

TRAITEMENT MEDICAL DES ANGIODYSPLASIES DIGESTIVES

MEDICAL TREATMENT OF DIGESTIF ANGIODYSPLASIA

H. GDOURA^{1,2,*}; S. MAHMOUDI^{1,2}; L. CHTOUROU^{1,2}; M. MOALLA^{1,2}; L. MNIF^{1,2};
A. AMOURI^{1,2}; M. BOUDABOUS^{1,2} ET N. TAHRI^{1,2}

1: Service d'hépatogastroentérologie ; CHU Hédi Chaker – Tunisie.

2: Faculté de Médecine de Sfax ; Université de Sfax - Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : hela.gdoura1986@gmail.com

Résumé

Les angiodysplasies du tractus gastro-intestinal représentent la cause majeure d'hémorragies digestives d'origine indéterminée. Elles sont éligibles à un traitement endoscopique et/ou chirurgical. En cas d'échec ou de non-faisabilité du traitement conventionnel, un traitement par les analogues de somatostatine à libération prolongée peut être discuté. En effet, l'efficacité de ce dernier a fait l'objet de différentes études concluant à des résultats prometteurs. Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 72 ans présentant une valvulopathie nécessitant sa mise sous traitement anticoagulant, qui présente des épisodes répétitifs de méléna avec déglobulisation, l'ensemble des investigations a conclu à des lésions d'angiodysplasies du grêle inaccessibles à un traitement endoscopique. Le patient a été alors opéré avec récurrence des épisodes hémorragiques d'où sa mise sous octréotide à libération prolongée avec disparition des mélénas et normalisation des chiffres de l'hémoglobine.

Mots – clés : Octréotide ; Angiodysplasie ; Hémorragie.

Abstract

Angiodysplasia of the gastrointestinal tract is the major cause of gastrointestinal bleeding of undetermined origin. They are eligible for endoscopic and/or surgical treatment. In the event of failure or infeasibility of conventional treatment, treatment with prolonged-release somatostatin analogues can be discussed. Indeed, their effectiveness has been the object of several studies concluding with promising results. We represent the case of a 72-year-old patient with valvular disease requiring anticoagulant treatment, who presents repetitive episodes of melena with deglobulization. Investigations concluded with small bowel angiodysplasia lesions, inaccessible to endoscopic treatment. Surgical treatment was then recommended, with recurrence of hemorrhagic episodes, hence, the patient was treated with prolonged-release octreotide, with disappearance of the melena and normalization of the hemoglobin rates.

Key- words: Octreotide; Angiodysplasia; Hemorrhage.

ملخص

خلل التنسج الوعائي في الجهاز الهضمي هو السبب الرئيسي لنزيف الجهاز الهضمي من أصل غير محدد. في حالة فشل العلاج بالمنظار أو العلاج الجراحي يمكن مناقشة العلاج باستخدام نظائر السوماتوستاتين. نحن نمثل حالة مريض يبلغ من العمر 72 عامًا مصابًا بأمراض الصمامات التي تتطلب علاجًا مضافًا للتخثر، والذي يعاني من نوبات متكررة من النزيف الحاد نتج عنه فقر الدم، وقد تعذر علاج هذا الخلل الوعائي بالمنظار و التدخل الجراحي فتم علاجه بالأوكترئوتيد مع تطور جيد للحالة وتحسن مستوى معدن الحديد في الدم.

الكلمات المفتاحية : نزيف ; خلل وعائي ; الأوكترئوتيد.

INTRODUCTION

La prise en charge des saignements digestifs secondaires aux angiodyplasies constitue un véritable défi thérapeutique [1]. Le traitement de première intention repose sur la destruction endoscopique par plasma argon des lésions lorsqu'elles sont accessibles. Par inefficacité ou inaccessibilité au traitement endoscopique, un traitement médical à base d'octréotide à libération prolongée (sandostatine LAR®) peut être proposé [2].

Nous rapportons le cas d'un patient porteur d'angiodyplasie grélique traité par sandostatine LAR.

