

L'atteinte digestive

O. Bauraind, P. Lebecque

- ✓ Près de 85 % des patients présentent dès la naissance une insuffisance du pancréas exocrine. Elle se traduit par une malabsorption et nécessite l'administration d'enzymes pancréatiques à chaque repas et collation.
- ✓ Il existe alors un risque particulier d'autres complications digestives et notamment de tableaux d'obstruction intestinale et d'atteinte hépatique.
- ✓ La fréquence du reflux gastro-oesophagien est élevée dans la mucoviscidose.
- ✓ L'atteinte hépatique est fréquente mais très variable. Elle est mal comprise et peu prévisible. Une cirrhose aux complications menaçantes est observée chez quelques pour-cent des patients.
- ✓ Les causes de douleurs abdominales sont particulièrement variées, parfois spécifiques.

La plupart des patients atteints de mucoviscidose présentent des symptômes digestifs. Ceux-ci peuvent trouver leur origine au niveau du pancréas, du tube digestif, du foie et/ou des voies biliaires ou résulter d'autres pathologies parfois préférentiellement associées (tableau 4.1).

Les symptômes les plus communs sont la conséquence directe d'une insuffisance pancréatique exocrine, présente chez 85-90 % des patients (patients PI). Ils peuvent être spectaculaires et sont d'ailleurs l'occasion du diagnostic dans près de la moitié des cas. Le traitement actuel se révèle presque toujours fort efficace sur ce plan (cf infra).

A l'exception des poussées de pancréatite aiguë (qui supposent la préservation partielle d'une fonction du pancréas exocrine) et du reflux gastro-oesophagien, les complications et associations reprises dans le tableau 4.1 concernent surtout, et souvent presque exclusivement, les patients PI.

L'atteinte hépatique (cf infra) mérite une attention particulière, notamment parce que dans de rares cas (1.5 %), les complications de sa forme la plus sévère (cirrhose multilobulaire) peuvent être directement à l'origine du décès.

LE PANCREAS

- Normalement, le pancréas assure deux grands types de fonction dans l'organisme :
 - une sécrétion endocrine, incluant celle de l'insuline. Les cellules impliquées n'expriment pas la protéine CFTR et en dépit d'une fibrose précoce et marquée de l'organe, cette sécrétion reste longtemps fonctionnelle chez la plupart des patients (cf ch. 5)
 - une sécrétion exocrine, affectée par la fonction de la protéine CFTR. Elle inclut celle d'enzymes indispensables à la scission des graisses (lipase), de l'amidon ou des sucres à chaîne longue (amylase), des protéines (protéases), préalable nécessaire à leur absorption. Une malabsorption des aliments n'est observée que lorsque cette activité enzymatique est effondrée, inférieure à 1-2 % de la normale. A la naissance, ce n'est pas le cas chez environ 15 % des patients (patients PS : suffisants pancréatiques) mais certains de ceux-ci évolueront quand même plus tard vers une insuffisance pancréatique exocrine. A noter que le pancréas n'est pas la seule source d'enzymes du tube digestif (cf ea amylase salivaire, lipase gastrique ...).

Tableau 4.1 Principales manifestations et complications digestives de la mucoviscidose

Manifestations pancréatiques		
Insuffisance pancréatique exocrine		85-90 %
Pancréatite		
Manifestations gastro-intestinales		
Complications obstructives		
Iléus méconial		15 %
Syndrome du bouchon méconial		
Equivalent d'iléus méconial		++
Invagination		
Constipation		
Volvulus		
(Adhérences après chirurgie abdominale)		
Autres		
Reflux gastro-oesophagien		+++
Ulcère peptique		
Abcès appendiculaire		
Colopathie fibrosante		
Prolapsus rectal		
Manifestations hépatiques et biliaires		
Ictère néonatal prolongé		
Stéatose *		
Cirrhose biliaire focale *		
Cirrhose biliaire		5-10 %
Lithiase vésiculaire		
Divers et associations préférentielles		
Maladie coeliaque		x 5 ?
Allergie aux protéines du lait de vache		?
Maladie de Crohn		x 17 ?
Giardiase		x 4 ?
Cancers digestifs		x 6 ?

* Lésions histologiques, sans traduction clinique

- L'atteinte du pancréas exocrine est précoce et très fréquente. Les lésions sont présentes à la naissance. Déshydratées, appauvries en bicarbonates puis aussi en enzymes, les sécrétions pancréatiques sont trop épaisses. Elles provoquent une obstruction canalaire en amont de laquelle prend place une dilatation pseudo-kystique et se constitue une fibrose cicatricielle. L'aspect de ces lésions explique le nom initialement donné à la maladie (fibrose kystique du pancréas) et toujours en usage dans les pays anglo-saxons (Cystic fibrosis). L'échographie abdominale traduit souvent dès la naissance la présence de ces anomalies : le pancréas apparaît habituellement de petite taille et hyperéchogène (il est fibrosé).

- La présence ou non d'une insuffisance pancréatique exocrine est largement conditionnée par des facteurs génétiques. Elle est ainsi observée chez 99 % des patients homozygotes pour la mutation $\Delta F508$, 72 % des patients hétérozygotes pour cette mutation, 36 % seulement de ceux qui ne la présentent pas. Plus fondamentalement, elle apparaît épargner la plupart des patients porteurs

d'au moins une mutation de classe 4 ou 5 (ch. 9 et 10), même si certaines de ces mutations sont associées tantôt à un statut PS, tantôt à un statut PI.

a. Insuffisance pancréatique exocrine

- Sur le plan clinique, deux grands types de manifestations peuvent être à l'avant-plan :

1. Des anomalies des selles.

Typiquement, les selles sont diarrhéiques, grasses (luisantes voire huileuses), particulièrement malodorantes. Parfois spectaculaires, ces anomalies peuvent ne pas être reconnues par des parents qui manquent de points de comparaison (premier enfant).

2. Des signes de malnutrition.

La médiocre assimilation des aliments retentit sur la croissance surtout pondérale de l'enfant, même si celui-ci essaie souvent de la compenser par un appétit vorace. Pâleur et (plus rarement) oedème peuvent accompagner la malnutrition. Les vitamines liposolubles (A,D,E,K) sont peu absorbées. Leur déficit peut se traduire par des symptômes spécifiques (cf ch. 14), rarement notés cependant au moment du diagnostic.

Un inconfort abdominal est fréquent (ballonnement, douleurs ...) auquel peuvent également contribuer des facteurs propres au tube digestif (cf infra). Les manifestations décrites plus bas dans le cadre de ces anomalies du tube digestif ne s'observent quasiment que chez les patients PI, ce qui souligne l'importance de l'insuffisance pancréatique exocrine dans leur pathogénie. Il en est notamment ainsi du prolapsus rectal, qui n'est guère observé lorsqu'une administration adéquate d'enzymes pancréatiques est en cours (voir p.27).

- L'existence d'une malabsorption des graisses peut être documentée par la mise en évidence de leur présence en excès au niveau des selles : stéatocrite ou idéalement dosage des graisses sur une collecte de selles de 72 H. Ce dernier examen est encombrant mais plus précis. Son interprétation optimale suppose une évaluation de l'apport alimentaire en graisses pendant la récolte des selles. Normalement, moins de 7 % des graisses ingérées ne sont pas absorbées. En l'absence de traitement, cette proportion est souvent de l'ordre de 40 % chez les patients PI. Elle peut atteindre 80 %.

Qu'une insuffisance pancréatique soit à l'origine de cette malabsorption peut être démontré par un test spécifique au cours duquel est étudiée la réponse du pancréas exocrine à une stimulation hormonale

(test à la sécrétine). Coûteux, invasif et complexe, ce test est rarement nécessaire en pratique.

Le dosage de l'élastase fécale sur un simple échantillon de selles fournit actuellement une alternative plus fruste mais contributive : l'élastase est d'origine pancréatique et son taux est effondré chez les patients PI. Ce dosage n'est pas influencé par une éventuelle prise d'enzymes concomitante. D'autres tests sont parfois utilisés.

Les anomalies de certains dosages sanguins peuvent traduire les conséquences de la malnutrition (anémie associée, hypoprotéïnémie ...) et confirmer la malabsorption des vitamines liposolubles.

- Le traitement symptomatique de l'insuffisance pancréatique exocrine est basé sur l'administration d'enzymes pancréatiques lors de chaque repas (ou collation), la prescription quotidienne de suppléments de vitamines liposolubles, la recommandation d'une alimentation hypercalorique. Il est presque toujours fort efficace. Ces 3 aspects sont détaillés plus loin (ch. 15).

b. Pancréatite

Chez les patients qui conservent une activité pancréatique résiduelle, des poussées de pancréatite peuvent être observées. Elles se traduisent typiquement par des douleurs épigastriques irradiant dans le dos, accompagnées de nausées ou de vomissements. Une élévation des taux d'enzymes pancréatiques au niveau du sang et des urines est recherchée. Le traitement est symptomatique.

Récemment, une incidence accrue de mutations du gène CFTR a été mise en évidence parmi un groupe de patients suivis pour une pancréatite chronique. Cette observation est plus nette encore dans une étude de patients présentant un tableau de pancréatite idiopathique. Parmi ces derniers, trois patients étaient même porteurs d'une mutation de ce gène sur chaque chromosome 7. Ils ne présentaient pas d'autre problème de santé et en particulier d'atteinte pulmonaire. Leur test à la sueur était normal, comme la valeur de base du potentiel nasal (mais pas la réponse au test dynamique, cf ch.2). Il semble s'agir là d'une forme monosymptomatique de la maladie, analogue à ce qui est observé parfois sur le plan uro-génital (infertilité isolée, ch. 6)

LE TUBE DIGESTIF

Comme évoqué plus haut, l'insuffisance pancréatique exocrine est étroitement associée à la survenue de la plupart des manifestations reprises ici (reflux gastro-oesophagien mis à part), au point qu'elles pourraient presque en être considérées comme des

complications. Néanmoins, des facteurs intestinaux propres jouent un rôle.

La protéine CFTR est exprimée au pôle apical de toutes les cellules du tractus digestif, des glandes salivaires au colon. Les sécrétions intestinales et le mucus sont plus épais, visqueux. La perméabilité intestinale est modifiée, notamment en ce qui concerne les acides gras essentiels, et ce y compris chez les patients PS.

Globalement, le transit oro-caecal est ralenti.

Le méconium des nouveau-nés est anormal. Pauvre en eau et en sel, il contient trop de mucus sécrété par les cellules intestinales et de protéines non digérées (dont l'albumine). Il est trop épais. Les conséquences de ces anomalies peuvent aller du simple retard d'émission à des tableaux parfois sévères d'occlusion intestinale.

Il est commode de distinguer les manifestations de type obstructif et les autres (cf tableau 4.1).

1. Manifestations de type obstructif

a. Iléus méconial

Il s'agit d'un tableau d'obstruction digestive néonatale, avec ballonnement abdominal, vomissements bilieux, absence d'évacuation du méconium. C'est au niveau de l'iléon terminal qu'un méconium trop épais fait obstacle. Presque spécifique de la mucoviscidose chez un nouveau-né à terme, l'iléus méconial est l'occasion du diagnostic de la maladie dans environ 15 % des cas. A de rares exceptions près (renvoyant au rôle des facteurs intestinaux propres), il ne s'observe que chez les patients PI.

Le diagnostic est parfois évoqué durant la grossesse, sur base échographique. En l'absence de complications (volvulus, atrésie, perforation, péritonite méconiale), une chirurgie peut être évitée près d'une fois sur deux par des lavements de gastrografine visant à permettre l'élimination du méconium. Ces lavements ne sont pas dénués de risques (perforation intestinale dans près de 15 % des cas, possibilité de troubles hydro-électrolytiques).

En milieu spécialisé, la chirurgie néonatale est efficace et bien tolérée. Elle comprend souvent deux temps et est suivie d'une phase parfois délicate et prolongée de renutrition, par voie parentérale notamment, si nécessaire.

b. Syndrome du bouchon méconial

Un tableau clinique assez proche, mais moins sévère est parfois rapporté sous ce terme. Il est nettement moins spécifique et s'observe surtout chez des enfants prématurés et/ou dysmatures.

L'obstacle est situé plus bas et le calibre du colon est ici normal : le méconium a progressé davantage. A base de lavement(s), le traitement médical est efficace.

c. Equivalent d'iléus méconial (ou syndrome d'occlusion intestinale distale : SOID, DIOS)

Il s'agit d'un tableau assez fréquent, surtout chez les adolescents et les adultes. Il est volontiers récurrent. Il peut évoluer jusqu'à une obstruction intestinale complète et se compliquer d'un volvulus ou d'une invagination.

Les symptômes sont liés à l'impaction de matières au niveau de l'iléon distal, du caecum, du colon proximal. Cliniquement sont notés des douleurs abdominales crampiformes, un ballonnement abdominal, une inappétence voire des nausées ou des vomissements. Il est fréquent qu'une masse soit palpable au niveau de la fosse iliaque droite (anse intestinale encombrée).

Le SOID doit toujours être envisagé dans le diagnostic différentiel des douleurs abdominales d'un patient atteint de mucoviscidose (cf infra). L'anamnèse et la clinique suggèrent habituellement le diagnostic. Un cliché sans préparation de l'abdomen, en position debout, révèle dans la région impliquée un aspect granité, évocateur, du tube digestif encombré. Des niveaux hydro-aériques peuvent être présents. L'échographie abdominale est souvent contributive.

Une déshydratation relative, un récent changement d'habitudes alimentaires (voyages ...) et surtout une prise inadéquate d'enzymes peuvent favoriser cette complication.

Une chirurgie doit presque toujours pouvoir être évitée. Dans les formes mineures, l'acétylcystéine est parfois utilisée, par voie orale si possible (LYSOMUCIL ®, LYSOX ® : 1-2 g 3x/jour, sous la forme d'une solution à 10 ou 20 %). Hyperosmolaire, la gastrografine est plus efficace. Elle est, elle aussi, administrée par voie orale si possible (100 ml + 400 ml d'eau ou de jus de fruit, à répéter si nécessaire chez l'adulte et le grand enfant - moitié de cette dose avant 4 ans), en lavements (2 à 3 x/jour) si l'obstruction intestinale ne le permet plus. Surtout si elle est répétée, son administration doit être surveillée parce qu'elle expose à des troubles hydroélectrolytiques (et notamment à une hypomagnésémie).

En l'absence d'obstruction complète, une autre modalité de traitement consiste en l'administration par voie orale ou par l'intermédiaire d'une sonde naso-gastrique de larges quantités d'une solution de lavage intestinal, (DELPEG ®, COLOPEG ®, 20-30 ml/kg/heure avec un maximum de 1 L/heure,

pendant 4-6 heures si nécessaire - volume usuel chez l'adulte : 5-6 L, chez l'enfant : 2-3 L).

La prévention des récives implique d'abord le contrôle de l'optimisation de l'administration des enzymes. Dans certains cas, un recours plus régulier à l'acétylcystéine, voire au lactulose, à l'huile de paraffine ou au cisapride peut être contributif.

d. Invagination

Assez rare (1% ?), elle s'observe surtout chez des patients présentant une stagnation des matières fécales au niveau iléocaecal. Souvent iléocolique, elle peut être récidivante. Elle se distingue du tableau classique observé en dehors de la mucoviscidose par un âge moyen de survenue plus tardif (9 ans *vs* < 2 ans) et l'absence habituelle de sang rouge au niveau des selles. Le diagnostic peut être malaisé. Il est évoqué devant des douleurs abdominales crampiformes associées à la palpation d'une masse dans la fosse iliaque droite et/ou un tableau d'obstruction intestinale. D'autres causes peuvent entraîner les mêmes symptômes (SOID, pathologie appendiculaire - cf infra - volvulus intestinal ...). L'échographie est souvent contributive. Un lavement prudent à la gastrografine peut se révéler à la fois diagnostique et thérapeutique. Si ce n'est pas le cas, la chirurgie reste nécessaire.

e. Constipation

Elle peut être liée à une complication de la mucoviscidose (SOID surtout) ou à un problème indépendant, auquel cas des mesures diététiques (régime riche en fibres) et un recours temporaire à l'huile de paraffine ou au lactulose sont parfois indiqués.

Elle est rarement due à l'administration d'une dose trop élevée d'enzymes pancréatiques pour peu que cette dose n'ait été atteinte que progressivement, par petits paliers successifs bien tolérés.

II. Autres manifestations digestives

a. Reflux gastro-oesophagien (RGO)

Le RGO est fréquent dans la mucoviscidose, en particulier chez le jeune enfant et lorsque la maladie pulmonaire est sévère. Il peut, en retour, aggraver l'atteinte respiratoire en contribuant à une hyperréactivité bronchique (traduite par de la toux, parfois par une respiration sifflante) et sans doute aussi par le biais de micro-aspirations du contenu de l'estomac dans les poumons.

La toux peut favoriser le reflux parce qu'elle s'accompagne d'une élévation de la pression

abdominale. Lors de la kinésithérapie, certaines positions (tête en bas) l'aggravent également et sont dès lors souvent évitées, chez le nourrisson notamment.

Les symptômes sont variables, souvent absents, ce qui n'exclut pas l'existence d'un RGO même sévère. Ils peuvent consister en des régurgitations, des vomissements, des douleurs abdominales (épigastriques) ou rétrosternales (de type « brûlure » : pyrosis), un manque d'appétit ... Devant toute évolution défavorable inexplicée d'un patient sur le plan respiratoire ou nutritionnel, il est important d'exclure la contribution d'un RGO.

La pH-métrie reste l'investigation de référence. D'autres examens sont parfois pratiqués (examen radiologique de l'oesophage, examen échographique de la jonction oeso-gastrique, scintigraphie oesophagienne ...). Une endoscopie digestive peut préciser l'importance d'éventuelles lésions d'oesophagite.

Le traitement est presque toujours médical.

Il associe habituellement un prokinétique (PREPULSID[®] : espace QT à contrôler par un ECG, MOTILIUM[®]) et un antiacide de contact (MAALOX[®], GAVISCON[®], REGLA-PH[®]) ou inhibiteur de la sécrétion acide de l'estomac (ZANTAC[®], LOSEC[®], DAKAR[®] ...).

b. Ulcère gastrique ou duodénal

Une hypersécrétion acide de l'estomac et l'effondrement de la sécrétion de bicarbonate par le pancréas pourraient prédisposer à une incidence accrue d'ulcères peptiques. Ce ne semble pourtant pas être le cas : seuls sont rapportées quelques observations anecdotiques.

L'endoscopie digestive est ici l'examen diagnostique de choix, d'autant plus que l'interprétation d'éventuelles lésions radiologiques est compliquée par la présence (asymptomatique) chez de nombreux patients d'anomalies morphologiques de la muqueuse duodénale.

c. Mucocèle, appendicite, abcès appendiculaire

Dans la mucoviscidose, un aspect histologique typique de l'appendice a été décrit : il a dans certains cas pu permettre le diagnostic de la maladie. Une accumulation de mucus peut distendre l'appendice et en faire parfois le point de départ d'une invagination.

Globalement, le diagnostic d'appendicite aiguë semble plus rare chez les patients atteints de mucoviscidose que dans la population générale

(1-2 % *vs* 7 %), peut-être en raison de l'antibiothérapie prolongée dont beaucoup bénéficient. Mais ce diagnostic peut être ici particulièrement problématique : l'antibiothérapie peut partiellement masquer les symptômes (perforation et abcès appendiculaire « à bas bruit » sont plus fréquents) et de multiples autres affections doivent être évoquées (cf infra - SOID, invagination, volvulus, maladie de Crohn associée ...).

d. Colopathie fibrosante

Quelques dizaines de cas d'obstruction colique avec fibrose de la sous-muqueuse notamment ont été rapportés au cours de la dernière décennie, chez le jeune enfant surtout. La pathogénie n'en est pas élucidée mais il existe un lien entre cette affection et l'administration de doses trop élevées d'enzymes pancréatiques. L'aspect préventif de cette complication est donc essentiel : il est recommandé que la dose quotidienne d'enzymes n'excède pas 10.000 unités de lipase par kilo chez l'enfant (et 250.000 unités de lipase chez l'adulte).

Les symptômes sont variables et aspécifiques, parfois insidieux, parfois plus brutaux (douleur abdominale, signes d'obstruction intestinale, diarrhée aqueuse ou sanglante, perte de poids ...). Une ascite chyleuse est parfois présente. L'échographie peut suggérer le diagnostic. L'étude radiologique détaillée (lavement avec double contraste) reste l'examen de choix. Dans les formes débutantes ou modérées, l'attitude est conservatrice (réduction d'une dose d'enzymes exagérée, suivi rapproché, clinique et échographique). Dans les formes sévères, la résection chirurgicale de la zone atteinte ne peut être évitée.

e. Prolapsus rectal

Le prolapsus rectal est une complication classique mais non spécifique de la maladie. Il ne s'observe que chez les patients PI, affecte surtout les jeunes enfants, survient principalement avant le diagnostic - il s'agit d'une indication du test à la sueur - ou lorsque la prise d'enzymes pancréatiques est inadéquate. Des selles volumineuses, la malnutrition et les efforts de toux sont considérés comme des facteurs favorisants. En aigu, le prolapsus peut presque toujours être réduit manuellement.

La prescription d'une prise d'enzymes optimale suffit habituellement à faire disparaître cette complication. Une alimentation riche en fibres est parfois proposée. Dans de rares cas, il peut être contributif d'administrer de l'acétylcystéine par voie orale.

LE FOIE ET LES VOIES BILIAIRES

1. Le foie

Une atteinte hépatique est fréquente dans la mucoviscidose. Elle est souvent asymptomatique et mal reflétée par les examens classiques, dosages d'enzymes dans le sang notamment. En pratique, le suivi régulier, non-invasif, de l'aspect échographique de l'abdomen est contributif. Une administration précoce d'acide ursodéoxycholique est à proposer.

La physiopathologie de cette atteinte n'est qu'imparfaitement élucidée. De manière imprévisible, quelques pour-cent des patients (5-10 %) évolueront vers une cirrhose multinodulaire souvent longtemps bien tolérée mais dont les complications peuvent être menaçantes. Dans les formes les plus sévères, une transplantation hépatique peut devoir être proposée (ch. 17).

- La protéine CFTR est exprimée au pôle apical des cellules épithéliales qui tapissent les canalicules biliaires intra-hépatiques et les voies biliaires extra-hépatiques. La sécrétion d'une bile anormale, trop visqueuse, capable d'obstruer localement ces canalicules et d'induire une réaction inflammatoire est incriminée mais d'autres facteurs, mal appréhendés à ce jour, contribuent à l'éventuelle progression d'une atteinte qui est très variable d'un patient à l'autre. Dans certains cas, un obstacle mécanique (compression de la voie biliaire principale au niveau d'un pancréas fibreux) a été suspecté mais les données disponibles sur ce sujet sont très discordantes.

Le rôle de facteurs génétiques est probable. L'atteinte hépatique est rare chez les patients dont la fonction pancréatique exocrine est préservée mais il n'est pas rapporté d'association préférentielle avec certaines mutations du gène CFTR. La présence de certains allèles d'un autre gène (MBL, α 1-AT) prédisposerait au développement d'une cirrhose.

- Quatre types de tableau clinique et/ou histologique sont habituellement reconnus :

- Rarement (< 1 %), un tableau d'ictère néonatal prolongé est observé, qui peut être l'occasion du diagnostic. Il est lié à la stagnation d'une bile trop visqueuse et est plus fréquent en cas d'iléus méconial.
- Suspectée par l'échographie, une infiltration graisseuse du foie (stéatose) n'est pas rare. Il est aujourd'hui inhabituel qu'elle soit massive. Ces situations s'observaient surtout avant le diagnostic et pouvaient évoluer favorablement après introduction des enzymes pancréatiques et correction de la malnutrition. Un degré moindre de stéatose est plus souvent observé, parfois

associé à une hépatomégalie et à une élévation des taux sériques d'enzymes hépatiques. Cette stéatose pourrait prédisposer au développement de lésions plus sévères.

- De nombreux patients (25 % ?) sont porteurs de lésions histologiques de cirrhose biliaire focale, typiques de la maladie. Ceci n'entraîne habituellement aucune plainte. Le foie est parfois augmenté de volume. Les enzymes hépatiques peuvent être perturbés, mais d'une manière inconstante et peu fiable.

- Une minorité de patients (5-10 % ?) évolueront vers une cirrhose biliaire multinodulaire, au cours de la deuxième décennie de vie surtout. Cette évolution n'est pas prévisible. Elle est lente et la plupart des patients survivent plus de 10 ans après que le diagnostic de cirrhose ait été posé. Mais ses complications potentielles sont sérieuses, parfois menaçantes : hémorragies digestives, ascite, insuffisance hépatique.

Une hépatosplénomégalie est souvent présente. Les contrôles sanguins peuvent refléter un hypersplénisme (leucopénie, thrombopénie) et permettent notamment le suivi de la fonction de synthèse du foie et des enzymes hépatiques (γ GT en particulier). Toutefois, la normalité de ces derniers n'exclut pas la présence d'une cirrhose. L'échographie dépiste l'apparition de signes d'hypertension portale et en apprécie la progression. D'autres examens peuvent être nécessaires, visant par exemple à exclure une autre cause de cirrhose (hépatite infectieuse ...).

- Les possibilités thérapeutiques actuelles sont limitées. Une administration précoce d'acide ursodéoxycholique (URSOFALK®, URSOCHOL®), à la dose d'environ 20 mg/kg/jour, est recommandée en cas d'atteinte hépatique.

Ce sel biliaire protège les cellules des effets toxiques d'autres acides biliaires et facilite l'écoulement de la bile. Son administration prolongée permet une amélioration des taux sériques d'enzymes hépatiques et même leur normalisation dans près de la moitié des cas. Deux travaux récents semblent démontrer un bénéfice histologique tandis qu'une étude allemande suggère que le recours précoce à ce traitement diminue à moyen terme le risque d'évolution vers une cirrhose multinodulaire. Ces données demandent confirmation.

La médication est par ailleurs bien tolérée (rares cas de diarrhées). Ses indications sont larges.

La prise en charge des complications hémorragiques de l'hypertension portale est évoquée plus loin (ch. 17), de même que les indications - actuellement assez conservatrices - d'une éventuelle transplantation hépatique.

2. Les voies biliaires

A l'âge adulte surtout, la présence d'anomalies de la vésicule biliaire est fréquente chez les patients PI. L'existence d'une microvésicule (longueur < 1.5 cm, largeur < 0.5 cm) est par exemple décrite chez 20 à 30 % de ces patients.

Une lithiase biliaire (à base notamment de bilirubinate de calcium) est présente chez près d'un adulte sur quatre. Elle est le plus souvent asymptomatique. Dans certains cas, elle nécessite quand même une chirurgie, alors pratiquée de préférence sous anesthésie épidurale.

En dehors de la période néonatale et indépendamment de causes communes à la population générale, la présence d'un ictère peut être liée à une insuffisance hépatique (dont il est ici une manifestation tardive), mais aussi à un calcul des voies biliaires, une cholangite sclérosante, une sténose de la voie biliaire principale (dont la fréquence reste très diversement appréciée).

DIVERS

Les plaintes digestives présentées par certains patients peuvent aussi être en rapport avec la coexistence fortuite d'une affection indépendante de la mucoviscidose. La possibilité d'une telle association doit être évoquée dans des situations difficiles.

Particulièrement fréquente dans la population générale, une intolérance au lactose peut par exemple être responsable d'une diarrhée persistante et/ou d'un inconfort digestif.

Un tableau de « colon irritable » est une autre cause assez courante de douleurs abdominales avec (en alternance parfois) diarrhées ou constipation. Fonctionnel, parfois familial, il n'interfère pas avec la croissance.

Une association préférentielle a par ailleurs été rapportée entre la mucoviscidose et plusieurs affections digestives (cf tableau 4.1).

a. Allergie aux protéines du lait de vache

Elle s'observe chez quelques pour-cent des nourrissons dans la population générale et serait un peu plus fréquente dans la mucoviscidose. Aux manifestations digestives (diarrhées, vomissements) peuvent être associés des signes cutanés (eczéma) ou respiratoires (asthme), voire généraux (anaphylaxie) dans les cas les plus sévères. L'éviction temporaire du lait de vache et de ses dérivés est proposée. Cette allergie disparaît habituellement entre 18 et 24 mois.

b. Maladie coeliaque

La maladie coeliaque ou intolérance au gluten est plus rare. Le gluten est une protéine contenue dans certaines céréales. Cette maladie entraîne une malabsorption avec diarrhées, douleurs abdominales et retard de croissance.

Le diagnostic en est probable en cas d'élévation des taux sanguins d'anticorps anti-endomysium ou d'IgA anti-gluten. Il doit être confirmé par une biopsie intestinale. Le traitement consiste en l'éviction à vie du gluten.

c. Giardiase

Cette parasitose intestinale est commune et peut causer ballonnement abdominal, douleurs, nausées et diarrhées, malabsorption et perte de poids.

Le diagnostic est posé par la mise en évidence du parasite dans les selles. Plusieurs (3) échantillons de selles fraîches sont habituellement étudiés, parce que l'excrétion de ce parasite peut être irrégulière.

Le métronidazole (FLAGYL ®) est efficace (5 mg/kg 3x/jour pendant 5 jours chez l'enfant, avec un maximum de 250 mg/dose - 250 mg 3x/j pendant 5 jours chez l'adulte). Il est parfois nécessaire de répéter ce traitement et de le proposer aux proches pour éviter une réinfection.

d. La maladie de Crohn

Affection inflammatoire d'étiologie mal connue, la maladie de Crohn atteindrait près de 1 % des patients atteints de mucoviscidose. Les symptômes classiques incluent douleurs abdominales, diarrhées parfois sanglantes, perte de poids. Abscès périanal, fistule périanales et symptômes systémiques (état fébrile, érythème noueux, arthralgie, uvéite ...) sont évocateurs. Une masse abdominale est parfois palpable, le plus souvent dans la fosse iliaque droite. Un bilan radiologique et endoscopique (avec biopsies) est nécessaire pour confirmer le diagnostic et apprécier l'extension de la maladie. Un traitement médical est proposé. Le recours à une chirurgie n'est pas toujours évitable.

e. Les cancers digestifs

Une vaste étude rétrospective qui concernait 38.000 patients d'Amérique du Nord et d'Europe a montré que globalement l'incidence du cancer est similaire à celle observée dans la population générale. Néanmoins, un risque accru de cancers digestifs (tube digestif, pancréas, foie et voies biliaires) est rapporté, chez les jeunes adultes. Ce risque reste limité parce que l'incidence de ces cancers est très faible à cet âge dans la population générale.

A PROPOS DES DOULEURS ABDO-

MINALES

Les douleurs abdominales sont une plainte très courante dans la population générale, chez l'enfant surtout. Elles sont particulièrement fréquentes dans la mucoviscidose et posent un problème de diagnostic différentiel parfois ardu.

Certaines des causes à envisager sont plus ou moins spécifiques de la maladie.

Elles s'observent principalement chez les patients PI. L'équivalent d'iléus méconial ou syndrome d'occlusion intestinale distale (SOID) doit toujours être évoqué parce qu'il est fréquent et requiert un traitement spécifique, presque toujours médical, mais ce diagnostic ne peut occulter *a priori* les nombreuses autres étiologies. Le tableau 4.2 résume les principales causes de douleurs abdominales chez les patients atteints de mucoviscidose.

Il est à relever qu'indépendamment de leur fréquence absolue, certaines des affections mentionnées dans ce tableau ne se manifestent que rarement ou inconstamment par des douleurs abdominales.

Ainsi la lithiase vésiculaire, très fréquente dans la mucoviscidose, reste habituellement asymptomatique. De même, la douleur et l'inconfort digestif sont inconstants en cas de reflux gastrooesophagien ou de giardiase intestinale par exemple.

En présence d'une symptomatologie modérée, l'anamnèse permet aisément de reconnaître un problème de prise inadéquate - insuffisante, irrégulière ou mal répartie - des enzymes pancréatiques.

Y remédier suffira le plus souvent à soulager des douleurs typiquement périombilicales, accompagnées parfois de selles variables ou diarrhéiques. Chez certains de ces patients, une anse intestinale encombrée, indolore, peut être palpée au niveau de la fosse iliaque droite.

L'examen clinique apprécie notamment :

- la localisation de la douleur et son intensité
- d'éventuels signes d'appel chirurgicaux
- l'atteinte de l'état général (déshydratation, état septique)
- l'éventuelle présence d'une masse à la palpation (SOID, abcès appendiculaire, invagination, mégacolon voire, beaucoup plus rarement, volvulus, kyste ovarien, anse intestinale dans une maladie de Crohn ...).

Tableau 4.2 Douleurs abdominales chez le patient atteint de mucoviscidose (voir texte).

	Fréquence	Principales investigation(s) / (divers)
1. Causes communes dans la population générale		
ea infection digestive (virus, bactérie, parasite)	++++	analyse des selles
infection urinaire	++	sédiment urinaire, culture d'urines
colon irritable	+	
appendicite aiguë	+	échographie
(pathologie gynécologique ...)		(échographie ...)
2. Causes plus fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose		
a. digestives		
médiocre contrôle d'une stéatorrhée	++++	collecte de selles de 72 H (anamnèse !)
troubles « mineurs » du transit (constipation, ralentissement de la vidange gastrique ...)	+++	échographie, RX, scintigraphie
reflux gastro-oesophagien	+++	pH-métrie
lithiase vésiculaire	++	échographie (rarement symptomatique)
pancréatite aiguë	+	(patients PS)
giardiase	+	analyse de selles
abcès appendiculaire	+	échographie
ulcère peptique	+	endoscopie
invagination	+	échographie, RX
brides consécutives à une chirurgie digestive	(+)	RX
allergie aux protéines du lait de vache **	(-)	biologie sanguine
maladie de Crohn	(-)	échographie, biopsies intestinales
maladie coeliaque	(-)	biologie sanguine, biopsies intestinales
colopathie fibrosante	(--)*	échographie, RX
cancers digestifs	(--)*	endoscopies, RX, biopsies ...
...		
b. extra-digestives		
lithiase urinaire	+	échographie, RX, sédiment urinaire
...		
3. Tableau spécifique à la mucoviscidose : l'équivalent d'iléus méconial (SOID)		
	++++	échographie, RX (et exclusion d'autres causes ...)

* (--) : rarissime

Un complément d'investigation s'impose devant les tableaux plus sévères, en particulier lorsqu'ils sont associés à un contexte infectieux, à des troubles du transit (diarrhées, vomissements ...) ou à une localisation atypique.

Il inclut souvent :

- une analyse des selles
(coproculture et recherche de parasites)
- un examen des urines
(sédiment et culture)

- une prise de sang
(paramètres inflammatoires, ionogramme si nécessaire, enzymes pancréatiques chez les patients PS)
- un contrôle radiologique de l'abdomen mais surtout un examen échographique de l'abdomen, particulièrement contributif

Le traitement proposé est logiquement fonction de l'étiologie retenue.

REFERENCES

- Cohn JE, Friedman KJ, Noone PG et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med.* 1998; 339: 653-8.
- Colombo C, Battezzati PM, Strazzabosco M et al. Liver and biliary problems in cystic fibrosis. *Sem Liver Dis.* 1998; 227-35.
- Kappler M, Lang R, Harms K et al. Therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA) delays the development of severe liver disease in CF-patients. *Abstracts of the 24th European Cystic Fibrosis Conference*, 6-9 June 2001, Vienna, Austria, WS6
- Koshoo V, Udall JR. Meconium ileus equivalent in children and adults. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89: 153-7.
- Linblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic-fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 166-74.
- Littlewood JM. Update on intestinal strictures. *J R Soc Med.* 1999; 92 (Suppl. 37) : 41-9
- ** Littlewood JM Abdominal pain in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 1995; 88 (Suppl. 25) : 9-17.
- Marteau P, Munck A, Moreau J et al. Prise en charge digestive et nutritionnelle au cours de la mucoviscidose à l'âge adulte. *Rev Mal Respir.* 2000; 17:785-97.
- Neglia JP, Fitzsimmons SC, Maisonneuve P et al. and the Cystic Fibrosis and Cancer Study Group. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1995;332: 494-9.
- Park RW, Grand RJ. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis : a review. *Gastroenterology* 1981; 81: 1143-61.
-