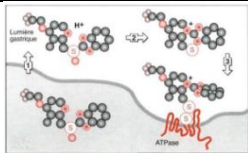
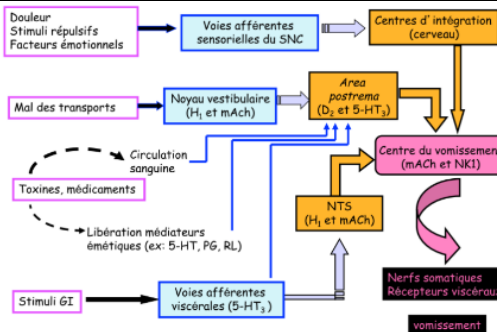
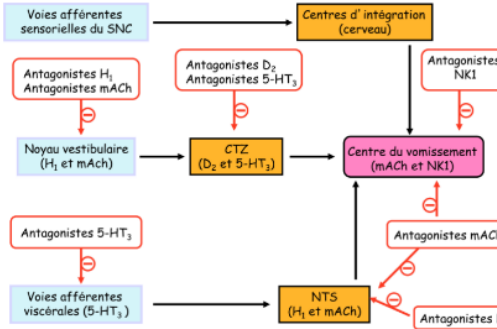


PHARMACOLOGIE				
MÉDICAMENTS DE L'ULCERE GASTROINTESTINAL				
Introduction	Ulcère gastro-intestinal	Pathologie de la sécrétion acide Lésion de la muqueuse gastrique et/ou duodénale qui se traduit cliniquement par des douleurs épigastriques survenant quelques heures après les repas Évolution chronique avec des poussées récidivantes En général la conséquence d'une infection de la muqueuse par <i>Helicobacter pylori</i> , d'une toxicité médicamenteuse (AINS) et/ou d'une hypersécrétion acide		
	Physiopathologie	Rupture d'équilibre entre Les facteurs d'agression : sécrétion acide, pepsine, infection à <i>Helicobacter pylori</i> Les facteurs de protection : sécrétion de bicarbonates, de mucus et de prostaglandines		
	Traitement	Réduire les facteurs d'agression Renforcer les défenses des muqueuses gastriques et duodénales But : calmer la douleur, favoriser la guérison et prévenir les récives		
	3 principales voies de la régulation de la sécrétion acide	• Régulation nerveuse par le nerf vague • Régulation endocrine par la sécrétion de gastrine par les cellules gastriques G • Régulation paracrine par la sécrétion locale d'histamine par les cellules entérochromaffines Nerf vague et gastrine : stimulent la sécrétion d'histamine par les cellules entérochromaffines Histamine : récepteur H2 (cellules pariétales) ⇒ Stimulation anticorps ⇒ Activation voie AMPc Gastrine • Hormone libérée lors de l'ingestion d'aliments ⇒ Puissant sécréteur gastrique • Activation des voies IC Ca2+ - dépendantes • Activation des voies AMPc/Ca2+ - dépendantes ⇒ Stimulation de la pompe H+/K+/ATPase (cellules pariétales, canaux sécrétoires) ⇒ Accumulation d'ions H+ dans la lumière gastrique ⇒ Augmentation de la perméabilité aux ions K+ et Cl- Pepsine : enzyme sécrétée par les cellules du fundus gastrique • Endoprotéase digestive du suc gastrique • Dégrade les protéines du bol alimentaire • Effet protéolytique ⇒ Atteinte tissulaire		
		Mucus gastrique Barrière de la muqueuse gastrique Flux sanguin muqueux Les prostaglandines : • Inhibent l'activité anticorps stimulée par l'histamine ⇒ Baisse de l'activité des voies AMPc dépendantes ⇒ Diminution de la sécrétion d'acide • Stimulent sécrétion mucus et bicarbonates ⇒ Cytoprotection		
	Médicaments de l'UGD	Antisécrétoires gastriques : diminuent la sécrétion acide gastrique : - Anti-H2 - Inhibiteurs de la pompe à proton H+/K+/ATPase ou IPPs Cytoprotecteurs : augmentent les mécanismes de cytoprotection gastrique Antiacides et pansements gastriques : s'opposent aux effets des protons sur la muqueuse gastrique ⇒ Toujours vérifier la bénignité de la lésion en cas d'ulcère gastrique		
Antisécrétoires gastriques	Anti-H2	Cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine		
		Mécanisme d'action des anti-H2	Antagonisme compétitif des récepteurs H2 au niveau de la membrane des cellules pariétales gastriques H2 sont couplés à l'anticorps ⇒ Anti-H2 ⇒ ↓ AMPc ⇒ Inhibition de la pompe à protons Principale conséquence : ↓ sécrétion acide gastrique basale, diurne et nocturne, stimulée (repas)	
		Indications dans l'UGD	Traitement curatif de l'UGD évolutif de l'adulte Traitement préventif de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par <i>Helicobacter pylori</i> ou quand l'éradication n'a pas été possible En association à une bithérapie antibiotique : éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> chez les patients infectés présentant un UGD	
		Principaux effets indésirables de la cimétidine et des anti-H2	Céphalées, vertiges, nausées, myalgies États confusionnels chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé Bradycardie sinusale (par voie injectable) Cimétidine : ↑ [prolactine] _{plasmatique} ⇒ Gynécomastie et galactorrhée (effets anti-androgéniques) Favorise le développement des bactéries intra-gastriques (car augmentation du pH) ⇒ Incidence faible, sans gravité	
		Précautions d'emploi des anti-H2	Déconseillés pendant la grossesse Déconseillés pendant l'allaitement ⇒ Passage dans le lait maternel	
		Interactions médicamenteuses de la cimétidine	Inhibiteur du CYP450 ⇒ augmente [nombreux médicaments] _{plasmatique}	
			Contre-indication	Carvédilol (insuffisance cardiaque) ⇒ ↑ [carvédilol] _{plasmatique} ⇒ Changer d'antisécrétoire gastrique
			Association déconseillée	Phénytoïne : surveillance clinique étroite ↑ [phénytoïne] _{plasmatique} ⇒ Dosage [phénytoïne] _{plasmatique} ⇒ Adaptation éventuelle de sa posologie, pendant traitement par la cimétidine et après son arrêt
			Précautions d'emploi	↑ [Anticoagulants oraux] _{plasmatique} ⇒ ↑ effet anticoagulant et risque hémorragique ↑ [Benzodiazépines] _{plasmatique} ⇒ Risque accru de somnolence ↑ [β-bloquants] _{plasmatique} ⇒ risque de majoration de l'activité β-bloquante et bradycardie ↑ [Nifédipine] _{plasmatique} ⇒ Augmentation de l'effet hypotenseur de la nifédipine ↑ [Tacrine] _{plasmatique} ⇒ ↑ effets cholinérgiques de la tacrine (nausées, vomissements, diarrhée) Itraconazole, kétoconazole : ↓ absorption digestive des antifongiques Administration concomitante d'anti-acides (topiques gastro-intestinaux) ⇒ ↓ absorption digestive des anti-H2 ⇒ Prise à distance des topiques gastro-intestinaux (≥ 2h)

Antisécrotoires gastriques	Antisécrotoires gastriques (Inhibiteur de la pompe à protons : IPP)	Oméprazole, Ésoméprazole (isomère actif de l'oméprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, Rabéprazole)		
		Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques	- Les IPPs parviennent aux cellules pariétales par le flux sanguin sous forme de base faible inactive et diffusent dans les canalicules sécrétoires - L'acidité du compartiment pariétal transforme l'IPP en forme active sulfénamide qui se lie de façon covalente (pont S-S) avec les résidus cystéine de la pompe à protons qui est alors inhibée de façon irréversible 3 étapes du mécanisme d'action des IPP : 1- Passage du cytosol de la cellule pariétale à la lumière gastrique à travers la membrane du canalicule, le produit se concentre alors sous forme protonée 2- Conversion du pro-médicament en forme sulfénamide active 3- Fixation covalente à la sous-unité α de la pompe H+/K+/ATPase - Administration per os, comprimés gastro-résistants - Durée d'action prolongée : temps de synthèse de nouvelles pompes (1 prise/j) - Sélectivité d'action : distribution sélective de la pompe, actifs en milieu acide, accumulation du sulfénamide dans les canalicules - Propriétés pharmacologiques : - Blocage de la pompe à protons - Diminution de la sécrétion acide gastrique dose-dépendante - Augmentation réactionnelle mais modérée des taux en gastrine 	
		Indications dans l'UGD	Médicaments les plus efficaces au niveau de la cicatrisation de l'intestin ⇒ Traitement de 1ère intention Traitement curatif de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par <i>Helicobacter pylori</i> ou quand l'éradication n'a pas été possible En association à une bithérapie antibiotique : éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> chez les patients infectés présentant un UGD Traitement d'entretien des œsophagites par RGO Traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS	
		Effets indésirables	Bien tolérés Le plus fréquemment : - Troubles digestifs : diarrhée, constipation, douleurs abdominales, nausées, vomissements - Céphalées et vertiges - Éruptions cutanées De rares cas de confusion mentale, particulièrement chez des patients âgés ou insuffisants hépatiques Favorise le développement des bactéries intragastriques (car ↑ du pH)	
		Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi	Kétoconazole, itraconazole ⇒ ↑ pH intragastrique, ↓ absorption des antifongiques Grossesse : que si nécessaire Allaitement à éviter : passage des IPPs dans le lait maternel	
Cytoprotecteurs	Sucralfate	Sucralfate : saccharose de sulfate basique d'aluminium		
		Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques	Protection mécanique	Dans le tractus digestif, dissociation des cations Al+ et formation d'anions saccharose sulfate - Polymérisation des anions et formation d'un gel - Interaction électrostatique entre le sucralfate chargé négativement et les protéines de la lésion chargées positivement - Fixation du gel sur les lésions de la paroi gastrique - Liaison polyanions-protéines de la lésion ulcéreuse ⇒ Complexe formé isole et protège les lésions et s'oppose à la rétrodiffusion des ions H+
			Action anti-pepsine et anti-sels biliaires	Sucralfate ⇒ Pouvoir adsorbant à l'égard de la pepsine et de ses biliaires ⇒ ↓ de leur agression sur les muqueuses lésées
			Stimulation des facteurs de protection de la muqueuse GD	Action irritante modérée Stimule la production de prostaglandines, de mucus et de bicarbonates, au niveau de la muqueuse gastroduodénale
		Effets indésirables	Très faible incidence : - Constipation liée à la présence des ions Al+ - Rares (< 0,5%) : sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, rash cutané, vertiges - Risque de déplétion phosphorée par fixation d'aluminium sur les phosphates alimentaires ⇒ Diminution de l'absorption phosphorée lors de l'utilisation au long cours et à fortes doses du sucralfate	
		Précautions d'emploi	L'aluminium libéré dans l'estomac, mais faible absorption par le TD ⇒ Risque d'encéphalopathie en cas d'IRC (éviter une administration prolongée de sucralfate) Ne pas administrer le sucralfate en cure prolongée chez les sujets présentant une hypophosphatémie (Al+ ⇒ Déplétion phosphorée) Grossesse : éviter (constipation additionnelle, risque fœtal et néonatal d'intoxication aluminique). Allaitement déconseillé	
		Interactions médicamenteuses	Diminution de l'absorption des anticoagulants oraux, digoxine, phénytoïne, quinolones ⇒ Respecter un délai de 2h entre la prise de sucralfate et des autres médicaments En l'absence d'information précise sur tous les autres médicaments pouvant être absorbés simultanément ou sucralfate ⇒ Respecter les mêmes règles	
	Misoprostol	Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques	Faibles doses : effet cytoprotecteur : - Augmentation de la sécrétion de mucus - Augmentation de la sécrétion des bicarbonates - Vasodilatation favorisant le flux sanguin muqueux	Fortes doses : effet antisécrotoire Par effet agoniste des récepteurs PGE1 des cellules pariétales
		Indications	Traitement curatif de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif d'efficacité modérée ⇒ Traitement de 2ème intention Prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS ⇒ Utilisation en association ARTOTEC® (misoprostol + diclofénac) : traitement symptomatique des affections rhumatismales chez les patients à risque : âge > 65 ans, antécédents d'UGD, intolérance aux AINS	
		Contre-indications	Femme enceinte ou femme en période d'activité génitale en l'absence de contraception ⇒ Contractilité utérine puissante, abortif potentiel Pendant l'allaitement	
		Effets indésirables	Le plus fréquent : diarrhée (fractionner la dose en 4 prises) ⇒ Arrêt traitement Crampes abdominales ⇒ Arrêt traitement. Contractilité utérine	

Antiacides et pansements gastriques	Anti-acides anioniques	Effet alcalinisant systémique : Bicarbonate de sodium, Carbonate de calcium	
	Anti-acides cationiques	Hydroxyde et sels (silicate, chlorure, phosphate, carbonate) de magnésium et/ou d'aluminium Seuls ou associés entre eux ou avec des anti-acides anioniques : Phosphate d'aluminium (PHOSPHALUGEL®), Hydroxyde de magnésium et aluminium (MAALOX®), Carbonate de calcium et magnésium (RENNIE®)	
	Pansements gastriques	Argiles – ACTPULGITE®, BEDELIX®, SMECTA® Silicones – POLYSYLANE® Poly vinyl pyrrolidone / PVP – POLY-KARAYA® Alginates + bicarbonates – GAVISCON® Associés aux anti-acides – GASTROPULGITE® Associés à des anesthésiques locaux – MUTESA®	
	Mécanismes d'action et propriétés pharmacologiques	Anti-acides : ↓ quantité d'ions H+ dans la lumière gastrique sans interférer avec la sécrétion acide : - Par effet neutralisant : augmentation du pH - Par effet tampon : pas de modification du pH Pansements : pouvoir couvrant ou adsorbant ⇒ Action mécanique de protection de la muqueuse gastrique	
	Indications	Médication adjuvante : utilisé en association avec d'autres anti-ulcéreux Traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections œso-gastro-duodénales Traitement des brûlures d'estomac et remontées acides	
	Effets indésirables	Tenir compte de la présence d'ions aluminium ou magnésium susceptibles de retentir sur le transit : - Sels d'hydroxyde de magnésium ⇒ Diarrhée - Sels d'aluminium ⇒ Constipation Teneur en aluminium ⇒ Risque d'encéphalopathie (chez insuffisants rénaux et dialysés chroniques) Aluminium ⇒ Précipitation des phosphates alimentaires et déplétion phosphorée (utilisation prolongée ou à fortes doses)	
	Interactions médicamenteuses	Diminution de l'absorption digestive des médicaments administrés simultanément ⇒ Par précaution, prendre les anti-acides à distance (> 2h) des autres médicaments	
MÉDICAMENTS DU REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN			
Reflux gastro-oesophagien (RGO)	Définition	RGO : remontée acide de l'estomac vers l'œsophage Phénomène normal chez l'individu sain Pathologique : épisodes répétés et prolongés Signes digestifs : pyrosis, régurgitations acides et lésions de la muqueuse gastrique Signes extradiigestifs : respiratoire, ORL, cardiaque	
	Troubles de la motricité oesophagienne	Défaillance du système anti-reflux de l'œsophage Anomalies de la motricité œsophagienne : - ↓ de la clairance acide - ↑ de la durée d'exposition acide de la muqueuse gastrique Hernie hiatale ⇒ ↓ de la clairance acide Retard de la vidange gastrique Complication œsophagite	
Les prokinétiques	Prokinétiques : médicaments favorisant la vidange gastrique • Métoclopramide – PRIMPERAN® • Dompéridone – MOTILIUM®		
	Propriétés pharmacologiques et mécanismes d'action	Analogie structurale avec les antipsychotiques (neuroleptiques) Antagonistes des récepteurs D2 essentiellement au niveau périphérique Dompéridone ne passe pas la BHE ⇒ Pas d'effets antipsychotiques Métoclopramide passe un peu la BHE ⇒ Effets indésirables antipsychotiques (fortes doses, traitement prolongé) Antagonisme D2 périphériques s'opposent aux effets de la dopamine sur la motricité digestive ⇒ ↑ Motilité œsophagienne, stomacale et intestinale ⇒ ↓ RGO Antagonisme D2 au niveau de l'area postrema ⇒ Effet anti-émétique MAIS : - Effet adrénolytique α1 ⇒ Sédation et hypotension - Effet atropinique (dompéridone) ⇒ Sécheresse buccale, constipation, troubles urinaires, troubles de l'accommodation - Effet anti-H1 ⇒ Sédation	
	Indications	Faibles doses : RGO, nausées, gastroparésie Fortes doses : nausées et vomissements induits par chimiothérapie	
	Contre-indications	Hémorragie, obstruction ou perforation gastro-intestinale Antécédents de dyskinésies liés à un traitement par les antipsychotiques Prolactinome (adénome hypophysaire) ⇒ Risque d'hyperlactinémie due à l'inhibition dopaminergique D2 centrale Phéochromocytome (métoclopramide)	
	Effets indésirables	Rares, en cas de fortes doses et traitement prolongé : • Somnolence : anti-H1 • Vertiges : effet adrénolytique • Troubles atropiniques : dompéridone • Effets antipsychotiques : métoclopramide par inhibition D2 centrale • Troubles extrapyramidaux : dyskinésies • Troubles endocriniens : hyperprolactinémie	
	Interactions médicamenteuses	Associations déconseillées	Anticholinergiques : - Antagonisme des effets de l'ACH sur la motricité digestive - Augmentation des effets indésirables atropiniques (dompéridone) Pour Métoclopramide : - Antipsychotiques - Levodopa et agonistes dopaminergiques
	Précautions d'emploi	Insuffisance rénale, grossesse	

MÉDICAMENTS ANTI-EMETIQUES				
Introduction	Vomissement	Événement physique = évacuation forcée du contenu gastrique • Nausées + spasmes des muscles abdominaux • Bénéfique : réponse à une ingestion toxique • Effet indésirable lié à un traitement médicamenteux • Pathologies : migraine, troubles vestibulaires, infection virale		
	Réflexe du vomissement	Centre d'intégration du vomissement	Situé dans le tronc cérébral, contrôle les reflux gastriques	
		Area postrema =Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ)	Structure dépourvue de BHE, stimulée par : Médiateurs chimiques sanguins Stimuli neuroaux : tractus GI, noyaux vestibulaires, SNC	
		Principaux mécanismes du réflexe de vomissement		
		Principales cibles pharmacologiques des anti-émétiques		
	Transmetteurs		Récepteurs	Anti-émétiques
	- Acétylcholine - Histamine - 5-HT - Dopamine - Substance P		- Area postrema : récepteurs D2, 5-HT3 - Noyaux vestibulaires : récepteurs H1, M - Centre vomissement : récepteurs M et NK1	- Antagonistes H1 - Antagonistes muscariniques - Antagonistes D2 - Antagonistes 5-HT3 - Antagoniste NK1
Antagonistes H1 et muscariniques	Propriétés pharmacologiques et mécanismes d'action	Antagonistes H1 ayant des effets atropiniques	- Diménhydrinate - Diphénhydramine - Méclozine	
		Antagonistes muscariniques	Scopolamine – SCOPODERM® PATCH	
	Indications	Traitement préventif du mal des transports Vomissements liés à des troubles vestibulaires		
	Contre-indications	Glaucome Rétention urinaire liée à un obstacle prostatique : hypertrophie ou adénome Grossesse (sauf SCOPODERM®) Allaitement Enfants < 2 ans		
	Effets indésirables	Effets anti-histaminiques : somnolence Effets atropiniques		
Antagonistes dopaminergiques D2	Interactions médicamenteuses	Alcool, déprimeurs SNC Composés atropiniques		
	Antagonistes D2 + Anti-RGO	Agissent par effet anti-D2 au niveau de l'area postrema (fortes doses) : • Métoclopramide, Dompéridone • Passage faible BHE ⇒ Peu d'effets anti-psychotiques • Action prokinétique • Contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses : Cf.médicaments du RGO		
	Antagonistes D2 dépourvus d'effets antireflux	Agissent par effet anti-D2 au niveau de l'area postrema • Métopimazine – VOGALENE® : Phénothiazine • Aliprazide – PLITICAN® : Benzamide • Passage faible de la BHE ⇒ Peu d'effets anti-psychotiques		
		Indications	Nausées et vomissements importants ou rebelles (induits par chimiothérapie)	
		Contre-indications	Surtout pour métopimazine (anticholinergique) Glaucome Rétention urinaire ⇒ Obstacle uréthro-prostatique	
		Effets indésirables	Liés à la composante « neuroleptique » Somnolence Troubles extra-pyramidaux Troubles endocriniens Effets atropiniques (métopimazine)	
		Interactions médicamenteuses	Neuroleptiques + atropiniques (métopimazine)	

