



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2013

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

***Place de l'examen extemporané dans la prise en charge de la forme recto
sigmoïdienne de la maladie de Hirschsprung***

**Présentée et soutenue publiquement le 21 Octobre 2013 à 18 heures
au Pôle Formation**

Par Erik HERVIEUX

Jury

Président : Monsieur le Professeur Bernard Herbaux

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Rémi Besson
Monsieur le Professeur Philippe Zerbib
Madame le Docteur Marie-Dominique Lamblin**

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Rony Sfeir

Service de chirurgie viscérale pédiatrique

Sommaire

I Introduction	p. 14
II Description de la maladie	p. 17
1) Présentation de la maladie de Hirschsprung	p. 17
1.1 Signes cliniques	p. 17
1.2 Confirmation diagnostique	p. 18
1.3 Anatomopathologie	p. 18
1.4 Diagnostics différentiels	p. 19
1.5 Epidémiologie	p. 19
1.6 Anomalies chromosomiques	p. 20
2) Syndromes associés à une maladie de Hirschsprung	p. 22
3) Biologie moléculaire et génétique	p. 24
4) Principaux gènes identifiés dans la maladie de Hirschsprung, interactions et développement embryonnaire	p. 24
4.1 La voie du récepteur tyrosine kinase RET	p. 26
4.2 La voie du récepteur de type B de l'endothéline EDNRB	p. 27
4.3 Le facteur de transcription SOX10	p. 28
4.4 La voie de signalisation SMAD	p. 29
4.5 Adhésion et interaction des cellules : L1CAM	p. 29
5) Traitement et pronostic	p. 30
5.1 Prise en charge initiale	p. 31
5.2 Techniques chirurgicales	p. 32
5.3 Suites opératoires : principales complications	p. 42
5.4 Complications à distance	p. 42

5.5 Prise en charge des complications à distance	p. 44
III Patients et méthodes	p. 46
1) Critères d'inclusion	p. 46
2) Données recueillies	p. 46
3) Critères d'exclusion	p. 47
4) Critères de jugement	p. 47
5) Statistiques	p. 47
IV Résultats	p. 48
1) Description de la population	p. 49
1.1 Symptomatologie et étendue de la maladie	p. 49
1.2 Syndrome et formes familiales	p. 50
1.3 Chirurgie	p. 51
1.4 Suivi après chirurgie	p. 52
2) Formes recto sigmoïdienne	p. 53
2.1 Description du groupe	p. 53
2.2 Résultats au sein des formes courtes	p. 54
2.3 Anatomopathologie	p. 55
2.4 Comparaison des groupes	p. 56
V Discussion	p. 69
1) Contexte et interprétation des résultats	p. 69
2) Limites	p. 74
3) Perspectives	p. 75
VI Références	p. 77

I. Introduction

La maladie de Hirschsprung, ou mégacôlon congénital, est une maladie caractérisée par l'absence de cellule nerveuse ganglionnaire au niveau des plexus de la musculature et de la sous muqueuse d'une partie ou de l'étendue du tube digestif (1,2).

La maladie fut la première fois rapportée par le pédiatre Danois Harald Hirschsprung (1830-1916), chez deux garçons non apparentés décédés à 7 et 11 mois dans un tableau de constipation sévère et de distension abdominale majeure.

Il a fallu cependant attendre les années 1940 pour découvrir que l'absence de cellule ganglionnaire au niveau des plexus d'Auerbach et de Meissner était la cause de la maladie. Ce trouble de l'innervation du tube digestif est responsable de l'absence de péristaltisme du segment atteint, empêchant la progression des selles. Le tube digestif en amont du segment atteint se dilate alors, raison pour laquelle l'ancien nom de la maladie est « mégacôlon congénital ».

Cette maladie, autrefois le plus souvent fatale, connaît maintenant un traitement chirurgical consistant à réaliser l'exérèse du segment atteint et à abaisser le tube digestif innervé à l'anus afin de lever l'occlusion. Grâce à ce traitement chirurgical, pour lequel différentes techniques sont possibles, l'évolution est maintenant le plus souvent favorable, avec une mortalité devenue très faible (1) et principalement imputable aux complications que sont l'entérocolite et la perforation diastatique lors de l'occlusion, ou aux formes très étendues de la maladie.

Cependant, après chirurgie curative, quelque soit la technique utilisée, jusqu'à 60% des enfants opérés selon les séries ont des troubles de la défécation, à court, moyen ou long terme (3-6). Ces troubles comprennent la survenue d'incontinence, de souillures fécales, ou au contraire de constipation persistante, ou de vrais syndrome occlusifs. Ces anomalies peuvent résulter d'un défaut chirurgical lors du traitement, abaissement en zone digestive malade par

exemple, ou à d'autres anomalies, liées directement à la chirurgie, ou à la maladie elle même, sténose anale, ou hypertonie anale par exemple. Il n'est cependant pas toujours facile de pouvoir faire la part des choses et d'identifier une cause précise, ce qui complique la prise en charge ultérieure de ces complications (7). Dans certains cas la continence semble s'améliorer avec l'adolescence tardive, et une amélioration ou une résolution des symptômes est possible, lorsqu'une prise en charge adaptée est proposée. (8)

Mais, pour un certains nombres de patients traités, des séquelles altérant la qualité de vie, invalidante pour la vie sociale, persistent. Dans la littérature, des études ont été réalisées pour comparer les différentes techniques chirurgicales entre elles et essayer d'identifier celles qui seraient le moins pourvoyeuses de complications, mais aucune d'entre elle n'a pour l'instant fait la preuve de sa supériorité. (9–12).

De plus, dans certains cas, les complications peuvent être attribuées à la mauvaise qualité de l'intestin innervé. Pour réaliser un abaissement en zone saine, le geste chirurgical est guidé par des examens anatomopathologiques extemporanés, mais la zone de transition entre l'intestin malade et l'intestin sain peut être difficile à identifier. En effet, il a été montré que la colonisation de l'intestin par les cellules ganglionnaires dont l'absence cause la maladie se fait de manière irrégulière le long de la circonférence de l'intestin (13). Aussi, des biopsies isolées du tube digestif que le chirurgien souhaite abaisser peuvent montrer la présence de cellules alors que le prélèvement est réalisé en zone de transition, et compromettre ainsi la qualité de l'abaissement chirurgical et être responsable de l'apparition ensuite de troubles de la défécation (14) .

Ainsi, Boman et al (15) ont proposé une évaluation semi quantitative per opératoire des plexus nerveux myentériques évaluant la présence de cellules sur l'ensemble de la circonférence du tube digestif abaissé, afin d'éviter d'abaisser un tube digestif incomplètement innervé. Nous pensons que l'utilisation de cette technique d'évaluation circonférentielle de l'intestin abaissé pourrait permettre de réaliser une chirurgie de meilleure qualité et apporter un bénéfice aux patients atteints de maladie de Hirschsprung en diminuant le taux de survenue de complications à court, moyen et long termes.

But de l'étude :

Le but de cette étude était d'évaluer l'apport de l'évaluation histologique extemporanée circonférentielle de la limite d'exérèse proximale du segment digestif atteint sur les résultats post opératoire à court, moyen et long termes, chez des patients atteint de forme recto-sigmoïdienne de maladie de Hirschsprung.

II. Description de la maladie

1) Présentation de la maladie de Hirschsprung

1.1. Signes cliniques

Dans la plupart des cas, il s'agit d'un diagnostic précoce, devant un tableau d'occlusion néonatale, avec les signes cliniques suivants (1,2):

- Absence d'émission du méconium à la 48^{ème} heure de vie
- Distension abdominale, le plus souvent améliorée par les nursings rectaux
- Vomissements
- Association à une entérocolite néonatale dans les formes les plus graves.

Certains patients sont diagnostiqués plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte, devant une constipation sévère, une distension abdominale chronique, des vomissements et/ou un retard staturo-pondéral. Dans certains rares cas, le diagnostic doit être envisagé devant une perforation inexplicée du caecum ou de l'appendice.

1.2 : Confirmation diagnostique :

La radiographie d'abdomen sans préparation (ASP) retrouve fréquemment une distension de l'intestin grêle et du colon proximal, associée à un rectum vide. Le lavement aux hydrosolubles montre un petit rectum avec des contractions désordonnées. La zone de transition entre le tube digestif dilaté / non dilaté représente classiquement la jonction entre l'intestin innervé et l'intestin aganglionnaire. Sur des clichés tardifs, on peut constater une évacuation retardée du produit de contraste. La manométrie ano-rectale montre l'absence de réflexe recto-anal inhibiteur, c'est-à-dire l'absence de relaxation du sphincter anal interne suite à une distension du rectum. La fiabilité de ce test est excellente après 12 jours de vie, date à partir de laquelle ce réflexe recto-anal inhibiteur se met en place.

Le diagnostic est confirmé par des biopsies rectales et chirurgicales afin d'analyser toute l'épaisseur de la paroi. Une série de biopsies extra muqueuses sont réalisées également lors du traitement chirurgical pour délimiter la limite supérieure de la zone aganglionnaire, la zone de transition dilatée / non dilatée n'étant pas suffisamment précise.

1.3. Anatomopathologie

(Extrait de Maladie de Hirschsprung chez l'enfant : diagnostic et prise en charge. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, Philippe-Chomette P, Peuchmaur M, Aigrain Y) (1)

Dans le plexus myentérique normal, on distingue trois couches :

- Un plexus myentérique, ou plexus d'Auerbach, entre la couche musculaire circulaire et la couche musculaire longitudinale.
- Un plexus sous muqueux profond de Henlé, situé dans la couche musculaire circulaire interne.
- Un plexus sous muqueux superficiel de Meissner, parallèle, à côté de la musculaire muqueuse

Les plexus sont représentés par des cellules nerveuses soutenues par des cellules de Schwann.

De petits groupes de cellules ganglionnaires peuvent être ainsi visualisés à des jonctions de fibres nerveuses. Les cellules ganglionnaires normales mesurent de 15 à 40 µm, ont une forme polygonale, avec un cytoplasme vacuolé et un noyau ovale ou rond de 10 à 15 µm contenant un nucléole proéminent.

Ainsi, un plexus myentérique peut contenir d'une à 19 cellules ganglionnaires, un plexus sous muqueux d'une à cinq cellules ganglionnaires.

De façon normale, la zone du sphincter anal contient peu ou pas de cellule ganglionnaire.

Parallèlement, à côté de cette pauvreté en cellules ganglionnaires dans cette région est constatée une hyperplasie des filets nerveux. C'est pour cette raison qu'il convient de réaliser

la biopsie rectale diagnostique bien au-dessus de la ligne pectinée (2 cm chez le nouveau-né ou nourrisson et 3 cm chez l'enfant). De plus, les biopsies peuvent être d'interprétation difficile chez le nouveau-né, car les cellules des plexus myentériques sont souvent immatures à ce stade d'où la nécessité d'avoir des anatomopathologistes spécialisés en pédiatrie et souvent confrontés à ce diagnostic. Les colorations spécifiques enzymo-histochimiques (acétyl- cholinestérase) mettent en évidence une hyperplasie des filets nerveux qui remontent jusqu'à l'apex des villosités. Les colorations standards confirment l'absence de cellule ganglionnaire dans la sous muqueuse et la musculuse.

Barshack et al. (16) ont montré l'aide que pouvait apporter la présence ou non de l'expression de la calrétinine dans la maladie de Hirschsprung. En effet, ces auteurs ont montré que celle-ci n'était pas exprimée en cas de maladie de Hirschsprung. L'intérêt de l'expression ou non de la calrétinine est que celle-ci est retrouvée dans la sous muqueuse du côlon normal. La disparition d'une protéine normalement exprimée dans la sous muqueuse comme la calrétinine est une aide importante au diagnostic lorsque celle-ci est associée à une hyperplasie des filets nerveux.

Seule la biopsie rectale permet d'affirmer la maladie de Hirschsprung. C'est l'association d'une absence de cellule ganglionnaire avec une hyperplasie des filets nerveux qui témoigne de la maladie.

1.4 Diagnostics différentiels

D'autres causes d'occlusion néonatale doivent être considérées chez des nouveau-nés avec distension abdominale et absence d'émission du méconium : iléus méconial dans le cadre de la mucoviscidose, malformations intestinales telles que les atrésies de l'intestin grêle ou du

colon, pseudo occlusions intestinales chroniques, et occlusions fonctionnelles résultant d'infection ou d'intoxication maternelle, ou encore d'hypothyroïdisme congénital.

1.5 Épidémiologie

L'incidence de la maladie de Hirschsprung est estimée à 1/5000 naissances vivantes (2). Elle varie en fonction de l'origine ethnique des sujets (1.5, 2.1 et 2.8 pour 10 000 naissances vivantes respectivement chez les caucasiens, afro-américains et les asiatiques). Les formes courtes sont plus fréquentes que les formes longues (respectivement 80% et 20%), et il existe une prépondérance chez les sujet masculins avec un sex-ratio de 4/1, sex-ratio significativement plus important dans les formes courtes que dans les formes longues où il a tendance à s'uniformiser.

La maladie de Hirschsprung survient de manière isolée dans 70% des cas. Une anomalie chromosomique est associée dans 12 % des cas, la trisomie 21 étant de loin l'anomalie la plus fréquente (supérieure à 90% des anomalies chromosomiques dans ce contexte). Des malformations congénitales associées sont présentes chez 18% des patients. Les plus fréquentes comprennent des malformations gastro-intestinales, des fentes labio-palatines, des polydactylies, des communications inter auriculaires ou ventriculaires cardiaques, et des dysmorphies cranio-faciales. Le taux plus élevé d'anomalies associées dans les cas familiaux par rapport aux cas isolés (39% versus 21%) est parfois en faveur d'une transmission mendélienne.

1.6 Anomalies chromosomiques

De nombreuses anomalies chromosomiques ont été décrites dans la maladie de Hirschsprung (17).

La trisomie 21 (syndrome de Down) est de loin la plus fréquente, concernant 2 à 10% des cas de Hirschsprung. Dans ces cas, le déséquilibre du sex-ratio (entre 5 et 10 fois plus fréquent chez le sujet masculin), et la prédominance de formes courtes de la maladie sont encore plus importants que dans les cas isolés de la maladie. Il a été suspecté une liaison entre l'hyper expression d'un ou plusieurs gènes du chromosome 21 et une prédisposition à la maladie de Hirschsprung, et un gène de susceptibilité a été envisagé en 21q22, mais ces données n'ont pas été confirmées (17)

Parmi les autres anomalies chromosomiques, on trouve plusieurs délétions, qui ont par ailleurs permis d'identifier certains gènes prédisposants :

- La délétion 10q11.2 a mené à la découverte du gène *RET*.
- La délétion 13q22.1-32.1 a mené à la cartographie du gène *EDNRB*.
- La délétion 2q22-23 chez des patients atteints de maladie de Hirschsprung associée à de multiples anomalies congénitales et à un retard mental (plus tard défini comme syndrome de Mowat-Wilson) a mené à l'identification du gène *ZFHX1B*.

D'autres anomalies ont été plus rarement décrites (délétion 17q21, duplication 17q21-q23, monosomie 22q11.2, trisomie 8 en mosaïque...).

2) Syndromes associés à une maladie de Hirschsprung

De nombreux syndromes associés ont été rapportés. Certaines associations sont bien établies avec une pénétrance de la maladie de Hirschsprung allant de 5 à 80% (17). Pour d'autres, qui n'ont été constatées qu'une ou de très rares fois, il est impossible pour l'instant de savoir si l'association était le fruit du hasard ou non. Dans les deux cas, ces associations sont intéressantes pour identifier des gènes de susceptibilité de la maladie.

Les neurocristopathies sont fréquemment associées à la maladie de Hirschsprung:

- Les NEM 2 (Néoplasie endocrinienne multiple de type 2)
- Le neuroblastome
- Le Syndrome d'hypoventilation centrale congénitale (syndrome d'Ondine)

L'association d'une maladie de Hirschsprung à un syndrome d'hypoventilation centrale congénitale (syndrome d'Haddad) est retrouvée dans 20% des cas.

- Le syndrome de Waardenburg et autres syndromes avec anomalies pigmentaires (18,19)
- Le syndrome de dysautonomie familiale (Riley-Day syndrome).

D'autres syndromes peuvent être associés à la maladie de Hirschsprung :

- Le syndrome de Mowat-Wilson (20–22). Il associe une microcéphalie, une épilepsie, une dysmorphie faciale caractéristique, un retard mental modéré à sévère et une hypoplasie du corps calleux. Des mutations hétérozygotes *de novo* du gène *ZFHX1B* (zinc finger homéo box 1B) ont été rapportées dans plus de 100 cas.
- Syndrome de Goldberg-Shprintzen. Ce syndrome autosomique récessif associe maladie de Hirschsprung, retard mental modéré, microcéphalie, polymicrogyrie, dysmorphie faciale,

fente palatine et colobome irien. Le gène responsable est *KIAA1279*, identifié dans une grande famille consanguine, et code pour une protéine de fonction inconnue.

- Syndrome de Bardet-Biedl (23). Il s'agit d'un syndrome caractérisé par une rétinopathie pigmentaire progressive, une obésité, un hypogonadisme, un retard mental modéré et une polydactylie post axiale des mains et des pieds. Il s'agit d'un syndrome d'une grande hétérogénéité avec au moins 12 loci et 10 gènes identifiés, tous impliqués dans la fonction ciliaire. Une maladie de Hirschsprung associée a été rapportée dans plusieurs cas.

- Syndrome de McKusick-Kauffman. Il s'agit d'un syndrome rare, allélique au Bardet-Biedl, caractérisé par un hydroméetrocolpos, une hexadactylie post axiale et une cardiopathie congénitale. Une maladie de Hirschsprung est retrouvée dans 10% des cas.

- Syndrome de Smith-Lemli-Opitz. Il s'agit d'un syndrome caractérisé par un retard de croissance pré et post natal, une microcéphalie, un retard mental sévère, une dysmorphie faciale, un hypospadias et une syndactylie des 2ème et 3ème orteils. Il est hérité selon un mode autosomique récessif et secondaire à la présence de mutations du gène *DHCR7*, jouant un rôle dans le métabolisme du cholestérol. Une maladie de Hirschsprung a été observée chez un nombre significatif de patients atteints.

- Syndrome Cartilage-hair hypoplasia. Ce syndrome associe dysplasie métaphysaire avec membres courts, cheveux blonds épars et fins, anémie macrocytaire transitoire, et immunodéficience. Une maladie de Hirschsprung est associée dans 10% des cas environ.

Enfin, de nombreuses anomalies isolées associées à des maladies de Hirschsprung ont été décrites, d'une incidence variant de 5 à 30% selon les séries. Elles ont été réparties en deux catégories : anomalies régionales, pouvant être secondaires à la dilatation du colon ou de l'intestin (néphromégalie, hydronéphrose, méga vessie, atrésie et sténose colique, rectale ou anale) et anomalies non régionales (cardiopathie, hypoplasie ou agénésie rénale, anomalies

génitales, malformations gastro-intestinales, anomalies des membres, surdité de perception, dysfonction du système nerveux autonome ou encore dysmorphie isolée).

3) Biologie moléculaire et génétique

A partir des années 1960, des études ont montré que la maladie de Hirschsprung était familiale, mais ont échoué à mettre en évidence un mode de transmission Mendélien.

Il a été montré que le risque de récurrence dans une famille dépendait à la fois du sexe du cas index, mais également du sexe du cas potentiellement atteint. La maladie de Hirschsprung est donc considérée comme une maladie multifactorielle modifiée par le sexe.

