

Comparaison de la perméabilité intestinale entre cirrhose éthylique et cirrhose virale

David Ancel

▶ **To cite this version:**

David Ancel. Comparaison de la perméabilité intestinale entre cirrhose éthylique et cirrhose virale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2001. hal-01733428

HAL Id: hal-01733428
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733428

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARE NANCY I **FACULTE DE MEDECINE DE NANCY**

Année 2001 N° 116

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MEDECINE

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée
Par

David ANCEL

Le 24 octobre 2001

COMPARAISON DE LA PERMEABILITE INTESTINALE ENTRE CIRRHOSE ETHYLIQUE ET CIRRHOSE VIRALE

Examinateurs de la thèse

M. BIGARD	Professeur	Président
M. DE KORWIN	Professeur	Juge
M. BRONOWICKI	Professeur	Juge
Mme NICOLAS	Docteur	Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 202380 9

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs	
du 1er Cycle :	Mme le Docteur Chantal KOHLER
du 2ème Cycle :	Mme le Professeur Michèle KESSLER
du 3ème Cycle :	Mr le Professeur Jacques POUREL
de la Vie Facultaire :	Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Jean GROSDIDIER – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT
Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT
Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM
Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

2ème sous-section : *(Réanimation médicale)*

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : *(Thérapeutique)*

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes)*

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie)*

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)*

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie)*

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : *(Cardiologie)*

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie)*

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*

-

3ème sous-section : *(Néphrologie)*

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : *(Urologie)*

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne)*

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : *(Pédiatrie)*

Professeur Paul VERT – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : *(Endocrinologie et maladies métaboliques)*

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET
Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE
Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marie-Nathalie SARDA
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*
Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE
Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

======

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Maître et Président

Monsieur le Professeur Marc-André BIGARD

Professeur d'Hépatologie et de Gastroentérologie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence du jury de cette thèse. Nous avons pu apprécier et bénéficier de la richesse de votre connaissance clinique et de la qualité de votre enseignement.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous témoigner l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean DE KORWIN

Professeur de Médecine Interne

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse. Soyez assuré de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Bronowicki

Professeur d'Hépatologie et de Gastroentérologie

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez témoigné en nous confiant le sujet de cette thèse. Nous avons apprécié vos grandes qualités pédagogiques et humaines, ainsi que votre disponibilité et vos précieux conseils qui ont contribué à l'élaboration de ce travail. Veuillez y trouver notre reconnaissance et notre plus profond respect.

A notre Juge

Madame le Docteur Marie-Bénédicte NICOLAS

Pharmacien, Praticien Hospitalier

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse. Nous avons apprécié votre collaboration et gentillesse à l'élaboration de ce travail. Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

Aux Docteurs Laurence CHONE et Hervé HUDZIAK, pour leur apprentissage, aide et conseils. Je leur témoigne ma gratitude.

A Hélène

A Patrice, Patricia, Jean-Louis et Jérôme

A tout le personnel du service d'Hépato-gastro-entérologie

A Martial RICHECOEUR

A Christine VAUCHER

... pour mon expérience brestoise

A mes grands parents

A ma grand-mère Régine, qui s'est éteinte le 13 octobre

A mes parents, pour leur affection, aide et encouragement tout au long de mes études

A ma sœur Sophie, Richard, Sarah et Elsa

A Catherine, Isabelle

A Laurent, Delphine, Alex...

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

SOMMAIRE

INTRODUCTION 20

INTESTIN GRÊLE : PROTECTION ET ABSORPTION 23

1. LES MECANISMES DE DÉFENSE : 24

2 . LES MECANISMES D'ABSORPTION : 25

2.1. Absorption des substances hydrosolubles : 27

2.1.1. le transport actif 27

2.1.2. le transport passif 28

2.2. Absorption des substances liposolubles: 30

2.3. Autre mécanisme d'absorption: 30

3. CONCLUSION : 31

ALCOOL, HYPERTENSION PORTALE ET TUBE DIGESTIF 32

1. LESIONS HISTOLOGIQUES INTESTINALES ALCOOLO-INDUITES: 33

1.1. Effets de l'alcool sur la muqueuse intestinale et l'activité enzymatique chez le rat: 33

1.1.1. intoxication aiguë ..... : 33

1.1.2. intoxication chronique: 34

1.2. effets de l'alcool sur la muqueuse intestinale chez l'homme: 35

2. ALCOOL ET MEMBRANES BIOLOGIQUES : 36

2.1. définition de la fluidité membranaire : 36

2.2. techniques : 36

2.3. adaptation des membranes biologiques a l'alcool: 37

2.3.1. la fluidification membranaire : 37

2.3.2 la tolérance membranaire : 38

2.3.3. la dépendance membranaire : 39

2.3.4. l'effet du sevrage éthylique: 39

3. HYPERTENSION PORTALE ET TUBE DIGESTIF: 40

4. ALCOOL, HTP ET PERMEABILITE DIGESTIVE: 42
5. AUTRES FACTEURS MODIFIANT LA PERMEABILITE DIGESTIVE: 42
5.1. médicaments : 43
5.1.1. les AINS: 43
5.1.2. les corticoïdes: 43
5.1.3. la chimiothérapie et radiothérapie: 44
5.2. les rhumatismes inflammatoires: 44
5.2.1. la polyarthrite rhumatoïde: 44
5.2.2. la spondylarthrite ankylosante: 44
5.2.3. la maladie de Behcet: 45
5.3. la maladie coeliaque: 46
5.4. intolérance alimentaire, allergie, eczéma, atopique: 47
5.5. maladies inflammatoires intestinales: 47
5.6. âge et géographie: 48
5.7. autres: 48
5.8. conclusion: 49

LES TESTS DE PERMEABILITE INTESTINALE 51
1. INTRODUCTION: 52
2. HISTORIQUE: 52
3. LES DIFFERENTS TESTS: 54
3.1. comportement de ces molécules chez le sujet sain : 55
3.2. Test lactulose / mannitol : 56
3.2.1 le principe de l'absorption différentielle 56
3.2.2 les sucres utilisés 57
3.3. Test au polyéthylène glycol (PEG) : 58
3.4. Test au 51Cr-EDTA : 59
3.5 Test au 99mTc-DTPA : 60
4. PROTOCOLE DU TEST LACTULOSE / MANNITOL: 60
5. TECHNIQUE DE DOSAGE: 61

6. CALCUL DES VALEURS DES CONCENTRATIONS ET CLAIRANCES URINAIRES DES SUCRES 62
6.1. Calcul des concentrations 62
6.2. Calcul des clairances 62
7. CHOIX DU TEST MANNITOL-LACTULOSE: 63
7.1. Facilité d'utilisation : 63
7.2. Comparaison avec les autres tests: 63
8. CONCLUSION: 64

ETUDE PERSONNELLE 65
1 - PATIENTS ET METHODE : 66
1.1 Patients 66
1.2 Méthode 68
1.3. Analyse statistique 68
2 - RESULTATS : 68
2.1. Etiologie de la cirrhose 71
2.2. Score de Child-Pugh 72
2.3. Signes d'hypertension portale 73
2.4. Prescriptions médicales 74

DISCUSSION 76
1. LES RESULTATS DE NOTRE ETUDE : 77
2. LES PUBLICATIONS SUR LA PERMEABILITE INTESTINALE DANS LA CIRRHOSE: 78
2.1. études objectivant une hyperperméabilite : 78
2.1.1. études employant le test lactulose-mannitol: 78
2.1.2. autres études : 81
2.2. études n'objectivant pas de modifications de perméabilité intestinale 84
2.3. conclusion : 85

CONCLUSION 89

BIBLIOGRAPHIE 91

INTRODUCTION

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

Les sujets cirrhotiques représentent une population à haut risque de complications infectieuses (infections des voies respiratoires et urinaires, bactériémies, infection spontanée du liquide d'ascite).

30 à 50 % d'entre eux développent un sepsis à l'admission ou durant une hospitalisation, dont l'origine nosocomiale est fréquente, de l'ordre de 15 à 35 %, ne représentant que 5 à 7 % pour la population générale hospitalisée.[1, 2]

La prévalence de l'infection spontanée du liquide d'ascite est évaluée entre 10 et 30 %, constituant systématiquement un épisode grave, véritable "tournant" de la maladie puisque le taux de récidive est estimé à 70 % à un an, et que le taux de survie est de 30 à 50 % à un an, s'abaissant à 25 - 30 % à deux ans.[3]

L'un des mécanismes principaux, à l'origine de ces complications infectieuses, est probablement la translocation bactérienne.[4, 5] Ce phénomène résulterait de l'association de trois facteurs : la pullulation bactérienne, l'immunodépression, et l'hyperperméabilité intestinale liée elle-même à des dommages sur l'intégrité de la muqueuse digestive. La pathogénie exacte des lésions intestinales n'est pas résolue mais semble être multifactorielle, les effets toxiques de l'alcool sur la muqueuse digestive, l'hypertension portale, la dénutrition constituant autant de facteurs contributifs.[6]

Le but de notre travail a consisté à évaluer et comparer la perméabilité intestinale de patients cirrhotiques d'étiologie éthylique et post-hépatite virale C, afin d'observer le comportement de cette barrière intestinale agressée et d'en dégager une éventuelle susceptibilité au risque infectieux.

La première partie rappelle les fonctions principales de l'intestin grêle, permettant d'une part l'absorption des nutriments via différents modes de transport, et d'autre part constituant une véritable barrière protectrice contre des agents toxiques.

La seconde partie décrit l'importance de la toxicité de l'alcool sur l'épithélium intestinal et la fluidité membranaire, ainsi que les lésions digestives induites par l'hypertension portale.

La troisième partie développe les tests de perméabilité intestinale, méthodes évaluant l'intégrité de la muqueuse digestive, notamment par l'observation de l'absorption de deux sucres marqueurs.

Puis, nous présenterons notre étude personnelle, et nos conclusions.

INTESTIN GRÊLE : PROTECTION ET ABSORPTION

Outre son rôle d'absorption des nutriments, la fonction principale de l'épithélium gastro-intestinal est de constituer une barrière efficace contre la pénétration de substances toxiques intra-luminales telles que les bactéries, les acides biliaires, les enzymes protéolytiques (pepsine, trypsine, chymotrypsine), les additifs alimentaires.

L'efficacité de cette barrière tient, sur le plan histologique, au rôle tenu par les jonctions serrées.

1. LES MECANISMES DE DÉFENSE :

Ces mécanismes protecteurs sont liés à la structure anatomique microscopique de l'intestin grêle, centrée sur les entérocytes et leur système d'agencement:

- l'entérocyte:

Il s'agit d'une cellule cylindrique, polarisée, de 30 µm de haut sur 8µm de large. Le pôle apical de cette cellule est porteur d'une bordure en brosse formée de microvillosités mesurant de 1 à 2 µm de haut. Les microvillosités sont recouvertes d'un film de surface appelé glycocalyx, constitué de filaments protéiques très adhérents à la membrane cellulaire. Il joue le rôle de filtre vis-à-vis des bactéries et des substances relativement volumineuses, non hydrosolubles, retenant à la surface de l'entérocyte une couche d'eau immobile non mélangée empêchant la diffusion de ces substances et isolant une certaine quantité d'eau du flux intraluminal.[7]

- systèmes d'agencement des entérocytes:

Les entérocytes sont entièrement liés entre eux au niveau de la partie apicale des faces latérales par les complexes de jonctions qui réalisent une véritable "maille" et assurent la fermeture de l'espace intercellulaire. Ces complexes de jonction interentérocytaires sont constitués de trois parties, de la surface vers la profondeur :

-- la zonula occludens ou " tight junction " (jonction serrée) où les deux membranes cytoplasmiques des entérocytes adjacents sont étroitement accolées, sans espace intercellulaire visible . Cette zone a longtemps été considérée comme imperméable aux traceurs utilisés pour apprécier la perméabilité des espaces intercellulaires. Elle constitue un obstacle efficace contre tout passage direct et elle joue le rôle d'une barrière à diffusion passive.

-- la zonula adherens (jonction intermédiaire) prolonge vers le bas la zonula occludens . Là, les membranes cytoplasmiques ne sont plus accolées; au contraire, il existe un espace intercellulaire d'environ 20nm.

-- la macula adherens.[7]

Dans la partie basse de la cellule, se situent les "gap junction", qui n'ont pas de rôle dans l'adhésivité cellulaire mais dans la communication intercellulaire.

2 . LES MECANISMES D'ABSORPTION :

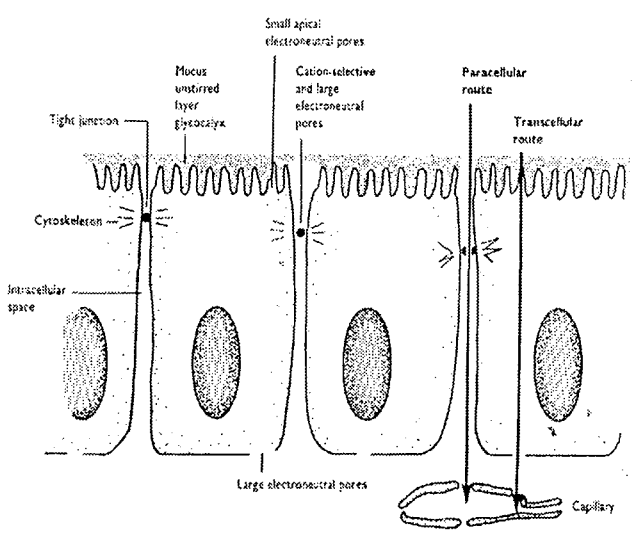
La muqueuse intestinale assure le transport de l'eau et des nutriments, se faisant principalement sous forme d'absorption.

De manière schématique, la bordure en brosse de l'entérocyte est le support de nombreuses activités enzymatiques dont principalement l'activité disaccharidase (également aminopeptidase, phosphatase alcaline), constituant le lieu de pénétration de la plupart des substances absorbées. Celles -ci pénètrent et diffusent dans le film glycoprotéique de surface, sont digérées par l'action d'enzymes, puis absorbées grâce à des transporteurs membranaires.[7, 8]

Les mécanismes d'absorption utilisent différentes voies :

- la voie paracellulaire, qui correspond au passage à travers des complexes de jonctions interentérocytaires (jonctions serrées).
- la voie transcellulaire, qui correspond au passage à travers la cellule, mettant en jeu une interaction physique (diffusion passive : notion de gradient de concentration), chimique (diffusion active et diffusion facilitée : notion de transporteurs) ou morphologique (pinocytose) avec la membrane.[8, 9]

Ces mécanismes de transport sont détaillés ci-après.