Antagonistes dopaminergiques D2	Antagonistes D2 à propriétés neuroleptiques	Agissent par effet anti-D2 au niveau de l’area postrema Chlorpromazine, Halopéridol	
		Propriétés pharmacologiques et mécanismes d’action	Antagoniste D2 central et périphérique ⇒ Anti-psychotique, anti-émétique Antagoniste des récepteurs α1 ⇒ Sédation, hypotension Antagoniste des récepteurs muscariniques ⇒ Effets atropiniques Antagoniste des récepteurs H1 ⇒ Sédation
		Indications	Psychoses Traitement des tics Traitement des troubles bipolaires Troubles anxieux Traitement anti-émétique
		Contre-indications	Glaucome Rétention urinaire liée à un obstacle prostatique Tumeurs à prolactine Allongement QT (congénital ou acquis)
		Effets indésirables	Neurologiques : effets extrapyramidaux (dyskinésies) conséquence de l’inhibition dopaminergique D2 centrale Endocriniens : hyperprolactinémie conséquence de l’inhibition dopaminergique D2 centrale Cardiaques : allongement du QT Syndrome neuroleptique malin : rare et grave (10-20% mortalité par défaillance rénale et/ou CV), généralement réversible : - Hypertonie - Syndromes extrapyramidaux - Hyperthermie - Déshydratation - Troubles de la PA Autres effets : sédation, somnolence, troubles atropiniques
		Interactions médicamenteuses	Médicaments potentiellement générateurs de torsades de pointe (selon antagoniste D2 : contre-indication, association déconseillée ou précaution d’emploi). Contre-indiqués : dopaminergiques (sauf Levodopa, association déconseillée chez Parkinsoniens) Associations déconseillées / précautions d’emploi : - Majoration d’effets dépresseurs : alcool, autres dépresseurs SNC - Lithium : augmentation de la lithémie - Substances atropiniques - Facteurs de risques pour torsades de pointe : bradycardisants, hypokaliémiants
		Surdosage	• Syndrome parkinsonien • Troubles extrapyramidaux • Somnolence • Hypotension • Troubles de la vigilance ⇒ Évacuation digestive, monitoring CV, traitement symptomatique • Confusion • Effets atropiniques • Tachycardie • Troubles du rythme cardiaque • Dépression respiratoire • Coma
Antagonistes 5-HT3 : sétrons	Propriétés pharmacologiques et mécanismes d’action	5-HT : effet émetisant par stimulation 5-HT3 ⇒ Antagonistes 5-HT3 = anti-émétiques puissants dépourvus d’effets extrapyramidaux : Ondasétron Granisétron Palonosétron	
	Indications	Vomissements induits par chimiothérapie Vomissements post-opératoires	
	Contre-indications	Hypersensibilité au produit	
	Effets indésirables	Céphalées Bouffées de chaleur Vertiges Augmentation transaminases Réaction allergique...	
	Interactions médicamenteuses	Sensibles aux inducteurs enzymatiques (montré pour l’ondansétron) ⇒ ↓ [plasmatique]	
Antagonistes NK1	Propriétés pharmacologiques et mécanismes d’action	Récepteurs NK1 = récepteur à la substance P ⇒ Stimulation du centre du vomissement ⇒ Antagonistes NK1 = anti-émétiques puissants Ex : Aprepitant – EMEND®	
	Indications	Vomissements induits par chimiothérapie, en complément d’un traitement standard	
	Contre-indication	Hypersensibilité au produit	
	Effets indésirables	Céphalées Constipation Nausées Anorexie Augmentation transaminases	
	Interactions médicamenteuses	Inhibiteur du CYP3A4 ⇒ CI avec médicaments substrat CYP3A4 Sensible aux inducteurs de CYP3A4 : Rifampicine, Carbamazépine, Phénytoïne ⇒ ↓ [Aprepitant]	

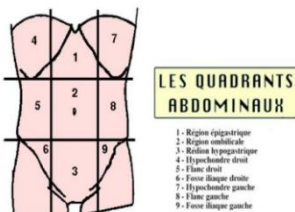
MÉDICAMENTS ANTI-DIARRHÉIQUES		
Introduction	Diarrhée aiguë	Quelques heures-jours, traitement symptomatique simple
	Diarrhée chronique	Quelques heures-mois, récidivantes, traitements thérapeutique spécifiques
	Traitement des diarrhées	Solutions de réhydratation orale Antidiarrhéiques : - Ralentisseur du transit intestinal - Antisécrétoire intestinal - Adsorbants - Composés d’origine microbienne - Antibiotiques
Solutions de réhydratation orale (SRO)	Propriétés pharmacologiques et mécanismes d’action	Hydrate de carbone – ADIARIL® Chlorure de sodium – NOVALAC® Chlorure de potassium ± Bicarbonates – PHYSIOSALT®, PICOLITE®, YDROVIT® Co-transport glucose/sodium ⇒ ↑ Absorption sodium, eau
	Contre-indication par voie orale	Déshydratation sévère Vomissements trop importants
Ralentisseur du transit intestinal	Propriétés pharmacologiques et mécanismes d’action	Lopéramide : • Morphinique • ↓ Motilité intestinale (stimulation récepteurs μ) ⇒ ↓ Transit intestinal ⇒ Contact prolongé entre fluides et muqueuses ⇒ Absorption des liquides • ↓ Sécrétions digestives • Spécificité pour les récepteurs μ intestinaux ⇒ Moins d’effets centraux
	Indications	Traitement symptomatique des diarrhées, déconseillé dans les diarrhées induites par antibiothérapie
	Contre-indications	Enfants < 8 ans (gélules), < 2 ans (solution buvable) Rectocolites hémorragiques ⇒ Risque de colectasie (inflammation du côlon) Entérococolites bactériennes ⇒ ↓ Élimination des germes
	Effets indésirables	Constipation Crampes abdominales Somnolence Vertiges
	Interactions médicamenteuses	Alcool Dépresseurs SNC Autres morphiniques
	Surdosage	Risque d’iléus paralytique Dépression SNC + dépression respiratoire Antidote : Naloxone
Antisécrétoire intestinal	Racécadotril – TIORFAN®	
	Propriétés pharmacologiques et mécanismes d’action	Enképhalines : neuropeptides de la paroi intestinale inhibant la sécrétion d’eau et d’électrolytes Inhibiteur de l’enképhalinase : ⇒ Diminution de la dégradation des enképhalines ⇒ Potentialisation des effets des enképhalines ⇒ ↓↓ Sécrétion eau et électrolytes
	Indication	Traitement des diarrhées aiguës
	Contre-indications	Intolérance au fructose, malabsorption du glucose, allaitement (manque d’études)
	Mise en garde	Par manque d’études cliniques : grossesse, insuffisance rénale et insuffisance hépatique
	Effets indésirables	Céphalées mais pas d’effets centraux (ne passe pas la BHE)

PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES DU TUBE DIGESTIF				
Introduction	Définition	Maladies inflammatoires chroniques d’origine indéterminée Ulcérations chroniques, inflammation des muqueuses intestinales Diarrhée, fièvre, douleurs abdominales Évolution : poussées (crises) + périodes de rémission Recto-colite ulcéro-hémorragique (RCUH) : rectum, côlon Maladie de Crohn : ensemble du tube gastro-intestinal, de façon ± continue, + côlon = maladie de Crohn colite Manifestations extra-intestinales : articulaires, cutanées, hépatiques, dénutrition (malabsorption, pertes digestives)		
	Traitement médical	Réduire l’inflammation locale Traiter les manifestations : déshydratation, douleur Prévenir les conséquences : carence nutritionnelle, manifestations extra-intestinales		
Glucocorticoïdes	Propriétés pharmacologiques	Effet anti-inflammatoire, antiallergique et immunosuppresseur Modifications hématologiques Hyperglycémie Catabolisme azoté (fonte musculaire) Ostéoporose Redistribution des lipides : accumulation face et dos Électrolytes : rétention eau et sodium, fuite potassique		
	Traitement de base	Voie orale ou rectale : stades modérés, traitement de fond Voie parentérale : crises sévères	Budésonide voie orale – ENTOCORT® Bétaméthasone voie rectale – BETSENOL® Hydrocortisone voie rectale – COLOFOAM®	
	Budénoside : voie orale	Indications	Traitement d’attaque de la maladie de Crohn (intensité légère à modérée) Traitement d’entretien de la maladie de Crohn Prolongation de la rémission de la maladie de Crohn suite au traitement d’attaque	
		Contre-indications	Du fait de l’immunosuppression : état infectieux, virose en évolution (herpes, varicelle, zona), vaccins vivants États psychotiques non contrôlés	
		Précautions d’emploi en cas de traitement au long cours	Hyperglycémie et catabolisme protidique ⇒ Régime pauvre en sucres et hyperprotidique Rétention hydrosodée ⇒ Régime hyposodé Hypokaliémie ⇒ Supplémentation potassique	
		Effets indésirables	Syndrome de Cushing : visage lunaire, obésité, fonte musculaire, hypertension, hirsutisme, troubles menstruels, troubles psychologiques Troubles métabolisme : hypokaliémie, hyperglycémie Troubles cardiaques : palpitations Troubles du comportement : nervosité, insomnie, changements d’humeur Réactions cutanées : urticaire	
		Interactions médicamenteuses	Médicaments hypokaliémians ⇒ Torsades de pointe Sultopride ⇒ Torsades de pointe Acide acétylsalicylique ⇒ Majoration du risque hémorragique Anticoagulants oraux ⇒ Modification du métabolisme anticoagulant et facteurs de coagulation, risque hémorragique Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques ⇒ ↓ [Budésonide] Médicaments hypoglycémians (car hyperglycémie)	
	Bétaméthasone ou hydrocortisone	Indications	Rectocolite hémorragique Maladie de Crohn colite Rectite (inflammation du rectum)	
		Contre-indications	Infections ou mycoses non contrôlées. Virose en évolution. UGD évolutif Contre-indications locales : obstruction, abcès, perforation intestinale	
		Effets indésirables	Solution rectale : bonne tolérance Traitement prolongé et/ou fortes doses : surveilles l’apparition de signes cliniques d’hypercorticisme	
		Interactions médicamenteuses	Du fait de la possibilité de passage systémique, tenir compte des interactions médicamenteuses habituelles des corticoïdes Médicaments hypokaliémians Sultopride Acide acétylsalicylique Anticoagulants oraux Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques Médicaments hypoglycémians	
Anti-inflammatoires aminosalicylés	Acide-5-amino-salicylique (5-ASA) et dérivés	Propriétés pharmacologiques et mécanisme d’action	Inhibition de la cascade de l’acide arachidonique ⇒ Effet anti-inflammatoire Piégeurs de radicaux libres 5-ASA : Mésalazine : problème de stabilité en milieu acide (gastrique) Olsalazine : 2 molécules de mésalazine reliées par un pont azoïque ⇒ Protection du milieu gastrique puis scission de cette liaison au niveau intestinal ⇒ Libération de la mésalazine	
		Indications	Rectocolite hémorragique Maladie de Crohn : poussées évolutives, traitement d’entretien	
	Sulfasalazine	Mécanisme d’action	Mésalazine + sulfapyridine (transporteur), scission et libération de la mésalazine au niveau intestinal	
		Inconvénient	Augmentation des effets secondaires liés au sulfamide : anorexie, céphalées, nausées, vomissements	
		Indications	Rectocolite hémorragique. Maladie de Crohn : poussées évolutives. Rhumatologie : PAR	
Immunosuppresseurs	Augmente la prédisposition aux infections graves			
	Azathioprine	Transplantation Maladies auto-immunes Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique résistantes à la corticothérapie ⇒ Réduction de la corticothérapie et prolongation des phases de rémission		
	Ciclosporine	Patients réfractaires au traitement conventionnel		
	Anticorps anti-TNFα	Bloquent l’expression du TNFα ⇒ ↓ Inflammation et nécrose tissulaire Infliximab : perfusion (usage hospitalier) Adalimumab : injection sous forme de stylo (domicile) ⇒ Maladie de Crohn, PAR, spondylarthrite ankylosante		

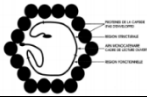
PHARMACIE CLINIQUE		
REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN		
Stratégie thérapeutique	Patients à traiter	Tous ceux qui estiment que les symptômes fonctionnels du reflux nuisent à leur qualité de vie Les patients atteints d'une œsophagite peptique sévère documentée (Grades III et IV de la classification de Savary et Miller) Sujets ayant un RGO sans symptômes cliniques ni lésions œsophagiennes ⇒ Ne requièrent pas de traitement ⇒ Disparition ou atténuation des symptômes ⇒ Cicatrisation des éventuelles lésions d'œsophagite
	Indications de la fibroscopie	Pas indispensable en cas de symptômes typiques de RGO ⇒ Peut montrer une anomalie de la région cardio-œsophagienne Ne modifie pas fondamentalement la prise en charge des symptômes Recommandée : - En cas de symptômes atypiques - De signes d'alarme - À partir de 60 ou 50 ans pour dépister une éventuelle lésion néoplasique ou d'œsophagite
	Facteurs déclenchants	Aliments pouvant déclencher les troubles : épicés, aliments acides, café, boissons alcoolisées, mets très sucrés Doivent être identifiés par le patient et si possible évités
	Traitement	Mesures posturales et hygiénodietétiques recommandées Traitement médicamenteux adapté à la sévérité des troubles symptomatiques ou aux données de la fibroscopie Lorsque les symptômes sont espacés : - Les médicaments d'action rapide doivent être administrés au moment de la douleur : antiacides, alginates, anti-H2 - Ou à titre préventif en cas de situation connue pour la déclencher (effort physique) ou encore au coucher pour éviter la douleur nocturne Les horaires et circonstances de prise du traitement doivent être définis avec le patient Lorsque les symptômes sont plurihebdomadaires, un traitement régulier d'environ 4 semaines par IPP est recommandé En cas d'œsophagite sévère observée en fibroscopie, un traitement régulier de 8 semaines par IPP est recommandé Absence de lésion ou œsophagite non sévère (Grades I et II) ⇒ Traitement symptomatique Œsophagite sévère (Grades III et IV) ⇒ Utilisation des IPP à pleine dose, surveillance endoscopique recommandée
Reflux gastro-oesophagien chez l'adulte Symptômes typiques (pyrosis, régurgitations acides) Symptômes atypiques (manifestations extragastro-œsophagiques) Symptômes ou signes d'alarme (anémie, amaigrissement, dysphagie) Âge ≤ 60 ans Âge > 60 ans Fibroscopie œsogastroduodénale Absence d'œsophagite ou œsophagite non sévère Œsophagite sévère (grade III ou IV) Symptômes espacés (<1 fois/semaine) Symptômes fréquents (≥ 1 fois/semaine) Symptômes espacés (<1 fois/semaine) Symptômes fréquents (≥ 1 fois/semaine) Antiacides ou alginates ou anti H2 ou IPP Pendant 4 semaines sur prescription traitement continu : IPP à la dose indiquée dans le RGO Antiacides ou alginates ou anti H2 à la demande Pendant 4 semaines sur prescription traitement continu : IPP à la dose indiquée dans le RGO Pendant 8 semaines IPP à la dose indiquée dans l'œsophagite + surveillance endoscopiques Automédication possible Automédication possible sans dépasser 14 jours Automédication possible Automédication possible sans dépasser 14 jours En cas de résistance au traitement, fibroscopie gastroduodénale En cas de résistance au traitement, fibroscopie de contrôle En cas de résistance au traitement, chirurgie à discuter Eviter les facteurs déclenchants Si persistance des symptômes, prescription d'IPP pleine dose En cas de rechute, traitement à long terme à discuter		
Antiacides, alginates et pansements gastro-intestinaux	Traitement des symptômes du reflux gastro-oesophagien : pyrosis +++ Effet antiacide gastrique : diminue l'acidité du reflux oesogastrique, effet « couvrant » de la muqueuse Pris au moment des troubles ou dans les circonstances pouvant les déclencher : antéflexion, effort, repas important Effet rapide mais parfois de courte durée Choisis en fonction de l'effet ressenti	
	DCI	Spécialité
	Acide alginique + bicarbonate de sodium	GAVISCON
	Acide alginique + bicarbonate de sodium + calcium carbonate	GAVISCON comprimé à croquer menthe
	Aluminium + gomme guar + magnésium hydroxyde	MOXYDAR ou NEUTRICID suspension buvable en sachet
	Attapulgit + gel d'aluminium hydroxyde et de magnésium carbonate co-desséchés	GASTROPULGITE poudre pour suspension buvable
	Bicarbonate de potassium + sodium alginate	GAVISCONPRO suspension en sachet menthe
	Autres antiacides et pansements dans le traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections œsogastroduodénale	
	Aluminium	PHOSPHALUGEL
	Aluminium + magnésium	MAALOX
	Bicarbonate de sodium + calcium carbonate + calcium phosphate + kaolin + magnésium carbonate + magnésium hydroxyde + magnésium silicate	GASTROPAX
	Calcium carbonate + aluminium + magnésium	MARGA
	Calcium carbonate + kaolin + magnésium	NEUTROSES
	Carbonates de calcium et magnésium	RENNIE
	Diméticone	POLYSILANE
	Diméticone + Gaïazulène	PEPSANE
	Hydrotalcite	RENNILQUO
	Montmorillonite beidellitique + aluminium + magnésium	GELUX
	Oxyde de magnésium + charbon + siméticone	CARBOSYMAG
	Siméticone + aluminium	POLYSILANE DELALADE
	Siméticone + carbonates de calcium et magnésium	RENNIE DEFLATINE

Stratégie thérapeutique	Anti-histaminiques H2	Parmi les antisécrétoires gastriques, les antihistaminiques H2 ont été les premiers médicaments efficaces sur les symptômes du RGO et sur la cicatrisation des ulcérations de l'œsophagite par reflux Effet antisécrétoire des anti-H2 plus rapide mais plus bref que celui des IPP Sur le nycthémère, la durée pendant laquelle pH gastrique > 4 est d'environ 6 heures Effet antisécrétoire diminue lors des traitements continus en raison d'un phénomène de tolérance pharmacodynamique Efficacité des divers anti-H2 paraît équivalente Cimétidine inhibiteur CYP450 ⇒ Interactions médicamenteuses si ≥ 800 mg/j ⇒ Utilisation réduite			
		Posologies	Pleine dose : oesophagite par RGO	Demi-dose : traitement symptomatique du RGO, d'entretien et prévention des récidives des oesophagites par RGO	
		Ranitidine	300 mg/j	150 mg/j	
		Famotidine	40 mg/j	20 mg/j	
		Nazitidine	300mg/j avec 2x 150 voire 2x300		
	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Grande efficacité dose-dépendante Inhibition sélective de la pompe à protons des cellules pariétales de la muqueuse gastrique Plateau atteint entre le 3e et le 5e jour du traitement Effet antisécrétoire maintenu au même niveau lors de la prolongation du traitement Sur le nycthémère, la durée pendant laquelle pH gastrique > 4 est d'environ 10 à 14 heures Administrés en 1 prise, le plus souvent avant le 1er repas de la journée pour obtenir l'effet antisécrétoire maximal Voie orale recommandée en pratique quotidienne Formes injectables indiquées en cas d'impossibilité d'utilisation de la voie orale Pas d'effet rebond cliniquement objectif à l'arrêt d'un traitement prolongé par IPP Automédication : en cas de persistance après 2 semaines de traitement continu, il doit être conseillé au patient de consulter un médecin			
		DCI	Spécialités	Pleine dose	Demi-dose
		Esoméprazole	INEXIUM	40mg/j	20mg/j
		Lansoprazole	LANZOR	30mg/j	15mg/j
		Oméprazole	MOPRAL	20mg/j	10mg/j
Pantoprazole		INIPOMP	40mg/j	20mg/j	
Rabéprazole		PARIET	20mg/j	10mg/j	
Optimisation du traitement	Conseils aux patients	Pas une maladie grave dans la majorité des cas +++ Repérer les circonstances de déclenchement : effort physique, antéflexion, compression abdominale, décubitus, aménager les conditions de sommeil (plusieurs oreillers, tête du lit surélevée) Repérer le type d'aliments et médicaments pouvant déclencher les douleurs Réduction d'un excès pondéral peut avoir un effet favorable dans certains cas Comprendre les mécanismes d'action des différentes substances : - Effet immédiat d'un antiacide ou d'un alginat - Effet rapide d'un antihistaminique anti-H2 - Effet retardé mais prolongé d'un IPP			
	Œsophagite sévère	En raison de la récidence quasi-constante des symptômes et des lésions œsophagiennes à l'arrêt des antisécrétoires ⇒ Au long cours IPP à dose minimale efficace (demi-dose +++) pour la prévention des récurrences			
	Œsophagite compliquée	Sténose peptique traitée en continu par IPP pleine dose Endobrachyœsophage symptomatique ou associé à une œsophagite traité par IPP Formes non symptomatiques et sans œsophagite ne nécessitent pas de traitement Antisécrétoires au long cours et chirurgie ne permettent pas de prévenir l'apparition d'une dysplasie ou d'un cancer Ces traitements ne modifient pas les indications et modalités de surveillance endoscopique et histologique			
	RGO et grossesse	Fréquent chez la femme enceinte par hyperpression intra-abdominale, relâchement du sphincter œsophagien inférieur d'origine hormonale Stratégie progressive en commençant par des antiacides Pas de risque fœtal lié à l'exposition aux IPP			
	Rechute	En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement chez les patients n'ayant pas d'œsophagite ou ayant une œsophagite non sévère, le retentissement sur la qualité de vie conduit à recommander un traitement d'entretien par IPP en recherchant la dose minimale efficace Éradication d'une éventuelle infection par Helicobacter pylori associée au RGO ne paraît pas modifier l'évolution clinique des troubles, ni des rechutes Traitement au long terme par IPP peut être proposé selon une modalité « à la demande » (prise quotidienne pendant les périodes symptomatiques) chez des patients sans œsophagite après un traitement initial efficace de 4 semaines			
	Chez l'enfant	DCI	≥ 1 an et < 12 ans		≥ 12 ans et < 18 ans
		Esoméprazole	Suspension buvable Solution injectable		Comprimé Gélule Suspension buvable Solution injectable
		Oméprazole	Gélule : possible de l'ouvrir et d'avaler son contenu avec de l'eau ou un aliment		Gélule
		Rabéprazole			Comprimé
		Lansoprazole	Non commercialisé chez l'enfant		
Suivi du patient traité par IPP	Hypomagnésémie sévère	Cas rapportés chez des patients traités par IPP pendant au moins trois mois et, pendant la plupart des cas, pendant un an Peut se manifester par des signes cliniques : fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire Mais peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue Supplémentation en magnésium, arrêt de l'IPP Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou autres médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (diurétiques) ⇒ Dosage du taux de magnésium sanguin à envisager avant de commencer le traitement par IPP puis régulièrement pendant le traitement			
	Risque de fracture	Hanche, poignet, vertèbres chez les personnes âgées ou à risque IPP utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an) peuvent modérément augmenter le risque Des études observationnelles suggèrent que les IPP peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%			
	Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)	Inhibiteurs de la pompe associés à des cas très occasionnels de LECS Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter l'IPP La survenue d'un LECS après traitement par IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP			