Le risque relatif d'être atteint est plus fort chez les apparentés d'un cas index atteint d'une forme longue (dépassant l'angle colique gauche) que de ceux atteints d'une forme courte, respectivement de 2,9 à 17,6% contre 1,5 à 3,3% (2)

Le risque est également plus important lorsque le cas index est féminin, et les apparentés masculins ont plus de risque d'être atteints que les apparentés féminins, indépendamment du sexe du cas index.

4) Principaux gènes identifiés dans la maladie de Hirschsprung, interaction, développement embryonnaire et physiopathologie.

La compréhension des différents modes de transmission de la maladie a mené à l'identification et à la cartographie de gènes spécifiques mutés dans cette affection. De plus, la meilleure compréhension des mécanismes de développement du système nerveux entérique, grâce à des études chez la souris et l'analyse des mutations présentées par des patients atteints chez l'homme, a permis la découverte de gènes impliqués, et oriente les

recherches à l'heure actuelle vers de nouveaux gènes candidats du fait de leur rôle au cours du développement (23–25). Le système nerveux entérique est constitué de neurones et de cellules gliales, répartis en ganglions interconnectés entre eux, et contrôlant le péristaltisme et l'activité sécrétoire du tube digestif. Sa mise en place pendant la vie embryonnaire dure 7 semaines. Elle commence par le passage à la 5^e semaine de cellules dérivées des crêtes neurales vagues qui colonisent l'intestin proximal, puis qui, sous l'influence de nombreux facteurs génétiques, se multiplient, survivent, migrent dans le sens cranio-caudal et se différencient. Elles atteignent l'iléon distal à la 7^e semaine, la moitié du colon à la 8^e semaine, et atteindront enfin le rectum distal à la 12^e semaine. Chez les mammifères, cette migration est complétée par des cellules issues des crêtes neurales sacrées, qui suivent les premières et qui sont incapables seules d'assurer la correcte innervation du tube digestif (24,26).

Le déroulement de cette mise en place est sous le contrôle de multiples gènes, dont certains sont bien connus aujourd'hui, d'importance variable, interagissant entre eux, impliquant notamment l'interaction de facteurs de croissance et de survie des cellules dérivées des crêtes neurales avec leur récepteur, des protéases permettant l'activation des facteurs de croissance, des molécules régulant l'adhésion et les interactions cellules-cellules, et des facteurs de transcription régulant l'ensemble de ces gènes.

Lorsqu'un gène est muté et que l'une des étapes du développement normal du système nerveux entérique (multiplication des cellules, survie, migration, différenciation) est altérée, survient alors une absence de ganglions nerveux entériques, s'étendant de la partie distale, dernière à être colonisée et donc plus vulnérable, plus ou moins loin le long du tube digestif en amont en fonction du mécanisme atteint et de son importance, ou de la présence d'autres facteurs favorisants (polymorphismes d'autres gènes impliqués, par exemple).

Les gènes connus pour lesquels des mutations ont été retrouvées chez des patients atteints d'une maladie de Hirschsprung isolée sont résumés dans le tableau situé en annexe (24,25).

Ces gènes sont impliqués dans plusieurs voies de signalisation :

4.1 La voie du récepteur tyrosine kinase RET.

RET est un récepteur transmembranaire interagissant avec plusieurs ligands et possédant un domaine intra cellulaire catalytique semblable à ceux des récepteurs de facteurs de croissance. Il est exprimé pendant le développement dans le système nerveux central et périphérique (sensitif, autonome et ganglions du tube digestif) ainsi que dans les voies excrétrices (17)

Des études biochimiques ont montré que les mutations de *RET* dans la maladie de Hirschsprung sont inactivantes conduisant à une anomalie structurale ou à un défaut de transport de la protéine vers la surface cellulaire, et qu'elles peuvent survenir sur l'ensemble du gène (ce qui n'est pas le cas dans pour d'autres maladies liées à ce gène comme les Néoplasies endocriniennes multiples de type 2 NEM 2 ou le Carcinome Médullaire de la Thyroïde CMT).

Les recherches chez les patients avec une délétion de *RET* plaident en faveur d'un mécanisme d'haplo insuffisance, et la présence de 50% de l'allèle sauvage de *RET* serait insuffisante pour un développement entérique normal chez l'humain.

L'importance de la voie de signalisation RET dans le développement du système nerveux entérique a mené à la recherche de nouveaux gènes candidats interagissant avec lui.

Le ligand de RET, nommé GDNF, ou glial cell line-derived neurotrophic factor est un facteur de survie pour de nombreux types de neurones incluant ceux de ganglions entériques. Chez la souris, de même que pour *RET*, il a été montré que ce gène était fortement exprimé pendant le développement du système nerveux entérique.

Les mutations de *GDNF* sont rares (inférieur à 5% des cas), et ne semblent pas suffisantes pour causer une maladie de Hirschsprung puisque chez la plupart des patients atteints porteurs

de ces mutations un autre facteur favorisant a été retrouvé, tels que des mutation de *RET* ou une trisomie 21.

GDNF n'active RET qu'en présence d'un corécepteur appelé GFRA1. Du fait de son rôle, des recherches ont été faite concernant GFRA1 mais aucune mutation n'a été retrouvée malgré des recherches soigneuses chez des patients atteints.

Depuis, 4 corécepteurs GFRA 1-4, et 4 facteurs de croissance soluble respectifs, GDNF, neurturin (NTRN), persephin (PSPN), et artemin, ont été identifiés. Des combinaisons spécifiques de ces différentes protéines sont nécessaires pour le développement et le maintien des neurones à la fois centraux et périphériques, et tous transmettent leur signal par l'intermédiaire de RET.

Des mutations de *NTRN* ont été décrites au sein d'une famille atteinte de la maladie, mais associée à une mutation de *RET*. Comme pour *GDNF*, des mutations de *NTRN* ne semblent pas avoir d'effet majeur sur l'apparition de la maladie et produisent probablement leurs effets délétères en conjonction avec d'autres anomalies de la voie de transmission *RET*.

La transmission du signal intracellulaire par RET fait intervenir une protéine nommée GRB10. La structure de *GRB10* montre une ressemblance frappante avec le gène du vers *C. elegans mig-10*, qui intervient dans la migration antéro-postérieure neuronale et le développement des canaux excréteurs. Cependant, malgré une recherche attentive, il n'a pas été retrouvé de mutation de *GRB10* chez des patients atteints de maladie de Hirschsprung.

4.2 La voie du récepteur de type B de l'endothéline EDNRB.

Le récepteur de type B à l'endothéline est une protéine G couplée à un complexe protéique qui transmet le signal induit par des protéines appelées endothélines (EDN 1, 2 et 3), permettant de contrôler la concentration cytoplasmique de calcium.

EDNRB est exprimé dans de nombreux tissus, particulièrement dans les cellules dérivées des crêtes neurales pendant le développement embryonnaire, et permet leur maintien à un stade indifférencié, régulé par le facteur de transcription SOX10 (2).

Bien que *EDNRB* accepte biochimiquement les trois endothélines, les études murines portants sur la délétion d'*edn3* suggèrent que son ligand physiologique soit *edn3*.

L'interaction temps dépendante entre *EDN3* et *EDNRB* est indispensable au bon développement du système nerveux entérique et permet la colonisation par les cellules nerveuses de l'intestin distal.

Biologiquement, les endothélines actives sont clivées à partir de préproendothélines par deux métallo protéases. L'une d'elle, *ECE1* aboutit à l'activation de *EDN1* et *EDN3*.

La recherche chez un patient présentant des skips lésions (atteinte segmentaire suspendue du tube digestif) de maladie de Hirschsprung associées à d'autres anomalies a mené à la découverte d'une mutation d'*ECE1* responsable d'une diminution de l'activité enzymatique, et donc d'une baisse du taux d'*EDN3*. Il n'y a pas eu d'autre cas rapporté à l'heure actuelle de mutation d'*ECE1* responsable de maladie de Hirschsprung.

4.3 Le facteur de transcription SOX10.

Les études de population et les études chez la souris ont montré que l'inactivation de la voie *EDNRB* pouvaient être responsable de maladie de Hirschsprung et de syndrome de Shah Waardenburg (17), mais certains cas ne pouvaient être expliqués par ce seul mécanisme. L'étude d'un modèle murin (*dom*) a permis de s'intéresser à un autre gène candidat codant le facteur de transcription SOX10.

SOX10 est un facteur de transcription apparenté à la famille Sry-type HMG box, et est exprimé dans les cellules dérivées des crêtes neurales. Il participe à leur maintien au stade

indifférencié, mais joue également un rôle dans la détermination cellulaire, notamment celle des mélanocytes, et à leur différenciation par l'intermédiaire du gène *MITF*.

Il active la transcription de *RET*, et interagit avec *EDNRB* dont il régule l'expression.

4.4 La voie de signalisation SMAD.

Les protéines BMPs (Bone morphogenetic protein) sont un sous ensemble de protéines appartenant à la famille des TGF bêta. Elles interagissent avec leurs récepteurs, BMPCR de type I ou II, et ces interactions activent la cascade d'activation de la voie SMAD (27). Cette activation joue un rôle critique durant l'organogénèse pour le bon développement de l'intestin.

Le signal transmis par les BMPs est également important pour l'induction et la migration des cellules dérivées des crêtes neurales, puis plus tardivement pour leur différenciation (26).

Cette activation via la voie SMAD implique un autre gène, le facteur de transcription SIP1 (Smad interacting protein 1), également appelé ZFHX1B, connu pour être impliqué dans le syndrome de Mowat-Wilson.

4.5 Adhésion et interaction des cellules : L1CAM

Des molécules permettant l'adhésion, les interactions et la migration des cellules nerveuses sont également nécessaires. Des mutations du gène *L1CAM*, codant pour une protéine de surface permettant ces interactions, ont été retrouvées dans des formes syndromiques de maladie de Hirschsprung associée à une hydrocéphalie.

Les principaux mécanismes impliqués dans la mise en place du système nerveux entérique sont schématisés sur la figure 1. Tous ne sont pas en cause dans la maladie de Hirschsprung, ou n'ont en tout cas pas encore été décrits en association avec la maladie.

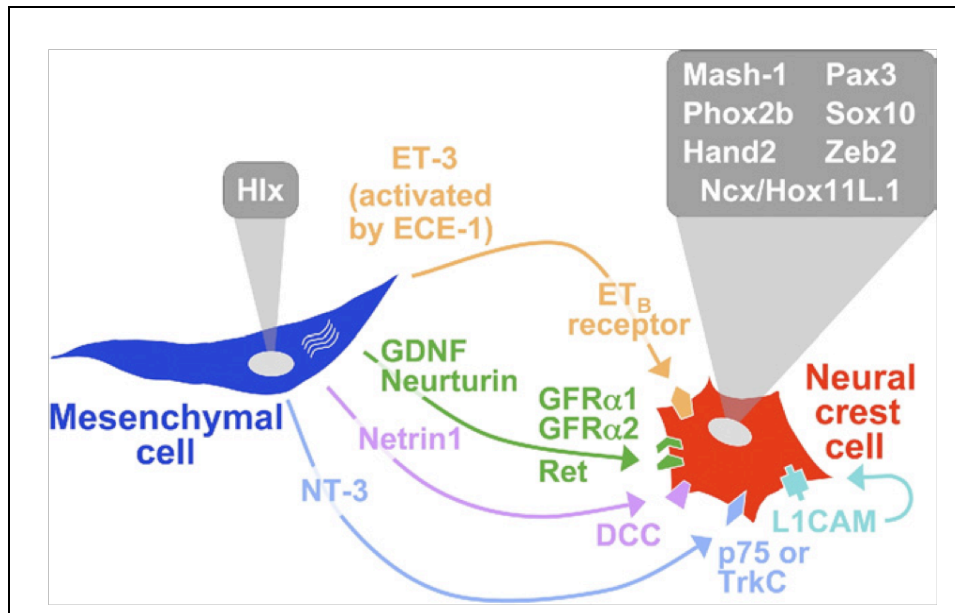


Figure 1 : Interactions entre les principaux gènes nécessaires au développement du système nerveux entérique (25)

5) Traitement et pronostic

Le traitement de la maladie de Hirschsprung est chirurgical. Après une prise en charge préopératoire soigneuse visant à assurer les meilleures conditions lors de l'intervention, le principe est d'abaisser l'intestin normalement innervé à l'anus, afin de permettre la relaxation du sphincter inférieur de l'anus (1). Depuis la première intervention décrite par Swenson en 1948, différentes interventions ont été proposées et utilisées. La prise en charge chirurgicale peut être en un ou plusieurs temps, selon que le diagnostic est fait tôt, qu'il existe ou non une entérocolite compliquant l'occlusion, et une dilatation colique importante. En cas de signes de dilatation importante, ou d'entérocolite, ou en l'absence de bonne réponse de l'occlusion au

traitement par nursings rectaux, une dérivation digestive en zone saine, colostomie ou iléostomie, peut être proposée dans un premier temps, et l'abaissement est réalisé par la suite. Les techniques chirurgicales par laparoscopie sont décrites, et certaines techniques d'abaissement peuvent être réalisées par voie trans anale, ne nécessitant pas de laparotomie.

Les principales complications à court terme sont les fistules ou sténoses de l'anastomose, et l'entérocolite. A long terme, les complications sont plutôt représentées par une constipation résiduelle plus ou moins sévère (10 à 15%), ou par des souillures.

Depuis les années 1980, la mortalité a chuté en dessous de 6%, et est principalement due aux complications à court terme ou aux malformations associées. Cependant, le traitement des enfants présentant des formes pan coliques ou étendues au grêle, voire au delà, est toujours particulièrement difficile (28).

5.1 Prise en charge initiale :

Dans la plupart des cas, elle consiste à évaluer le retentissement du syndrome occlusif néonatal et à traiter l'occlusion ainsi que d'éventuelles complications (entérocolites, perforations digestives), puis à faire le diagnostic de la maladie. Dans les formes de révélations plus tardives, c'est un tableau de constipation opiniâtre qui fait suspecter le diagnostic. Le traitement chirurgical curatif intervient ensuite secondairement, une fois le diagnostic clairement établi.

5.1.1 : Nursing

Il consiste, à l'aide de montée prudente de sonde rectale, de petits lavements, et de massages abdominaux, à permettre l'évacuation des matières et des gazs, et de déballonner l'enfant. Il

doit être rapidement efficace, et entraîner une amélioration clinique et radiologique de l'enfant. Le but de cette manœuvre est de vaincre l'hypertonie du sphincter anal interne et de permettre ainsi une débâcle de selles et de gaz qui assure la vidange rectale.

Les parents peuvent ensuite être formés au nursing, afin de pouvoir faire sortir l'enfant à domicile, en attendant le traitement chirurgical curatif.

En cas de non amélioration de l'état de l'enfant malgré un nursing correctement réalisé, de difficultés de réalimentation, d'absence de reprise pondérale, ou en cas de ré aggravation ou d'apparition de signes cliniques ou biologiques faisant craindre une entérocolite, une dérivation digestive doit être envisagée.

5.1.2 : Dérivations digestives

Réalisée autrefois d'emblée, elles sont maintenant surtout nécessaire lorsque le nursing n'est pas efficace, ou en cas de présence de complications, perforation ou entérocolite ou dans les formes étendues. Elles doivent être réalisés de proche amont, en prenant en compte le traitement chirurgical ultérieur. Dans la majorité des cas, des dérivations coliques droites sont les plus adaptées, sans risque pour la chirurgie ultérieure. Elles doivent également être réalisé en zone saine. L'idéal est donc qu'un examen extemporané puisse guider le geste, afin de s'assurer de la correcte innervation du tube digestif dérivé, lorsque cela est possible. Dans tous les cas, un prélèvement pour examen histologique définitif sera envoyé pour confirmer la bonne position de la dérivation en tissu sain et évaluer ainsi l'étendue de l'atteinte de la maladie

5.2 Prise en charge secondaire : techniques chirurgicales :

Le principe est de réaliser l'exérèse du segment digestif atteint, et d'abaisser le tube digestif sain à l'anus. Plusieurs interventions ont été décrites, secondairement modifiées, notamment

par l'utilisation de la cœlioscopie qui peut parfois être utilisée ou surtout par l'utilisation de la voie trans anale.

5.2.1 Historique :

La première chirurgie curative, décrite par Swenson (29) en 1948, consiste en une résection complète du rectum et anastomose colo anale termino terminale juste au dessus du sphincter anal. En 1956, Duhamel, chirurgien français, propose une nouvelle technique consistant à réaliser l'exérèse du segment atteint tout en conservant le rectum malade comme réservoir, et à y anastomoser en postérieur l'intestin sain (30) . Soave, en 1964, proposa de réaliser l'exérèse du colon et du rectum atteint par voie extra muqueuse, en laissant un manchon de musculature en place à travers lequel est abaissé le colon sain à l'anus (31) . Depuis les années 90, Georgeson a proposé une voie laparoscopique pour réaliser ces interventions (32) , puis la voie trans anale a été développée (33), et est maintenant utilisée en première intention par de nombreuses équipes, pour les interventions de Swenson et de Soave, parfois combinée lorsque nécessaire avec une voie laparotomique ou laparoscopique.

5.2.2 : Technique de Swenson (1938)

Extrait de l'EMC : technique chirurgicale : appareil digestif (34)

C'est Swenson qui le premier en 1948 décrit la chirurgie comme thérapeutique dans la maladie de Hirschsprung. Le premier temps consiste à exposer le recto sigmoïde malade et le côlon sain dilaté sus-jacent.

L'artère et la veine hémorroïdales sont identifiées et liées, la dissection se fait ensuite au ras du recto sigmoïde afin d'éviter de léser les fibres nerveuses au contact. Le côlon sigmoïde est

mobilisé, le tronc des sigmoïdiennes est identifié et celles-ci sont liées et lorsque la zone saine a été repérée, le côlon est sectionné à ce niveau le plus souvent à l'aide d'une pince automatique type GIA[®]. Les vaisseaux au ras du rectum sont ensuite électrocoagulés tout le long de la progression dans le petit bassin et le rectum est largement mobilisé jusqu'au niveau du sphincter interne.