La barrière intestinale. Les voies de diffusion

Rappelons, enfin, que les mécanismes de transport de l'intestin sont similaires à ceux des autres cellules de l'organisme, avec, cependant, une augmentation du rendement lié à l'organisation des structures intestinales, favorisant ainsi, les transports de la lumière intestinale vers le liquide interstitiel.

Le liquide interstitiel et le liquide intracellulaire sont des milieux acqueux (comme le contenu intestinal), tandis que la membrane des entérocytes a une structure lipidique. Les aliments liposolubles (lipides) peuvent donc traverser la membrane intestinale, tandis que les aliments hydrosoluble (glucides, protides) auront besoin d'un système de transport.

2.1. Absorption des substances hydrosolubles :

Le transport à travers la muqueuse intestinale peut se faire de manière active ou passive.

2.1.1. le transport actif

Il se fait à travers la cellule en deux étapes :

- le passage de la lumière intestinale dans la cellule se fait à travers la membrane cellulaire (avec souvent intervention d'un transporteur)
- puis extrusion au pôle basal.

Ce transport s'effectue contre un gradient électrochimique, c'est-à-dire que la substance concernée va d'une zone de faible concentration vers une zone de forte concentration, ainsi

que contre une différence de potentiel présente entre le pôle apical (chargé négativement) et le pôle basal(chargé positivement).[8]

Ce type de transport actif nécessite de l'énergie, et le plus souvent un transporteur. Ce dernier est généralement décrit comme une protéine dissoute dans la membrane lipidique où il diffuse librement. Il forme un complexe avec la molécule à transporter au niveau du pôle apical où l'affinité pour cette molécule est forte. La molécule est ensuite larguée dans la cellule où l'affinité est faible. Le transporteur est alors à nouveau disponible pour une autre molécule.[8-10]

Ce type de transport est soumis à une inhibition compétitive : un même transporteur peut servir à plusieurs molécules ayant une structure voisine, entraînant donc des phénomènes de compétition pour un transporteur donné.

Le transport actif est saturable.

2.1.2. le transport passif

Ce mécanisme ne nécessite pas d'énergie. Les sites de passage principaux sont les espaces intercellulaires et les pores (aqueous channel).

La membrane de l'entérocyte est composée d'une bi-couche lipidique (phospholipide et cholestérol), où s'intercalent des molécules de protéines et de glycoprotéines, dont le pôle hydrophile est orienté vers la lumière et le pôle hydrophobe vers l'intérieur de la cellule. Ces

molécules protéiques et lipidiques sont en constant état de fluidité et comportent des « pores » susceptibles de laisser passer l'eau et les électrolytes et certaines molécules de petite taille. Les pores sont donc plus des structures fonctionnelles qu'anatomiques. [7]

La muqueuse de l'intestin grêle se comporte alors comme une membrane semi-perméable.

Il existe trois types de transport passif :

- *la diffusion passive* : est donc l'inverse du transport actif (l'énergie n'est pas nécessaire). Elle se fait selon un gradient de concentration ; elle est directement proportionnelle à la concentration du produit dans la lumière, à la taille des pores et des molécules à transférer, enfin à la surface de diffusion.[9, 10]

- *effet de solvent drag* : lorsqu'un gradient osmotique provoque un flux d'eau à travers les pores de la membrane digestive, des molécules en suspension peuvent se trouver entraînées par ce courant aqueux si la taille des pores est suffisante pour leur passage. Par exemple, l'absorption du glucose dans le jéjunum entraîne l'absorption des ions sodium en solution dans l'eau, tant que le glucose est absorbé passivement selon un gradient de concentration.

Ce phénomène ne se produit pas lorsqu'il est absorbé activement contre un gradient de concentration.[9, 10]

- *la diffusion facilitée* : est semblable à la diffusion passive (transfert dans le sens descendant du gradient de concentration) si ce n'est qu'un tel processus requiert la présence de

transporteurs membranaires et est fréquemment soumis à un inhibition compétitive. Il s'agit donc d'un mécanisme ne nécessitant pas d'apport d'énergie et qui permet une absorption plus rapide de certains nutriments que lors d'une diffusion simple. Il est comparable à une réaction enzyme-substrat. Il ne peut pas assurer de transport contre un gradient de concentration.[9, 10]

2.2. Absorption des substances liposolubles:

La membrane des cellules intestinales correspondant à une bicouche lipidique, elle permet le passage de substances liposolubles, passage probablement facilité par un mécanisme de diffusion non ionique. Les lipides ainsi absorbés sont transportés en chylomicrons qui sont ensuite secrétés par les parois latérales.[7]

2.3. Autre mécanisme d'absorption:

En plus des échanges transmembranaires (diffusion passive et transport actif), des entrées et des sorties de matériel peuvent se faire au niveau de la cellule par endocytose et exocytose.

La pinocytose correspond à un transport transcellulaire et permet l'absorption de macromolécules (protéines entières) ou de particules figurées.

Les molécules sont intégrées dans l'entérocyte au niveau des microvillosités apicales par un mécanisme d'endocytose, assuré par l'invagination de puits qui se séparent de la membrane pour former une vésicule appelée phagosome. Puis ces phagosomes traversent l'entérocyte et les molécules sont enfin excrétées au niveau du pôle basal de l'épithélium.[7, 10]

3. CONCLUSION :

L'intestin grêle se caractérise par ses capacités d'absorption des nutriments et son rôle de filtre protecteur lié à sa structure anatomique microscopique, cependant l'épithélium intestinal n'est pas une barrière physique absolue entre la lumière intestinale et le milieu intérieur. Il peut être franchi par certaines molécules et macromolécules qui ne font pas l'objet d'un transport actif et qui traversent passivement la paroi intestinale. Cette perméabilité de l'intestin est essentiellement fonction de la taille des molécules et de l'état de la muqueuse.

L'analyse des variations de cette perméabilité intestinale à l'aide de marqueurs, dont le comportement au travers de la muqueuse intestinale est connu, permet une évaluation des états de souffrance de l'intestin grêle.

ALCOOL, HYPERTENSION PORTALE ET TUBE DIGESTIF

L'alcool est à l'origine de nombreuses perturbations morphologiques et fonctionnelles de l'épithélium gastro-intestinal.

1. LESIONS HISTOLOGIQUES INTESTINALES ALCOOLO-INDUITES:

1.1. EFFETS DE L'ALCOOL SUR LA MUQUEUSE INTESTINALE ET L'ACTIVITE ENZYMATIQUE CHEZ LE RAT:

Les conséquences de l'intoxication éthylique aiguë et chronique sur la muqueuse et l'activité enzymatique intestinale ont principalement été étudiées chez le rat et le hamster.

1.1.1. INTOXICATION AIGUE :

L'administration aiguë d'alcool provoque chez le rat des lésions hémorragiques de la muqueuse gastrique et intestinale. Ces lésions sont essentiellement représentées par des érosions et pétéchies plus ou moins confluentes. [11, 12] Elles sont liées à une cytotoxicité directe de l'alcool, entraînant une rupture de l'épithélium par altération des jonctions serrées, constituant ainsi de larges brèches intra - épithéliales, à l'origine d'une inflammation muqueuse.[13, 14]

Ces lésions sont en général de localisation proximale (premiers centimètres du duodénum et du jéjunum) tendant à disparaître à distance du pylore (atteinte iléale moins importante que jéjunale).

Leur sévérité dépend de la concentration d'alcool administrée. [15, 16]

Parallèlement, il s'y associe des modifications de l'activité enzymatique intestinale, manifestée essentiellement par une diminution de l'activité lactase et thymidine kinase jéjunale.
Ces perturbations métaboliques sont reflétées par une diminution de la consommation d'oxygène des cellules de l'épithélium jéjunal.[17]

1.1.2. INTOXICATION CHRONIQUE:

L'administration chronique d'alcool chez le rat n'entraîne pas de lésions hémorragiques muqueuses.

Cependant, ont été constatées, particulièrement au niveau du jéjunum, des modifications dans l'aspect et la structure des villosités, qui apparaissent de plus petite taille et appauvries en cellules.[18]

Histologiquement, ces cellules sont observées normale en étude microscopique standard, mais le balayage électronique révèle un certain nombre d'altérations ultrastructurales des mitochondries et du système réticulaire endothéliale.[11,16]. Ces altérations sont reproductibles chez l'homme.[17]

L'ensemble de ces modifications histologiques (diminution de la taille des villosités, modification ultrastructurale de la cellule jéjunale) est corrélé à une diminution de l'activité enzymatique intestinale, manifestée essentiellement par une diminution des activités disaccharidases, lactase, sucrase et alkaline phosphatase jéjunale. Une diminution du transport du zinc, à l'origine d'une carence, est également constatée.[11]

Par contre, au niveau iléal, l'intoxication éthylique chronique augmente, chez le rat, le nombre de mitoses et de cellules des cryptes, avec en conséquence, une élévation de l'activité thymidine kinase (enzyme impliquée dans la prolifération cellulaire), ainsi que l'incorporation de thymidine dans l'ADN.

Ces modifications dans la structure iléale pourraient alors apparaître comme indicateur d'une réponse régénérative aux dommages causés principalement au niveau jéjunal.[13]

1.2. EFFETS DE L'ALCOOL SUR LA MUQUEUSE INTESTINALE CHEZ L'HOMME:

Peu est connu des effets de l'alcool sur la morphologie intestinale chez l'homme, ceci, en relation avec le peu d'études menées.

En général, les lésions de la muqueuse gastro-intestinale induites par l'alcool sont bénignes, non spécifiques (dans le sens où elles peuvent apparaître chez le sujet sain), et histologiquement non significatives (les villosités intestinales sont le siège de lésions types "blebs" = pustules, bouton , et disjonctions épithéliales).[19, 20]

Cependant, il apparaît que l'intoxication éthylique est facteur d'une augmentation statistiquement significative de ces lésions villositaires, mais avec un effet réversible (un retour à l'état histologique antérieur est observé, après élimination de l'alcool).[20, 21]

2. ALCOOL ET MEMBRANES BIOLOGIQUES :

L'alcool interagit avec les membranes biologiques .

2.1. DEFINITION FLUIDITE MEMBRANAIRE :

Les membranes biologiques ont un rôle de compartimentation (en délimitant les cellules et les organites intra-cellulaire : noyau, mitochondries ...) et permettent également les échanges (de matière et d'information) transmembranaires. Elles sont constituées par un contingent lipidique s'organisant en une bicouche, et un contingent protidique.

Du fait de l'absence de "fixations" entre ces constituants, il existe une relative liberté de mouvements de ces molécules, notamment du contingent lipidique, définissant d'une façon générale, la fluidité membranaire.[22, 23] Ainsi, les molécules lipidiques sont animées de mouvements de rotation autour d'un axe perpendiculaire au plan de la membrane, de diffusion transversale et latérale dans le plan de la membrane.[22]

La fluidité membranaire lui confère un caractère dynamique, intervenant dans les échanges transmembranaires.

2.2. TECHNIQUES :

Les techniques permettant d'étudier la fluidité des membranes biologiques sont de nature spectroscopique, utilisant soit la résonance paramagnétique électronique, soit la polarisation de fluorescence par sonde DPH. [23]

Dans la dernière décennie, la technique de polarisation de fluorescence a largement été utilisée pour obtenir des données sur la microviscocité des membranes biologiques.[23]

Cette technique utilise des petites molécules fluorescentes, qui se dissolvent dans la membrane sans établir d'interactions spécifiques avec les constituants membranaires.

La polarisation de fluorescence permet de déterminer la faculté rotatoire de ces molécules, qui reflètent la cohésion de leur environnement immédiat.

2.3. ADAPTATION DES MEMBRANES BIOLOGIQUES A L'ALCOOL:

2.3.1. la fluidification membranaire :

Plusieurs études sur la fluidité membranaire ont été effectuées sur des rats dits adaptés c'est-à-dire soumis à une alimentation comprenant une dose d'alcool depuis 4 à 5 semaines, comparés à des rats témoins, bénéficiant d'une alimentation normale, sans alcool.

L'intoxication oenolique aiguë tend à fluidifier les membranes, en perturbant les chaînes acyl des phospholipides de la partie hydrophobe de la membrane biologique. La prise initiale d'alcool induit donc une solubilisation de l'alcool dans la membrane, ayant comme conséquence une augmentation de fluidité.[24]

Par contre, cet effet est contrebalancé dans l'intoxication éthylique chronique.

2.3.2 la tolérance membranaire :

En effet, la présence d'alcool en continue dans les membranes modifie le métabolisme cellulaire, et, par contrecoup, la composition lipidique membranaire. Il en résulte une augmentation de la rigidité membranaire, avec diminution de fluidité.[25]

On parle donc d'un véritable phénomène d'adaptation de la membrane à l'alcool ou phénomène d'autoprotection, liée à une tolérance de la membrane à l'effet fluidifiant de l'alcool. En d'autres termes, la membrane modifiée dans sa composition et son comportement, permet une moins bonne dissolution de l'alcool et devient résistante à son action.[26]

La composition lipidique des membranes apparaît donc comme étant un facteur essentiel dans le degré de fluidité membranaire et l'acquisition de la résistance. L'étude des membranes de rats adaptés, résistantes à l'effet fluidifiant de l'alcool, révèle une augmentation du rapport cholestérol / phospholipides, lié essentiellement à une majoration du contingent cholestérol.[27] (la proportion des principaux phospholipides -phosphatidylcholine et phosphatidyléthanolamine étant peu modifiée entre rats adaptés et rats témoins).[24] Le cholestérol, molécule rigide, plane et de configuration "carrée", joue un rôle déterminant, puisqu'il apparaît réduire la fluidité membranaire en ordonnant les phospholipides, en réduisant la distance intermoléculaire les séparant, et en limitant la flexibilité de leur chaîne acyl.

D'autres facteurs comme les rapports lipide - protéine membranaire, le degré d'insaturation et la longueur des chaînes acyl des phospholipides ne peuvent être exclus dans leur contribution à modifier la fluidité. [24, 28]

2.3.3. la dépendance membranaire :

Cette augmentation de rigidité membranaire altère son fonctionnement normal (en l'absence d'alcool), mais, en présence de concentrations modérées, la membrane redevient suffisamment fluide pour ressembler à une membrane normale : c'est la notion de dépendance.

En 1986, l'étude d'AMADOR SCHULLER et al. a concerné la fluidité des membranes cellulaires hépatiques de patients atteints de différentes pathologies hépatiques (29 patients, 8 stéatoses, 11 hépatites chroniques actives, 10 cirrhoses) et a permis de mettre en évidence une corrélation étroite entre la sévérité de la maladie hépatique et le degré de modifications de la fluidité membranaire.