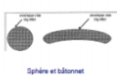
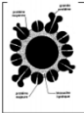
PHARMACIE CLINIQUE ET ULCERE																																	
Stratégie thérapeutique	Recherche et éradication d'Helicobacter pylori	L'éradication d'Helicobacter pylori permet de modifier l'évolution naturelle de la maladie ulcéreuse en réduisant fortement la fréquence des récides et sans doute des complications Elle dispense d'un traitement au long cours par un antisécrétoire Lorsque l'ulcère est non compliqué, un traitement d'éradication est suffisant, sauf en cas de poursuite d'un traitement par AINS, anticoagulant et/ou antiagrégant Du fait du développement de résistances bactériennes, les schémas thérapeutiques ont été modifiés En cas de traitement probabiliste : - En première intention : Quadrithérapie pendant 14 jours « concomitante » : IPP, amoxicilline, clarithromycine, métronidazole Quadrithérapie pendant 10 jours « avec bismuth » : oméprazole, sel de bismuth, tétracycline, métronidazole - En cas d'isolement de la souche et antibiogramme, traitement guidé : Trithérapie 10 jours : amoxicilline + IPP + clarithromycine ou lévofloxacine selon sensibilité ⇒ Plus utilisé Quadrithérapie de 10 jours « avec bismuth » si souche résistante à la lévofloxacine Ulcère duodénal <i>Confirmé par l'endoscopie gastroscopique (avec biopsies)</i> Recherche de Helicobacter pylori Présence de Helicobacter pylori (97% des cas) Pendant 14 jours quadrithérapie concomitante : IPP + amoxicilline-clarithromycine-métronidazole Pendant 10 jours quadrithérapie « avec bismuth » : oméprazole-sel de bismuth-tétracycline-métronidazole Contrôle de l'éradication de Helicobacter pylori (test au 13C) Test positif Test négatif Quadrithérapie non utilisée en 1^{er} ligne Arrêt du traitement sauf en cas d'ulcère initialement compliqué : poursuite des IPP pendant 7 semaines Absence de Helicobacter pylori (3% des cas) Recherche d'une autre cause d'ulcération : prise d'AINS -maladie de Crohn-duodénale -syndrome de Zollinger-Ellison Pendant 4 semaines IPP Traitement d'entretien par IPP si persistance de la cause Ulcère gastrique <i>Confirmé par l'endoscopie gastroscopique (avec biopsies)</i> Recherche de Helicobacter pylori Présence de Helicobacter pylori (70% des cas) Pendant 14 jours quadrithérapie concomitante : IPP + amoxicilline-clarithromycine-métronidazole Pendant 10 jours quadrithérapie « avec bismuth » : Oméprazole +sel de bismuth +tétracycline +métronidazole Pendant 3 à 7 semaines poursuite IPP à dose usuelle Contrôle endoscopique obligatoire en fin de traitement Absence de Helicobacter pylori (30% des cas) Recherche d'une autre cause d'ulcération : prise d'AINS -syndrome de Zollinger-Ellison Pendant 4 à 6 semaines IPP Contrôle endoscopique obligatoire en fin de traitement																															
		Amoxicilline + clarithromycine + métronidazole + IPP <table><tr><th></th><th>10-14 J (14 J)</th><th>10 J</th><th>10 J</th></tr><tr><td>Amoxicilline</td><td>1 g matin</td><td>1 g soir</td><td></td></tr><tr><td>Amoxicilline, Clamoxyl</td><td>(25 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)</td><td>(25 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)</td><td></td></tr><tr><td>Clarithromycine</td><td>500 mg matin</td><td>500 mg soir</td><td></td></tr><tr><td>Clarithromycine, Iclar</td><td>(25 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)</td><td>(25 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)</td><td></td></tr><tr><td>Métronidazole</td><td>500 mg matin</td><td>500 mg soir</td><td></td></tr><tr><td>Flagyl</td><td>(20 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)</td><td>(20 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)</td><td></td></tr><tr><td>IPP</td><td>20 mg matin (Esomeprazole, Rabeprazole*) 30 mg matin (Esomeprazole, Rabeprazole*) 40 mg matin (Esomeprazole, Rabeprazole*)</td><td>20 mg soir (Esomeprazole, Rabeprazole*) 30 mg soir (Esomeprazole, Rabeprazole*) 40 mg soir (Esomeprazole, Rabeprazole*)</td><td>so Tredazole 100 mg matin et soir (à 10 mg/kg matin et soir chez l'enfant de 15 à 40 kg) Anapril à l'usage d'antagoniste alpha pendant les 10 jours à 10 ou 20 mg/kg matin et soir chez l'enfant</td></tr></table>			10-14 J (14 J)	10 J	10 J	Amoxicilline	1 g matin	1 g soir		Amoxicilline, Clamoxyl	(25 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)	(25 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)		Clarithromycine	500 mg matin	500 mg soir		Clarithromycine, Iclar	(25 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)	(25 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)		Métronidazole	500 mg matin	500 mg soir		Flagyl	(20 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)	(20 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)		IPP	20 mg matin (Esomeprazole, Rabeprazole*) 30 mg matin (Esomeprazole, Rabeprazole*) 40 mg matin (Esomeprazole, Rabeprazole*)
	10-14 J (14 J)	10 J	10 J																														
Amoxicilline	1 g matin	1 g soir																															
Amoxicilline, Clamoxyl	(25 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)	(25 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)																															
Clarithromycine	500 mg matin	500 mg soir																															
Clarithromycine, Iclar	(25 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)	(25 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)																															
Métronidazole	500 mg matin	500 mg soir																															
Flagyl	(20 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)	(20 mg/kg voir chez l'enfant de 15 à 40 kg)																															
IPP	20 mg matin (Esomeprazole, Rabeprazole*) 30 mg matin (Esomeprazole, Rabeprazole*) 40 mg matin (Esomeprazole, Rabeprazole*)	20 mg soir (Esomeprazole, Rabeprazole*) 30 mg soir (Esomeprazole, Rabeprazole*) 40 mg soir (Esomeprazole, Rabeprazole*)	so Tredazole 100 mg matin et soir (à 10 mg/kg matin et soir chez l'enfant de 15 à 40 kg) Anapril à l'usage d'antagoniste alpha pendant les 10 jours à 10 ou 20 mg/kg matin et soir chez l'enfant																														
Optimisation du traitement	Schéma concomitant 14 jours :	PYLERA® (nitrate de bismuth potassique 140mg + métronidazole 125mg + tétracycline 125mg) 10 jours																															
	Schéma bismuth	Heure de prise	Nombre de gélules de PYLERA®																														
		Après le petit-déjeuner	3																														
		Après le déjeuner	3																														
		Après le dîner	3																														
		Au coucher après une collation	3																														
	Observance et pharmaco-vigilance	Durée du traitement : 3 gélules 4 fois par jour + 2 par jour d'IPP, pendant 10 jours Effets indésirables gastrointestinaux et neurologiques Surveillance pharmacologique : encéphalopathies observées avec posologies élevées de sous-nitrate de bismuth																															
	PYLERA® et population particulière	Patients insuffisants hépatiques ou rénaux : contre-indiqués Sujets âgés : prudence → Fréquence accrue de l'altération des fonctions hépatiques, cardiaque et rénale																															
	Situation de stress	Gastrites, ulcérations et hémorragies digestives fréquentes (5 à 20% des cas) Principaux facteurs de risque : durée d'incubation > 48 heures, coagulopathie, choc cardiogénique ou septique, coma neurologique, insuffisance rénale aiguë, antécédent d'ulcère, prise d'AINS ou corticoïdes Traitement médical associé, si besoin, à une hémostase locale, voire PEC chirurgicale																															
	Gastrite chronique	Définition histologique 50% des patients ayant une symptomatologie digestive haute 90% des malades ont une infection à Helicobacter pylori → Eradication Evolution dans 10% des cas vers une atrophie gastrique, une métaplasie intestinale et exceptionnellement vers un lymphome MALT																															
	Traitement d'ulcère lié à la prise d'AINS	En cas d'ulcère gastro-duodénal induit par AINS → IPP 4 (ulcère duodénal) ou 8 (ulcère gastrique) semaines, avec arrêt des AINS (sauf non compliqué)																															
	Hémorragies digestives des ulcères gastroduodénaux	Peuvent mettre en jeu le pronostic vital du fait de leur abondance et de leur potentiel de récidence Justifie une hospitalisation en service spécialisé → soins intensifs : IPP injectable 48h à 72h avec relais par voie orale pleine dose Prévention favorisée par traitement anti-sécrétoire																															
	Antibiotiques	Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée ⇒ Clarithromycine +++, amoxicilline, métronidazole, tinisazole Allergie cutanée : amoxicilline Effet antabuse : métronidazole Risques d'interactions médicamenteuses : clarithromycine (inhibiteur CYP3A4)																															
	PYLERA®	En cas d'oubli, possible de prolonger schéma posologique au-delà 10 jours recommandés jusqu'à prise totale tous médicaments Ne jamais prendre de dose double Si plus de 4 prises consécutives (1 jour de traitement) oubliées, médecin prescripteur doit être contacté																															
	Ulcère duodénal : contrôle de l'éradication d'Helicobacter pylori	Indispensable compte-tenu de la possibilité d'échec de l'éradication Basé sur le test respiratoire à l'urée marquée Échec éradication ⇒ Quadrithérapie (traitement de 2ème ligne)																															
	Ulcère gastrique : contrôle endoscopique après traitement	Obligatoire pour contrôler la cicatrisation qui doit être totale En absence de cicatrisation, de nouvelles biopsies (8 à 10) doivent être pratiquées sur les berges de l'ulcération à la recherche d'une dysplasie ou d'un cancer Dans tous les cas, 5 biopsies dans l'antrum et le corps de l'estomac doivent vérifier la guérison ou persistance de l'infection par H. pylori En échec d'éradication (10% des cas) : traitement de 2ème ligne par quadrithérapie																															
		Contrôle endoscopique obligatoire en fin de traitement Cicatrisation avec éradication Pas de traitement d'entretien Quadrithérapie non utilisée en 1^{er} ligne Contrôle endoscopique jusqu'à cicatrisation Suivi et poursuite du traitement antioctroire éventuel Contrôle endoscopique obligatoire en fin de traitement Cicatrisation sans éradication ou pas de cicatrisation Arrêt du traitement Contrôle endoscopique jusqu'à cicatrisation En cas d'échec chirurgical à discuter																															

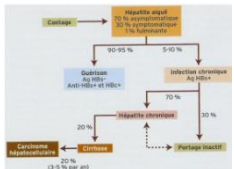
SEMIOLOGIE - GASTROENTEROLOGIE												
Introduction	Le tube digestif : de la bouche à l'anus, en passant par l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, côlon, rectum et en incluant foie, pancréas et vésicule biliaire. De l'œsophage au rectum mêmes couches histologiques : muqueuse, musculaire muqueuse, sous-muqueuse musculieuse et adventice mais organisation différente Sémiologie : discipline médicale s'intéressant aux signes cliniques des maladies Les quadrants abdominaux : 4 quadrants subdivisés en 9 parties qui permettent en fonction des signes décrits par le patient d'estimer l'organe touché											
												
La douleur abdominale	Signe sémiologique principal en gastro-entérologie. L'interrogatoire du patient est primordial et permet de se faire une idée du diagnostic en s'intéressant au : • Siège de la douleur • Irradiation : - Douloureuse à la pointe de l'omoplate droite ⇒ Origine hépato-biliaire - Transfixiante d'une douleur épigastrique ⇒ Origine pancréatique - Vers les organes génitaux externes ⇒ Origine urologique • Facteurs déclenchants, d'exacerbation, signes associés • Terrain : femme, homme, personne âgée, terrain cardiaque, altération de l'état général...											
	Examen clinique	1- Inspection = regard du patient : ballonnement, circulation veineuse collatérale 2- Palpation : toucher du patient, observation de défense (abdomen raidit, contracté) 3- Auscultation au stéthoscope : silence, bruit hydro-aérique, souffle 4- Percussion : bruit mat ou tympanique en présence d'air										
	Examens complémentaires	Bilan sanguin avec numération, ionogramme sanguin, lipasémie, bilan hépatique Bandelette urinaire CRP (recherche d'un syndrome inflammatoire) et hémocultures si fièvre Imagerie de l'abdomen sans préparation : échographie, scanner, IRM La répartition étiologie des douleurs n'est pas la même en fonction de l'âge du sujet. La prévalence de l'origine de la douleur abdominale est surtout fonctionnelle et donc non spécifique (Ex : appendicite en 2e position chez < 50 ans vs problèmes vésicule biliaire ou occlusion intestinale chez personnes plus âgées)										
	Ulcère	Définition	Erosion au niveau de la paroi de l'estomac ± profonde, il faut toujours chercher un <i>Helicobacter pylori</i> pouvant être à l'origine des douleurs									
		Syndrome ulcéreux typique (50% des cas)	Douleur épigastrique sans irradiation = crampe/faim douloureuse, calmée par prise d'aliment ou antiacides ⇒ Rythmé par repas avec intervalle libre 1-3 h Évolution spontanée par poussées de quelques semaines séparées par des périodes asymptomatiques de quelques mois/années est évocatrice d'une maladie ulcéreuse liée à <i>H. pylori</i> ⇒ Ulcères gastroduodénaux									
		Syndrome douloureux atypique (50% des cas)	Douleurs per-prandiales au niveau du siège sous-costal droit ou gauche ou strictement postérieur et non seulement au milieu.									
		Complications de l'ulcère	Hémorragie digestive / hématémèse +++ pouvant provoquer un choc hypovolémique et déglobulisation : - Parfois inaugurale (30-40%), elle est aggravée par la prise d'AINS, antécédents d'ulcères gastroduodénaux compliqués ou non, âge > 65 ans - Mortalité : 10% - Forme hématémèse/méléna avec signes cliniques de choc hypovolémique et obligation d'hospitalisation ou hémorragie distillante à l'origine d'un déficit ferrique ⇒ Anémie macrocytaire arégénérative ferriprivique Perforation entraînant une péritonite Anémie par carence en fer									
	Douleur épigastrique	Reflux gastro-oesophagien	Le principal symptôme du RGO est le pyrosis = remontée acide. Le RGO est fréquent dans la population (20-40% adultes, 40-65% nourrissons < 12 mois), le plus souvent physiologique chez le nourrisson, et pathologique chez 1/300 pendant la 1ère année puis 8% vers 3 ans									
			<table><tr><th colspan="2">RGO physiologique</th><th colspan="2">RGO pathologique</th></tr><tr><td>Post-prandial Peu ou pas symptomatique</td><td></td><td>Secondaire à une hernie hiatale Défaillance jonction œsogastrique au niveau diaphragme</td><td></td></tr></table>		RGO physiologique		RGO pathologique		Post-prandial Peu ou pas symptomatique		Secondaire à une hernie hiatale Défaillance jonction œsogastrique au niveau diaphragme	
			RGO physiologique		RGO pathologique							
			Post-prandial Peu ou pas symptomatique		Secondaire à une hernie hiatale Défaillance jonction œsogastrique au niveau diaphragme							
			Signes de gravité	Terrain alcool-tabagique, dysphagie (difficulté à avaler les aliments), AEG (amaigrissement). Il faut veiller à ce qu'il n'y ait pas d'anémie ni d'hémorragie digestive, s'il y a des douleurs la nuit ⇒ Fibroscopie								
			Signes typiques	À court terme, le RGO peut conduire à : • Des infections extra-digestives • Des manifestations respiratoires : toux chronique, pneumopathie à répétition, asthme, douleur thoracique pseudo-angineuse • Des manifestations ORL : enrouement, voix rauque, laryngite, pharyngite, otite chronique • Une érosion dentaire								
			Diagnostic	Examen pH-métrique qui permet de mesurer les remontées acides sur 24h chez un patient avec des manifestations extra-digestives								
			Complications	La complication digestive du RGO la plus fréquente est l'œsophagite = inflammation du bas de l'œsophage due à la remontée acide du contenu de l'estomac vers l'œsophage								
			Hernie hiatale	Remontée de l'estomac de façon anormale au-dessus du diaphragme par glissement ou roulement, entraînent un RGO. Elle peut être observée par Transit Œso-Gastro-Duodéal (TOGD), qui permet après administration d'un produit de contraste radio-opaque de visualiser le tube digestif supérieur.								
			Dysphagie	Sensation de blocage/gêne ressentie lors du passage des aliments dans l'œsophage pour les solides ET liquides. Chez l'adulte, principalement causé par cancer de l'œsophage. Signes associés : AEG avec amaigrissement, RGO, fausse route, signes ORL, neurologiques, douleur thoracique. Exploration : fibroscopie afin d'éliminer une pathologie cancéreuse chez l'adulte et manométrie œsophagienne pour mesurer les pressions tout au long de l'œsophage								
Œsophagite à éosinophiles	Œsophage abimé par dépôts blanchâtres, concernant surtout les personnes qui ont besoin de boire pendant qu'ils mangent pour lubrifier les aliments. L'œsophage se trachéalise, empêchant la personne de manger = obstacle avec sténose. Diagnostic : comptage des éosinophiles > 15/champ, traitement en 1er lieu par IPP											

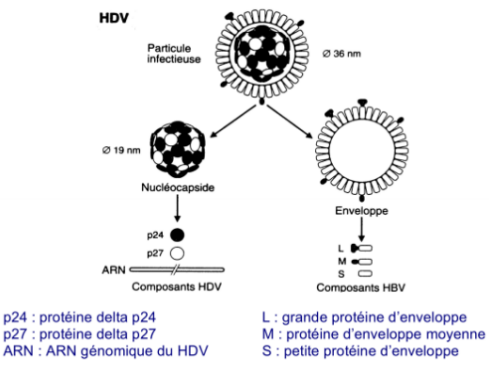
La douleur abdominale	Douleur épigastrique	Pancréatite	Douleur épigastrique en barre, transfixiante, soulagée par position en chien de fusil. Lipasémie = 3 N, diagnostic par échographie et/ou scanner abdominal avec visualisation du pancréas La pancréatite aiguë donne des atteintes générales (sepsis, choc septique), collections liquidiennes et abcès au niveau du pancréas, vu à l'imagerie. Le score de Ranson effectué dans les 48 premières heures d'hospitalisation donne la mortalité : A l'entrée – Age > 55 ans – ASAT > 250U/L(6X N) – LDH > 350 U/L(1,5XN) – GB > 16000/mm3 – Glycémie > 2g/L Score 3 - 4: 15 % 5 - 6: 40 % > 7: 100 % A 48 heures – Hc > 10 % – Urée > 1.8 mmol/l (0,02g/l) – Ca < 2 mmol/l (80mg/l) – PaO2 < 60 mmHg – Deficit bases > 4 mmol/l – séqu. liquid. > 6000 ml Score < 3 PA bénigne score > 3 PA sévère		
		Causes de pancréatites	Alcool dans 40% des cas : PA manifestation d'une PC débutante Migration d'une lithias biliaire dans 40% des cas, n'évolue jamais vers PC Cancer si patient > 60 ans : tumeur obstrue canal pancréatique ⇒ Inflammation Médicaments Pancréatites génétiques		
		Chez l'enfant	Stéatose du pylore	Urgence pédiatrique correspondant à une hypertrophie des fibres musculaires du pylore empêchant le lait de passer et provoquant des vomissements en jets explosifs abondants. Touche souvent un nourrisson entre 3-5 semaines de vie avec un appétit conservé mais ne pouvant pas se nourrir ⇒ Risque de dénutrition et déshydratation	
	Invagination Intestinale Aiguë (IIA)		L'intestin s'invagine sur lui-même chez un enfant de 2 mois à 2 ans. Il devient très pâle, manifeste des pleurs paroxystiques, vomissements, refus alimentaire, rectorragie. Diagnostic par échographie recherchant l'invagination, traitement = injection par les radiologues d'un produit à forte pression dépliant l'intestin		
	Coliques du nourrisson		Pleurs inconsolables chez un nourrisson en bonne santé au moins 3h par jour, 3 jours par semaine depuis au moins 3 semaines. Touche 15 à 30% des nourrissons de 3-4 mois, sans origine connue. Prise en charge variable selon familles et médecins.		
	Allergie alimentaire aux protéines du lait de vache		Eczéma, manifestations générales (urticaires) et digestives (RGO) ⇒ Administration aux enfants de lait sans protéine du lait de vache : hydrolysats de protéines de riz, lait végétal (soja après 6 mois)		
	Douleur de l'hypochondre droit	Cholécystite	Définition	Inflammation ou infection de la vésicule biliaire se manifestant par une douleur de l'hypochondre droit prolongée > 6h, pouvant irradier l'épaule droite, entre les omoplates.	
			Signes cliniques	Nausées Vomissements Forte poussée de fièvre > 38°C accompagnée de frissons	Pas d'ictère Pas d'obstacle à l'écoulement de la bile dans le canal cholédoque
			Diagnostic	A la palpation, défense de l'hypochondre droit et signes d'infection biologiques (CRP élevée, ⬆ leucocytes) ; échographie : vésicule douloureuse aux parois épaisses et contenant des calculs	
		Angiocholite	Définition	Infection aiguë de la voie biliaire principale avec un calcul empêchant l'écoulement de la bile	
Signes cliniques			Douleur à type colique hépatique, précédant de peu une fièvre élevée (39-41°C) ne durant que quelques heures/jours, l'ictère apparait 1-2 jours après et peut être de courte durée ≠ ictère physiologique du nouveau-né (immaturité production bilirubine)		
Diagnostic			Triade douleur, fièvre, ictère dans cet ordre d'apparition et dans un délai de 24 à 48h		
Atrésie des voies biliaires (AVB)		Pathologie urgente se manifestant par des selles de couleur blanche/jaune claire anormale. Les voies biliaires du nourrisson ne sont pas développées, le nourrisson devient jaune et les selles se décolorent à cause de la bilirubine, le tout accompagné d'une hépatomégalie.			
	Cirrhose				