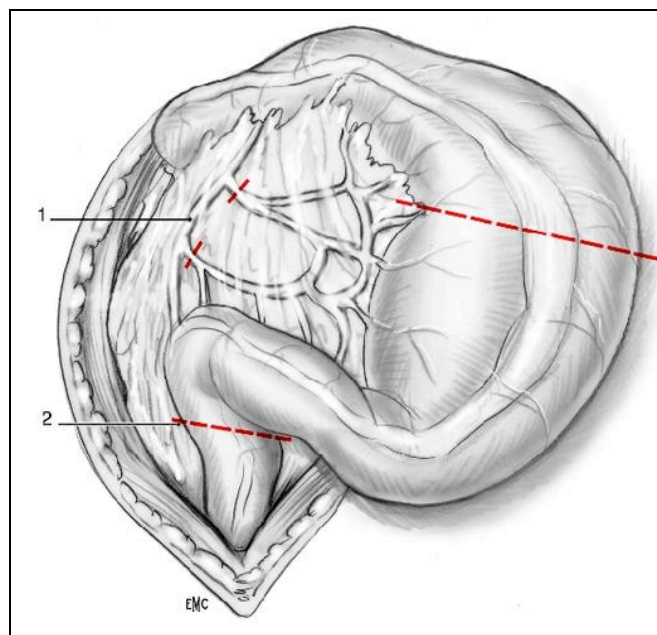


Figure 2 Dissection du sigmoïde avec section des artères sigmoïdiennes

L'opérateur se place alors au pied du malade pour effectuer le *temps* « *périnéal* ». Il dilate tout d'abord l'anus et des points séparés « repères » peuvent être placés en quadrant au niveau du sphincter externe pour éverser la marge anale. Une pince de Kelly est ensuite introduite par l'anus dilaté, le bout distal colique sectionné est attrapé par la pince de Kelly et le recto sigmoïde est ainsi éversé et extériorisé. Ensuite celui-ci est incisé à environ 1,5-2 cm de la marge anale, la pince est introduite et l'aide y place l'extrémité du côlon sain. Le côlon est ensuite abaissé sans traction jusqu'au périnée grâce à la pince de Kelly. La suture peut alors être réalisée de façon circulaire par des points totaux séparés, soit de PDS[®] 4-5/0, soit de

Vicryl® 4-5/0, le rectum est alors recoupé et envoyé en anatomopathologie. Pour éviter un temps septique de section colique, Pellerin a proposé de faire un nœud juste en dessous de la limite de résection et l'aide place le nœud dans la Kelly permettant d'éverser la pièce. Avant de réaliser la suture, il convient d'envoyer une biopsie suffisante à l'anatomopathologiste en extemporané afin de s'assurer de l'innervation circulaire de l'intestin abaissé et que l'on ne se situe pas en zone transitionnelle. L'anastomose est ensuite réintégrée au niveau du canal anal en coupant les fils de traction et la voie abdominale est refermée plan par plan

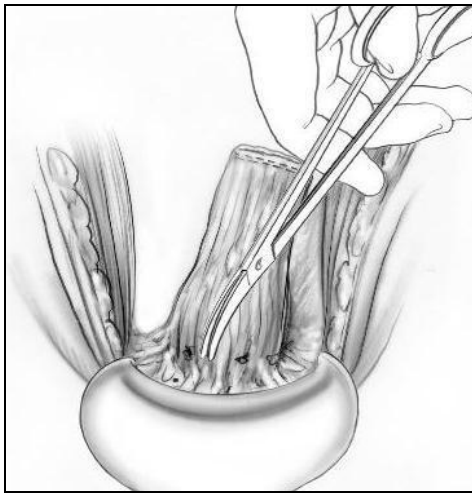


Figure 3 : Dissection du rectum

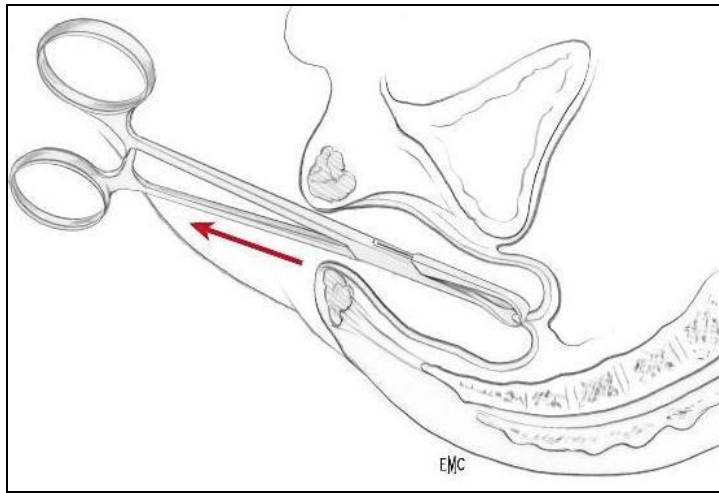


Figure 4 : Eversion du rectum

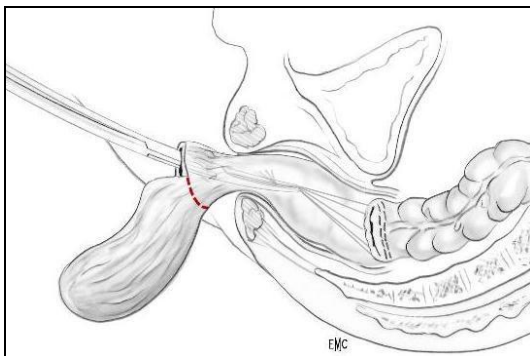


Figure 5 : Abaissement

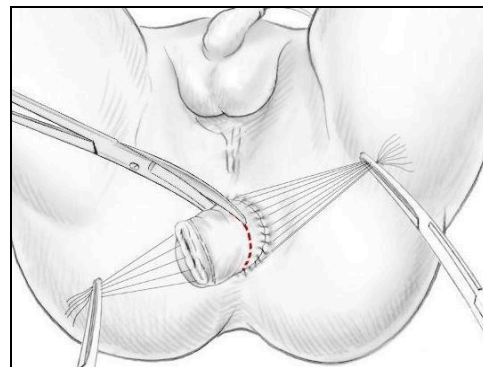


Figure 6 : Anastomose

5.2.3 : Technique de Duhamel (1956)

Extrait de l'EMC : technique chirurgicale : appareil digestif

Duhamel a été le premier en France à employer la technique de Swenson. Cependant, il a mis au point sa technique alors qu'il cherchait à tout prix à éviter l'étape de la colostomie chez des nourrissons.

Dans cette intervention, présentée pour la première fois en 1964 à la Société Royale de Médecine à Philadelphie, le rectum aganglionnaire n'est pas enlevé mais simplement exclu. Le côlon sain fonctionnel est descendu dans l'espace présacré derrière le rectum jusqu'à l'anus et le sphincter externe à travers une incision faite sur le mur postérieur du canal anal puis, le côlon sain et le rectum pathologique sont suturés longitudinalement. On évite ainsi une dissection extensive pelvienne mettant en danger les nerfs pelviens. Le nouveau réservoir rectal ainsi réalisé a un mur antérieur aganglionnaire mais assure le réflexe de défécation et la partie postérieure composée par le côlon sain assure la motricité.

Durant le *temps « abdominal »*, la partie malade est repérée et disséquée comme dans la technique de Swenson et la ligature des vaisseaux se fait au ras du côlon. Le rectum est ensuite sectionné à l'aide d'une pince automatique type GIA[®]. L'ouverture du méso rectum facilite l'accès à l'espace retro rectal. À l'aide d'une valve, on peut refouler le rectum en avant et placer un tampon monté en arrière qui assure la dissection au ras du rectum jusqu'à ce que le tampon fasse saillie au mur postérieur du canal anal à travers l'anus préalablement dilaté. L'opérateur se place alors au pied du malade pour le *temps « périnéal »* et après dilatation, à la bougie de Hegar et, après que quatre fils de traction soient mis en place sur la muqueuse anale, une incision est faite sur la moitié postérieure de la circonférence du canal anal, 1,5 cm au-dessus de la ligne pectinée, des sutures de traction sont placées sur la lèvre postérieure de l'incision. Une pince est introduite et permet de remonter dans le décollement retro rectal fait

par voie abdominale. La partie proximale du côlon sain est alors attrapée à l'aide de la pince, le côlon est abaissé, extériorisé et suturé par des points séparés sur la lèvre postérieure du canal anal. Les fils de traction sont maintenus tirés et les deux mors d'une pince automatique sont introduits : l'un au niveau de la face postérieure du rectum, l'autre sur la face antérieure du côlon abaissé, la pince est ensuite refermée et la section faite longitudinalement entre les deux faces

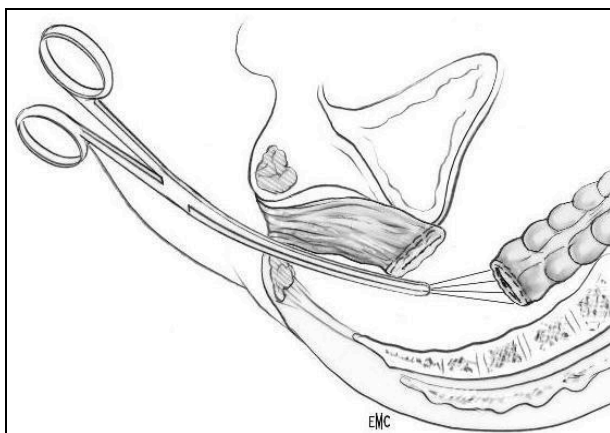


Figure 7 : Duhamel : Anastomose

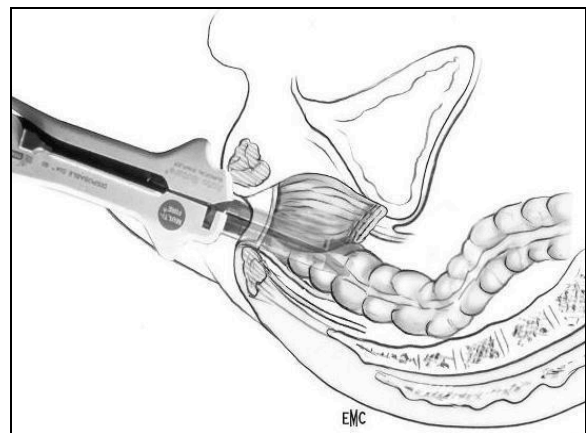


Figure 8 : Duhamel : Abaissement

5.2.4 : Technique de Soave (1964)

Extrait de l'EMC : technique chirurgicale : appareil digestif (34)

Soave en 1963 puis Boley en 1964 rapportent cette nouvelle technique qui peut être entièrement actuellement réalisée par voie basse. Dans la technique initiale, le décollement du cylindre muqueux rectal se fait par voie abdominale en infiltrant au préalable la séromuscleuse colique avec du sérum adrénaliné. On profite de cette incision pour réaliser la biopsie. Le plan de dissection est ainsi amorcé et la dissection poursuivie sur tout le rectum grâce à une électrocoagulation progressive et aussi à l'aide de tampons ou boulettes montés.

Au niveau anal, un ballonnet d'une sonde Foley urinaire peut être introduit pour bien mettre en évidence la muqueuse et retrouver à ce niveau le plan de dissection.

Le cylindre muqueux est évaginé par l'anus et séparé du manchon rectal, le côlon sain abaissé à travers le manchon rectal est anastomosé à 1 cm de la ligne pectinée par des points séparés totaux sur toute la circonférence. Dans la technique initiale, le côlon était abaissé à travers le manchon musculaire rectal laissé en place et l'excès du côlon était coupé 12 jours après ; c'est Boley qui a inclus d'emblée l'anastomose anocolique. Cette technique permet de préserver toutes les structures nerveuses pelviennes

Cette technique est à l'origine de la voie transanale exclusive que l'on peut proposer chez le nouveau-né et le nourrisson

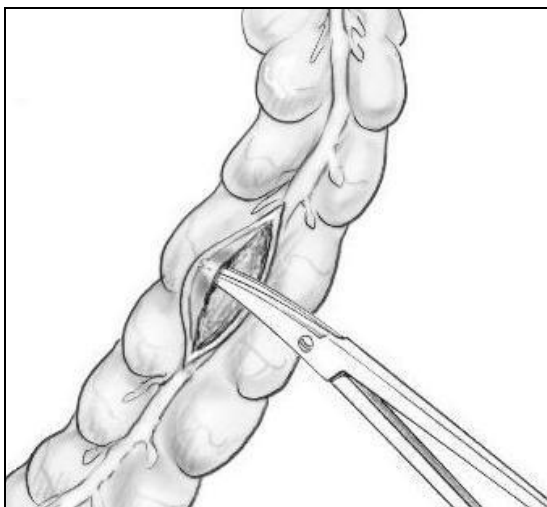


Figure 9 : Décollement muqueux

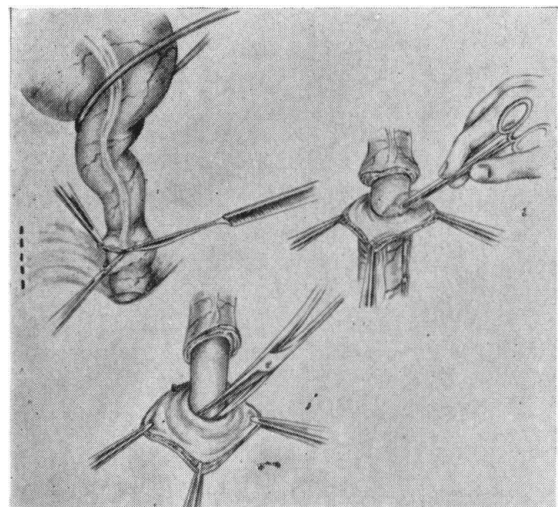


Figure 10 : Séparation de la musculature

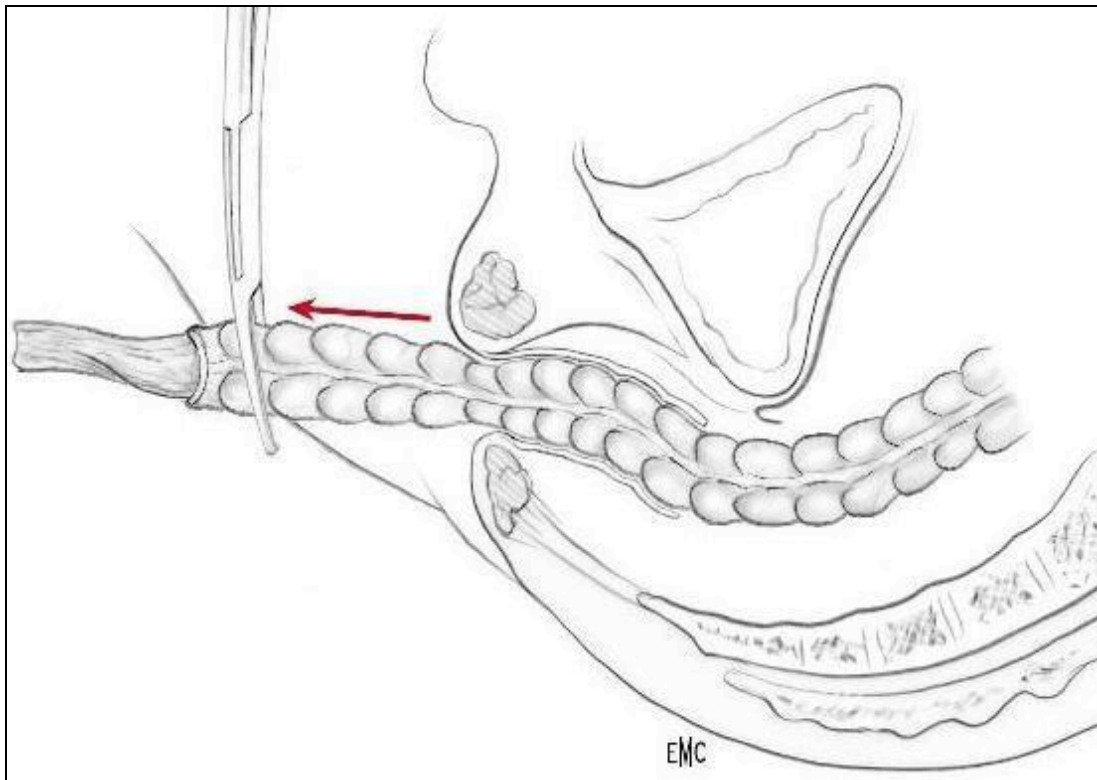


Figure 11 : Soave : Abaissement

5.2.5 : Voie laparoscopique

Extrait de l'EMC : technique chirurgicale : appareil digestif (34)

La chirurgie coelioscopique initialement décrite par Georgeson permet actuellement une bonne dissection des formes recto sigmoïdiennes pour le temps « abdominal », que ce soit pour la colectomie de la technique de Swenson ou la préparation de la technique de Duhamel. L'enfant est installé en décubitus dorsal, les cuisses relevées sur deux billots mais à même hauteur que l'abdomen pour éviter un frottement des trocars sur la face antérieure des cuisses. En cas de Hirschsprung par colique, le temps de la colectomie nécessite un abaissement

transitoire des membres inférieurs plus bas que l'abdomen ; on fixe alors les membres inférieurs sur des appuis mobiles, type appuis gynécologiques, qui peuvent être déplacés. La sonde vésicale est toujours mise en place stérilement dans le champ opératoire. Un trocart de 10 mm est introduit en *open* (visualisation et ouverture du péritoine) au-dessus de l'ombilic permettant l'introduction d'une optique de 0°. Deux trocarts de 5 mm sont introduits de part et d'autre, enfin un trocart de 12 mm est introduit en fosse iliaque droite permettant l'introduction d'une pince automatique type endo-GIA®.

La pression d'insufflation ne dépasse pas 8 mmHg pour les enfants de moins de 10 kg, chez le nourrisson, la suspension de la paroi du petit bassin à un piquet type « Toupet » permet une meilleure exposition et une insufflation plus faible. L'absence d'utilisation par les anesthésistes de protoxyde d'azote permet de diminuer la dilatation des anses intestinales. En premier lieu, on vient fixer le rectum à la paroi abdominale antérieure à l'aide d'un point passant en transmésocolique au niveau du haut rectum, et on fenêtrise ensuite le mésocôlon en coagulant pas à pas ou grâce à l'Ultracissor. Ainsi que dans les autres chirurgies par laparotomie, la zone saine est identifiée par sa dilatation et le côlon à ce niveau est disséqué, les vaisseaux électrocoagulés ou liés au plus près de l'intestin. Ce dernier peut être ensuite fermé et sectionné à l'aide d'une endo-GIA® et la dissection se poursuit en retro rectal dans le cas d'une intervention de Duhamel ou en mobilisant le rectum dans le cadre d'un Swenson. Le temps périnéal ne subit aucune modification si ce n'est qu'à tout moment le côlon sain peut être davantage mobilisé si une quelconque traction est notée. Dans le cas d'une intervention de Duhamel, l'incision périnéale est guidée par la lumière froide de l'optique dans l'espace retro rectal. En fin d'intervention, une biopsie est alors envoyée en extemporané pour vérifier que l'on se situe bien en zone saine.

Une colostomie initiale n'est pas un obstacle à une chirurgie coelioscopique et de la même façon le côlon sain va être mobilisé et sectionné par une pince endo-GIA®.

5.2.6 Voie transanale (33,35)

La voie transanale peut être utilisée soit pour réaliser la technique de Swenson, avec une dissection qui est alors périrectale, soit pour réaliser une technique selon Soave, avec une dissection initiale sous muqueuse, afin de préserver les structures péri rectales, mais avec la réputation d'être plus sténosante que la technique de Swenson, du fait du manchon de musculature préservée, qui peut être fendue sur sa face postérieure pour essayer d'en limiter cet inconvénient. Elle a l'avantage de proposer un seul abord chirurgical pour la réalisation de la technique, sans empêcher cependant le recours à une voie d'abord laparotomique ou laparoscopique si la maladie est plus étendue que prévue ou en cas de difficulté opératoire.

L'enfant est installé comme pour les autres techniques. On commence par exposer la muqueuse anale de la manière la moins traumatique possible, puis l'on débute la dissection en fonction de la technique habituellement réalisée, Swenson ou Soave. La dissection est guidée, comme dans les autres techniques, par des prélèvements anatomopathologiques extemporanés afin de s'assurer de la correcte innervation du tube digestif abaissé, puis, une fois la zone malade et de transition réséquées, l'anastomose coloanale est réalisée.

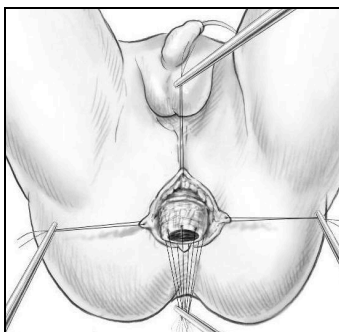


Figure 12 : Début de la dissection

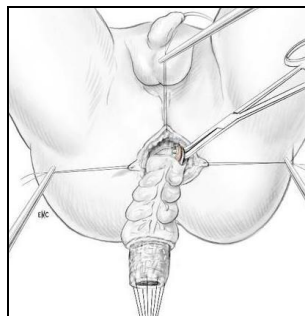


Figure 13 : dissection du rectum



Figure 14 : anastomose

5.3 Suites post opératoire : principales complications

Les principales complications initiales sont infectieuses, soit de point de départ périnéal, soit par entérocolite. La fréquence de celle-ci varie de 2 à 27% en post opératoire selon les séries et les techniques.