La fluidité diminue avec la progression de la maladie hépatique. [29]

2.3.4. l'effet du sevrage éthylique:

TARASCHI et al. observent, sur des érythrocytes et microsomes hépatiques de rats soumis à un régime riche en alcool pendant 35 jours, l'effet du sevrage éthylique. Celui-ci entraîne une perte de la tolérance membranaire à l'alcool en 1 à 2 jours, les mécanismes mis en jeu afin de restaurer une structure membranaire normale intervenant de façon plus rapides (quelques jours) que ceux impliqués dans l'établissement de cette même tolérance membranaire (quelques semaines). Une nouvelle prise d'alcool conduit alors à obtenir rapidement une nouvelle fluidification de membrane. [30]

3. HYPERTENSION PORTALE ET TUBE DIGESTIF:

L'hypertension portale est à l'origine de modifications histomorphométriques du tractus digestif.

En 1985, MAC CORMACK et al. ont été les premiers à décrire l'entité "gastropathie congestive" dans l'hypertension portale.[31]

Ces lésions sont importantes car responsables d'hémorragies digestives, évoluant soit sur un mode insidieux, soit sur un mode plus aigu, sévère.

Plus tard, ont été décrites des lésions histologiques liées à l'hypertension portale sur d'autres parties du tube digestif comme le duodénum, le jéjunum, le colon et le rectum.

Jusqu'à présent, ceci a peu été exploré et l'on ne reporte que quelques études, sur un nombre limité de patients.

MISRA et al. [32] ont comparé les biopsies de muqueuse duodénale et jéjunale de 58 patients cirrhotiques, d'étiologie virale pour 54 d'entre eux, à 30 patients contrôles. Les altérations histologiques induites par l'hypertension portale au niveau entéral se caractérisent par la présence constante d'un nombre élevé de vaisseaux (capillaires, veinules) par villosités (> 6). Ceux - ci apparaissent anormalement dilatés et à paroi amincie. Sont constatés également, mais à des degrés divers et de façon moins spécifique, une atrophie glandulaire et

une diminution du rapport villosité / crypte, oedème de la lamina propria, prolifération fibromusculaire de la lamina propria.

NAGRAL et al. [33] confirment ces anomalies caractérisant la jéjunopathie congestive de l'hypertension portale et remarquent l'absence de corrélation avec le degré de dysfonction hépatique mesuré par le score de Child-Pugh.

Il apparaît que la muqueuse gastro-intestinale développe une susceptibilité accrue aux lésions induites par les agents toxiques tels l'alcool, l'aspirine. [34]

Au vu de ces descriptions et par extrapolation, l'hypertension portale semble être un facteur modifiant l'absorption digestive, mais son influence sur la perméabilité intestinale n'a fait l'objet, jusqu'à présent, que d'une seule étude récente. FUJII et al.[35] s'attachent à établir la relation entre lésions du tractus disgestif liées à l'hypertension portale et perméabilité digestive, par la réalisation d'une étude portant sur 35 patients cirrhotiques bénéficiant d'une part d'un test L-rhamnose, Lactulose et d'autre part d'endoscopies digestives afin d'évaluer l'hypertension portale (varices oesophagiennes, varices rectales, ectasies vasculaires colique). L'étiologie virale des cirrhoses est prépondérante (hépatite B n=5; hépatite C n=25; hépatite non A non B n=4; alcool n=1) afin de ne "sélectionner"que les lésions digestives liées a à l'hypertension portale et d'écarter toutes lésions alcoolo-induites. Une augmentation significative de perméabilité intestinale est observée de façon concomitante à la présence de lésions du tractus digestif inférieur (au moins 5 ectasies vasculaires colique et varices rectales), alors qu'il n'y a pas de relation significative entre perméabilité intestinale et varices

oesophagiennes. Cette étude, bien que portée sur un nombre limité de patients, est la première à établir une relation étroite entre hypertension portale et hyperperméabilité intestinale du sujet cirrhotique.

4. ALCOOL, HTP ET PERMEABILITE DIGESTIVE:

Les mécanismes d'altération de la perméabilité intestinale de l'éthylique chronique semblent donc être multifactoriels :

--- d'une part, une toxicité directe de l'alcool sur l'épithélium intestinal avec rupture des jonctions serrées, endommageant la voie de diffusion intercellulaire.[11-21]

--- d'autre part, une rigidification de la membrane biologique liée à un phénomène d'adaptation à l'imprégnation éthylique chronique, ayant pour conséquence une diminution de fluidité, endommageant la voie de diffusion transcellulaire.[22-30]

--- enfin, des lésions vasculaires jéjunales rapportées à l'hypertension portale. [31-34]

5. AUTRES FACTEURS MODIFIANT LA PERMEABILITE DIGESTIVE:

La perméabilité intestinale est altérée dans de nombreuses pathologies et situations.

5.1. MEDICAMENTS :

5.1.1. les AINS:

Les tests de perméabilité ont largement été employés afin de documenter la toxicité intestinale des médicaments, et les effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur le tube digestif en constituent l'un des meilleurs exemples.

Les AINS, dont le chef de file est l'aspirine, sont responsables d'inflammation du petit intestin et d'entéropathies (ulcérations, saignements, pertes protidiques, dysfonction iléale, striction).[36, 37]

Ces molécules augmentent la perméabilité intestinale par toxicité directe sur la muqueuse lors de l'absorption (lésions au niveau des jonctions inter-cellulaires)[38], et par leur effet systémique (inhibition de la cyclo-oxygénase)[39], partiellement réversible par l'administration concomitante de prostaglandines [38], caractérisée par leur action cytoprotectrice (accroissement de la sécrétion de mucus, augmentation de l'épaisseur du revêtement muqueux).

5.1.2. les corticoïdes:

Les corticoïdes augmentent la perméabilité gastro-duodénale et l'utilisation de doses élevées peut être associée à des lésions muqueuses macroscopiques. [40]

5.1.3. la chimiothérapie et radiothérapie:

Les drogues cytotoxiques des chimiothérapies tels 5-fluorouracil, anthracycline, méthotrexate ou la radiothérapie sont également impliquées comme agents responsables d'induire des modifications de perméabilité, bien que leurs effets sur le processus d'absorption reste encore controversé. [41, 42, 43]

La sévérité des lésions gastro-intestinales peut être un facteur limitant, conduisant à des adaptations de doses, et leur administration, peut conduire à des malabsorptions compromettant la nutrition. [44]

5.2. LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES:

5.2.1. la polyarthrite rhumatoïde:

Au décours de la polyarthrite rhumatoïde et autres arthropathies séro-négatives, la perméabilité digestive de patients non traités apparaît normale. C'est l'utilisation quasi-constante au long cours des AINS qui est à l'origine de l'hyperperméabilité, et qui, d'une

façon indirecte pourrait "auto-entretenir" l'inflammation articulaire, en favorisant l'absorption d'Ag impliqués dans la physiopathologie de ces rhumatismes.[45]

5.2.2. la spondylarthrite ankylosante:

Dans le cadre des spondylathropathies, les études de perméabilité digestive apportent des résultats plus controversés.

Alors qu'une hyperperméabilité au test 51CrEDTA, indépendante du statut HLA B27 et de l'activité de la maladie a été objectivée, l'origine de cette modification de perméabilité n'apparaît pas clairement établie, étant considérée par certains auteurs [46] comme lésion primaire, indépendante de toute prise d'AINS, et par conséquent facteur étiologique de la maladie rhumatismale, et par d'autres [47] comme anomalie secondaire au traitement anti-inflammatoire.

De plus, l'idée même d'hyperperméabilité digestive accompagnant l'entité rhumatismale des spondylarthropathies est remise en cause par KUIPER et al. en 1993 [48], qui n 'objective pas de modifications du test lactulose - mannitol par rapport aux sujets contrôles.

5.2.3. la maladie de Behcet:

FRESKO et al. [49]comparent la perméabilité intestinale au test 51CrEDTA de 34 patients présentant un syndrome de Behcet, sans pathologie digestive connue, à un groupe contrôle constitué de 10 spondylarthrites ankylosantes, 6 maladies inflammatoires du tube digestif, 17 lupus érythémateux et 15 sujets sains.

Une hyperperméabilité du groupe Behcet apparaît significative par rapport aux sujets sains, mais similaires par rapport aux sujets malades constituant le groupe contrôle, faisant douter de sa spécificité.

5.3. LA MALADIE COELIAQUE:

Les premières constatations de modifications de perméabilité intestinale dans la maladie coeliaque non traitée ont été rapportées par MENZIES et al.en 1972 [50], puis unanimement confirmées et reconnues par divers auteurs dont JUBY et al.en 1989 [51] qui proposent le test lactulose-mannitol comme test de dépistage de la maladie avant la réalisation d'investigations invasives (biopsie jéjunale).

Les patients atteints de maladie caeliaque ont une perméabilité diminuée pour les petites molécules et, paradoxalement, accrue pour les macromolécules, témoignant d'une implication de la voie de diffusion paracellulaire.[52]

Les modifications de perméabilité s'expliquent, bien évidemment, par l'atrophie villositaire, qui entraîne une baisse importante de la surface d'absorption.

Le PEG 400 n'apparaît pas recommandé comme marqueur, son absorption pouvant être déterminée par sa solubilité lipidique et apparaissant diminuée du fait de la réduction de la surface d'absorption du petit intestin. [52]

Un retour à une perméabilité normale se fait en 5 mois, après instauration d'un régime adapté. [53]

Bien que le test lactulose -mannitol ait été proposé comme test de dépistage, le diagnostique de certitude repose sur la preuve histologique (biopsie jéjunale) et l'amélioration des symptômes sous régime sans gluten.

5.4. INTOLERANCE ALIMENTAIRE, ALLERGIE, ECZEMA ATOPIQUE:

L'histamine est responsable de lésions muqueuse et sous-muqueuse de type oedème, hémorragie, érosions, à l'origine d'une hyperperméabilité impliquée dans l'allergie et fausse allergie alimentaire (consommation d'aliments histamino-libérateurs).[54]

Les études de perméabilité digestive concernant les sujets souffrant d'allergie, d'intolérance alimentaire et d'eczéma atopique sont variées par les populations étudiées (enfant, adulte), et les moyens utilisés (tests utilisant divers sucres marqueurs). Il est difficile d'établir des conclusions fermes chez ces sujets, mais la perméabilité apparaît le plus souvent altérée, en particulier chez l'enfant.[44]

5.5. MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES:

Les diverses études objectivent une hyperperméabilité digestive lors de poussées inflammatoires de maladie de Crohn, et les tests de perméabilité peuvent apparaître non seulement comme index de l'activité de la maladie chez l'enfant, [55] mais également comme élément prédictif d'une rechute clinique.[56]

Au-delà, il a été démontré une augmentation de perméabilité chez les parents au 1er degré de patients atteints de maladie de Crohn, soutenant l'hypothèse qu'une modification de perméabilité intestinale est un évènement précoce impliqué dans la pathogénie de la maladie. [57]

5.6. AGE ET GEOGRAPHIE:

Il existe une perméabilité accrue en période néonatale et chez les prématurés liée à une immaturité des entérocytes et à un déficit physiologique en Ig A. Le risque d'infection, de réactions d'hypersensibilité et de formations d'immuns complexes est élevé chez le nouveau-né. L'allaitement maternel, en apportant entre autres des Ig, pallie à la déficience transitoire du système de défense.

Avec l'âge, l'intestin maintient son intégrité.[58]

Sur le plan géographique, les troubles digestifs tropicaux sont probablement séquellaires d'infections intestinales.

Des sujets sains résidents en régions tropicales ont une hyperperméabilité intestinale en comparaison avec des sujets Nords Européens coïncidants avec de subtiles modifications de la morphologie jéjunale. Les touristes revenant de régions tropicales ont une hyperperméabilité digestive transitoire.[44]

5.7. AUTRES:

- Une perméabilité anormale a été décrite en dermatologie, dans le cadre de la dermatite herpétiforme (associée à une atrophie villositaire histologiquement prouvée), et du psoriasis. [59]
- Les gastro-entérites non spécifiques, infections intestinales à Giarda Lamblia, Salmonella (action pathogène directe), Malaria, Ascaris Lumbrïcoides, hépatite A à la phase aiguë [60] et infection à Rotavirus s'accompagnent d'une hyperperméabilité digestive.
- HIV: il n'existe que peu d'études sur la relation HIV et perméabilité digestive. A été rapportée une augmentation de perméabilité intestinale chez des patients HIV+, stade SIDA déclaré ou non, avec ou sans symptômes digestifs associés, mais plus particulièrement en présence d'une infection intestinale à Cryptosporidium. [61]

De plus, nombre de ces patients souffrent de sévères malabsorptions comparables à celles observées dans la maladie caeliaque non traitée. [44]

- Une diminution de l'absorption de l'arabinose mise en évidence chez des sujets présentant un syndrome du colon irritable est plus à mettre sur le compte d'une hypermotilité digestive diminuant le temps nécessaire pour l'absorption, que sur une réelle anomalie de la muqueuse intestinale.[59]
- Les sujets brûlés présentent une hyperperméabilité intestinale pendant les 30 premières minutes, constituant un risque septique significativement majoré. [62]
- Les coureurs de marathon peuvent être sujets à des symptômes digestifs tels crampes abdominales, nausée, diarrhée voire même hémorragie. L'hypoperfusion intestinale relative à l'effort physique serait responsable de ces symptômes et d'une augmentation de

perméabilité digestive.[44, 63]. La prise d'aspirine augmente la perméabilité digestive au décours de l'effort physique.[64]

- La perméabilité digestive a également été étudiée en pathologie psychiatrique, notamment dans la schizophrénie.[65]

5.8. CONCLUSION:

Au-delà de leur implication dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de certaines maladies, les tests de perméabilité digestive ont une véritable pertinence clinique, pouvant servir à la fois de tests de dépistage (avant investigations complémentaires invasives), et d'indicateurs évaluant l'évolution clinique et l'efficacité du traitement, le meilleur exemple étant celui de la maladie caelique.

LES TESTS DE PERMEABILITE INTESTINALE

1. INTRODUCTION:

L'exploration de la muqueuse intestinale requiert en théorie le recours à la réalisation d'une biopsie de la partie proximale de l'intestin grêle. Malgré les progrès considérables qu'a apporté la réalisation systématique de la biopsie par voie endoscopique, cet examen reste par nature invasif et donc difficile à répéter.

Le test de perméabilité intestinale s'inscrit dans le cadre de la recherche de moyens d'explorations non invasifs.