OBSERVATION

Il s'agit d'un homme âgé de 72 ans, diabétique, coronarien connu aux antécédents d'un remplacement valvulaire aortique pour rétrécissement aortique sous AVK. Depuis sa mise sous anticoagulants, il présente des épisodes récurrents de méléna avec un syndrome anémique majeur et déglobulisation à 4 g/dL nécessitant des transfusions itératives. Un bilan endoscopique exhaustif (endoscopie œsogastroduodénale, jéjunoscopie et iléo coloscopie) n'a pas objectivé de lésions susceptibles de saigner. Un angioscanner abdominal, fait en période hémorragique, a objectivé une extravasation du produit de contraste au niveau grélique de faible débit. Un complément par vidéo-capsule a montré : la présence au niveau de jéjunum d'une surélévation muqueuse congestive à surface ulcérée. Devant l'inaccessibilité endoscopique, le patient a été opéré avec en per opératoire présence d'une lésion ulcérée saignante à 80cm de l'angle duodéno-jéjunal (ADJ) avec multiples lésions pétéchiales diffuses en amont et en aval de l'entérotomie, 2ème entérotomie à 3 mètres de l'ADJ a montré un placard érythémateux à 2,3 mètres de l'ADJ avec des lésions pétéchiales diffuses. La partie saignante a été réséquée. L'examen anatomopathologique était en faveur d'angiodyplasies gréliques. L'évolution a été marquée par la récurrence des mélénas avec déglobulisation. Devant des angiodyplasies digestives inaccessibles au traitement

endoscopique et échec du traitement chirurgical, la décision était de mettre le patient sous sandostatine LAR une injection en IM chaque 4 semaines avec bonne évolution. Pas de récurrence hémorragique avec une hémoglobine stable entre 10 et 11 g/dl après un recul 02 ans.

DISCUSSION

L'angiodyplasie peut être définie par la découverte de vaisseaux sanguins anormaux, ectasiques, dilatés, tortueux et généralement de petite taille (<10 mm) visualisés dans les couches muqueuses et sous-muqueuses de l'intestin [2]. Ils sont le plus souvent localisés dans le côlon, mais on estime que 15 % d'entre eux se situent dans l'intestin grêle [3]. Ils présentent 40 à 60 % des lésions de l'intestin grêle responsables d'un saignement digestif occulte [4].

Nous représentons le cas d'un patient porteur d'une valvulopathie nécessitant la mise sous anticoagulant au long cours, chez lequel on a diagnostiqué des lésions d'angiodyplasies du grêle responsables de saignements répétitifs, inaccessibles pour un traitement endoscopique et réfractaire au traitement chirurgical, dont le traitement constituait un véritable challenge.

Le traitement médical, des angiodyplasies du tube digestif, par les analogues de la somatostatine (pris d'une façon quotidienne ou mensuelle) a fait l'objet des différentes études [5]. Son efficacité a été jugé sur plusieurs critères tels que les récurrences hémorragiques, le nombre de culots globulaires transfusés par an, le taux d'hémoglobine, le besoin à une supplémentation en fer et la tolérance du traitement [6]. Les résultats étaient prometteurs. En effet, l'octréotide est une drogue qui inhibe la sécrétions de peptides vasodilatateurs diminuant ainsi le flux portal et mésentérique [7,8]. Il a été aussi suggéré que l'octréotide possède une action anti-angiogénique impliquée dans la genèse des lésions d'angiodyplasie [9].

L'étude de Bon C et al [10] comportait un échantillon de 15 patients présentant des angiodyplasies (colon, grêle et estomac) traités par octréotide LAR 20mg/mois en IM ou Lanréotide 90mg/28j en IM. Les patients ont été suivis entre 6 et 36 mois (12mois en moyenne).

Les résultats montraient une diminution des besoins transfusionnels de 83.3% (de 10 unités/an en moyenne à 2 unités/an). Un seul patient était non répondeur au traitement (angiodyplasies diffuses, insuffisant rénal, valvulopathie sous anticoagulation). Il y avait également une baisse de la récurrence hémorragie digestive passant de 73% à 20%. Le taux moyen d'hémoglobine a augmenté de 7 g/dl (5-8,5 g/dl en moyenne) à 10 g/dl (9-13 g/dl) sans supplémentation martiale.

Janquera F et al [1] expliquait que l'utilisation de l'octréotide 50 µg/j en sous cutané, comparativement au placebo diminuait le nombre d'épisodes hémorragiques, avec réduction des besoins en fer. En contrepartie, les besoins transfusionnels ne montraient pas de différence significative (1,1+/- 2,6 de culot globulaire pour le groupe octréotide vs 0,7+/- 1,5 de culot globulaire pour le groupe placebo). La probabilité de rester 1 an sans saignement était de 77% pour le groupe octréotide vs 68% pour le groupe placebo. Finalement un échec du traitement était présent chez 23% des patients sous octréotide, (dont 2 patients ont répondu à une augmentation de dose à 100 µg/j).

Quant à l'étude de Scaglione et al [11], le traitement par octréotide LAR à la dose de 10mg/j en sous cutanée pendant 1 an, était efficace chez 69% des patients avec normalisation du taux d'hémoglobine ne nécessitant plus des transfusions, disparition des lésions <5mm et diminution de taille de celles >5mm ; une amélioration partielle chez 23% et échec thérapeutique chez un seul sujet.