De plus, après technique de Swenson, des fistules anastomotiques peuvent survenir. Leur traitement repose sur la dérivation en urgence afin de protéger l'anastomose.

Après technique de Soave Boiley, les autres complications qui peuvent être rencontrées sont des abcès locaux, des prolapsus muqueux, et des sténoses anales précoces.

Enfin, après utilisation de la technique de Duhamel, existe un risque de sepsis intra péritonéal, lié à un défaut de section du cul de sac rectal ou lors de la confection de l'anastomose colorectale.

5.4 Complications à distance

Les complications à distance après traitement chirurgical de la maladie de Hirschsprung font toute la difficulté de la prise en charge de cette maladie. En effet, si le traitement chirurgical permet d'obtenir un résultat le plus souvent satisfaisant sur l'occlusion et a permis de diminuer de manière majeure la mortalité liée à la maladie dans les formes classiques, ces complications grèvent le pronostic fonctionnel, sont responsables de douleurs abdominales, d'inconfort, de gêne sociale, et d'altération de la qualité de vie. Ce sont elles qui représentent tout le challenge actuel d'amélioration de la prise en charge de la forme classique de la maladie.

5.4.1 Souillures, incontinence

Elles peuvent exister après réalisation de n'importe quel technique chirurgicale, quelque que soit la voie d'abord. Elles seront constatées après l'acquisition de la propreté, et être extrêmement invalidantes. Leur fréquence et leur sévérité varient énormément d'un patient à l'autre, et en fonction de l'âge, avec des étapes difficiles lors de l'entrée à l'école, ou de l'adolescence. Les souillures peuvent être liées à une incontinence, mais peuvent aussi être le reflet d'une constipation persistante importante ou d'une mauvaise vidange rectale.

5.4.2 Sténoses anales

Des sténoses de l'anastomose plus tardives peuvent apparaître, avec un retentissement important sur le transit. Elles sont plus fréquentes après technique de Soave, et peuvent être traitées par dilatations anales dans un premier temps, ou par reprise chirurgicale locale.

5.4.3 Constipation résiduelle, rétention de fécalome

Elle est décrite après toute les techniques, notamment en cas d'abaissement en zone incomplètement saine (zone de transition). La technique de Duhamel est particulièrement concernée, du fait de son montage même, par cette complication. De plus, dans le cadre de cette technique, la constipation peut être due à un éperon lié à l'agrafage lors de l'anastomose retro rectale trop long, qu'il faut dans ce cas recouper.

5.4.4 Hypertonie sphinctérienne

Dans certains cas, une hypertonie du sphincter anal interne peut persister, ou se ré aggraver après chirurgie, et être source d'épisode de sub occlusion ou d'occlusion. Dans ces cas là, une manométrie ano rectale est indispensable pour en faire le diagnostic et permettre de

proposer un traitement adapté. Il faut cependant prendre en compte le fait que l'hypertonie peut évoluer favorablement avec le temps. (36)

5.5 Prise en charge des complications à distance (7,35,37)

Afin de prendre en charge les complications au long cours après chirurgie, différents algorithmes ont été proposés dans la littérature.

La première recommandation retrouvée insiste sur la nécessité d'un suivi à long terme de ces enfant, durant plusieurs années, et jusqu'à l'âge adulte pour certaines équipes, en raison du risque d'apparition différée de certaines complications, notamment à des âges charnières comme l'acquisition de la propreté ou l'adolescence.

Ensuite, lors d'apparition de complication, la plupart des équipes recommande de principe la réalisation d'un examen physique, qui peut être réalisé si besoin sous anesthésie générale, ainsi que la réalisation d'un lavement au produit de contraste, à la recherche d'une cause mécanique, sténose anale, cuff sténosant dans le cas d'intervention de Soave, éperon trop long après technique de Duhamel par exemple, pouvant être cause d'occlusion, de sub occlusion ou de constipation sévère. En cas d'anomalie anatomique retrouvée, un traitement chirurgical local peut être proposé (dilatation anale, section d'un éperon par exemple)

Le bilan peut être complété, en fonction de la symptomatologie, par une manométrie rectale, à la recherche d'une hypertonie du sphincter anal. La manométrie mettra également en évidence l'absence de réflexe recto-anal inhibiteur, qui persiste après chirurgie. En cas de présence d'une hypertonie, un traitement par injection de toxine botulique dans le sphincter anal interne peut être proposé. Ce traitement a un effet limité dans le temps, mais permet parfois

de passer un cap, et plusieurs injections de toxines répétées peuvent être réalisées. (36) En cas d'échec, certaines équipes proposent un traitement chirurgical local, par myotomie du sphincter anal interne, avec un risque cependant d'incontinence post opératoire difficile à traiter.

Selon le contexte, de nouvelles biopsies rectales peuvent également être réalisées, afin de s'assurer que l'abaissement a été réalisé en zone saine, ou que n'est pas survenue une agganglionie acquise secondaire.

Pour le traitement des souillures, différents traitements peuvent être proposés, en fonction de l'âge. Un conditionnement de l'enfant, se présentant aux toilettes à heure fixe, sans attendre de ressentir le besoin d'y aller, plusieurs fois par jour, lui permet d'obtenir une vidange rectale satisfaisante et de diminuer ou de supprimer les souillures. Un examen clinique doit être réalisé afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas de souillures liées à une constipation importante, et un fécalome doit être recherché. Chez le grand enfant, une rééducation anorectale peut aussi être mise en place.

Enfin, pour les enfants atteints d'incontinence importante, d'autres traitements sont possibles. Des programmes de lavements, permettant d'obtenir une vacuité rectale au moment désiré et d'éviter des fuites de selles permettent d'obtenir à défaut de continence une propreté. Pour certains enfants, un traitement par neurostimulation sacré est également possible.

Afin d'illustrer la variabilité des prises en charges proposées, trois exemples d'algorithmes tirés de la littératures sont proposés en annexe.

III. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur l'ensemble des patients atteint d'une maladie de Hirschsprung répertoriés dans le service de chirurgie pédiatrique de l'hôpital Jeanne de Flandres du CHRU de Lille.

1) Critères d'inclusion :

Tous les enfants ayant été suivis pour une maladie de Hirschsprung dans le service jusqu'en 2012 ont été inclus.

2) Données recueillies :

Nous avons recueillis les données administratives, ainsi que l'âge au diagnostic, la durée de suivi, l'existence de complications au diagnostic (entérocolite, perforations digestives), l'existence de formes familiales ou syndromiques de la maladie, la longueur de l'atteinte digestive, la stratégie thérapeutique utilisée (dérivation digestive première, abaissement d'emblée, type de chirurgie...) et la technique chirurgicale utilisée, la voie d'abord abdominale ou transanale, le taux de conversion le cas échéant, l'utilisation et les comptes rendus le cas échéant d'examens histologiques extemporanés, le type d'examen histologique définitif utilisé (circonférentiel ou non), et ses conclusions (pourcentage de circonférence correctement innervé par des cellules ganglionnaires, présence d'une hyperplasie des plexus nerveux associée), les complications péri opératoire, la nécessité de ré intervention pour traitement incomplet, la présence de séquelles post opératoire à long terme : souillure, constipation résiduelle, et leurs évolutions respectives, de sténose anale ou d'hypertonie du sphincter anal et les thérapeutiques nécessaires (dilatations, chirurgie itérative, toxine botulique, rééducation anorectale).

3) Critères d'exclusion :

Du fait d'un groupe de patients extrêmement hétérogènes en terme d'atteinte digestive et de stratégie thérapeutique adaptée, spécifique et plus complexe en cas de forme haute ou très étendue, nous avons exclus de l'analyse les enfants présentant une forme autre que la forme la plus fréquente, basse, recto sigmoïdienne de la maladie.

4) Critères de jugement :

La comparaison des deux groupes s'est faite sur les différences obtenues en terme d'échec immédiat (ré occlusion précoce dans les premiers six mois) ; et à long terme : souillures, constipation résiduelle, souillures au dernier suivi, présence d'hypertonie sphinctérienne, survenue de sténose anale, chirurgie secondaire nécessaire, chirurgie locale nécessaire.

Nous avons défini comme un « bon résultat » un enfant transitant normalement, sans constipation, et sans souillure, avec ou sans traitement, une fois l'acquisition de la propreté acquise.

Enfin, nous avons décidé d'étudier les mêmes critères de jugement dans le groupe de patients opérés exclusivement par voie transanale par soucis d'homogénéisation, afin de limiter le biais lié à l'utilisation de techniques chirurgicales différentes.

5) Statistiques

Nous avons comparé les résultats obtenus chez les enfants chez qui a été utilisé une technique anatomopathologique extemporanée classique avec ceux obtenus après utilisation de la technique d'étude extemporanée circonférentielle de la paroi du tube digestif.

La comparaison a porté sur la présence de souillures à un moment de leur histoire, de constipation résiduelle, d'occlusion post opératoire, de ré intervention d'abaissement, de complications post opératoires immédiates, de sténoses anales, d'hypertonie anale, de souillures à la dernière consultation de suivi, de chirurgie des séquelles (dilatation, sphincterotomie, reprise locale de l'anastomose), et en terme de « bon résultats » tels que définis par l'étude.

De plus, la même comparaison a été effectuée au sein du sous groupe de patient qui a été opéré par voie transanale, portant sur les mêmes critères.

Les groupes ont été comparés en utilisant un test du chi 2 associé à la correction de Yate lorsque le nombre de patients attendus dans chaque groupe l'autorisait ($n > 5$ patients dans chaque groupe), et un test exact de Fischer dans le cas contraire. Les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel Prism[®].

Enfin, au sein du groupe de patients chez qui la technique d'examen extemporané circonférentiel a été utilisée, nous avons comparé le pourcentage de cellules entre les patients chez qui on constatait un « mauvais résultat » et ceux qui présentait un « bon résultat ». La comparaison entre ces valeurs a été réalisée en utilisant un test de Mann-Witney.

IV Résultats

1) Description de la population :

1.1 Symptomatologie et étendue de la maladie :

145 patients opérés d'une maladie de Hirschsprung ont été recensés pour ce travail, indépendamment de la longueur de l'atteinte de la maladie. Les plus anciens patients retrouvés étaient nés en 1992, les plus récents à la fin de la limite du recueil soit en 2012. Ils s'agissaient de 121 garçons (83,4%) et de 24 filles (16,6%). L'âge médian au diagnostic, c'est à dire à la biopsie, était de 16 jours, avec des extrêmes allant de 2 jours à 8 ans, et une majeure partie des enfants présentaient une forme révélée par une occlusion néonatale (119 patients). Le diagnostic était considéré comme tardif, c'est à dire chez le grand enfant, dans 26 cas. Au diagnostic, néonatal ou non, 23 enfants présentaient un tableau d'entérocolite, soit 15,8% des cas.

Les atteintes étaient variées : nous avons recensé 100 formes courtes, purement recto sigmoïdiennes (soit 68,9% des patients), et 45 formes plus étendues. Parmi ces formes plus étendues, 30 formes atteignant de manière plus ou moins étendue le colon (20,5%), 13 atteignant le grêle (8,9%), dont 2 quasi jusqu'à l'angle de Treitz, et 2 formes remontant à celui ci ou au dessus (forme totale, 1,3%). La répartition de l'atteinte de la maladie chez les patients est représentée dans le graphique ci dessous :

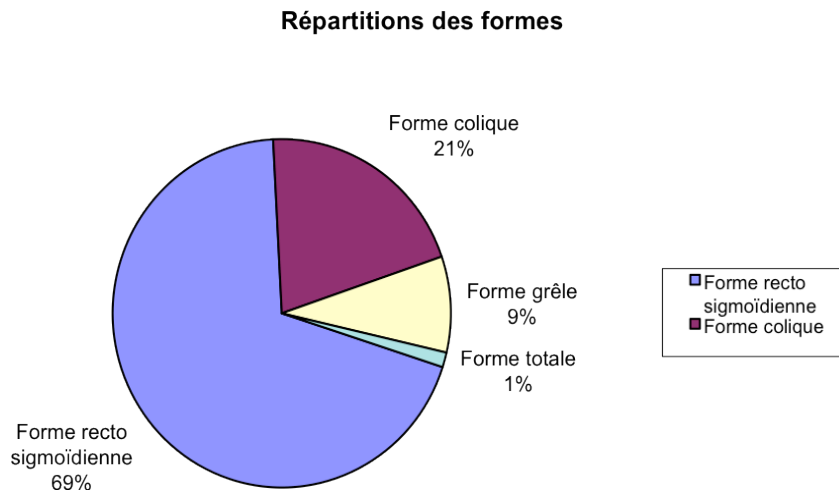


Figure 15 : répartition des formes de la maladie

1.2 Syndrome et formes familiale :

La majeure partie des formes de maladie de Hirschsprung recensés étaient des formes isolées, 25 enfants présentaient une forme syndromique (17,2%), dont 7 une trisomie 21 (4,8% de l'ensemble des enfants, 28% des formes syndromiques). Les autres syndromes retrouvés étaient 5 syndromes d'Ondine (dont un avec une recherche de la mutation PHOX2B non réalisée, décédé avant enquête génétique), 2 syndromes de Mowat-Wilson, 1 Neurofibromatose de type 1 (Maladie de Von Recklinghausen), et 10 syndromes malformatifs non étiquetés, de symptomatologie très variables.

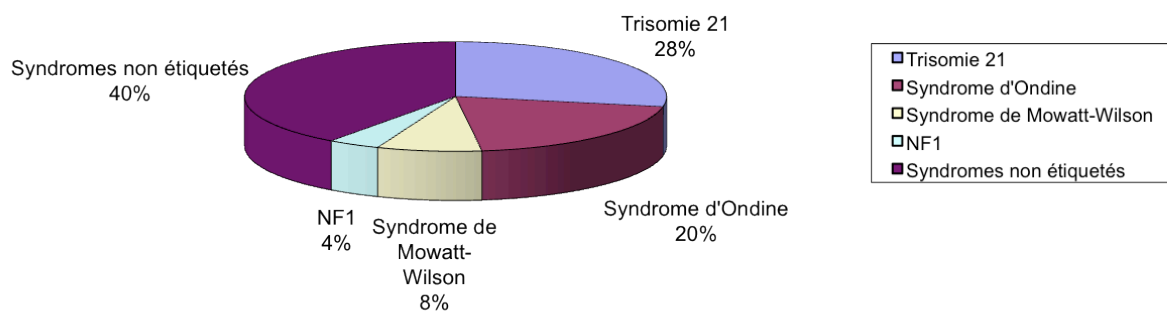


Figure 16 : Syndromes associés à la maladie

En plus de ces formes syndromiques, 21 enfants (14,5%) étaient atteints d'une forme familiale de la maladie, avec présence clairement identifiée d'une maladie de Hirschsprung chez un ou plusieurs membres de la même famille. Lorsque la consultation génétique était demandée, et qu'une recherche de mutation était effectuée, c'est une mutation du gène *RET* qui était le plus souvent retrouvée (5 patients)

1.3 : Chirurgie :

D'un point de vue chirurgical, 102 enfants (70,3%) ont eu besoin d'une dérivation digestive de type iléo ou colostomie à un moment ou un autre de leur prise en charge, dont 79 (77,4% des porteurs de stomies) avant le geste d'abaissement, soit 54,5% des enfants au total dont la stratégie thérapeutique initiale était prévue en deux ou trois temps. A l'inverse, 43 patients (29%) n'ont jamais eu besoin de dérivation digestive et 23 patients ont eu besoin d'une dérivation après l'abaissement.

Quatorze patients (9,6%), tous atteints de formes longues, ont été opérés par la technique de Duhamel. Quatre patients (2,7%), atteints des formes les plus sévères de la maladie (atteinte de la totalité de l'intestin grêle), n'ont pu bénéficier d'un abaissement et ont été traités par dérivation digestive définitive. Un patient a été traité d'une forme courte par myotomie postérieure, avec un résultat jugé satisfaisant faisant surseoir à une ré intervention. Les autres 126 patients ont été opérés d'une intervention de Swenson, réalisée par voie transanale dans 89 cas, soit dans 70,6% des cas. Dans 14 cas, soit 15,7% des voies basses, une conversion de la voie transanale par un abord complémentaire par laparotomie a été nécessaire, le plus souvent pour une forme jugée basse remontant plus haut que prévu sur le colon.

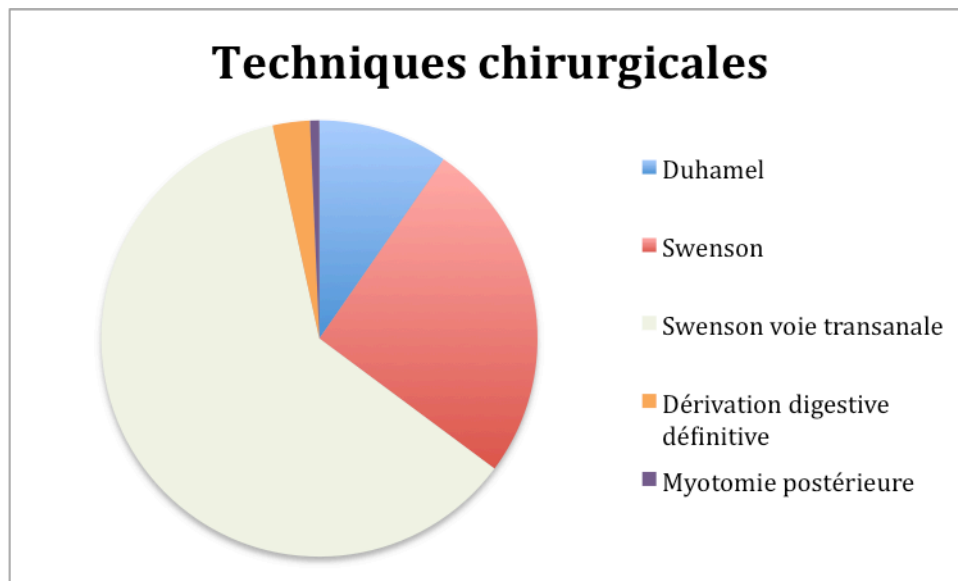


Figure 17 : Répartition des techniques chirurgicales

Des complications chirurgicales sont survenus dans 43 cas, de gravité variable, de grade 1 à 4 selon la classification de Clavien (38)

1.4 Suivi après chirurgie :

Le suivi classique comprenait plusieurs consultations la première année, secondairement espacées à une fois par an jusqu'à l'âge adulte et en l'absence de complications. L'âge moyen de suivi à la dernière consultation était de 7,16 ans, avec un écart type de 4,69 ans. 7 patients (4,8%) étaient perdus de vue dès la première année suivant la chirurgie.

Enfin, 4 patients (2,7%) sont décédés de la maladie, ou de malformations associées dans le cadre de forme syndromique

2) Formes recto sigmoïdiennes (formes « courtes ») et technique d'anatomopathologie.

2.1 Description du groupe

Elles concernaient 100 patients, soit 69% des enfants. Le diagnostic était découvert tardivement dans 20 cas (20% des formes courtes). Chez les autres enfants, le diagnostic était évoqué devant un tableau d'occlusion néonatale. Au moment du diagnostic, 15 enfants avaient une forme compliquée d'entérocolite (15% des formes courtes). Parmi ces enfants atteints de formes recto sigmoïdiennes, on notait 16 formes syndromiques de la maladie, dont 4 trisomie 21, et 13 formes familiales isolées.