2. HISTORIQUE:

Le concept d'utilisation de marqueurs pour suivre le passage des substances à travers la barrière intestinale n'est pas nouveau. En 1673 Martin LISTER et en 1701 William MUSGRAVE, ont introduit du lait mélangé avec de l'indigo dans l'intestin grêle de chiens vivants, pour un essai montrant que les colorants passent de la lumière intestinale vers le système lymphatique.

L'idée que la régulation du transport des molécules à travers l'épithélium intestinal se fait par les cellules membranaires a été proposée en 1884 par HEIDENHAIN, qui a observé que l'intestin d'un chien pouvait réabsorber de larges quantités de son propre sérum.

L'absorption de molécules sondes (rhamnose, xylose, arabinose) a été étudiée pour la première fois par Mc CANCE et MADDERS en 1930.

Les premières investigations sur la perméabilité digestive chez l'homme ont été réalisées par FORDTRAN en 1965.

Dans les années 1960, Farquhar et Palade décrivent les "tight junctions" ou "zonula occludens" correspondant aux zones de connections entre les cellules épithéliales adjacentes.
USSING et WINDHAGER reconnaissent l'importance de la voie intercellulaire pour le transfert transépithéliale des ions, postulant que les jonctions intercellulaires ne sont pas nécessairement occlusives.

La base des tests non invasifs utilisés pour étudier la perméabilité intestinale est venue d'observations de patients présentant une maladie coeliaque, suspectés d'avoir une augmentation de la perméabilité digestive devant la mise en évidence d'une excrétion accrue de disaccharides dans les urines.

Au début des années 1970, il a été découvert que l'ingestion de solutés hyperosmolaires pouvaient accroître temporairement la perméabilité intestinale du sujet sain aux oligisaccharides comme le lactulose et le raffinose.

Puis, à la fin des années 1970, différents tests employant des combinaisons disaccharides / monosaccharides (comme cellobiose / mannitol, lactulose / L-rhamnose) ont été introduits par MENZIES et al.(1977). Les substances de faible masse moléculaire comme PEG et Cr-EDTA ont été employés au début des années 1980 (BJARNASSON et al.,1983).

D'autres marqueurs comme le technétium 99mDTPA et le test à l'ytterbium 169-DTPA sont apparus mais sont très rarement utilisés.[59]

Dès lors, de nombreuses observations cliniques associées à des modifications de perméabilité intestinale ont été mises en évidence, notamment dans certaines maladies.

3. LES DIFFERENTS TESTS:

Il existe trois types de molécules utilisées dans l'étude de la perméabilité intestinale:

- le polyéthylène glycol (PEG)
- le tétra-acétate d'éthylènediamine marqué au chrome 51 (51 Cr EDTA)
- les sucres inertes (c'est-à-dire non métabolisables et ne nécessitant pas de transport actif) comme le mannitol ou le rhamnose pour les monosaccharides et le lactulose ou le cellobiose pour les disaccharides.

Ces molécules, pour être des marqueurs "idéaux" de la perméabilité intestinale, doivent posséder certaines propriétés physico-chimiques : être solubles dans l'eau, présenter une diffusion au travers de la muqueuse intestinale diminuant avec l'augmentation du poids moléculaire, et s'effectuant selon une cinétique de premier ordre. Elles ne doivent être ni toxiques, ni dégradées par les bactéries intestinales, ni métabolisées après absorption. Leur dosage doit être facile, sensible, précis et réalisable dans des fluides biologiques comme l'urine.

3.1. comportement de ces molécules chez le sujet sain :

De petites quantités d'oligosaccharides traversent la barrière intestinale du sujet sain.[66]

Les cinétiques d'absorption de ces sucres reflètent leur comportement au niveau du tube digestif. Elles ont été évaluées chez le sujet sain par leur dosage urinaire par chromatographie après administration intra-veineuse et orale.[67]

Ces marqueurs sont absorbés au niveau de l'intestin grêle et leur taux d'excrétion urinaire reflète leur taux d'absorption intestinale. [68]

L'élimination urinaire de chacun de ces marqueurs est la meilleure durant les cinq premières heures, tendant à devenir négligeable après dix heures, sauf pour le 51Cr-EDTA. Alors que quasiment 100% des molécules sont retrouvées dans les urines des 24 heures après leur administration intra-veineuse, leurs taux urinaires après ingestion orale sont faibles. De façon comparative, les pourcentages d'excrétion urinaire du lactulose et du 51Cr-EDTA pendant les cinq premières heures sont similaires, inférieurs à 1%, alors que ceux du L-rhamnose et du PEG apparaissent nettement supérieurs, de l'ordre de 7 à 12%. Le passage de petites molécules comme le L-rhamnose ou le mannitol, à travers la muqueuse intestinale saine, apparaît comme étant dix fois plus efficaces que celui de molécules plus larges comme le lactulose ou le 51Cr-EDTA, suggérant que l'intestin est moins perméable aux disaccharides. [67]
Ainsi, le mode de diffusion à travers la muqueuse intestinale est un mode de diffusion passive, sans médiateur, et deux voies distinctes de passage sont identifiées en fonction de la taille des

molécules, l'une concernant les marqueurs de petit poids moléculaire et correspondant à un passage transcellulaire, l'autre concernant les marqueurs de haut poids moléculaire et correspondant à un passage intercellulaire.[67]

Par ailleurs, les solutions hyperosmolaires augmentent, de façon temporaire, la perméabilité intestinale au lactulose. Ce phénomène n'est pas dû à un changement de métabolisme, ni même à des variations de clairance rénale, mais doit être attribué à une augmentation d'absorption du marqueur lié au stress hyperosmolaire et dont les mécanismes sont mal connus (élévation du gradient de concentration au cours du mécanisme d'absorption passive, augmentation de la taille et du nombre de pores, altération des jonctions serrées...). [69]

3.2. Test lactulose / mannitol :

3.2.1 le principe de l'absorption différentielle

Le principe de l'absorption différentielle est basé sur le fait que les deux marqueurs choisis se comportent de la même façon en tous points, sauf en ce qui concerne leur capacité de traverser la muqueuse intestinale. Ainsi, contrairement aux tests mesurant le passage sanguin ou l'élimination urinaire d'un seul marqueur, ceux qui comparent l'élimination urinaire de 2 marqueurs permettent l'expression des résultats sous forme d'un rapport de concentrations urinaires. Une telle méthode supprime l'incidence sur les résultats de variables autres que l'interaction entre la muqueuse et les marqueurs : quantité totale réellement ingérée, temps de vidange gastrique ou de transit intestinal, dilution des marqueurs par les sécrétions intestinales, clairance rénale, échantillon d'urines recueilli. [70]

3.2.2 les sucres utilisés

Le Mannitol et le Lactulose sont deux sucres non métabolisables, éliminés par voie rénale.

Le mannitol (PM=182) est un monosaccharide, marqueur de la perméabilité aux petites molécules; il passe vraisemblablement au travers de la paroi de la bordure en brosse (voie transcellulaire) et sa clairance urinaire est considérée comme le reflet de la capacité absorptive de l'intestin grêle.[44, 59, 71]

Le lactulose (PM=342) est un disaccharide, marqueur de la perméabilité aux plus grosses molécules; il traverse probablement la muqueuse intestinale au niveau des espaces inter-entérocytaire (voie intercellulaire) et des zones d'extrusion du sommet des villosités.
Sa clairance urinaire dépend du degré de fuite interentérocytaire et donc, grossièrement, du degré d'inflammation de la muqueuse.[44, 59, 71]

Le test mannitol-lactulose est le test utilisé dans notre étude, dont le protocole sera détaillé ci-après.
Il existe d'autres tests employant une combinaison mosaccharide / disaccharide :

- test rhamnose - lactulose
- test mannitol - cellobiose

3.3. Test au polyéthylène glycol (PEG) :

Les molécules de PEG sont utilisées comme solvants, additifs alimentaires, composants des pommades et suppositoires. PEG 4000 est employé comme purgatif dans la préparation de coloscopie.

En 1977, CHADWICK et al. [72] proposent le PEG 400 comme marqueur de la perméabilité, cette molécule remplissant un certain nombre de critères idéaux, mais plus récemment, certains investigateurs reconnaissent ce test comme insatisfaisant.

En effet, bien que n'ayant pas de contre-indications, il génère plusieurs incertitudes :

- sa voie de diffusion apparaît controversée, ceci s'expliquant par:
  - -- son possible caractère lipophile, favorisant un passage à travers la bi-couche lipidique membranaire
  - -- une possible dégradation bactérienne réduisant son taux d'excrétion urinaire
  - -- des polymères de poids moléculaire différents, allant de 242 à 550. Or la diffusion diminue avec l'augmentation du poids moléculaire, générant des taux d'excrétion urinaire variable.[73]
- sa technique de dosage est difficile et nécessite le recours à un modèle mathématique de calcul complexe, le pourcentage de recueil urinaire des polymères ne suggérant pas que leur transport décroît avec une augmentation du poids moléculaire. De plus, la base de cette équation mathématique est théorique et questionnable. [74]

Dès lors, pour certains auteurs, il ne s'agit pas d'un bon test d'exploration de la perméabilité intestinale.

Le protocole du test au PEG 400 est proche dans sa méthodologie de celui du test au lactulose-mannitol. Les sujets, à jeûn depuis la veille minuit, ingèrent une solution contenant 5 à 10 g. de PEG 400. Le recueil des urines se fait sur 6 h.. La détection des différents polymères se fait par chromatographie en phase gazeuse. [52]

3.4. Test au 51Cr-EDTA :

BJARNASSON propose ce test en 1983. [75]

L' EDTA ou éthylènediaminetetraacétate est une molécule lipophobique, hydrosoluble dont le poids moléculaire est de 359,2 D, très voisin de celui du lactulose. Son passage est intercellulaire.

D'une manière générale, les marqueurs isotopiques sont plus facilement mesurés que les autres, leur propriété la plus remarquable étant leur grande stabilité, ainsi qu'une grande inertie (on n'observe pas de décomposition à température ambiante, ni à concentration basse), mais ils souffrent de leurs inconvénients inhérents, à savoir d'être employé seul (leur absorption pourrait être affectée par des variables telles que le temps de vidange gastrique, la dilution dans les secrétions digestives, le temps de transit intestinal – 76,77-) et d'utiliser la radioactivité. Ceci les rend moins attractif en routine, et spécialement chez les enfants et les femmes enceintes.

Précédemment employé pour la mesure de la clairance rénale, le 51 Cr EDTA est devenu un marqueur établi pour l'estimation de la perméabilité intestinale. [59]

Sur le plan pratique, le protocole est le suivant : une quantité d'EDTA correspondant à 100 microcuries est ingérée par le patient dans 300 ml d'eau. Les urines sont recueillies sur 24 h. et la radioactivité gamma γ détectée sur un échantillon. Le test est ainsi plus long que celui aux sucres ,le recueil des urines se faisant sur 24 h., alors que pour les autres tests, la diurèse est collectée sur 5 à 6 heures. Une insuffisance rénale majeure altère l'excrétion de l'EDTA si la filtration glomérulaire est inférieure à 30ml.mn.

3.5 Test au 99mTc-DTPA :

Ce test est apparu plus récemment. Il présente les mêmes caractéristiques que le test au Cr-EDTA, avec lequel il est bien corrélé.[78]

4. PROTOCOLE DU TEST LACTULOSE / MANNITOL:

Après une nuit de jeûne, le sujet ingère à 7 heures du matin, après avoir vidé sa vessie, un mélange composé des 2 marqueurs mannitol / lactulose, préparé par la pharmacie centrale des hôpitaux. L'osmolarité de la solution est de 1005 mosm/l.

Le sujet respecte un jeûne solide et hydrique pendant les deux premières heures, puis boit 500 cc d 'eau pendant les 3 heures suivantes.

Les urines sont recueillies au cours de ces 5 heures, leur volume est mesuré après homogénéisation et 2 tubes de 10 ml chacun sont envoyés au laboratoire de biochimie. Le dosage se fait par chromatographie.[70]

5. TECHNIQUE DE DOSAGE:

La clairance du mannitol et du lactulose est calculée après dosage des oses par chromatographie gaz - liquide. La technique comporte l'ajout d'étalons internes, respectivement l'inositol dans le dosage du mannitol et le turanose dans le dosage du lactulose. Les échantillons d'urine sont ensuite désionisés (par agitation avec un même volume de résine double - Amberlite IRN - 150, Prolabo), puis liophylisés avant triméthylsylilation. Deux solutions d'étalonnage contenant des quantités variables de lactulose et de mannitol sont préparées. Dans le chromatographe, le mélange, réalisé à partir des échantillons d'urine des patients, est passé dans la colonne macrobore. Chaque sucre est repéré en fonction de son temps de rétention par rapport aux étalons internes. Les sucres sont détectés dans l'ordre suivant : mannitol, inositol, lactulose, turanose. Ceci est visualisé sur un chromatogramme obtenu en 12 minutes. Les aires sous la courbe des différents sucres sont mesurées et servent au calcul des concentrations. Les colonnes du chromatographe (Packard) sont composées d'OV1 à 3 p.cent sur Chromosorb W (Packard). L'intégration des pics est effectuée par un intégrateur Packard Modèle 604.[79, 80]

Cette technique permet ainsi d'établir une comparaison entre les clairances urinaires des deux sucres ingérés.[80]

6. CALCUL DES VALEURS DES CONCENTTRATIONS ET CLAIRANCES URINAIRES DES SUCRES

6.1. Calcul des concentrations :

Le calcul des valeurs des concentrations urinaires du lactulose et du mannitol se fait selon le modèle suivant :

$$\text{Concentration du mannitol} : \frac{\text{aire du mannitol malade}}{\text{aire inositol malade}} \times KM$$

$$\text{Concentration du lactulose} : \frac{\text{aire du lactulose malade}}{\text{aire turinose malade}} \times KL$$

KM, KL: rapport de la surface du pic de l'ose à la surface du pic étalon correspondant, multiplié par la concentration de cette échantillon.

6.2. Calcul des clairances :

Le calcul des clairances permet de tenir compte de la diurèse et s'expriment en pourcentages.

$$\text{Clairance du mannitol} = \frac{\text{concentration urinaire mannitol (mg/l) x diurèse 5 h.}}{\text{quantité ingérée de mannitol (mg)}}$$

$$\text{Clairance du lactulose} = \frac{\text{concentration urinaire lactulose (mg/l) x diurèse 5 h.}}{\text{quantité ingérée de lactulose (mg)}}$$

$$\text{Le rapport Lac/Man en \%} = \frac{\text{clairance du lactulose}}{\text{clairance du mannitol}} \times 100$$

7. CHOIX DU TEST MANNITOL-LACTULOSE:

7.1. Facilité d'utilisation :

Ce test constitue un moyen simple, objectif et non invasif d'exploration fonctionnelle de la muqueuse intestinale.