Finalement, l'étude de Nardone et al [12] utilisait l'octréotide à la dose de 0.1mg/j en sous cutanée pendant 6 mois pour un échantillon de 17 patients. Une efficacité totale de la drogue a été constaté chez 10 patients, partielle chez 4 et 3 sujets était non répondeurs. Les effets principaux étaient l'augmentation du taux moyen d'hémoglobine passant de 5,7 à 11,7 avec des besoins transfusionnels diminuant de 8,88 unité/ an à 1,58 unité / an, le nombre de patient nécessitant une supplémentation en fer a passé de 16 à 4 patients.

Le tableau I résume les principales études de la littérature concernant le traitement médical de l'angiodyplasie.

Bien qu'il soit un traitement salvateur, l'octréotide LAR présente des effets indésirables survenant chez 46 à 94 % des patients traités souvent spontanément résolutifs [13]. Ces effets peuvent être généraux : céphalées, anorexie, fatigue ou digestifs: nausées, vomissement, diarrhée, stéatorrhée, sensation d'inconfort digestif, et cholé-lithiases [14]. Les résultats retrouvés dans notre étude sont concordant avec ceux décrit dans la littérature [1- 3,7-9]. En effet pour notre patient, avant sa mise sous traitement, il présentait 2 à 3 épisodes de méléna par mois nécessitant son hospitalisation avec transfusions de 1 à 2 culots de globules rouges par épisode hémorragique. L'utilisation de l'octréotide à libération prolongée de façon mensuelle avait permis d'éviter les récurrences hémorragiques, de diminuer le nombre de transfusions, et de diminuer par conséquent le nombre d'hospitalisations.

TRAITEMENT MEDICAL DES ANGIODYSPLASIES DIGESTIVES

Tableau I : Principaux résultats de la littérature

Etude	Nombre de patients	Localisation des angiodysplasies	Modalités du traitement	Durée de l'étude	Résultat
Bon C et al [7]	15 patients	*Grêle 60% *Colon 60% *Estomac 40%	*Octréotide LAR 20mg/mois IM *Lanréotide 90mg /28 jours IM	12 mois (6-36 mois)	*Diminution des besoins transfusionnels de 10 unités/an en moyenne (6-24) à 2 (0-14) soit une diminution de 83,3%, Pas de réponse chez un patient (angiodysplasies diffuses, insuffisant rénal, valvulopathie sous anticoagulation) *Diminution du pourcentage des patients avec hémorragie digestive de 73% à 20% * Taux d'hémoglobine a augmenté de 7(5-8,5) à 10 (9-13) *Pas de différence pour les supplémentations en fer
Janquera F et al [1]	32 patients + 38patients (groupe de control)	*Groupe octréotide : Isolées 47% Diffuses 53% *Groupe placebo : 50% isolées 50% diffuses	*Octréotide 50 µg/j en SC *Placebo	1-3 ans	*Echec du traitement chez 23% des patients sous octréotide, dont 2 patients ont répondu à une augmentation de dose à 100 µg/j VS 48% chez le groupe de control. *Le nombre d'épisodes hémorragiques était plus faible pour le groupe octréotide mais la différence n'était pas statistiquement significative. *Pas de différence significative pour les besoins transfusionnels 1,1+/- 2,6 octréotide VS 0,7+/- 1,5 placebo *Besoin en fer beaucoup moindre pour le groupe octréotide 22+/-62 unités VS 166+/- 267 unités. *La probabilité de rester 1 an sans saignement 77% octréotide VS 68% placebo
Scaglione et al [9]	13 patients	*53.8% grêle *23% grêle + colon *15.38% grêle + estomac *7.69% diffuse	Octréotide LAR 10mg/mois en SC	3 ans : 1 an avant le traitement, 1 an de traitement et 1 an de suivi après traitement	*69% amélioration totale : pas de transfusions, taux d'hémoglobine normalisé, disparition des lésions <5mm et diminution de taille de celles >5mm * 23% amélioration partielle *1 patient 7.69% : pas d'amélioration
Nardone et al[8]	17 patients	*41,17% isolés (4 colon droit+ 2 grêle+ 1 estomac) *41.17% localisations multiples *17,64% estomac en pastèque.	Octréotide 0,1mg/j en SC	6 mois avec un suivi de 12 à 84 mois	*Taux moyen d'hémoglobine a passé de 5.7 à 11.7 *Besoins transfusionnels sont passé de 8.88 unité/ an à 1.58 unité / an * le nombre de patient nécessitant une supplémentation en fer a passé de 16 à 4 *10 sujets : réponse complète *4 sujets : réponse partielle *3sujet : non répondeurs

IM : Intramusculaire ; SC : Sous cutanée.

CONCLUSION

La sandostatine LAR paraît efficace dans la prévention des récurrences hémorragiques en cas d'angiodyplasies digestives inaccessibles au traitement endoscopique ou même après échec de celui-ci. Toutefois, ce traitement pose encore un problème de couverture sociale dans notre pays.

Finalement, l'étude de Nardone et al [12] utilisait l'octréotide à la dose de 0.1mg/j en sous-cutanée pendant 6 mois pour un échantillon de 17 patients. Une efficacité totale de la drogue a été constatée chez 10 patients, partielle chez 4 et 3 sujets était non répondeurs. Les effets principaux étaient l'augmentation du taux moyen d'hémoglobine passant de 5,7 à 11,7 avec des besoins transfusionnels diminuant de 8.88 unité/ an à 1,58 unité / an, le nombre de patient nécessitant une supplémentation en fer a passé de 16 à 4 patients.

Le tableau I résume les principales études de la littérature concernant le traitement médical de l'angiodyplasie.

Bien qu'il soit un traitement salvateur, l'octréotide LAR présente des effets indésirables survenant chez 46 à 94 % des patients traités souvent spontanément résolutifs [13].

Ces effets peuvent être généraux : céphalées, anorexie, fatigue ou digestifs : nausées, vomissement, diarrhée, stéatorrhée, sensation d'inconfort digestif, et cholé-lithiases [14].

Les résultats retrouvés dans notre étude sont concordants avec ceux décrits dans la littérature [1- 3,7-9]. En effet pour notre patient, avant sa mise sous traitement, il présentait 2 à 3 épisodes de méléna par mois nécessitant son hospitalisation avec transfusions de 1 à 2 culots de globules rouges par épisode hémorragique. L'utilisation de l'octréotide à libération prolongée de façon mensuelle avait permis d'éviter les récurrences hémorragiques, de diminuer le nombre de transfusions, et de diminuer par conséquent le nombre d'hospitalisations.

REFERENCES

[1] Junquera F, Saperas E, Videla S, Feu F, Vilaseca J, Armengol JR et al. Long-term efficacy of octreotide in the

prevention of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(2):254-260.

[2] Sami SS, Al-Araji SA, Rangunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(1):15-34.

[3] Holleran G, Hall B, Hussey M, McNamara D. Small bowel angiodysplasia and novel disease associations: a cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(4):433-438.

[4] Leclaire S, Iwanicki-Caron I, Di-Fiore A, et al. Yield and impact of emergency capsule enteroscopy in severe obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Endoscopy.* 2012;44(4):337-342.

[5] Blich M, Fruchter O, Edelstein S, Edoute Y. Somatostatin therapy ameliorates chronic and refractory gastrointestinal bleeding caused by diffuse angiodysplasia in a patient on anticoagulation therapy. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(7):801-803.

[6] Goltstein LCMJ, Grooteman KV, Rocco A, Holleran G, Frago S, Salgueiro PS, et al. Effectiveness and predictors of response to somatostatin analogues in patients with gastrointestinal angiodysplasias: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* nov 2021;6(11):922-932.

[7] Eriksson LS, Wahren J. Intravenous and subcutaneous administration of a long-acting somatostatin analogue: Effects on glucose metabolism and splanchnic haemodynamics in healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 1989;19: 213-219.

[8] Girolamo G, Malavasi A, Cassisa L, Cossu ML, Dettori G, Realdi G. Chronic bleeding caused by small bowel angiodysplasia: a problem of recognition and diagnosis. *Ital J Gastroenterol* 1992;24: 468-469.

[9] Danesi R, Tacca M. Effects of somatostatin analogue octreotide on angiogenesis in vitro. *Metabolism* 1996;45:49-50.

[10] Bon C, Aparicio T, Vincent M, Mavros M, Bejou B, Raynaud JJ, et al. Long-acting somatostatin analogues decrease blood transfusion requirements in patients with refractory gastrointestinal bleeding associated with angiodysplasia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2012;36(6):587-593.

[11] Scaglione G, Pietrini L, Russo F, Franco MR, Sorrentini I. Long-acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia: *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 12 juill 2007;26(6):935-942.

[12] Nardone G, Rocco A, Balzano T, Budillon G. The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(11):1429-1436.

[13] Astruc B, Marbach P, Bouterfa H, Denot C, Safari M, Vitaliti A et al. Long-acting octreotide and prolonged-release lanreotide formulations have different pharmacokinetic profiles. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(7):836-844.

[14] Bornschein J, Drozdov I, Malferteiner P. Octreotide LAR: safety and tolerability issues. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(6):755-768.