Formes recto sigmoïdiennes : 100 patients		
Diagnostic tardif	20 patients	20 %
Entérocolite au diagnostic	15 patients	15%
Formes syndromiques	16 patients	16%
- T21	4	4%
- Ondine	3	3%
- Mowatt - Wilson	1	1%

Figure 18 : Description des formes courtes

Parmi ces enfants, une stratégie en 1 temps, sans dérivation digestive préalable, a été prévue pour 52 patients (52% des formes courtes). 1 enfant a été opéré d'une myotomie postérieure sans abaissement ultérieur, et les 99 patients restants ont été opérés selon la technique de Swenson. 75 patients ont été opérés par voie transanale, et une conversion en voie mixte associant une laparotomie ou une laparoscopie a été nécessaire dans 6 cas. Dans ce groupe, 22 patients (22%) ont présenté des complications opératoires. Enfin, 1 de ces enfants a dû être réopéré secondairement selon la technique de Duhamel pour échec d'abaissement.

Formes recto sigmoïdiennes : 100 patients		
Dérivation digestive première	48 patients	48%
Swenson	99	99%
- voie haute	24	24%
- voie basse	75	75%
Conversion en voie haute	6	8% des voies basses
Complications opératoires	22	22%

Figure 19 : Formes courtes : techniques chirurgicales

2.2 Résultats au sein des formes courtes

Parmi les 100 enfants opérés dans ce groupe, 15 ont présenté une ré occlusion précoce après abaissement ou après abaissement et fermeture de la stomie en cas de présence d'une dérivation digestive préalable. 8 d'entre eux ont du être réopérés, les autres étant traités par nursing.

Après l'acquisition de la propreté, 51 patients (51%) présentaient des souillures à un moment ou un autre de leur histoire. Ces souillures s'amélioraient ensuite dans 40 cas, dont 21 cas où elles disparaissaient complètement. Elles étaient donc présentes au dernier suivi dans 30% des cas. 47 patients ont présenté une constipation résiduelle post opératoire (47%), qui s'est amélioré dans 37 cas, dont 27 cas où elle avait disparue au dernier suivi. Pour la prise en charge de ces complications, 17 patients ont été traités par rééducation ano-rectale.

19 patients (19%) ont présenté une sténose anale compliquant leur chirurgie d'abaissement. Un geste chirurgical pour traiter les séquelles était nécessaire dans 23 cas et consistait majoritairement en dilatations anales (19 cas). Les autres gestes étaient des myotomies sphinctériennes (2cas), et une reprise locale de l'anastomose (2 cas).

Une hypertonie du sphinctérienne a été retrouvée dans 13 cas par une manométrie rectale post opératoire, réalisée devant l'apparition de syndromes sub occlusifs ou occlusifs dans la

majeure partie des cas, et parfois à titre systématique. Neuf de ces patients ont été traités par injection de toxine botulique.

Au final, un « bon résultat » à la dernière consultation de suivi, selon les critères définis par l'étude (enfant transitant sans constipation, propre, sans souillure) a été constaté dans 45 cas (45%).

Formes recto sigmoïdiennes : 100 patients		
	Nombre	Pourcentage
Ré occlusion	15	15 %
Ré intervention	8	8%
Souillures :	51	51%
- Amélioration	40	78,4% des souillures
- Disparition	21	41,2% des souillures
Constipation :	47	47%
- Amélioration	37	78,7% des constipés
- Disparition	27	57,4% des constipés
Sténose anale	19	19%
Chirurgie locale :	23	23%
- Dilatations anales	19 cas	82,6%
- Sphinctérotomies	2 cas	8,7%
- Reprise anastomose	2 cas	8,7%
Hypertonie sphinctérienne	13	13%
Toxine Botulique	9	9%
« Bons résultats »	45 cas	45%

Figure 20 : Formes courtes : résultats

2.3 Examen anatomopathologique

Dans ce groupe de patients, cible de l'étude, la technique d'examen anatomopathologique circonférentielle a été utilisée dans 40 cas (40%, âge moyen 7,36ans, écart type : 4,72 ans). 60 patients (60%, âge moyen 7,45 ans; écart type : 4,72 ans) avaient été opérés précédemment et avaient bénéficié de la technique anatomopathologique classique.

2.4 Comparaison des groupes

2.4.1 Souillures, Constipation, « Bon résultats »

Les résultats après comparaison des groupes sont résumés dans les tableaux et figures ci dessous :

	Extemporane classique		Extemporane circonferentiel		<i>p</i>
	Nombre	%	Nombre	%	
Souillures	40	81,6%	11	44%	<i>0,0015 *</i>
Souillures au dernier suivi	20	40,8%	10	40%	<i>0,8551</i>
Constipation	35	63,6%	12	34,2%	<i>0,0124 *</i>
Bons résultats	30	53,5%	15	46,8%	<i>0,7018</i>

Figure 21 : Comparaison : souillures, constipation, bons résultats

Les résultats étaient significativement différents en terme de souillures ($p= 0,0015$) et de constipations résiduelles ($p= 0,0124$) qui étaient plus importantes dans le groupe examen anatomopathologique classique.

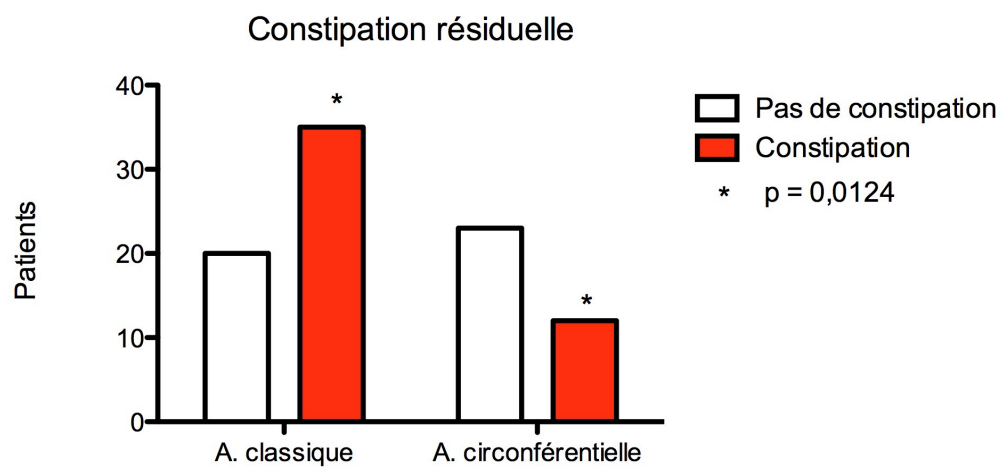
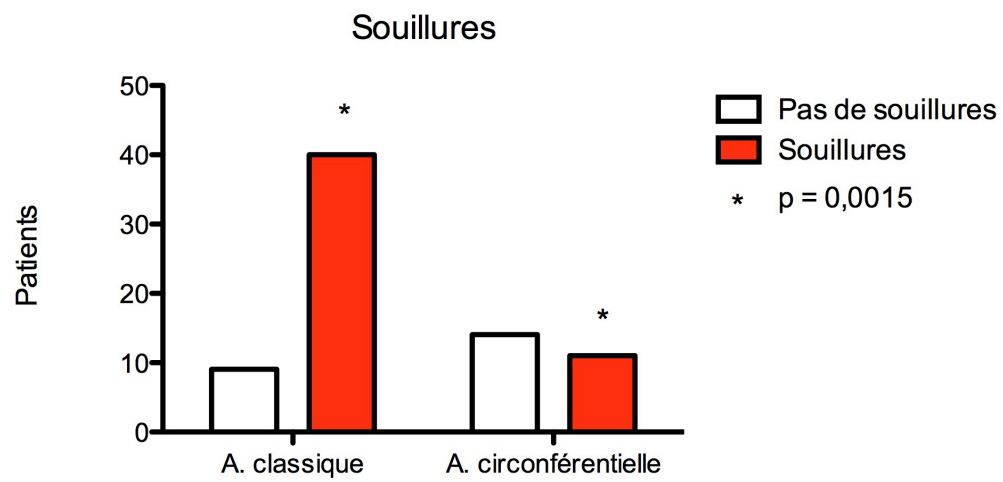


Figure 22 : comparaison : souillures, constipation

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en terme de souillures et de résultats au dernier suivi.

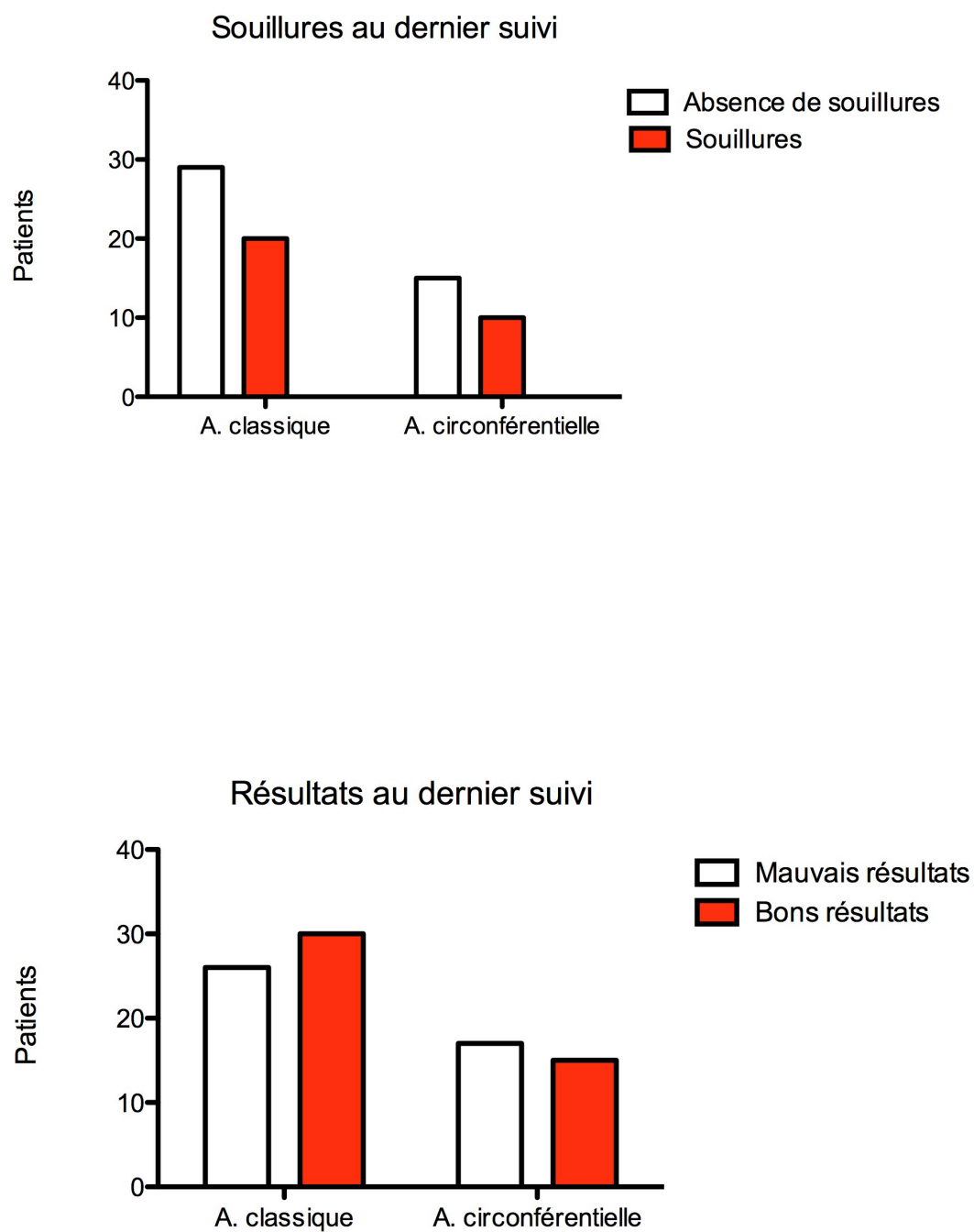


Figure 23 : Comparaison : souillures au dernier suivi, résultats au dernier suivi

2.4.2 : Occlusion post opératoire, Ré abaissement, complications post opératoire, sténose anale, chirurgie locale, et hypertonie sphinctérienne

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en terme d'occlusion post opératoire, d'incidence de ré abaissement, de complications post opératoires immédiates, de sténoses anales, de chirurgies locales de séquelles, d'hypertonie anale. Les résultats sont regroupés dans le tableau et les figures ci dessous :

	Extemporane classique		Extemporane circonferentiel		<i>p</i>
	Nombre	%	Nombre	%	
Ré occlusion	9	15,7%	6	15,3%	<i>0,8161</i>
Ré abaissement	8	13,7%	2	5,1%	<i>0,3070</i>
Complications	12	21,4%	10	27,7%	<i>0,8169</i>
Hypertonie sphinctérienne	5	89,2%	8	24,2%	<i>0,0643</i>
Sténose anale	13	24%	5	15,6%	<i>0,4202</i>
Chirurgie locale	15	27,3%	8	25,8%	<i>0,9154</i>

Figure 24 : Ré occlusion, complications et ré interventions

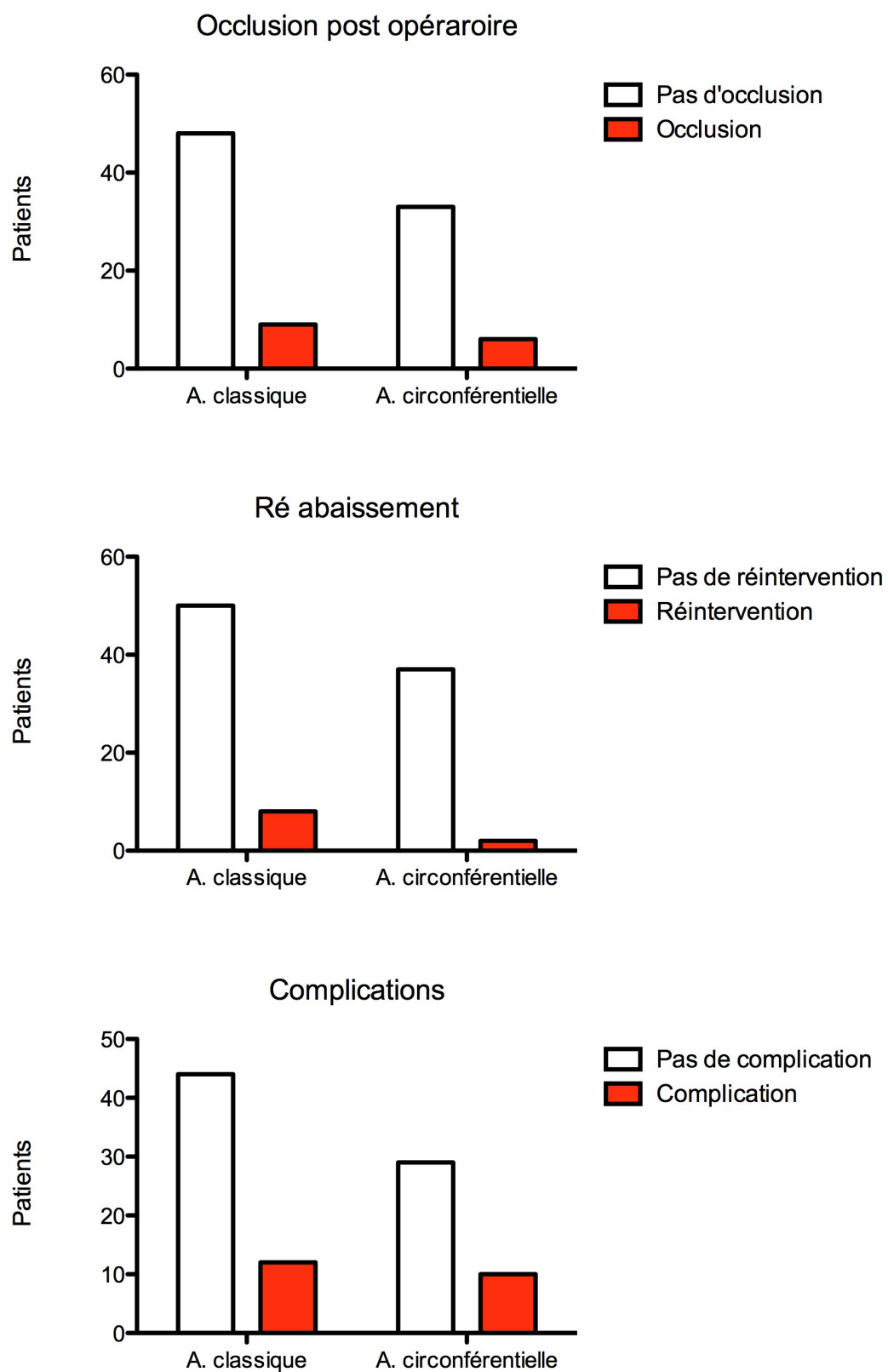


Figure 25 : Ré occlusion et complications

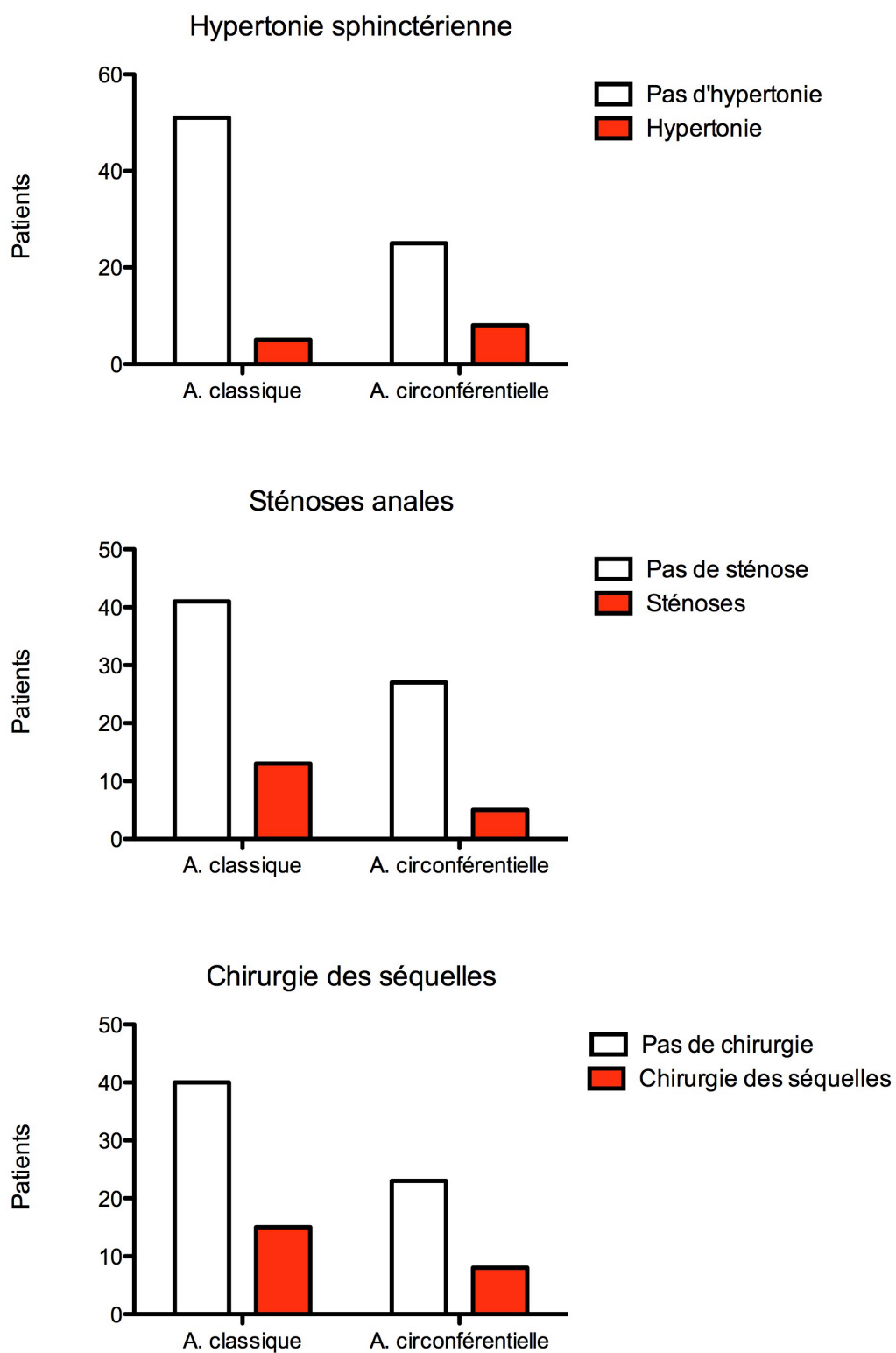


Figure 26 : Hypertonie sphinctérienne, sténose et traitement local

2.4.3 Résultats après voie transanale : souillures et constipation, résultats à long terme

Les résultats dans le sous-groupe de patients opérés par voie transanale sont représentés dans les graphiques ci dessous :

Voies trans anales	Extemporane classique		Extemporane circonferentiel		<i>p</i>
	Nombre	%	Nombre	%	
Souillures	25	65,8%	9	24,3%	0,0007*
Disparition	10	40%	0	0%	0,0353*
Constipation	20	52,6%	10	27%	0,0426*
Bons résultats	19	50%	14	37,8%	0,8199

Figure 27 : Voies trans anales : souillures, constipation, résultats

Il y avait significativement moins de souillures dans le groupe de patients ayant bénéficié de la technique d'histologie circonferentielle par rapport au nombre de souillures dans l'autre groupe de patients ($p = 0,0007$).