Il ne présente pas de contre-indication.

Les conditions de réalisation sont simples, en respectant certaines précautions: jeûne, pas de prise d'alcool, ni de médicaments.

Il est largement utilisé dans le diagnostic de l'allergie alimentaire.

7.2.. comparaison avec les autres tests:

- comparaison avec le test au PEG 400:

  La différence fondamentale réside dans le fait que le PEG est possiblement liposoluble, alors que le lactulose et le mannitol ne le sont pas. Etant donné que son passage à travers la muqueuse intestinale est liée, en partie, à cette propriété, UKABAM et al [81] suggèrent que le PEG 400 n'est pas un bon marqueur de la perméabilité intestinale. Son utilisation ne donnerait pas plus de renseignements que l'étude du lactulose seul ou du mannitol seul. De plus, rappelons que le mode de calcul du taux de PEG excrété est très complexe.

- comparaison avec le test au 51 Cr-EDTA:

  Le lactulose et le 51 Cr-EDTA sont des marqueurs de poids moléculaire comparable, ayant tous deux une diffusion au niveau des jonctions intercellulaires.

  Le test au 51 Cr-EDTA possède cependant des contre-indications (terrain : enfant, femme enceinte du fait de la manipulation d'un isotope radioactif, insuffisance rénale), et a l'inconvénient d'être plus long. Par contre, sa technique de dosage semble assez facile.

BJARNASSON et al.[82] montre une bonne corrélation entre le test au lactulose et le test au 51Cr-EDTA.

8. CONCLUSION:

Le test mannitol-lactulose apparaît donc comme étant un test simple, non invasif, objectif, fiable, reproductible, sans contre-indications .

ETUDE PERSONNELLE

1 - PATIENTS ET METHODE :

1.1. Patients

36 patients cirrhotiques hospitalisés ou consultants dans le service d'hépato-gastro-entérologie du CHU de Nancy, d'âge moyen 57.8 ans (extrêmes : 35ans-73ans), ont été inclus de janvier à août 2001, et répartis en deux groupes selon l'étiologie de la cirrhose.

Le groupe 1, représentant l'origine éthylique, était constitué de 24 patients (6 femmes, 18 hommes). Le diagnostic de cirrhose éthylique reposait sur des arguments anamnestiques, cliniques, biologiques et endoscopiques.

Le groupe 2, représentant l'origine virale C, était constitué de 12 patients (3 femmes, 9 hommes). Le diagnostic de cirrhose virale reposait sur le statut sérologique et une preuve histologique par la réalisation d'une ponction biopsie hépatique. Dans ce groupe, les sujets présentant une consommation d'alcool avouée ou douteuse étaient exclus.

Les principales caractéristiques cliniques et biologiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients

	GROUPE 1 - OH - n= 24	GROUPE 2 - Virale C - n = 12	p
Age (moy.)	57.58 ± 10.6	58.25 ± 10.3	0.75
TQ (%)	67 ± 13	75 ± 18	0.21
Bilirubine (mg/l)	25 ± 27.5	16.58 ± 16.2	0.43
Albumine (g/l)	28.07 ± 6.85	30.68 ± 8.5	0.46
Présence d'une ascite	14/24	1/12	**0.0041**
Encéphalopathie	3/24	0/12	0.2
Urée (g/l)	0.31 ± 0.16	0.37 ± 0.15	0.14
Créatinine (mg/l)	9.08 ± 3.09	8.66 ± 1.82	0.95
Cholestérol (g/l)	1.3 ± 0.35	1.34 ± 0.31	0.57
Infection du liquide d'ascite	2/24	0/12	0.2
Présence de V.O.	15/24	5/12	0.4
Child – Pugh (A / B / C)	7 / 12 / 5	7 / 3 / 2	0.22

Les patients étaient similaires en tous points sauf :

- au niveau du score de Child-Pugh (bien que la différence ne soit pas significative) : où l'on notait une prépondérance de stade B dans le groupe 1-éthylique- (50%), alors que le groupe 2 –virale- présentait une fréquence plus élevée de stade A (58.3%), les deux groupes comprenant respectivement 20.8% et 16% de patients stade C .
- au niveau de la présence d'une ascite, où l'on notait une majorité de décompensation ascitique dans le groupe 1-éthylique- (58.3%) comparé au groupe 2 –virale- (8.3%).

Ces patients ne présentaient pas d'antécédents gastro-intestinaux (maladies inflammatoires, maladie coeliaque), ni d'altération de la fonction rénale, qui auraient pu affecter le test de perméabilité. Aucun patient n'a reçu d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Toutes les prescriptions médicamenteuses (essentiellement β-bloquants, diurétiques de l'anse et

thiazidiques, inhibiteurs de la pompe à protons, vitamines B1B6) ont été arrêtées 24 h. avant la réalisation du test et il n'y avait pas de consommation d'alcool depuis une semaine pour les patients du groupe 1 –éthylique-, avant investigation.

1.2.Méthode :

La perméabilité intestinale des 36 patients a été évaluée par la réalisation d'un test lactulose-mannitol, se basant sur le principe de l'absorption différentielle des deux sucres marqueurs.[70]

Ce test a été également réalisé chez 10 volontaires sains (âge moyen 34.8ans, extrêmes : 23ans-89ans).

Le protocole du test est détaillé dans notre précédent chapitre, paragraphe 4.

1.3. Analyse statistique :

Les résultats sont exprimés en moyenne. Les données ont été analysées en employant :

- le test de Man-Withney, lors d'une comparaison de moyenne entre 2 groupes, l'effectif trop faible ne permettant pas le recours au test t de Student.
- le test de Wilcoxon, lors d'une analyse de variance entre plusieurs groupes.
- le test de Kruskal-Wallis.

2 - RESULTATS :

Les résultats des concentrations et clairances urinaires du lactulose , mannitol et du rapport Lac/Man, des patients et témoins sont colligés dans les tableaux 2, 3, 4.

Tableau 2 : Résultats du test Lactulose / Mannitol du groupe 1 (éthylique), n = 24

PATIENTS	AGE	SEXE	CHILD PUGH	UREE (0,15-0,5 mg/l)	CREAT (5-15 mg/l)	CLEARANCE LAC (%)	CLEARANCE MAN (%)	RAPPORT LAC /MAN (%)	CONCENTRATION LACTULOSE (mg/l)	CONCENTRATION MANNITOL (mg/l)	RAPPORT DE CONCENTRATION
1	73	F	B 8	0,31	7	0,19	8,41	2,3	77,6	1682,8	0,046
2	58	F	B 8	0,22	8	0,08	1,82	4,2	75,6	909,8	0,083
3	51	M	B 9	0,07	7	0,01	0,89	1,4	6,1	211,1	0,028
4	55	M	B 8	0,58	18	0,02	1,05	1,5	51,5	1750,1	0,029
5	68	M	B 7	0,45	11	0,08	4,84	1,6	61,4	1937,2	0,031
6	41	M	C 10	0,11	4	0,07	4,21	1,7	14,1	421,3	0,033
7	71	M	C 12	0,65	9	0,27	17,7	1,5	136,1	4426	0,030
8	61	M	C 13	0,71	13	0,46	6,07	7,6	306,5	2023,9	0,151
9	54	F	B 8	0,17	6	0,11	10,05	1,1	111	5023,1	0,022
10	72	M	B 8	0,2	8	0,5	5,67	8,8	333,8	1889	0,176
11	47	M	C 10	0,31	8	0,02	1,74	1,3	19,5	724,9	0,026
12	51	M	B 8	0,31	12	0,03	2,69	0,9	50,1	2693,1	0,018
13	63	M	C 10	0,37	10	0,16	6,54	2,5	161	3270,5	0,049
14	68	M	B 9	0,4	9	0,11	13,12	0,8	107,3	6561,7	0,016
15	68	M	B 9	0,17	9	1,05	46,67	2,3	191,5	4243,1	0,045
16	57	M	A 5	0,42	14	0,08	10,24	0,7	61,4	4097,4	0,014
17	50	F	A 5	0,34	8	0,26	12,27	2,1	263,5	6137	0,042
18	67	F	B 8	0,19	9	0,08	2,09	3,9	64,6	837,6	0,077
19	69	M	B 8	0,28	12	0,25	7,54	3,3	32,9	1005,5	0,032
20	45	M	A 6	0,21	6	0,2	9,17	2,2	57	1310	0,043
21	35	F	A 6	0,15	5	0,13	11,66	1,1	213,3	9713,8	0,021
22	45	M	A 6	0,23	7	0,91	19,23	4,7	365,1	3846,8	0,094
23	58	M	A 6	0,29	9	0,01	5,24	0,2	3,6	1047,7	0,003
24	55	M	A 6	0,4	9	0,06	5,36	1,2	51,2	2143,9	0,023

Tableau 3 : Résultats du test Lactulose / Mannitol du groupe 2 (virale), n = 12

PATIENTS	AGE	SEXE	CHILD PUGH	UREE (0,15-0,5 mg/l)	CREAT (5-15 mg/l)	CLEARANCE LAC (%)	CLEARANCE MAN (%)	RAPPORT LAC /MAN (%)	CONCENTRATION LACTULOSE (mg/l)	CONCENTRATION MANNITOL (mg/l)	RAPPORT DE CONCENTRATION
1	71	F	B 8	0,43	8	0,07	3,67	1,8	26	733,5	0,035
2	37	M	A 5	0,24	9	0,02	6,49	0,3	10,4	1583,2	0,006
3	59	M	A 6	0,45	9	0,04	8,56	0,4	8,9	1070,4	0,008
4	60	M	A 5	0,36	9	0,02	11,51	0,2	6,6	1918	0,003
5	72	M	C 11	0,48	9	0,04	2,11	2	41,2	1054,4	0,039
6	57	F	A 5	0,39	6	0,02	7,5	0,3	9,2	1499,7	0,006
7	49	M	B 8	0,,35	8	0,39	10,99	3,5	389,5	5493,1	0,070
8	47	F	A 5	0,26	8	0,04	5,17	0,8	28,3	1722,6	0,016
9	60	M	A 6	0,28	6	0,39	12,72	3,1	197,2	3179,8	0,062
10	63	M	C 10	0,63	13	0,04	2,37	1,5	14	473,9	0,029
11	55	M	B 8	0,38	9	0,05	3,26	1,5	19,5	652,5	0,020
12	69	M	A 6	0,27	10	0,01	3,84	0,3	5,5	961,1	0,005

Tableau 4 : Résultats du test Lactulose / Mannitol du groupe témoin, n = 10

PATIENTS	AGE	SEXE	CLEARANCE LAC (%)	CLEARANCE MAN (%)	RAPPORT LAC /MAN (%)	CONCENTRATION LACTULOSE	CONCENTRATION MANNITOL	RAPPORT DE CONCENTRATION
1	27	F	0,2	17	1,2	136	5665	0.024
2	26	F	0,11	7,52	1,4	42.1	1504.3	0.027
3	69	F	0,09	9,31	1	-	-	-
4	89	F	0,03	3,63	0,8	5.5	362.7	0.015
5	23	M	0,28	11,14	2,6	284.2	5571.3	0.051
6	26	F	0,13	15,22	0,9	89.1	5073.6	0.017
7	31	M	0,19	9,9	1,9	96.3	2474.5	0.038
8	43	F	0,07	10,91	0,7	62	4546.6	0.013
9	30	F	0,01	3,59	0,4	18.1	2240.7	0.008
10	53	F	0,01	3,9	0,002	18	382.7	0.040

Les clairances respectives du lactulose (Lac), du mannitol (Man) et du rapport Lac/Man (Lac/Man) ont été confrontées aux paramètres suivants :

2.1. Etiologie de la cirrhose

- *comparaison groupe 1 et témoins* :

Il n'a pas été observé de différences statistiques entre les clairances individuelles du lactulose et du mannitol des 2 groupes, mais le rapport Lac/Man est apparu significativement plus élevé chez les patients cirrhotiques éthyliques par rapport aux témoins. (respectivement 2,45 vs 1,12, p=0,02, Tableau 5)

- *comparaison groupe 2 et témoins :*

Il n'y a pas eu de différences significatives des clairances du lactulose, du mannitol et du rapport Lac/Man entres les cirrhoses virales et les témoins. (Tableau 5)

- *comparaison groupes 1 et 2 :*

La clairance rénale du lactulose dans le groupe 1 -cirrhose éthylique- est apparue significativement plus élevée que dans le groupe 2 -cirrhose virale- (0.214 vs 0.094, p=0,04, Tableau 5), tandis qu'il n'y a pas eu de différences au niveau de la clairance du mannitol.
Le rapport des clairances Lac/Man tendait à confirmer cette différence entre les 2 groupes, avec une valeur moyenne dans le groupe 1 plus élevée que dans le groupe 2 (2.45 vs 1.30), sans toutefois atteindre le seuil de significativité (p=0,08), le faible effectif de notre étude nous limitant en puissance. (Tableau 5)

Tableau 5 : **Clairances Lac, Man, Lac/Man en fonction des groupes (cirrhose éthylique, cirrhose virale, témoins)**

	GROUPE 1 - OH- n = 24	GROUPE 2 - VIRALE – n=12	TEMOINS n = 10	SEUIL SIGNIFICATIF 1 VS 2	1 VS T	2 VS T
CLAIRANCE LACTULOSE (%)	0.214 ± 0.26	0.094 ± 0.13	0.112 ± 0.09	**0.04**	0.5	0.36
CLAIRANCE MANNITOL (%)	8.92 ± 9.44	6.51 ± 3.72	9.21 ± 4.68	0.7	0.44	0.21
RAPPORT LAC/MAN (%)	2.45 ± 2.10	1.30 ± 1.13	1.12 ± 0.74	**0.08**	**0.02**	1.00

2.2. Score de Child-Pugh

Le type de cirrhose apparaissant comme un facteur de confusion dans la relation clairances / score de Child-Pugh, le groupe 1 présentant une majorité de stade B comparé au groupe 2 prépondérant en stade A, l'analyse de ces données a été effectuée toute étiologie confondue.

