment with somatostatin analogues.

Forty-one patients were included in our study from 2005 to 2010. All patients had received a complete endoscopic exploration of the digestive tract. Thirty-eight patients were treated with APC. Only 10 patients have relapsed a mean follow up of 18 months. Angiodysplasia were mainly located in the small intestine. The effectiveness of treatment with APC was assessed at 73%. Aortic stenosis and clinical presentation in the form of gastrointestinal bleeding were the two main risk factors for recurrence identified (with $p = 0.0315$ and $p = 0.0115$). In this group the natural history of angiodysplasia did not seem to be influenced by treatment with APC.

As part of a pilot study, four patients beyond the endoscopic treatment were given medical treatment by long acting somatostatin analogues. The effectiveness of this treatment was evaluated after 6 months in terms of reduction of red blood cells and variation in hemoglobin.

This preliminary work directs us to different areas of research: Characterization of factors predictive of recurrence and the interest then introduced early in this population medical treatment by somatostatin analogues.

Doctorat de médecine, hépato-gastro-entérologie

Mots clés : angiodysplasies, plasma argon, somatostatine, facteur de récurrence

Service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges cedex