L'incidence de la constipation était également significativement inférieure dans le groupe de patients ayant bénéficié de la technique d'histologie circonferentielle ($p = 0,0426$).

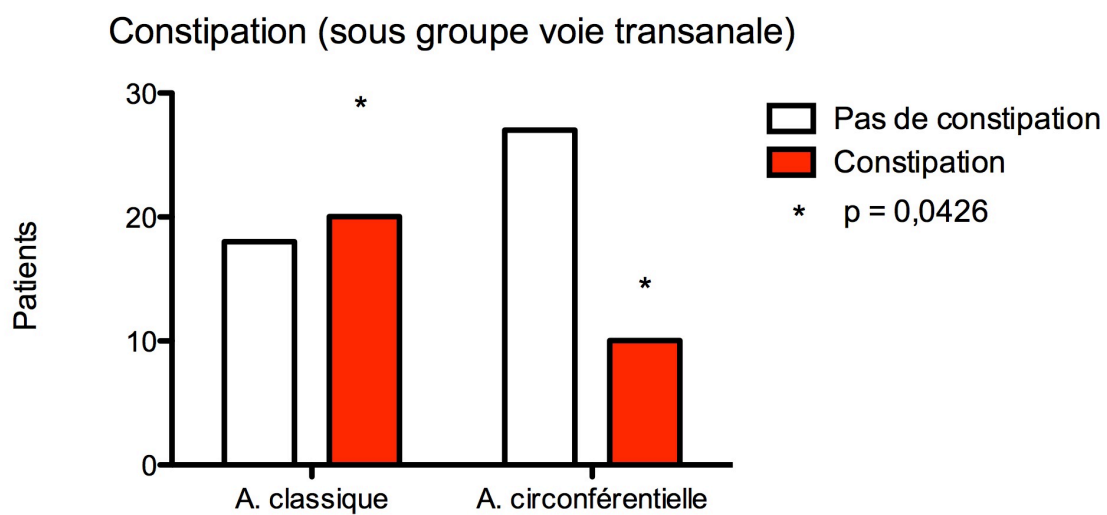
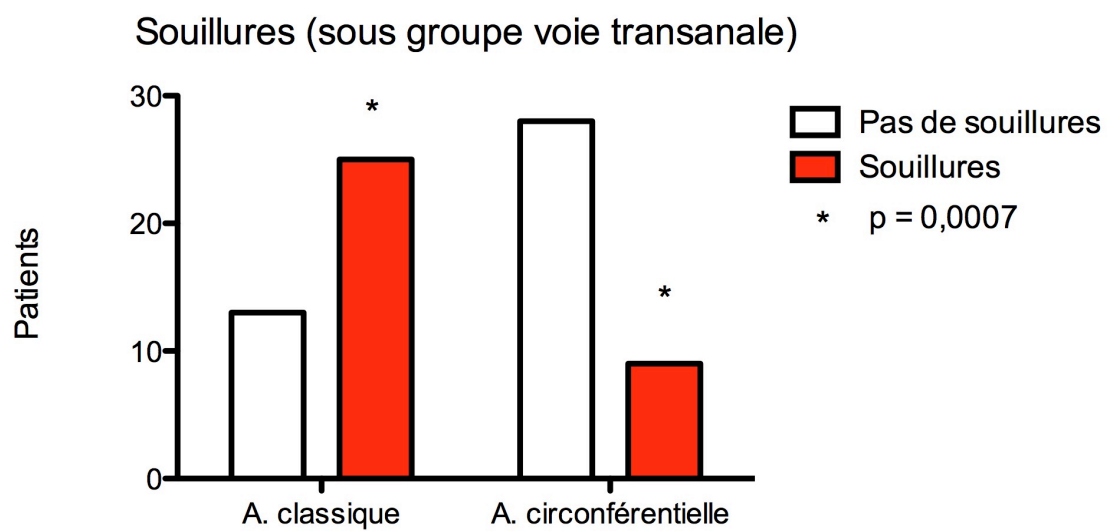


Figure 28 : voies trans anales : souillures, constipation

L'évolution des souillures était significativement différente entre les deux groupes, et leur disparition était significativement plus importante dans le groupe ayant bénéficié de l'examen histologique classique ($p = 0,0353$).

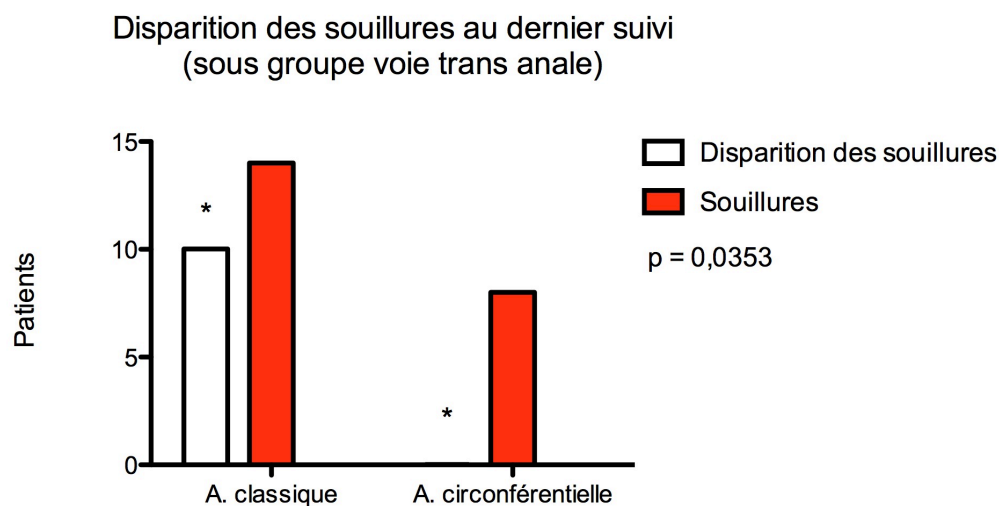


Figure 29 : voies trans anale : disparition des souillures

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en terme de bons résultats tels que définis par l'étude au dernier suivi au sein des patients opérés par voie trans anale.

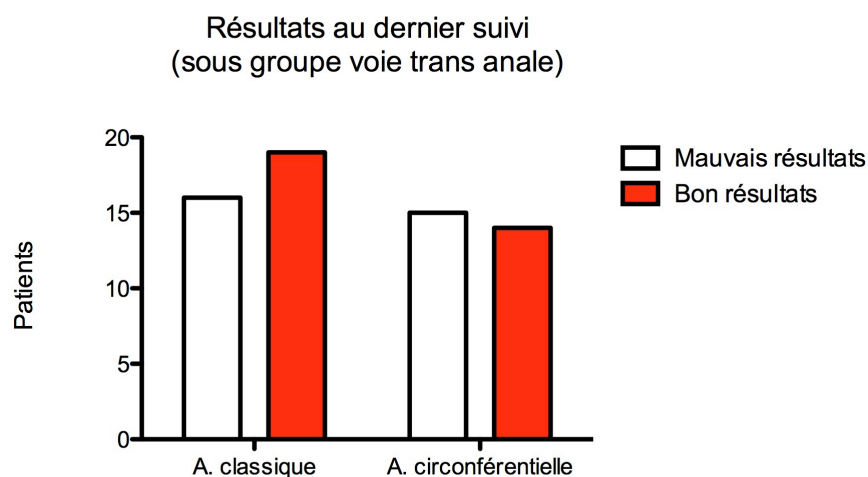


Figure 30 : voie trans anale : résultats au dernier suivi

2.4.3 Voie trans anale : ré occlusion, ré intervention, sténose anale, hypertonie anale, chirurgie locale

Voie trans anale	Extemporane classique		Extemporane circonferentiel		<i>p</i>
	Nombre	%	Nombre	%	
Ré occlusion	3	7,9%	6	16,2%	<i>0,3091</i>
Ré abaissement	1	2,6%	2	5,4%	<i>0,6148</i>
Complications	7	19,4%	9	25%	<i>0,7768</i>
Hypertonie sphinctérienne	2	5,2%	7	18,9%	<i>0,0860</i>
Sténose anale	9	25,7%	5	17,2%	<i>0,5471</i>
Chirurgie locale	8	21%	10	27%	<i>0,7374</i>

Figure 31 : voie trans anale : ré occlusion, complications et ré interventions

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme de ré occlusion, de ré intervention d'abaissement, de sténose anale, d'hypertonie anale, de chirurgie des complications (dilatations, sphinctérotomies, reprises locales d'anastomose) ou de « bon résultats tels que définis par l'étude dans la population de patients opérés par voie transanale.

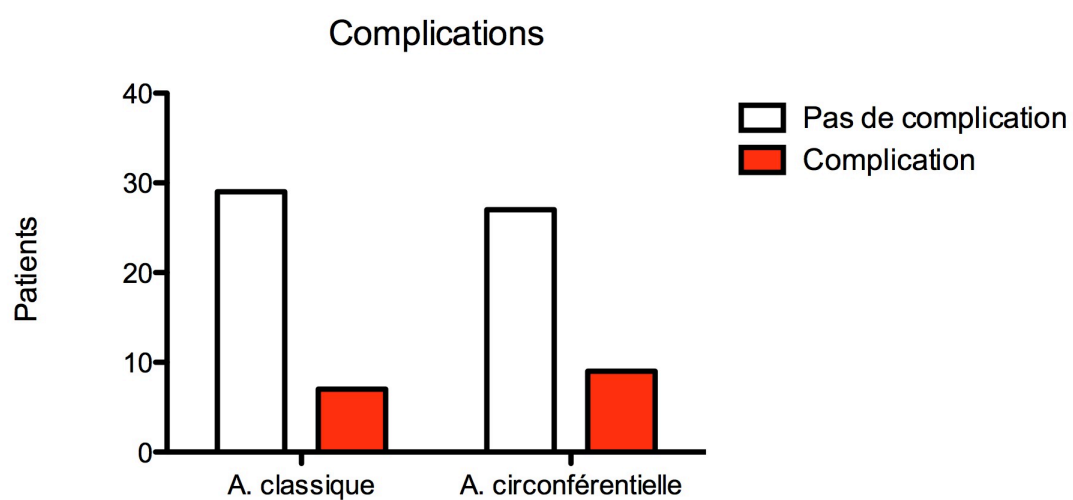
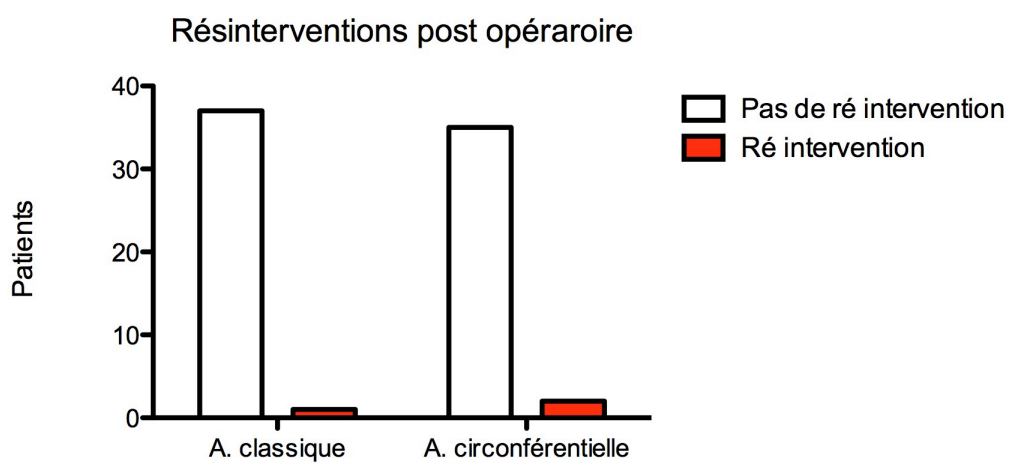
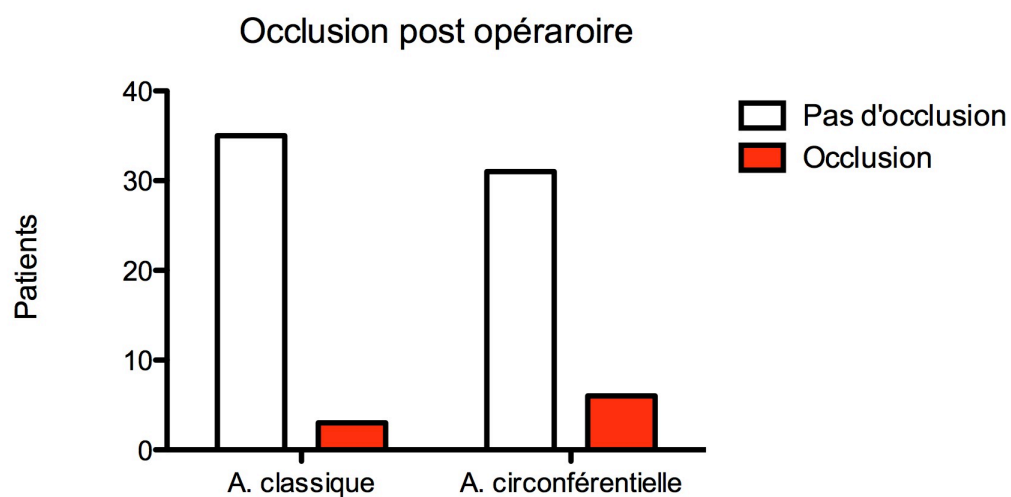


Figure 32 : voies trans anale : Ré occlusion, complications, ré interventions

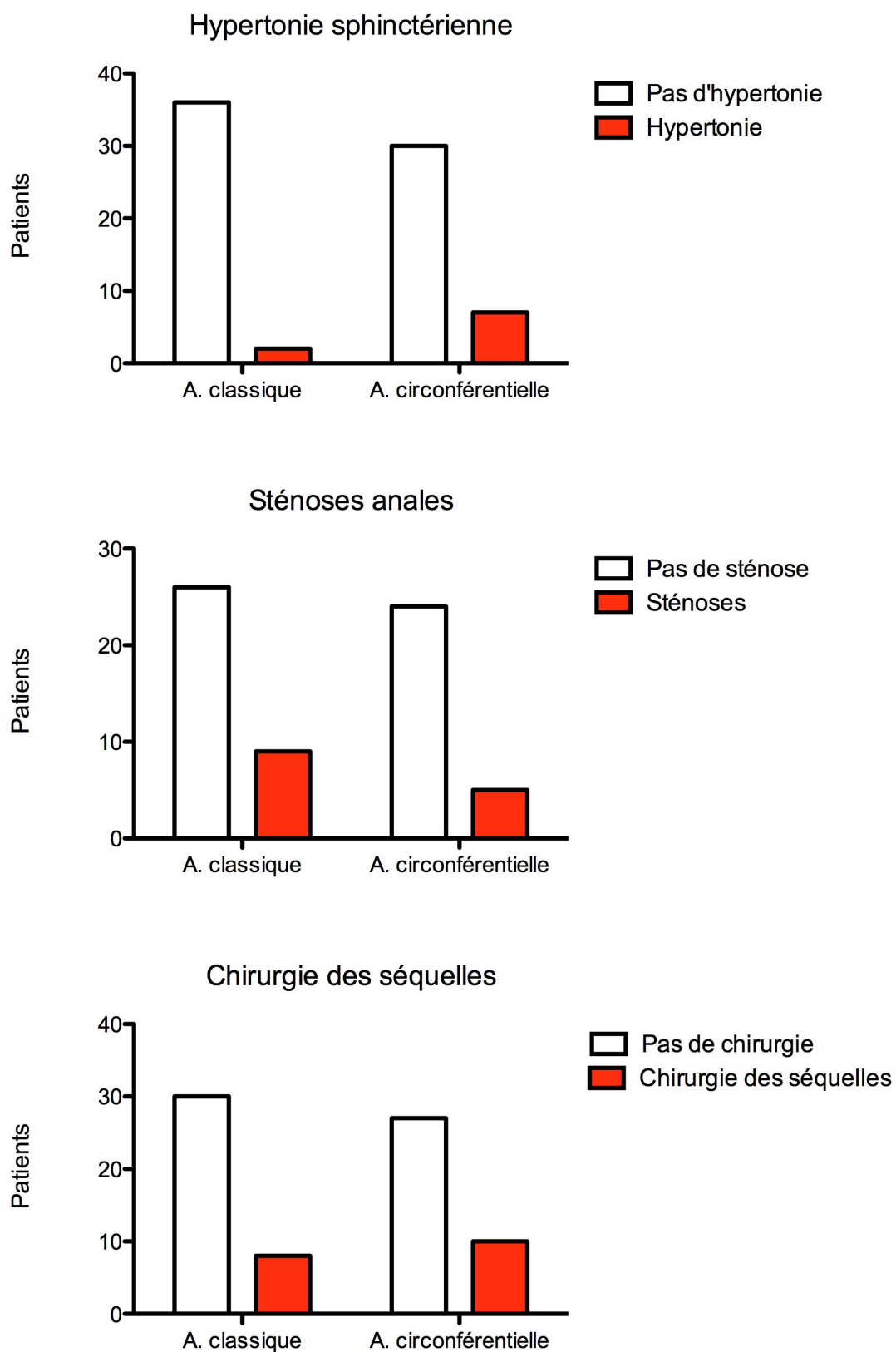


Figure 33 : voies trans anales : Hypertonie sphinctérienne, sténoses, traitement local

2.4.4 Comparaison du pourcentage de circonférence de tube digestif correctement innervée à l'extemporané en fonction des résultats à long terme au sein de la population ayant bénéficié de l'examen histologique extemporané circonférentiel

Au sein du groupe de patients ayant bénéficiés de la technique d'examen histologique circonférentiel, le pourcentage de circonférence innervée de la pièce opératoire à l'examen histologique n'était significativement pas différent entre les patients chez qui un « mauvais résultat » a été constaté par rapport au groupe de patient chez qui un « bon résultat » a été constaté. Il y avait cependant une tendance à un pourcentage de cellules présentes plus important dans le groupe « bon résultat » (93,9%) par rapport au pourcentage moyen de cellules présentes dans le groupe « mauvais résultat » (84,6%).

Pourcentage de circonférence de la pièce innervée

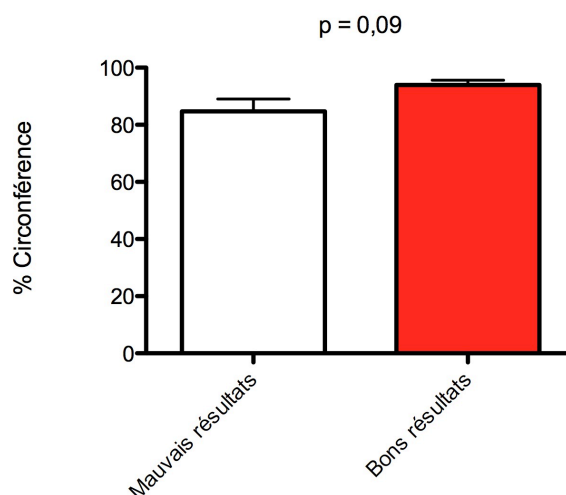


Figure 34 : examen histologique circonférentiel : comparaison du taux de cellules en fonction des résultats

V. Discussion

1) Contexte et interprétation des résultats

Après chirurgie d'abaissement pour maladie de Hirschsprung, des complications à type de souillures, d'incontinence, de constipation opiniâtre résiduelle, de sténose et d'hypertonie sphinctérienne sont malheureusement loin d'être rares et altèrent le pronostic fonctionnel et la qualité de vie de ces malades (3–5,8). Selon les séries dans la littérature, le taux de complication s'élève de 10 à plus de 50% à moyen et long terme, (39,40) et est variable en fonction de la connaissance qu'a l'équipe qui les recherche et de la rigueur et du soin passé à les dépister par les équipes auprès des enfants et des parents qui n'en parlent pas forcément d'emblée (8). De plus, ces complications se retrouveront pour un certain nombre de patients à l'âge adulte. (41)

Les résultats observés au cours de cette étude sont en accord avec la littérature. En effet, pour les seules formes courtes de la maladie, 51% des malades présentaient des souillures à un moment ou un autre de leur histoire, 47% une constipation, 19% une sténose anale et 13 % une hypertonie anale. Ces complications à moyen et long terme, représentent donc un véritable challenge pour l'amélioration de la prise en charge de cette maladie. Le taux relevé dans cette étude, proche de la borne haute des résultats retrouvés dans la littérature, témoigne selon nous, comme certaines équipes l'ont rapporté dans la littérature, de l'habitude et de l'expérience des chirurgiens qui s'occupent de ces malades dans un service de référence régional, habitués à rechercher ces complications pas toujours facile à démasquer, afin de pouvoir proposer un traitement adapté à ces malades (8,37) .

Il s'agit de séquelles fonctionnelles, la fonction de défécation doit être apprise après l'acquisition de la propreté. L'amélioration constatée avec le suivi à long terme et l'amélioration obtenue après la prise en charge médicamenteuse, comportementale ou après rééducation témoigne de l'importance du travail d'adaptation que chaque patient doit faire pour obtenir des résultats acceptables.

L'innervation du segment abaissé conditionne le résultat immédiat et à long terme. Historiquement, des discordances histopathologiques entre les examens extemporanés et définitifs pouvaient expliquer les échecs immédiats. En fonction de la densité cellulaire du segment abaissé, le transit peut être acceptable temporairement ou de manière précaire et décompenser ultérieurement entraînant la survenue d'occlusion intestinale.

Les différentes techniques chirurgicales sont promotrices d'un taux comparable de mauvais résultats en terme de constipation, de souillures ou de syndrome occlusif. La voie transanale est la plus récente technique décrite et semble avoir un taux de séquelles ou de complications comparables aux autres techniques. Certaines équipes lui reprochent un risque théorique accru de souillures et d'incontinence, du fait de l'abord même de la dissection qui serait plus à risque de léser le sphincter anal et d'altérer les structures anatomiques nécessaires à la continence (42). Ces données n'ont cependant pas été confirmées, et d'autres études montreraient qu'il n'y a pas de risque surajouté par rapport aux autres techniques, notamment par abord laparotomique (43,44). Peu d'études à long terme sont cependant disponibles comparant la voie transanale et la voie laparoscopique à ce jour.

Dans ce contexte, les résultats de cette étude sont intéressants car ils semblent montrer que l'utilisation de technique d'anatomie pathologique explorant l'ensemble de la circonférence du tube digestif réséqué permet de diminuer la survenue de deux complications principales à long terme du traitement chirurgical de la maladie de Hirschsprung, les souillures et la

constipation résiduelle, et ce, quelle que soit la technique chirurgicale utilisée. En effet, le taux de souillure dans le groupe « anatomopathologie circonférentielle » était de 27,5% versus 66,6% dans le groupe « anatomopathologie classique », la différence entre les deux groupes étant statistiquement significative ($p=0,0015$) ; et celui de la constipation de 30% dans le groupe « anatomopathologie circonférentielle » et de 58,3% dans le groupe « anatomopathologie classique », la différence étant là aussi statistiquement significative, ($p=0,0124$). L'utilisation de cette technique d'examen anatomopathologique au cours des abaissements permettrait donc, si ces résultats étaient confirmés par d'autres études, d'éviter à un nombre significatif de patients de présenter ces complications.

Il est cependant intéressant de noter cependant que le nombre de souillures au dernier suivi, et le taux de « bons résultats » tels que défini par l'étude, n'était pas significativement différents. En effet, après un management parfois long et laborieux, nécessitant plusieurs années de suivi, le taux de souillures dans le groupe ayant bénéficié de la technique d'anatomopathologie traditionnelle a nettement diminué, pour n'être plus significativement différent de celui dans l'autre groupe. A long terme, les résultats semblent donc s'harmoniser, avec cependant pour les patients chez qui les souillures se sont améliorées tout une période de leur vie durant laquelle ils ont été atteint de symptômes invalidants, socialement gênants et souvent mal vécus par la famille, tandis que leur incidence était bien moindre dans l'autre groupe, dans lequel plus d'enfants ont pu bénéficier d'années sans symptômes.

L'utilisation de cette technique anatomopathologique est fortement liée à celle de la voie transanale, du fait du type de dissection même. Par voie transanale, la dissection se fait en remontant vers le colon sain, et lorsque l'opérateur estime qu'il est parvenu à la zone saine, il peut envoyer l'ensemble de la circonférence de la limite de dissection de la pièce disséquée en

examen extemporané, puisque elle sera de toute façon réséquée. La dissection sera ensuite poursuivie ou interrompue en fonction des résultats histologiques. Lors de l'utilisation de la voie abdominale, des biopsies simples, qui ne peuvent être circonférentielles, sont réalisées pour déterminer où commencer la dissection et celle-ci est ensuite poursuivie vers le rectum et le pelvis. (10) L'utilisation de la technique circonférentielle est alors moins facile pour l'examen extemporané. Si cette technique permet une amélioration des résultats post opératoire en terme de souillures et de constipation, cela devrait alors être pris en compte dans l'évaluation de la voie transanale et dans la comparaison des résultats avec ceux obtenus grâce aux autres techniques.

On peut argumenter que les différences de résultats peuvent être dues à l'utilisation privilégiée de voie transanale dans le groupe ayant bénéficié de l'examen anatomopathologique circonférentielle, du fait de l'évolution simultanée de ces deux techniques, raison pour laquelle 37 patients sur 40 dans ce groupe ont bénéficié de cette voie d'abord, soit 92,5% des patients, tandis que seulement 38 patients sur 60 dans le groupe examen anatomopathologique classique ont pu bénéficier de cette technique (63,3% des patients). Cette différence était significative et, le rôle de la voie transanale sur la survenue de souillures et d'incontinence étant actuellement controversé dans la littérature (42–44), elle doit donc être prise en compte dans l'interprétation des résultats comme étant un biais important.

Pour limiter ce biais, nous avons regardé comment se répartissaient les souillures en fonction de l'examen anatomopathologique dans le sous groupe de patients ayant été opérés par voie transanale de leur forme courte de la maladie de Hirschsprung, ainsi que la constipation résiduelle. Dans les deux cas, les résultats étaient significativement différents, et tous deux en

faveur de l'examen anatomopathologique circonférentielle, avec une incidence moindre de souillures et de constipation dans ce groupe ($p = 0,0007$ et $p = 0,0426$, respectivement, figure 28). Ces résultats semblent montrer que l'amélioration des résultats n'est à priori pas imputable, du moins uniquement, à la voie d'abord chirurgicale utilisée, et confortent l'hypothèse que cette amélioration puisse être due à l'utilisation de l'examen histologique circonférentiel de la pièce opératoire, permettant un meilleur abaissement.

En ce qui concerne les autres complications à court, moyen ou long terme, il faut noter qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en terme d'apparition de sténoses, d'hypertonie, et de nécessité de ré intervention. Il y avait une tendance, non statistiquement significative, à plus d'hypertonie anale dans le groupe ayant bénéficié de l'anatomopathologie circonférentielle, dont on ne peut dire si elle était le fruit du hasard ou non. Des études avec un effectif plus important permettrait peut être de répondre à cette question, et l'on peut s'interroger sur l'intérêt de réaliser une manométrie de principe après chirurgie d'abaissement chez les patients ayant bénéficié de cette technique, afin de dépister cette complication, où dès l'apparition de symptômes obstructifs, même en cas de présence d'autres facteurs de décompensation.

Enfin, afin d'affiner les résultats, nous avons regardé si le pourcentage de circonférence de la limite d'exérèse de la pièce opératoire innervée correctement, c'est à dire avec présence de cellules retrouvées à l'examen histologique circonférentiel, était différent chez les patients ayant eu un « mauvais » ou un « bon » résultat. Il était plus important dans le groupe ayant eu un « bon résultat » (93,9%) que dans l'autre groupe (84,6%), ce qui semble logique, et qui est cohérent avec notre hypothèse que l'examen histologique circonférentiel permet d'abaisser un intestin mieux innervé, et donc par là même diminuer le taux de complications post

opératoires, mais cette différence n'était pas statistiquement significative. Nous pensons que ce test manquait peut être de puissance, car le nombre de patients opéré d'une forme recto sigmoïdienne ayant bénéficié de cette technique était peu important (40 patients). Il serait intéressant de réaliser cette étude chez un plus grand nombre de patients, notamment pour pouvoir rechercher, si notre hypothèse que cette technique d'histologie améliore les résultats est confirmée, un seuil de pourcentage de circonférence innervée à partir duquel on pourrait considérer que l'intestin est suffisamment innervé, et que l'abaissement est de qualité.

2) Limites

Cette étude présente un certain nombre de limites qui doivent inciter à la prudence pour l'extrapolation des résultats.

Il s'agit tout d'abord d'une étude rétrospective, avec un certain nombre de perdus de vue, et de données manquantes pour certains critères d'évaluation. Quatre patients ont été perdus de vue l'année suivant leur chirurgie, et pour d'autres, des données manquaient pour la survenue de complications, ou parfois, pour l'évolution des complications dans le temps. Nous avons tenu compte de ces perdus de vue lors des tests statistiques, mais ils représentent évidemment un biais de cette étude.

De plus, le recueil concernait des patients opérés durant les vingt dernières années, et les modalités de diagnostic, de suivi et de prise en charge, notamment chirurgicale ont particulièrement évolué ces dernières années.

Enfin, la technique d'examen circonférentiel a été utilisée après 2005, et ne concerne donc que des enfants opérés depuis, alors que la technique classique n'a été utilisée qu'avant cette date.

Là aussi, l'évolution des techniques diagnostiques, chirurgicales, de prise en charge globale et anatomopathologique constitue un biais de l'étude.

3) Perspectives

L'utilisation de la technique d'examen anatomopathologique circonférentielle permettrait, selon nos résultats, de diminuer de manière significative l'incidence de survenue de deux complications majeures altérant le pronostic fonctionnel à long terme des patients opérés de maladie de Hirschsprung, les souillures et la constipation résiduelle. Ces résultats ne peuvent à priori pas être attribués à la seule différence de technique chirurgicale utilisée entre les deux groupes, puisque les résultats sont similaires dans le sous groupe de patients exclusivement opérés par voie transanale.

Cependant, pour confirmer ce résultat, d'autres études sont nécessaires. Dans l'idéal, une étude prospective, par exemple multicentrique, comparant les résultats obtenus par les équipes utilisant la même technique chirurgicale, permettrait d'évaluer l'apport spécifique de cette technique anatomopathologique dans la diminution du nombre de complications au long cours auxquelles doivent faire face les patients atteints de maladie de Hirschsprung. Enfin, si ces résultats étaient confirmés, une recherche précise d'un seuil d'innervation satisfaisante, c'est à dire de pourcentage de circonférence présentant des cellules ganglionnaires, serait à définir pour pouvoir permettre au chirurgien de décider si l'intestin examiné est suffisamment de bonne qualité pour pouvoir être abaissé.

VI Conclusion

En conclusion, l'utilisation de cette technique d'analyse circonférentielle de la pièce opératoire réséquée pour guider le geste d'abaissement nous semble, selon nos résultats, être un atout qu'il est possible de proposer aux patients opérés par voie transanale, avec un bénéfice attendu qui pourrait être important. Il nous semble nécessaire de réaliser d'autres études afin de vérifier ces résultats, en espérant pouvoir contribuer à améliorer la prise en charge de cette maladie complexe, et au bout du compte, permettre à ces enfants atteints d'avoir un pronostic fonctionnel satisfaisant et d'assumer une vie la plus normale possible.

VII Références

1. Philippe-Chomette P, Peuchmaur M, Aigrain Y. Maladie de Hirschsprung chez l'enfant : diagnostic et prise en charge. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2008 févr;21(1):1-12.
2. Chacraverty, Lyonnet. Hirschsprung disease. Edited by C. R. Scriver. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. p. pp 6231-55. Mc Graw-Hill, 2001
3. Chumpitazi BP, Nurko S. Defecation disorders in children after surgery for Hirschsprung disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011 juill;53(1):75-9.
4. Catto-Smith AG, Coffey CM, Nolan TM, Hutson JM. Fecal incontinence after the surgical treatment of Hirschsprung disease. *J. Pediatr.* 1995 déc;127(6):954-7.
5. Hyman PE. Defecation disorders after surgery for Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005 sept;41 Suppl 1:S62-63.
6. Menezes M, Corbally M, Puri P. Long-term results of bowel function after treatment for Hirschsprung's disease: a 29-year review. *Pediatr. Surg. Int.* 2006 déc;22(12):987-90.
7. Levitt MA, Dickie B, Peña A. Evaluation and treatment of the patient with Hirschsprung disease who is not doing well after a pull-through procedure. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2010 mai;19(2):146-53.
8. Bax KNMA. Duhamel Lecture: the incurability of Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg.* 2006 déc;16(6):380-4.
9. Stensrud KJ, Emblem R, Bjørnland K. Functional outcome after operation for Hirschsprung disease—transanal vs transabdominal approach. *Journal of Pediatric Surgery*. 2010 août;45(8):1640-4.
10. Langer JC. Laparoscopic and transanal pull-through for Hirschsprung disease. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2012 nov;21(4):283-90.
11. Gosemann J-H, Friedmacher F, Ure B, Lacher M. Open versus transanal pull-through for hirschsprung disease: a systematic review of long-term outcome. *Eur J Pediatr Surg.* 2013 avr;23(2):94-102.
12. Romero P, Kroiss M, Chmelnik M, Königs I, Wessel LM, Holland-Cunz S. Outcome of transanal endorectal vs. transabdominal pull-through in patients with Hirschsprung's disease. *Langenbecks Arch Surg.* 2011 oct;396(7):1027-33.
13. White FV, Langer JC. Circumferential distribution of ganglion cells in the transition zone of children with Hirschsprung disease. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2000 juin;3(3):216-22.
14. Kapur RP, Kennedy AJ. Transitional zone pull through: surgical pathology considerations. *Semin. Pediatr. Surg.* 2012 nov;21(4):291-301.

15. Boman F, Sfeir R, Priso R, Bonneville M, Besson R. Advantages of intraoperative semiquantitative evaluation of myenteric nervous plexuses in patients with Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007 juin;42(6):1089-94.
16. Barshack I, Fridman E, Goldberg I, Chowers Y, Kopolovic J. The loss of calretinin expression indicates aganglionosis in Hirschsprung's disease. *J. Clin. Pathol.* 2004 juill;57(7):712-6.
17. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J. Med. Genet.* 2008 janv;45(1):1-14.
18. Stanchina L, Van de Putte T, Goossens M, Huylebroeck D, Bondurand N. Genetic interaction between Sox10 and Zfhx1b during enteric nervous system development. *Dev. Biol.* 2010 mai 15;341(2):416-28.
19. Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, Goossens M, Marlin S, Bondurand N. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Hum. Mutat.* 2010 avr;31(4):391-406.
20. Mowat DR, Wilson MJ, Goossens M. Mowat-Wilson syndrome. *J. Med. Genet.* 2003 mai;40(5):305-10.
21. CERRUTI MAINARDI P, GARAVELLI L. Syndrome de Mowat-Wilson. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007 oct;
22. Dastot-Le Moal F, Wilson M, Mowat D, Collot N, Niel F, Goossens M. ZFHx1B mutations in patients with Mowat-Wilson syndrome. *Hum. Mutat.* 2007 avr;28(4):313-21.
23. Tobin JL, Di Franco M, Eichers E, May-Simera H, Garcia M, Yan J, et al. Inhibition of neural crest migration underlies craniofacial dysmorphology and Hirschsprung's disease in Bardet-Biedl syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008 mai 6;105(18):6714-9.
24. Kenny SE, Tam PKH, Garcia-Barcelo M. Hirschsprung's disease. *Semin. Pediatr. Surg.* 2010 août;19(3):194-200.
25. Mundt E, Bates MD. Genetics of Hirschsprung disease and anorectal malformations. *Semin. Pediatr. Surg.* 2010 mai;19(2):107-17.
26. Goldstein AM, Brewer KC, Doyle AM, Nagy N, Roberts DJ. BMP signaling is necessary for neural crest cell migration and ganglion formation in the enteric nervous system. *Mech. Dev.* 2005 juin;122(6):821-33.
27. Zwijsen A, Verschueren K, Huylebroeck D. New intracellular components of bone morphogenetic protein/Smad signaling cascades. *FEBS Lett.* 2003 juill 3;546(1):133-9.
28. Laughlin DM, Friedmacher F, Puri P. Total colonic aganglionosis: a systematic review and meta-analysis of long-term clinical outcome. *Pediatr. Surg. Int.* 2012 août;28(8):773-9.