Le rapport des clairances Lac/Man a augmenté de façon significative avec la sévérité de la maladie hépatique (Child A: 1,25, Child B: 2,51, Child C: 2,58, p=0,01), en remarquant particulièrement, l'influence du comportement du mannitol, dont les moyennes de clairance ont diminué avec la progression du score de Child-Pugh. (Tableau 6)

Tableau 6 : **Clairances Lac, Man, Lac/Man en fonction du score de Child-Pugh, toute cirrhose confondue.**

	STADE A n = 15	STADE B n = 15	STADE C n = 7	p
CLAIRANCE LAC (%)	0.15	0.20	0.15	0.45
CLAIRANCE MAN (%)	9.21	8.18	5.82	0.09
RAPPORT LAC / MAN (%)	1.25	2.51	2.58	**0.01**

2.3. Signes d'hypertension portale

- *varices oesophagiennes :*

Toute étiologie confondue, il n'a pas été observé de modifications significatives dans l'excrétion urinaire des sucres et de leur ratio en fonction de la présence ou non de signes d'hypertension portale du tractus digestif supérieur. (Tableau 7)

Tableau 7 : **Clairances Lac, Man, Lac/Man en fonction de la présence ou non de varices oesophagiennes (V.O.)**

	PRESENCE DE V.O.	ABSENCE DE V.O.	p
CLAIRANCE LAC (%)	0.23	0.08	0.18
CLAIRANCE MAN (%)	9.45	6.31	0.43
RAPPORT LAC/MAN (%)	2.46	1.47	0.24

- *ascite :*

Toute étiologie confondue, une tendance à l'élévation du rapport Lac/Man semblait se dessiner en présence d'ascite, sans que la différence avec l'absence d'ascite n'eut atteint un niveau statistiquement significatif (respectivement 2,74 vs 1,59, p=0,08). (Tableau 8)

Tableau 8 : Clairances Lac, Man, Lac/Man en fonction de la présence ou non d'une ascite

	PRESENCE D'UNE ASCITE	ABSENCE D'ASCITE	p
CLAIRANCE LAC (%)	0.15	0.18	0.39
CLAIRANCE MAN (%)	6.18	9.51	0.23
RAPPORT LAC/MAN (%)	2.74	1.59	**0.08**

2.4. Prescriptions médicales

Les principaux médicaments prescrits (β-bloquants, diurétiques, inhibiteur de la pompe à protons, vitamines B1B6) n'ont pas eu d'influence sur les clairances rénales des marqueurs. On remarque cependant, que les patients n'ayant pas de furosémide (Lasilix) ont eu une clairance significativement plus élevée du mannitol (respectivement 11,58 vs 5,92, p=0,03). (Tableau 9)

Tableau 9 : clairances Lac, Man, Lac/Man en fonction des principales prescriptions médicamenteuses

	ALDACTONE		p	LASILIX		p	AVLOCARDYL		p	MOPRAL		p
	+	-		+	-		+	-		+	-	
CLAIRANCE LAC (%)	0,17	0,17	0,91	0,13	0,23	0,21	0,10	0,20	0,25	0,15	0,17	0,81
CLAIRANCE MAN (%)	8,53	7,66	0,75	5,92	11,5	**0,03**	6,40	8,88	0,4	4,92	9,18	0,17
RAPPORT L/M	2,06	2,08	0,97	2,39	1,56	0,19	1,82	2,18	0,6	1,77	2,97	0,08

+ : médicament prescrit
- : médicament non prescrit

DISCUSSION

1. LES RESULTATS DE NOTRE ETUDE :

Notre étude montre l'absence de différence de perméabilité intestinale entre les cirrhoses virale C et le groupe témoin, alors qu'il existe une différence entre les cirrhoses éthyliques et les autres groupes, marquée par une tendance à l'hyperperméabilité du groupe cirrhose éthylique, en rapport avec une élévation significative de la clairance urinaire du lactulose (témoignant d'une atteinte de la voie de diffusion inter-entérocytaire), et probablement à une diminution du passage transcellulaire du mannitol.

La perméabilité croît de façon probante avec la gravité de la cirrhose, la présence d'une ascite (sans toutefois atteindre un seuil significatif), et n'est pas influencée par les signes d'hypertension portale du tractus digestif supérieur, ni par les principales prescriptions médicamenteuses (β-bloquants, diurétiques de l'anse et thiazidiques, inhibiteur de la pompe à protons, vitamines B1B6).

Cependant, le faible nombre de patients inclus limite la puissance de l'étude, ne permettant alors de déceler que des différences importantes, mais qui apparaissent valables.

Par ailleurs, la population témoin n'est pas corrélée au niveau du paramètre âge avec les patients de l'étude. Ceci n'a probablement pas eu de conséquences sur les résultats, la perméabilité étant relativement constante après la période néo-natale.[58, 83]

Enfin, seuls deux patients présentent dans notre étude une infection prouvée du liquide d'ascite, constituant un effectif trop faible pour rendre toute analyse de corrélation infection-perméabilité intestinale valable.

2. LES PUBLICATIONS SUR LA PERMEABILITE INTESTINALE DANS LA CIRRHOSE:

La revue de la littérature montre que la plupart des études de perméabilité digestive dans la cirrhose ont recherché un lien de causalité entre les altérations de muqueuse intestinale observées et l'apparition de complications infectieuses, sans tenir compte du facteur étiologie, la majorité des sujets inclus étant éthyliques.

De 1985 à nos jours, 8 études ont été réalisées. (FUJII et al.-35-, ERSOZ et al.-6-, PIQUET et al .-84-, CAMPILLO et al .-85-, ZUCKERMAN et al .-86-, BAC et al .-87-, BUDILLON et al.-88-, FUCHS et al.-89-)

2.1. ETUDES OBJECTIVANT UNE HYPERPERMEABILITE :

2.1.1. études employant le test lactulose-mannitol:

Deux études utilisent le test lactulose-mannitol.

CAMPILLO et al..[85] évaluent la perméabilité intestinale de 80 patients cirrhotiques d'étiologies principalement éthyliques (77 OH, 1 Hépatite C, 1 Hépatite B, 1 Cirrhose biliaire

primitive), avec un score C prépondérant dans la classification de Child-Pugh (Child C n = 41, Child B n = 26, Child A n = 13). Ces sujets, ainsi que 28 volontaires sains inclus comme sujets contrôles, bénéficient d'un test lactulose-mannitol selon le protocole décrit.

16 patients présentent une complication infectieuse dont 8, 3semaines avant le test et 8 autres, 2 semaines après le test. Il s'agit de 5 infections spontanées du liquide d'ascite (SBP), 3 SBP associées à une bactériémie, 8 bactériémies. 12 de ces patients sont porteurs d'une cirrhose sévère, Child C.

Les auteurs observent une hyperperméabilité digestive du patient cirrhotique, et spécialement du cirrhotique infecté, par rapport aux sujets contrôles, objectivée par une élévation du rapport Lac / Man, corrélée à la sévérité du score de Child-Pugh (ratio Lac-Man 0,017 sujets contrôles, 0,021 Child A, 0,039 Child B, 0,066 Child C, Kruskall-Wallis test $p < 0,01$). Cette augmentation de perméabilité est liée à une réduction de l'excrétion urinaire du mannitol, avec conservation d'une clairance rénale normale du lactulose, entraînant une élévation correspondante du ratio Lac / Man. Ces résultats suggèrent qu'une réduction de la surface d'absorption est le mécanisme principal impliqué dans les modifications de perméabilité. Plusieurs hypothèses physiopathologiques de type carences nutritionnelles liées à l'intoxication éthylique, altération de la microperfusion intestinale du cirrhotique [90], sont avancées sans qu'aucune ne soient réellement retenues.

Par ailleurs, il existe une corrélation positive entre l'hyperperméabilité intestinale et la présence d'une infection, le pourcentage de patients ayant une élévation du rapport Lac / Man

étant significativement plus élevé chez les patients septiques que chez les non septiques (56 % vs 11 %, $p < 0,001$).

Les auteurs restent prudents quant à l'interprétation des résultats, n'imposant pas comme évident qu'une augmentation de perméabilité intestinale génère la translocation bactérienne sur la simple analyse des tests. En effet, tous les mécanismes microbiologiques de translocation ne sont pas explorés par le test lactulose-mannitol et l'identification d'agents bactériens de type staphylococcus aureus, acinetobacter, comme responsables des complications infectieuses, suggèrent une autre origine que digestive.

Cependant une relation étroite entre les complications infectieuses et les altérations de la barrière intestinale peut être établie, sans qu'un lien de causalité formel soit retenu et l'hyperperméabilité digestive apparaît plutôt comme un des facteurs favorisants la translocation bactérienne, associé à d'autres comme la vidange gastrique, le temps de transit intestinal, la surface d'absorption, la circulation sanguine, la fonction rénale.

Partant des constatations sur le risque infectieux accru dans la cirrhose, et sur l'hypothèse suggérée d'une relation entre translocation bactérienne et perméabilité intestinale, PIQUET et al.[84] comparent, dans leur étude publiée sous forme d'abstract, la perméabilité digestive de 51 patients cirrhotiques à 46 patients contrôles (27 sujets sains et 19 patients porteurs d'une hépatite C chronique, ces 2 sous-groupes ne présentant pas de modifications de perméabilité au test lactulose-mannitol). Chaque patient bénéficie d'un test lactulose-mannitol selon le protocole adopté.

Les auteurs observent une hyperperméabilité chez 15 patients cirrhotiques (soit 29 %) par rapport au groupe témoin (élévation du rapport lac / man : 0,079 vs 0,025, p = 0,03), corrélée à la sévérité de la maladie (le score de Child-Pugh étant significativement plus élevé dans le groupe cirrhose avec augmentation de la perméabilité comparé au groupe cirrhose avec perméabilité normale).

Les variations individuelles du lactulose et du mannitol ne sont pas précisées, ne permettant aucune interprétation sur l'élévation du ratio.

En remarquant la présence plus fréquente d'ascite chez les patients présentant une hyperperméabilité (avec cependant une différence non significative par rapport aux sujets à perméabilité normale : 87 % vs 61 %, p = 0,08), les auteurs concluent à une possible relation entre perméabilité intestinale, cirrhose et infection spontanée du liquide d'ascite.

Il est cependant à signaler l'absence de sujets infectés inclus, l'absence de précision sur l'étiologie des cirrhoses, l'hétérogénéité des résultats obtenus (35 patients soit 71 % ont une perméabilité normale, 15 patients soit 39 % ont une élévation de perméabilité).

2.1.2. autres études :

D'autres travaux centrés sur la perméabilité digestive du patient cirrhotique mettent en évidence une hyperperméabilité, en utilisant des tests différents.

Ainsi, ERSOZ et al [6]_emploient le test au 99m Tc DTPA chez 44 patients cirrhotiques d'étiologies variées (6 OH, 24 Hépatite B, 5 Hépatite C, 1 Hépatite B et C, 1 Cirrhose biliaire primitive, 7 indéterminés), de statut Child-Pugh équilibré, à la différence de l'étude de CAMPILLO [85] (Child A n = 17, Child B n = 10, Child C n = 17) et dont 13 présentent une SBP.

A l'instar des deux études précédentes, les résultats objectivent, là encore, une augmentation de perméabilité intestinale, l'excrétion urinaire des 24 heures du DTPA étant significativement plus importante chez les patients cirrhotiques par rapport aux 10 sujets sains inclus (11,56 vs 4,30, $p < 0,0001$). Mais, ce qui peut sembler plus intéressant est l'absence de corrélation des modifications de perméabilité à la présence d'une infection, au score de Child-Pugh et à l'étiologie de la cirrhose.

Ces observations sont également constatées par les travaux de FUCHS et al.[89], qui effectuent un test cellobiose / mannitol chez 66 patients cirrhotiques (50 éthyliques, 15 post-hépatites, 1 CBP; 12 sujets présentent une SBP; 14 child A, 25 child B, 27 child C). Le rapport cellobiose / mannitol, mesuré sur le recueil des urines des 5 heures après absorption des sucres, est élevé chez 40 % des patients, indépendamment du score de Child- Pugh et de la présence d'une infection. Les auteurs concluent qu'une infection spontanée péritonéale n 'est probablement pas due à une augmentation de perméabilité. On s'attachera à remarquer l'absence de sujets contrôles mentionnés, l'interprétation des tests basée uniquement sur le rapport des sucres, alors qu'il aurait été intéressant de pouvoir comparer le comportement individuel de chacun des deux marqueurs.

ZUCKERMAN et al. [86] étudient la perméabilité intestinale de 20 patients cirrhotiques éthyliques (10 Child B, 10 Child C), ayant tous la caractéristique de présenter une ascite. La solution ingérée comprend 3-0-méthyl-D-glucose, D-xylose, L-rhamnose, Lactulose; 74 sujets normaux sont inclus pour comparaison. Le recueil urinaire de chaque sucre montre des valeurs moyennes plus basses chez les patients cirrhotiques, probablement du à une clairance diluée, résultant d'une augmentation du volume de distribution (ascite, oedème) mais le rapport Lactulose / L-Rhamnose, évaluant la perméabilté intestinale, est plus élevé chez ces cirrhotiques avec ascite comparés aux témoins (0,048 vs 0,037, p = 0,05, Mann-Whitney test). Les conclusions apportées par les auteurs sont alors proches de celles de PIQUET et al., mentionnées ci -dessus, dans le sens où, là encore, une relation cirrhose, hyperperméabilité intestinale et infection péritonéale est fort probable, malgré l'absence de sujets infectés inclus.

Enfin, rappelons les travaux récents de FUJII et al. [35], concernant l'évaluation de la perméabilité intestinale du patient cirrhotique à la présence de signes d'hypertension portale. 35 sujets cirrhotiques d'étiologie virale principalement (Hépatite B n = 5, Hépatite C n = 25, Hépatite non A non B n = 4 , éthylique n = 1) ont bénéficié d'un test Lactulose - L-rhamnose, et d'endoscopies digestives afin d'évaluer le retentissement de l'hypertension portale haute (varices oesophagiennes) et basse (varices rectales, ectasies vasculaires coliques). Après recueil des urines sur 8 heures, une élévation de perméabilité est objectivée par une élévation du rapport Lactulose / L-rhamnose par rapport au groupe témoin (0,124 vs 0,049, $p < 0,05$), liée à un passage accru du lactulose (0,561 vs 0,15, $p < 0,05$) à travers la muqueuse intestinale, sans modification du passage du L-rhamnose (4,39 vs 3,49, p = ns). Dans cette étude, l'hyperperméabilité intestinale est liée à une altération de la voie de diffusion

intercellulaire, en rapport avec l'hypertension portale, le rapport des sucres s'élevant progressivement avec le degré de varices oesophagiennes (sans toutefois atteindre une différence significative) et est corrélée de façon positive et significative à la présence de varices rectales et d'au moins 5 ectasies vasculaires intestinales. La sévérité de la maladie ne semble pas influer sur la perméabilité, mais il faut signaler la prépondérance de patients Child A inclus (Child A n = 23, Child B n= 8, Child C n = 4).