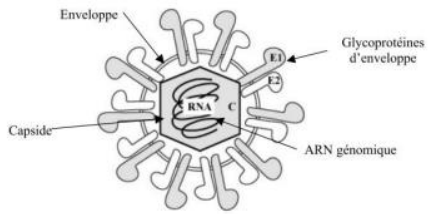
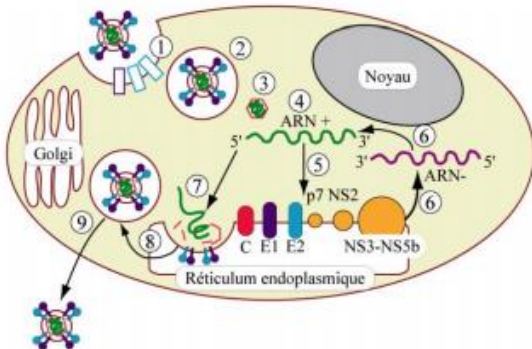
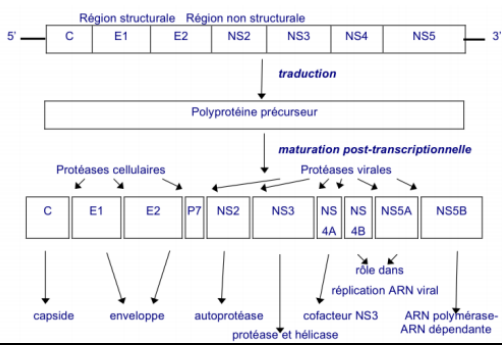
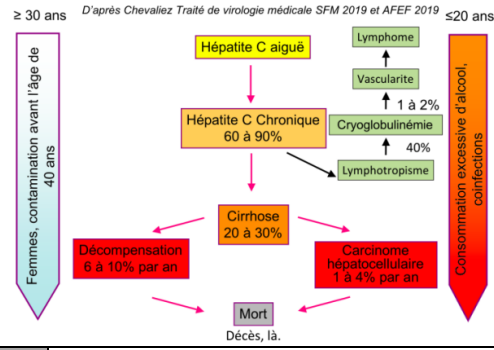
LES HEPATITES VIRALES					
VIRUS DE L'HEPATITE A (VHA ou HAV)					
Caractères virologiques	Classification	Famille de <i>Picornaviridae</i> , genre <i>Hepatovirus</i>			
	Structure	Génome : ARN monocaténaire de polarité positive, linéaire, non segmenté, de 7,5 kb Capside icosaoédrique, formée de 4 protéines VP1 à VP4 Virus nu de 27 nm de diamètre			
	Résistance aux agents physiques	Stable à 4°C pendant des semaines et même des mois À un chauffage de 10 mins à 60°C (1h à 60°C (destruction partielle des virions) ou 5h minimum à 100°C (destruction totale) Aux pH acides Dans le milieu extérieur, dans l'eau (de mer) ⇒ Transmission féco-orale		Inactivé par : Chlore Formol UV	
	Caractères antigéniques	Un seul type antigénique induisant la formation d'anticorps protecteurs			
	Multiplication	Multiplication intracytoplasmique dans les hépatocytes 1- Phase d'initiation : Adsorption sur des récepteurs spécifiques. Pénétration par pinocytose (endocytose). Décapsidation ⇒ Libération de l'ARN viral dans le cytoplasme 2- Phase d'éclipse : synthèse des constituants viraux (traduction de l'ARN viral) 3- Phase d'assemblage, maturation, libération			
Pouvoir pathogène	Epidémiologie	Répartition géographique	Mondiale, touchant tous les pays		
		Source de virus	Essentiellement humaines, élimination du virus par les selles (108 particules virales infectieuses/g de selles)		
		Transmission sur le mode féco-oral (transmission majoritaire)	Directe de personne à personne par les mains sales Indirecte : Par de l'eau et les aliments souillés par déjections humaines : coquillages, fruits et légumes. Par les objets contaminés par les matières fécales Pas de transmission mère enfant Transmission sexuelle faible par contacts oro-anaux Transmission par le sang possible (phase de virémie) mais rôle peu important		
			Niveau socio-économique et hygiénique	Taux les plus forts d'infection dans les pays en voie de développement Et dans les collectivités et les groupes de bas niveau socio-économique	
		Facteurs favorisants	Âge	Sujets les plus jeunes les plus touchés : forme souvent inapparente Anticorps anti VHA : 100% des enfants de 5 ans dans le tiers monde En France, amélioration des conditions d'hygiène → Modification de la prévalence des anticorps anti-VHA avec le temps Gravité de la maladie ↑ avec l'âge ⇒ ↑ hépatites A aiguës graves chez l'adulte	
	Physiopathologie			VHA peu cytopathogène : atteinte hépatique conséquence des mécanismes d'immunité cellulaire (destruction hépatocytes infectés par LTc et cellules NK). Apparition des anticorps avec le début de l'ictère : IgM puis IgG, titre maximal vers 10e semaine après le début de la maladie	
	Clinique	Forme classique (10% des cas)	Incubation	1 à 40 jours, jusqu'à 70 jours (en moyenne 4 semaines)	
			Phase pré-ictérique	À début brutal, avec élévation de la température et à allure pseudo-grippale, asthénie Troubles digestifs, douleurs abdominales. Urines foncées et selles décolorées Élévation des transaminases (surtout ALAT). Foie sensible Durée : 4 à 8 jours	
			Phase ictérique	Ictère cutanéomuqueux, avec asthénie intense Cytolyse hépatique → élévation maximale des transaminases, de la bilirubinémie (mixte) Durée : 1 à 3 semaines	
		Autre formes cliniques	Formes inapparentes (fréquentes surtout chez l'enfant) Formes anictériques chez l'enfant (fréquentes surtout chez l'enfant) Formes à ictère prolongé avec cholestase (rétention biliaire) (fréquentes surtout chez l'enfant) Formes mortelles : hépatite fulminante : exceptionnelles (adultes, 1/1000) arrive +++ avec consommation élevée de paracétamol Pas de formes chroniques avec le virus de l'hépatite A		
Diagnostic	Non spécifique	Dosage des transaminases			
	Spécifique virologique	Diagnostic indirect sérologique	1- Détection des IgM anti-VHA Intérêt des IgM anti-VHA : si présence → diagnostic d'hépatite A aiguë ⇒ Apparition dès le début de l'ictère ⇒ Persistance pendant 3 à 6 mois puis disparition ⇒ Présence : diagnostic d'HepA aiguë (dans 24h qui suivent consultation) Technique : ELISA	2- Détection des IgG anti-VHA : signe une immunité protectrice contre le VHA (après vaccination ou infection naturelle) → persistance durant toute la vie.	
		Diagnostic direct	Possible mais rarement effectué		
Traitement	Pas de traitement spécifique de l'hépatite A Traitement symptomatique Attention à l'excès de paracétamol				
Prophylaxie	Maladie à déclaration obligatoire (N°30) Mesure d'hygiène comme pour toutes les maladies à transmission fécale.				
	Prophylaxie spécifique : vaccin inactivé	Vaccins monovalents : Havrix (2 présentations : adulte et enfant), Vaqta (adultes), Avaxim (présentations enfants et adultes) Obtention : souche cultivée sur cellules MRC5, inactivation par le formol, adsorption sur hydroxyde d'aluminium Vaccins combinés : Twinrix : vaccin bivalent hépatite B et A → 2 présentations enfant et adulte. Schéma vaccinal : 3 injections IM à M0, M1 et M6 Tyavax : vaccin bivalent typhoïde et hépatite A (âge > 16 ans). Schéma vaccinal : 2 injections IM à M0 et M6 (jusqu'à M36)			
	Indications	Jeunes accueillis en établissement de vie collective Mucoviscidose ou hépatopathie chronique Enfant > 1an né dans famille dont 1 membre est de pays de haute endémicité Homosexuels masculins Voyageurs se rendant en zone d'endémie		Professionnels exposés : personnels de santé, de crèches, garderies, accueil handicapés, militaires, personnels en contact avec les eaux usées et égouts, personnel de la chaîne alimentaire Cas particuliers : Entourage familial d'un patient ayant une infection aiguë. Personne en situation d'hygiène précaire.	

VIRUS DE L'HEPATITE E (VHE ou HEV)			
Le virion	Classification	Famille des Hepeviridae. Genre Orthohepevirus, proche des virus de la famille des Caliciviridae	
	Structure	Taille 27 à 34 nm de diamètre Génome ARN monocaténaire, de polarité positive, de 7,2 kb, 4 géotypes principaux Capside icosaédrique Nu, résistant dans le milieu extérieur, Transmission féco-orale	
Pouvoir pathogène	Epidémiologie	Réservoir	Homme et nombreux animaux (porc, sanglier, cerf, lapin, rat ...). Transmission féco-orale, consommation de foie ou de viande peu cuite d'animaux infectés
		Répartition géographique	Endémie de répartition mondiale Épidémies : Asie centrale et du sud-est, Inde, Pakistan, Afghanistan, Républiques d'Asie de l'ex-URSS, Afrique du nord et de l'est, subsaharienne, Mexique
		Mode épidémiologique	Mode épidémique : épidémies (transmission féco-orale) Mode sporadique : cas isolés (transmission probable par la nourriture peu cuite) : Materno-fœtale (50 % au 3e trimestre) Sexuelle (20 % des HSH ont des anticorps, 3 % des hémophiles) Parentérale (transfusion, hémodialyse)
	Clinique	Incubation de 4-5 semaines en moyenne Manifestations cliniques semblables à celles des autres hépatites virales Évolution favorable avec guérison en 4 à 6 semaines Grave seulement chez la femme enceinte : Hépatites fulminantes mortelles dans 10 à 20 % des cas	
Diagnostic	Indirect	Par technique ELISA : mise en évidence des IgM si hépatite aiguë (et des IgG anti-VHE)	
	Direct	Par amplification génique : mise en évidence du génome viral par PCR	
Traitement	Ribavirine (uniquement en cas d'hépatite chronique chez l'immunodéprimé)		
Prévention	Mesures d'hygiène pour éviter la contamination des eaux de boisson (système d'égouts) Cuisson prolongée des aliments à risque Vaccin en développement : vaccin contenant une protéine de capside du VHE recombinante (protection 95,5 %).		

VIRUS DE L'HEPATITE B (VHB ou HBV)							
Le virion	Classification	Famille des Hepadnaviridae Genre Orthohepadnavirus  Particule de Dane Sphère et tubonnet					
	Structure	Par observation au microscope électronique de sérum de porteurs chroniques → 3 types de particules					
		Particules de Dane	Enveloppe	Double couche phospholipidique dans laquelle se trouvent 3 protéines : Protéine majeure (S = small) : la + importante en quantité mais la + petite en taille Grande protéine (L = large) Protéine moyenne (M = médium)			
			Capside	Diamètre de 28 nm, icosaédrique, protéique et contenant le génome et une enzyme : l'ADN polymérase virale			
			Génome	ADN circulaire partiellement bicaténaire De petite taille, bicaténaire mais partiellement seulement, ce qui explique que l'on distingue 2 brins : Brin L = long, complet, polarité négative complémentaire l'ARNm (3,2 kb) Brin S = court, incomplet, de polarité positive Circulaire par appariement des bases des extrémités 5' de chacun des 2 brins.			
				Organisation génétique	4 gènes se chevauchant		
	Protéines du VHB	Gène S et régions Pré-S1 et Pré-S2 = Ag HBs	Gène C et région Pré-C		Gène P	Gène X	
Particules de 22 nm de diamètre		Sphériques et tubulaires de longueur variable (40 à 600 nm) Matériel d'enveloppe synthétisé en excès dans le foie et excrété dans le sang					
	Structure antigénique	Ag de surface : Ag HBs Ag de capside : Ag HBc Ag HBe					
Variabilité génétique	8 génotypes (A à H) : génotype A est majoritaire e France Sous-types ou sérotypes : Ag HBs porte le déterminant "a" qui définit des sous- types : "ayw", "atr", "adw", "adr" ... Mutation des régions préS et S : 2 classes de variants (classe I et II) Mutations de la région C Mutations de la région pré-C : mutation "1896" à l'origine d'un codon stop dans la région pré-C, abolissant la sécrétion de l'Ag HBe						
Résistance aux agents physiques et chimiques	Virus relativement résistant : 6 mois à 30°C, Résistant à 10h à 60°C, dessiccation, congélation Sensible aux solvants des lipides (éther, chloroforme, détergents), Détruit par hypochlorite de sodium à 5% (eau de javel), quelques minutes à 100°C, 10h à 70° Cible des anti-VHB : ADN polymérase virale (empêche la réplication de l'ADN viral)						
Multiplication dans la cellule in vivo : de mieux en mieux connue	1- Fixation 2- Pénétration et décapsidation 3- Pénétration du génome dans le noyau et formation d'un ADN circulaire complet sous forme sur-enroulée (cccDNA = covalently closed circular DNA) 4- Transcription du brin négatif par intervention d'une ARN polymérase cellulaire en : 5- Traduction dans le cytoplasme en : - Protéine de capsid - Protéines d'enveloppe : protéine majeure, protéine moyenne et grande protéine - ADN polymérase 6- Formation de la capsid dans le cytoplasme et encapsidation du pré-génome 7- Rétrotranscription par la polymérase virale (fonctionnant comme une transcriptase inverse) de l'ARN pré-génomique en un brin d'ADN négatif 8- Destruction de l'ARN pré-génomique grâce à l'activité RNase de la polymérase virale puis début de synthèse d'un 2e brin d'ADN complémentaire positif 9- Cheminement des protéines d'enveloppe vers le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi 10- Bourgeonnement et acquisition de l'enveloppe → arrêt de la synthèse du brin complémentaire (par arrêt de l'activité de la polymérase virale) - Taille du brin positif variable - Protéines d'enveloppe produites en excès → particules sphériques et tubulaires de 22nm de diamètre						
Pouvoir pathogène	Epidémiologie	Source de virus	Homme : seul réservoir de virus. VHB présent dans le sang et les autres liquides biologiques (salive, larmes, sperme, sécrétions vaginales, lait) Concentration variable en particules virales, mais parfois élevées et pendant de longues (107 à 1010 copies / mL de sang) → Grande facilité de dissémination de ce virus.				
		Répartition géographique	Environ 2 milliards d'individus ont été infectés par le VHB ; Environ 257 millions (5 % de la Pop. Mondiale) sont porteurs du VHB ; 3/4 de la population mondiale vit en zone endémique. 300 000 porteurs chroniques en France.				
		Transmission	Par voie parentérale Par voie sexuelle De la mère au nouveau-né				

Pouvoir pathogène	Clinique	Hépatite aiguë	Forme habituelle	Forme ictérique observée dans 10% des cas, même symptomatologie que l'hépatite A Incubation : 3 mois en moyenne mais varie en fonction de l'inoculum allant de 20 jours à 6 mois Phase pré-ictérique : arthralgies dans 20% des cas ; urticaire, éruptions érythémaculeuses Phase ictérique Phase de régression et convalescence : « guérison » dans 90% des cas chez l'adulte		
			Autres formes cliniques	Formes totalement inapparentes : fréquentes +++ (70% des cas) Formes anictériques :symptômes de la forme habituelle avec l'ictère en mois. Fréquentes et peuvent rester méconnues ⇒ Risques aussi graves que pour la forme ictérique Formes cholestatiques avec manifestations extrahépatiques, prolongées Hépatites fulminantes		
		Hépatites chroniques	Portage défini par la persistance de l'Ag HBs au-delà du 6e mois de l'infection			
			Taux d'évolution vers la chronicité	5-10% si contamination d'un adulte immunocompétent 30-40% si contamination d'un enfant 90% si contamination d'un nouveau-né		
			Selon des critères anatomo-pathologiques mis en évidence après ponction biopsique du foie, distinction en :	Hépatite chronique persistante : infiltrat inflammatoire limité aux espaces portes sans fibrose ni nécrose : Absence de manifestations cliniques Évolution variable : généralement favorable menant à « guérison » mais persistance de signes histologiques et potentiellement évolution vers l'hépatite chronique active Hépatite chronique active : infiltrat inflammatoire accompagné de nécrose hépatocytaire et de fibrose (tissu cicatriciel) → Désorganisation de l'architecture hépatique Signes cliniques : asthénie, arthralgies, ictères récidivants Évolution souvent péjorative, se faisant vers la cirrhose en 4 phases Hépatite chronique inactive		
		Cirrhose post-hépatique	Incidence annuelle de 2 à 3% Cirrhose compensée avec asthénie, hépatomégalie, insuffisance hépatocellulaire, transaminases élevées Puis évolution vers la cirrhose décompensée (ascite, hémorragie digestive, coma hépatique) Évolution vers le cancer du foie voire la mort			
Cancer primitif du foie	VHB = virus oncogène : démonstration de l'intégration de l'ADN du VHB au génome des cellules hépatiques cancéreuses ; implication de la protéine X (propriétés transactivatrices)					
Pathogénie	VHB peu cytopathogène : indirectement responsable de la lyse hépatique Lésions hépatiques dues à un rejet des hépatocytes infectés, par un processus d'immunité cellulaire avec implication des LT et des NK Lésions extrahépatiques : éruption, urticaire, polyarthrite, glomérulonéphrite dues à la formation de complexes immuns circulants					
Biochimique non spécifique		Transaminases +++ ALAT > ASAT				
Diagnostic biologique	Virologique spécifique	Recherche de marqueurs du VHB dans le sérum	Techniques	Immuno-enzymologie : ELISA +++		
				Ag HBs	Infecté par le VHB Dans l'hépatite aiguë : premier marqueur positif Si persistance au-delà de 6 mois : portage chronique	
				Anticorps anti-HBs	Vacciné contre le VHB Anticorps protecteurs = état d'immunité Témoins de la « guérison »	
				Anticorps anti-HBc	Témoins d'un contact ± ancien avec le VHB, non protecteurs IgM anti-HBc : témoin d'un contact récent avec le VHB, mais peuvent réapparaître en cas de réactivation dans l'hépatite chronique	
				Ag HBe	Dans l'hépatite aiguë : apparition après l'Ag HBs Dans l'hépatite chronique : signe de contagiosité et de réplication virale active	
		Anticorps anti-HBe	Dans l'hépatite aiguë : indice favorable d'évolution vers la guérison Dans l'hépatite chronique : présent ou non, en fonction de la présence de l'Ag HBe			
Détection et quantification de l'ADN viral dans le plasma	Présence de l'ADN du VHB dans le plasma ⇒ Témoin d'une multiplication du virus dans l'hépatocyte Techniques : méthodes d'amplification de la cible : PCR et PCR en temps réel Intérêt : sur les plans diagnostique et pronostique, dans le suivi thérapeutique					
Traitement	Dans le cas d'une hépatite aiguë			Dans le cas d'une hépatite chronique		
Repos (en raison de l'asthénie) Suppression des hépatotoxiques (paracétamol, alcool, etc.) Forme fulminante ⇒ Greffe hépatique réalisée en urgence			Analogues nucléotidiques inhibiteurs de l'ADN polymérase ARN/ADN dépendante : Ténofovir Analogues nucléosidiques inhibiteurs de l'ADN polymérase ARN/ADN dépendante : Entécavir Interféron α (PEGylé ou non) - Historique			
Prophylaxie	Non spécifique	Déclaration obligatoire de la maladie Mesures d'hygiène concernant : - Les toxicomanes : utilisation de seringues à usage unique - Les personnels exposés par leur profession (port de gants, éviter les piqûres accidentelles) - Les porteurs chroniques pour éviter la diffusion du virus (rasoir et brosse à dents personnels) Dépistage des donneurs de sang porteurs chroniques : Recherche de l'Ag HBs, de l'ADN du VHB. Dosage des transaminases Dépistage de donneurs d'organes, cellules, tissus, lait...porteurs chroniques : recherche de l'Ag HBs, des anticorps anti-HBc, et de l'ADN du VHB				
	Vaccination	Vaccin monovalent Vaccin multivalent : Twinrix® (bivalent VHA et VHB – adultes et enfants) Infanrix® (hexa : hexavalent diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, Haemophilus influenza b, hépatite B – nourrissons et enfants)				
	Immunoglobulines anti-HBs	Pour les nouveau-nés dont la mère est porteuse du virus : on les vaccine et on leur donne des immunoglobulines anti-HBs pour qu'ils ne se contaminent pas définitivement				
	Antiviral contre la réactivation du VHB chez un sujet ayant une infection « guérie »	Engérix B et HB-VAX PRO : Ag HBs produit par une levure, <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Obligatoire pour les nourrissons et adolescents, pour les professionnels de santé (+ étudiants), de sécurité et de secours. Recommandé chez les sujets à risque		Administration par voie intramusculaire (IM) Posologie : Enfants 3 doses (nouveaux nés : 2, 4 et 11 mois) Adolescents 11-15 ans : 3 doses classique ou 2 en 6 mois Adulte si urgence: 3 doses rapides (J0, J7, J21 puis M12)		

VIRUS DE L'HEPATITE D (VHD ou HDV)		
Caractères virologiques	Classification	Incertaine, genre Deltavirus, 8 génotypes
	Structure	Viroïde, virus défectif dépendant du virus de l'hépatite B pour sa réplication Particule de 35 à 37 nm de diamètre Génome à ARNmc, de petite taille, circulaire, de sens négatif Protéine antigénique : antigène delta ou antigène HD codé par l'ARNv Enveloppe constituée d'antigènes HBs  Représentation schématique de la particule virale delta
Epidémiologie	Source de virus	Sujets porteurs de l'antigène HBs et infectés par le virus delta, 15 millions de personnes infectées par ce virus (~ 5% des porteurs d'antigène HBs)
	Transmission	Mêmes conditions que le VHB (sang, contact sexuel)
	Répartition géographique	Mondiale, mais endémique dans certaines régions d'Amérique latine, d'Afrique, pourtour méditerranéen
Clinique	Co-infection VHD – VHB, avec tableau clinique HB aiguë mais plus sévères avec des hépatites fulminantes, un passage à la chronicité, son évolution vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire plus importants Surinfection Hépatite aiguë symptomatique chez 50% des patients avec risque d'hépatites fulminantes (10-20%), rôle aggravant	
Diagnostic	La recherche des marqueurs de l'hépatite D n'est indiquée que chez les sujets présentant des marqueurs du VHB Quand rechercher l'infection par le virus delta ? 1- Chez toute personne porteuse de l'AgHBs du VHB 2- En cas d'hépatite aiguë survenant chez un porteur chronique d'antigène HBs connu 3- En cas de baisse de la charge virale VHB sans traitement antiviral Le diagnostic repose sur la mise en évidence : • Des anticorps anti-VHD • Des IgM anti-VHD • De l'ARN viral du VHD si anticorps anti-VHD positifs ou si hépatite aiguë avec anticorps anti-VHD	
Traitement	INFα pégylé seul traitement ayant une activité prouvée sur cette infection Association INFα pégylé et traitement de l'hépatite B par inhibiteur de l'ADN polymérase virale : réponse virologique soutenue dans 20 à 30% des cas	
Prophylaxie	Liée à la prévention du portage chronique de l'hépatite B ⇒ Vaccination contre VHB	

VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC ou HCV)		
Caractères virologiques	Classification	Famille des Flaviridae genre Hepacivirus, caractérisé initialement à partir de son génome
	Structure	Taille : 40-100 nm de diamètre Enveloppe portant à sa surface les glycoprotéines E1 et E2 organisées en complexes dimériques Capside icosaédrique formée de protéine C Génome : ARN monocaténaire, linéaire, non segmenté, de polarité +, de 9.6 kb, comportant des gènes de structure, et gènes non structuraux qui codent des ports enzymatiques ⇒ Variabilité génétique
		
Cycle de multiplication	Phase d'initiation	1- Fixation sur des récepteurs cellulaires CD18 à rLDL (récepteur des lipoprotéines de basse densité) 2- Pénétration par endocytose 3- Libération de la capside dans le cytoplasme 4- Décapsidation et libération de l'ARN dans le cytoplasme
	Phase d'éclipse : synthèse des constituants viraux	5- Traduction de l'ARN viral - Production d'une polyprotéine précurseur - Clivages par protéases cellulaires pour les protéines de structure, virales NS2 et NS3 pour les protéines non structurales 6- Réplication de l'ARN viral - ARNv ⇒ Rôle de matrice pour ARN (-) ⇒ Synthèse d'ARN (+) - ARNv néoformés : ⇒ ARNm pour la synthèse de protéines virales ⇒ Grande quantité de protéines de structure ⇒ Encapsidés pour donner de nouveaux virions
	Phase de morphogenèse	7- Encapsidation par interaction ARN génomique et protéine de capside 8- Acquisition de l'enveloppe par bourgeonnement de la nucléocapside dans RE 9- Sortie par exocytose
	 	
Epidémiologie	Répartition géographique	Répartition géographique : mondiale mais sans zone de grande endémie ⇒ 71 millions de porteurs chroniques (> 2% Europe de l'Est, Asie, Afrique, Amérique latine) ⇒ France : Séroprévalence 0,8%, au moins 300 000 sujets contaminés, Génotype 1 > 3 > 2 > 4
	Source de virus	Homme : seul réservoir
	Transmission	Par transfusion sanguine avant la découverte du virus : exceptionnelle aujourd'hui dans les pays dépistant l'infection chez les donneurs de sang Toxicomanie par voie IV ou intranasale Infections nosocomiales : contamination par défaut des procédures de stérilisation, aseptie, nettoyage de matériels (virus infectieux jusqu'à 2 mois dans le milieu extérieur) Voie materno-fœtale : transmission verticale faible (risque 0-10%, favorisée par infection mixte VIH) Accidents d'exposition au sang Professions de santé Voie sexuelle : très faible sauf rapport traumatique Transmission intrafamiliale : par le sang par utilisation par membres d'une même famille d'objets personnels (ciseaux, rasoirs, brosses à dents dures) Contaminations d'origine inconnue : possibilité nosocomiale/iatrogène ancienne oubliée : soins dentaires, injections de médicaments, acupuncture
Clinique	Groupes à risque	Sujets transfusés avant 1991 Toxicomanie par voie IV Hémodialysés Transplantés d'organes
	Infection aiguë	Incubation 4 à 12 semaines En général asymptomatique (80%), anictériques (90%), sinon signes cliniques similaires aux Hépatites A ou B avec fièvre, arthralgie, quelques fois rash cutané et ictere cutanéomuqueux Signes extra-hépatiques : cryoglobuline (précipite au froid ⇒ Syndrome de Reynaud), fatigue, arthralgies, manifestation cutanées Transaminases < Hépatite B chronique Formes fulminantes rares
	Infection chronique	Fréquence élevée du passage à la chronicité (60-90%) Transaminases ± élevées voire normales ou évoluant en dents de scie pendant des semaines ou des mois Risque élevé d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatique
Infection mixte VIH/VHC, HVB/VHC	Histoire naturelle de l'infection par le VHC chez l'adulte D'après Chevaliez Traité de virologie médicale SFM 2019 et AFEF 2019 	
	Tests d'évaluation de l'état du foie et de la fonction hépatique	Tests sanguins : transaminases : variations en dents de scie Fibrotest® et Fibromètre® : combinaison de marqueurs biologiques sanguins Test physique d'élasticité hépatique : FibroScan®

Diagnostic virologique	1 - Sérologie : détection des anticorps anti-VHC totaux	Hépatite aiguë à VHC mise en évidence d'une séroconversion		Détections des anticorps anti-VHC 70 jours en moyenne après contamination Détections des anticorps anti-VHC et de l'antigène de capside 40 jours en moyenne après contamination Méthode : type ELISA, TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique) pour anticorps uniquement			
		Hépatite chronique à VHC		Anticorps anti-VHC présents dans la majorité des cas			
	2 – Détection et quantification de l'ARN du VHC	Technique	Amplification génique (RT-PCR, TMA)				
		Indications	Devant sérologie VHC (+) ou chez l'immunodéprimé avec sérologie VHC (-) : Bilan pré-thérapeutique Suivi d'un traitement Diagnostic chez un enfant né d'une mère infectée par le VHC				
	3 – Détermination du génotype viral	Techniques	Tests moléculaires. Actuellement non recommandé pour la prise en charge				
		Intérêt	Réponse au traitement variable en fonction du génotype : choix du schéma thérapeutique en fonction du génotype				
	4 – Détermination du profil de résistance	Technique	Séquençage moléculaire				
Intérêt		Identification de mutations associées à la résistance aux AAD (antiviraux à action directe)					
Marqueurs de la réplication virale ① Marqueurs de la réplication virale ② Evolution des marqueurs d'infection par le VHC ① dans le cas d'une hépatite C aiguë spontanément résolutive ② dans le cas d'une hépatite C aiguë évoluant vers l'infection chronique							
Traitement	Indications	Toute personne porteuse chronique du VHC					
	Principales molécules actives sur le virus de l'hépatite C	Antiviraux à action directe (AAD)	C E1 E2 P7 NS2 NS3 NS4A NS4B NSSA NS5B autoprotéase rôle dans réplication ARN viral cofacteur de NS3 protéase et hélicase ARN polymérase-ARN dépendante ARN viral ARN polymérase-ARN dépendante Inhibiteurs de protéase NS3/4A [-prévir] Paritaprévir, ritonavir, Grazoprévir, Voxilaprévir, Glécaprévir Inhibiteurs de NSSA [-asvir] Daclatasvir, Lédirapavir, Ombitasvir, Elbasvir, Velpatasvir, Pibrentasvir INN de polymérase NS5B [-buvir] Sofosbuvir, Dasabuvir Stratégie pangénotypique			Inhibiteurs de protéase NS3/4A [-prévir] Inhibiteurs de NSSA [-asvir] INN de polymérase NS5B [-buvir]	
		Ribavirine	Analogue nucléosidique inhibiteur de l'ARN polymérase ARN dépendante et autres mécanismes complexes				
		Schémas de traitements pangénomiques, exemples d'associations thérapeutiques	Sofosbuvir + Velpatasvir 12 semaines Glécaprévir + Pibrentasvir 8 semaines				
		Si échec thérapeutique	Trithérapie ± ribavirine + génotypage de résistance				
Prévention	Absence de vaccin à ce jour Dépistage +++ de la population générale et des dons de sang/organe/tissus/cellules, règles universelles d'hygiène, préservatif						
Schéma comparatif de l'évolution des hépatites B et C	Hépatite B 10.000 sujets infectés 1.000 formes chroniques 300 porteurs sains 400 hépatites chroniques persistantes peu actives 300 hépatites chroniques actives ~ 300 cirrhoses 45 carcinomes hépatocellulaires Hépatite C 10.000 sujets infectés > 5.000 formes chroniques 1.000 cirrhoses 200 carcinomes hépatocellulaires						

EXPLORATION BIOCHIMIQUE DU FOIE							
Introduction	Généralités	Poids : 1,5 kg Perfusion : 1,5 L/minimum Parenchyme hépatique : hépatocytes = 80% des cellules du foie - Pôle vasculaire délimité par les capillaires sinusoides fenestrés et discontinus Contient des macrophages résidents, cellules de Küpffer Espace de Disse entre hépatocytes et capillaires sinusoides : contient les cellules étoilées de Ito - Pôle biliaire entre deux hépatocytes adjacents ⇒ Naissance des canalicules biliaires Mésenchyme hépatique : tissu conjonctif Voies d'excrétion biliaire Unité anatomique : le lobule hépatique - À chaque angle : triade portale Artère hépatique et veine porte : centripète Canal biliaire : centrifuge - Au centre : veine centro-lobulaire - Entre : travées d'hépatocytes bordés par des capillaires sinusoides					
	Principales fonctions biologiques du foie	Métabolisme glucidique : maintien de la glycémie - Formation de glycogène, glycogénolyse - Néoglucogenèse Métabolisme lipidique - Synthèse des AG, TG, PL - Synthèse de cholestérol - Formation de lipoprotéines Métabolisme protéique - Synthèse de l'albumine - Synthèse des α1, α2, β et γ-globulines (sauf immunoglobulines) - Synthèse des facteurs de coagulation Métabolisme des acides aminés : transamination et désamination oxydative (ALAT et ASAT) Métabolisme vitaminique : stockage Métabolisme du fer Uréogénèse : détox du NH₄⁺ Métabolisme des xénobiotiques : réactions de fonctionnalisation et de conjugaison (CYP450) Activité phagocytaire des cellules de Küpffer					
	Exploration hépatique	Voies excréto-biliaires : cholestase Hépatocyte : insuffisance hépato-cellulaire, cytolyse Tissu conjonctif : réaction inflammatoire					
Cholestase	Définition	Cholestase : ensemble des perturbations engendrées par la diminution ou l' interruption de la sécrétion biliaire ; ne traduit pas forcément un obstacle					
	Etiologie	Cholestase par atteinte hépatique : défaut de sécrétion Cholestase intrahépatique : obstacle sur les petits canaux biliaires, pas de dilatation visible à l'échographie Cholestase extrahépatique : obstacle sur les gros canaux biliaires (canaux hépatiques, canaux cystiques ou cholédoque), obstacle visible en amont à l'échographie					
	Conséquences	Sang : accumulation dans les hépatocytes et reflux dans le sang périphérique des constituants biliaires Lumière intestinale et matières fécales : diminution des constituants biliaires					
	Principaux constituants de la bile	Eau : 97%, 87% dans la vésicule Électrolytes : idem à plasma Acides biliaires et leurs sels : 1,5% des 3% de la matière sèche de la bile Phospholipides (lécithine, 2 g/L) et cholestérol (1g/L, rendu soluble par les sels biliaires et la lécithine) Déchets = produits de dégradation de l'Hb : pigments biliaires (500 mg/L) donnant à la bile sa couleur					
		Acides biliaires	Synthèse de novo à partir du cholestérol 0,5 g/j Acides biliaires primaires : seuls à être synthétisés par le foie : 80% des acides biliaires de la bile Sels biliaires conjugués : liaison amide avec la glycine ou la taurine, bonne propriétés d'émulsifiant Sécrétion biliaire et stockage dans la vésicule biliaire : 3 g/j. À chaque repas, déversés dans l'intestin par contraction vésiculaire et en partie transformés en acides biliaires secondaires : acide désoxycholique, acide lithocholique. Ils sont quasiment totalement réabsorbés via le cycle entéro-hépatique. L'excrétion fécale minime (0,5 g/j) est compensée par la synthèse de novo.				
			Rôle	Propriétés détergentes favorisent l'émulsification des graisses L'émulsification permet l'action de la lipase pancréatique et favorise l'absorption des lipides L'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K), liée à celle des lipides et favorisée par les acides biliaires			
			Conséquences	Prurit cholestatique dû à l'accumulation plasmatique et cutanée des acides biliaires Malabsorption des graisses et des vitamines ADEK Hypercholestérolémie			
		Bilirubine issue du catabolisme de l'hémoglobine	Produit du catabolisme de l'hème, production quotidienne de 500 µmol dans le foie, la moelle et la rate. Bilirubine tardive 80-85% : Hb des GR Bilirubine précoce 15-20% : érythroblastes en formation, hème non Hb (catalase, cytochromes, myoglobine) 1- Étape macrophagique : Après phagocytose des hématies vieilles, globine ⇒ AA, ouverture du noyau tétrapyrrole de l'hème → Bilirubine libre insoluble et toxique pour le SNC, Fer stocké pour réutilisation (ferritine) 2- Transport plasmatique de la bilirubine libre : Liés à l'albumine mais ne peut être excrétée dans les urines 3- Étape hépatique : Pénétration cellulaire par transport facilité. Conjugaison = Transformation en molécule polaire et soluble. Liaison à l'acide glucuronique / UDP-glucuronyl transférase. Sécrétion biliaire par transport actif 4- Étape intestinale : Transformation ± totale de la bilirubine conjuguée ⇒ Urobilinogènes, incolores. La majeure partie est excrétée dans les selles (85%) après oxydation en urobilines ⇒ Coloration des selles. Une fraction est réabsorbée par le foie (15%) = circulation entéro-hépatique, et éliminée dans les urines après oxydation en urobilines ⇒ Coloration jaune des urines				
			Propriétés	Bilirubine non conjuguée		Bilirubine conjuguée	
				Localisation		Pré-hépatique libre (Albumine)	Post-hépatique
				Solubilité		Liposoluble	Hydrosoluble
				Filtration glomérulaire		-	+
				Barrière méningée		+	-
Valeurs usuelles dans le sang				<17µmol/L	0		

Cholestase	Marqueurs biologiques de la cholestase	Principaux	↑ du taux circulant des « enzymes de la cholestase » : γGT (γ glutamyl transpeptidase), PAL (phosphatases alcalines) ↑ de la bilirubine (conjuguée +++)
		Autres	Allongement du temps de Quick (corrigée par la Vitamine K, facteur V normal) : la cholestase provoque une carence en Vitamine K (↓ sels biliaires) et donc en facteurs II, VII, IX, X Hypercholestérolémie fréquemment rencontrée en cas de cholestase chronique (calculs de cholestérol 80%) Stéatorrhée par malabsorption des graisses
	Anomalies lipidiques	Apparition d'une lipoprotéine anormale : Lipoprotéine X : cholestérol + phospholipides (x2) Cholestase extrahépatique : cholestérol ↑, phospholipides ↑↑ Cholestase intrahépatique : cholestérol et phospholipides ↓, mais toujours phospholipides = 2 cholestérol	
Anomalies enzymatiques	Localisation membranes des canalicules biliaires		
	Phosphatases alcalines	Valeurs usuelles : 25-120 UI/L, plus haute chez la femme enceinte car augmentation de la forme placentaire Augmentation dans les cholestases : Extra-hépatique : ↑↑↑ précoce Intrahépatique : ↑ non constante	
	γ-Glutamyl transpeptidase	Glycoprotéine présente dans de nombreux organes et inductibles (éthylisme chronique, médicaments) Valeurs usuelles : H < 55 UI/L, F < 38 UI/L ↑ 12 à 15 fois dans les cholestases intra et extra-hépatiques	
Bilirubine	En cas de cholestase extrahépatique, les mécanismes atteints sont ceux de l'excrétion biliaire. Les étapes de captation et de conjugaison ne sont pas touchées. L'hyperbilirubinémie porte principalement sur la bilirubine conjuguée Si > 45 µM : ictère clinique L'ictère est inconstant dans les cholestases : cholestase ictérique ou anictériques		
	Exploration de la cholestase (1) Obstruction biliaire intra ou extra-hépatique ↑ conjuguée GGT et PAL = CHOLESTASE Bilirubine Totale Diagnostic des cholestases ictériques et anictériques ↑ bilirubine conjuguée ↑ bilirubine libre et conjuguée (mélange) Causes extra-hépatiques Ex: calcul du cholédoque, cancer de la tête du pancréas... Causes intra-hépatiques Ex: hépatites, hépatocarcinome et métastases hépatiques, cirrhose... Exploration de la cholestase (2) (ou ↑ GGT et PAL mais Bilirubine normale) ↑ isolée GGT Bilirubine normale Origine hépatique exclue Pathologies osseuses (Paget, ostéomac) Alcoolisme Insuffisance Rénale Chronique (hémocéphales) Synthèses... Etiologies de la cholestase Cholestase intra-hépatique Obstruction mécanique ↑ obstruction mécanique Cholestase extra-hépatique Obstruction biliaire ↑ obstruction biliaire		

Syndrome de cytolysse	Exploration de la cytolysse Dosage des transaminases ASAT + ALAT ASAT + ALAT N Normalisation ASAT + rapide que ALAT : • ½ vie ASAT = 17 h • ½ vie ALAT = 47 h ASAT + ALAT Absence de cytolysse hépatique Cytolysse hépatique LDH en 2^{ème} intention : ↑ en faveur de l'origine intra-hépatique d'une cytolysse d'origine indéterminée Le taux des transaminases revient rapidement à la normale lorsque la cause de l'atteinte hépatocytaire est supprimée. En pratique ASAT + ALAT : Cytolysse hépatique ALAT ≥ ASAT Le + fréquent modérée : x 2 à x 10 N Hépatites chroniques (quelque soit le stade) forte : x 20 à x 100 N Hépatites aiguës (virales, médicamenteuses, toxiques) Causes générales d'↑ des transaminases : • Dysthyroïdies (ASAT ↑ isolément si hypothyroïdie) • Diabète déséquilibré • Cardiopathies (ASAT) • Maladies musculaires et rhabdomyolyse : (ASAT ↑ isolément, confirmer avec CPK) ... • Augmentations modérées dans troubles de la perméabilité membranaire (stéatose alcoolique ou médicamenteuse) ASAT > ALAT ou ASAT isolée Hépatites alcooliques Aiguës et chroniques (ASAT ≥ 2 x ALAT) La cinétique de retour à la normale est un marqueur pronostic Persistance > 6 mois dans le cas d'hépatite chronique																											
	Ensemble de signes liés à la diminution des fonctions de synthèse de l'hépatocyte <table><tr><td>Etiologies</td><td colspan="2">Alcool (cirrhose), virale, médicamenteuse, notion de chronicité</td></tr><tr><td>Conséquences</td><td colspan="2">Défaut de synthèse</td></tr><tr><td rowspan="2">Hypoalbuminémie</td><td>Albumine</td><td>Synthèse spécifiquement hépatique Protéine sérique la plus abondante Demi-vie longue (21 jours) ⇒ Pas un marqueur précoce Peut diminuer jusqu'à 15-20 g/L Valeurs usuelles : 38-48 g/L</td></tr><tr><td>Autres causes</td><td>Carence alimentaire Fuite digestive Syndrome néphrotique Brûlures Inflammation</td></tr><tr><td rowspan="3">Examens</td><td>Protéines plasmatiques : précoces mais peu spécifiques</td><td>Préalbumine : 0,2-0,4 g/L Transferrine : 2-4 g/L</td></tr><tr><td>Autres : phase « avancée »</td><td>Urée diminue Ammoniac augmente Hypoglycémie, hypocholestérolémie</td></tr><tr><td>Facteurs de coagulation</td><td>Complexe prothrombinique : vitamine K dépendant ou non Facteur II prothrombine : taux global en % Facteur V Proaccéléline : diminution = facteur de gravité Facteur VII Proconvertine Facteur X Stuart Facteur I : fibrinogène</td></tr><tr><td>Exploration de l'insuffisance hépato-cellulaire</td><td colspan="2"> TP (< 70%) Facteur V Hypoalbuminémie Hyperbilirubinémie mixte Signes précoces en cas d'atteinte sévère Atteinte massive et durable </td></tr><tr><td>Hyperbilirubinémie mixte</td><td colspan="2">Défaut de captation et de conjugaison de la bilirubine ⇒ ↑ bilirubine non conjuguée Défaut d'excrétion biliaire ⇒ ↑ bilirubine conjuguée</td></tr><tr><td>Encéphalopathie hépatique</td><td colspan="2">Manifestations neuropsychiques liées à l'insuffisance hépatique - Stade 1 : troubles du sommeil et du comportement, lenteur ; astérisis (Flapping Tremor) = interruption transitoire du tonus musculaire, mis en évidence mains en extension, doigts écartés - Stade 2 : syndrome confusionnel et astérisis - Stade 3 : coma, généralement sans signes de localisation Liée notamment à l'↑ de NH3 plasmatique (hyperammoniémie) - NH3 produit à partir des protéines alimentaires / flore intestinale, arrive au foie/veine porte et transformé en urée [NH3] veine porte = 300-1000 μM, [NH3] plasma = 20-40 μM - Insuffisance hépatique, cycle de l'urée déficient Signes biologiques : ↑ de l'ammoniémie, et ↓ de l'urémie</td></tr></table>		Etiologies	Alcool (cirrhose), virale, médicamenteuse, notion de chronicité		Conséquences	Défaut de synthèse		Hypoalbuminémie	Albumine	Synthèse spécifiquement hépatique Protéine sérique la plus abondante Demi-vie longue (21 jours) ⇒ Pas un marqueur précoce Peut diminuer jusqu'à 15-20 g/L Valeurs usuelles : 38-48 g/L	Autres causes	Carence alimentaire Fuite digestive Syndrome néphrotique Brûlures Inflammation	Examens	Protéines plasmatiques : précoces mais peu spécifiques	Préalbumine : 0,2-0,4 g/L Transferrine : 2-4 g/L	Autres : phase « avancée »	Urée diminue Ammoniac augmente Hypoglycémie, hypocholestérolémie	Facteurs de coagulation	Complexe prothrombinique : vitamine K dépendant ou non Facteur II prothrombine : taux global en % Facteur V Proaccéléline : diminution = facteur de gravité Facteur VII Proconvertine Facteur X Stuart Facteur I : fibrinogène	Exploration de l'insuffisance hépato-cellulaire	TP (< 70%) Facteur V Hypoalbuminémie Hyperbilirubinémie mixte Signes précoces en cas d'atteinte sévère Atteinte massive et durable		Hyperbilirubinémie mixte	Défaut de captation et de conjugaison de la bilirubine ⇒ ↑ bilirubine non conjuguée Défaut d'excrétion biliaire ⇒ ↑ bilirubine conjuguée		Encéphalopathie hépatique	Manifestations neuropsychiques liées à l'insuffisance hépatique - Stade 1 : troubles du sommeil et du comportement, lenteur ; astérisis (Flapping Tremor) = interruption transitoire du tonus musculaire, mis en évidence mains en extension, doigts écartés - Stade 2 : syndrome confusionnel et astérisis - Stade 3 : coma, généralement sans signes de localisation Liée notamment à l'↑ de NH3 plasmatique (hyperammoniémie) - NH3 produit à partir des protéines alimentaires / flore intestinale, arrive au foie/veine porte et transformé en urée [NH3] veine porte = 300-1000 μM, [NH3] plasma = 20-40 μM - Insuffisance hépatique, cycle de l'urée déficient Signes biologiques : ↑ de l'ammoniémie, et ↓ de l'urémie
Etiologies	Alcool (cirrhose), virale, médicamenteuse, notion de chronicité																											
Conséquences	Défaut de synthèse																											
Hypoalbuminémie	Albumine	Synthèse spécifiquement hépatique Protéine sérique la plus abondante Demi-vie longue (21 jours) ⇒ Pas un marqueur précoce Peut diminuer jusqu'à 15-20 g/L Valeurs usuelles : 38-48 g/L																										
	Autres causes	Carence alimentaire Fuite digestive Syndrome néphrotique Brûlures Inflammation																										
Examens	Protéines plasmatiques : précoces mais peu spécifiques	Préalbumine : 0,2-0,4 g/L Transferrine : 2-4 g/L																										
	Autres : phase « avancée »	Urée diminue Ammoniac augmente Hypoglycémie, hypocholestérolémie																										
	Facteurs de coagulation	Complexe prothrombinique : vitamine K dépendant ou non Facteur II prothrombine : taux global en % Facteur V Proaccéléline : diminution = facteur de gravité Facteur VII Proconvertine Facteur X Stuart Facteur I : fibrinogène																										
Exploration de l'insuffisance hépato-cellulaire	TP (< 70%) Facteur V Hypoalbuminémie Hyperbilirubinémie mixte Signes précoces en cas d'atteinte sévère Atteinte massive et durable																											
Hyperbilirubinémie mixte	Défaut de captation et de conjugaison de la bilirubine ⇒ ↑ bilirubine non conjuguée Défaut d'excrétion biliaire ⇒ ↑ bilirubine conjuguée																											
Encéphalopathie hépatique	Manifestations neuropsychiques liées à l'insuffisance hépatique - Stade 1 : troubles du sommeil et du comportement, lenteur ; astérisis (Flapping Tremor) = interruption transitoire du tonus musculaire, mis en évidence mains en extension, doigts écartés - Stade 2 : syndrome confusionnel et astérisis - Stade 3 : coma, généralement sans signes de localisation Liée notamment à l'↑ de NH3 plasmatique (hyperammoniémie) - NH3 produit à partir des protéines alimentaires / flore intestinale, arrive au foie/veine porte et transformé en urée [NH3] veine porte = 300-1000 μM, [NH3] plasma = 20-40 μM - Insuffisance hépatique, cycle de l'urée déficient Signes biologiques : ↑ de l'ammoniémie, et ↓ de l'urémie																											
Réaction inflammatoire	Réaction mésenchymateuse : synthèse d'immunoglobulines par cellules réticulo-histocytaires Chronicité, hépatites chroniques, cirrhoses																											
	Examens	Électrophorèse des protéines : ↑ des Ig Dosage des immunoglobulines : IgA la plus précoce																										
	Exploration du syndrome mésenchymateux	Une forte hypergammaglobulinémie prédominante en IgG est un signe qui oriente vers une hépatite auto-immune. Une hypergammaglobulinémie polyclonale prédominante en IgA est un signe qui oriente vers une cirrhose et vers l'origine alcoolique de cette cirrhose ⇒ « Bloc βγ »																										

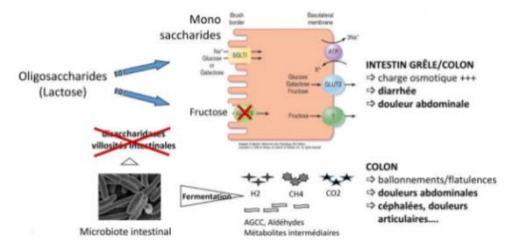
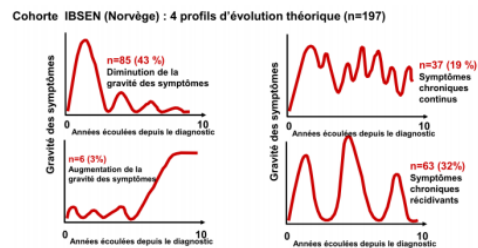
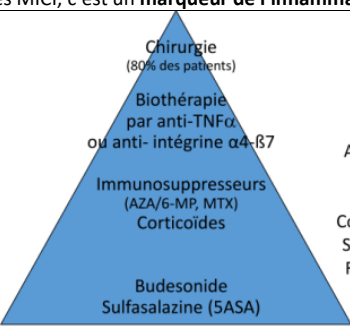
ASPECTS BIOCHIMIQUES DES PATHOLOGIES HEPATIQUES				
Hépatites	Définition et étiologies	Hépatites ↔ Cytolyse Inflammations dirigées contre les hépatocytes avec un infiltrat inflammatoire pouvant entraîner une nécrose de manière aiguë ou chronique Agents inflammatoires : microorganismes (virus), substances toxiques, médicaments, auto-anticorps, radiations ionisantes		
	Hépatites virales, caractéristiques générales	Virologie : virus A, B, C, D, E Épidémiologie : transmission orale A, E et parentérale B, C, D Explorations biologiques : • Virologie : réactions immunologiques Ag, anticorps ⇒ Diagnostic et suivi • Biochimie • Hématologie • Formes : bénignes (A, B, D), E ; fulminantes (B), chroniques (B,		
		Hépatites virales aiguës bénignes	Tableau clinique	• Phase d’incubation : variable • Phase pré ictérique 3 à 8 jours (syndrome grippal) • Phase de régression • Séquelles Formes asymptomatiques : 80% des formes A, 60 à 70% des formes B Formes anictériques
			Tableau biologique	Phase pré ictérique : virémie, élévation des transaminases Phase ictérique : • Syndrome de cytolyse : élévation +++ des transaminases • Syndrome de cholestase ± modéré • Augmentation de la bilirubine totale : 100 µM (conjuguée) • Augmentation des phosphatases alcalines et GGT • Syndrome IHC absent • Syndrome inflammatoire : élévation modérée des immunoglobulines
		Hépatites virales fulminantes	Formes graves à gravissimes, fréquence variable avec le type de virus (B) Cytolyse +++ avec élévation très rapide et très élevée des transaminases IHC aiguë : diminution du taux de Prothrombine < 50% et facteur V Tableau d’encéphalopathie hépatique Ammoniémie augmentée Mort dans 90% des cas Facteur V ⇒ Pronostic → fortement diminué = mauvais pronostic	
	Hépatites chroniques (B et C)	B : 10%, persistance des antigènes HBs, non apparition des anticorps anti-HBs C : 50% Existence d’une élévation des transaminases > 6 mois après la phase aiguë Autres signes (IHC, cholestase) très discrets Biopsie hépatique ⇒ Examen anatomo-pathologique		
Hépatites médicamenteuses	Substances toxiques : agents chimiques (CCl4, trichloro-éthylène), amanites, alcool Médicaments : isoniazide, imipramine ⇒ Formes cytolytiques, cholestatiques, mixtes...			
Ictères	Définition et mécanismes d’apparition	Syndrome caractérisé par une coloration jaune de la peau et des muqueuses due à une hyperbilirubinémie (BNC, BC)		
		Mécanismes	Hyper production : cause hématologique ⇒ Augmentation bilirubine non conjuguée Défaut de métabolisme et/ou d’élimination : - Conjugaison ⇒ Élévation de bilirubine non conjuguée - Excrétion ⇒ Élévation de bilirubine conjuguée ⇒ Cholestase intra/extrahépatique	
		Bilirubine plasmatique	Libre / indirecte: augmentée si hémolyse, défaut de captation ou de conjugaison hépatique Conjuguée / directe : augmentée si cholestase (défaut de sécrétion, obstacle intra/extrahépatique) : reflux vers le plasma ⇒ Présence anormale de BC dans les urines, absence d’urobilinogène urinaire et fécal (selles décolorées)	
		Ictère	Coloration jaune • Cliniquement décelable pour une bilirubine totale proche de 30 µM • Sub-ictère si bilirubine totale autour de 45-50 µM • Ictère franc si bilirubine totale autour de 120-190 µM ⇒ Traduit une augmentation de la bilirubine plasmatique libre ou conjuguée Ictère à bilirubine libre ≥ 70% Ictère à bilirubine conjuguée ≥ 80% Ictère mixte : 50% de chaque En conditions physiologiques, la BNC liée à l’albumine est la seule détectée dans le sang Si immaturité hépatique ou anomalies des mécanismes de conjugaison : augmentation de la BNC circulante Si hémolyse > capacité de métabolisation du foie : augmentation de la BNC et ± saturation de liaison à l’albumine Au niveau circulant, on peut caractériser plusieurs formes de bilirubine (totale et conjuguée) au moyen de deux dosages spécifiques : • Bilirubine libre / non conjuguée / liée à l’albumine • Bilirubine conjuguée (mono/di) soluble → bilirubine directe • Bilirubine delta liée à l’albumine (liaison covalente → bilirubine directe	
	Différents types d’ictères	Ictères hémolytiques	Foie non atteint	Hyperproduction par hémolyse aiguë (intravasculaire) ou chronique (extravasculaire)
Si hémolyse aiguë			L’ictère peut être absent ou retardé Augmentation de l’Hb libre dans le plasma (hémoglobinémie) et urines (hémoglobinurie)	
Si hémolyse aiguë ou chronique			Augmentation des LDH Diminution de l’haptoglobine : complexe Hb-Hpt phagocyté et/ou capté par le foie Urines ± foncées (augmentation urobilinogène) voire rouge (hémoglobinurie)	
Causes globulaires			Paludisme Hémoglobinopathies (Drépanocytose) Enzymopathies (Déficit en G6PD)	
Causes extraglobulaires			Incompatibilités sanguines Accidents de transfusion Maladie hémolytique du nouveau-né (Rhésus) Anémies hémolytiques auto-immunes	
Traitement			Photothérapie (par lumière bleue) ou exsanguinotransfusion pour les formes sévères (> 350µM)	

Fibrose	Fibrose hépatique : obstacle à la circulation veine porte ⇒ veine cave par accumulation d’une MEC de composition altérée dans le parenchyme	
	Diagnostic étiologique de la fibrose	Cirrhose alcoolique 50-75% Hépatites virales chroniques : B 5%, C 15-25% Syndrome métabolique : incidence en augmentation, IMC > 25, diabète, HTA, dyslipidémie Cirrhose biliaire primitive : rare, affection auto-immune, femmes +++ (90%), présence d’anticorps anti-mitochondrie de type M2 Examen de référence : • Ponction biopsie de foie (invasif, morbidité de 0,5%) • Ne peut être répétée facilement • Taux de faux-négatifs élevé : 24% pour le diagnostic de cirrhose ⇒ Développement de marqueurs sanguins de dosage simples et fiables
	Marqueurs de fibrose	Intérêt : alternative à la ponction : biopsie hépatique, prédire sans PBH l’évolution d’une hépatite chronique en fibrose Outils : scores composites : tests utilisant une combinaison variable de marqueurs biologiques, uniquement validés pour l’hépatite C chronique non traitée ⇒ Hépatoscore, fibrotest, fibrometer
Marqueurs tumoraux	Marqueurs du carcinome hépatocellulaire	La plupart du temps sur un foie au stade de cirrhose Causes les plus fréquentes : VHB, VHB, intoxication alcoolique, stéatohépatite non alcoolique (NASH) Seul marqueur validé : l’α-1 foetoprotéine (AFP), dans le suivi des patients à risque (cirrhose) Valeurs > 400-500 µg/L vs normales < 15 g/L Échographie plus sensible, présent chez la femme enceinte (origine fœtale)
	Marqueurs de l’hépatoblastome	Tumeur rare, tumeur maligne primitive du foie la plus courante chez l’enfant Taux sériques d’AFP et βHCG fréquemment élevés
	Marqueurs des métastases hépatiques d’autres tumeurs	Les marqueurs utilisés seront ceux de la tumeur primitive
Marqueurs d’éthylisme chronique	Certains paramètres biologiques peuvent être perturbés par des consommations quotidiennes d’alcool supérieurs à 3 verres standards par jour chez H et 2 chez F. Un lien entre les perturbations biologiques et la consommation d’alcool peut être fait avec les perturbations de ces paramètres si elles se normalisent après arrêt prolongé de toute consommation Ces marqueurs peuvent être utiles dans le suivi du sevrage. En aucun cas ils ne peuvent être utilisés isolément pour dépister une dépendance alcoolique	
	GGT	Sensibilité 50-80% avec faux négatifs et faux positifs ! Le test de sevrage d’alcool permet d’objectiver l’implication de l’alcool dans son augmentation avec une diminution de 50% tous les 10-15 jours
	Volume Globulaire Moyen (VGM)	Une consommation excessive et prolongée d’alcool entraîne une augmentation du VGM > 98 u3 des érythrocytes. Après arrêt de la consommation, le retour à la normale est long du fait de la durée de vie des GR (120 jours)
	Carbohydate Deficient Transferrin (CDT)	Le plus spécifique avec une sensibilité de 85 à 90% pour une consommation > 50 g EtOH pur par jour • Transferrine : glycoprotéine synthétisée par le foie, comportant des résidus d’acide sialique greffés par des sialytransférases. La forme n=4 est majoritaire • Au niveau hépatique : l’alcool inhibe les sialytransférases membranaires • En cas d’exposition prolongée à l’éthanol les formes n=0, 1, 2 sont augmentées • La demi-vie de la CDT est de l’ordre de 17 jours jours ⇒ Se normalise en 3 semaines d’abstinence • Marqueur très sensible pour repérer la rechute chez les personnes alcoololo-dépendantes • Utilisé pour le suivi d’une démarche d’abstinence • Demandé par les commissions primaires de permis de conduire chargées d’évaluer les risques d’alcoolisation pour la restitution ou le renouvellement des permis de conduire

ASPECTS BIOCHIMIQUES DES PATHOLOGIES HEPATIQUES		
Rappels	Suc pancréatique : liquide incolore de 1 000 à 2 000 mL, pH 7 à 9, composé d'électrolytes et enzymes de la digestion : - Glucidolytiques : α-amylase (liaisons α1-4) - Lipolytiques : lipase et phospholipases A et B - Protéolytiques : endo et exopeptidases sécrétées sous forme de zymogènes inactifs qui seront activés à l'arrivée dans le tube digestif : trypsine, chymotrypsine, corboxy- et aminopeptidases	
Exploration	Examen direct	Suc pancréatique
	Examen indirect	Sur sang et urine : activités enzymatiques (amylase, lipase)
Pathologies pancréatiques	Pancréatites aiguës	Définition Pancréatite aiguë : syndrome douloureux abdominal provoqué par un œdème ou la nécrose de la glande pancréatique ⇒ Pancréatite aiguë bénigne (mortalité < 1%) : 70-80% des cas, évolution favorable, pas de réanimation, morbidité faible ⇒ Pancréatite aiguë grave (mortalité < 40%) : 20-30% des cas, défaillance d'organe, complications, mortalité élevée 11 000 cas par an en France 60% des malades sont H Âge moyen 54 ans 30% USI ou REA Physiopathologie 1- Déficit d'écoulement des sécrétions pancréatique par le canal pancréatique principal 2- Activation précoce des enzymes pancréatiques 3- Destruction du parenchyme pancréatique 4- Puis cicatrice fibreuse Phase d'initiation Alcool ⇒ Hausse de la viscosité du suc pancréatique ⇒ Bouchons protéiques intracanaux ⇒ Inflammation locale Calcul ⇒ Rétrodiffusion du suc pancréatique Stress oxydatif ⇒ Activation prématurée du trypsinogène ⇒ Augmentation de la pression intracanaux en amont Phase de constitution et d'accumulation Recrutement des cellules inflammatoires : cytokines et chimiokines Déséquilibre entre cytokines pro—et anti-inflammatoires et chimiokines ⇒ Sévérité de pancréatite aiguë Libération de cytokines pro-inflammatoires ⇒ Augmentation de la réaction inflammatoire locale ⇒ Défaillances multiviscérales Phase de régénération Poussées aiguës répétées ⇒ Cicatrice fibreuse ⇒ Nécrose de la cellule acinaire Causes Lithiase biliaire et alcool +++ (80-90% des cas) Signes cliniques Douleur abdominale +++ de type coup de poignard épigastrique irradiant dans le dos, soulagée par l'antéflexion Nausées, vomissement, iléus État de choc, oligurie, polypnée, fièvre Examens biologiques Biologie : enzymes pancréatiques : lipase, amylase > 3 N ; lipasémie meilleur marqueur car spécifique, souvent plus précoce et durable (pic J1 ou J2) Diagnostic : douleur évocatrice + augmentation de la lipasémie > 3 N Bilan étiologique à l'admission Transaminases Triglycérides (seuil pancréato-toxique 10 mM) Calcémie ⇒ Chronologie essentielle car anomalies fugaces et l'élévation des transaminases n'a plus aucune valeur diagnostique au-delà de 48h Imagerie Échographie abdominale systématique : H24 (étiologie), lithiase vésiculaire et cholécystienne, signes d'hépatite alcoolique Tomodensitométrie : H48-72 +++, pancréatite aiguë œdémateuse Diagnostic de gravité Signe de McCullen (hématome péri-ombilical = hémopéritoine) + signe de Grey-Turner (hémorétroéritoine) Seul score retenu : score du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) ⇒ Défaillance d'organes : Hémodynamique : PAS < 90 mmHg malgré expansion volémique adéquate ou utilisation de catécholamines) Respiratoire : PaO2 < 60 mmHg malgré FIO2 de 0,3 ou ventilation artificielle Rénale : créatininémie > 177 μM après réhydratation ou besoin d'épuration extrarénal Scores clinico-biologiques : score de Ranson > 3 : GALLA-BOUCHE Facteurs de risque cliniques de gravité : - Âge > 60 ans - Alcoolisme chronique - Obésité : IMC > 30 kg/m2 - Terrain débilaté : insuffisance d'organe pré-existante, immunodéprimé, etc. Prise en charge thérapeutique A JEUN +++++ ANTALGIQUES DE PALIER ADAPTE (MORPHINE) HYPERHYDRATATION++++++ ANTIEMETIQUES (éviter SNG) Si PA non sévère : - surveillance clinico-bio - renutrition orale dès la sédation de la douleur - nutrition parentérale après 7 jours de jeûne Si PA sévère : - nutrition entérale précoce (< 48h) - correction des défaillances d'organes - prophylaxie thromboembolique Attention : - Pas d'IPP en systématique (↑ gastrines ⇒ ↑ cholécystokinine) - Pas de SNG systématique si vomissements : augmente le délai de reprise alimentaire, période douloureuse, besoins antalgiques et durée d'hospitalisation

Pathologies pancréatiques	Pancréatites aiguës	Prise en charge thérapeutique	Fièvre + syndrome inflammatoire ≠ infection ! Toute pancréatite aiguë, même bénigne, peut entraîner fièvre + syndrome inflammatoire Si doute sur une infection, multiplier les prélèvements généralistes Refaire un scanner au moindre doute d'infection d'une coulée de nécrose une ponction-aspiration sous écho-endoscopie ou TDM Ne traiter par antibiotiques qu'une infection prouvée d'une coulée de nécrose en adaptant selon l'antibiogramme En cas d'infection prouvée d'une coulée de nécrose, associer à l'antibiothérapie un drainage radio, chirurgical ou endoscopique optimal de l'infection
	Pancréatites chroniques		Destruction réversible du pancréas Lésions inflammatoires durables Sclérose évolutive de la glande ⇒ Destruction du parenchyme exocrine et même endocrine (→ Diabète) Crises douloureuses avec rémission Pancréatite chronique calcifiante Étiologie : alcoolisme chronique (depuis 10-20 ans) et hyperparathyroïdie Diagnostic : clinique, radiologique, biochimique ; enzymes en hausse après crises ou souvent normales ou même en baisse, stéatorrhée
	Cancers du pancréas		10% des cancers digestifs Âge de survenue : 65-70 ans Très mauvais pronostic : < 5% de survie à 5 ans Prédominance : tête du pancréas Diagnostic : - Clinique : diminution du poids, retentissement sur la glycémie - Radiologique +++ - Biologique : pas de marqueurs biologiques spécifiques et sensibles Formes ictériques Marqueurs tumoraux : antigène carcino-embryonnaire (ACE), antigène CA 19-9

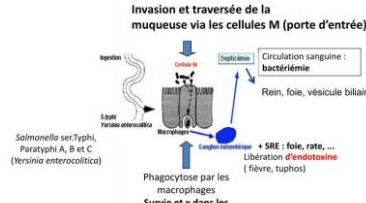
DIARRHÉES CHRONIQUES NON INFECTIEUSES					
Généralités	Selles normales	Microbiome (bactéries, virus, archées, champignons) Résidus insolubles (résidus de la digestion, cellules desquamées, mucus, etc.) Métabolome (métabolites bactériens tels que les acides gras à chaîne courte, les bactériocines, métabolites entérocytaires tels que les peptides antimicrobiens, des immunoglobulines, et toutes les autres molécules issues du dialogue microbiote/entérocyte) Eau +++ (75-80%)			
	Diarrhée chronique	Selles trop abondantes : > 200 g/j Et/ou trop fréquentes : > 3/j Et/ou trop liquides : poids sec < 12% Évolution ≥ 4 semaines Prévalence 14-18% chez les adultes occidentaux 3% de patients présentant des douleurs abdominales associées ⇒ Diagnostic différentiel : maladies organiques / intestin irritable ⇒ Identification de l'étiologie parfois difficile			
	Mécanismes associés aux diarrhées chroniques	Phénomènes métaboliques ⇒ Statut nutritionnel Phénomènes inflammatoires locaux Phénomènes hydro-électrolytiques ⇒ Équilibre hydro-électrolytique			
	Syndrome de l'intestin irritable	Douleurs abdominales + troubles du transit sans cause organique après un bilan endoscopique et/ou radiologique Prévalence estimée à 7-20% de la population dans les pays industrialisés Coût estimé à environ 860/an/patient en France Selon les critères de Rome III et IV : 1- Douleurs/inconfort abdominal récurrent > 1 fois par semaine depuis ≥ 3 mois 2- Troubles du transit (≥ des éléments suivants) : - Soulagement après défécation - Modification de la consistance des selles - Modifications de la fréquence des selles			
Diarrhée organique d'origine métabolique : diarrhées grasses	Définition	Selles décolorées ± ballonnements ± douleurs abdominales ± flatulences			
		<table><tr><th>Clinique</th><td>Diarrhée grasseuse chronique ⇒ Risque de dénutrition avec syndrome carenciel</td></tr><tr><th>Caractéristiques des selles</th><td>Augmentation du poids moyen Fuite lipidique = stéatorrhée si < 20% des capacités sécrétoires enzymatiques du pancréas ⇒ Malabsorption des vitamines liposolubles ADEK → Hypocalcémie, anomalie de la coagulation Fuite protéique = azotorrhée Ionogramme fécal normal ⇒ Risque de dénutrition +++</td></tr></table>	Clinique	Diarrhée grasseuse chronique ⇒ Risque de dénutrition avec syndrome carenciel	Caractéristiques des selles
	Clinique	Diarrhée grasseuse chronique ⇒ Risque de dénutrition avec syndrome carenciel			
	Caractéristiques des selles	Augmentation du poids moyen Fuite lipidique = stéatorrhée si < 20% des capacités sécrétoires enzymatiques du pancréas ⇒ Malabsorption des vitamines liposolubles ADEK → Hypocalcémie, anomalie de la coagulation Fuite protéique = azotorrhée Ionogramme fécal normal ⇒ Risque de dénutrition +++			
	Maldigestion par dysfonctionnement endoluminal	1- Insuffisance pancréatique exocrine : éthyliste, mucoviscidose, idiopathiques, médicamenteuses, obstructives ⇒ Dosages fécaux : élastase +++ (endoprotéase synthétisée par les cellules acineuses pancréatiques) : valeur normale > 200 µg/g 2- Insuffisance biliaire et ruptures du cycle entéro-hépatique : cholestase intra/extrahépatique, perturbation de la phase luminale 3- Insuffisance gastrique : gastrectomie, traitements anti-acides à l'origine d'une réduction du « flush vésiculaire » ou de la désynchronisation de la sécrétion bilio-pancréatique 4- Inhibiteur de la lipase : ORLISTAT®, XENICAL®			
Malabsorption par altération des fonctions entérocytaires	1- Atrophie villositaire duodénale : maladie cœliaque : réaction immunologique anormale vis-à-vis des fragments protéiques (gliadine et prolamines apparentées) contenus dans le gluten de certaines céréales chez les individus génétiquement prédisposés ⇒ Sérologie cœliaque : IgA anti-transglutaminase ⇒ Régime sans gluten mais risques d'apport calorique (plus grande densité graisses et sucres) 2- Autres causes d'atrophie villositaire : allergies digestives IgE/non IgE médiée/mixte (blé, protéines du lait de vaches, bœuf) ; giardiose 3- Pathologies de la lamina propria et du chorion : maladie de Crohn du grêle, lymphomes... 4- Résections intestinales, chirurgie bariatrique : restrictives (diminution de la capacité), malabsorptives pures (court-circuit d'un segment de l'intestin grêle), mixtes (by-pass gastrique) ⇒ Vomissements, carences nutritionnelles 5- Dysfonctionnement d'un organe extra-digestif = insuffisance cardiaque				
Malabsorption sans stéatorrhée : syndrome de fuite protéique	Perturbation du transport vers le système lymphatique ou régurgitation vers la lumière intestinale Fuite intestinale physiologique de protéines : 1-2% du pool protéique (< 10% du pool d'albumine) Exacerbation : entéropathie exsudative / syndrome d'exsudation protéique - Plan clinique : œdème des membres inférieurs - Plan biologique : hypoprotidémie avec hypoalbuminémie sans stéatorrhée - Principales étiologies : MICI, GVH, lymphomes et néoplasies intestinales, hypertension portale, gastro-entérite à éosinophiles, maladie cœliaque non contrôlée, grêle radique, anomalie du flux lymphatique... Diagnostic : clairance de l'α1 antitrypsine : glycoprotéine antiprotéase de synthèse hépatique +++, stable dans les selles				
Diarrhées hydro-électrolytiques	Une réduction de l'absorption nette d'eau de 1% peut suffire à entraîner une diarrhée				
	Diarrhée motrice	Selles impérieuses, matinales et post-prandiales avec présence d'aliments non digérés ingérés lors du repas précédent Régression +++ sous l'effet du jeûne et de ralentisseurs du transit Malabsorption de l'eau, des électrolytes et des glucides par manque de temps avec risque de mise en cause de l'équilibre hydroélectrolytique Diagnostic : mesure du temps de transit oro-anal = test au rouge carmin : 2 gélules par VO et surveillance de la couleur rouge dans les selles (< 8h)			
	Diarrhée sécrétoire	Hypersécrétion électrolyte-eau et/ou défaut de réabsorption Étiologie infectieuse +++ ou endocrinienne Organe en cause : intestin en totalité ou côlon seul Diarrhée importante (> 599 g/j) persistant à jeun Risque de fuite K+ ⇒ Hypokaliémie avec insuffisance rénale fonctionnelle Diagnostic : ionogramme fécal avec calcul du trou osmotique : $290 - [(Na^+ + K^+ \times 2)] < 50 \text{ mOsm/L}$			

Diarrhées hydro-électrolytiques	Diarrhée osmotique • Effet osmotique du contenu intestinal (médicaments/aliments) • Iatrogène +++ (Mg, laxatifs osmotiques) • Intolérance aux FODMAPs : - Fermentable - Oligosaccharides : fructanes = polymères de fructose, galacto-oligosaccharides - Disaccharides : lactose ⇒ Signes digestifs 30 mins -2h post-ingestion : gaz - Monosaccharides : fructose (↑ consommation de 1000% entre 1970 et 1990 aux US) - And - Polyols : Sorbitol, Xylitol, Maltitol, Mannitol... • Diagnostic : - Poids moyen > 300 g/j (> 500) - Poids sec < 12 % • Selles isoosmolaires au plasma (290 mOsm/L) : - Osmolarité directe : NON car fermentation bactérienne +++ sauf pour mettre en évidence une hypoosmolarité par dilution avec de l'eau - Ionogramme avec calcul du trou osmotique : $290 - [(Na+ + K+) \times 2] > 125 \text{ mOsm/L}$ • pH < 5,3 si malabsorption glucidique • Test respiratoire : lactose/fructose ⇒ Production d'H₂ et/ou CH₄ 	
	Autres étiologies Hyperthyroïdie Neuropathie diabétique Laxatifs : anthraquinoniques, bisacodyl, macrogols, lactulose/lactitol, certains adjuvants tels que sorbitol (miel, cidre, poires, etc.)	
Diarrhées inflammatoires : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	Maladies d'étiologie mal connue, résultant du développement d'une réaction inflammatoire chronique, intermittente ou continue, de la muqueuse intestinale ⇒ Diarrhées, douleurs abdominales Pas de traitement curatif de la maladie mais seulement des traitements suspensifs, raccourcissant la durée des poussées ou prévenant les rechutes (anti-inflammatoires à visée digestive et d'immunosuppresseurs : AINS, corticostéroïdes, tiopurines, méthotrexate, anti-TNFα...) Pas d'augmentation de la mortalité, mais morbidité élevée qui altère la qualité de vie  Maladie de Crohn RCH	
	Physiopathologie 3 acteurs clés : • Susceptibilité génétique : agrégation familiale, jumeaux monozygotes • Facteurs environnementaux : incidence croissante, tabac • Réponse immunitaire intestinale innée et adaptative ⇒ Dysrégulation de la réponse immunitaire vis-à-vis du microbiote intestinal	
	Maladie de Crohn Diarrhées prolongées, AEG, amaigrissement Douleurs, lésions proctologiques fréquentes Lésions habituellement segmentaires, asymétriques, et séparées par des zones saines Symptômes extra-digestifs : uvéite, arthralgies, érythème noueux	
	Rectocolite hémorragique Diarrhées sanglantes, fréquentes de petits volumes, AEG Lésions continues et diffuses, sans intervalle de muqueuse saine Ulcères superficiels avec désorganisation de l'architecture de la muqueuse et infiltration lymphocytaire de la lamina propria	
	Symptômes extra-digestifs Maladie de Crohn : 40-80% Rectocolite hémorragique : 10% ⇒ Squelette, articulations, peau, yeux, foie, pancréas...débutant parfois plusieurs années avant le début de la maladie ⇒ Hétérogénéité de la présentation clinique, symptomatologie intestinale et extra-intestinale et de la localisation dans la maladie de Crohn	
	Calprotectine Marqueur de diagnostic et de suivi de l'inflammation muqueuse Protéine de liaison au Ca²⁺ et au Zn²⁺ = protéines S100 : changements conformationnels ⇒ Résistance vis-à-vis de la protéolyse/dégradation intestinale 60% des protéines cytosoliques solubles des PNN : - Sécrétée lors de l'activation des PNN et monocytes/macrophages - Libérée par apoptose ou par nécrose - Fonctions immunorégulatrices, antimicrobiennes et antifongiques par interaction avec des métalloprotéases Zn²⁺ - dépendante Dosage de la calprotectine fécale chez les patients symptomatiques ⇒ ↓ 67% endoscopie en urgence	
	Diagnostic des MICI Nombreuses méta-analyses et revues ont repris les résultats des études de cohortes Consensus : - Valeur seuil : 50 µg/g de selles (adultes et enfants > 5 ans) - Calprotectine < 100 µg/g : VPN pour MICI - Pas d'urgence à réaliser une coloscopie en l'absence de symptomatologie Risque de retard au diagnostic évalué à 7% chez les patients atteints de MICI La calprotectine n'est pas un marqueur de diagnostic des MICI, c'est un marqueur de l'inflammation de la muqueuse intestinale +++	
	Profil d'évolution des MICI et approche pharmacologique  ⇒ Pas de plan de traitement unique pouvant convenir à tous les patients • Évolution modérée chez 43% des patients : pas de traitement intensif requis ! • Majorité des patients : formes chroniques ⇒ recours à des biothérapies  Site/extension des lésions Activité/Evolutive de la MICI Complications locales Signe extra-digestifs Réponses aux TTT antérieurs	
	Nouvelles approches thérapeutiques Biothérapies anti-TNFα : traitement des poussées modérées à sévères des MICI - Infliximab – REMICADE®, voie IV - Adalimumab – HUMIRA®, voie SC - Certolizumab – CIMZIA® Transplantation de microbiote fécal : après un bilan clinique et biologique de sélection des donneurs : élimination de 80-95% des sujets sains ⇒ Voie orale (gélules de suspension de selles congelées)	

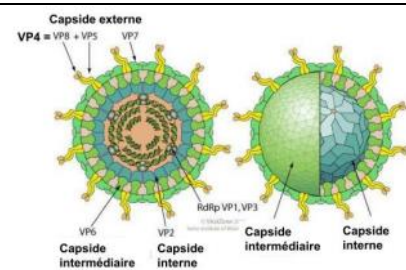
DIARRHEES AIGUËS INFECTIEUSES BACTERIENNES			
Introduction	Généralités	Diarrhées : émission de ≥ 3 selles molles ou liquides / jour ou à fréquence anormale pour l’individu ou élimination d’une quantité anormale de selles et notamment d’eau (> 300 g/j) Causes multiples : infectieuses (origine bactérienne, virale ou parasitaire) ou non infectieuses (iatrogènes, allergiques ou de malabsorption, tumorales, endocriniennes, maladies inflammatoires intestinales ou colopathies fonctionnelles)	
	Epidémiologie	Infections parmi les plus fréquentes dans le monde : 4 milliards de cas par an > 2 millions de morts/an surtout enfants < 5 ans (760 000 enfants/an : 2e cause de mortalité infantile), PVD La diarrhée tue par déshydratation, âges extrêmes +++ Un des premiers motifs de consultation en médecine générale Transmission : péril fécal +++	
	Physiopathologie	Diarrhée toxinique	Colonisation de la muqueuse (intestin grêle) sans invasion Action d’une ou plusieurs toxines : stimulation de la sécrétion eau et de la fuite d’électrolytes Préformée : S. aureus, B. cereus, C. perfringens Sécrétée sur place : Vibrio cholerae, ECET, C. difficile Notion de cas groupés : TIAC = Toxi-Infection Alimentaire Collective Antibiothérapie préalable (déséquilibre microbiote digestif) : Clostridium difficile Clinique : syndrome cholériforme = diarrhée aiguë hydrique (selles liquides très fréquentes, déshydratation), le plus souvent sans mucus, pus ou sang dans les selles et sans fièvre
		Mécanisme entéro-invasif et destruction de l’épithélium	Invasion et destruction de la muqueuse du côlon (cytotoxicité entérocyte + inflammation) Shigella (+ sécrétion de shigatoxine), ECEI Diarrhée par défaut de réabsorption Clinique : syndrome dysentérique Diarrhée afécale Selles peu abondantes mais fréquentes Spasmes violents (épreintes), ténésmes (fausse envie de déféquer) Mucus, leucocytes, sang dans les selles Fièvre ± bactériémie
		Mécanisme gastro-entérique	Invasion de l’épithélium sans effet cytotoxique Traversée de muqueuse et multiplication au sein des macrophages et tissus lymphoïdes ⇒ Réaction inflammatoire Salmonella, Campylobacter, Yersinia, Aeromonas Virus ⇒ Gastroentérite aiguë fébrile ou diarrhée banale Clinique : Selles liquides fécale Douleurs abdominales diffuses Vomissements Parfois mucus, pus, sang Parfois fièvre ± bactériémie
Diarrhées toxiniqes	Syndromes cholériformes : le choléra	Bactéries	Vibrio cholerae Maladie strictement humaine Bacille à Gram négatif incurvée « en forme de virgule », mobile Oxydase (+), aéro-anaérobie
		Epidémiologie	Habitat : eau douce, saumâtre (estuaires) ou de mer Transmission : eau +++ et aliments Émission massive dans les selles du malade : 109 bactéries / mL Extrêmement contagieux Modes endémiques et endémo-épidémiques : Afrique +++ Porteurs sains très nombreux au cours des épidémies 3-5 millions de cas 100-120 000 morts/an dans le monde
		Sérovars	Définis par la structure antigénique du LPS > 170 sérovars 2 sérovars retrouvés dans les souches à potentiel épidémique : O1 et O139 Les autres proviennent de l’environnement et sont à l’origine de cas sporadiques de diarrhée banale sans potentiel épidémique dans le monde entier
		Biovar (chez Sérovar O1)	Biovar Cholerae ou classique, correspondant aux souches de la 6e pandémie Biovar Eltor retrouvé dans les souches de la 7e pandémie
		Physiopathologie	Dose infectante : > 108 bactéries, 102 si achlorhydrie Adhésion (pili, LPS) aux entérocytes du grêle Production de choléra-toxine : déséquilibre ionique + fuite liquidienne ⇒ Signes cliniques
		Clinique	Incubation : quelques heures à 5 jours Diarrhée fécaloïde, puis aqueuse sans fièvre Douleurs violentes épigastriques et abdominales Vomissements en fusée La diarrhée devient incoercible (10-20 L/j) avec des grains riziformes ⇒ Déshydratation aiguë et collapsus CV Asymptomatique (90%), diarrhée banale (10%), choléra sévère (1%)
		Diagnostic biologique	Examen microscopique des selles : bacille à Gram négatif en virgule, très mobile avec un cil polaire (monotriche) Culture : - Géloses ordinaires ou alcalines (pH 9,6) ou sur certains milieux type TCBS (Thiosulfate, Citrate, Sels biliaries, Saccharose) - Colonies de 2 à 3 mm, transparentes - Milieux d’enrichissement type bouillon alcalin hypersalé ou eau peptonée pour isoler les germes souvent en faibles quantités (repiquage 6-8h) - Oxydase (+), aéro-anaérobie, capable de respirer et fermenter les sucres
		Traitement	Réhydratation parentérale immédiate ± antibiotique (fluoroquinolone, Bactrim ou macrolides 2 à 3 jours)
		Prophylaxie	2 vaccins oraux : protection significative pendant 2 ans : bactéries tuées ou vaccin vivant atténué, ne protège pas du portage sain ni contre V. cholerae O139 Mesures d’hygiène +++ qualité des eaux de boisson
		Diarrhées dues à d’autres Vibrio	Infection de gravité variable. V. cholerae non O1, O139. V. parahaemolyticus. Contamination alimentaire (crustacés)

Diarrhées toxiques	Escherichia Coli : ECET	E. Coli entérotoxigène	Agent de la diarrhée des voyageurs = turista 1 à 2 semaines après arrivée en zone tropicale. 50% des diarrhées tropicales autochtones Enfants PVD			
		Physiopathologie	Entérotoxines thermolabiles (LT) ou thermostables (ST)			
		Clinique	Diarrhée cholériforme sévère, nausées, vomissements Pas de fièvre Durée 2 à 4 jours			
		Traitement	Réhydratation +++ dialyse, antibiotiques inutiles et interdits			
		ECEAg	Facteur d'adhésion AAF et entérotoxine EAST-1 : diarrhée aqueuse aiguë ou persistante, PVD, PD (ID)			
		ECEH	Facteur d'attachement/effacement + vérotoxines = Shiga-like toxines (Stx) (diarrhée sanglante)			
		ECEAH	Combinaison de facteurs de virulence ECEAg et ECEH : Diarrhée pouvant se compliquer d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU) : anémie, thrombopénie et IRA Pays industrialisés, cas épidémiques ou sporadiques, viande de bœuf, graines germées			
	Staphylococcus aureus	Généralités	Production d'une entérotoxine thermostable 1ère cause de TIAC par mécanisme toxinique			
		Physiopathologie	Ingestion de l'entérotoxine pré-formée dans l'aliment Aliment contaminé osseux porteur sain ou malade Professionnel de l'alimentation ⇒ Cas groupés d'infection Aliments à risque : produits lactés +++ pâtisseries, glaces, crèmes			
		Clinique	Début brutal 1 à 6h après le repas Diarrhée aqueuse, nausées, vomissements, malaise Pas de fièvre Évolution favorable en 24h			
		Traitement	Antibiotiques inutiles, enquête épidémiologique nécessaire			
	Clostridium perfringens	Généralités	Bacilles à Gram (+), anaérobie stricte, sporulée : spores thermorésistantes			
		Causes	Diarrhées dues à l'entérotoxine 4e cause de TIAC par mécanisme toxinique Restauration collective +++ Ingestion de l'entérotoxine pré-formée dans l'aliment Aliments à risque : viandes en sauces			
		Clinique	Incubation 6-24h, diarrhée qui régresse en quelques heures			
	Bacillus cereus	Epidémiologie	2e cause de TIAC Bactérie aérobie Gram (+) sporulée : toxinogénèse lors de la germination Ingestion de l'entérotoxine pré-formée dans l'aliment Aliments à risque : viande crue, salade de riz			
		Clinique	Diarrhée 6 à 12h après le repas			
	Synthèse			Symptômes	Incubation (heures)	Agents possibles
				Nausées, vomissements	1-6	S aureus, B cereus = toxines thermostables
				Diarrhée cholériforme	6-72	C perfringens, B cereus (ETEC)
				Diarrhée, dysenterie, fièvre	10-72	Salmonella, Shigella, Campylobacter (Yersinia, EIEC, Vibrio parahaemolyticus)
				Troubles neurologiques sans troubles digestifs	qq h à qq j	C botulinum
				Causes + rares		EHEC (Aeromonas)
	Clostridium difficile +++	Généralités	1ère cause des diarrhées : post-antibiotiques (4j – 6 semaines), nosocomiales (adulte)			
		Physiopathologie	Bacille à Gram (+), anaérobie, sporulé, production de toxines A et B			
		Clinique	Diarrhée banale Colite pseudomembraneuse : Diarrhée sévère, profuse, parfois avec GB ± GR, peut être sanglante Douleurs abdominales Fièvre modérée Débris de muqueuse Fausses membranes à la coloscopie Complications : mégacolon toxique, choc septique, perforation intestinale (5%) Récidives (25%)			
		Diagnostic biologique	Recherche des toxines A et/ou B +++ : test de cytotoxicité des selles, test immuno-enzymatique ou chromatographique Biologie moléculaire (tcdA ou tcdB) : ne prédit pas la présence de toxines dans les selles, possibilité de détecter le clone 027 hypervirulent Recherche d'un antigène (GDH : Glutamate DesHydrogénase) combinée à la recherche des toxines			
		Culture	Milieu sélectif ± chromogénique Incubation 24-48h anaérobiose Grosses colonies à bords irréguliers Odeur de crottin de cheval Spectrométrie de masse, galerie API ou agglutination Possibilité de chercher les toxines sur colonies			
		Traitement	Arrêt antibiotique inducteur Réhydratation Métronidazole (nitro-5-imidazolés) per os 500 mg x 3, 10 jours Vancomycine per os 125 mg x 4, 10 jours : formes sévères Fidaxomicine 200 mg x 2, 10 jours : patients à risque de récidives ou formes sévères			
		Prévention	Isolement contact des patients Port de gants Entretien de la chambre avec produits sporicides (Javel)			

Diarrhées toxiniques	Shigella	Genre Shigella	Décrites pour la première fois en 1888 pour les malades atteints de dysentérie Taxonomie : même espèce génomique qu'E. coli (entérobactérie) 4 espèces : 80% des souches de France : S. dysenteriae, S. flexneri, S. sonnei, S. boydii et 32 sérotypes Strictement humaines mais pas dans le microbiote normal humain ⇒ Pathologie	
		Epidémiologie	Transmission interhumaine : péril fécal dans les pays en voie de développement +++ Europe : mode sporadique ou petites épidémies, cas importés (S. dysenteriae) Pays en voie de développement : mode endémo-épidémique : 160 x 106 cas /an, 106 décès / an	
		Facteurs de pathogénicité	- Facteurs d'invasion de la muqueuse : - Gènes d'invasion situés sur îlot de pathogénicité (Ipa) - Porté par un plasmide de virulence : Inv. (proche ECEI) - Système de sécrétion de type III = « seringue moléculaire » - Protéines effectrices Ipa ⇒ Réarrangement du cytosquelette, polymérisation des filaments d'actine ⇒ Entrée dans la cellule hôte et propulsion de la bactérie - Production d'une Shigella entérotoxine (ShET1) : - Exotoxine A-B produite par S. dysenteriae - D'origine phagique, inhibe la synthèse protéique et se lie au récepteur Gb3 présent sur les cellules endothéliales des vaisseaux au niveau côlon, rein, cerveau ⇒ Lésion ⇒ SHU - Invasion par polymérisation de l'actine cellulaire	
		Physiopathologie	Passage par les cellules M Envahissement de l'épithélium colique Les bactéries sont phagocytées par les macrophages et les cellules dendritiques ⇒ Apoptose des cellules infectées ⇒ Libère les Shigella dans la lamina propria ⇒ Envahissement des cellules épithéliales coliques par le pôle basolatéral	
		Pouvoir pathogène	Maladie à Déclaration Obligatoire (MDO) : dysentérie bacillaire Dose infectieuse faible : 10 à 100 bactéries Clinique : - Incubation 2 à 3 jours - Dysentérie bacillaire aiguë : S. dysenteriae Diarrhée muco-purulo-sanglante, fièvre Spasmes violents (épreintes), ténésmes (fausse envie de déféquer) Complications digestives et extra-digestives possibles : bactériémies, troubles neurologiques, convulsions - Entérites infectieuses : autres Shigella, symptomatologie ≤ S. dysenteriae	
		Diagnostic	- Selles : peut être sanglante - Milieu d'isolement sélectif SOUS, Hektoen - Pas de milieu d'enrichissement - Colonies Lactose (-), H2S (-) Drigalski - Caractères des entérobactéries sauf : - Immobiles (pas d'antigène H) - Pas de gaz ⇒ Glucose (+) - β-galactosidase (ONPG), uréase, TDA, indole, acétoïne, LDC, CIT (-) - Spectrométrie de masse - Sérotypage (Antigène O) - Autres (peu utilisés en bactériologie médicale) : - Recherche par PCR des gènes codant les facteurs de virulence portés par le plasmide Inv. - Recherche de la toxine dysentérique par PCR ou ELISA + Réalisation d'un antibiogramme - Sérodiagnostic : peu de valeur	
		Traitement	Réhydratation Médicaments : antibiotiques à bonne pénétration intracellulaire	
	Prophylaxie	Hygiène et traitement des déchets humains +++ pas de vaccin		
		Diarrhées à ECEI		
		E. coli entéro-invasif : aspects cliniques proches des shigelloses (même traitement)		
Mécanisme gastroentéritique	Salmonella	Pouvoir pathogène de Salmonella enterica subsp. enterica Gastroentérite ou portage : péril fécal PVD +++		
		Sérotypes strictement humains <i>Salmonella</i> ser. Typhi <i>Salmonella</i> ser. Paratyphi A, B, C Fièvre typhoïde Fièvres paratyphoïdes Sérotypes strictement animaux Sérotypes ubiquistes <i>Salmonella</i> ser. Typhimurium <i>Salmonella</i> ser. Enteritidis Gastroentérite TIAC : toxi infection alimentaire collective Porte d'entrée : tube digestif		
		Salmonelloses non typiques	Clinique	3e cause de TIAC ⇒ Gastro-entérite fébrile Incubation 12 à 36h Douleurs abdominales, vomissements, diarrhée fébrile Évolution le plus souvent favorable en 2-3 jours Risque de bactériémie avec localisations secondaires (ID, porteurs de prothèse valvulaire ou articulaire +++)
		Epidémiologie	Sérovars très variés Ubiquitaires chez les animaux France : 10-20 000 cas/ an avec pic saisonnier estival PVD : mortalité infantile +++ (déshydratation)	

Mécanisme gastroentérique	Salmonella	Salmonelloses non typiques	Facteurs de pathogénicité	• Adhésion : fimbriae • Invasion de la muqueuse +++ gènes nécessaires sur îlot de pathogénicité - Système de sécrétion de type III - Transfert de protéines de virulence ⇒ Cellule eucaryote - Traversée des cellules et multiplication dans la lamina propia (phagosome) - Arrêt au niveau des macrophages des ganglions mésentériques de la sous- muqueuse, bactériémie transitoire éventuelle • Entérotoxine (diarrhée)		
		Fièvre typhoïde et paratyphoïde : fièvres bactériémiques	Sérotypes de salmonelles strictement humaines, transmission humaine MDO, 100-250 cas/an en France (importés +++) PVD : > 20 millions de cas/an, > 200 000 décès			
			Pathogénèse	• Mécanisme invasif : passage de la muqueuse intestinale par différents mécanismes 1- Phagocytose par les macrophages 2- Survie dans les macrophages ⇒ Dissémination • Rôle additif de l'endotoxine		
			Clinique	• Incubation : 1 à 2 semaines • Fièvre continue élevé 40°C avec : - Céphalées, insomnie, anorexie, asthénie, tufhos, douleurs abdominales avec diarrhée ou constipation - ± Hépatosplénomégalie - ± Tâches rosées lenticulaires (flanc, thorax) • ± Complications digestives (hémorragies, perforations), myocardiques ou neurologiques ⇒ Mortalité 10% sans traitement • Possibilité de portage chronique (≥ 1 an) (1-5%) : vésicule biliaire ⇒ Réinfection continue de l'intestin		
			Diagnostic microbiologique	Prélèvements : hém- (fièvres bactériémiques +++) + coproculture (tous les cas) Identification biochimique : β-gal, uréase, indole, TDA, acétoïne (-), H2S, LDC, citrate de Simmons (+) ou spectrométrie de masse (identification d'espèces) Identification du sérotype : classification Kauffman et White : antigène VI +++		
			Diagnostic sérologique	Sérodiagnostic de Widal et Félix Recherche des anticorps dirigés contre les AgO et les AgH Positif à partir de la 2e semaine : - Apparition anticorps anti-AgO ⇒ Disparition en 2-3 mois - Puis anticorps anti-AgH ⇒ Persistance pendant des années Perturbé par traitement aux antibiotiques, réactions croisée Peu contributif (utilité porteurs)		
			Prévention	Vaccins contre la fièvre typhoïde : Typhim Vi® (> 2 ans) Vaccin combiné (fièvre typhoïde et hépatite A) : Tyavax® (> 16 ans) Lutte contre le périf fécal		
			Sensibilité aux antibiotiques	Souches sauvages : pas de production naturelle de β-lactamases mais acquisition de résistance possible Molécules utilisées : - Fièvre typhoïde - Fluoroquinolones (activité IC) - C3G : Ceftriaxone - Chloramphénicol (⇒ ganglions mésentériques) mais toxicité des lignées sanguines, - lyse bactérienne (⇒ endotoxine), résistances acquises - Salmonelloses digestives - Adulte/grand enfant : simple diarrhée (sans fièvre) : pas d'antibiotique (perturbe microbiote, sélectionne souches résistantes, prolonge le portage, réhydratation, traitement symptomatique) - Enfant : Azithromycine, C3G si diarrhée fébrile et âge < 1 an - Terrain particulier : ID, prothèse CV/OA : fluoroquinolone, C3G (selon âge)		
	Campylobacter	Epidémiologie	Premier agent responsable de diarrhées dans les pays industrialisés Zoonose : réservoir animal, contamination alimentaire Sources environnementales : eau +++ Transmission à l'homme indirecte +++ 2 pics de fréquence : - Nourrissons et enfants < 10 ans - 20-40 ans - Été, début automne Bactérie thermotolérante Dose infectante faible Incidence en France : 30-40/100 000 habitants ⇒ Impact sur les consultations, arrêt de travail, mortalité PVD : incidence jusqu'à 40% (nourrissons) Patients immunodéprimés : risque plus élevé de faire une infection grave			
			Clinique	Incubation	1 à 3 jours	
		Formes cliniques		Asymptomatique Formes digestives graves : entérocolite (syndrome dysentérique)		
		Complications extra-digestives, post-infectieuses		Guillain-Barré +++ Localisations métastatiques : arthrites réactionnelles ou septiques, infections du liquide d'ascite)		
		Physiopathologie	Invasion de la muqueuse intestinale : colonisation au niveau de la muqueuse intestin grêle puis migration au niveau du côlon Flagelle : aide à la colonisation en agissant comme un système de sécrétion de type III ⇒ Désorganisation des jonctions serrées ⇒ Invasion des plaques de Peyer, ganglions mésentériques, macrophages ⇒ Diarrhée inflammatoire			

Mécanisme gastroentéritique	Campylobacter	Diagnostic	• Coproculture : - Recherche systématique - Milieu sélectif : Campylosel, Karmali (gélose riche + AB) - Ensemencement : microaérophilie (5% O2), 48h, 42°C et/ou 37°C • Identification	
			Coproculture	Non systématique (diarrhées souvent spontanément résolutives) Contexte : consommation d'aliments à risque , TIAC, voyage , prise d'antibiotiques Aspect de la selle : moulées, liquides, glaireuses, sanglantes Examen microscopique : leucocytes, hématies, équilibre du microbiote (Gram : flore normale d'apparence équilibre) Ensemencement sur milieux spécifiques sélectifs : - Recherche systématique de : Salmonelle – Shigelle, Campylobacter, ± Yersinia, Clostridium difficile - Recherche spécifique : E. coli entéropathogènes Antibiogramme Recherche de virus (adénovirus, rotavirus), examen parasitologique...
		Sensibilité aux antibiotiques	Résistance constante et basse aux macrolides : 3-4% Résistance plus élevée aux tétracyclines : 9-10% (plasmide tetO) Résistance fréquente aux β-lactamines : céphalosporines, ampicilline 50% Résistance aux FQ en ↑ +++ (> 40%)	
		Traitement	Macrolides (azithromycine), fluoroquinolones	

GASTRO-ENTERITES VIRALES	
Epidémiologie	Environ 1,7 milliards de cas de diarrhée de l'enfant chaque année dans le monde ⇒ Décès de 525 000 enfants âgés < 5 ans (2e cause de mortalité) 30-40% des cas liés à des virus : Norovirus, Rotavirus A, Astrovirus, Adénovirus, Sapovirus, Kobuvirus... Transmission féco-orale directe interhumaine (manuportée +++ surfaces contaminées, aéroportées : vomissures) ou indirecte (environnement, alimentation +++ et eaux souillées)
Rotavirus (Reoviridae)	- Responsables de 12 à 71% des diarrhées nécessitant une hospitalisation chez les enfants < 2 ans - Structure : - Génome : ARN bicaténaire segmenté (11 segments) - Triple capside icosaédrique 70 nm de diamètre - Nu - Classés en 7 groupes antigéniques (VP6) : A à G - Infections humaines et animales : gastro-entérites chez l'homme : A +++, B et C - Difficilement cultivables  VP6 : groupes (A à G dont A, B et C humains) et sous-groupes (I et II) VP4 (VP5+VP8) : hémagglutinine, sérotype P (27) VP7 : sérotype G (15 dont 10 humains, G1 surtout à G4 les plus courants) NSP4 : première entérotoxine virale
Norovirus (Caliciviridae)	26% des TIAC - Structure des virions : - Génome : ARN monocaténaire de polarité positive - Capside icosaédrique (calix = coupe ou cupule) - Nus 27-40 nm de diamètre - Non cultivables - Susceptibilité des humains à l'infection liée aux loci ABO, FUT2 et FUT3 (glycotransférases) : soit sensibilité aux Norovirus avec expression pathologique variable, soit résistance à l'infection - Antigénicité : 7 génogroupes
Astrovirus	Astroviridae, genre Mamastrovirus - Génome : ARN monocaténaire de polarité positive - ME : motifs donnant un aspect étoilé à 5-6 branches - Nu 28 nm de diamètre - Touchent toutes les tranches d'âge, enfants (< 5 ans), personnes âgées, ID +++
Sapovirus	Caliciviridae - Deux génogroupes concernés chez l'homme : génogroupes I et II - Structure des virions : idem Norovirus - Incidence 2-10%
Adénovirus	Adenoviridae types 40 et 41 - Génome : ADN bicaténaire - Capside icosaédrique - Nus 70-90 nm de diamètre - Difficilement cultivables
Virus Atchi	Picornaviridae, genre Kobuvirus - Structure : - Génome : ARN monocaténaire de polarité positive - Capside icosaédrique - Nu - Prévalence mondiale 3% - Séroprévalence élevée : 76% de la population générale - Transmission interhumaines directe ou par l'alimentation
Physiopathologie	- Incubation courte le plus souvent : - Rotavirus, Norovirus et Sapovirus : 1-2 j - Astrovirus : 2-3 j - Adénovirus : 6-10 j - Nausées, vomissements parfois symptômes majeurs de la maladie - Fièvre variable : > 38°C pour Rotavirus, < 38°C pour les autres virus - Diarrhée : selles aqueuses ± liquides, non sanglantes, ne contenant pas de polynucléaires % normal en eau d'une selle = 80% - Diarrhée liquide : 85-90% - Constipation : < 75-70% - Crampes abdominales, myalgies, céphalées (Norovirus) - Déshydratation : - Perte de poids de 15% chez un jeune enfant - Mort en 2 à 3h - Instauration d'une réhydratation +++ - Durée variable : - Rotavirus : 1-4 j - Norovirus et Sapovirus : 1-2 j - Astrovirus : 2-3 j - Adénovirus : 5-14 j - Gastro-entérites aiguës virales habituellement bénignes, guérissant d'elles-mêmes - Mortelles dans les PVD (malnutrition), jeunes enfants +++

Physiopathologie	Exemple des Rotavirus ⇒ Conséquences : hyperplasie des cellules à mucus des cryptes avec hypersécrétion de mucus, troubles de l'équilibre hydro-électrolytique ⇒ Évolution : régénération de l'épithélium rapide, restauration de la muqueuse en quelques semaines (3-8) ⇒ Effets de l'entérotoxine NSP4 (Rotavirus) : - Augmentation du Ca²⁺ IC par intermédiaire du SNE - Augmentation de sécrétion de Cl⁻ par les cellules des villosités - Désorganisation de l'architecture de la cellule et sa lyse - Diminution de l'absorption du glucose	<pre>graph TD A["cellules épithéliales en bordure de l'intestin grêle [bord en brosse riche en enzymes : disaccharidases (maltase, lactase)]"] -- multiplication --> B["modification : forme cubique et raccourcissement de la bordure en brosse"] A -- multiplication --> C["diminution des disaccharidases (maltase, lactase)"] B --> D["perturbation de l'absorption intestinale des sucres qui restent dans la lumière intestinale"] C --> D D --> E["augmentation de la pression osmotique et afflux d'eau et d'électrolytes"] B --> F["réaction inflammatoire"] F --> G["péristaltisme"] F --> H["accélération du transit vers le côlon"] G --> I["diminution de l'absorption de l'eau"] H --> I E --> J["volume hydrique dans l'intestin"] I --> J J --> K["diarrhée"]</pre>
Diagnostic	• Recherche d'antigènes viraux dans les fécès : - Immunochromatographie : facile à utiliser en routine, sensible : Rotavirus, Norovirus, Adénovirus - Tests immuno-enzymatiques ELISA : Rotavirus, Norovirus, Astrovirus, Sapovirus, Adénovirus, Aichivirus • Recherche du génome viral : PCR (ADN) ou RT-PCR (ARN) pour tous les virus	
Traitement	• Pas de traitement spécifique • Traitement symptomatique : - Arrêt de l'alimentation lactée chez les nouveau-nés et nourrissons - Antipyrétiques - Antiémétiques - Progressivement, réintroduction du lait dans l'alimentation • Réhydratation par voie orale ou par perfusion selon l'importance de la déshydratation : - Solutés commercialisés - Sels de réhydratation orale à osmolarité réduite préconisés par l'OMS : glucose + électrolytes • Supplément en Zinc : 10-20 mg/j pendant l'épisode aigu selon l'âge (6 mois à 5 ans)	
Prophylaxie	• Mesures d'hygiène : approvisionnement en eau potable, évacuation des excréta, lavage des mains au savon, hygiène domestique • Allaitement du sein à encourager • Supplémentation en vitamine A	
Vaccin anti-Rotavirus	Non recommandés dans le calendrier vaccinal • Rotateq® : pentavalent, réassortants de souches bovines/humaines, protection 98% contre diarrhées aiguës • Rotarix® : monovalent, souche humaine atténuée, protection 85% contre diarrhées aiguës	