29. Swenson O. The pull-through operation for congenital megacolon. *Rev Surg.* 1967 août;24(4):229-32.
30. DUHAMEL B. [New operation for congenital megacolon: retrorectal and transanal lowering of the colon, and its possible application to the treatment of various other malformations]. *Presse Med.* 1956 déc 26;64(95):2249-50.
31. SOAVE F. HIRSCHSPRUNG'S DISEASE: A NEW SURGICAL TECHNIQUE. *Arch. Dis. Child.* 1964 avr;39:116-24.
32. Georgeson KE, Fuenfer MM, Hardin WD. Primary laparoscopic pull-through for Hirschsprung's disease in infants and children. *J. Pediatr. Surg.* 1995 juill;30(7):1017-1021; discussion 1021-1022.
33. De la Torre-Mondragón L, Ortega-Salgado J. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *Journal of Pediatric Surgery.* 1998 août;33(8):1283-6.
34. Philippe-Chomette, Enezian, Aigrain, Peuchmaur, Breaud. *Maladie de Hirschsprung chez l'enfant : Diagnostic et traitement.* EMC - Technique chirurgicale-appareil digestif. 2003. p. 40-600.
35. De La Torre L, Langer JC. Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung disease: technique, controversies, pearls, pitfalls, and an organized approach to the management of postoperative obstructive symptoms. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2010 mai;19(2):96-106.
36. Patrus B, Nasr A, Langer JC, Gerstle JT. Intraspincteric botulinum toxin decreases the rate of hospitalization for postoperative obstructive symptoms in children with Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery.* 2011 janv;46(1):184-7.
37. Levitt MA, Dickie B, Peña A. The Hirschsprungs patient who is soiling after what was considered a « successful » pull-through. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2012 nov;21(4):344-53.
38. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann. Surg.* 2004 août;240(2):205-13.
39. Ralls MW, Coran AG, Teitelbaum DH. Reoperative surgery for Hirschsprung disease. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2012 nov;21(4):354-63.
40. Rintala RJ, Pakarinen MP. Long-term outcomes of Hirschsprung's disease. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2012 nov;21(4):336-43.
41. Jarvi K, Laitakari EM, Koivusalo A, Rintala RJ, Pakarinen MP. Bowel function and gastrointestinal quality of life among adults operated for Hirschsprung disease during childhood: a population-based study. *Ann. Surg.* 2010 déc;252(6):977-81.
42. El-Sawaf MI, Drongowski RA, Chamberlain JN, Coran AG, Teitelbaum DH. Are the long-term results of the transanal pull-through equal to those of the transabdominal pull-through? A comparison of the 2 approaches for Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery.* 2007 janv;42(1):41-7.

43. Chen Y, Nah SA, Laksmi NK, Ong CCP, Chua JHY, Jacobsen A, et al. Transanal endorectal pull-through versus transabdominal approach for Hirschsprung's disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2013 mars;48(3):642-51.
44. Kim AC, Langer JC, Pastor AC, Zhang L, Sloots CEJ, Hamilton NA, et al. Endorectal pull-through for Hirschsprung's disease—a multicenter, long-term comparison of results: transanal vs transabdominal approach. *Journal of Pediatric Surgery*. 2010 juin;45(6):1213-20.

VIII Annexes

Gène	Localisation	fonction	Autre	Nombres mutations connues, fréquence et pénétrance
<i>RET</i>	10q11.2	Récepteur transmembranaire tyrosine kinase Effet pro apoptose Favorise la prolifération, la migration, la différenciation et la survie des cellules dérivées des crêtes neurales entériques	Proto oncogène NEM type 2 et CMT Pour HSCH : happloinsuffisance le + fréquent	>100 50% des formes syndromique et 15 à 35% des formes sporadiques. Surreprésentation de SNP même en absence de mutation codante Pénétrance 50 – 70%
<i>GDNF</i>	5p13.1-p12	Ligand de <i>RET</i> , inhibant l'effet pro apoptose, facteur de survie neuronal, favorise la prolifération, migration, différenciation et survie des cellules des crêtes neurales.	Homologie avec la super famille des TGF-βéta. Nécessite un corécepteur <i>GFRA1</i>	< 5 % des cas 6 cas rapportés, Co ségrège avec d'autre mutation (<i>RET</i> le plus souvent) Pénétrance faible
<i>NRTN</i>	19p13.3	Facteur de croissance neuro trophique, favorise la survie neuronale. Ligand de <i>RET</i>	Apparenté au <i>GDNF</i> Nécessite corécepteur <i>GFRA2</i>	1 cas familial Pénétrance inconnue
<i>EDNRB</i>	13q22	Récepteur cellulaire Exprimé par cellules des crêtes neurales, maintien le stade indifférencié	Responsable du syndrome de Shah Waardenburg Expression dépendante de <i>SOX10</i>	Environ 5 % des cas Avec prédominance de formes courtes Pénétrance 30-85%
<i>EDN3</i>	20q13.2-q13.3	Ligand majeur d' <i>EDNRB</i> , interaction temps dépendante qui permet la colonisation distale de l'intestin. Stimule également la mélanogénèse au sein de cellules des crêtes neurales.	Syndrome de Shah Waardenburg Un cas de syndrome d'Ondine Décrit aussi avec Hirschsprung isolée	<5% des cas Pourrait être un gène fréquent de susceptibilité (surreprésentation d'un haplotype) Pénétrance incomplète
<i>ECE1</i>	1p36.1	Métalloprotéase, activation protéolytique d' <i>EDN3</i>		1 patient avec skip lésions de Hirschsprung, associé à syndrome polymalformatif Pénétrance inconnue
<i>SOX 10</i>	22q13	Facteur de transcription, active la transcription de <i>RET</i> , interagit avec <i>EDNRB</i> Maintien les cellules des crêtes neurales à un stade indifférencié, destinée cellulaire en particulier des mélanocytes via le gène <i>MITF</i> , différenciation des cellules gliales.	Mutation responsable du syndrome de Shah Waardenburg	rare
<i>PHOX2B</i>	4p12	Facteur de transcription exprimé dans le système nerveux central, périphérique et autonome au cours du développement embryonnaire	Syndrome d'Ondine, Neuroblastome	Pénétrance 20%
<i>ZFHX1B</i>	2q22.3	Inhibiteur de transcription, Réprime la transcription de l'E-cadherin	Syndrome de Mowat-Wilson Autre nom : <i>SIP1</i> , <i>ZEB2</i>	Fréquence inconnue Pénétrance 60%
<i>KIAA1279</i>	10q22.1	Requis pour l'organisation des microtubules axonaux, et pour la croissance et la survie axonale du système nerveux	Syndrome de Goldberg-Shprintzen associé à maladie de Hirschsprung	Inconnue Pénétrance inconnue
<i>TCF4</i>	18q21.1	Facteur de transcription, interagit avec <i>ASCL1</i> de la voie <i>RET</i>	Syndrome de Pitt-Hopkins	Inconnue Pénétrance inconnue
<i>NRG1</i>	8p12	Régulateur des précurseurs des ganglions nerveux entériques, Interagit avec <i>EDNRB</i>	Locus de susceptibilité modificateur de pénétrance	Inconnue Pénétrance inconnue
<i>LICAM</i>	Xq28	Glycoprotéine de la membrane cellulaire, régule l'adhésion entre les cellules, rôle dans le développement et la migration des cellules neurales, la survie neuronales, la synaptogénèse et la myélinisation	Retrouvée dans le système nerveux de plusieurs espèces Retrouvé dans des cas de Hirschsprung associé à une Hydrocéphalie	Inconnue Pénétrance inconnue

Figure 35 : annexe 1 : tableau récapitulatif des gènes identifiés impliqué dans la survenue de maladie de Hirschsprung

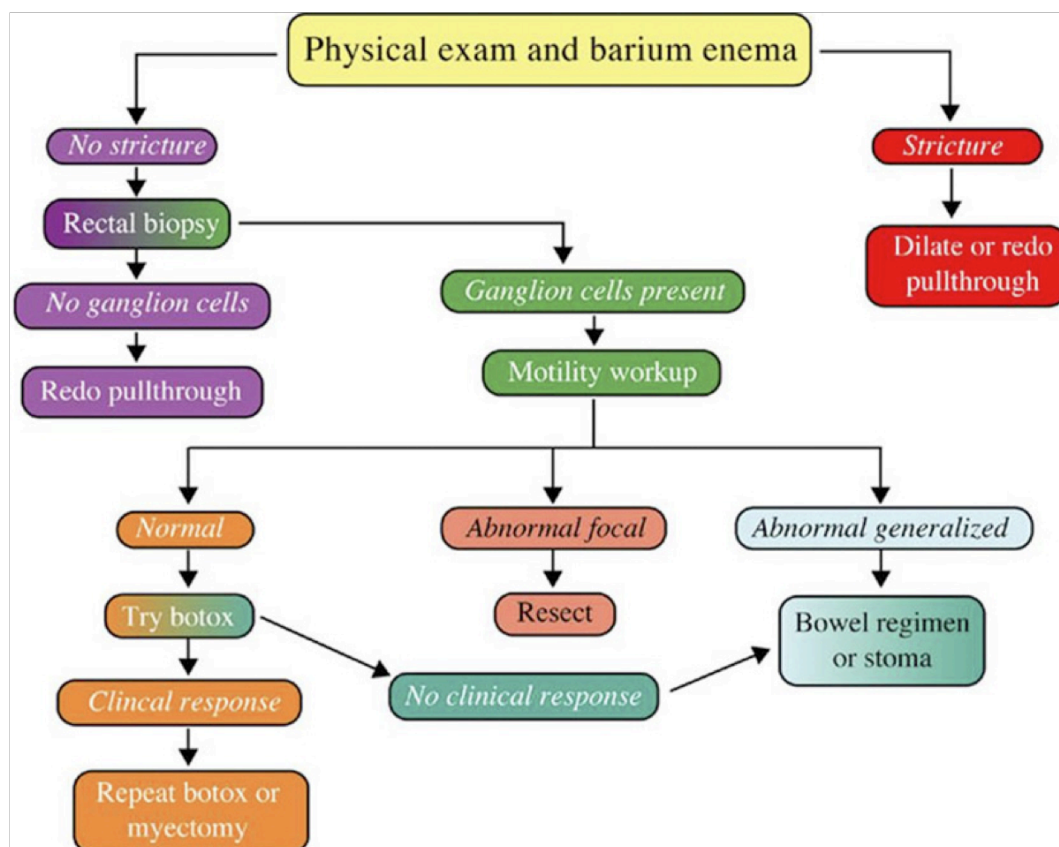


Figure 36 : annexe 2 : Exemple d'algorithme 1 (35)

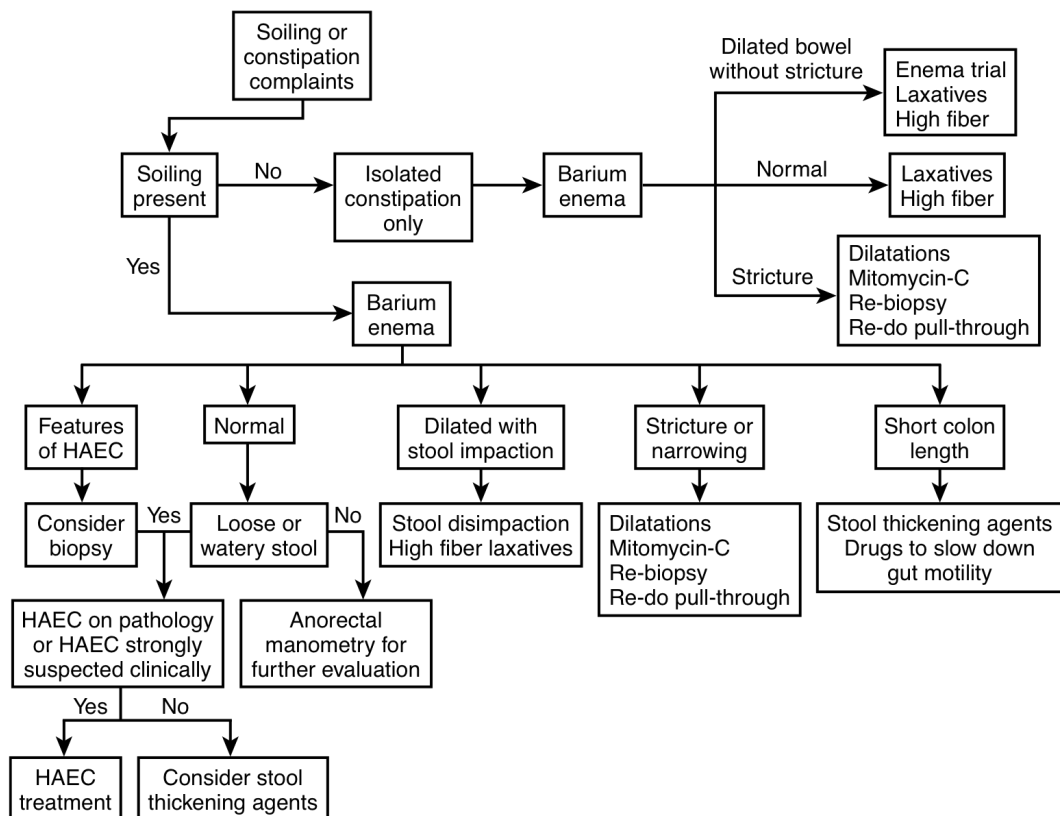


Figure 37 : annexe 3 : exemple d'algorithme 2 (tiré du livre « ashraft pediatric surgery, Hirschsprung disease, K Georgeson, 5th edition, 2010 (37)

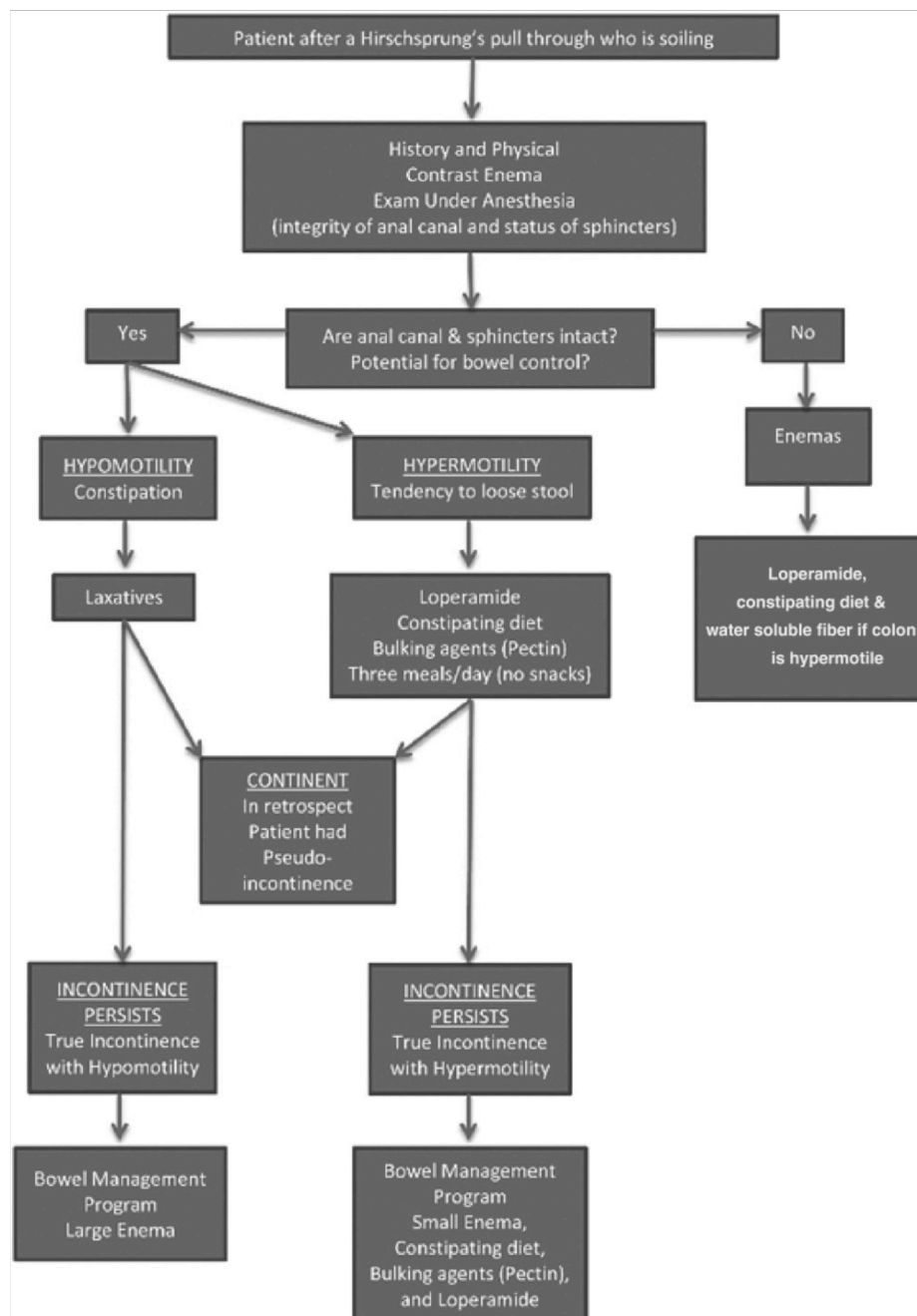


Figure 38 : Annexe 4 : Exemple d'algorithme 3

AUTEUR : Nom : HERVIEUX

Prénom : Erik

Date de Soutenance : 21 octobre 2013

Titre de la Thèse : Place de l'examen extemporané dans la prise en charge de la forme recto sigmoïdienne de la maladie de Hirschsprung

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : *DES chirurgie générale, DESC chirurgie infantile*

Mots-clés : Hirschsprung, histologie circonférentielle, complications secondaires, souillures

Résumé : Le traitement chirurgical de la maladie de Hirschsprung consiste à réséquer la portion non innervée du tube digestif et à abaisser la partie saine, identifiée à l'aide d'un examen histologique extemporané, à l'anus. Le but de cette étude était d'évaluer l'apport de l'examen histologique extemporané de la circonférence des marges de la pièce opératoire réséquée par rapport à l'examen extemporané classique sur la survenue de complication à court, moyen et long terme chez les enfants atteints de la forme courte de la maladie. **Matériel et Méthode :** 145 dossiers d'enfants opérés de 1992 à 2012 dans le service ont été réévalués rétrospectivement. Nous avons relevé la forme de la maladie, son traitement, l'évolution et l'apparition de complications secondaires : réocclusion, réintervention; souillures, constipation, et leur évolution, sténose anale, hypertonie anale, chirurgie secondaire nécessaire. Les enfants atteints d'une forme courte de la maladie ont été classés en 2 groupes : ceux ayant bénéficiés de la technique « circonférentielle » d'histologie, et les autres. Les résultats en terme d'apparition de complications ont ensuite été comparés entre les deux groupes (test du χ^2 , test exact de Fisher lorsque l'effectif le nécessitait). Les mêmes comparaisons ont également été réalisées dans un sous groupe de population incluant uniquement les enfants opérés par voie transanale. **Résultats :** 100 enfants étaient opérés d'une forme courte de la maladie. 60 ont bénéficié de la technique d'histologie classique et 40 de la technique « circonférentielle ». L'apparition de souillures et de constipation résiduelle était significativement moins importante dans le groupe examen « circonférentiel ». Les mêmes constatations étaient faites dans le sous groupe de patients opérés par voie transanale. **Discussion :** Malgré les limites de l'étude, ces résultats semblent montrer que l'examen extemporané « circonférentiel » apporte un bénéfice en terme de survenue de complications après chirurgie lors de la maladie de Hirschsprung. **Conclusion :** Nous pensons que l'examen extemporané circonférentiel permet d'améliorer la prise en charge des enfants atteints de formes courtes de maladie de Hirschsprung. Ces données sont à confirmer à l'aide d'études prospectives.

Composition du Jury :

Président : Pr Bernard HERBAUX

Assesseurs : Pr Rémi BESSON, Pr Philippe ZERBIB, Dr Marie-Dominique LAMBLIN, Dr Rony SFEIR (Directeur de Thèse)

Adresse de l'auteur :

[REDACTED]