2.2. ETUDES N'OBJECTIVANT PAS DE MODIFICATIONS DE PERMEABILITE INTESTINALE :

En partant des constatations d'une plus grande prévalence d'infection péritonéale du patient cirrhotique avec ascite et / ou varices, possiblement du à une pullulation microbienne et à une augmentation concommittente de perméabilité du petit intestin aux larges molécules, BAC et al. [87] réalisent d'une part un test de perméabilité au 51 Cr EDTA (marqueur de la voie de diffusion intercellulaire, proche du test utilisant le 99mTc DTPA) chez 18 cirrhotiques d'étiologie variée et d'autre part, un breath test au 14C à la recherche d'une pullulation microbienne , chez 8 de ces sujets inclus. Les auteurs n'objectivent pas de modifications de perméabilité, ni de pullulation microbienne chez les 8 patients ayant effectué les 2 tests. Cette étude est criticable du fait du faible nombre de patients bénéficiant des investigations complètes, et de l'absence de sujets témoins.

BUDILLON et al.[88] n'ont pas objectivé de dysfonction significative de perméabilité du petit intestin lors de la réalisation d'un test chez 12 patients cirrhotiques (4 post-hépatite B, 2

éthyliques, 6 cryptogénétiques) comparés à 8 volontaires sains. L'absorption active a été étudiée par le D-xylose et 3-0-methyl-D-glucose (3-OMG), l'absorption passive par le Lactulose et le L-rhamnose. Les résultats objectivent une élévation de l'excrétion urinaire du D-xylose par rapport aux témoins, sans anomalies constatées sur l'excrétion du 3-OMG. Cependant, le D-xylose n 'est pas un bon marqueur de l'absorption intestinale, affecté par diverses variables comme le transit, l'espace de distribution, la clairance rénale. De plus, son métabolisme est partiellement hépatique, compliquant l'interprétation des résultats chez le patient cirrhotique. L'excrétion urinaire du L-rhamnose apparaît plus élévée dans le groupe cirrhose, alors que l'excrétion du lactulose apparaît plus basse. L'excrétion de ces marqueurs évoluant en sens inverse, leur rapport devient alors compatible avec une perméabilité comparable aux témoins.

2.3. CONCLUSION :

Une comparaison entre les données apportées par ces multiples études est impossible tant les travaux réalisés sur la perméabilité intestinale du patient cirrhotique diffèrent par :

- leur méthodologie, avec grande variabilité des tests employés (marqueurs isotopiques : 51CrEDTA pour Bac et al.(84), 99mTcDTPA pour ERSOZ et al.[6] / association mono-disaccharides type cellobiose-mannitol pour FUCHS et al.[89]; type L-rhamnose-lactulose pour ZUCKERMAN et al.[86], FUJII et al.[35], BUDILLON et al.[88]; type lactulose-mannitol pour CAMPILLO et al.[85], PIQUET et al.[84]).
- la population incluse (nombre de patients, étiologie de la cirrhose, gravité de la maladie)

- l'analyse des données, confrontées diversement au score de Child-Pugh, aux signes d'hypertension portale, à la présence d'une ascite, d'une infection spontanée péritonéale.

Cependant, malgré ces différences, un nombre prépondérant de ces études montre une hyperperméabilité chez le sujet cirrhotique par rapport au sujet sain (CAMPILLO et al. -85-, PIQUET et al. - 84-, ERSOZ et al. -6-, FUCHS et al. - 89-, ZUCKERMAN et al. -86-, FUJII et al. -35-), et notamment en cas d'infection (excepté l'étude d'Ersöz et al.-6-).

FUCHS et al.[86], ERSOZ et al.[6], n'objectivent pas de corrélation entre perméabilité et score de Child-Pugh, à la différence de CAMPILLO et al.[82], et de notre étude.

Les travaux de PIQUET et al.[81], ainsi que de ZUCKERMAN et al.[83], rejoignent nos constatations sur une tendance à une perméabilité accrue en présence d'ascite.

Enfin, l'étude de l'étude de FUJII et al.[35] apparaît tout particulièrement intéressante car elle met en évidence une augmentation de perméabilité intestinale sur une population de sujets cirrhotiques, d'étiologie uniquement virale, écartant toute lésion du tractus digestif liée à l'alcool, à la différence des autres études comprenant généralement des cirrhoses d'origine diverse, majoritairement éthylique. Il s'agit du premier travail ayant corrélé significativement hyperperméabilité intestinale et hypertension portale.

Les mécanismes physiopathologiques responsables des modifications de perméabilité ne sont pas clairement établis, divergent selon les études, quand ceux-ci sont évoqués.

En effet, les travaux de PIQUET et al.[84], FUCHS et al.[89]et ZUCKERMAN et al.[86] ne donnent qu'une valeur globale du rapport des marqueurs de perméabilité employés dans leur test, ne permettant pas d'impliquer un mécanisme plus qu'un autre. Par contre, une altération des jonctions serrées intercellulaires est le pivot des anomalies constatées dans les travaux FUJII [35], alors que la voie de diffusion transcellulaire semble être plus impliquée dans l'étude de CAMPILLO [85]. Pour ERSOZ et al.[6], l'hyperperméabilité rapportée à une excrétion urinaire accrue du 99mDTPA, marqueur de la voie de diffusion intercellulaire, est liée aux lésions digestives engendrées par l'hypertension portale (jéjunopathie congestive). Dans notre travail, si l'on considère les clairances des sucres selon l'étiologie de la cirrhose, une élévation de l'excrétion urinaire du lactulose est responsable des modifications de perméabilité, suggérant une altération de la voie de diffusion inter-entérocytaire, rejoignant les constatations de FUJII et al.[35]. Par contre, si l'on considère les clairances des marqueurs en fonction du score de Child-Pugh, toute cirrhose confondue, la voie de diffusion du mannitol semble être en cause, rejoignant les constatations de CAMPILLO et al.[85].

Les mécanismes n'apparaissent alors pas univoques, l'hypertension portale, commune à toute cirrhose, et l'alcool portant tous deux atteinte spécifiquement à l'intégrité de la barrière intestinale, par divers mécanismes, détaillés dans notre chapitre sur les lésions histologiques digestives liées à l'alcool et à l'HTP.

Les dommages sont au moins d'origine trifactorielle, comprenant :

- une altération morphologique de la muqueuse : l'alcool, par toxicité directe, lèse les jonctions serrées.[11-21].
- une atteinte fonctionnelle des membranes biologiques : l'intoxication éthylique chronique rigidifie les membranes en augmentant le contingent cholestérol de la bicouche phospholopidique, aboutissant à une diminution de fluidité, elle-même impliquée dans les échanges transcellulaires.[22-30].
- des lésions vasculaires jéjunales liées à l'hypertension portale, caractérisant la jéjunopathie d'HTP (vaisseaux dilatés, à paroi amincie, et en nombre plus élevé par villosités entérales).[31-34]

CONCLUSION

Les études de perméabilité intestinale chez le patient cirrhotique apparaissent variées dans leurs méthodologies et leurs constatations, imposant la prudence quant à l'interprétation des résultats.

Le patient cirrhotique semble présenter une hyperperméabilité digestive, notamment au décours d'un épisode infectieux. Une relation étroite entre perméabilité et infection spontanée du liquide d'ascite est établie, sans qu'un lien de causalité formel soit retenu, tous les mécanismes de translocation bactérienne n'étant pas explorés par le test de perméabilité. Dès lors, celle-ci apparaît comme un des facteurs favorisants la dissémination infectieuse.[85-87]

Notre étude montre une perméabilité accrue chez le sujet cirrhotique éthylique comparée au sujet présentant une cirrhose post-hépatitique virale C, probablement liée à la toxicité surajoutée de l'alcool.

L'inclusion de patients se poursuit afin de confirmer ces premières constatations en augmentant la puissance de l'étude, et d'autre part, en tentant de dégager, par le suivi de cohorte, les modifications de perméabilité intestinale comme facteur prédictif d'infection ascitique, au même titre que le taux de protides dans le liquide d'ascite.

Ainsi, l'hypothèse d'une différence de susceptibilité du type de cirrhose vis-à-vis des complications infectieuses pourrait être soutenue, nécessitant la réalisation d'études épidémiologiques spécifiques de morbidité-mortalité selon l'étiologie de la maladie hépatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. **GARCIA-TSAO G.** Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemmorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis Gastroenterology. 2001;**120**:726-48

2. **RIMOLA A., GARCIA-TSAO G., NAVASA M., PIDDOCK L., PLANAS R., BERNARD B., INADOMI J.** Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. J. Hepatol. 2000;**32**:142-53

3. **DESCHENES M., VILLENEUVE J.P.** Risk factors for the development of bacterial infections in hospitalised patients with cirrhosis. Am. J. Gastroenterol. 1999;**94**:2193-7

4. **RUNYON B., SQUIER S., BORZIO M.** Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. J. Hepatol. 1994;**21**:792-6

5. **ROSA H., SILVERIO A., PERINI R., ARRUDA C** Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. Am. J. Gastroenterol. 2000;**95**:1290-93

6. **ERSÖZ G., AYDIN A., ERDEM S., YÜKSEL D., AKARCA U., KUMANLIOGLU K.** Intestinal permeability in liver cirrhosis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999;**11**:409-411

7. **BERNIER J.J.**Gastroentérologie Flammarion, Paris, 1986,1,642 p.

8. **KALSER M.H.** Principles of absorption Berk J.E.Gastroenterology, MD.Sc.,1985,**2**,1952p.

9. **GALMICHE J.P, FOIN-FORTUNET H.** Digestion et absorption intestinale. In : Encycl. Med. Chir., Estomac 3, 1979, 9000 B-10

10. **NORTON J. GREENBERGER, KURT J. ISSELBACHER** Troubles de l'absorption, absorption des nutriments. In : Principes de Médecine Interne, T.R.HARRISON, 1992,2208p.

11. **EUGENE J., BURBIGE D., LEWIS R., HALSTED C.** Alcohol and the gastrointestinal tract. Med.Cli. North Am. 1984; **68**:77-89

12. **LAINE L., WEINSTEIN W.** Histology of alcoholic hemorrhagic "gastritis": a prospective evaluation. Gastroenterology. 1988; **94**:1254-72

13. **THOMAS Y., NGUYEN D., BUI V., NGUYEN H., HOA N.** Ethanol modulation of intestinal epithelial tight junction barrier. Am. J. Physiol.1999; **276**: 965-74

14. **MADARA J.L.** Relationships between the tight junctions and the cytoskeleton. In: *Tight junction,* edited by M.Cerreijido.Boca Raton, FL:CRC 1992, 105-20

15. **BARAONA E., PIROLA R., LIEBER C.** Small intestinal damage and changes in cell population produced by ethanol ingestion in the rat. Gastroenterology. 1974; **66**:226-34

16. **RUBIN E., M.D., RYBAK B, LINDENBAUM J., GERSON C., WALKER G., LIEBER C.** Ultrastructural changes in the small intestine induced by ethanol Gastroenterology. 1972; **63**:801-14

17. **BECK IT, DINDA PK.** Acute exposure of small intestine to ethanol : effects on morphology and function. Dig.Dis.Sci. 1981, **26**:817-38

18. **PERSSON J., BERG NO., SJOWNOK, STENLING R., MAGNUSSON Ph.** Morphologic changes in the small intestine after chronic alcohol consumption Scand.J.Gastroenterol. 1990, **25**:173-84

19. **KESHAVARZIAN A., FIELDS J., VAETH J., HOLMES E.** The differing effects of acute and chronic alcohol on gastric and intestinal permeability. Am. J. Gastroenterol. 1994; **12**:2205-11

20. **DRAPPER LR., GYURE LA., HALL JG., ROBERTSON D.** Effect of alcohol on the integrity of the intestinal epithelium. Gut. 1983, **24**:399-404

21. **MILLAN M., MORRIS G.P, BECK I., HENSON J.**Villous damage induced by suction biopsy and by acute ethanol intake in normal human small intestine. Dig. Dis. Sci. 1980; **25**:513-25

22. **SCHACHTER D.** Fluidity and function of hepatocyte plasma membranes. Hepatology 1984; **4**:140-51

23. **STUBBS C.** Membrane fluidity : Structure and Dynamics of Membrane Lipids. Essays in biochemistry.1983; **19**:1-39

24. **SCHÜLLER A., MOSCAT J., DIEZ E., FERNANDEZ-CHECA C., GAVILANES F., MUNICIO A.** The fluidity of plasma membranes from ethanol-treated rat liver. Mol. Cell. biochem. 1984; **64**:89-95

25. **BARAONA E., PIROLA R., LIEBER C.** Acute and chronic effects of ethanol on intestinal lipid metabolism. Bioch. Biophys. Acta. 1975; **388**:19-28

26. **RUBIN E., ROTTENBERG H.** Ethanol-induced injury and adaptation in biological membranes. Alcohol Dis. 1982; **41**:2465-71

27. **CHIN J. H., PARSONS L.M., GOLDSTEIN D.B.** Increased cholesterol content of erythrocyte and brain membranes in ethanol-tolerant mice. Biochim. Biophys. Acta. 1978; **513**:358-63

28. **COOPER R.** Abnormalities of cell-membrane fluidity in the pathogenesis of disease. New Engl.J. Med. 1977; **297**:371-7

29. **SCHULLER A., SOLIS - HERRUZO J., MOSCAT J., FERNANDEZ - CHECA J., MUNICIO A.** The fluidity of liver plasma membranes from patients with different types of liver injury. Hepatology. 1986; **6**: 714-7

30. **TARASCHI T., ELLINGSON J., WU A., ZIMMERMAN R., RUBIN E.** Membrane tolerance to ethanol is rapidly lost after withdrawal : A model for studies of membrane adaptation. Proc.Natl.Acad.Sci. 1986; **83**: 3669-73

31. **MC CORMACK T., SIMS J., EYRE-BROOK E.** Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy ? Gut. 1985, **26**:1226-32

32. **MISRA V., MISRA S., DWIVEDI M., GUPTA S.** Histomorphometric study of portal hypertensive enteropathy. Am. J. Clin. Pathol. 1997, **108**:652-7

33. **NAGRAL A., JOSHI A., BHATIA S., ABRAHAM P., MISTRY F., VORA I.** Congestive jejunopathy in portal hypertension. Gut. 1993, **34**:694-7

34. **TARNAWSKI A., SARFEH I., STACHURA J., HAJDUCZEK A., BUI H., DABROS W.** Microvascular abnormalities of the portal hypertensive gastric mucosa. Hepatology. 1988, **8**:1488-94

35. **FUJII T., SEKI T., MARUOKA M, TANAKA J., KAWASHIMA Y., WATANABE T., SAWAMURA T., INOUE K** Lactulose-L-rhamnose intestinal permeability test in patients with liver cirrhosis. Hepatol. Res. 2001;**19**:158-69

36. **BJARNASSON I., HAYLLAR J., MACPHERSON A., RUSSEL A.** Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine. Gastroenterology 1993;104:1832-47

37. **BJARNASSON I., ZARELLI G., SMITH T., SMETHURST P., PRICE A., GUMPEL M., LEVI A.** The pathogenesis and consequence of nonsteroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal inflammation in man. Scand. J. Rheumatol. 1987(suppl.);**64**:55-62

38. **BJARNASSON I., WILLIAMS P., SMETHURST P., PETERS T., LEVI A.** Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine. Gut. 1986;**27**:1242-47

39. **BJARNASSON I., FELVILLY B., SMETHURST P., MENZIES I.S., LEVI A.** Importance of local versus systemic effects of nonsteroidal anti-inflammatory in increasing small intestinal permeability in man. Gut. 1991;**32**:275-7

40. **KIZILTAS S., IMERYUZ N., GURCAN T., SIVA A., SAIP A., DUMANKAR A., KALAYCI C., ULUSOY N.** Corticosteroid therapy augments gastroduodenal permeability to sucrose. Am. J. Gastroenterol. 1998;**93**:2420-25

41. **SIBER G., MAYER R., LEVIN M.** Increased gastroduodenal absorption of large molecules in patients after 5-fluorouracil therapy for metastatic colon carcinoma. Cancer Res. 1980;**40**:3430-36

42. **PARILLI G., IAFFAIOLI R., MARTORANO M., CUOMO R., TAFUTO S., ZAMPINO M., BUDILLON G., BIANCO A.** Effects of anthacycline therapy on intestinal absorption in patients with advanced breast cancer. Cancer Res. 1989;**49**:3689-91

43. **PARILLI G., IAFFAIOLI R., CAPUANO G., BUDILLON G., BIANCO A.** Changes in intestinal permeability to lactulose induced by cytotoxic chemotherapy. Cancer Treat. Rep. 1982;**66**:1435-6

44. **BJARNASSON I., MACPHERSON A., HOLLANDER D.** Intestinal permeability: An overview. Gastroenterology. 1995; **108**:1566-81

45. **BJARNASSON I., WILLIAMS P., SO A., ZANELLI G., LEVI A., GUMPEL J., PETERS T., ANSELL B.** Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Lancet. 1984;**2**:1171-4

46. **MARTINEZ-GONZALES O., CANTERO-HINOJOSA J., PAULE-SASTRE P., GOMEZ-MAGAN J., SALVATIERRA-RIOS D.** Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives. Br.J.Rheumatol. 1994;**33**:644-7

47. **MORRIS A., HOWDEN C., ROBERTSON C., DUNCAN A., TORLEY H., STURROCK R., RUSSEL R.** Increased intestinal permeability in ankylosing spondylitis--primary lesion or drug effect. Gut. 1991;**32**:1470-2

48. **KUIPER S., VAN PELT J., VERHEESEN P., RENTSCH H., STOCKBRUGGER R., VAN DER LINDEN S.** Patients with ankylosing spondylitis and healthy relatives do not show increased small intestine permeability with lactulose -mannitol test. Clin.Exp.Rheumatol.1993;**11**:413-6

49. **FRESKO I., HAMURYUDAN V., DEMIR M., HIZLI N., SAYMAN H., MELIKOGLU M., TUNC R., YURDAKUL S., YAZICI H.** Intestinal permeability in Behcet's syndrome. Ann.Rheum.Dis. 2001;**60**:65-6

50. **MENZIES I.S.** Intestinal permeability in caeliac disease. Gut .1972;**13**:847

51. **JUBY L.D., ROTHWELL J., AXON A.** Lactulose / mannitol test: an ideal screen test for coeliac disease. Gastroenterology. 1989;**96**:79-85

52. **UKABAM S.O., COOPER B.** Small intestinal permeability to mannitol, lactulose and polyethylene glycol 400 in coeliac disease. Dig.Dis.Sci. 1984;**29**:809-16

53. **HAMILTON I., COBDEN I., ROTHWELL J., AXON A.** Intestinal permeability in caeliac disease: the response to gluten withdrawal and single dose gluten challenge. Gut 1982;**23**:202-10

54. **LESSOF M.H.** Mechanisms of food allergy and food intolerance. Bibl.Nutr.Diet. 1980;**195**:259-71

55. **MIKI K., MOORE D., BUTLER R., SOUTHCOTT E., COUPER R., DAVIDSON G** The sugar permeability test reflects disease activity in children and adolescents with inflammatory bowel disease. J.Pediatr. 1998;**133**:750-4

56. **D'INCA R, DI LEO V, CORRAO G, MARTINES D, D'ODORICO A, MESTRINER C, VENTURI C, LONGO G, STURNIOLO GC** Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. Am.J.Gastroenterol. 1999;**94**:2956-60

57. **MEDDINGS JB** Review article: Intestinal permeability in Crohn's disease Aliment.Pharmacol.Ther. 1997;**3**:47-53

58. **WEAVER L., LAUER M., NELSON R** Intestinal permeability in the newborn Arch.Dis.Child. 1984;**59**:236-41

59. **TRAVIS S., MENZIES I.** Intestinal permeability : functionnal assessment and significance. Clin.Sci. 1992 ;**82**,471-88

60. **PARRILLI G., CUOMO R., NARDONE G., MAIO G., IZZO C., BUDILLON G.** Investigation of intestine function during acute viral hepatitis using combined sugar oral loads Gut. 1987;**28**:1439-44

61. **OTT M., LEMBCKE B., STASZEWSKI S., HELM E., CASPARY W.** Intestinal permeability in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) Klin.Wochenschr. 1991;**69**:715-21

62. **ZIEGLER T., SMITH R., O'DWYER S., DEMLING R., WILMORE D.** Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. Arch.Surg. 1988;**123**:1313-9

63. **SMETANKA R., LAMBERT G., MURRAY R., EDDY D., HORN M., GISOLFI CV** Intestinal permeability in runners in the 1996 Chicago marathon. Int.J.Sport Nutr. 1999;**9**:426-33.

64. **RYAN A., CHANG R., GISOLFI C.** Gastrointestinal permeability following aspirin intake and prolonged running. Med.Sci.Sports Exerc. 1996;**28**:698-705

65. **LAMBERT M., BJARNASSON I., CONNELLY J., CROW T., JOHNSTON E., PETERS T., SMETHURST P** The gastrointestinal permeability of schizophrenia patients Br.J.Psychiatry. 1989;**155**:619-22

66. **MENZIES I.S.** Absorption of intact oligosaccharide in health and disease. Biochem. Soc. Trans. 1974; **2**:1042-46

67. **MAXTON D., BJARNASSON I., REYBOLDS A, CATT S., PETERS T., MENZIES I.S.** Lactulose, 51Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate, L-rhamnose and polyethyleneglycol 500 as probe markers for assessment *in vivo* of human intestinal permeability. Clin. Sci. 1986;**71**:71-80

68. **ELIA M., BEHRENS R., NORTHROP C., WRAIGHT P., NEALE G.** Evaluation of mannitol, lactulose and 51Cr-labelled ethylenediaminetetra-acetate as markers of intestinal permeability in man. Clin. Sci. 1987; **73**:197-204

69. **LAKER M., MENZIES I.S.** Increase in human intestinal permeability following ingestion of hypertonic solutions. J.Physiol. 1977;**265**:881-94

70. **DUPONT C., BARAY E.** Le test de perméabilité intestinale: un moyen non invasif du diagnostic des états de souffrance de l'intestin grêle. FRH Synthéses,3-4

71. **UKABAM S., COOPER B.** Small intestinal permeability to mannitol, lactulose, and polyethylene glycol 400 in celiac disease. Dig.Dis. Sci. 1984; **29**:809-16

72. **CHADWICK V, PHILIPS S, HOFMANN A.** Measurement of intestinal permeability using low molecular weight polyethylene glycol (PEG 400). Gastroenterology. 1977;**73**:247-51

73. **THOMAS Y., HOLLANGER D., KRUGLIAK P., KATZ K.** PEG 400, a hydrophobic molecular probe for measuring intestinal permeability. Gastroenterology. 1990;**98**:39-46

74. **INTESTINAL PERMEABILITY** (EDITORIAL). Lancet. 1985, **1**:256-257

75. **BJARNASSON I., PETERS T., LEVI A.** Intestinal permeability: clinical correlates . Dig.Dis. 1986;**4**:86-92

76. **ALDERSLEY M., HOWDLE P.** Intestinal permeability and liver disease Euro.J.Gastroenterol.Hepatol. 1999;**4**,401-3

77. **BJARNASSON I, WARD K, PETERS TJ.** The leaky gut of alcoholism : possible route of entry for toxic compounds Lancet 1984;**i**,179-82

78. **RESNICK R., ROYAL H., MARSHALL W., BARRON R., WERTH T.** Intestinal permeability in gastrointestinal disorders. Use of oral 99mTcDTPA. Dig.Dis.Sci.. 1990 ;**35** :205-11

79. **DUMAS F., AUSSEL C., PERNET P., MARTIN C., GIBOUDEAU J.** Gas chromatography applied to the lactulose-mannitol intestinal permeability test J.Chrom. 1994;**654**:276-81

80. **ANDRE C.** Allergie alimentaire diagnostic objectif et test de l'efficacité thérapeutique par mesure de la perméabilité intestinale. La Presse Médicale. 1986; 15:105-8

81. **UKABAN S., COOPER B.** Small intestinal permeability to mannitol, lactulose and polyethyleneglycol 400 in caeliac disease. Dig.Dis.Sci. 1984 ;**29**,809-16

82. **BJARNASSON I., MAXTON D., REYNOLDS A., PETERS T., LEVI A., MENZIES I.S.** Comparison of 4 different markers of intestinal permeability. Gastroenterology. 1985; **88**:1326

83. **BEACH R., MENZIES I.S., CLYDEN G., SCOPES J.** Gastrointestinal permeability changes in the preterm neonate. Arch. Dis. Child. 1982;**57:**141-5

84. **PIQUET M, LAURENT D., MANCEAU S., EVEN C., COLLET T., ARSENE D., JAUZAC P., VERWAERDE J.C., DAO T** Increased intestinal permeability in patients with cirrhosis. Gastroenterology.1997;**112**:A1 266

85. **CAMPILLO B., PERNET P., BORIES P., RICHARDET J.P., DEVANLAY M., AUSSEL C.** Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999;**11**:755-9

86. **ZUCKERMAN, MENZIES I.S., HO H., HERNANDEZ J., CASNER N., MASIH R., CRANE R.** Assessment of intestinal permeability using sugar solutions in cirrhotic patients with ascites. Gastroenterology. 1996;Abstract A1369

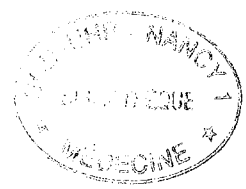
87. **BAC D., SWART G., WILLEM J., VAN DEN BERG O., PAUL WILSON J.** Small bowel wall function in patients with advanced liver cirrhosis and portal hypertension:

studies on permeability and luminal bacterial overgrowth. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1993;**5**:383-7

88. **BUDILLON G., PARRILLI G., PACELLA M., CUOMO R, MENZIES I.S.** Investigation of intestine and liver function in cirrhosis using combined sugar oral loads. J. Hepatol. 1985;**1**:513-24

89. **FUCHS M., PFEIFFER A., KUNTZEN O., KAESS H** Intestinal permeability in liver cirrhosis. Gastroenterology. 1997;**112 (suppl.4)**, A1266

90. **BIJLSMA P., PEETERS R., GROOT J., DEKKER P., TAMINIAU M., VAN DER MEER R.** Differential in vivo and in vitro intestinal permeability to lactulose and mannitol in animals and humans : a hypothesis. Gastroenterology 1995;**108**,687-96



SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

VU

NANCY, le **3 AOÛT 2001**
Le Président de Thèse

Professeur **M.A. BIGARD**

NANCY, le **2 OCTOBRE 2001**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Professeur **M. BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **5 OCTOBRE 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

NOM et PRENOM : ANCEL david

SUJET DE LA THESE : Comparaison de la perméabilité intestinale entre cirrhose éthylique et cirrhose post-hépatitique virale C.

RESUME :

Les sujets cirrhotiques représentent une population à haut risque de complications infectieuses, dont l'infection spontanée du liquide d'ascite. L'un des mécanismes principaux à l'origine, est probablement la translocation bactérienne. Ce phénomène résulterait de l'association de trois facteurs : la pullulation bactérienne, l'immunodépression et l'hyperperméabilité intestinale.
36 patients cirrhotiques ont été inclus et répartis en deux groupes selon l'étiologie de la cirrhose (éthylique, virale C) et ont bénéficié, ainsi que 10 volontaires sains, d'un test de perméabilité intestinale Lactulose-Mannitol, se basant sur le principe de l'absorption différentielle.
Le patient cirrhotique éthylique semble présenter une perméabilité intestinale accrue, comparé au témoin et au patient cirrhotique virale, en rapport avec une élévation du passage du lactulose à travers la muqueuse intestinale (témoignant d'une atteinte de la voie de diffusion inter-entérocytaire), et probablement à une diminution du passage transcellulaire du mannitol. La perméabilité croît de façon probante avec le score de Child-Pugh, la présence d'une ascite, et n'est pas influencée par les signes d'hypertension portale du tractus digestif supérieur, ni par les principales prescriptions médicamenteuses. Cette hyperperméabilité intestinale du patient cirrhotique éthylique est probablement liée à la toxicité surajoutée de l'alcool.
L'hypothèse d'une différence de susceptibilité du type de cirrhose vis-à-vis des complications infectieuses pourrait être soutenue, et les modifications de perméabilité apparaître comme un des facteurs prédictifs d'infection.

TITRE EN ANGLAIS : Comparison of intestinal permeability between alcohol cirrhosis and post-hepatitis viral cirrhosis.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2001

MOTS CLEFS : Cirrhose – Alcool – Hépatite C – Perméabilité intestinale.

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur M.A. BIGARD
Juges :	Monsieur le Professeur J. DE KORWIN
	Monsieur le Professeur J.P. BRONOWICKI
	Madame le Docteur M.B. NICOLAS

Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54500 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex