



**HAL**  
open science

# Optimisation d'un dispositif de réinstillation digestive en vue de l'utilisation chez l'Homme

Jean Robert Nzamushe

## ► To cite this version:

Jean Robert Nzamushe. Optimisation d'un dispositif de réinstillation digestive en vue de l'utilisation chez l'Homme. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille, 2019. Français. NNT : 2019LILUS063 . tel-03526671

**HAL Id: tel-03526671**

**<https://theses.hal.science/tel-03526671v1>**

Submitted on 14 Jan 2022

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

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

# **Optimisation d'un dispositif de réinstillation digestive en vue de l'utilisation chez l'Homme.**

THESE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR DE  
L'UNIVERSITE DE LILLE

Discipline : Sciences de la vie et de la Santé

Présentée et soutenue publiquement le 18 Décembre 2019

**Par Jean-Robert NZAMUSHE**

## **Composition du Jury**

|                   |   |                       |
|-------------------|---|-----------------------|
| Régis LOGIER      | Professeur, Inserm CIC-IT 1403 - CHU de Lille                               | Directeur de thèse    |
| David SEGUY       | Professeur, Pôle de Gastro Entérologie - CHU de Lille                       | Président de jury     |
| Caroline GRONNIER | Docteur, Groupe Hospitalier Pellegrin - CHU de Bordeaux                     | Rapporteur            |
| Olivier MONNEUSE  | Professeur, Hôpital Edouard Herriot - CHU de Lyon                           | Rapporteur            |
| Catherine HUBERT  | Professeur, Cliniques Saint Luc - Université de Louvain                     | Examineur             |
| Mathieu JEANNE    | Docteur, Pôle d'Anesthésie Réanimation<br>Inserm CIC-IT 1403 - CHU de Lille | Co-directeur de thèse |
| Denis PICOT       | Docteur, Clinique Sainte Yves - Rennes                                      | Invité                |



## Remerciements

A tout Seigneur, tout honneur... au sens propre du terme...

Je commence par rendre grâce à Dieu pour ce travail de thèse car s'il est vrai que j'ai grande foi en la science, en aucun cas je n'envisage de science sans foi...

Une pensée toute spéciale à Madame Niamadjomi Jeanne, la plus belle des mères... « *Tu aurais tant voulu voir ça* » ...

Je tiens à remercier mon épouse Noëlla et mes trois enfants pour avoir « supporté » un mari et un père tant « absent »...Merci pour votre patience, merci d'être là ! Vous êtes mon soutien, vous êtes mon socle...

A l'équipe du CIC-IT :

Je remercie mon directeur de thèse

- Monsieur le Professeur Régis Logier, mon directeur de thèse, qui a cru à cette idée « folle » au point de m'accueillir dans son équipe, de m'aider à en faire une réalité, de devenir un véritable mentor ! Je te dois énormément tant dans le domaine de la science que dans celui de la vie
- Mathieu Jeanne (le génie des brûlés), Julien De Jonckheere (le génie gothique), Jean-Pierre Sozanski (génie polonais), Guillaume Real, Maryne Cabon, Michel Delecroix, Nelson...Tous, véritables pionniers de l'EXCEP !!
- La « *dream team* », véritable boosters du projet : Amil, Omar et Pauline...Un dynamisme à toute épreuve ! J'ai vraiment de la chance de vous connaître ! Vous êtes le sang NEUF de l'EXCEP ! Votre aide dans ce travail de rédaction restera pour moi inoubliable !

A Geoffrey (le boss) et Jing... Merci pour votre vision large et stratégique au-delà des murs du labo ! Votre présence nous est indispensable !

A Denis Picot (mention spéciale), un maître et mentor... Peu de gens ont la chance de côtoyer le numéro 1 mondial de leur sujet de thèse ! Merci pour le coaching et pour la veille !

A Patrick Goldstein, mention très spéciale... On n'oublie jamais ceux qui mettent les moyens pour que les choses avancent ! Un grand merci !

Aux Maîtres et professeurs de chirurgie à Huriez, dont Monsieur le Professeur Pruvot pour ses encouragements incessants, Professeur Philippe Zerbib pour son écoute et sa disponibilité, Professeur François Patou (un des premiers à y avoir cru)...

Aux collègues chirurgiens d'Huriez (internes, ex-internes, jeunes PH, jeunes professeurs...)

A Isabelle Plénier, collègue de la première heure... Merci pour ta présence et tes encouragements !

Aux collègues chirurgiens des urgences de ces années « thèses » (Axel, Flora, Camille) et Nicolas Dhôme (véritable bête de travail !!!) ! Merci Nico d'avoir pallier sans rechigner à mes absences de « thésard aux abois » ...

Aux collègues urgentistes, éternels compagnons de lutte,

A Delphine Garrigue et toute la team des anesthésistes de Salengro,

A Thomas Hubert et toute l'équipe du DHURE,

A l'équipe de Nicolas Blanchemain pour le soutien et l'aide logistique,

A Olivier Monneuse, Catherine Hubert, David Seguy, Caroline Gronnier (c'est grâce à toi tout ça)... Merci à vous d'avoir accepté de constituer mon jury de thèse !

Aux meilleures sœurs au monde (les trois « Marie » : Françoise, Ange, Angèle... Que ferai-je sans vous ?)

A Docteur Nzamushe Sénior, le Maître par excellence... Merci d'avoir toujours cru et encouragé... Merci de demeurer ce perpétuel exemple, cette référence indéniable !

Mention spéciale à mon frère, mon ami Raphaël Bourdariat... Tes coups de fil, tes encouragements sans relâche, ta présence, n'ont aucun prix à mes yeux !

A tous ces « héros dans l'ombre » dont la petite phrase, la subtile attention, le petit « tiens bon », le boost « ça va aller »... ont valu plus que des trésors d'encouragements : Professeur Migaud, Merce Jourdain, Jacques Mangalaboyi, Professeur Mathieu, Erika Parmentier, Doris Ndaya, Marie Giraud, karungi, Laetitia O, Laetitia K, Ouafae, Houria, Christophe Leroy, Sabine Chantriaux, Nathalie Verhoeven, Sabrina Dardenne, Lucille Schneider, Professeur Buasa, Docteur Balaka, John Nsiala, Monsieur Twahirwa, Christian Ngonga, Docteur Jacques Batchy, Sace, Professeur Jacob Souopgui, Mama Lusakueno, Nathalie Drouain, Alice Petit, Anne gaelle Debut, Marie-claude Naeye, Sherryl, Marie- Pierre, Cathy, Giovanna, Docteur Curca, Medhi El Amrani (coach de la dernière heure), Madame Herminet (pour sa patience !!) , Jules et Dédé...

A la team AMK, Rico (l'autre frère), Elia, bertha, Hervé, Dominique, Géraldine, Fito, Yvette, Sébali (l'autre sœur), David...

J'en ai très probablement oublié d'autres tant le soutien affluait de toute part...

Enfin, plus qu'un travail de thèse, je retiendrai d'abord une belle aventure humaine émaillée de persévérance, de solidarité et ...d'amour !



## TABLE DES MATIERES

|   |           |
|---|-----------|
| <b>TABLE DES MATIERES DES ILLUSTRATIONS.....</b>                | <b>3</b>  |
| <b>INTRODUCTION.....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>PARTIE 1 : RAPPEL ANATOMIQUE.....</b>                        | <b>7</b>  |
| <b>I. Estomac.....</b>  | <b>8</b>  |
| A. Anatomie.....  | 8         |
| 1. Muqueuse.....  | 10        |
| 2. Sous-muqueuse.....   | 11        |
| 3. Musculeuse gastrique.....                                    | 11        |
| B. Physiologie de l'estomac.....                                | 11        |
| C. Motricité de l'estomac.....                                  | 13        |
| <b>II. Duodénum et Intestin grêle.....</b>                      | <b>14</b> |
| A. Anatomie.....  | 14        |
| B. Embryologie.....   | 15        |
| C. Histologie.....  | 16        |
| 1. Structure de la paroi du grêle et surface d'absorption.....  | 16        |
| 2. Les cellules épithéliales du grêle.....                      | 17        |
| a. Les entérocytes.....   | 17        |
| b. Les cellules caliciformes.....                               | 18        |
| c. Les cellules de Paneth.....                                  | 19        |
| d. Les cellules endocrines.....                                 | 19        |
| e. Les cellules indifférenciées.....                            | 19        |
| f. Autres.....  | 19        |
| D. Physiologie du grêle.....                                    | 20        |
| 1. Motricité du grêle.....                                      | 20        |
| 2. Absorption.....  | 21        |
| a. Absorption de l'eau et des minéraux monovalents.....         | 21        |
| b. Absorption des minéraux divalents.....                       | 23        |
| c. Absorption des glucides.....                                 | 23        |
| d. Absorption des protides.....                                 | 24        |
| e. Absorption des lipides.....                                  | 25        |
| f. Absorption des vitamines.....                                | 27        |
| E. Fonction endocrinienne du grêle.....                         | 28        |
| 1. La Sécrétine.....  | 28        |
| 2. La CCK.....  | 28        |
| 3. La gastrine.....   | 28        |
| 4. Le GIP (Peptide insulino-tropique dépendant du glucose)..... | 28        |
| 5. La motiline.....   | 28        |
| <b>III. Le Colon.....</b>                                       | <b>29</b> |
| <b>IV. Cycle entéro-hépatique.....</b>                          | <b>32</b> |
| <b>V. Synthèse des différentes étapes de la digestion.....</b>  | <b>33</b> |
| A. Amorce salivaire.....  | 33        |
| B. Niveau gastrique.....  | 33        |
| C. Niveau duodénum.....   | 33        |
| D. Niveau jéjunum-iléon.....                                    | 34        |
| E. Niveau colique.....  | 35        |
| <b>PARTIE 2 : LE SYNDROME DU GRELE COURT.....</b>               | <b>36</b> |
| <b>I. Syndrome du grêle court.....</b>                          | <b>36</b> |

|  |  |           |
|--|--|-----------|
| B.   | <i>Classification du SGC</i> .....   | 36        |
| C.   | <i>Conséquences physiologiques du grêle court</i> .....                                  | 37        |
| 1.   | <i>Au niveau gastrique</i> .....   | 37        |
| 2.   | <i>Au niveau intestinal</i> .....  | 38        |
| 3.   | <i>Au niveau colique :</i> .....   | 38        |
| D.   | <i>Adaptation intestinale</i> .....  | 39        |
| <b>II.</b>   | <b>Traitement médical du SGC</b> .....   | <b>42</b> |
| A.   | <i>Réduction du débit de selles et de l'hypersécrétion acide</i> .....                   | 42        |
| B.   | <i>Diététique du Syndrome du grêle</i> .....   | 43        |
| C.   | <i>Traitement de la diarrhée</i> .....   | 43        |
| D.   | <i>La nutrition parentérale (NP)</i> .....   | 43        |
| E.   | <i>GLP-2 : Glucagon-Like Peptide 2</i> .....   | 47        |
| <b>III.</b>  | <b>Traitement chirurgical du SGC</b> .....   | <b>48</b> |
| A.   | <i>L'anse reverse (AR)</i> .....   | 48        |
| B.   | <i>Plastie d'élargissement du grêle</i> .....  | 49        |
| C.   | <i>Transplantation intestinale (57)</i> .....  | 50        |
| D.   | <i>En conclusion</i> .....   | 52        |
| <b>PARTIE 3 : LA REINSTALLATION DIGESTIVE</b> .....                  |  | <b>53</b> |
| <b>I.</b>  | <b>Notion du grêle court d'amont</b> .....   | <b>53</b> |
| A.   | <i>Quelques définitions</i> .....  | 54        |
| B.   | <i>Historique de la réinstallation digestive</i> .....                                   | 55        |
| C.   | <i>Mode de réalisation et critères d'éligibilité à la RD</i> .....                       | 57        |
| D.   | <i>Effets secondaires de la RD</i> .....   | 58        |
| E.   | <i>Causes de réticences à la RD</i> .....  | 58        |
| F.   | <i>Techniques de RD</i> .....  | 59        |
| <b>PARTIE 4 : L'ExCEP (Extra Corporeal Enteral Prosthesis)</b> ..... |  | <b>61</b> |
| <b>I.</b>  | <b>Conception de l'ExCEP</b> .....   | <b>61</b> |
| A.   | <i>Besoins</i> .....   | 61        |
| B.   | <i>Conception</i> .....  | 62        |
| 1.   | <i>Contexte</i> .....  | 62        |
| 2.   | <i>Prototypage</i> .....   | 62        |
| a.   | <b>Impression du collecteur</b> .....  | 62        |
| b.   | <b>Descriptif et fonctionnement de la pompe</b> .....                                    | 64        |
| C.   | <i>Expérimentation</i> .....   | 66        |
| 1.   | <i>Protocole expérimental</i> .....  | 66        |
| 2.   | <i>Intervention chirurgicale</i> .....   | 66        |
| 3.   | <i>Manipulation</i> .....  | 66        |
| D.   | <i>Discussion</i> .....  | 67        |
| <b>II.</b>   | <b>Optimisation de l'ExCEP</b> .....   | <b>70</b> |
| A.   | <i>Besoins</i> .....   | 70        |
| B.   | <i>La pompe à membrane : une prothèse biomimétique</i> .....                             | 70        |
| C.   | <i>Prototypage</i> .....   | 71        |
| 1.   | <i>Prototypage de l'ExCEP</i> .....  | 71        |
| 2.   | <i>Description du dispositif sans pompe (contrôle)</i> .....                             | 72        |
| D.   | <i>Commande</i> .....  | 73        |
| E.   | <i>Expérimentations</i> .....  | 77        |
| 1.   | <i>Expérimentations sur banc d'essai</i> .....   | 77        |
| 2.   | <i>Expérimentation animale</i> .....   | 81        |
| a.   | <b>Préparation chirurgicale</b> .....  | 81        |
| b.   | <b>Procédure d'évaluation du dispositif ExCEP II</b> .....                               | 81        |
| c.   | <b>Impact anatomo-pathologique sur les muqueuses</b> .....                               | 83        |
| d.   | <b>Déclenchement des capteurs</b> .....  | 85        |
| F.   | <i>Discussion</i> .....  | 86        |
| <b>III.</b>  | <b>Finalisation du dispositif ExCEP en vue de l'utilisation chez l'être humain</b> ..... | <b>88</b> |



|   |  |            |
|---|--|------------|
| A.  | <i>Matériels et méthodes</i> .....   | 89         |
| 1.  | Présentation .....   | 89         |
| 2.  | Mécanisme d'action .....   | 91         |
| 3.  | Description du banc d'essai.....   | 91         |
| B.  | <i>Résultats</i> .....   | 98         |
| 1.  | Tests de fluides de viscosités variables .....   | 98         |
| 2.  | Tests d'inclinaison du mannequin .....   | 99         |
| 3.  | Tests de l'influence de la température.....  | 101        |
| 4.  | Tests sur les vitesses de pompages .....   | 101        |
| 5.  | Test de dénivelé.....  | 102        |
| C.  | <i>Discussion</i> .....  | 104        |
| <b>IV.</b>  | <b>Pré-industrialisation du prototype</b> .....  | <b>105</b> |
| A.  | <i>Besoins</i> .....   | 105        |
| B.  | <i>Aspects réglementaires</i> .....  | 106        |
| C.  | <i>Analyse de l'ExCEP</i> .....  | 107        |
| D.  | <i>Perspectives</i> .....  | 108        |
| <b>PARTIE 5 : REINSTALLATION DIGESTIVE : ELARGISSEMENT DES INDICATIONS ET PERSPECTIVES.....</b> |  | <b>109</b> |
| I.  | Stimulation du segment d'aval en prévision d'un rétablissement de continuité.....                                    | 109        |
| II.   | Préservation du microbiote du segment exclu.....   | 110        |
| III.  | Évaluation d'une fistule anastomotique colorectale .....   | 110        |
| IV.   | Évaluation de la fonction sphinctérienne avant RC .....  | 111        |
| V.  | Rétablissement de continuité extracorporelle en cas d'inéligibilité à la chirurgie.....                              | 112        |
| VI.   | Traitement de la déshydratation et pertes d'électrolytes chez les patients en iléostomie latérale de protection..... | 112        |
| VII.  | La RD iléo colique .....   | 112        |
| VIII.   | L'inaccessibilité à la TPN .....   | 113        |
| IX.   | L'Auto-réinstillation ? .....  | 113        |
| <b>CONCLUSION.....</b>  |  | <b>114</b> |

## TABLE DES MATIERES DES ILLUSTRATIONS

|   |    |
|---|----|
| Fig 1. Appareil digestif.....   | 7  |
| Fig 2. Estomac.....   | 8  |
| Fig 3. Vascularisation gastrique.....   | 9  |
| Fig 4. Paroi gastrique.....   | 10 |
| Fig 5. Intestin grêle avec duodénum - jéjunum et iléon.....   | 14 |
| Fig 6. Évolution embryologique de l'intestin moyen.....   | 16 |
| Fig 7. Structure de la paroi du grêle.....  | 17 |
| Fig 8. PH tube digestif en fonction de la localisation.....   | 20 |
| Fig 9. Principaux sites d'absorption intestinale.....   | 27 |
| Fig 10. Cadre colique.....  | 29 |
| Fig 11. Le cycle entero-hépatique. Métabolisme des sels biliaires.....  | 32 |
| Fig 12. Type de SGC.....  | 37 |
| Fig 13. Augmentation des taux hormonaux sanguins en cas de Syndrome du grêle court.....                                 | 41 |
| Fig 14. Relais enteroendocrines possibles de l'adaptation au cours du Syndrome du grêle court.....                      | 42 |
| Fig 15. Conséquences électrolytiques de l'hypomagnésémie.....   | 43 |
| Fig 16. Principes d'alimentation parentérale.....   | 44 |
| Fig 17. Dépendance clinique de la NP en fonction de la longueur du grêle restant.....                                   | 44 |
| Fig 18. Impact du GLP-2 sur la nutrition parentérale.....   | 48 |
| Fig 19. Anse reverse.....   | 49 |
| Fig 20. Technique de LILT.....  | 49 |
| Fig 21. STEP procedure (Frongia and all. Journal of Pediatric Surgery 2013).....  | 50 |
| Fig 22. Terminologie.....   | 54 |
| Fig 23. Principe de la réinstillation digestive.....  | 55 |
| Fig 24. Enteromate.....   | 57 |
| Fig 25. Connecteur pour réinstillation entre deux stomies.....  | 59 |
| Fig 26. Technique de RD selon Lévy (1983) et selon Pflug (2013).....  | 60 |
| Fig 27. Étapes de fabrication du collecteur.....  | 63 |
| Fig 28. Réservoir amarré au socle stomial collé à la peau.....  | 63 |
| Fig 29. Collecteur seul (A) et avec Sonde de Pezzer amarrée (B).....  | 64 |
| Fig 30. Schéma de la Pompe raccordée au collecteur.....   | 64 |
| Fig 31. Schéma du dispositif ExCEP I sur une double stomie en canon de fusil.....                                       | 65 |
| Fig 32. Mécanisme de l'ExCEP.....   | 65 |
| Fig 33. Intervention chirurgicale sur le cochon.....  | 67 |
| Fig 34. Dispositif ExCEP installé.....  | 67 |
| Fig 35. Évolution du produit de contraste lors de la réinstillation.....  | 68 |
| Fig 36. Stimulation des différents capteurs en vue de déclenchement de cycle de pompage.....                            | 68 |
| Fig 37. Schéma descriptif du dispositif ExCEP II.....   | 71 |
| Fig 38. Vue du dispositif ExCEP II sur socle (A) et vue du dessous avec tubulure amarrée à l'orifice de sortie (B)..... | 72 |
| Fig 39. Dispositif de réinstillation sans pompe.....  | 73 |
| Fig 40. Représentation schématique du dispositif sur l'Homme.....   | 73 |
| Fig 41. Capteur de pression au niveau du ballonnet.....   | 74 |
| Fig 42. Dispositif multi-électrodes mesurant la résistance.....   | 74 |
| Fig 43. Plateau des électrodes avec mesure de la variation de résistance mesurée entre elles.....                       | 75 |

|   |            |
|---|------------|
| <b>Fig 44. Schéma électrique.....</b>   | <b>75</b>  |
| <b>Fig 45. Algorithme du déclenchement des cycles en fonction des capteurs. ....</b>  | <b>76</b>  |
| <b>Fig 46. Étapes de fonctionnement de ExCEP II. ....</b>   | <b>77</b>  |
| <b>Fig 47. Banc d'essai ExCEP.....</b>  | <b>78</b>  |
| <b>Fig 48. Banc d'essai ExCEP : évaluation des capteurs.....</b>  | <b>79</b>  |
| <b>Fig 49. Évolution du poids de liquide réinstillé (en % du poids de liquide totale de départ) en fonction du temps (en s) avec pompe (en bleu) versus sans pompe (en rouge). ....</b> | <b>80</b>  |
| <b>Fig 50. Évolution du poids de liquide réinstillé (en % du poids de liquide totale de départ) en fonction du temps (en s) pour les manipulations avec ou sans pompe. ....</b>         | <b>80</b>  |
| <b>Fig 51. Expérimentation animale.....</b>   | <b>82</b>  |
| <b>Fig 52. Aspect macroscopique de la stomie en post-procédure. ....</b>  | <b>83</b>  |
| <b>Fig 53. Performances de réinstillation des dispositifs avec et sans pompe. ....</b>  | <b>83</b>  |
| <b>Fig 54. Lésions anatomopathologiques constatées.....</b>   | <b>85</b>  |
| <b>Fig 55. Dispositif ExCEP modifié. ....</b>   | <b>90</b>  |
| <b>Fig 56. Évolution de l'ExCEP.....</b>  | <b>90</b>  |
| <b>Fig 57. Schéma du cycle de pompage de l'ExCEP modifié. ....</b>  | <b>91</b>  |
| <b>Fig 58. Banc d'essai développé au CIC-IT (a) avec double stomie en canon de fusil (b) et schéma montrant les parties d'amont et d'aval modélisées (c). ....</b>                      | <b>92</b>  |
| <b>Fig 59. Nouvelle version de l'ExCEP sur banc d'essai. ....</b>   | <b>93</b>  |
| <b>Fig 60. Schéma d'injection de fluide. ....</b>   | <b>95</b>  |
| <b>Fig 61. Evaluation de la stagnation du fluide dans la prothèse. ....</b>   | <b>96</b>  |
| <b>Fig 62. Mise en place d'un test d'inclinaison. ....</b>  | <b>96</b>  |
| <b>Fig 63. Mise en place d'un test de température.....</b>  | <b>97</b>  |
| <b>Fig 64. Mise en place d'un test de dénivelé.....</b>   | <b>97</b>  |
| <b>Fig 65. Étude de la réinstillation de fluides de viscosités différentes en fonction du temps.....</b>  | <b>98</b>  |
| <b>Fig 66. Étude de la réinstillation de l'eau en fonction de l'inclinaison du mannequin. ....</b>  | <b>99</b>  |
| <b>Fig 67. Étude de la réinstillation du Sondalis® en fonction de l'inclinaison du mannequin. ....</b>  | <b>100</b> |
| <b>Fig 68. Étude de la réinstillation du chyme synthétique en fonction de l'inclinaison du mannequin..</b>  | <b>100</b> |
| <b>Fig 69. Étude de la réinstillation de l'eau en fonction du temps et de la température. ....</b>  | <b>101</b> |
| <b>Fig 70. Étude de la réinstillation de l'eau en fonction du temps et de la vitesse de pompage. ....</b>   | <b>102</b> |
| <b>Fig 71. Étude de la hauteur de réinstillation de l'eau au cours de 4 cycles de pompage avec une vitesse de 100%.....</b>   | <b>102</b> |
| <b>Fig 72. Étude de la hauteur de réinstillation de l'eau au cours de 4 cycles de pompage avec une vitesse de 75 %. ....</b>  | <b>103</b> |
| <b>Fig 73. Étude de la hauteur de réinstillation de l'eau au cours de 4 cycles de pompage avec une vitesse de 120 %. ....</b>   | <b>103</b> |
| <br>  |            |
| <b>Tableau 1. Causes des syndromes du grêle court.....</b>  | <b>36</b>  |
| <b>Tableau 2. Viscosité des liquides testés.....</b>  | <b>78</b>  |
| <b>Tableau 3. Performance de la réinstillation par dispositif. ....</b>   | <b>80</b>  |
| <b>Tableau 4. Résultats anatomopathologiques de l'analyse des muqueuses pour chaque animal soumis aux différents dispositifs. ....</b>  | <b>84</b>  |
| <b>Tableau 5. Volume de liquide réinstillé et activation des récepteurs suivant l'algorithme. ....</b>  | <b>85</b>  |
| <b>Tableau 6. Modélisation d'un chyme synthétique reproductible.....</b>  | <b>94</b>  |



## INTRODUCTION

L'insuffisance intestinale se définit comme la réduction de la masse fonctionnelle intestinale en dessous du minimum requis pour une absorption adéquate des nutriments (1). En 2006, elle a été redéfinie comme l'absence d'autonomie nutritionnelle par voie orale, entraînant la nécessité d'un support parentéral pour garantir la survie (2).

Outre les entéropathies, les entérostomies proximales font partie des causes d'insuffisance intestinale. Ainsi, une stomie située à moins d'un mètre de l'angle de Treitz pourrait occasionner des pertes digestives résultant en un besoin de compensation nutritionnelle parentérale. Les moyens actuels standardisés pour lutter contre l'insuffisance intestinale sont la nutrition parentérale (NP), les facteurs trophiques intestinaux (GLP-2), les techniques chirurgicales d'optimisation de réabsorption digestive et la transplantation intestinale (3).

La réinstillation digestive (RD), premièrement décrite par Levy (4), consiste à récupérer le chyme d'un segment intestinal amont pour le transférer vers un segment aval en cas, par exemple, de double entérostomie digestive ou de fistule grêle à haut débit. Cette technique permet de récupérer les pertes digestives du patient et de le sevrer de la NP dont le coût et les effets indésirables potentiels ne sont pas négligeables. Bien que la RD soit encore relativement sous-utilisée en routine clinique, de nombreuses publications ont fait état de son bénéfice alors que ses effets indésirables sont quasi inexistantes.

Une des faiblesses principales de la RD réside dans la rareté de matériels spécifiquement dédiés à sa réalisation : la majorité des études sur le sujet utilise des moyens disparates, souvent en détournant des pompes et aspirations de leurs indications d'origine afin de procéder à de la RD. De plus, la technique telle que souvent décrite dans la littérature, impose une hospitalisation dans la majorité des cas avec un patient à la mobilité limitée par un appareillage complexe.

Le but de ce travail est de proposer un dispositif spécifiquement dédié à la RD, qui serait de plus compatible avec la déambulation grâce à une ergonomie compatible avec la vie habituelle des patients. Nous décrirons la conception du dispositif, son évaluation sur banc d'essai et chez le gros animal, jusqu'à l'obtention d'un prototype final utilisable chez l'être humain.

Comme préalable, nous commencerons d'abord par un rappel anatomique et physiopathologique des organes impliqués dans l'insuffisance intestinale. Nous poursuivrons par une revue des différents moyens existants pour traiter cette pathologie. Ceci nous mènera à la RD et au développement d'un dispositif dédié.

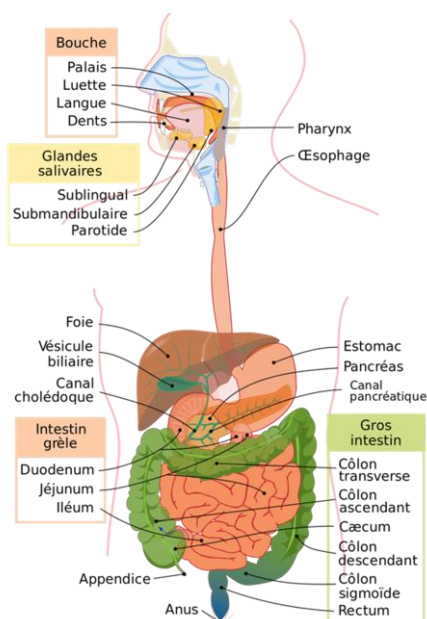
## PARTIE 1 : RAPPEL ANATOMIQUE (5) (6) (7) (8)

Le parcours des aliments au sein de l'organisme comprend une période d'exposition intrabuccale à la salive. Cette sécrétion quantifiée à 1,5 L par jour, permet d'humidifier les aliments et d'amorcer la digestion notamment par l'amylase salivaire qui agit sur l'amidon. Outre ses propriétés physiques, la salive possède un rôle antimicrobien grâce aux mucines, qui empêchent les bactéries d'adhérer à la surface dentaire, et à la sialoperoxydase qui intervient dans la protection de l'œsophage.

Le mécanisme de la déglutition permet un basculement du bol alimentaire vers le pharynx auquel fait suite l'œsophage. Le bol alimentaire arrive dans l'estomac où il bénéficie d'un premier véritable traitement avant d'être exposé à la bile et au suc pancréatique au niveau du cadre duodénal. La « bouillie » qui en résulte, appelée **chyme**, progresse alors vers le jéjunum afin d'être absorbée selon les besoins de l'organisme.

En tenant compte de la salive, du litre de suc gastrique, des 800 mL de bile, des 1,5 L de suc pancréatique et des apports alimentaires, environ 8 L arrivent dans la lumière intestinale, où 7 L y seront réabsorbés. Le dernier litre, composé essentiellement d'eau, sera réabsorbé progressivement au niveau du colon droit pour laisser évoluer les résidus vers le rectum et l'exonération. Ainsi, l'absorption des aliments proprement dite a lieu au niveau du jéjunum dans l'intestin grêle, organe sans lequel la survie n'est pas possible sans une suppléance parentérale totale.

Au cours de cette première partie, nous détaillerons brièvement l'anatomie et la physiologie des viscères impliqués dans la digestion ainsi que les mécanismes de l'absorption alimentaire en partant de l'estomac.



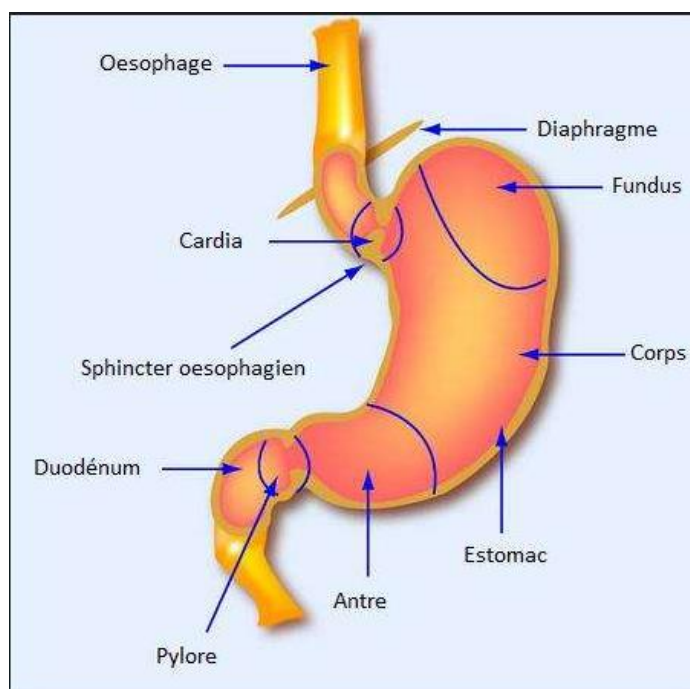
D'après <http://fr.wikipedia.org>

## I. Estomac

L'estomac est l'organe creux faisant suite à l'œsophage, qui permet de stocker les aliments, d'amorcer leur digestion et de les acheminer progressivement vers le duodénum.

### A. Anatomie

L'estomac se situe à l'étage sus mésocolique de la cavité péritonéale, dans la loge sous-phrénique gauche.



**Fig 2. Estomac.**  
(Source futura-science)

Le cardia est la partie proximale de l'estomac. Il fait suite à l'œsophage avec lequel il communique. Il renferme le sphincter cardial (œsophagien inférieur), un mince anneau musculaire qui empêche le reflux gastro-œsophagien.

L'estomac comprend deux faces, antérieure et postérieure et deux bords (grande et petite courbure). Situé entre l'œsophage et le duodénum, il s'oriente dans un plan sagittal oblique d'arrière en avant et de haut en bas.

On distingue :

- Une portion verticale (2/3) qui fait suite au cardia et comprend le fundus et le corps.
- Une portion horizontale (1/3) : l'antré, qui se termine par le pylore, zone sphinctérienne de transition avec le duodénum.

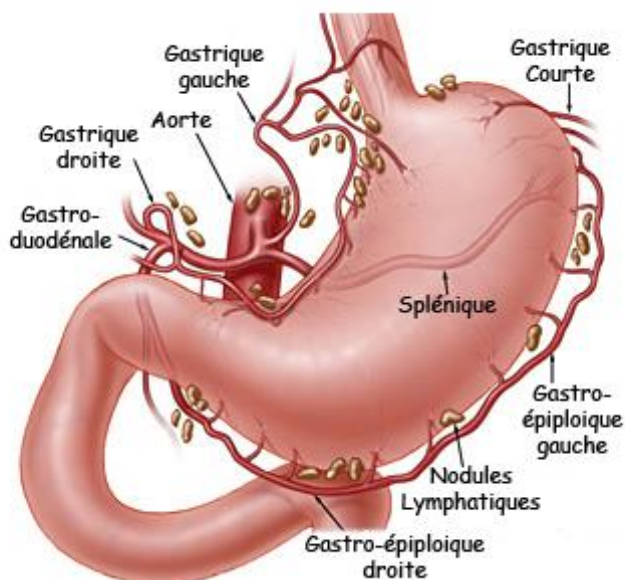
### Rapports anatomiques

En antérieur, on distingue la paroi thoracique gauche au-dessus et celle abdominale plus bas.

En postérieur, se localisent le diaphragme et son pilier gauche, la surrénale gauche. Cette face postérieure limite en avant l'arrière-cavité des épiploons et est en rapport via cette cavité avec le corps, la queue du pancréas ainsi qu'avec la rate. La partie supérieure est en rapport avec le diaphragme.

L'estomac est mobile, sur deux points fixes que sont le pylore et le cardia. La petite courbure est unie au foie par le petit épiploon. La grande courbure est rattachée au diaphragme par le ligament gastro-phrénique. En bas, il est réuni par le ligament gastro-splénique à la rate et par le grand omentum au colon.

### Vascularisation



**Fig 3. Vascularisation gastrique.**

(Copyright Johns Hopkins Hospital - Traductions Hepatoweb.com)

La vascularisation de l'estomac est assurée par les trois branches du tronc cœliaque : la coronaire stomacique (gastrique gauche), l'artère hépatique, l'artère splénique. Le bord interne (petite courbure) est vascularisé par le petit cercle artériel composé de la coronaire stomacique et de la pylorique (gastrique droite) issue de l'artère hépatique. Le bord externe (grande courbure) est assuré par la grand cercle artériel composé de la gastro épiploïque gauche issue de l'artère splénique et la gastro épiploïque droite issue de la gastro-duodénale. Cette dernière provient de l'artère hépatique. Le fond est vascularisé par les artères gastriques courtes et des branches œsophagiennes venant tant de l'artère splénique que de la coronaire stomacique. Les veines sont satellites des artères et se drainent dans le système porte.



## Innervation

Les nerfs de l'estomac proviennent des deux nerfs pneumogastriques et du nerf grand sympathique.

## Embryologie

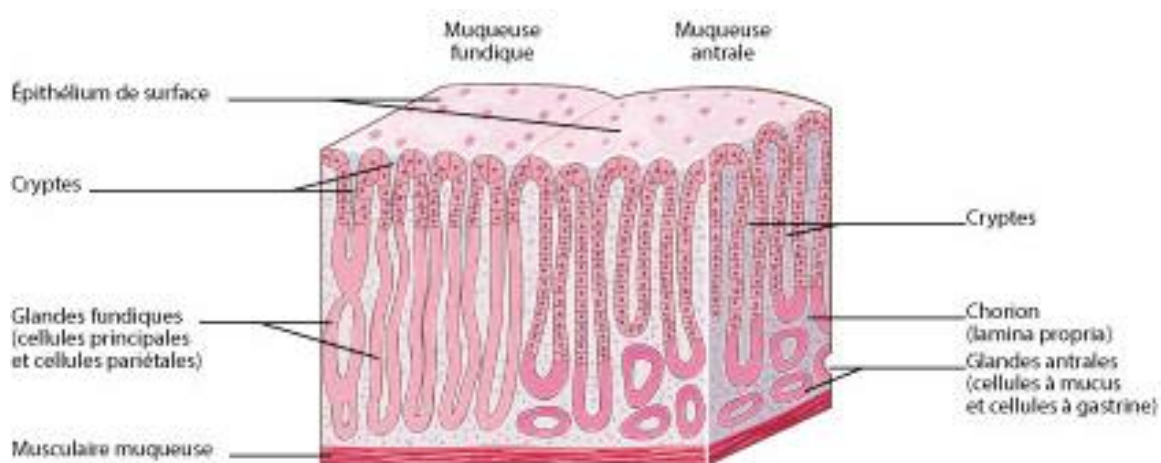
L'estomac et les deux tiers proximaux du duodénum sont issus de l'intestin primitif antérieur (*foregut*). Le tiers distal du duodénum - après la papille- est dérivé de la partie crâniale de l'intestin moyen (*Midgut*).

## Histologie

La paroi gastrique épaisse de 5 mm, se compose d'une muqueuse glandulaire, d'une sous-muqueuse et d'une musculuse (oblique interne, circulaire moyenne et longitudinale externe) recouverte d'une séreuse (péritoine viscéral).

### 1. Muqueuse

La muqueuse comprend un épithélium en continuité avec les cryptes gastriques (invagination de l'épithélium de surface). En profondeur, les glandes gastriques communiquent avec le fond des cryptes.



**Fig 4. Paroi gastrique.**

(Source : Campus d'Anatomie Pathologique - Collège Français des Pathologistes (CoPath). Université Médicale Virtuelle Francophone)

## Muqueuse de type cardinal

A ce niveau, les cryptes se composent des glandes cardiales mucosécrétantes.

### Muqueuse de type fundique (Fundus)

Ici, les cryptes se révèlent peu profondes et contiennent des glandes droites. Ces dernières sont parsemées de cellules principales (responsables de la sécrétion de pepsinogène) et pariétales ou bordantes (responsables de la sécrétion d'HCl et du facteur intrinsèque). Les cellules neuroendocrines (ECL) : produisant de l'histamine (cellules enterochromaffin-like ECL).

### Muqueuse de type pylorique (Antre)

La muqueuse pylorique est parcourue de cryptes profondes. Ses glandes contournées révèlent des cellules neuro endocrines à gastrine ou cellules G. La gastrine est une hormone qui stimule la synthèse d'acide chlorhydrique par les glandes fundiques et la prolifération des cellules ECL.

On retrouve aussi quelques autres cellules neuroendocrines (cellules EC sécrétant de la sérotonine, cellules D sécrétant de la somatostatine).

## 2. Sous-muqueuse

Elle ne renferme aucune particularité spécifique et se compose de tissus conjonctifs et de nerfs (plexus sous-muqueux de Meisner).

## 3. Musculeuse gastrique

Elle renferme trois couches de muscle lisse (couches oblique interne, circulaire moyenne et longitudinale externe).

## B. *Physiologie de l'estomac*

### Mécanismes de sécrétions d'HCL

Le suc gastrique, liquide acide, est composé **d'acide chlorhydrique (HCl), pepsinogène, facteur intrinsèque, mucus, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> et bicarbonates.**

**L'acide chlorhydrique** permet de stériliser le bol alimentaire et d'amorcer la digestion surtout des protéines. Son débit quotidien varie autour de 2 à 2,5 L. La sécrétion d'HCl s'effectue par les pompes H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase des cellules pariétales fundiques. Ces dernières concentrent plus d'un million de fois les ions H<sup>+</sup> entre l'intérieur (pH neutre, voisin de 7) et l'extérieur (pH acide entre 0,8 et 1) de la cellule pariétale.

**Le facteur intrinsèque**, glycoprotéine excrétée par les cellules pariétales, est nécessaire à l'absorption de la Vit B12. Le complexe facteur intrinsèque/Vitamine B12, créé au niveau de l'estomac sera réabsorbé au niveau de l'iléon terminal.

**Le pepsinogène**, protéine issue des cellules principales fundiques, sera activé en pepsine en présence de l'acidité gastrique. La pepsine est une protéase capable d'hydrolyser les chaînes protéiques.

**Mucus et bicarbonates** sont sécrétés par les cellules épithéliales (cardia et antre) qui génèrent les prostaglandines et les glycoprotéines impliquées dans la protection de la muqueuse gastrique contre sa propre acidité.

### **Régulation de l'acidité gastrique**

La sécrétion acide gastrique est régulée par voie **endocrine** (gastrine), **paracrine** (histamine, somatostatine) et **nerveuse** (acétylcholine).

**La gastrine** sécrétée au pôle basal des cellules G des glandes pyloriques de l'antre dans le sang, agit en se liant aux récepteurs membranaires des cellules ECL. Cette liaison stimule la sécrétion d'histamine. D'autre part, en se liant aux récepteurs membranaires des cellules pariétales, la gastrine stimule la sécrétion d'HCl.

La distension gastrique et les aliments dans la cavité de l'estomac stimulent la sécrétion de gastrine tandis que la concentration intra gastrique élevée en ions  $H^+$ , induite par la somatostatine, en inhibe la sécrétion.

**L'histamine** est sécrétée par les cellules ECL à proximité des cellules pariétales secondairement à la stimulation induite par la gastrine ainsi que par l'action parasympathique. La somatostatine inhibe l'histamine. Cette dernière stimule la sécrétion d'HCl en agissant sur les récepteurs histaminiques de type 2 au niveau des cellules pariétales.

**L'acétylcholine** issue des neurones postganglionnaires du système parasympathique stimule la sécrétion d'histamine et de gastrine. Elle déclenche aussi la sécrétion des cellules pariétales.

**La somatostatine** est le principal inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique. L'augmentation de la concentration en ions  $H^+$  dans l'estomac stimule la sécrétion de la somatostatine par les cellules D.

**La sécrétine**, est l'hormone digestive du duodénum, qui inhibe aussi la sécrétion acide. Sa sécrétion est tributaire de la présence d'aliments dans la lumière duodénale.

### C. Motricité de l'estomac

La principale fonction de l'estomac proximal (fundus et partie proximale du corps gastrique) est de former un réservoir pour les nutriments.

L'estomac distal (partie distale du corps et antrum) mélange et broie les aliments, puis assure la vidange gastrique dans l'intestin grêle.

En période de jeûne (entre les repas), l'estomac et le grêle sont animés d'une activité motrice cyclique, le complexe moteur migrant (CMM). Ce cycle dure entre 90 et 120 minutes.

Il comprend avec trois phases successives :

- Phase 1 (Absence de contraction).
- Phase 2 (Contractions irrégulières).
- Phase 3 (3 contractions par minute). Cette dernière phase précède la phase 1 suivante et permet l'évacuation des particules indigestibles vers le grêle.

En cas d'ingestion d'aliments, on observe une disparition des complexes migrants : le tonus fundique diminue au niveau de l'estomac proximal. Ceci permet une augmentation du volume gastrique sans augmentation de pression. Ce phénomène est contrôlé par un réflexe vago-vagal : il active l'inhibition du plexus myentérique de la paroi gastrique via des motoneurones. Cet ajustement permet le stockage des aliments dans l'estomac proximal.

Ensuite, le tonus gastrique réaugmente jusqu'à sa valeur basale, entraînant ainsi le remplissage de la partie distale de l'estomac.

Après le repas, des contractions circulaires allant du haut de l'estomac vers le pylore, permettent le brassage des aliments qui sont broyés par rétropropulsion et se vident progressivement de l'estomac.

La vidange gastrique est relativement rapide et constante pour les liquides, plus lente (plusieurs heures) pour les solides et les graisses (phase initiale de broyage et mélange, appelé *lag phase*).

## II. Duodénum et Intestin grêle

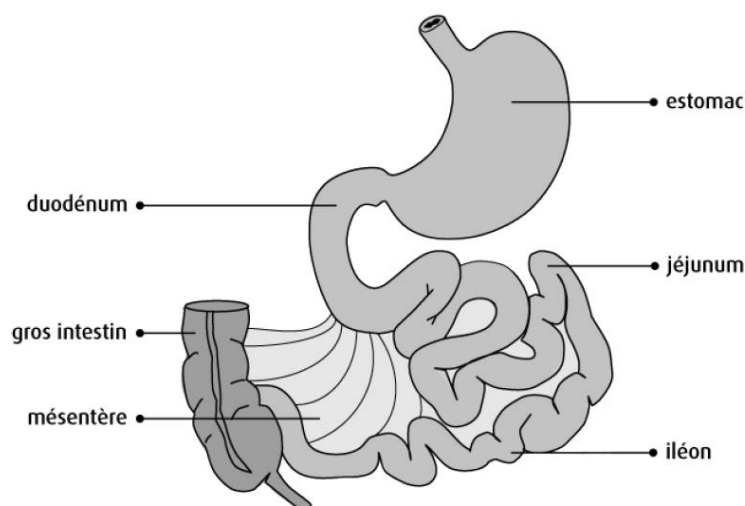
### A. Anatomie

#### Description

L'intestin grêle mesure 6 m en moyenne avec un diamètre d'un peu plus de 2 cm dans sa partie proximale et un peu moins de 2 cm dans sa partie distale. Il se compose de trois segments successifs formant 14 à 16 anses de 20 à 40 cm chacune :

- Le **duodénum** mesurant environ 25 cm, qui forme un cadre (en forme de C) autour de la tête du pancréas.
- Le **jéjunum** qui forme des anses horizontales, mesure 3 à 5 m.
- L'**iléon** qui forme des anses verticales, mesure 1 m.

Le jéjunum débute après l'angle de Treitz et correspond au deuxième tiers de l'intestin grêle, suivi par l'iléon qui se termine par la **valvule iléo-cæcale**. Cette dernière fait la jonction avec le côlon et fait office de valve anti-reflux. Les anses constituant le jéjunum et l'iléon sont fixées à la paroi abdominale postérieure par un repli du péritoine, le **mésentère** (en forme d'éventail), est un repli péritonéal parcouru d'artères, veines et lymphatiques, permettant d'apporter les éléments nourriciers à l'intestin.



**Fig 5. Intestin grêle avec duodénum - jéjunum et iléon.**

(Source : Société Canadienne du Cancer/ fr-ca/cancer-information/cancer-type/small-intestine)

### Vascularisation du grêle

Le duodénum est vascularisé par des branches de l'**artère hépatique** et de l'**artère mésentérique supérieure**.

Le jéjunum et l'iléon sont vascularisés par l'**artère mésentérique supérieure**. Elle donne naissance à des branches jéjuno-iléales qui forment des arcades vasculaires desquelles partiront des vaisseaux rectilignes vers la paroi grêlique. Ces vaisseaux iront jusqu'à la muqueuse pour irriguer les villosités intestinales.

Le retour veineux, parallèle au système artériel, remonte via la **veine mésentérique supérieure** vers la veine porte. Cette dernière, fruit de la réunion du tronc spléno-mésaraïque (veine splénique / mésentérique inférieure) et de la veine mésentérique supérieure va vers le foie. La veine porte a la particularité de ne pas avoir de correspondance artérielle propre.

### Innervation du grêle

L'innervation du grêle est entièrement autonome. Elle se fait par les nerfs vagues (innervation parasympathique) et par les nerfs splanchniques (Innervation sympathique).

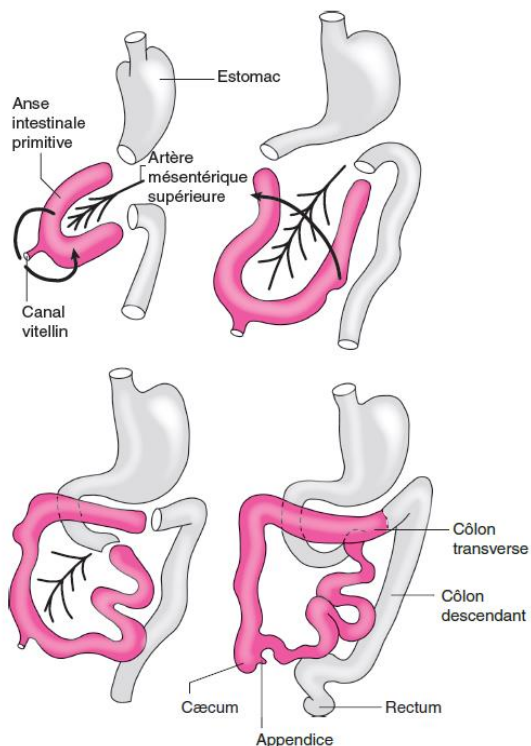
## *B. Embryologie*

L'embryogenèse s'achève à la 4<sup>ème</sup> semaine laisse place à l'organogenèse à partir des feuilletts embryonnaires initiaux.

Ainsi, la délimitation de l'embryon isole le plafond du lécithocèle. Ce dernier prend alors la forme d'une gouttière à ouverture ventrale, la gouttière digestive. Par la suite, cette gouttière se ferme progressivement pour devenir le **tube digestif primitif** qui se divise en trois parties :

- L'**intestin primitif antérieur** qui s'ouvre dans la cavité amniotique à son extrémité crâniale par résorption de la membrane pharyngienne, au 27<sup>ème</sup> jour.
- L'**intestin primitif moyen** relié à la **vésicule ombilicale** ou vitelline par le **canal vitellin** qui passe par la zone ombilicale.
- L'**intestin primitif postérieur** qui se termine par le **cloaque**, fermée par la membrane cloacale qui finira par se résorber. La partie ventrale du cloaque demeure en communication avec le **canal allantoïde** issu de l'allongement du diverticule allantoïdien enfermé dans le cordon ombilical.

L'intestin primitif antérieur donnera la partie proximale du duodénum. L'intestin primitif moyen deviendra le duodénum distal le jéjunum, l'iléon, le caecum, le colon ascendant et les deux tiers proximaux de colon transverse, qui réaliseront une rotation autour de l'axe mésentérique supérieur artériel.



**Fig 6. Évolution embryologique de l'intestin moyen.**

(Source : *Embryologie humaine : de la molécule à la clinique*, F. Encha-Razavi, E. Escudier. Elsevier Masson, 4e édition, 2008. Figure 8.6)

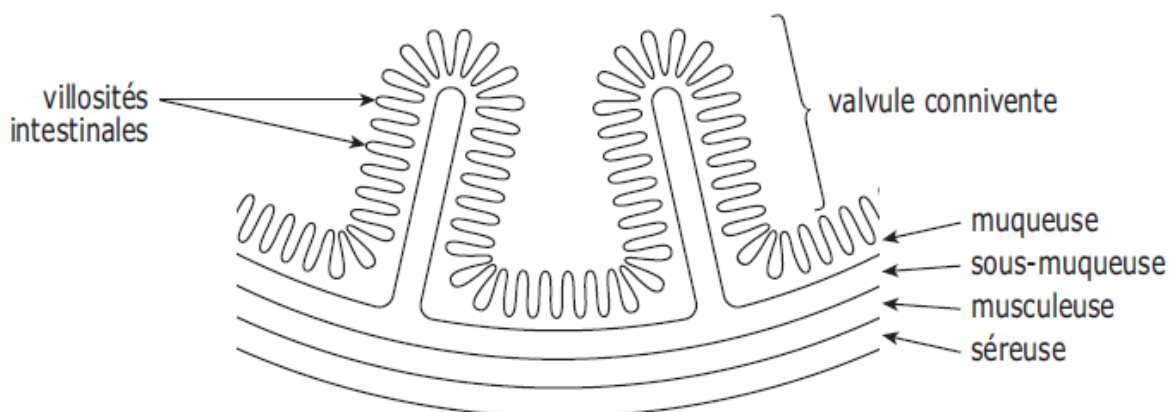
## C. Histologie

### 1. Structure de la paroi du grêle et surface d'absorption

La paroi de l'intestin grêle est structurée de manière à assurer sa fonction principale : l'absorption des nutriments après digestion. Ses replis successifs optimisent la surface d'absorption (évaluée à plus de 200 m<sup>2</sup>). De plus, l'épithélium monostratifié de l'intestin grêle facilite le processus d'absorption.

Le premier niveau de repli est assuré au niveau des **anses intestinales sinueuses**. Le deuxième niveau est les **valvules conniventes**, replis transversaux de la muqueuse et de la sous-muqueuse (6 à 8 mm de haut pour 2 mm de large). Le troisième niveau est les **villosités intestinales**, replis en « doigts de gant » de l'épithélium et du chorion de la muqueuse.

Plus nombreuses au niveau du grêle proximal qu'au niveau distal (30 à 70/mm<sup>2</sup>), les villosités intestinales mesurent 0,5 à 1 mm de hauteur. Des capillaires sanguins et un capillaire lymphatique (appelé chylifère) parcourent l'intérieur des villosités dans l'axe de tissu conjonctif (chorion). Ils permettent le passage des nutriments vers le milieu interne. Les **cryptes de Lieberkühn** sont des glandes en tube droit que l'on trouve autour des villosités. Ainsi, l'unité fonctionnelle d'absorption du grêle se constitue d'une villosité et de l'ensemble des cryptes.



**Fig 7. Structure de la paroi du grêle**

(Source : *Fondamentaux pathologie digestive Octobre 2014.CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson*)

Les **microvillosités** constituent le quatrième et dernier niveau de repli de la membrane apicale des entérocytes. L'ensemble forme la bordure en brosse des entérocytes.

Tous ces niveaux de replis de la paroi intestinale augmentent sa surface d'absorption d'un facteur 600 ce qui la porte à environ 200 m<sup>2</sup>.

## 2. Les cellules épithéliales du grêle

L'épithélium de la muqueuse du grêle se constitue essentiellement de cellules **absorbantes** (entérocytes) et de cellules **caliciformes** sécrétant du mucus. Les entérocytes se localisent au niveau des villosités et les cellules caliciformes au niveau des cryptes. Il existe aussi des **cellules indifférenciées** à partir desquelles se renouvellent les entérocytes, des **cellules de Paneth** et des **cellules endocrines**.

### a. Les entérocytes

Les entérocytes sont des **cellules à plateau strié**. Elles présentent des microvillosités au niveau de leur membrane apicale. Ces microvillosités sont sous-tendues par des microfilaments d'actine, qui facilite leur maintien et assure leurs mouvements pour favoriser l'absorption.



La membrane apicale comprend des glycoprotéines qui forment un glycocalyx très développé. Ce dernier intervient dans les processus de digestion et d'absorption avec des enzymes responsable de la digestion des glucides et des protéines. La membrane apicale est peuplée de nombreuses protéines de transport spécifiques.

Deux types de jonctions cellulaires assurent la cohésion des entérocytes : les « **tight junctions** » (jonctions serrées, *zonula occludens*) et les **desmosomes** (*zonula adherens*).

L'espace libre sous les jonctions cellulaires se nomme « **espace de Grünhagen** ». C'est par cet espace que s'effectue le passage des molécules vers le milieu interne.

La membrane latéro-basale des entérocytes (côté opposé à la lumière intestinale) est différente de la membrane apicale. Elle est constituée des protéines de transport différentes, expliquant ainsi la polarité fonctionnelle des cellules absorbantes.

Les entérocytes sont renouvelés à partir des cellules indifférenciées des cryptes tous les 4 à 7 jours.

### **Type de jonctions entre les entérocytes :**

Les jonctions intercellulaires des cellules épithéliales peuvent être classées en trois groupes (selon leur ultrastructure et leur fonction) :

- Les jonctions étanches, **Tight junctions** « jonctions serrées » ou « *zonula occludens* » capables de limiter la perméabilité de l'épithélium (ou de l'endothélium).
- Les jonctions d'ancrage, **desmosomes** « *zonula adherens* » et « desmosomes », qui permettent l'attachement mécanique des cellules entre elles.
- Les jonctions communicantes, **gap junctions** « jonctions de type gap », qui permettent le passage de signaux chimiques ou électriques entre les cellules.

#### **b. Les cellules caliciformes**

Les cellules caliciformes sont des **cellules à pôle muqueux ouvert**. Elles déversent leur mucus dans la lumière de l'intestin par apocrinie. Leur sécrétion se compose de glycoprotéines et lubrifie l'épithélium. Elles se renouvellent deux fois par semaine.

### c. Les cellules de Paneth

Situées au niveau des cryptes, elles produisent et sécrètent du lysozyme, glycoprotéine à activité enzymatique spécialisée dans la destruction de la paroi des bactéries Gram +. Elles participent à l'immunité de l'intestin du grêle.

### d. Les cellules endocrines

Les cellules endocrines se situent au niveau des cryptes et à la base des villosités (au niveau du duodénum surtout) Elles présentent de vésicules de sécrétion au niveau de leur pôle basal. Contrairement aux autres cellules épithéliales, leur sécrétion se fait vers le milieu intérieur. Elles produisent diverses hormones en réponse aux stimuli d'origine alimentaire ou nerveux comme la cholécystokinine (CCK), la sécrétine ou le GIP.

### e. Les cellules indifférenciées

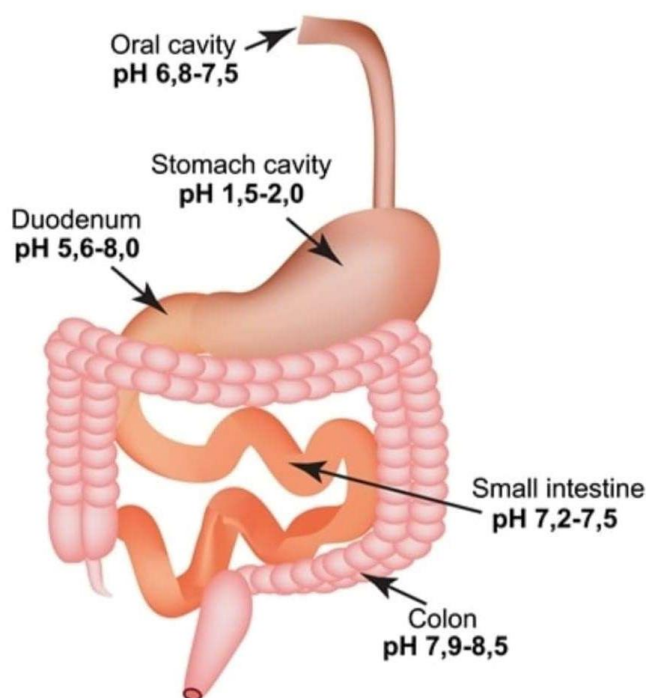
Ces cellules se différencient en entérocytes, cellules caliciformes et cellules de Paneth. Elles se localisent dans le tiers inférieur des cryptes. Elles garantissent l'intégrité de l'épithélium intestinal.

### f. Autres

Les **glandes de Brunner** produisent une sécrétion alcaline au niveau du duodénum et protège son revêtement. Elles se localisent dans la sous-muqueuse de l'intestin grêle et neutralisent l'acidité du chyme gastrique.

### Les follicules lymphoïdes

La muqueuse et la sous-muqueuse de tout l'intestin grêle sont parsemées de cellules lymphoïdes. Elles se structurent en **Plaques de Peyer** (au nombre de 2 à 300) notamment au niveau de la partie terminale de l'iléon. Impliquées dans la réponse immunitaire, elles se constituent de cellules épithéliales (« Cellules M ») qui captent les antigènes à partir de la lumière intestinale pour les amener dans le tissu-jacent. En outre, les plaques de Peyer renferment des cellules immunitaires où les antigènes sont trappés et déclenchent la formation d'IgA par des plasmocytes, qui vont les neutraliser.



**Fig 8. PH tube digestif en fonction de la localisation**

(Source : PH du tractus GI. Illustration vectorielle infographie sur fond isolé. Iryna Timonina)

#### *D. Physiologie du grêle*

##### *1. Motricité du grêle*

En période de jeûne, le grêle est le siège d'une activité de base appelée « **Complexe majeur migrant** » (CMM) qui donne des ondes péristaltiques lentes se propageant tout le long du grêle toutes les 90 à 120 minutes. Cette activité est assurée par voie nerveuse et hormonale, la motiline.

La fréquence contractile de ces trains d'onde est de 3/min (Estomac) ; 10 à 13/min dans le duodéno-jéjunum et 9/min dans l'iléon.

Dès la présence d'une alimentation, des **ondes péristaltiques** plus puissantes apparaissent (dus à la contraction des fibres musculaires longitudinales) ainsi que des mouvements de **segmentation** (dus à la contraction des fibres musculaires circulaires).

Le péristaltisme entraîne la progression du chyme dans le grêle et la segmentation permet le brassage et le contact du chyme avec la muqueuse intestinale pour favoriser l'absorption par les entérocytes. Des zones pacemaker (cellules de Cajal) coordonnent ces mouvements sous le contrôle des plexus intra pariétaux.

## 2. Absorption

L'absorption intestinale se définit comme le transfert de la lumière du tube digestif vers le milieu intérieur. Elle se fait de deux manières : soit à travers les entérocytes (absorption transcellulaire) soit entre les entérocytes (absorption paracellulaire).

Dans le premier cas, les substances absorbées doivent passer à travers la cellule en franchissant les membranes apicale et basale des cellules absorbantes. Trois types de mécanismes existent : la diffusion simple, la diffusion facilitée, le transport actif.

Dans le second cas, les substances absorbées passent entre les cellules et doivent passer à travers les jonctions serrées ce qui implique que ces molécules soient de taille réduite. Ce dernier mécanisme ne concerne donc que l'eau, les électrolytes et éventuellement certains monosaccharides.

### a. Absorption de l'eau et des minéraux monovalents

#### L'eau

Tous les jours, 7 à 9 L d'eau franchissent l'angle de Treitz dont 2,5 L d'origine exogène. Le côlon ne reçoit qu'environ 1 L d'eau qui sera réabsorbé au niveau du colon droit.

L'eau est absorbée :

- Par **osmose** dans les enterocytes suivant les autres constituants (le sodium en particulier).
- **Par voie paracellulaire**, à travers l'espace de Grünhagen et les jonctions cellulaires.
- **Par voie transcellulaire via les aquaporines** présentes dans les membranes.

La majeure partie de l'eau est absorbée au niveau du grêle proximal. Les flux d'eau permanents entrants et sortants au niveau de la paroi grêle maintiennent la lumière intestinale isotonique.

#### Le sodium

L'intestin grêle reçoit environ 800 mmol de sodium par jour et en absorbe 700. Les 100 mmol restants sont réabsorbés à 95 % au niveau colique.

Le sodium est absorbé soit **par voie paracellulaire** dans le duodénum soit (majoritairement) **par voie transcellulaire** soit **par co-transport** avec des nutriments soit **par l'intermédiaire de transporteurs  $\text{Na}^+/\text{H}^+$**  au niveau de la membrane latéro-basale (« le sodium entre, les protons sortent »).

**Les transporteurs  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  sont couplés à des transporteurs  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ . Ainsi, une entrée de sodium et de chlore équivaut à une sortie de protons et de bicarbonates.**

### **Le potassium**

L'intestin grêle reçoit environ 200 mmol de  $\text{K}^+$  par jour dont 50 % d'origine exogène. Au total, 95 % sont absorbé **par voie passive** (diffusion simple) en fonction du gradient de concentration surtout au niveau du grêle proximal.

### **Le chlore**

L'intestin grêle reçoit environ 600 mmol de  $\text{Cl}^-$  par jour dont 50 % d'origine exogène, 100 mmol passent dans le côlon.

L'absorption des chlorures se fait :

- **De manière passive**, comme pour le sodium au niveau grêle proximal.
- **De manière active via le transporteur  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ .**

Il existe une sécrétion de chlorures au niveau des cryptes grâce à des canaux spécifiques dépendant de la concentration cellulaire à l'AMPc. Si cette dernière est trop importante, les canaux  $\text{Cl}^-$  restent ouverts longtemps et provoquent une sortie d'eau excessive responsable de diarrhées (situation vue avec la toxine du choléra notamment).

### **Les bicarbonates**

Ils proviennent essentiellement de la bile et du suc pancréatique. Au niveau proximal du grêle, ils sont convertis en  $\text{CO}_2$  et en eau en présence des ions  $\text{H}^+$  contenus dans le chyme gastrique. Ensuite, le  $\text{CO}_2$  diffuse dans les entérocytes et redonne des  $\text{HCO}_3^-$  qui franchissent la membrane basale pour passer dans le milieu intérieur par diffusion simple. Au fur et à mesure que la concentration en  $\text{H}^+$  diminue dans le grêle, cette conversion en  $\text{CO}_2$  ne se fait plus et il se produit **une absorption passive** de  $\text{HCO}_3^-$  grâce à des transporteurs. Dans la partie la plus distale, il se produit une sécrétion de  $\text{HCO}_3^-$  grâce aux pompes  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  ce qui facilite l'absorption des chlorures.

### **Régulation de l'absorption**

L'absorption est régulée **soit de manière neurologique**, par le système sympathique qui stimule l'absorption via des récepteurs adrénergiques et le système parasympathique qui l'inhibe en

stimulant la sécrétion par l'activation des canaux chlorures des cryptes ; **soit de manière hormonale**. Les hormones impliquées sont la somatostatine et les corticoïdes qui stimulent l'absorption et la sécrétine ou gastrine qui stimulent la sécrétion.

### b. Absorption des minéraux divalents

#### Le calcium

Le calcium n'est pas bien absorbé par le grêle. Les acides gras et les anions inhibent son absorption. **Le pH acide** par contre, **le lactose, les acides aminés, la vitamine C et D** favorisent son absorption.

Son absorption se produit par **diffusion facilitée** au niveau apical des entérocytes.

Au niveau de la membrane apicale, la protéine transporteuse, **la CaBP**, (*Calcium Binding Protein*), intervient et transporte le calcium jusqu'au niveau de la membrane latéro-basale qu'il franchit grâce à une pompe calcium/sodium ATP dépendante.

La vitamine D3 activée qui stimule la synthèse de la CaBP et l'activité de la pompe calcium/sodium de la membrane basale et donc favorise l'absorption calcique.

L'activation de la vitamine D3 dépend elle-même de la PTH (Parathormone) sécrétée en cas d'hypocalcémie

#### Le fer

L'absorption du fer se fait essentiellement au niveau du duodénum et du jéjunum. Son absorption reste faible (15 %).

Le fer alimentaire est soit du fer héminique dont l'absorption est correcte soit du fer non héminique dont l'absorption est moindre.

Le **fer héminique** est absorbé par les entérocytes au niveau apical et il est libéré de la porphyrine dans le cytoplasme grâce à l'**hème oxygénase**, l'enzyme responsable de la dégradation de l'hème. Le **fer non héminique** est absorbé via des transporteurs dédiés de la membrane apicale des entérocytes sous forme  $Fe^{2+}$ , la vitamine C et un pH acide augmente cette absorption en favorisant le passage du fer de l'état  $Fe^{3+}$  à l'état  $Fe^{2+}$ .

### c. Absorption des glucides

Les glucides absorbables apportés par l'alimentation sont principalement des polysaccharides à 80 % (amidon et glycogène), puis les disaccharides (saccharose, lactose) et de monosaccharides

(fructose). Tant les amylases salivaires que pancréatiques hydrolyseront les polysaccharides. Dans le duodénum, après l'action de l'amylase pancréatique, il ne reste plus que les monosaccharides et les disaccharides.

Les disaccharides seront hydrolysés grâce à des enzymes situés dans le glycocalyx, les oligosaccharidases au niveau de la membrane apicale. Les produits de cette hydrolyse seront absorbés par les enterocytes.

Il existe trois oligosaccharidases principales :

- La **saccharase**, responsable de l'hydrolyse du saccharose en glucose et fructose ainsi que de la majeure partie de l'hydrolyse du maltose et de l'isomaltose en glucose.
- La **lactase**, responsable de l'hydrolyse du lactose en glucose et en galactose.
- La **glucoamylase**, responsable de l'hydrolyse d'une partie du maltose (et de l'isomaltose) en glucose.

L'hydrolysats de ces oligosaccharidases se réduit au glucose, galactose et fructose, facilement absorbables.

L'absorption des monosaccharides commence au niveau du duodénum et se poursuit dans le jéjunum grâce à des **transporteurs sodium dépendants** (SGLT) présents sur la membrane apicale des entérocytes pour le glucose et le galactose et par diffusion facilitée non liée au sodium pour le fructose.

La cellulose et l'amidon qui ne sont pas digestibles au niveau du grêle passent dans le côlon où ils subissent l'action de la flore colique.

#### **d. Absorption des protides**

L'intestin grêle reçoit des protéines d'origine exogène (alimentaires) et des protéines d'origine endogène issues des différentes sécrétions digestives ou de la desquamation cellulaire des muqueuses. Certaines protéines alimentaires sont directement digestibles. Par contre, d'autres le sont moins car recouverte d'un tissu conjonctif riche en élastine ou collagène.

Ainsi, la cuisson entame déjà cette « protection » et facilite la digestion en créant une brèche pour les enzymes protéolytiques.

La digestion des protéines s'amorce au niveau de l'estomac grâce à l'action de la pepsine. Elle continue dans le duodénum grâce à l'action des enzymes protéolytiques pancréatiques (trypsine, chymotrypsine, carboxypeptidases, élastase)

Après cette action protéolytique, un mélange d'acides aminés et d'oligopeptides se retrouve dans le jéjunum. Il existe au niveau de la membrane apicale des enzymes tels que des oligopeptidases et des aminopeptidases non spécifiques qui vont procéder à une hydrolyse partielle.

Le résultat de cette hydrolyse aboutira à la formation d'un mélange d'acides aminés, de dipeptides et de tripeptides. Ces derniers sont absorbés au niveau des entérocytes via un mécanisme de co-transport avec les protons (transport actif secondaire). Arrivés dans le cytoplasme, ils seront métabolisés par des enzymes intra-cytoplasmiques pour donner des acides aminés qui franchiront la membrane latéro basale par une diffusion facilitée.

Les acides aminés de la lumière intestinale sont quant à eux absorbés au niveau de la membrane apicale soit par diffusion facilitée aussi soit par transport actif sodium dépendant (transport actif secondaire).

#### e. Absorption des lipides

Les lipides alimentaires sont composés de triacylglycérols à près de 90 %. Le reste se compose de phospholipides, cholestérol et de quelques autres molécules lipophiles. En plus, le grêle recevra du cholestérol et des lécithines d'origine biliaire. La difficulté d'absorption des graisses au niveau de la surface des entérocytes provient de leur caractère non hydrosoluble.

Tout l'objectif de la digestion des graisses est de réduire les molécules lipidiques et de les rendre le moins hydrophobe pour les aider à atteindre la membrane apicale des entérocytes à travers la barrière hydrophile du glycocalyx afin qu'ils puissent entrer dans le cytoplasme par diffusion (leur caractère hydrophobe leur permet en effet de traverser la membrane majoritairement formée de molécules lipidiques).

**La lipase linguale** entraîne déjà l'hydrolyse d'une partie des lipides (les triacylglycérols à chaînes courtes et moyennes) dans l'estomac, résultant à une libération d'acides gras, de glycérol et de monoacylglycérol/diacylglycérols. Cette hydrolyse libère des acides gras, du glycérol et un mélange de monoacylglycérols et de diacylglycérols.

Lors du passage du chyme dans le duodénum, les acides gras libres stimulent la libération de cholécystokinine (CCK) par les cellules endocrines de la muqueuse, ce qui entrainera la sécrétion exocrine du pancréas par les cellules acineuses. D'autre part, la CCK stimule la libération de la bile par la vésicule biliaire et l'ouverture du sphincter d'Oddi qui occasionne l'évacuation des sécrétions biliaires et pancréatiques au niveau du deuxième duodénum.



Les lipides qui sortent de l'estomac sous forme d'**émulsion informe et instable, s'affine et se stabilise** dans l'intestin grêle suite à l'action des **sels biliaires** lors du passage duodéal.

Les molécules se restructurent et forment des **micro-gouttelettes** composées d'un cœur hydrophobe où se trouvent les stérides et les triacylglycérols et d'une fine couche de phospholipides en périphérie, associés à des sels biliaires.

Les triacylglycérols sont hydrolysés par la **lipase pancréatique** et entraîne la libération des acides gras libres et des 2-monoacylglycérols.

Les stérides sont hydrolysés par la **cholestérol estérase** et résulte en la libération acides gras libres et du cholestérol.

Les phospholipides sont hydrolysés par la **phospholipase pancréatique A2** avec libération des acides gras libres et des lysolécithines derrière.

**Les micelles mixtes** surviennent après l'action enzymatique. Ils se constituent d'acides gras libres, de monoglycérols, de cholestérol, de lécithine, de vitamines liposolubles et de sels biliaires. Le cœur des micelles comprend les molécules les plus hydrophobes et en périphérie se trouvent les sels biliaires et les molécules possédant un pôle hydrophile. C'est sous cette forme que peuvent être absorbés les lipides au départ hydrophobes, en traversant le glycocalyx en surface des enterocytes. Les lipides traversent la membrane apicale par diffusion simple tandis que les sels biliaires restent à l'extérieur (lumière intestinale) et ne sont réabsorbés qu'au niveau de l'iléon terminal ou au niveau colique après transformation par la flore bactérienne.

Le cholestérol et les lysolécithines seront ré-estérifiés après absorption pour former respectivement des stérides et des phospholipides.

Les molécules lipidiques issues de l'absorption (hormis les acides gras à chaînes courtes) sont assemblées et associées à des **apoprotéines** dont l'**apoprotéine B48** pour former les **chylomicrons**. Ces derniers subissent une maturation dans l'appareil de Golgi au sein de l'enterocyte même et grâce à des vésicules de sécrétion progressent vers la membrane latéro-basale pour y être exocytés vers les lymphatiques dans les **chylifères**.

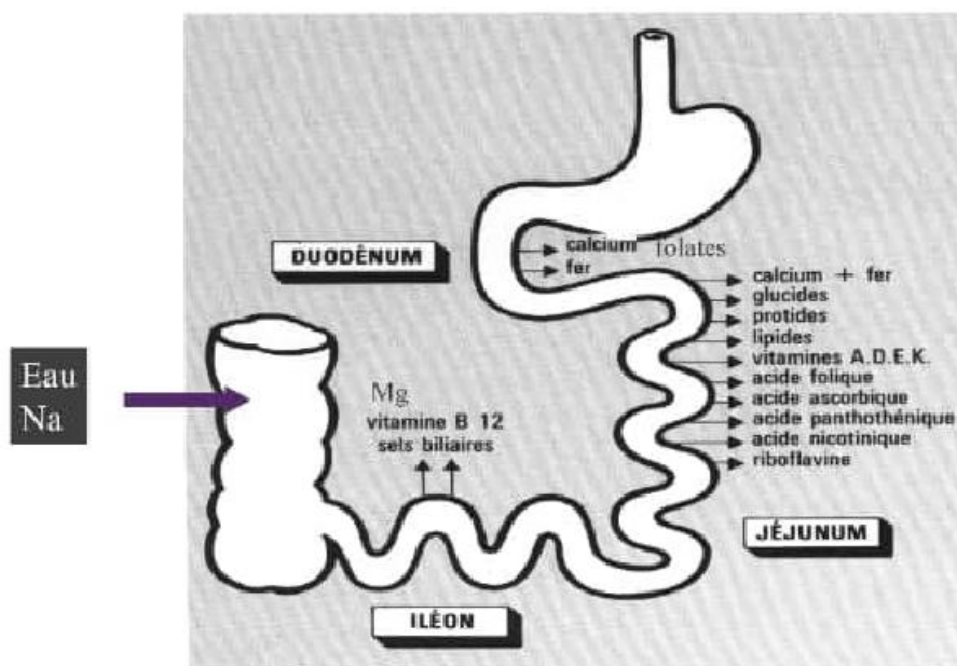
Les acides gras à chaînes courtes ne participent pas à la formation des chylomicrons. Après avoir franchi la membrane latéro-apicale de l'entérocyte, ils diffusent jusqu'à la membrane latéro-basale et la franchissent par diffusion simple. Ils regagnent le compartiment sanguin vers la veine porte et sont récupérés par l'albumine. Ils sont pris en charge dans le sang de la veine porte hépatique par l'albumine.

### f. Absorption des vitamines

Les vitamines liposolubles sont absorbées en même temps que les graisses via les micelles mixtes. Elles arrivent dans le compartiment lymphatique contrairement aux vitamines hydrosolubles qui, elle, aboutissent dans le compartiment sanguin.

La majorité des vitamines hydrosolubles sont absorbées au niveau du grêle proximal soit directement par diffusion soit par l'intermédiaire d'un transporteur sodium dépendant. C'est le cas de vitamine C par exemple.

La vitamine B12 se lie au facteur intrinsèque produit au niveau de l'estomac. Ce complexe progressera jusqu'au niveau de l'iléon terminal où il sera absorbé. Dans l'enterocyte, la vitamine B12 est libérée du facteur intrinsèque et elle passe dans le milieu intérieur où elle est transportée grâce à une protéine vectrice, la **transcobalamine**.



**Fig 9. Principaux sites d'absorption intestinale.**

(Source : Cours CHABBERT Victor Digestif JP.BERNARD Digestif – Malabsorption, Mal-digestion)

## *E. Fonction endocrinienne du grêle*

Les cellules endocrines des cryptes de Lieberkühn libèrent diverses hormones.

### *1. La Sécrétine*

La sécrétine est une hormone peptidique libérée par les cellules S du duodénum et du jéjunum proximal en présence d'un chyme acide. Elle stimule la sécrétion de suc pancréatique et la libération d'ions bicarbonates qui permettent la neutralisation de l'acidité du chyme et la protection de la muqueuse intestinale.

### *2. La CCK*

La CCK est une hormone peptidique polymorphe libérée par les cellules I du duodénum et du jéjunum proximal en présence d'acides gras libres et d'acides aminés. Elle stimule la sécrétion de suc pancréatique et provoque la libération des sécrétions pancréatiques exocrines par stimulation des cellules acineuses. Comme vu plus haut, elle provoque l'ouverture du sphincter d'Oddi et entraîne la vidange de la bile et des enzymes pancréatiques dans le duodénum.

### *3. La gastrine*

La gastrine est une hormone peptidique libérée par les cellules G du duodénum et de l'estomac en présence de produits de la digestion d'acides aminés. Elle stimule l'activité gastrique.

### *4. Le GIP (Peptide insulino-tropique dépendant du glucose)*

Le GIP est une hormone peptidique libérée par les cellules K du duodénum et du jéjunum proximal en présence de glucose et d'acides gras. Elle stimule la sécrétion endocrine du pancréas, l'insuline, par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans.

### *5. La motiline*

La motiline est une hormone peptidique libérée par des cellules entérochromaffines de la muqueuse du grêle en présence d'un chyme alcalin. Elle entraîne le péristaltisme grêlique en période de jeûne.

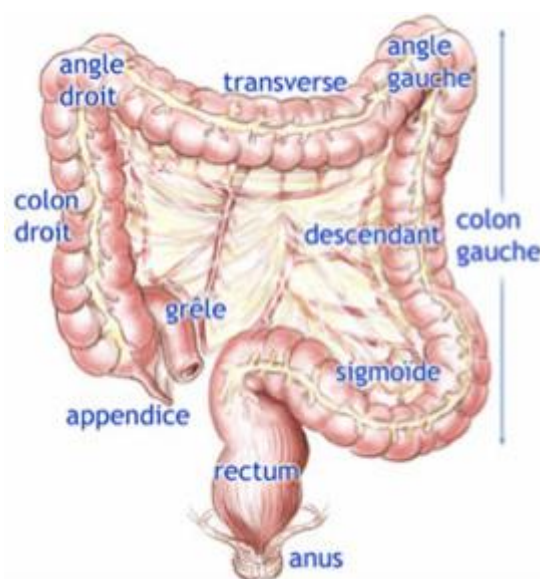
### III. Le Colon

Le colon ou le gros intestin, fait suite à l'iléon après la valvule de Bauhin. Il encadre le jéjunum et l'iléon en partant de la fosse iliaque droite avec le caecum et l'appendice, puis se poursuit en colon droit jusqu'à l'hypochondre du même côté, évolue en colon transverse qui traverse l'abdomen de droite à gauche, puis tourne au niveau de l'angle gauche aussi appelé angle splénique pour former le colon gauche. Il se redresse vers la droite ensuite en boucle sigmoïdienne avant de plonger vers le pelvis et devenir le rectum.

L'appendice, situé à la jonction des trois bandelettes du colon, à la face interne du caecum, 3 cm sous l'abouchement de l'iléon terminal, mesure 6 à 8 cm de long avec un diamètre maximal normal à 6 mm de diamètre.

Il est vascularisé par l'artère mésentérique supérieure (la colique droite, l'iléo-caeco-colo appendiculaire) et la mésentérique inférieure (la colique gauche, le tronc des sigmoïdienne). L'arcade de Riolan est la rencontre entre la colique droite et gauche au niveau du mésocolon transverse.

Deux branches inconstantes de l'artère mésentérique supérieure peuvent compléter la vascularisation colique : l'artère colique moyenne située au-dessus de la colique droite pour le colon ascendant et l'artère colica média entre les artères coliques droites et gauche pour le transverse.



**Fig 10. Cadre colique**

(Source : Site Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon / Chirurgie colique)

D'un point de vue veineux, le drainage veineux se fait via le système porte. Les veines sont satellites des artères. La veine mésentérique inférieure se jette dans la veine splénique. Ce tronc commun (tronc spléno mésaraïque) rejoindra la veine mésentérique supérieure pour se jeter dans la veine porte, rejointe par la veine coronaire stomachique.

### **Innervation**

L'innervation du colon est assurée par le plexus solaire, le plexus mésentérique inférieure et supérieur.

### **Histologie**

Constituée d'une muqueuse (épithélium, membrane basale, chorion, musculaire muqueuse), d'une sous-muqueuse, d'une musculature et d'une sous-séreuse, elle ressemble à la muqueuse intestinale sans les villosités. Elle possède uniquement des cryptes ou des glandes de Lieberkühn.

L'épithélium des cryptes est constitué de cellules caliciformes (mucosécrétantes), de colonocytes (cellules absorbantes) et de rares cellules neuroendocrines. On trouve aussi des lymphocytes (CD8+).

### **Physiologie colique**

#### Digestion colique

Le colon est le lieu du métabolisme et de la fermentation. Ce métabolisme bactérien permet de récupérer de l'énergie notamment à partir des glucides non absorbés dans le grêle.

### **Glucides**

Des substrats exogènes tels que l'amidon ou la cellulose et endogènes tels que les cellules coliques ayant échappés au métabolisme du grêle seront hydrolysés au niveau du côlon. Il en résultera la formation d'acides gras à chaînes courtes et de gaz (hydrogène, gaz carbonique) qui participent à la production de méthane et hydrogène sulfuré. Les chaînes courtes interviennent dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse.

### Protéines

Le métabolisme protéique concerne les substrats exogènes non digérés par le grêle (protéines alimentaires) et endogènes (enzymes pancréatiques et intestinales, ou bactéries mortes). Ce métabolisme engendre des phénomènes de putréfaction avec formation d'acides aminés et d'amines. La flore bactérienne produit aussi des polyamines, de l'ammoniaque, des acides gras et des gaz (carbonique, méthane...).

### Lipides

Les lipides non digérés dans l'intestin grêle ne le seront pas non plus au niveau du colon. Ils sont éliminés sous forme de stéatorrhées.

### Mouvements hydro électrolytiques

Le colon poursuit l'absorption de l'eau et des électrolytes amorcée au niveau du grêle. Il reçoit normalement 500 à 1500 mL d'eau par 24 heures dont 90 % sont absorbés au niveau du colon droit et transverse proximal. Cette absorption est liée à l'absorption active de sodium. Le colon a la possibilité de s'adapter et augmenter sa capacité d'absorption d'un facteur 4 en cas de nécessité. Les sels biliaires, les acides gras à chaînes courtes et certaines hormones gastro-intestinales interviennent dans la régulation de l'absorption colique.

### Métabolisme des selles

La couleur brune des selles provient de la stercobilinogène, issue du métabolisme bactérien colique de la bilirubine excrétée dans la bile. Le poids moyen des selles est de **100 à 200 g/J**. Le poids sec est **de 22 grammes pour 100 g**.

Les selles sont dures à partir de **12 %** de résidus ; puis pâteuses lorsque le poids sec est de **15 %** et liquides en dessous de **12 %**.

On parle de diarrhée lorsque le poids sec des selles est inférieur à 12 % et/ou un poids de selles supérieur à 300 g/J définissent la diarrhée.

Le pH normal des selles est neutre ou légèrement acide. Les phénomènes de fermentation sont mesurés en dosant les acides organiques (normale : 16 meq/ 100 g de selles) tandis que la putréfaction est évaluée en dosant l'ammoniac (normale 2 à 3 meq/ 100 g de selles).

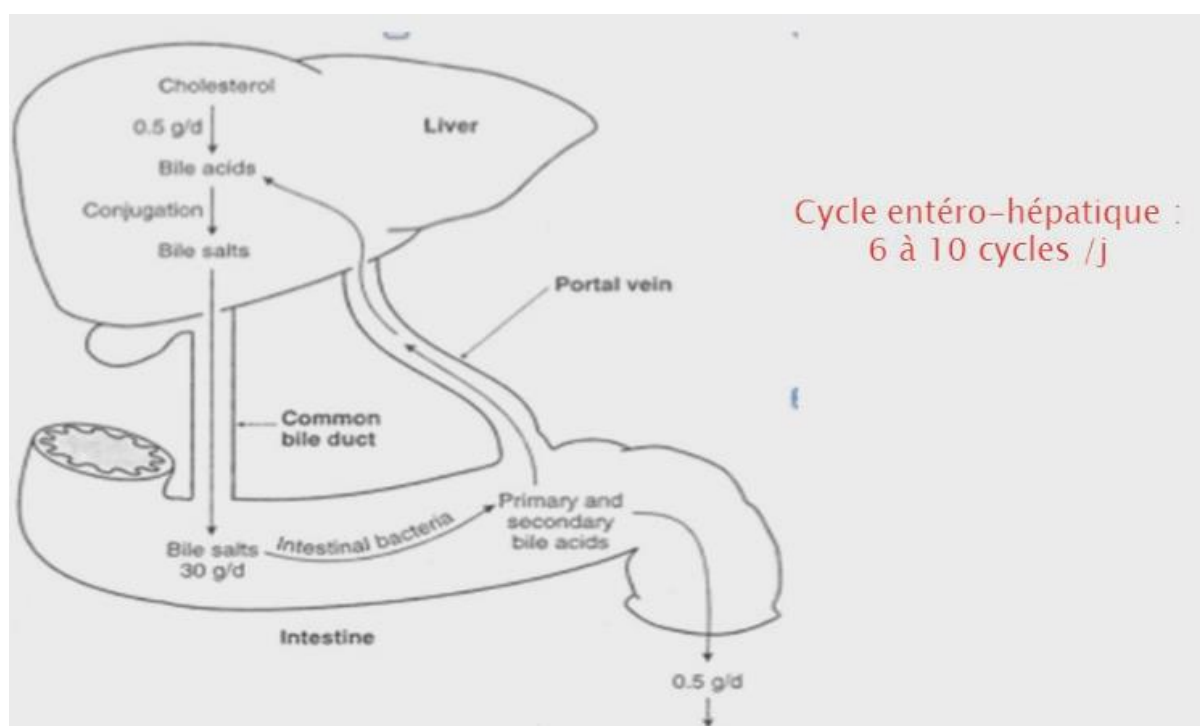
La fréquence normale des exonérations varie entre 3 par jour et 3 par semaine. Le débit fécal normal en graisses (stéatorrhée) est inférieur à 7 g/24h. Le débit fécal d'azote est inférieur à 1,5 g/24h.

### Motricité colique

Elle se compose de contractions segmentaires irrégulières de faible amplitude (5 à 50 mmHg) uniques ou courtes bouffées et non propagées. Au niveau du colon distal et du sigmoïde, la fréquence des contractions est plus soutenue et régulière au rythme de 3 contractions par minute.

D'autres contractions coliques sont propagées et de grande amplitude. Ces contractions peuvent atteindre 100 à 120 mmHg et arrivent surtout dans lors du réveil dans la matinée et en postprandial.

## IV. Cycle entéro-hépatique



**Fig 11. Le cycle entéro-hépatique. Métabolisme des sels biliaires**

(Source : *métabolisme et rôle des acides biliaires. Physiologie de la cholérese- DES Amiens Octobre 2012*).

Les acides biliaires constituent la principale voie d'élimination du cholestérol dans l'organisme. Environ 0,5 g par jour sont transformés en acides biliaires dans le foie. La transformation du cholestérol en acides biliaires dépend principalement de l'activité du cytochrome P7A1 (CYP7A1). Ainsi, 90 % des acides biliaires produits par le foie sont réabsorbés au niveau de l'intestin grêle, soit par diffusion passive, soit dans la partie terminale de l'iléon par un transport faisant intervenir la protéine de transport ABST.

Dix pour cent des acides biliaires parviennent au côlon où ils sont déconjugués par l'action des bactéries intraluminales. Cette déconjugaison aboutit à la formation d'acides biliaires secondaires : l'acide désoxycholique et acide lithocholique. Ces derniers sont réabsorbés à leur tour au niveau du colon et regagnent le foie par la veine porte.

## V. Synthèse des différentes étapes de la digestion

La digestion est la transformation des aliments en molécules capables de passer de la lumière du tube digestif dans le milieu intérieur.

### A. Amorce salivaire

Les aliments bénéficient d'une imbibition salivaire permettant de ramollir les ingestats et de les baigner dans des enzymes telles que l'alpha-amylase (amorçant la digestion des amidons). Le bol alimentaire est ensuite propulsé vers l'estomac via l'œsophage.

### B. Niveau gastrique

Au niveau de l'estomac, la digestion **des protéines alimentaires** est amorcée par l'acide chlorhydrique (hydrolyse acide) et l'action de la pepsine. Cette enzyme est sécrétée sous forme d'un précurseur inactif, **le pepsinogène**, sécrété par les cellules principales des glandes gastriques. C'est au contact du pH acide que l'activation du pepsinogène en pepsine se réalise. Les mouvements de brassage des aliments dans l'estomac permettent l'émulsion des lipides alimentaires en gouttelettes lipidiques. Cette émulsification favorise l'action des enzymes pancréatiques et des sels biliaires dans le duodénum.

### C. Niveau duodénum

Le chyme baigné dans l'acidité gastrique est évacué en post-pylorique vers le duodénum. C'est à ce niveau que se finalise la préparation des aliments à l'absorption au niveau du grêle.

Les glucides sont digérés par les enzymes pancréatiques qui hydrolysent les amidons en sucres simples. Les hydrates de carbone seront transformés en glycogène et amidon.

La cholecystokinine, hormone produite par les cellules de la muqueuse duodénale au contact des lipides entrainera une augmentation de la production de bile, une contraction vésiculaire et une relaxation du sphincter d'Oddi.



Les sels biliaires et les gouttelettes lipidiques se mélangent pour former des micelles. Les lipases pancréatiques hydrolysent les molécules lipidiques contenues dans ces micelles et c'est grâce à elles que les produits de dégradations des lipides gagneront la membrane apicale des entérocytes. Les lipides sont transformés en acides gras, phospholipides, esters de cholestérol.

Les protéines dans le duodénum déclencheront la sécrétion de sécrétine et de cholécystokinine par les cellules endocrines du duodénum. Elles vont donc baigner dans la bile et dans les sécrétions pancréatiques riches en bicarbonate et en enzymes (Trypsine, chimiotrypsine, élastase, carboxypeptidases...). Les protéines sont ainsi disséquées en peptides et acides aminés. De plus, l'activation des précurseurs inactifs pancréatiques se fait dans le duodénum de façon séquentielle par l'action de l'enterokinase attachée à la membrane apicale des entérocytes.

#### *D. Niveau jéjunum-iléon*

Le chyme ainsi traité passe l'angle de Treitz, prêt à être ingéré par les entérocytes. La digestion des glucides est complétée par l'action des enzymes de la bordure en brosse entérocytaire, les dextrinases, les dissaccharidases qui produisent du glucose, du galactose et du fructose. Ces monosaccharides sont les seuls à pouvoir franchir efficacement la barrière intestinale. L'absorption des sucres est possible dans le duodénum et prédomine dans le jéjunum. Les fibres végétales (celluloses et autres) et amidons résistants ne sont pas digérés dans le tractus digestif haut et parviennent intacts au côlon.

Les micelles comprenant outre des sels biliaires, des acides gras, des monoglycérides, du cholestérol et des lysophospholipides permettent la mise en contact des lipides avec la membrane apicale entérocytaire. Les sels biliaires indispensables à la digestion des lipides alimentaires sont réabsorbés de façon sélective par les entérocytes de l'iléon terminal, par la présence d'un transporteur spécifique, l'apical sodium-dépendent bile acid transporteur (ASBT). (*Voir plus haut cycle entero-hépatique*).

Pour les protéines, la digestion est complétée par l'action des peptidases de la bordure en brosse : seuls les acides aminés et les di-ou tripeptides sont absorbés. Il existe sur la membrane apicale plusieurs types de transporteurs pour les acides aminés et un seul pour les petits peptides. L'absorption se fait pratiquement exclusivement dans le jéjunum.

*E. Niveau colique*

Les bactéries coliques (surtout du colon droit) fermentent la fraction digestible des aliments ayant « échappé » à la digestion grêle. Les volumineuses molécules de polysaccharides non digestibles des fibres exercent dans le côlon un rôle de lest. Les produits de fermentation sont essentiellement des gaz (hydrogène et CO<sub>2</sub>) et des acides gras volatils. Une partie de ces derniers est réabsorbée avec un rendement énergétique de 2 kcal/g. Celle non absorbée joue un rôle d'hydratation des selles grâce à leur pouvoir osmotique.

## PARTIE 2 : LE SYNDROME DU GRELE COURT

### I. Syndrome du grêle court

Le syndrome du grêle court (SGC) est une maladie rare. Il représente la cause principale d'insuffisance intestinale non néoplasique (45-60 %) devant les fistules intestinales (10-20 %), les obstructions intestinales (16-30 %), les POIC (5-10 %) et les atteintes de la muqueuse intestinale (5-10 %) (9). Son incidence se chiffre à environ 5 à 10 patients pour 1 000 000 habitants. Il est secondaire à une résection intestinale étendue laissant en place moins de 150-200 cm d'intestin grêle post-duodéal.

A travers la problématique du SGC, nous verrons toutes les facettes de l'insuffisance intestinale et les moyens de prise en charge actuels autres que la réinstillation digestive.

Les causes les plus fréquentes du SGC chez l'adulte sont présentées en Tableau 1 ; en résumé, la cause principale en est l'**infarctus mésentérique** en France et la **maladie de Crohn** au Royaume-Uni.

**Tableau 1. Causes des syndromes du grêle court.**

(Sources : Amiot (10) et Pironi (11))

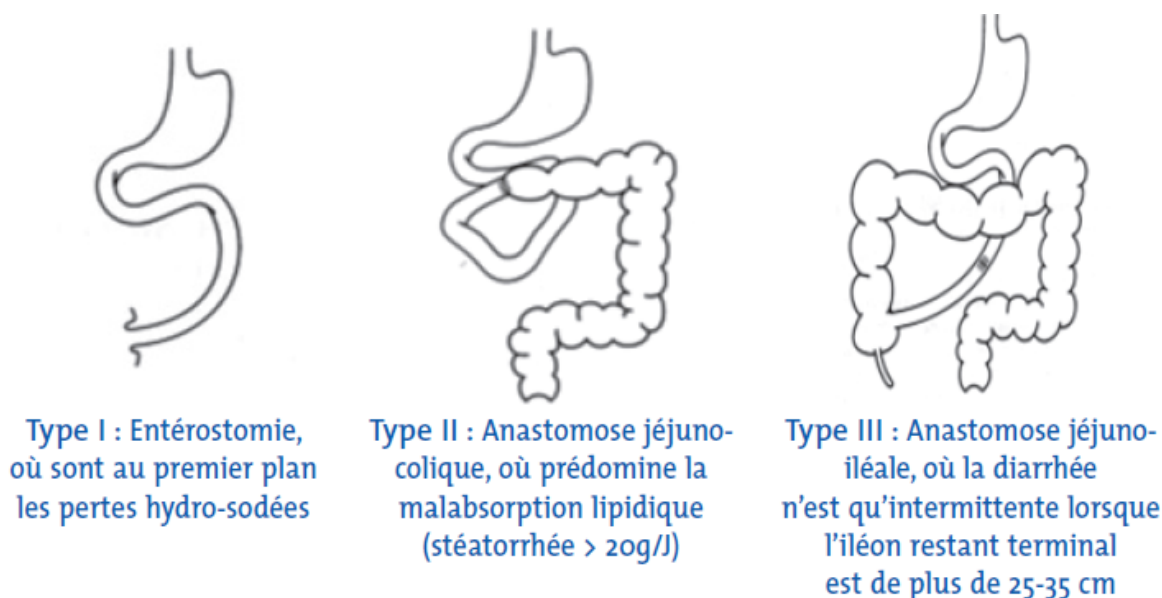
|                               | <b>Amiot et al (n=308)</b> | <b>Pironi et al (n=574)</b> |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>Infarctus mésentérique</b> | 60 %                       | 35, 8 %                     |
| <b>Entérite radique</b>       | 21 %                       | 9,7 %                       |
| <b>Maladie de Crohn</b>       | 6 %                        | 29 %                        |
| <b>Complications post-op</b>  | 11 %                       | 7,8%                        |
| <b>Tumeurs bénignes</b>       | 8 %                        | 4,1%                        |
| <b>Volvulus</b>               | 7 %                        | 2,3%                        |
| <b>Divers</b>                 | 8 %                        | 13,6 %                      |

### B. Classification du SGC

Cette classification (Fig 12) se base essentiellement sur la longueur du grêle restant au-delà de l'angle de Treitz, ainsi que sur la présence ou non de son anastomose au côlon :

- Type I : Entérostomie terminale avec moins d'1 mètre de grêle résiduel.
- Type II : Anastomose jéjuno-colique (majoritaire en France) avec moins de 60 cm de grêle résiduel.

- Type III : Anastomose jéjuno-iléo-colique avec moins de 30 cm.



**Fig 12. Type de SGC.**

(D'après Nuzzo (3))

L'évaluation de la longueur d'intestin résiduel se fait préférentiellement en per-opératoire par le chirurgien. Une évaluation par scanner abdomino-pelvien peut s'envisager en cas de nécessité, mais elle n'a pas la même fiabilité clinique (2). Le côlon restant est estimé en divisant le côlon en 7 parties égales, qui correspondent chacune à 14 % du colon complet (12).

L'insuffisance intestinale induite par le SGC est transitoire dans 50% des cas, mais parfois elle est définitive. La nutrition parentérale (NP) constitue le traitement symptomatique principal du SGC. Dans les situations transitoires, le sevrage de la NP est possible dans l'année dans 95 % des cas (13). Lorsque le SGC est pris en charge par une structure spécialisée, la survie des patients à 1 et 5 ans atteint 94% et 73 % respectivement (13).

### *C. Conséquences physiologiques du grêle court*

#### *1. Au niveau gastrique*

##### **Modifications fonctionnelles :**

On objective une accélération de la vidange gastrique et une hypersécrétion acide (hypergastrinémie).

**Conséquences :**

Apparition de diarrhées profuses motrices et sécrétoires associées à une augmentation des pertes hydro-électrolytiques et une incidence accrue des ulcères gastro-duodénaux (5 à 20 %).

**2. Au niveau intestinal****Modifications fonctionnelles :**

- Accélération du transit avec une majoration de l'absorption d'eau et de sodium au niveau iléal par rapport au jéjunum. L'iléon présente des flux sodiques plus rapides vers la lumière intestinale pour atteindre une concentration endoluminale de sodium de 90 mmol/L, ce qui entraîne en parallèle une diminution de l'absorption du chlorure de sodium au niveau jéjunal.
- Sans conservation du colon, on observe une réabsorption des liquides complète à la partie terminale de l'iléon.
- Une malabsorption des graisses, vitamines liposolubles, B12, acides biliaires.
- Pullulation microbienne en cas d'anse dilatée ou exclue.

**Conséquences :**

- Diarrhée motrice et osmotique.
- Stéatorrhée.
- Diarrhée cholérétique.
- Lithiase biliaire.
- Diarrhées sécrétoires (en cas de pullulation bactérienne).
- Participation au risque d'hépatopathie associée à la nutrition parentérale.

**3. Au niveau colique :****Modifications fonctionnelles**

Phénomènes compensatoires :

- Réabsorption hydro électrolytique.

- Hyperplasie cryptique.
- Récupération énergétique par fermentation (microbiote) précoce.
- Ralentissement du transit et de la vidange gastrique.

### **Conséquences :**

- Diarrhées sécrétoires en cas de malabsorption des sels biliaires et/ou lipides.
- Lithiases oxaliques en cas de stéatorrhée.
- Encéphalopathie D-lactique.
- Colite et sténoses d'exclusion.

Trois facteurs sont prédictifs de la survenue d'une insuffisance intestinale définitive à 90 % (13) (14) :

- Les caractéristiques anatomiques du SGC : le type 1, 2, 3 resteront dépendant de la NP lorsque la longueur d'intestin grêle restant est respectivement inférieure à **100, 60 et 30 cm**.
- Une durée de dépendance à la NP de plus de 2 ans.
- Un taux plasmatique de citrulline inférieur à 20  $\mu\text{mol/L}$ .

La citrulline est un acide aminé synthétisé par l'entérocyte à partir de la glutamine non incorporée aux protéines et éliminé par le rein. Son taux plasmatique est un marqueur valide de l'insuffisance intestinale chronique, corrélé à la longueur de grêle restant et à ses capacités absorbatives : la citrulline est **un marqueur de la masse fonctionnelle entérocytaire** (14).

### *D. Adaptation intestinale*

#### **Premières semaines :**

On observe une perte en eau et en électrolytes importante pendant les semaines suivant une résection étendue. Cette situation peut entraîner une déshydratation avec diminution du taux plasmatique de potassium et de magnésium, en rapport avec la majoration de sécrétion gastrique (hypergastrinémie) et l'accélération du transit intestinal qui est de plus majorée par la réalimentation.

Le traitement implique de compenser les pertes en électrolytes, et de mesurer la balance entrées - sorties lors de l'introduction d'une NP. En outre, les concentrations en électrolytes plasmatiques et urinaires (Na, K, Ph et Mg) doivent également être suivies.

### **Période adaptative (3 à 24 mois) :**

Cette phase se caractérise par une nette diminution du débit des exonérations, une hyperphagie compensatrice et une amélioration spontanée et significative de l'absorption, en particulier protéique.

L'amélioration de l'absorption dépend aussi de la présence d'un colon d'aval en continuité avec le grêle résiduel.

L'adaptation intestinale compensatrice observée consiste en une hyperplasie muqueuse adaptative (augmentation de la profondeur et de la cellularité des cryptes), un ralentissement de la vidange gastrique, une réabsorption hydro-électrolytique majorée et une récupération calorique (pouvant aller jusqu'à 1000 kcal/J) via la fermentation des nutriments mal absorbés en acide gras à chaîne courte colo-absorbable (15).

Cependant, la malabsorption des sels biliaires et des lipides secondaires peut entraîner une colopathie avec diarrhée sécrétoire et une diminution de ces fonctions de réabsorption.

Dans le SGC, on observe également une modification rapide de la flore colique après une résection intestinale étendue, avec la présence de lactobacilles spécifiques au SGC (absents chez le sujet sain). Ce changement permet la récupération énergétique colique des nutriments mal absorbés en amont, par le colon (acétate, butyrate, propionate). Cette adaptation colique est entretenue par la stimulation du GLP-2 (16). De plus, 60 % de la vitamine K est synthétisée par cette néoflore colique permettant de compenser les pertes vitaminiques due à la résection iléo caecale (17).

Cette adaptation compensatrice n'est pas sans inconvénients : on observe ainsi une recrudescence de lithiase oxalique (15 à 60 %) secondaire à l'absorption colique de produits résultant de la malabsorption d'amont tel que l'oxalate. L'encéphalopathie D lactique est une autre complication potentielle : elle proviendrait de D-lactates liés à production de la nouvelle flore colique agissant comme faux neurotransmetteurs (3).

La pullulation bactérienne favorisée par des segments intestinaux exclus ou dilatés peut entraîner une symptomatologie douloureuse abdominale (nausées, vomissements, ballonnements...) ; des translocations bactériennes (18) et des hépatopathies liées à l'insuffisance intestinale (19). Cette

situation peut se grever en outre d'une malabsorption par inflammation muqueuse, atrophie intestinale et perte de la barrière hémato-entérale (20) (21).

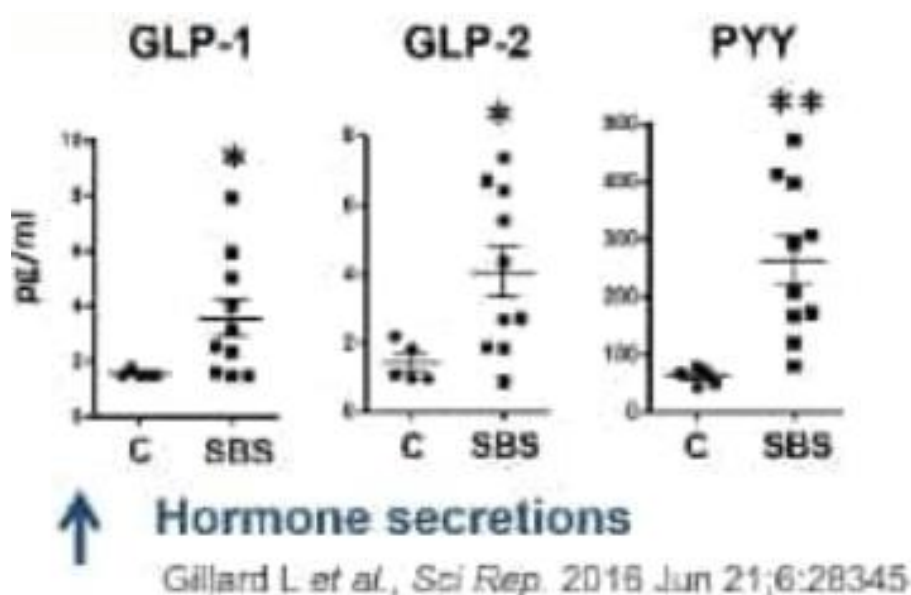
### **L'implication hormonale**

Des neuro-hormones gastro-intestinales (gastrine, grêline, sécrétions pancréatiques, IGF-1, peptide YY, GLP-1 et GLP-2) sont impliquées dans la régulation de l'absorption intestinale, dans la vidange gastrique et la prise alimentaire (Fig 13)

**Le GLP-2**, est issu comme le GLP-1, du clivage du proglucagon dans l'intestin par une enzyme proconvertase ; il est sécrété par les cellules entéro-endocrines de type L localisées majoritairement au niveau iléo-colique (22). Les expériences animales ont révélé l'effet trophique du GLP-2 qui stimule la prolifération dans les cryptes de l'épithélium intestinal, inhibe l'apoptose des enterocytes et entraîne une hyperplasie de la muqueuse, associée à une augmentation des fonctions absorbatives (23).

**Le PYY et le GLP-1**, également sécrétés par les cellules entéro-endocrines de type L, sont impliqués dans le ralentissement de la vidange gastrique et diminuent la prise alimentaire chez l'être humain. De plus, le GLP-1 favoriserait le temps de contact du chyme avec la surface de la muqueuse absorbante et améliorerait l'absorption des nutriments (24).

Notons enfin que l'alimentation entérale stimule la sécrétion des neuro-hormones intestinales qui déclenchent l'adaptation intestinale spontanée par l'hyperphagie (2).



**Fig 13. Augmentation des taux hormonaux sanguins en cas de Syndrome du grêle court.**  
 SBS : Short bowel syndrom et C : Contrôle (Source : Gillard et al, 2016).



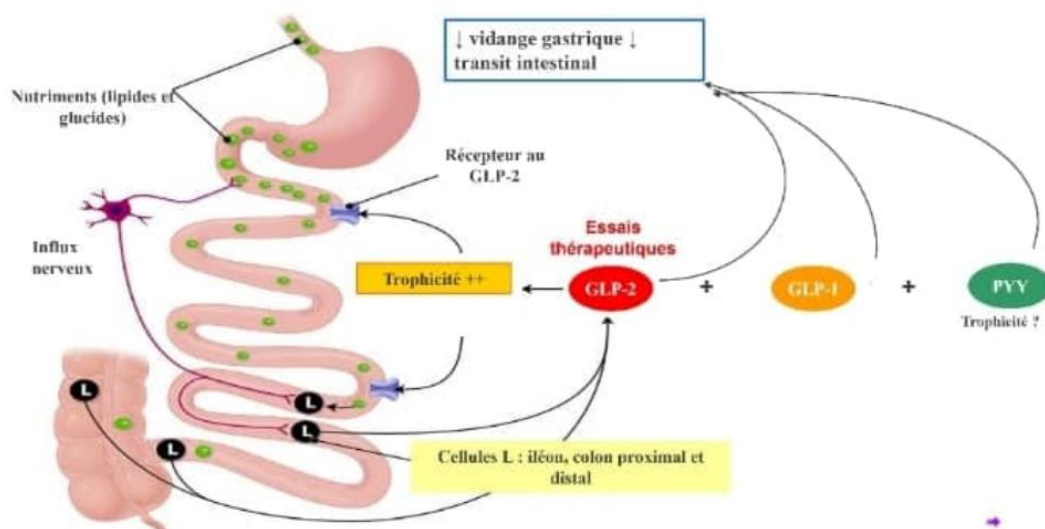


Fig 14. Relais enteroendocrines possibles de l'adaptation au cours du Syndrome du grêle court.

## II. Traitement médical du SGC

### A. Réduction du débit de selles et de l'hypersécrétion acide

#### Réduction du débit de selles et de l'hypersécrétion acide :

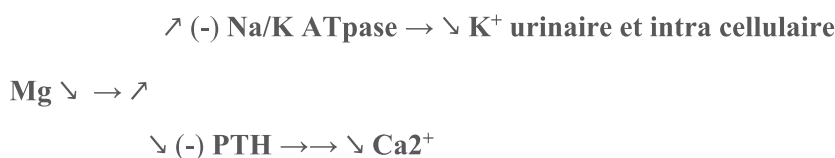
Ralentisseurs de transit, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à double dose, boissons hydro-électrolytiques de type soluté de réhydratation préconisé par l'OMS.

#### Réanimation hydro-électrolytique :

Elle implique le suivi du bilan entrées/sorties, du poids, des électrolytes plasmatiques et urinaires ainsi que dans les selles (Na, K, Ph, Mg).

En entérostomie : les selles ont une concentration sodique proche de la concentration plasmatique (100-102 meq/L).

Le Magnésium, est impliqué dans la régulation du métabolisme énergétique cellulaire via le complexe Mg-ATP. L'hypomagnésémie est responsable d'une hypokaliémie par inhibition de la Na/K ATPase entraînant une perte potassique intra cellulaire et urinaire et une hypocalcémie par inhibition de la sécrétion et des effets périphériques de la parathormone (Fig. 15).



**Fig 15. Conséquences électrolytiques de l'hypomagnésémie**

### B. Diététique du Syndrome du grêle

La diète optimale serait une alimentation orale **hypercalorique** et **hyperprotéique**, privilégiant les solides aux liquides. Les boissons hypertoniques doivent être évitées (augmentation osmotique des débits de selles) ou limitées et précédées de gélules de sel.

### C. Traitement de la diarrhée

- **Ralentisseurs de transit** : Lopéramide 8-16 mg/j ; Codéine 60-100 mg/j.
- **IPPs** : Double dose pendant 2 mois puis simple dose / En IV si grêle inférieur à 60 cm.
- **Cholestyramine** : Prise à distance des repas (2 heures avant et au coucher).
- **Acide ursodésoxycholique** : 800 mg/j.
- **Carbonate de Calcium** : 2400-3600 mg/j à distance des repas.
- **Octréotide** : 100 à 300 µg/j.

### D. La nutrition parentérale (NP)

La NP représente le traitement en première intention du SGC. Pour une entérostomie terminale (type1), un débit supérieur à 2L/24h malgré le traitement oral, antisécrétoire et les ralentisseurs de transit indique l'introduction d'une NP (25).

Lorsque la longueur de grêle restant est inférieure à 1 m, sans anastomose colique, le bilan électrolytique négatif risque de conduire à une déshydratation avec hypokaliémie (par pertes digestives et urinaires et - en dessous de 50cm - par hyperaldostéronisme secondaire).

Le rétablissement des fonctions protéiques, musculaires et respiratoires est habituellement obtenu en quelques jours de NP, mais il faut plusieurs mois pour restaurer le poids et la masse protéique totale (26). Une supplémentation en oligo-éléments et vitamines doit être systématique parce qu'ils ne sont pas inclus dans les préparations pharmaceutiques nutritives (27).

Une NP prolongée doit être adaptée au patient : non-hypercalorique, sans excès de lipides et suffisant en apport de micronutriments.

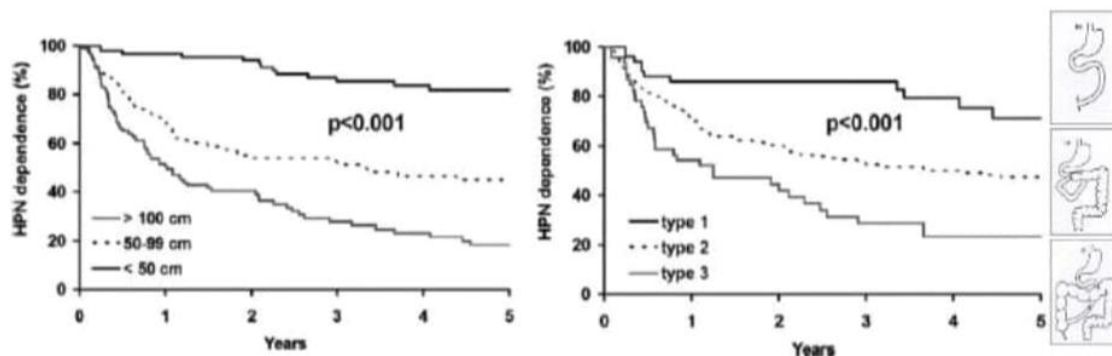
- Cathéter adapté et dédié à la nutrition parentérale.
- La voie veineuse centrale comme la voie veineuse périphérique doivent être manipulés avec un maximum d'asepsie : plus de 60 % des infections de cathéter sont manuportées.
- Utilisation de protocoles de soins écrits validés.
- Débit glucosé maximal de 4mg/kg/min.
- Apport lipidique < 1g/kg/jour en cas de NP de longue durée.
- Supplémentation systématique en vitamines et oligo-éléments.
- Mode cyclique nocturne préféré chez les patients stables.
- Surveillance clinique et biologique de paramètres d'efficacité et de tolérance.
- Prise en charge en centre expert lorsque la nutrition parentérale se prolonge au-delà de 3 mois.

**Fig 16. Principes d'alimentation parentérale.**

(Source : Post U 2011 association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie)

Les Facteurs pronostics du sevrage de la NP sont

- **L'anatomie** : La longueur de grêle sain résiduelle en aval du Treinz.
  - o Jéjunostomie : 100 cm.
  - o Jéjuno-colique : 65 cm.
  - o Jéjuno-iléal : 35 cm.
- **Hyperphagie compensatrice.**
- **Durée de NP < 2 ans** après rétablissement de continuité (période adaptative).
- **Taux de citruline plasmatique > 19 µmol.**



**Fig 17. Dépendance clinique de la NP en fonction de la longueur du grêle restant**

(Source : Amiot A et al. Clin.Nutr.2013 Jun ;32(3) :368-74)

**Inconvénients de la NP***Complications techniques (27)*

- Liées aux **accès veineux centraux** : les plaies veineuses ou artérielles, le pneumothorax, la malposition du cathéter, et de multiples autres complications dont des lésions nerveuses, des blessures des canaux lymphatiques.
- **L'obstruction de cathéter** peut être liée à un caillot obstructif, une malposition, des dépôts lipidiques ou substances minérales. Elles sont prévenues par un rinçage du cathéter en pression positive en fin de perfusion nutritive. Il existe des verrous pour cathéter de nutrition parentérale. Ceux-ci se révèlent anti-microbiens et anti-thrombotiques essentiellement (28)
- **Complications liées au Port-à-cath** : Nécrose et ulcération cutanée, extravasation du soluté, problème de cicatrisation de plaie

*Complications infectieuses*

Première cause de complication liée à la nutrition parentérale à domicile (NPAD), elles peuvent entraîner jusqu'à 8 % de décès. Son incidence est de 0,8 pour 1 000 journées cathéter. Les sources sont : la flore cutanée, les fautes d'asepsie lors de manipulation, une bactériémie à distance venant se greffer sur le cathéter, les solutés de nutrition infectés.

L'application de protocoles thérapeutiques permet d'éviter le retrait systématique des cathéters en cas d'infection, dont la prise en charge dépendra de la présence de signes locaux, généraux, de l'état hémodynamique du patient et du germe en cause (29) (30) (31).

*Thromboses veineuses*

L'incidence de la thrombose veineuse est d'environ 0,027 cas/cathéter/an (CI 0,02-0,034) mais l'incidence réelle est plus élevée car elle est asymptomatique. On relève 3,9 % de décès due à cette complication. Une prévalence de 20 % de thrombose a été retrouvée en cas de septicémie liée au cathéter. Les verrous pour cathéter de voie centrale pourraient constituer une prévention efficace (24).

Elles sont essentiellement dues à un apport hydro électrolytique inadéquat. En outre, les troubles métaboliques peuvent aussi être causés par un apport glucidique inadéquat (hyperglycémie, hypoglycémie), un apport lipidique inadapté (apport insuffisant ou à l'inverse à excès d'apport avec possible syndrome d'activation macrophagique), ou un excès d'apport azoté (hyperammoniémie chez l'insuffisant hépatique) (32).

#### *Complications hépatobiliaires (CHBs)*

Il existe un impact non négligeable de la NP sur le foie pouvant aller de la perturbation des enzymes hépatique à la fibrose ou cirrhose (33). On note jusqu'à 4 % de décès liés aux CHBs. Elle se définit par une élévation des enzymes hépatiques et de cholestase à 1,5 à 3 x la normale dans les 1 à 3 mois suivant l'initiation de la NP (34) (35). Les risques de ces complications sont liés à l'affection digestive sous-jacente (SGC, segment digestif exclu) (36). La prévalence des CHBs sont prédominantes chez l'enfant et encore plus chez le prématuré (37) (38) (39) (40).

Les causes des CHBs sont multifactorielles. :

- Les acides gras provenant de l'émulsion des lipides potentialiseraient une inflammation systémique et un stress oxydatif, qui provoquerait des dommages hépatiques (41).
- **Les segments exclus ou dilatés par pullulation bactérienne** peuvent provoquer de la cholestase ou de la stéatose hépatique (19) (42).
- En cas de malnutrition par un manque de protéine, on observe **une diminution des VLDL** (Very-Low density Lipoprotein), au profit d'une accumulation d'acides gras responsable d'une stéatose hépatique (43).
- **Le déficit en choline** entrainerait aussi une stéatose hépatique. En effet, la choline est synthétisée à partir de la méthionine. En effet, la capacité de biosynthèse de cette dernière en choline régresserait fortement avec la méthionine fournie par la NP. Des études ont même révélé que l'adjonction de la choline à la préparation parentérale pouvait aboutir à la réduction de la stéatose hépatique (44).
- Des nutriments associés à la NP tels **le dextrose** (>50 Kcal/Kg/ jour) majorerait le taux d'insuline portal (45) et réduirait le ration glucagon. Sachant que **l'insuline** favorise la lipogenèse et induit une diminution de l'excrétion des triglycérides par le foie (46).

Cette liste de causes potentielles de CHBs liés à la NP est loin d'être exhaustive. La prévention nécessite la cholérèse par le maintien de l'alimentation orale ou entérale, la réduction de la pullulation bactérienne dans la lumière digestive, le traitement des infections et l'utilisation si possible de tous les segments digestifs exclus.

### **Le coût de la NP**

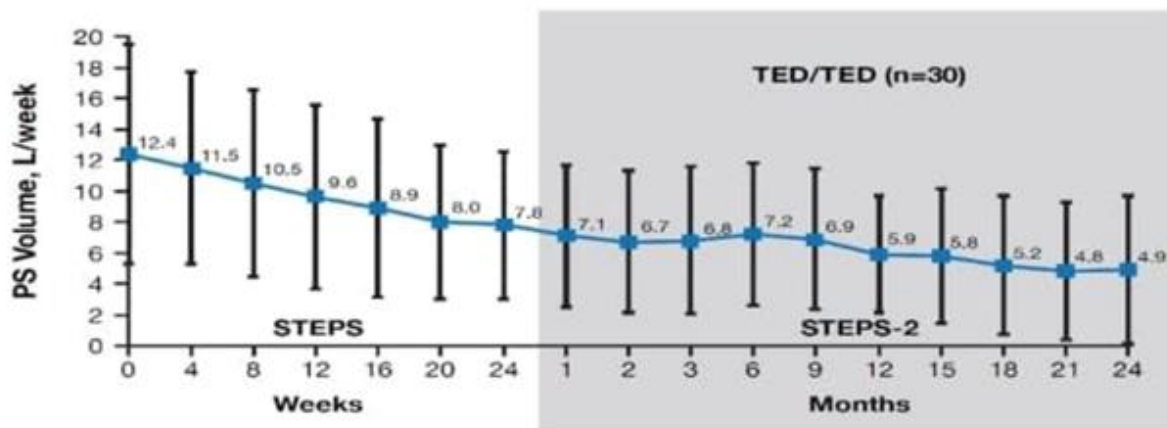
En outre, l'alimentation parentérale représente un certain coût, qui est en France pris en charge par la sécurité sociale. En 1999, une étude américaine évaluait le coût journalier de l'alimentation parentérale à 380 \$ versus une alimentation entérale dont le coût journalier s'élevait à 170 \$ (47), coûts auxquels il faut encore ajouter la journée d'hospitalisation. Une étude niçoise de 2002 (48) a évalué le coût de la nutrition parentérale en hôpital, en prenant en compte 5 postes de dépenses (matières premières et contenants, consommables, amortissement, contrôle et personnel). Le coût journalier variait de 46 à 82 € par patients, sans inclure la journée d'hospitalisation. Une étude allemande de 2008 a chiffré le coût de l'alimentation parentérale entre 442 et 516 € pour dix jours pour un patient "standard" de 70 kg (49).

### *E. GLP-2 : Glucagon-Like Peptide 2*

Le GLP-2 est un entero-peptide impliqué dans l'adaptation morphologique de la muqueuse intestinale et augmente l'absorption chez le sujet SGC (3).

Le GLP-2 sous sa forme recombinante, le Téduglutide pendant 6 à 12 mois a révélé une réduction du volume hebdomadaire du débit de selles de 750 ml/j avec réduction hebdomadaire de NP  $\geq$  20 % dans près d'un cas sur deux à la dose de 0,05 mg/kg/j. Le Téduglutide augmente la citrullinémie et entraîne une adaptation morphologique substantielle des villosités (40). Il est produit par les cellules intestinales (iléon et colon). Sa libération est stimulée par les nutriments endoluminaux. Il existe plus de récepteurs au GLP2 dans le jéjunum et l'iléon proximal (50) (51)

Plusieurs études tant expérimentales que chez l'humain ont démontré l'efficacité du GLP-2 en termes de réduction voire sevrage de la NP (52) (53) (54) (55).



**Fig 18. Impact du GLP-2 sur la nutrition parentérale**

(Source : Jeppesen et al. *Espen* 2014)

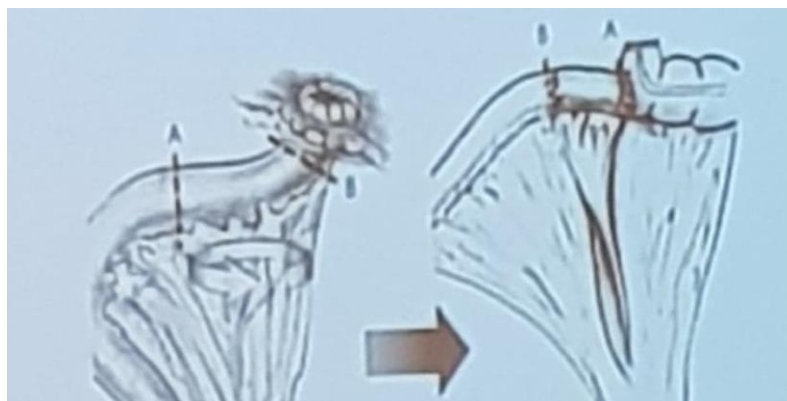
Une étude multicentrique française récente (en cours de publication) sur les effets du Tégultide pendant 6 mois en cas de syndrome de grêle court (SGC) a montré un taux de réponse de 85 %, conduisant dans 25 % des cas au sevrage (55). Chez les SGC de type 1, les réponses sont rapides avec une réduction importante du volume de NP, mais le sevrage complet est plus rare. Les SGC de type 2 répondent plus lentement, mais leur probabilité de sevrage est plus élevée.

### III. Traitement chirurgical du SGC

#### A. L'anse reverse (AR)

L'intervention chirurgicale consiste à retourner chirurgicalement un segment d'anse grêle (10 à 12 cm) avec son méso, et l'anastomoser en anté-péristaltique au circuit grêlique. La stagnation du chyme au niveau de cette anse inversée augmente la période de contact entre la muqueuse et le chyme, et donc l'absorption (56).

Une étude menée par l'équipe de l'hôpital Beaujon sur 38 patients a permis de sevrer 45 % de patients dépendants de la NP (57). Les facteurs pronostics de sevrage étaient un délai réduit entre l'entérectomie large et la réalisation de l'AR, une hospitalisation prolongée en unité de nutrition et une AR supérieure à 10 cm. Notons que l'AR ne peut excéder 12 cm au risque de provoquer une occlusion intestinale.

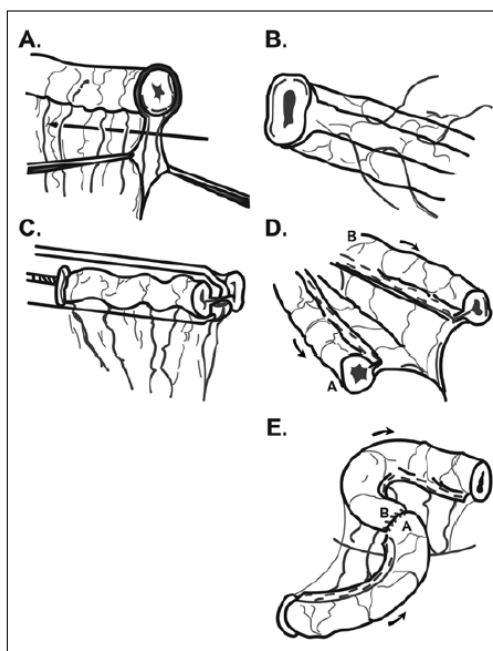


**Fig 19. Anse reverse**  
(A : Amont – B: Aval)

### B. Plastie d'élargissement du grêle

Utilisées surtout pour le grêle court chez l'enfant, les deux principales techniques d'élargissement de la capacité grêle sont la *Longitudinal Intestinal Lengthening and Tailoring* (LILT) et le *Serial Transverse Enteroplasty* (STEP).

La LILT décrite par Bianchi (58) dans les années 1980 consiste à segmenter une anse intestinale dans le sens de la longueur, de manière à la dupliquer en deux segments anastomosés à la suite (Fig 20).

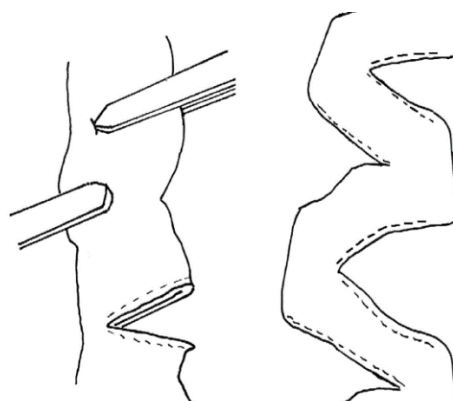


**Fig 20. Technique de LILT**

(A) création d'un espace avasculaire au bord mésentérique ; (B) Vue de l'espace avasculaire ; (C) Section agrafage en deux du segment ; (D) Vue des deux segments post agrafages (E) Anastomose des deux néo segments. *J Pediatr Surg.* 1980;15(2):147.



Le STEP décrite par Kim en 2003 (59), consiste à réaliser des sections partielles en Z le long d'un segment grêle de manière à obtenir au final un allongement de l'intestin grêle et une optimisation de la fonction absorbative de l'intestin (Fig 21).



**Fig 21. STEP procedure (Frongia and all. Journal of Pediatric Surgery 2013)**

Plusieurs études ont rapporté des élargissements de plastie avec les deux techniques qui se valent (60) (61) en termes d'optimisation anatomo-physiologique et de réduction/sevrage de la NP.

### *C. Transplantation intestinale (3)*

Après une morbi-mortalité élevée de la transplantation intestinale (TI), la procédure a connu un véritable essor grâce à l'introduction du tacrolimus dans les années 1990. Elle est réalisée soit de manière isolée (cas de figure le plus fréquent), soit lors d'une transplantation combinée avec le foie, soit lors d'une transplantation multi-viscérale. La survie actuelle est de 50 % à 5 ans.

La NP reste la première option thérapeutique en cas d'insuffisance intestinale chronique.

Les indications de la TI sont (62) :

- L'échec de la NP liée à des complications sévère engageant le pronostic vital (Atteinte hépatique, présence de tumeurs desmoïdes intra abdominales).
- Les complications liées au cathéter central, le grêle ultra-court et les maladies congénitales de l'épithélium intestinal sont des indications relatives.

D'un point de vue technique, la TI consiste à prélever le grêle soit isolé, soit combiné au foie et aux multiviscères. On procède au préalable à une résection de la totalité du grêle du receveur voire du colon si ce dernier s'avère pathologique.

Ensuite, on greffera 1,5m à 2m de grêle du donneur combiné ou pas au foie ou aux autres viscères. La vascularisation du greffon se fait par une anastomose entre l'artère mésentérique supérieure et l'aorte abdominale sous-rénale. Par contre, au niveau veineux, l'anastomose se fera soit au niveau de la veine cave inférieure soit au niveau du système porte receveur sans différences d'efficacité révélées dans la littérature. En fin d'intervention, on confectionnera une iléostomie temporaire permettant de suivre la fonctionnalité et la viabilité du greffon, et au besoin de réaliser des biopsies muqueuses pour objectiver un éventuel rejet. Cette iléostomie sera réalisée entre l'anastomose proximale greffon-receveur au niveau de l'angle de Treitz, et celle entéro-colique ou entéro enterale d'aval.(63)

Le maintien de la valvule iléo-caecale améliorerait le pronostic nutritionnel(64).

Les causes de décès liées à la TI sont le sepsis (50 % des cas), le rejet (9 % des cas), le syndrome lympho-prolifératif (6 %), les lésions de thromboses/ischémie/hémorragie (4 %), les causes cardio-respiratoires (10%) et la défaillance multiviscérale (2 %) (3).

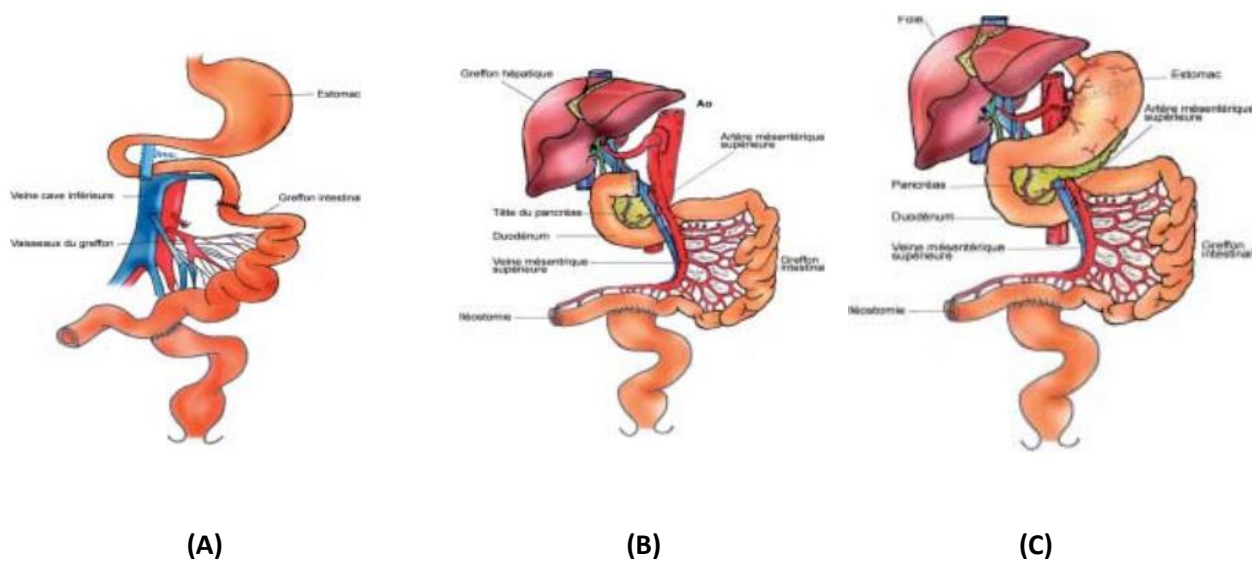


Figure 1 Transplantation intestinale

**FIG 22. Transplantation intestinale (63)**

- (A) Transplantation intestinale isolée
- (B) Transplantation intestin-foie
- (C) Transplantation multi-viscérale

#### *D. En conclusion*

Le SGC reste une entité rare dont le traitement de référence au long terme après une phase de réanimation hydro-électrolytique reste la NP. Le sevrage NP peut être acquis dans les deux ans pour un grêle résiduel  $\geq 100$  cm (type 1) ;  $\geq$  à 60 cm (type 2) et  $\geq$  à 30 cm (type 3).

Les agonistes du GLP-2 se sont avérés efficaces dans la réduction voire le sevrage de la dépendance à la NP.

Des interventions chirurgicales telles que l'AR chez l'adulte ont donné des résultats intéressants en termes de réduction de la dépendance à la NP chez des patients sélectionnés. Le STEP et la TILT sont réservés au grêle court chez l'enfant soit en intention de traiter l'insuffisance intestinale soit en prévision d'une greffe intestinale.

La transplantation intestinale reste l'indication de choix en cas de complication de la NP engageant le pronostic vital.

## **PARTIE 3 : LA REINSTILLATION DIGESTIVE**

### **I. Notion du grêle court d'amont**

Certaines pathologies en chirurgie abdominale (ischémie mésentérique, la maladie de Crohn, occlusions, pathologie tumorale) peuvent conduire à des résections-anastomoses intestinales plus ou moins étendues. Cependant, le contexte local (péritonite, inflammation, ischémie digestive...) et/ou général (dénutrition, hypo protéinémie, traitement immuno-suppresseurs) peuvent contre-indiquer un rétablissement de continuité intestinale (RCI) immédiat. (65) (66) (67).

Ainsi, pour éviter tout risque de lâchage de suture, les segments intestinaux d'amont et d'aval seront temporairement abouchés à la peau en guise de double-entérostomie (DES) dans l'espoir d'un RCI ultérieur.

En fonction du niveau proximal de la stomie d'amont, cet état de fait peut entraîner les conséquences suivantes :

- Un risque de déshydratation, dénutrition et/ou troubles hydro-électrolytiques, surtout en cas de segment jéjunal de moins d'un mètre en amont de la stomie, s'accompagnant d'un grand débit stomial (68).
- Une dépendance à l'alimentation entérale et/ou parentérale (TPN), avec des risques de complications associées (infection ou thrombose du cathéter intra-veineux, perturbation du bilan hépatique...) (69). En outre, la TPN implique une hospitalisation en institution ou à domicile (HAD) au coût non négligeable (49).
- Une atrophie du segment intestinal d'aval avec perte de la flore intestinale (70).
- Une altération de la qualité de vie du patient entraînant une sédentarité et un isolement (71).

Ces situations de DES temporaires se retrouvent aussi en cas d'iléostomie latérale de décharge (ILD) ou de fistules intestinales hautes (FIH) post-opératoires. Dans le premier cas, ces stomies d'amont confectionnées pour protéger une suture d'aval (cancer du bas rectum, sigmoïdite, MICI...) sont censées bénéficier d'un RCI à six semaines. Dans les faits, la moyenne du délai entre l'intervention initiale et le RCI avoisine les 5 mois, sachant que 25 % de ces patients ne seront jamais rétablis (72). De plus, les données de la littérature confirment que 42 % des patients porteurs d'ILD présenteront des épisodes de troubles électrolytiques voire déshydratation pour lesquels 36 % nécessiteront une hospitalisation (73).

Les FIH ne sont pas dépourvues de morbi-mortalité. Ainsi, une mortalité à 30 % pour les FIH à haut débit est décrite versus 6 % pour celles à bas débit (74) (75).

Nous introduisons donc ici la notion du grêle court d’amont (GCA) c’est-à-dire une situation de segment jéjunal proximal de moins de 1 mètre abouché à la peau avec un segment digestif d’aval pour laquelle un rétablissement de continuité rétablirait la physiologie.

En l’absence de possibilité de rétablissement chirurgical, la réinstillation digestive permettrait de pallier les répercussions physiopathologiques qu’engendreraient ces cas de figure.

### A. Quelques définitions

*Enteroclyse* : Instillation digestive à travers la stomie d’aval en cas de double stomie latérale.

*Fistuloclyse* : Instillation digestive à travers l’orifice fistuleux d’aval en cas de fistule entéro cutanée.

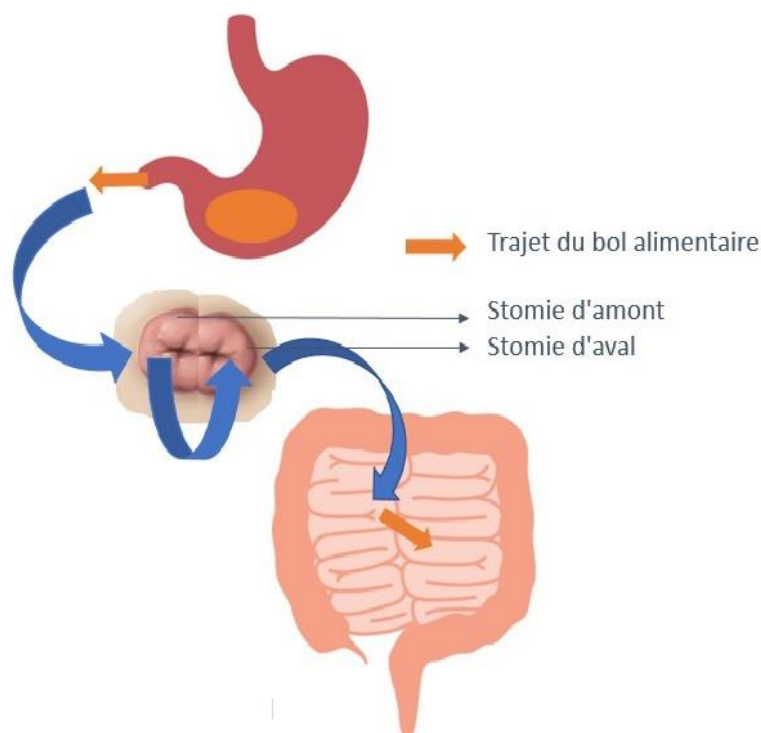
*Réinstillation* : Récupération du chyme d’amont pour le réinstiller en aval.

|                       | <b>DEFINITION</b>   | <b>CONDITIONS ANATOMIQUES</b>   |
|-----------------------|---|---|
| <b>ENTEROCLYSE</b>    | Instillation digestive via stomie d’aval                  | Double iléostomie en canon de fusil ou à distance<br>Iléostomie de protection   |
| <b>FISTULOCLYSE</b>   | Instillation digestive via orifice fistuleux d’aval       | Fistule enterocutanée avec identification des orifices d’amont et d’aval  |
| <b>REINSTILLATION</b> | Récupération du chyme d’amont pour réinstillation en aval | Double iléostomie en canon de fusil ou à distance<br>Iléostomie de protection<br>Fistule enterocutanée avec identification des orifices d’amont et d’aval |

**Fig 22. Terminologie.**

### B. Historique de la réinstillation digestive

Décrite par l'équipe de Lévy dans les années 70 (76), la réinstillation digestive (RD) est définie comme une technique de nutrition permettant de rétablir la continuité fonctionnelle de l'intestin grâce à une circulation extracorporelle du chyme, en récupérant le bol alimentaire d'amont pour l'infuser dans le segment iléal d'aval. Ce procédé permet d'assurer le passage des nutriments dans le sang, de préserver la continuité et la flore intestinale du segment d'aval (Fig 23).



**Fig 23. Principe de la réinstillation digestive.**

En 1983, Levy prouvait même le bénéfice de la RD agissant comme feed-back négatif en réduisant le débit d'amont dans les fistules digestives hautes (77). Sur les 30 patients, les pathologies répertoriées dans cette étude comprenaient 18 cas de fistules grêles, 4 cas de perforation digestive spontanée, 4 cas de maladie de Crohn, 3 cas d'ischémie mésentérique et un cas de Zollinger -Ellison. La RD était réalisée grâce à une pompe (Automate Système, Recherche Medicale, 46, Avenue d'Ivry, F75013, Paris), créant une circulation gastro-intestinale extracorporelle. Les résultats révèlent une réduction du débit stomial d'amont de 30,2 % (17% - 44,9 %).

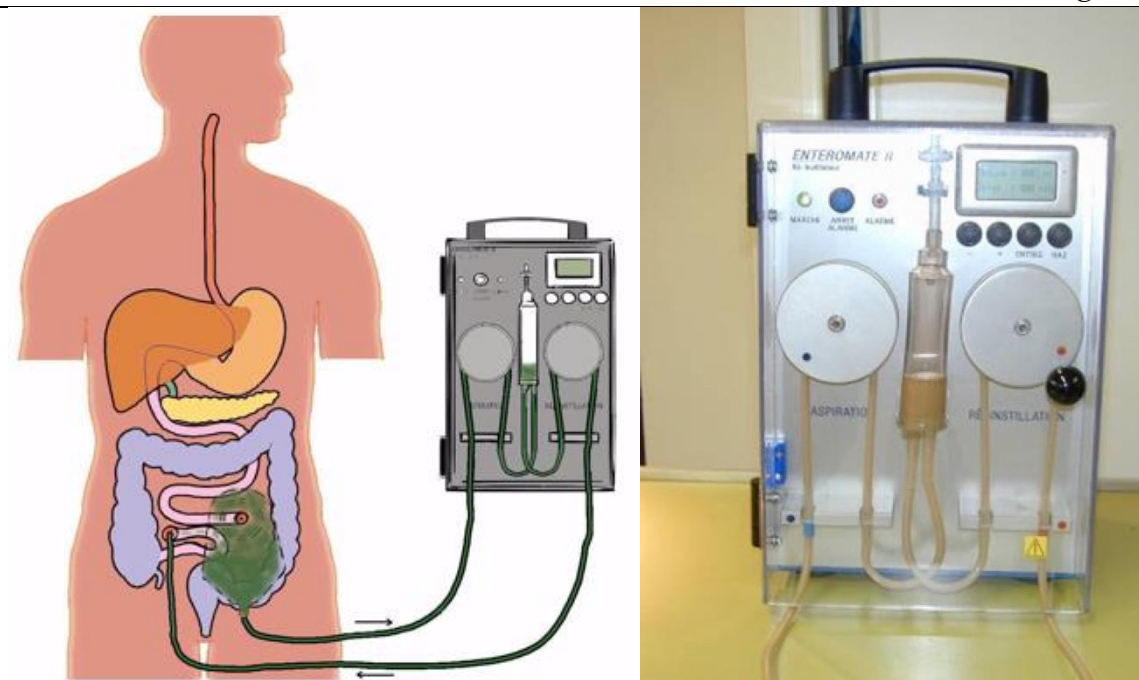
Plusieurs cas de réussite de RD seront publiés dans la littérature en démontrant l'apport nutritif du procédé allant jusqu'à un sevrage partiel ou total de la TPN (78) (79) (80) Il s'agira

majoritairement de case report. La RD se réalisait soit directement soit par une première phase de recueil du chyme avant instillation en aval.

Ainsi en 2002, l'équipe de Roland Parc de l'hôpital Saint Antoine à Paris publiera des résultats intéressants sur un processus de réinstillation en deux temps, consistant à récupérer le chyme alimentaire d'amont pour ensuite le réinstiller en aval, chez des patients ayant développé une péritonite suite à un lâchage secondaire d'une suture grêle. Le chyme était récolté à partir de la stomie d'amont à l'aide d'une aspiration. Une fois collecté, le chyme était réfrigéré à 4°C puis réinjecté dans la stomie d'aval à l'aide d'un tube siliconé. Sur 21 patients, 7 réinstillations n'avaient pu être poursuivies pour cause d'un chyme devenu épais et sec (81).

Avec 212 patients, Picot (82) publie la plus grande série sur la RD, réalisée avec un appareil dédié : l'Enteromate (Fig 24). Cette étude exhaustive portant sur 15 ans d'expérience de ce centre expert rapporte les bienfaits apportés par la RD. Il s'agissait de 183 doubles entérostomies et 29 fistules grêles. La RD a permis de réduire le volume du flux d'amont de 84%, d'augmenter la réabsorption des graisses de 82 %, de normaliser la citrullinémie, et de sevrer la NP dans 91 % des cas. La proportion des patients porteurs d'anomalies hépatiques diminue de 88 à 51 %. De plus, la RD minimiserait le coût de la prise en charge des patients déjà de par le sevrage de la NP. Dans la série, 80 patients purent bénéficier d'une RD au domicile. En résumé, la RD permettait un avantage nutritionnel, un sevrage de la NP dans la majorité et une normalisation des perturbations hépatiques dans une proportion non négligeable.

Enfin, une revue récente exhaustive de la littérature (83) a répertorié les 24 publications les plus pertinentes sur le sujet pour retrouver les mêmes bénéfices.



**Fig 24. Enteromate.**  
(Source : Picot et al. Clin.Nut 2016)

### C. Mode de réalisation et critères d'éligibilité à la RD

La RD peut s'indiquer pour toute situation de GCA produisant au moins 1200 mL/24h, avec une accessibilité aux deux orifices (amont/aval) visibles et capables d'être intubés, un segment grêle distal suffisant, l'absence de fistule ou de sténose au niveau du tube digestif d'aval. L'intubation du segment d'aval doit se faire sur un minimum de 15 cm (84).

Une étape préalable consistera à réaliser une entéroclyse avec 1 litre de réhydratation orale avec des laxatifs en cas de fécalomes ou résidus stercoraux. Des antispasmodiques peuvent s'avérer utiles en cas de douleurs abdominales occasionnées lors de la procédure. Des épisodes de diarrhées post initiation ont aussi été décrits. Une RD trop rapide peut justement engendrer des reflux, des douleurs et un inconfort abdominal (83).

Dans la littérature, on retrouve les indications suivantes : haut débit d'amont, perte de poids (85), insuffisance intestinale et GCA (83, 84) ; DES proximale (81) (86) ; troubles électrolytiques, hépatiques et problème de voie veineuse centrale (82) (87) (88) ; de la RD, préparation au rétablissement de continuité (89) ; fistules multiples (90) et problème financier(91).

Une étude récente chinoise (92) révèle les bienfaits d'une RD préalable à un rétablissement de continuité dans les iléostomies latérales chez les patients atteints de la maladie de Crohn. La RD permettrait de diminuer le taux d'iléus post opératoire et raccourcirait le temps d'hospitalisation.



Ces résultats concordent avec ceux d'Abrisqueta et al. (93), relatant les mêmes résultats lors d'entéroclyses préalables au rétablissement de continuité.

Les auteurs préconisent une alimentation semi-mixée afin de limiter les risques d'obstruction des tubulures. Parmi les causes d'échecs de la RD, on note une longueur insuffisante du segment grêle d'aval, une sténose ou obstruction d'aval, une cathétérisation difficile du segment d'aval, intolérance à la RD (82) (84), (85).

#### *D. Effets secondaires de la RD*

Certains auteurs ont décrit des cas d'apparition de fistule ou de distension colique sur sténose d'aval (78). Dans ces cas de figure, la RD se révèle plutôt être un révélateur qu'une cause d'où la nécessité d'une évaluation la plus correcte de l'aval – tant que faire se peut – avant l'initiation de la RD. En général, la RD est corrélée à aucune mortalité et très peu de morbidité. Des désagréments gastro-intestinaux tels que la lourdeur abdominale, les nausées, les vomissements, ou les diarrhées ont été décrits par certains auteurs (81),(94) (82) (85) (95) (89).

#### *E. Causes de réticences à la RD*

Malgré les résultats probants et unanimes sur la RD, la technique rencontre encore peu d'engouement. Les raisons sont diverses :

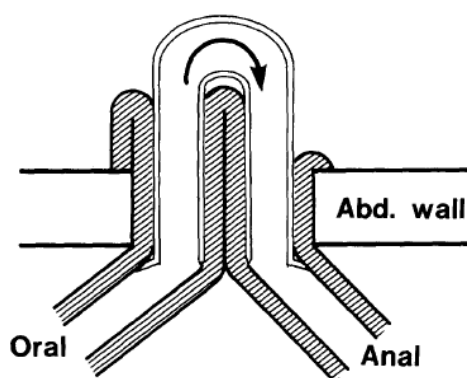
- Rareté des patients candidats : pas de protocole, de personnel expérimenté, de prescripteur aguerri et impliqué.
- Répugnance : le chyme est assimilé à des déchets, du vomi, des selles.
- Techniques inadaptées : recueil à l'air libre, transvasements, réfrigération, tamisage au chinois, pompes détournées de leur usage, fragiles, bourrées d'alarmes, tubulures trop fines.
- NP « facile » : prescription automatisable, protocoles connus pour d'autres indications, efficacité indéniable, sécurité (si centre expert).
- Absence de matériel spécifique en circuit court, fermé, automatique.
- Rareté des publications, absence d'études comparatives.
- Pas de prise en charge financière par l'assurance maladie

### F. Techniques de RD

Il existe peu de dispositifs proprement dédiés à la RD. On peut identifier deux manières de procéder à de la RD. La première passera par une étape de recueil manuel puis réinstillation manuelle ou via une pompe. La seconde implique un système fermé automatique où le chyme issu de l'amont est directement vers le segment d'aval.

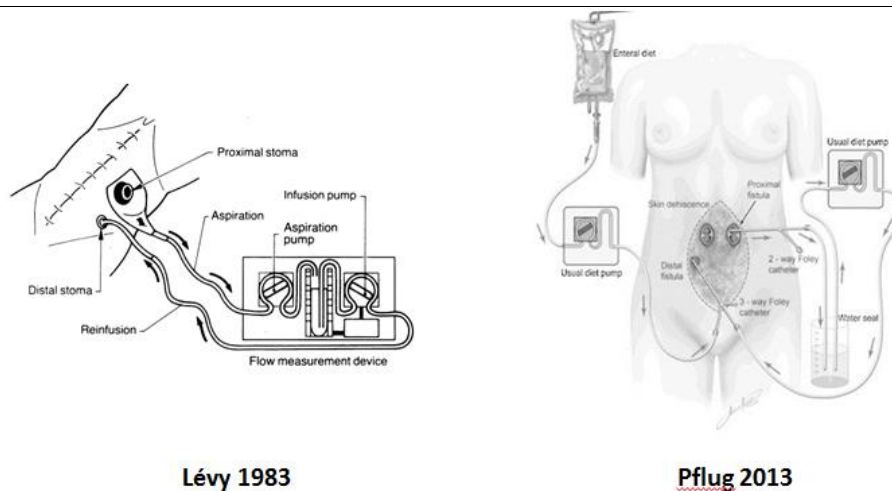
Ainsi, Levy, pionnier de la technique, effectuait la RD à l'aide d'une pompe i. (Automate Système) (77). Plus tard, Picot se servira de ces travaux pour mettre au point l'Entéromate (82) et réalisera la plus grande série publiée sur la RD.

Quelques cas isolés rapportés dans la littérature font état d'utilisation de raccord direct non motorisé pour des entérostomies rapprochées en canon de fusil (89) (91). (Fig 25).



**Fig 25. Connecteur pour réinstillation entre deux stomies.**  
(D'après Maeda et al. 1995).

En outre, on observe très peu de progrès dans les appareillages destinés à la technique comme le montre la figure ci-dessous (Fig 26) révélant deux manières de pratiquer la RD à 30 ans d'intervalle.



**Fig 26. Technique de RD selon Lévy (1983) et selon Pflug (2013).**

Une étude chinoise récente reprenant une trentaine de cas de RD relate un recueil de chyme manuel suivi d'un filtrage à la gaze avant une réinstillation à la pompe péristaltique (93). De plus, certains patients ont poursuivi la procédure au domicile.

Beaucoup d'autres études détournent des sondes, aspirations, drains ou pompes diverses de leur fonction d'origine afin de procéder à la RD.

En définitive, hormis l'Enteromate de Picot, la rareté des dispositifs spécifiquement dédiés à la procédure engendre un frein non négligeable à sa réalisation usuelle par les équipes soignant

## **PARTIE 4 : L'ExCEP (Extra Corporeal Enteral Prosthesis)**

### **I. Conception de l'ExCEP.**

#### *A. Besoins*

Notre réflexion, initiée en 2007, visant à l'élaboration d'un matériel de réinstillation digestive est partie d'un cas clinique de fistule anastomotique avec péritonite grave chez une patiente de 55 ans en post-opératoire d'une chirurgie bariatrique. La situation avait évolué vers une laparostomie avec identification des segments d'amont et d'aval mettant la patiente en GCA. Après échec des multiples tentatives d'anastomose, la mise en place d'une tubulure annelée utilisée pour les respirateurs pédiatriques a permis de faire communiquer les deux segments intestinaux. Cette procédure artisanale non étanche favorisa néanmoins une cicatrisation périphérique lente et progressive jusqu'à parvenir à un rétablissement de continuité.

Ce cas clinique occasionna un questionnement sur les moyens utilisables pour la RD. Une revue de la littérature nous a révélé la pauvreté relative de matériel dédié à la procédure et la contrainte engendrée pour les patients et le personnel soignant (85) (96). Fort des bienfaits connus de la RD, nous avons réfléchi à la création d'un dispositif extracorporel permettant de faciliter la procédure. Nous avons voulu cet appareillage ergonomique et ambulatoire dans le but de faciliter son utilisation tant par le patient que par le personnel soignant.

Ainsi naquit l'idée de concevoir l'ExCEP (*Extra Corporeal Enteral Prosthesis*) dont le développement est l'objet principal de ce travail de thèse. Trois grandes étapes expérimentales ont jalonné la maturation de l'ExCEP :

- Une phase de conception proprement dite avec le choix de biomatériaux et la preuve de concept *in vitro* et *in vivo*.
- Une phase d'optimisation permettant de pallier les insuffisances relevées lors de la phase précédente.
- Une phase de finalisation afin d'obtenir un dispositif utilisable chez l'Homme.

## *B. Conception*

### *1. Contexte*

Le but de cette première étape était de confectionner un dispositif extracorporel ambulatoire susceptible de récupérer le bol alimentaire d'amont et de le réinstiller en aval chez le patient stomisé en situation de GCA, de manière à créer une communication digestive entre les deux abouchements cutanés et d'assurer ainsi une continuité digestive quasi immédiate.

Dans un premier temps, nous avons ciblé les cas de figure d'entérostomies rapprochées (stomies en canon de fusil, stomies latérales de décharge, fistules hautes); cas de figure les plus fréquents en pratique clinique.

Cette étape devait permettre de concrétiser le dispositif et d'en faire ainsi la preuve de concept. L'étanchéité du système, sa perméabilité et son ergonomie sont les caractéristiques principales que nous avons évaluées.

Nous nous sommes rapprochés du bio-incubateur Eurasanté de Lille ainsi que de la structure de valorisation du CHRU de Lille et de l'Université de Lille 2 afin de procéder à une étude d'impact économique du projet, en ciblant les indications thérapeutiques. Par ailleurs, nous avons sollicité et obtenu d'Oséo-Anvar de Lille une enveloppe budgétaire de 50 K€ afin de développer une première maquette de la technologie ainsi qu'une étude expérimentale préliminaire sur gros animal. Ces travaux ont permis l'élaboration d'un prototype fonctionnel et ont débouché sur une demande de dépôt de brevet pour la protection intellectuelle et scientifique du dispositif.

Outre sa fonction première de réinstillation, ce dispositif devait respecter les muqueuses intestinales tout en assurant une étanchéité, une propulsion du liquide intestinal et une perméabilité correcte.

### *2. Prototypage*

#### **a. Impression du collecteur**

Réalisé à l'aide d'une imprimante *3D Touch* (Marque BFB), le modèle conçu sur logiciel *SolidWorks®* est transféré à l'imprimante. Les bobines de polymères sont placées dans les réservoirs correspondant aux deux extrudeurs. Le PLA (*Polylactic acid* qui servira de moule) sera chauffé à 220 °C et l'ABS (*Acrylonitrile Butadiène Styrène*) sera chauffé à 260°C.

Au bout de dix heures, la pièce globale est récupérée puis plongée dans un bac à ultra-sons contenant de la soude. La soude dissout le support (PLA) pour ne laisser que la pièce principale (le réservoir) en ABS. (Fig 27).

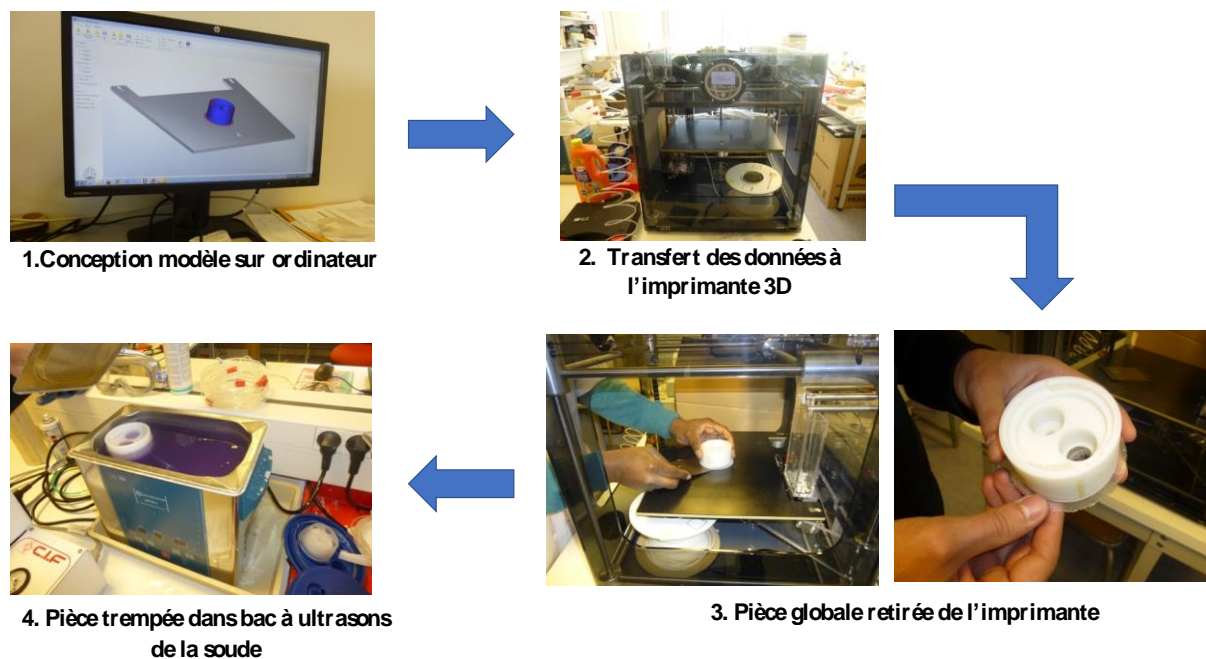


Fig 27. Étapes de fabrication du collecteur.

La base du réservoir est conçue pour s'emboîter à un socle stomial classique type Coloplast® de manière à assurer l'étanchéité. Une sonde siliconée type Pezzer® est raccordée à l'embout d'aval de manière à conduire le bol alimentaire réinstillé dans la lumière du segment d'aval.

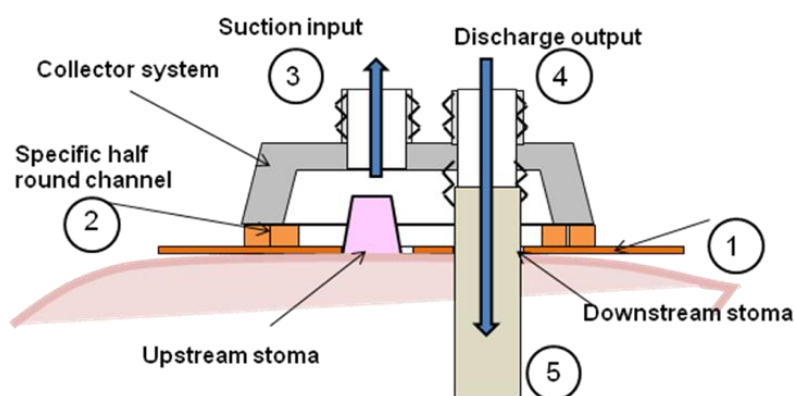


Fig 28. Réservoir amarré au socle stomial collé à la peau.

Socle stomial laissant passer les deux orifices stomiaux (1), Amarrage spécifique assurant l'étanchéité (2), Aspiration du bol alimentaire d'amont (3), Réinstillation en aval (4), Sonde de jéjunostomie amarrée au bouton d'aval (5).

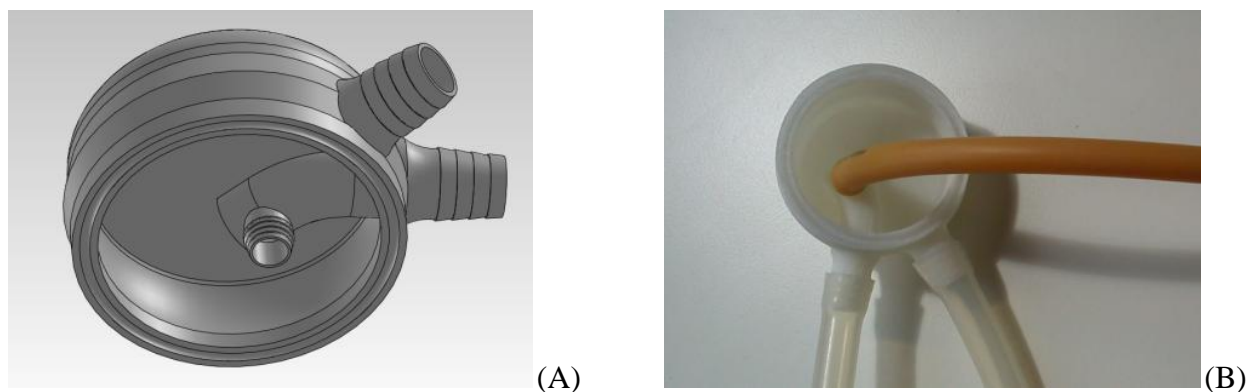


Fig 29. Collecteur seul (A) et avec Sonde de Pezzer amarrée (B).

**b. Descriptif et fonctionnement de la pompe**

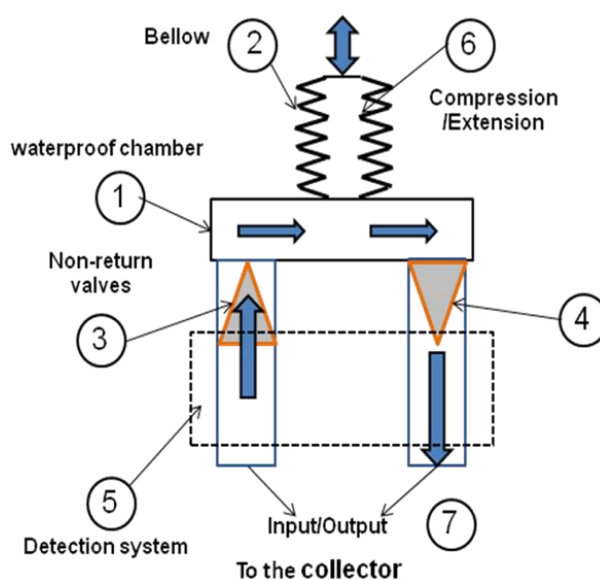
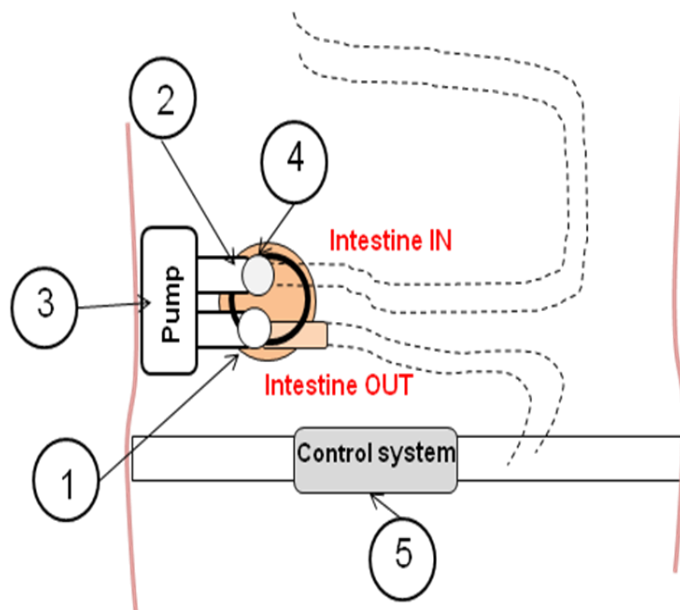


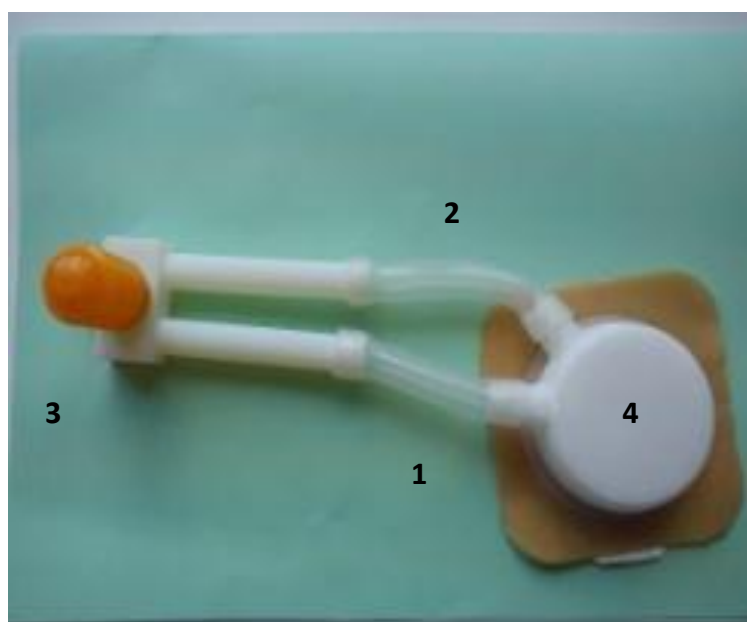
Fig 30. Schéma de la Pompe raccordée au collecteur.

Le collecteur est raccordé par deux tubulures d'1 cm de diamètre et de 5 cm de longueur, à un moteur de 3 kg. Ce moteur aspire le chyme contenu dans le collecteur vers le moteur via la tubulure IN puis le propulse via la tubulure OUT raccordée à une Pezzer tutérisant la stomie d'aval. Des valves en bec de canard assurent le flux unidirectionnel (Fig 30).

Des capteurs optiques (CO) et d'impédance (CI) (Fig 31) sont placés de part et d'autre de la tubulure d'amont afin de ne déclencher un cycle de pompage qu'en cas de présence de liquide. Le CO se base sur la variation de couleur de la tubulure transparente comme signal d'arrivée du chyme tandis que le CI utilise la différence de résistance comme moyen de détection. L'absence de chyme augmente la résistance tandis que sa présence la diminue ce qui entraîne le déclenchement de la pompe.



**Fig 31. Schéma du dispositif ExCEP I sur une double stomie en canon de fusil.**  
*Raccord stomie amont (1), Raccord stomie aval (2), Pompe aspiration/propulsion (3), Collecteur recouvrant les deux stomies en canon de fusil (4), Console de contrôle (5).*



**Fig 32. Mécanisme de l'ExCEP.**  
*Arrivée du bol alimentaire de la stomie d'amont (1) au niveau du collecteur (4). Aspiration du contenu du réservoir par la pompe (3). Réinstillation via un tube siliconé vers la stomie d'aval (2). Moteur de contrôle (5) de la pompe, installé dans une ceinture.*



### *C. Expérimentation*

Le but de cette manipulation était essentiellement d'évaluer la fonctionnalité du dispositif au sein des viscères et d'en notifier l'impact sur les muqueuses.

#### *1. Protocole expérimental*

Après validation par le comité d'éthique l'expérimentation a été réalisée au laboratoire d'expérimentation animale (DHURE), responsable Professeur Thomas Hubert, afin d'en faire la preuve du concept.

**Animal utilisé :** Cochon (Mini-pig)

**Objectif :** Évaluation de la capacité de réinstillation du dispositif et de son impact macroscopique sur les muqueuses digestives.

#### *2. Intervention chirurgicale*

**Réalisation de trois doubles entérostomies - Confection d'une jéjunostomie d'alimentation en amont (Fig 33).**

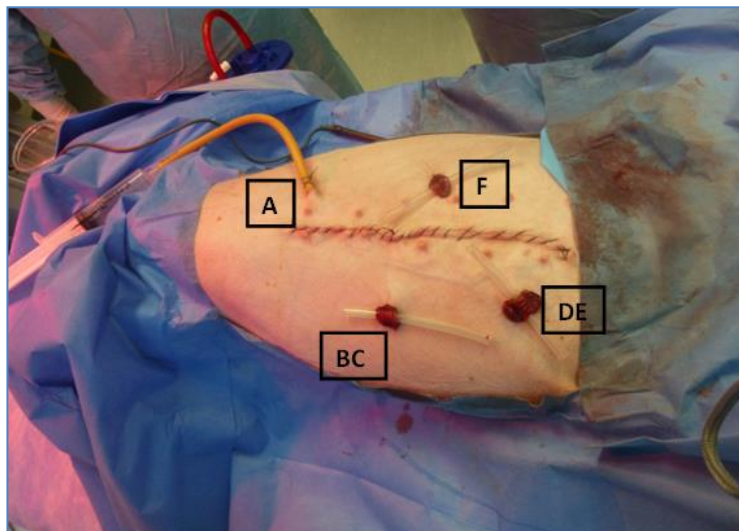
- Sous anesthésie générale.
- Laparotomie.
- Mise en place d'une sonde de jéjunostomie proximale.
- Première double stomie iléale à 50 cm de la jéjunostomie.
- Deuxième stomie à 1 mètre de la jéjunostomie.
- Troisième double stomie à 2 mètres de la jéjunostomie.

#### *3. Manipulation*

1. Injection par la jéjunostomie (A) d'un litre d'eau colorée à l'éosine (pour plus de visibilité). Mise en place du dispositif ExCEP sur la double stomie (B et C). Réinstillation de la stomie B d'amont vers la stomie C d'aval. Recueil au niveau de la stomie D du liquide coloré.

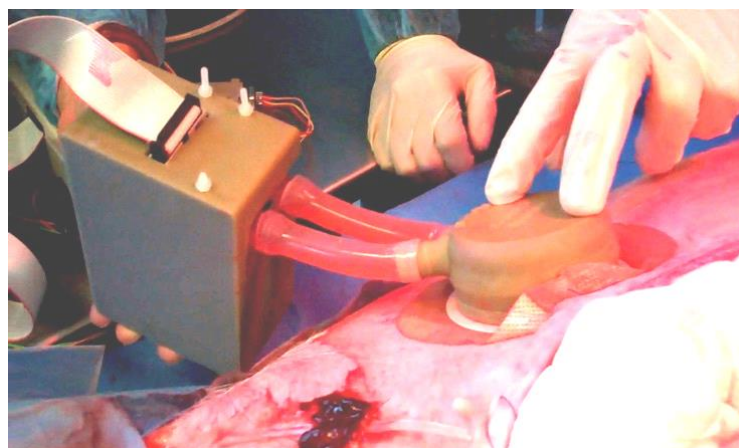
2. Instillation de produit de contraste (Gastrograffine® dilué à 50 %) par la jéjunostomie - Suivi dynamique de la réinstillation physiologique par contrôle scopique.

3. Évaluation des capteurs optiques et d'impédance.



**Fig 33. Intervention chirurgicale sur le cochon.**

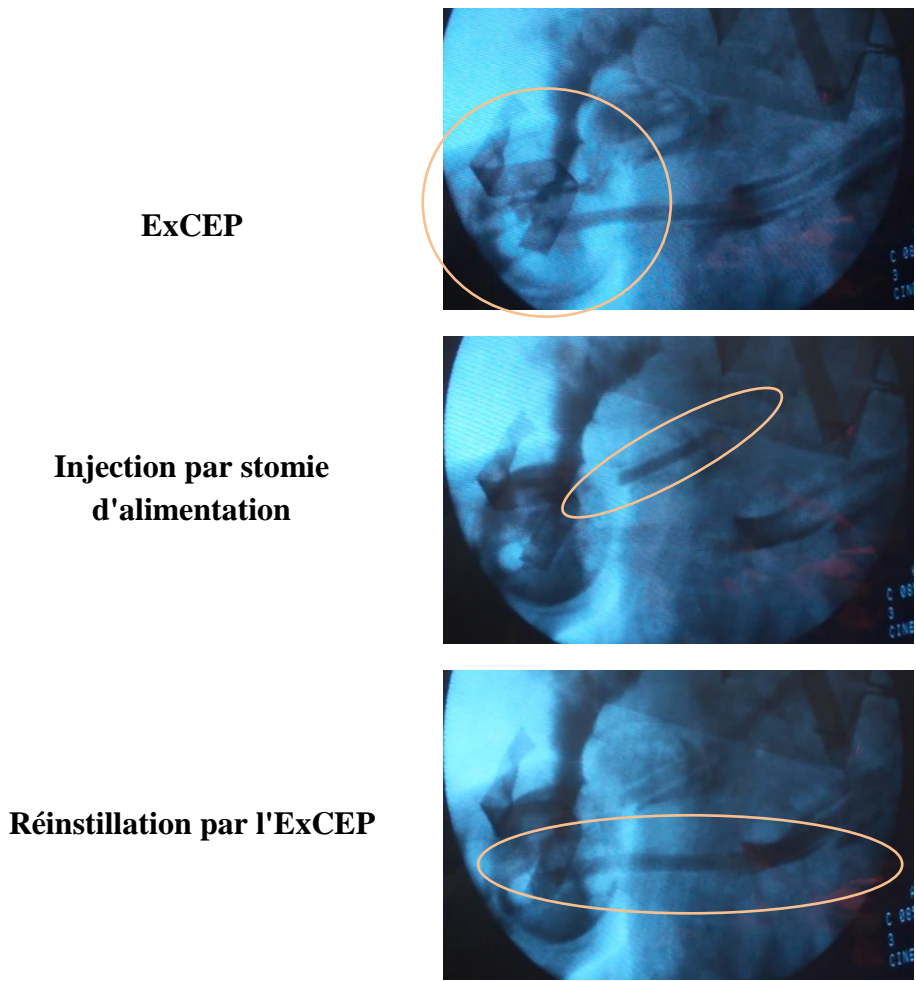
*Jéjunostomie (A), Première double stomie proximale (B/C), Deuxième double stomie (D/E), Troisième double stomie (F)*



**Fig 34. Dispositif ExCEP installé.**

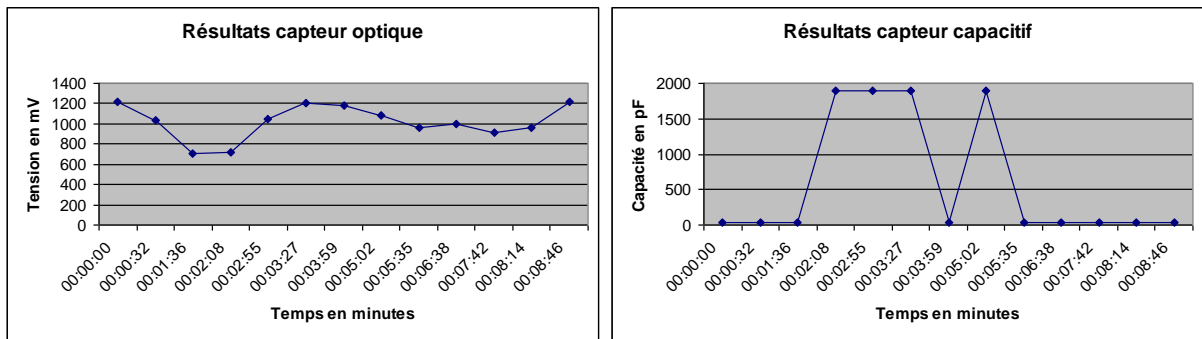
#### *D. Discussion*

**D'un point de vue fonctionnalité**, on récupère 800 mL au niveau de l'orifice stomial D sur les 1000 mL instillés par la jéjunostomie à la seringue vers les stomies B-C, au bout de deux heures. Le suivi en temps réel de la procédure par opacification digestive au produit de contraste et suivi scopique nous a permis de visualiser la RD en temps réel vers le segment d'aval (Fig 35).



**Fig 35. Évolution du produit de contraste lors de la réinstillation.**

Les capteurs optiques et d'impédance ont tous deux permis des déclenchements de la pompe. Cependant, on note une fiabilité plus importante pour les CI. En effet, on observe des stimulations excessives liées aux CO (sans forcément présence de chyme à réinstiller) par rapport au CI plus en phase avec l'arrivée effective de chyme.



**Fig 36. Stimulation des différents capteurs en vue de déclenchement de cycle de pompage.**

L'étanchéité entre le collecteur et le support stomial était parfaitement assurée. Les valves en bec de canard favorisaient le passage unidirectionnel. Cependant, on notait une réduction du diamètre des tubulures au niveau des valves, ralentissant ainsi le passage du chyme. Ainsi, les fluides plus épais ont obstrué la lumière, nécessitant une purge à l'eau. L'examen macroscopique des muqueuses a, quant à lui, révélé des lésions macroscopiques de succion et de prolapsus au niveau des stomies soumises à l'ExCEP.

Cette première expérience nous a permis de procéder à une première évaluation du dispositif et d'en identifier les limites.

La preuve de concept de RD entre entérostomies adossées (amont/aval) par une pompe portative spécifiquement dédiée, a été faite pour les liquides. L'introduction de fluide plus épais s'est révélée délétère pour le fonctionnement de l'ExCEP, entraînant une obstruction de l'appareillage. Ainsi, 20 % du volume instillé n'a pu être récupéré en sortie. Nous attribuons ce fait d'une part à l'atonie du segment intestinal d'aval chez un animal sous anesthésie générale favorisant la stase d'amont. En outre, les valves en bec de canard réduisaient le calibre des tubulures (effet « entonnoir ») et donc la perméabilité en cas de contenu plus épais. Le dispositif tel que conçu à ce stade s'adresserait aux patients présentant un vrai grêle court et présentant un bol alimentaire strictement liquide. Ce qui correspond exactement au type de patients ciblés par l'ExCEP. La contrainte serait le régime strict afin d'éviter des résidus susceptibles d'obstruer le dispositif.

Le dispositif et ses différents raccords se sont révélés étanches. Cette herméticité stricte est probablement responsable des lésions de succion et de prolapsus à minima, observés macroscopiquement au niveau des muqueuses stomiales sous le collecteur (effet ventouse).

Les capteurs CO et CI dont l'objectif était principalement d'éviter des pompages intempestifs se sont révélés modérément performants. Les CI semblaient mieux correspondre à la réalité avec un déclenchement au plus près de l'arrivée du chyme. Une des hypothèses quant aux déclenchements par excès des CO proviendrait de l'imprégnation des parois de la tubulure par les traces de chyme, rendant la détection inefficace.

En conclusion, malgré une preuve de concept établie et une étanchéité acquise, ce premier prototype ExCEP demeurait perfectible tant au niveau de sa fonctionnalité (perméabilité) que de son innocuité (lésions muqueuses macroscopiques). L'ergonomie du dispositif pouvait bénéficier d'une incrémentation : bien que moins volumineux que les dispositifs existants dans la littérature, ce premier prototype ExCEP restait relativement encombrant pour le patient.

## II. Optimisation de l'ExCEP.

### A. Besoins

L'objectif de cette deuxième phase de développement était d'optimiser le prototype ExCEP en palliant les faiblesses de la première version : les lésions muqueuses macroscopiques dues aux phénomènes aspiratifs, la perméabilité sous optimale des valves en bec de canard et l'ergonomie encore améliorabile. Le dispositif reste conçu pour des entérostomies rapprochées et pour des FIH appareillables.

Sachant que certains auteurs (89) (91) ont décrit des cas isolés de réussite de RD en utilisant de simples raccords non motorisés pour des stomies rapprochées, cette piste méritait d'être explorée. En effet, la pression intestinale d'amont pouvant atteindre à elle-seule 30 mm Hg (96), la piste du by-pass simple non motorisé méritait d'être explorée. En cas de succès, un connecteur non motorisé s'avérerait plus simple et moins morbide pour le patient.

Le but de cette seconde étape est d'évaluer la fonctionnalité de la version améliorée du dispositif (ExCEP II) et de comparer ses performances face à un système de raccord simple.

Une première étape permettra d'optimiser l'ExCEP en corrigeant les différentes faiblesses précédemment relevées. En parallèle, sera conçu un dispositif de connecteur étanche.

Dans un deuxième temps, l'ExCEP II sera évalué au niveau de sa capacité de réinstillation (sur banc puis chez le gros animal) en comparaison à un système non motorisé, de son efficacité dans le déclenchement des cycles en fonction des capteurs d'arrivée du chyme et de son impact sur la muqueuse du gros animal.

### B. La pompe à membrane : une prothèse biomimétique

L'objectif était d'améliorer la perméabilité du système, le gain en ergonomie et d'intégrer un réglage conditionnant le pompage à la présence de chyme.

Le dispositif ExCEP II est constitué de deux parties :

- La pompe à membrane
- Un dispositif de contrôle

Le prototype se compose d'un assemblage collecteur-pompe qui constitue la partie fonctionnelle et de biocapteurs détectant la présence de chyme pour déclencher la réinstillation. Un boîtier de commande actionne et contrôle des éléments gonflables en vue de recréer l'onde péristaltique naturelle du système digestif par biomimétisme.

### C. Prototypage

#### 1. Prototypage de l'ExCEP

La pompe à membrane se positionne au-dessus de la stomie par l'intermédiaire d'un socle adhésif de type "Sensura Click Support", de la firme Coloplast®, de 60 mm de diamètre, et est collé sur la peau.

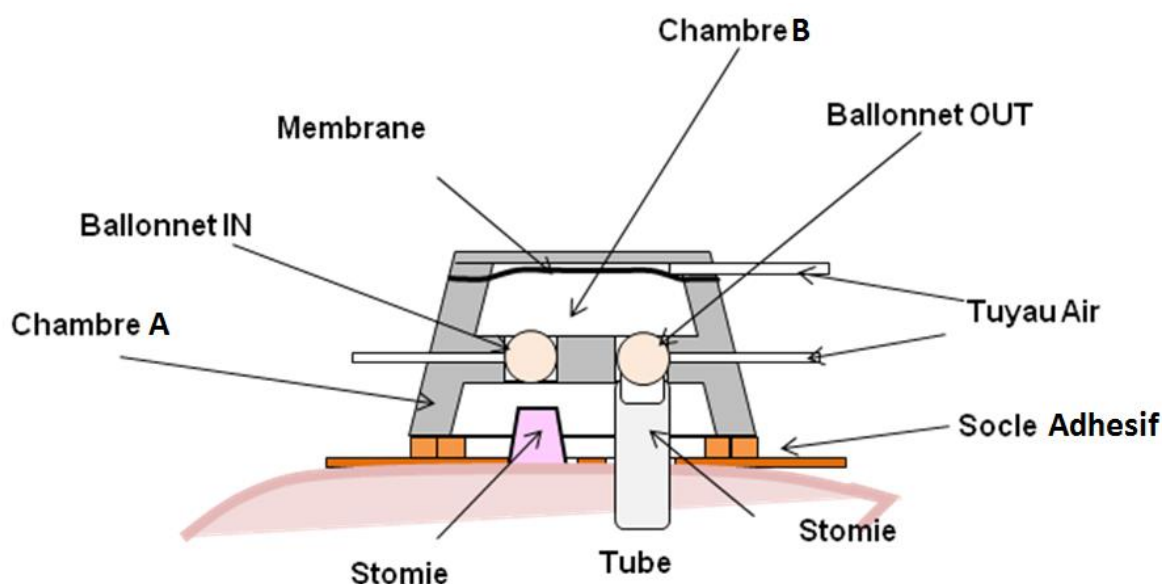


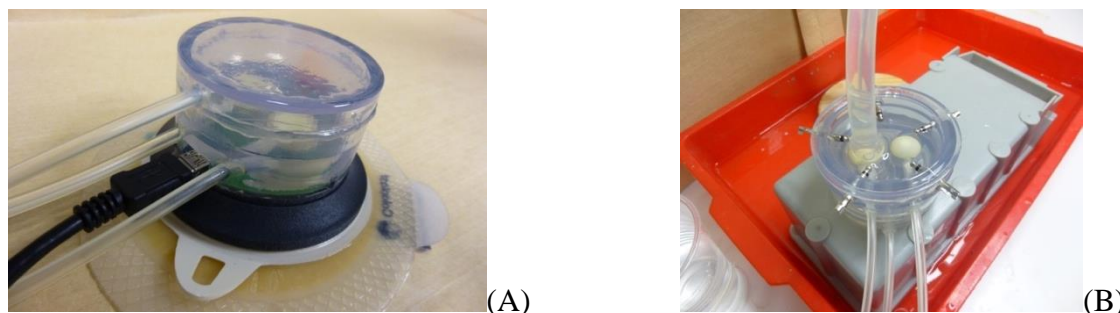
Fig 37. Schéma descriptif du dispositif ExCEP II.

Le chyme émanant de la stomie d'amont s'accumule dans la chambre (A) où son arrivée est détectée par le dispositif, qui ouvre de ce fait le ballonnet IN et aspire le contenu vers la chambre (haute). Une fois la chambre (B) remplie, le ballonnet IN est refermé, le ballonnet OUT est ouvert, et la membrane est mise sous pression de façon à propulser le contenu de la chambre (B) dans le segment d'aval qui est canulée sur quelques dizaines de centimètres par un tube en silicone souple (Fig 37).

Le contenu digestif n'est pas totalement liquide mais présente une certaine viscosité, une granularité modérée ainsi qu'un contenu en fibres non négligeable. Les valves à ballonnet

présentent l'avantage d'un plus grand diamètre d'ouverture que le système utilisé pour la première version (valves en becs de canard).

Ainsi, ces ouvertures à ballonnet d'un diamètre de l'ordre de 15 mm, permettraient de propulser un contenu digestif légèrement granuleux (taille max. de la granularité : environ 7 mm) et de limiter le risque d'une obstruction rapide (contenu digestif visqueux et fibreux).

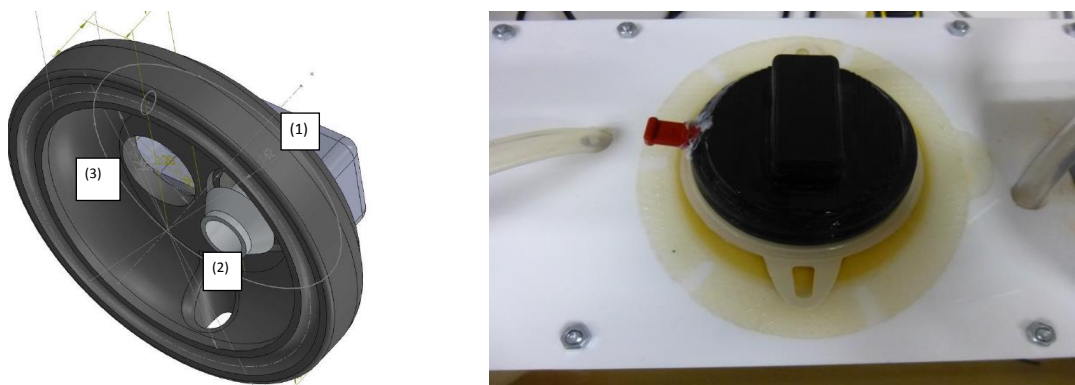


**Fig 38. Vue du dispositif ExCEP II sur socle (A) et vue du dessous avec tubulure amarrée à l'orifice de sortie (B).**

Cette pompe présente une base cylindrique de 66 mm de diamètre et une hauteur de 45 mm (Fig 38). Le volume de la pompe sous la membrane est de l'ordre de 4 cm<sup>3</sup>. Le débit est de l'ordre de 2 à 3 mL par pompage. Le temps d'un cycle de pompage (fermeture du ballonnet d'entrée, ouverture du ballonnet de sortie et une pression sur la membrane pour évacuer le contenu) est de 5 secondes. Les pressions d'aspiration sont inférieures à 10 mbar et la pression maximale pour réinstillation est de l'ordre de 15 mbar. Ces pressions sont tout à fait compatibles avec les pressions mesurées dans l'intestin selon les données de la littérature (97) (98).

## 2. Description du dispositif sans pompe (contrôle)

Le dispositif « contrôle » présente les mêmes caractéristiques que l'ExCEP II. A savoir une chambre réceptrice dont le volume équivaut aux deux chambres du dispositif avec pompe, fixée de façon étanche sur le socle Coloplast®, et munie d'un conduit menant à une sortie appareillée par une sonde siliconée (Fig 39).

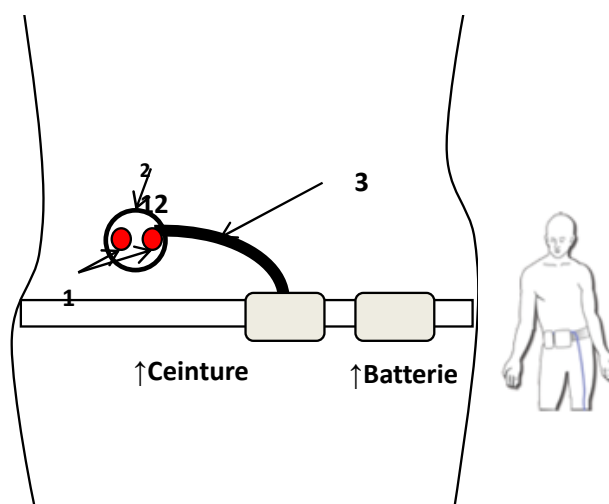


**Fig 39. Dispositif de réinjection sans pompe.**

(1) *Chambre de réception du liquide digestif, (2) Conduit d'arrivée, (3) Orifice de sortie appareillé par sonde en silicone*

#### *D. Commande*

Le système de contrôle et de pilotage, basé sur un microcontrôleur, gère les mouvements (gonflage, dégonflage) de la membrane et des deux ballonnets ainsi que toutes les sécurités de fonctionnement en particulier les pressions de ces éléments. La pompe à membrane est un élément qui ne nécessite aucune source d'énergie. De plus, de par sa conception, cet élément est jetable et ne nécessite donc pas d'être nettoyé. Le boîtier sera positionné autour de la taille du patient (Fig 40).



**Fig 40. Représentation schématique du dispositif sur l'Homme.**

*Stomie (1), Dispositif ExCEP II (2), Tuyaux air + câbles vers capteurs (3)*

Afin de minimiser les lésions muqueuses, deux systèmes de capteurs de détection de fluide ont été couplés aux cycles de pompage : des capteurs de pression et d'impédance.



**Principe de détection de la pression**

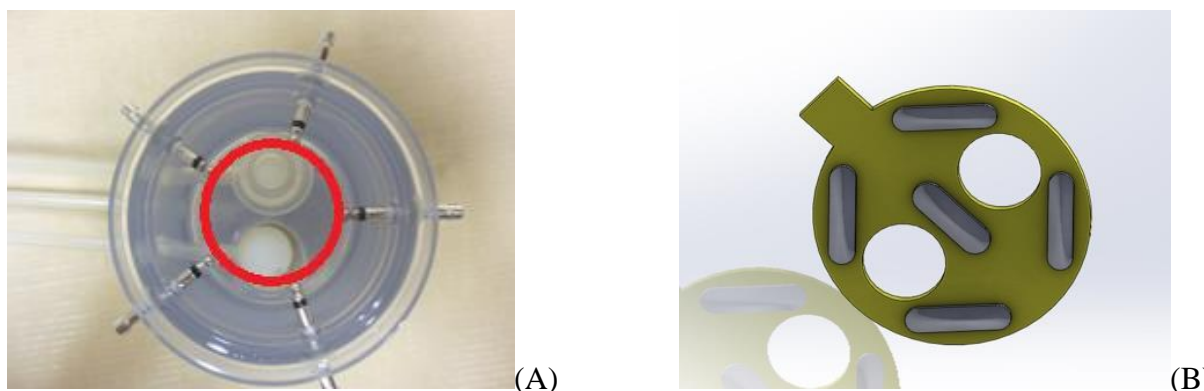
Ce système de détection est basé sur un capteur de pression situé sur le ballonnet IN permettant de détecter une surpression et de s'ouvrir en déclenchant un cycle de pompage à ce moment. Ainsi une surpression sur le ballonnet IN de 1 mbar permet de détecter le remplissage de la chambre (Fig 41).



**Fig 41. Capteur de pression au niveau du ballonnet.**

**Principe de variation des résistances**

Nous avons gardé le principe du détecteur d'impédance tel qu'implémenté dans la version 1. Des électrodes situées de part et d'autre du compartiment mesureront les variations de résistance liées à la présence d'un liquide. Cette résistance devrait diminuer avec le remplissage de la chambre (Fig 42).



**Fig 42. Dispositif multi-électrodes mesurant la résistance.**

(1) *Modèle autour de la cavité.* ; (2) *Modèle en circuit imprimé (retenu pour le prototype définitif).*

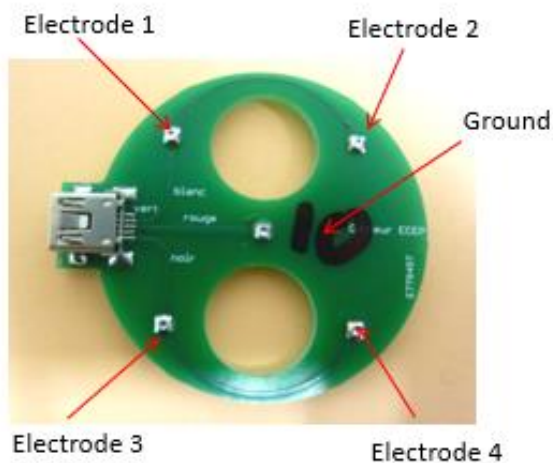


Fig 43. Plateau des électrodes avec mesure de la variation de résistance mesurée entre elles.

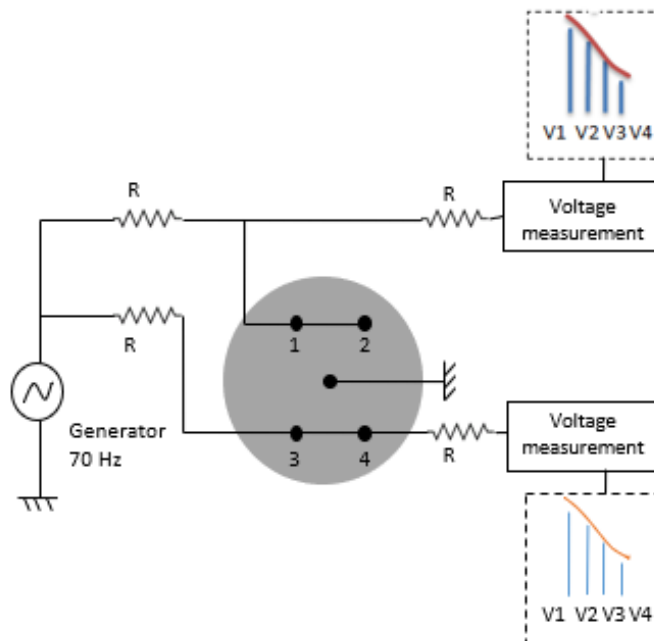
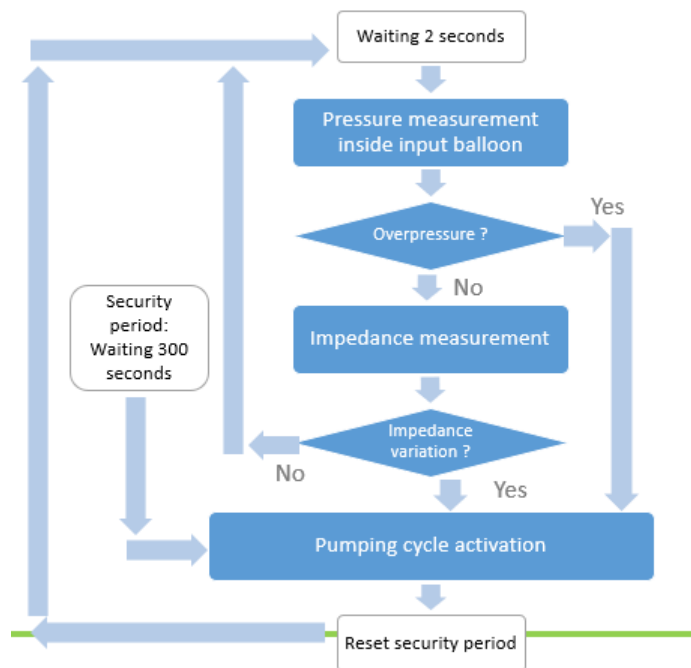


Fig 44. Schéma électrique.

Des tests de réinstallation répétitifs sur banc d'essai ont permis d'évaluer les différents capteurs et de proposer un algorithme de déclenchement des cycles de pompage (Fig 45).

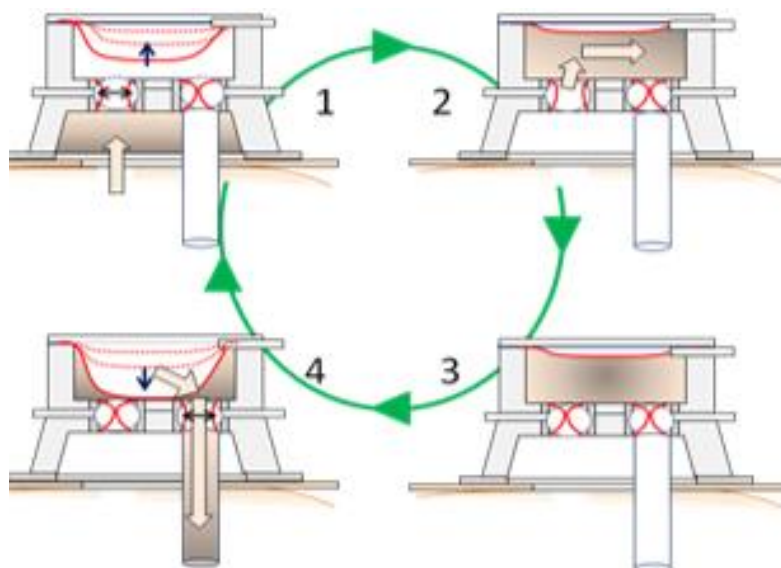
- Sollicitation première du capteur de pression (déclenchement à partir de 2 mb).
- Sollicitation relais du capteur d'impédance (si échec capteur pression).

Déclenchement automatique de sécurité toutes les 5 minutes.



**Fig 45. Algorithme du déclenchement des cycles en fonction des capteurs.**

Le réservoir de la pompe a été conçu au sein du laboratoire *CIC-IT*, sur imprimante 3D à l'aide du logiciel *SolidWorks* en utilisant un polymère type ABS® (Acrylonitrile Butadiène Styène). Le prototype définitif pour les manipulations sera confectionné en Plastique Duraform® (Un polyamide chargé en verre, beaucoup plus solide et déjà utilisé dans le domaine médical). Le système intégrant les ballonnets et la membrane à air a été réalisé avec l'aide du laboratoire *BS Medical Technology Industry Seltz*, France.



**Fig 46. Étapes de fonctionnement de ExCEP II.**

- (1) Chyme arrive dans la chambre inférieure via stomie d'amont - ouverture ballonnet IN - ballonnet out fermé - aspiration via pompe à membrane.
- (2) Chyme aspiré dans la chambre supérieure
- (3) Fermeture ballonnet IN
- (4) Pompe à membrane propulse le chyme - Ouverture ballonnet OUT via sonde siliconée dans stomie d'aval.

## E. Expérimentations

### 1. Expérimentations sur banc d'essai

Les performances du dispositif ExCEP II (P) sur banc d'essai ont été évaluées en réinstillant des liquides de viscosités différentes. Les manipulations identiques ont été réalisées avec le dispositif de réinstillation sans pompe (SP).

Le banc d'essai (Fig.47) se compose de deux pertuis correspondant aux orifices stomiaux, appareillés respectivement par les dispositifs P et SP. L'intestin d'amont est modélisé par une tubulure en silastic de 20 mm de diamètre placée à une hauteur de 40 cm afin de simuler une pression d'admission de 30 mmHg, correspondant aux normes physiologiques de la pression péristaltique. A la sortie du dispositif, une sonde de type Pezzer déverse le liquide réinstillé vers une balance afin de quantifier la proportion réinstillée.

Les différentes solutions utilisées pour l'expérimentation sont : l'eau distillée, le Nutrison® (alimentation entérale équilibrée en protéines, lipides et hydrates de carbone), le Fresubin® (alimentation entérale plus enrichie et calorique), le glycérol dilué à 50 % et le glycérol pur à

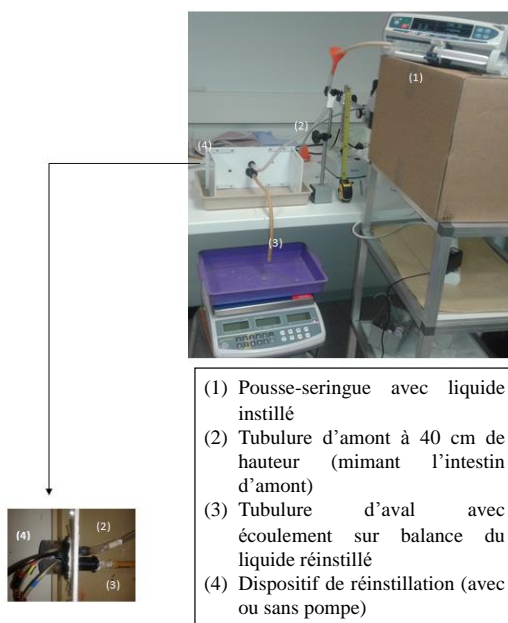
100%. Le glycérol utilisé provenait des laboratoires Cooper®. Le Nutrison® et le Frésubin® provenaient des firmes Nutricia® et Fresenius Kabi®.

Les viscosités ont été mesurées à l'aide d'un rhéomètre (*Rhéomat 115 Mettler*) à la Faculté de Pharmacie du CHRU de Lille. Les résultats de ces mesures sont présentés en tableau 2.

**Tableau 2. Viscosité des liquides testés.**

|               | Viscosité (Pascal.secondes) |
|---------------|-----------------------------|
| Eau           | $10^{-3}$                   |
| Nutrison      | $25.10^{-3}$                |
| Frésubin      | $31.10^{-3}$                |
| Glycérol 50 % | $1,6.10^{-2}$               |
| Glycérol      | 1,09                        |

Pour chaque liquide, un volume de 60 mL est déversé grâce à un pousse seringue électrique à la vitesse de  $1200 \text{ ml.H}^{-1}$  dans un entonnoir situé au sommet de la tubulure. Le poids de liquide réinstillé, c'est-à-dire évacué en sortie du banc, est recueilli toutes les 15 secondes. L'ensemble de l'expérience dure 10 minutes. Les résultats sont exprimés en pourcentage du poids total instillé. Cinq manipulations sont effectuées pour chacun des liquides testés. Les tubulures sont purgées à l'eau et à l'air entre chaque manipulation.

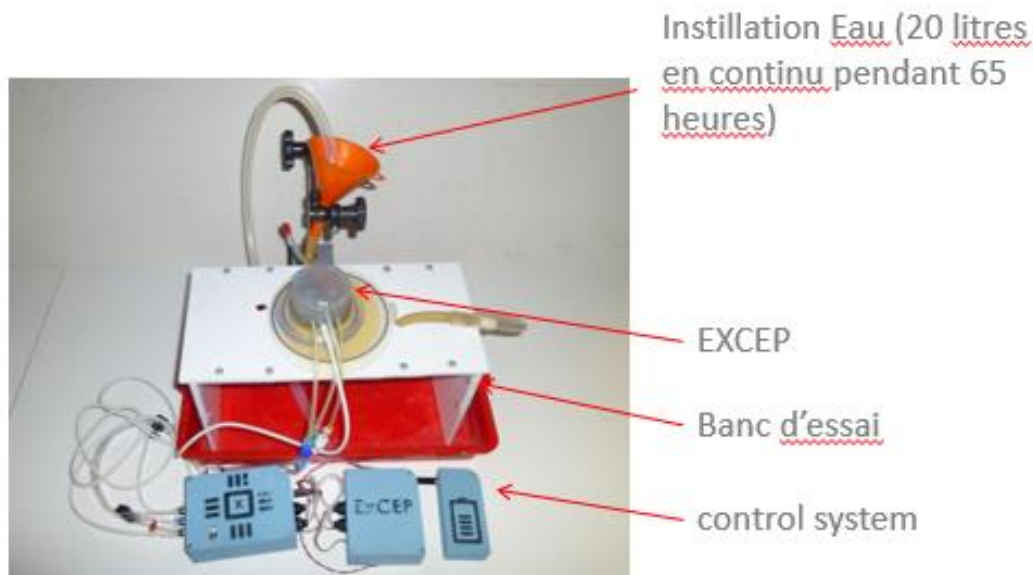


**Fig 47. Banc d'essai ExCEP.**

Pour chaque liquide, la performance des deux dispositifs (P et SP) a été comparée à l'aide d'un test non paramétrique de Mann-Whitney. Un  $p < 0.05$  était considéré significatif. Les analyses

statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 22.0. Les résultats sont présentés sous forme médiane (interquartile).

Vingt litres d'eau ont été instillés pendant 65 heures avec enregistrement des capteurs et évaluation de leurs impacts sur le déclenchement des cycles.



**Fig 48. Banc d'essai ExCEP : évaluation des capteurs.**

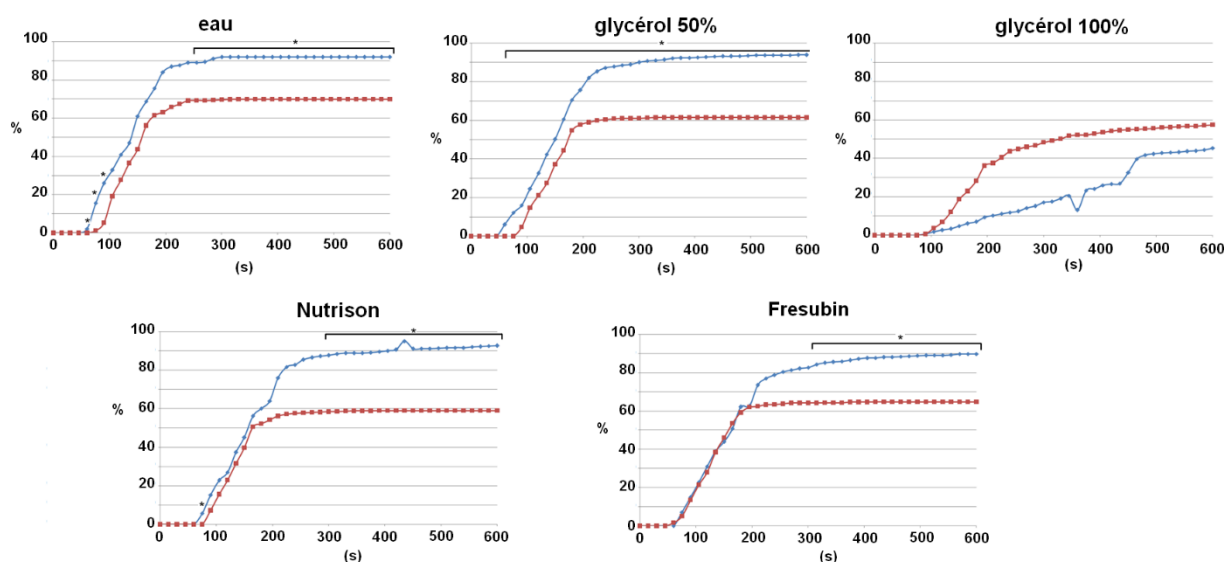
Pour chaque liquide, la manipulation a été effectuée cinq fois. Le tableau 3 présente les résultats de pourcentage de poids de liquide réinstillé avec ou sans pompe après 10 minutes. Les données sont présentées sous la forme médiane (interquartile). La figure 49 représente l'évolution du poids de liquide réinstillé en fonction du temps pour chaque liquide. La figure 50 présente les performances des dispositifs (P ou SP) avec les différents liquides.

La performance du dispositif P est statistiquement supérieure au dispositif contrôle (SP) lors des essais réalisés avec les liquides pas ou peu visqueux : eau, glycérol 50%, Nutrison® et Frésubin®. Les performances des deux dispositifs sont similaires avec le liquide le plus visqueux (glycérol 100%).

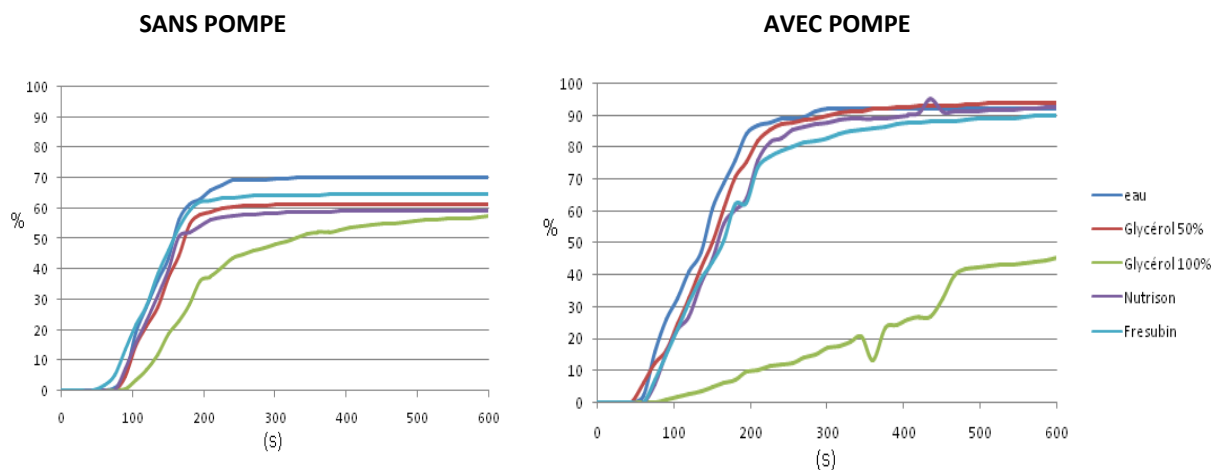
La performance moyenne obtenue avec le dispositif P paraît être indépendante du type de liquide instillé, Glycérol 100% mis à part. Elle semble s'établir au-dessus de 90%. Par contre, la performance moyenne du dispositif contrôle (SP) s'établit à des valeurs significativement plus faibles, comprises entre 59 et 70%.

**Tableau 3. Performance de la réinjection par dispositif.**  
 Résultats présentés sous forme de % moyenne (écart-type) de poids initial total réinjecté après 10 minutes.

| Soluté         | Avec pompe | Sans pompe | p     |
|----------------|------------|------------|-------|
| Eau            | 92 (7.2)   | 70 (12.8)  | 0.008 |
| Nutrison       | 92 (5.3)   | 59 (5.2)   | 0.008 |
| Fresubin       | 90 (5)     | 70 (5.6)   | 0.008 |
| Glycérol 50 %  | 94 (1.0)   | 61 (5.9)   | 0.008 |
| Glycérol 100 % | 45 (18.2)  | 57 (4.4)   | 0.095 |



**Fig 49. Évolution du poids de liquide réinjecté (en % du poids de liquide totale de départ) en fonction du temps (en s) avec pompe (en bleu) versus sans pompe (en rouge).**  
 \* →  $p < 0.05$  sans pompe versus avec pompe.



**Fig 50. Évolution du poids de liquide réinjecté (en % du poids de liquide totale de départ) en fonction du temps (en s) pour les manipulations avec ou sans pompe.**

## 2. Expérimentation animale

L'objectif des tests réalisés sur l'animal (mini-pig) est d'évaluer l'impact anatomo-pathologique du dispositif ExCEP II sur la muqueuse digestive (Fig 51).

### a. Préparation chirurgicale

Après accord du comité d'éthique, nous avons procédé à l'intervention chirurgicale chez l'animal sous anesthésie générale qui sera sacrifié en fin de procédure.

Deux jéjunostomies d'alimentation et quatre doubles stomies sont effectuées chirurgicalement le long de l'intestin grêle de cinq mini-pigs. :

- Une première double stomie latérale (**S1**), appareillée par le dispositif **P** avec en amont une jéjunostomie d'alimentation (**J1**). Cinquante centimètres plus loin, une deuxième double stomie latérale de recueil (**C1**).
- Un montage similaire est réalisé bien en aval, toujours sur le petit intestin : une première double stomie latérale (**S2**) avec sa propre jéjunostomie d'alimentation d'amont (**J2**), appareillée par le dispositif **SP**. Cinquante centimètres plus loin, une deuxième double stomie latérale de recueil (**C2**).

Les jéjunostomies sont réalisées avec des sondes urinaires charnière 18 French dont les ballonnets gonflés à proximité de la stomie d'amont empêchent le reflux du liquide instillé.

A la sortie de chacun des dispositifs **P** et **SP**, est amarrée une sonde siliconée d'évacuation, type Pezzer charnière 32 French de 20 cm de longueur, tutérisant le segment aval.

### b. Procédure d'évaluation du dispositif ExCEP II

Une poche de 2.5 L d'eau à température ambiante s'écoule en débit libre à partir d'un pied à perfusion. La hauteur de la colonne d'eau mesurée à partir du plan de travail est de 80 cm.

La réinstillation s'effectue ensuite au niveau des double-stomies **S1 et S2** respectivement via les dispositifs **P** et **SP**. Le liquide réinstillé est recueilli au niveau de chacune des double-stomies **C1** et **C2** dans une poche, jusqu'à 20 minutes après écoulement total du contenu de la poche. Les muqueuses seront soumises à chacun des dispositifs pendant une durée de deux heures.



En fin de procédure, on effectue une évaluation macroscopique des muqueuses ainsi que trois prélèvements pour analyse anatomopathologiques : la muqueuse soumise à la pompe (P), la muqueuse soumise au dispositif sans pompe (SP) et une muqueuse stomiale soumise à aucun dispositif (C1 ou C2). Les différents prélèvements seront envoyés au laboratoire anatomopathologique animal de « Lyon VET Analyses » pour analyse des muqueuses. L'animal est sacrifié en fin de procédure.



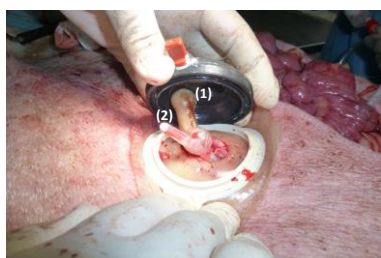
Etape 1: Mini-Pig opéré sous anesthésie générale



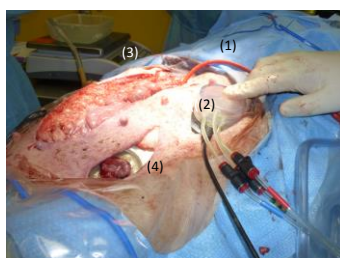
Etape 2: Confection stomies latérales



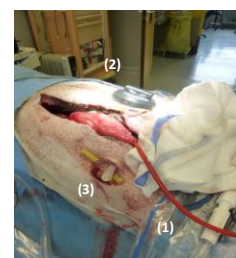
Etape 3: Mise en place du dispositif P sur double-stomie S1, avec emboîtement sonde siliconée de Pezzer (1), après avoir réalisé une jéjunostomie d'amont J1 (2)



Etape 4: Mise en place dispositif SP sur double-stomie S2 à distance, après confection d'une nouvelle jéjunostomie (2) de proche amont J2 emboîtement sonde siliconée en aval (2)



Etape 5: Instillation 2.5L d'eau par jéjunostomie d'amont J1 (1), réinstillation au niveau double-stomie S1 via dispositif P1 (2) vers double-stomie S'1. Double-stomie S2 (4), sera appareillée par dispositif SP



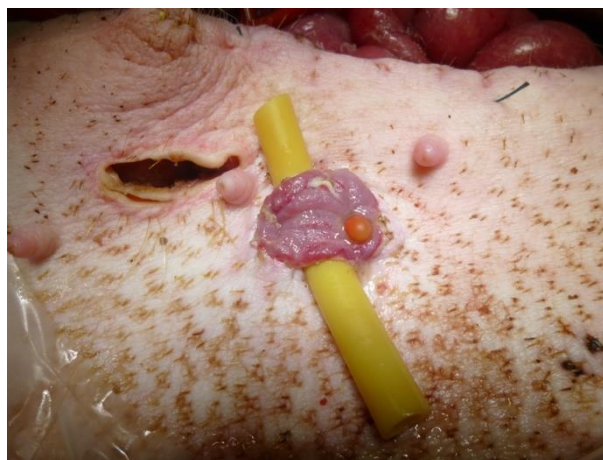
Etape 6: Instillation de 2.5L d'eau par jéjunostomie d'amont J2, réinstillation au niveau double-stomie S2 via dispositif SP (4) vers double stomie S'2

### Fig 51. Expérimentation animale.

Sur les cinq animaux opérés, un mini-pig a présenté un bas débit splanchnique per opératoire évoluant vers une ischémie mésentérique de la majorité des segments digestifs. Dès lors, nous n'avons pas effectué d'analyses anatomopathologiques des muqueuses de ce cas.

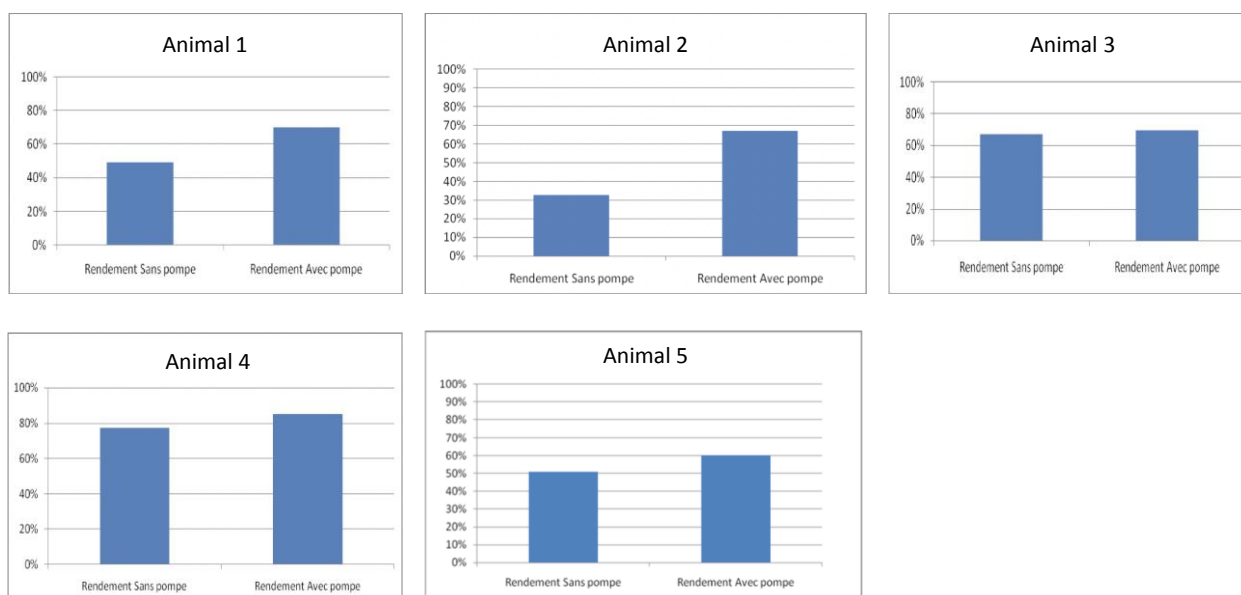
Un des animaux n'a pu être soumis au dispositif sans pompe pour cause de matériel indisponible au moment de la manipulation.

L'évaluation macroscopique des muqueuses soumises aux dispositifs ne révélait aucune lésion manifeste (Fig 52).



**Fig 52. Aspect macroscopique de la stomie en post-procédure.**

En dépit des difficultés d'adhésion entre le socle stomial et la texture cutanée du mini-pig, nous remarquons une meilleure réinjection pour le dispositif ExCEP II (Fig 53).



**Fig 53. Performances de réinjection des dispositifs avec et sans pompe.**

### c. Impact anatomo-pathologique sur les muqueuses

Toutes les muqueuses prélevées, soumises ou non au dispositif, présentaient au moins des lésions inflammatoires minimales de type entérite. Les muqueuses soumises aux deux dispositifs (**P** et **SP**) ont révélé en plus des lésions histologiques de type : érosion et ulcération, congestion et œdème,

hémorragies multifocales voire péritonite avec une sévérité prédominante pour les muqueuses exposées au dispositif **P** (Tableau 4).

**Tableau 4. Résultats anatomopathologiques de l'analyse des muqueuses pour chaque animal soumis aux différents dispositifs.**

|                 |             | <u>Enterite</u> | <u>Erosion muqueuse et ulcération</u> | <u>Congestion et œdème</u> | <u>Hémorragie aigue</u> | <u>Péritonite-nécrose sub aigue</u> |
|-----------------|-------------|-----------------|---------------------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
|                 | Muqueuse C  | +               |                                       | +                          |                         | +                                   |
| <b>Animal 1</b> | Muqueuse SP | Nd              | Nd                                    | Nd                         | Nd                      | Nd                                  |
|                 | Muqueuse P  | +               | +++                                   | ++                         |                         | +                                   |
|                 | Muqueuse C  | +               |                                       | ++                         |                         | +                                   |
| <b>Animal 2</b> | Muqueuse SP | +               | +                                     | +++                        | +++                     |                                     |
|                 | Muqueuse P  | +               | ++                                    | +++                        | +++                     |                                     |
|                 | Muqueuse C  | +               |                                       | +++                        |                         |                                     |
| <b>Animal 3</b> | Muqueuse SP | +               | +                                     | +++                        | +                       |                                     |
|                 | Muqueuse P  | +               | +++                                   | ++                         | ++                      |                                     |
|                 | Muqueuse C  | +               |                                       | ++                         |                         |                                     |
| <b>Animal 4</b> | Muqueuse SP | +               | +                                     | ++                         |                         |                                     |
|                 | Muqueuse P  | +               | +++                                   | ++                         | ++                      |                                     |

**Muqueuse C** : Muqueuse contrôle

**Muqueuse SP** : Muqueuse exposée au dispositif sans pompe

**Muqueuse P** : Muqueuse exposée au dispositif avec pompe (EXCEP II)

(+) : Lésions minimales et/ou superficielles et/ou unifocales

(++) : Lésions modérées et/ou diffuses

(+++): Lésions marquées

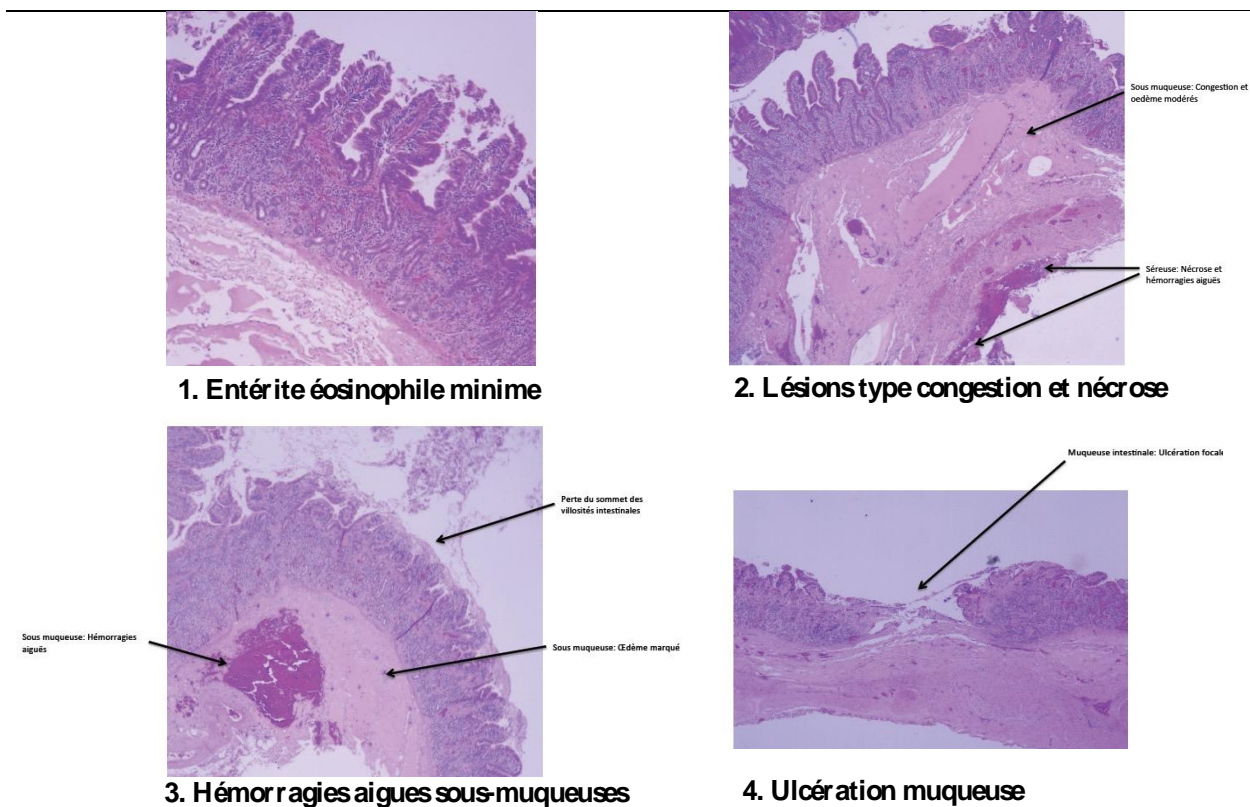


Fig 54. Lésions anatomopathologiques constatées.

d. Déclenchement des capteurs

Au total, 1196 cycles de pompage ont été enregistrés, soit 18 par heure, qui ont permis de réinstiller 19,6 L au total (98 %). La répartition des cycles de pompage stimulés par les capteurs de pression et d'impédance se faisait de manière égale (27 % vs 24 %) avec un déclenchement de sécurité (48 %) intervenant toutes les 5 minutes (Tableau 5).

Tableau 5. Volume de liquide réinstillé et activation des récepteurs suivant l'algorithme.

- **1196** cycles d'activation  
(≈18 cycles/heure)
- Volume réinstillé: **19,6 l** (98%)  
(0.014 l/cycle)

| Activation cycles de pompage   |           |
|--------------------------------|-----------|
| Capteurs de pression           | 328 (27%) |
| Electrodes d'impédance         | 292 (24%) |
| Pompage automatique périodique | 576 (48%) |

### *F. Discussion*

Les tests menés sur banc d'essai révèlent une meilleure réinjection en termes de débit progressif et de volume total récupéré pour le dispositif **P**, pour tous les liquides testés hormis le glycérol pur (89,8-93,9% versus 61-70 % ;  $p < 0,05$ ). De plus, on observe une stagnation du volume récupéré coïncidant à l'arrêt du pousse-seringue (c'est-à-dire à l'arrêt de la pression d'amont) pour le dispositif **SP** versus une poursuite de réinjection pour le dispositif **P** avec un gain supplémentaire allant jusqu'à 30 % du total réinjecté (Fig 49 et 50).

La littérature rapporte quelques cas de succès pour des RD basées sur un principe de by-pass amont-aval sans utilisation de pompe (89) (91),(99). Avec une pression péristaltique comprise entre 15 et 40 cm d'eau, on peut concevoir qu'une propulsion du liquide d'amont puisse être assez efficace pour être relayée par un péristaltisme d'aval et assurer une certaine continuité du flux. Nos tests sur banc révèlent d'ailleurs une capacité de RD non négligeable pour le dispositif **SP**, même si inférieure à celle obtenue avec le dispositif **P**.

En 1949, Douglas prouvait déjà que le simple clampage intestinal chez le gros animal vivant provoquait immédiatement une diminution des contractions d'aval de l'ordre de 25 % (100). Ces travaux ont été confirmés par la suite par d'autres auteurs, montrant l'arrêt de l'onde péristaltique primaire en cas d'interruption de la continuité digestive (101) (102). Seules persistent des ondes péristaltiques indépendantes et réactionnelles au niveau du segment d'aval, donnant une fréquence péristaltique inférieure à celle observée en amont.

Picot, dans ses travaux sur la RD (103), commence par infuser un litre d'eau dans la stomie d'aval via une sonde lestée de 15 cm. Dans un premier temps, il observe un reflux du liquide infusé, avant d'assister à une diminution progressive de ce reflux correspondant à la période d'adaptation contractile du segment d'aval à l'arrivée de ce flot nouveau. D'où la nécessité de canuler le segment distal par une sonde de plusieurs dizaines de centimètres permettant de réinjecter le liquide au plus loin et de combattre l'inertie relative de ce segment au rythme péristaltique plus lent.

La viscosité accrue du liquide instillé semble influencer la performance de la réinjection : on observe une efficacité moindre pour les substances les plus visqueuses (glycérol 100 %) pour les deux dispositifs testés, sans différence significative. A substance équivalente, nous constatons une réinjection avec le dispositif **P** passant de 45 % à 93 % du poids du volume initial réinjecté

lorsque l'on passe du glycérol pur (100%) à celui dilué à 50 % (Tableau 2). La dilution de l'alimentation pourrait optimiser le processus de réinstillation chez des patients nécessitant de toute façon une réhydratation riche en sodium.

L'algorithme tel qu'il est conçu a le mérite de permettre une réinstillation exhaustive avec un dispositif entièrement pré-programmé en terme de cycles de pompage.

L'examen macroscopique des muqueuses en post-procédure montre l'absence de lésion de succion et/ou de prolapsus macroscopique avec le dispositif ExCEP I. Le cycle de pompage ciblé contribuerait à ce gain. En outre, le remplacement des précédentes valves à bec de canard par des valves à ballonnet permet de minimiser l'aspiration nécessaire au flux de la RD.

Le rendement des réinstillations réalisées chez l'animal ne se superpose pas à celui effectué en banc, en raison des difficultés d'adhésion du support stomial à la peau du cochon responsable de pertes liquidiennes intermittentes. Malgré toutes nos tentatives d'optimisation, nous n'avons jamais pu obtenir une étanchéité parfaite entre le socle stomial et le galbe cutané du mini-pig, même si le rendement restait en faveur du dispositif P. Ce socle étant couramment utilisé en médecine, ce problème d'étanchéité cutanée ne devrait pas se retrouver chez l'être humain.

De façon intéressante, autant les muqueuses exposées aux dispositifs **P** et **SP** que celles non exposées révélèrent des lésions histologiques. Il existerait donc d'autres facteurs que la pompe, responsables d'agressions muqueuses : le geste chirurgical y compris le passage de l'intestin à travers la paroi épaisse du mini-pig pourrait en être les responsables. Cependant, les muqueuses appareillées par les dispositifs **P** et **SP** révèlent des lésions plus importantes que les muqueuses contrôles, avec une sévérité plus marquée pour les muqueuses au dispositif **P**.

Des prélèvements de muqueuses intestinales non montées en stomie nous auraient permis de faire la part des choses entre les lésions dues au geste de stomie et celles inhérentes au mini-pig. D'après l'équipe des anatomopathologistes vétérinaires, les érosions muqueuses pourraient provenir d'une desquamation post mortem lorsque non associés à des hémorragies ; les lésions de nécrose des villosités pourraient être dues à des brûlures thermiques (usage du bistouri électrique par exemple) et les lésions de péritonite observées au niveau de la séreuse proviendraient peut-être de contamination péritonéale per procédure.

Les similitudes entre les lésions muqueuses retrouvées au niveau des prélèvements **P** et **SP**, évoquent une cause indépendante du dispositif **P** en soi : le seul point commun « invasif » des deux dispositifs sur les muqueuses, outre la chirurgie, semble être la sonde siliconée. Cette sonde est pourtant utilisée en routine clinique pour l'alimentation entérale des patients, sans qu'aucune

complication clinique inhérente au matériel ne soit spécifiquement documentée. D'autre part, nos essais ne permettent pas d'émettre des conclusions sur la nature permanente de ces lésions, ni sur leurs répercussions cliniques.

Il conviendrait d'envisager une étude animale avec un effectif plus important et une procédure modifiée : le moins possible de traumatisme muqueux per opératoire (non-usage du bistouri électrique sur les muqueuses, des doubles stomies terminales en canon de fusil au lieu des stomies latérales afin de minimiser la traction sur le méso à travers une paroi épaisse...), des prélèvements associés des segments intestinaux non opérés, des stomies distinctes entre celles d'amont et celles intubées. Ces mesures devraient permettre une meilleure évaluation des risques liés à l'utilisation du dispositif **P**.

Des limites du dispositif, telles que la perméabilité de l'appareillage aux éléments solides, devront être prises en compte. Malgré un diamètre minimal de 10 mm sur l'ensemble du circuit (au niveau de la sonde siliconée), le risque d'obstruction du dispositif par des résidus alimentaires demeure présent. Fort heureusement, les patients auxquels s'adresse ce dispositif (GCA) présentent un débit stomial très liquide. Comme le décrit Picot(103), un régime spécifique associé à la réinstillation permettrait de réduire le risque obstructif. Précisons que le dispositif est muni d'une sécurité avec alerte en cas d'hyperpression dans la chambre. L'autre limite flagrante de l'expérimentation réside dans la durée réduite de l'exposition des muqueuses au dispositif.

Malgré un effort d'optimisation du dispositif et des cycles, le problème lié à la muqueuse demeure présent. De plus, une réflexion sur l'augmentation de la capacité d'accueil de la chambre IN de l'EXCEP a été amorcée. Le but étant d'arriver à un dispositif abouti, éligible pour l'utilisation chez l'être humain.

### **III. Finalisation du dispositif ExCEP en vue de l'utilisation chez l'être humain(104)**

L'objectif de cette dernière phase était d'obtenir un prototype ExCEP abouti et validé pour la réalisation d'un essai de phase 1 en vue de l'obtention d'un marquage CE.

Outre l'incrémentation de l'ExCEP, cette étape impliquait l'élaboration d'un protocole clinique validé par la FRC, le CPP et l'ANSM.



Fort de l'expérience des précédents prototypes et de leurs faiblesses, nous devions au préalable disposer d'un ExCEP fonctionnel ayant validé les prérequis pour l'autorisation d'utilisation chez l'Homme.

Le cahier des charges de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) comprenait des tests électriques, des tests de stérilisation et des tests de relargage (Annexe).

Ces derniers tests ont malheureusement révélé une cytotoxicité non négligeable attribuée au circuit imprimé porteur des capteurs d'impédance.

Ainsi, le caractère relativement délétère sur la muqueuse, la toxicité potentielle liée aux capteurs d'impédance, la nécessité d'une chambre d'accueil d'une plus grande capacité nous ont conduit à reformater le dispositif ExCEP.

## *A. Matériels et méthodes*

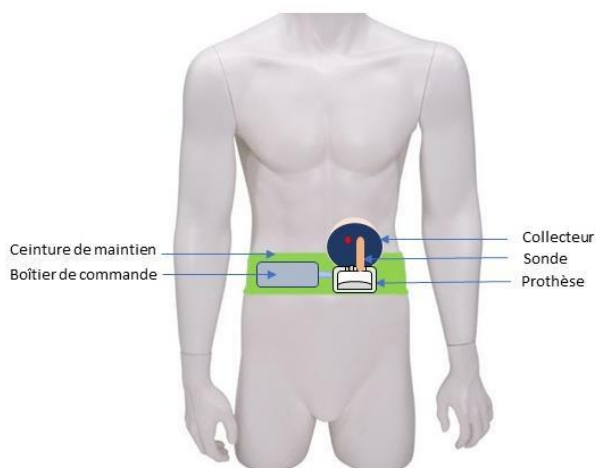
### *1. Présentation*

Le nouveau dispositif se connecte à la base d'un sac collecteur (poche de stomie) permettant de faire tampon et d'éviter la surpression au sein d'un réservoir de 4 mL comme initialement (Fig 55). Le chyme issu de la stomie d'amont s'écoulera spontanément dans le collecteur pour se déverser dans un second temps dans le dispositif ExCEP qui pompera le chyme en aval.

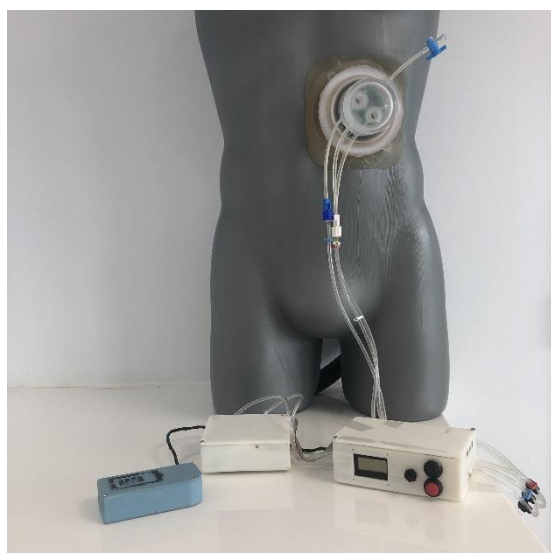
Cette variante procure énormément d'avantages :

- Un réservoir tampon de plus grand volume en cas d'hyper débit
- L'absence d'aspiration (suppression d'impact potentiel sur la muqueuse),
- La sécurité en cas de défaillance du dispositif (retour à un appareillage de stomie classique),
- La suppression des capteurs d'impédance.





**Fig 55. Dispositif ExCEP modifié.**



**Dispositif ExCEP initial**



**Dispositif ExCEP incrémenté**

**Fig 56. Évolution de l'ExCEP.**

Le système de contrôle et de pilotage, reposant sur un microcontrôleur, gère les mouvements (gonflage, dégonflage) de la membrane et des deux ballonnets ainsi que toutes les sécurités de fonctionnement en particulier les pressions enregistrées dans les différentes du dispositif. Le capteur de pression - seul capteur conservé - situé sur le ballonnet d'entrée permet de détecter une surpression et de lancer la réinjection à ce moment. Le boîtier sera positionné autour de la taille du patient.

## 2. Mécanisme d'action

Le chyme se déverse dans la poche de stomie, est récupéré en fond de sac par la pompe après ouverture du ballonnet IN puis ensuite pompé vers l'aval par la pompe à membrane après ouverture du ballonnet OUT via une sonde siliconée tutérisant la stomie d'aval.

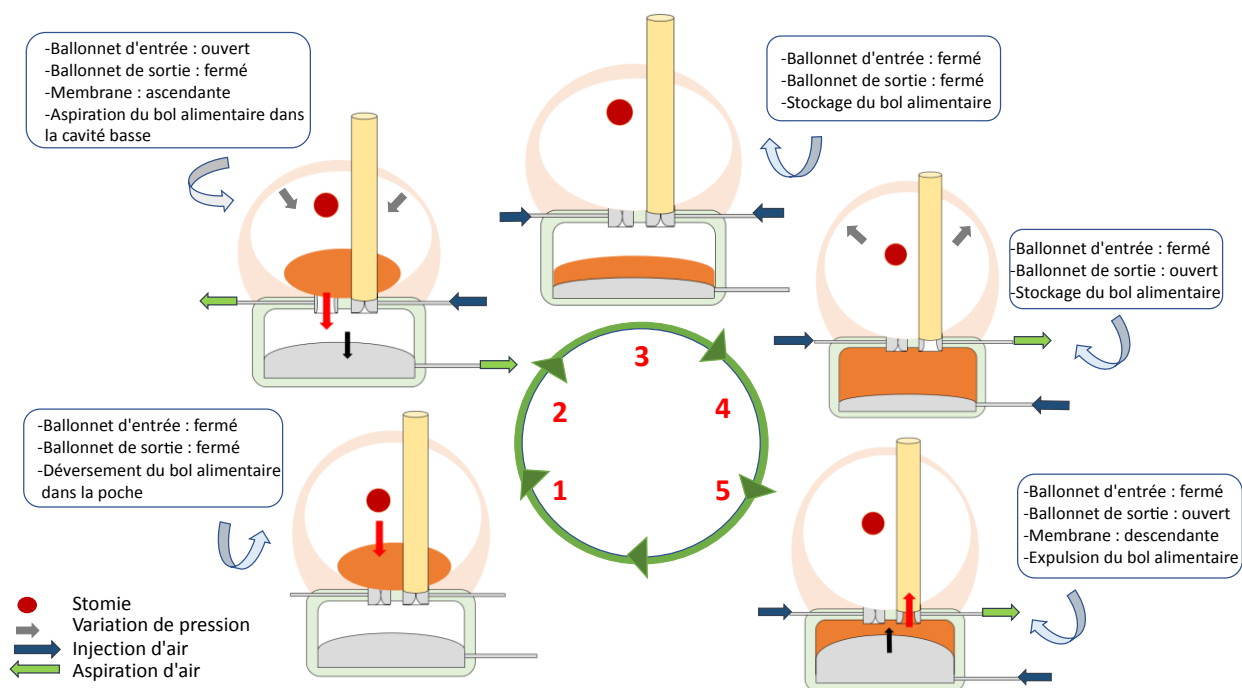


Fig 57. Schéma du cycle de pompage de l'ExCEP modifié.

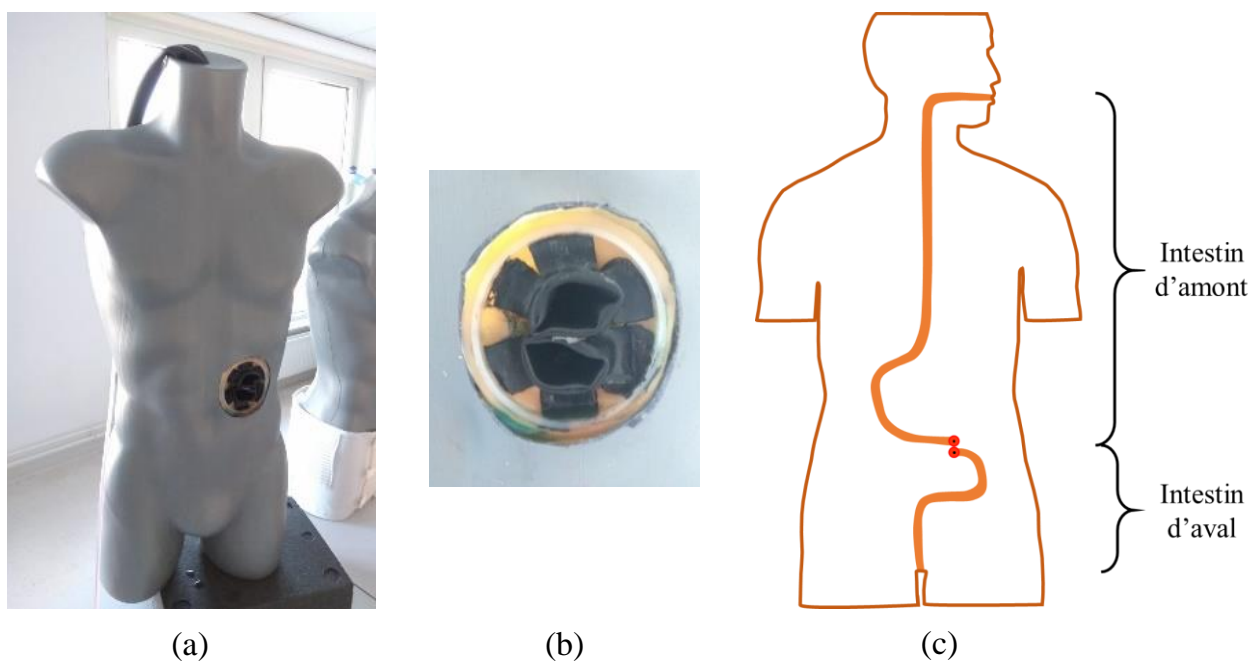
Des tests sur banc d'essai avec le nouveau dispositif seront effectués en se rapprochant le plus possible aux conditions physiologiques c'est-à-dire en simulant un milieu fermé. La capacité de réinstillation sera évaluée sur plusieurs type de fluides en faisant varier les conditions de pH, température, viscosité et granularité en accord avec la variabilité des propriétés du chyme. Enfin, l'ExCEP sera testé en configuration horizontale et verticale afin de simuler la réinstillation chez un patient allongé ou debout.

## 3. Description du banc d'essai

Le dispositif ExCEP sera testé sur un banc d'essai conçu au CIC-IT représentant un individu avec une double stomie en canon de fusil sur l'abdomen, avec pour objectif la confirmation de la capacité de réinstillation de l'EXCEP dans différentes configurations.

### a. Présentation du banc d'essai

- Mannequin de stomie percé dans le dos (30 cm x 14.8 cm)
- Adhésif ; Araldite (2011b)
- Deux chambres à air de vélo
  - o Fixée sur la “stomie amont”
  - o Fixée sur la “stomie aval”
- Pansement découpé avec espace pour clipser (7,4 cm)
- Poche de stomie avec clips (7 cm – 450 mL) : fixée à la chambre à air amont, elle fait office de réservoir
- Balance
- Sonde de Pezzer (diamètre 1 cm, longueur 30 cm [Coloplast])
- Prothèse ExCEP sous ses deux variantes
- Boîtier électronique (première version sous Arduino)
- 2 Réservoirs (un en entrée et un en sortie du banc)
- Tubulures
- Entonnoir
- Chronomètre
- Clamps
- Calles pour les inclinaisons



**Fig 58. Banc d'essai développé au CIC-IT (a) avec double stomie en canon de fusil (b) et schéma montrant les parties d'amont et d'aval modélisées (c).**

Les segments intestinaux sont réalisés en caoutchouc synthétique, et abouchés à la peau afin de reproduire une double entérostomie (Fig 58). Le chyme sera modélisé par plusieurs types de fluides afin d'étudier les capacités de réinstillation de l'ExCEP. L'un des objectifs est également de tester la fiabilité du dispositif en système fermé en clampant les segments d'amont et d'aval à deux récipients. L'hypothèse de l'écoulement continu ou saccadé n'est plus d'actualité car quel que soit le débit de fluide, celui-ci est stocké dans le collecteur. Enfin, l'influence de la position du patient sur la réinstillation sera également étudiée. Tous ces effets seront appréciés par la mesure de la quantité de fluide injectée à l'entrée du mannequin et la quantité récupérée à la sortie en fonction du temps de l'essai. La variabilité sera étudiée en répétant cinq fois les essais pour chaque manipulation.

Une série d'essais statiques est également prévue afin de quantifier la durée de vie des matériaux composant l'ExCEP dans des conditions de pH et de température variable de manière à se rapprocher des variations physiologiques liées au régime alimentaire du patient.

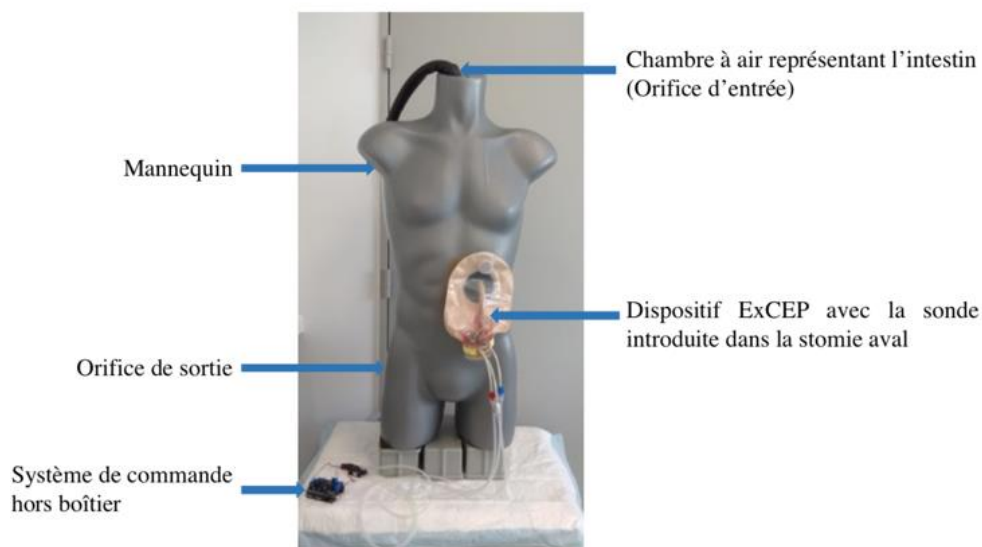


Fig 59. Nouvelle version de l'ExCEP sur banc d'essai.

### **b. Conditions expérimentales**

- Température ambiante
- Pression ambiante

### c. Essais de fonctionnement in vitro

#### Solutions testées

- Eau distillée
- Solution d'alimentation entérale commerciale (**Sondalis®**, Nestlé Health Science)
- **Chyme synthétique** tel que décrit par Zhang (105) permettant de modéliser un bol alimentaire plus fibreux et épais et donc plus proche de la réalité afin de se rapprocher au mieux des conditions réelles.

**Table 1**  
The formulation of standard food matrix based on the survey of the typical US diet ([www.ars.usda.gov/nea/bhnrc/fsrg](http://www.ars.usda.gov/nea/bhnrc/fsrg)).

| Component                  | Level (g/100 g) |
|----------------------------|-----------------|
| Protein (Sodium caseinate) | 3.44            |
| Sugar (Sucrose)            | 4.57            |
| Dietary Fiber (Pectin)     | 0.70            |
| Starch (Corn starch)       | 5.15            |
| Fat (Corn oil)             | 3.42            |
| Minerals (Sodium chloride) | 0.534           |

#### **Tableau 6. Modélisation d'un chyme synthétique reproductible**

(Source Zhang et al.,2019)

L'impact des paramètres suivants sur la réinjection avec l'ExCEP sera évalué : la viscosité des solutions injectés, la variation de température, la position du mannequin, la vitesse de pompage.

Les effets étudiés dans ces essais in vitro seront présentés dans un tableau et illustrés par graphiques.

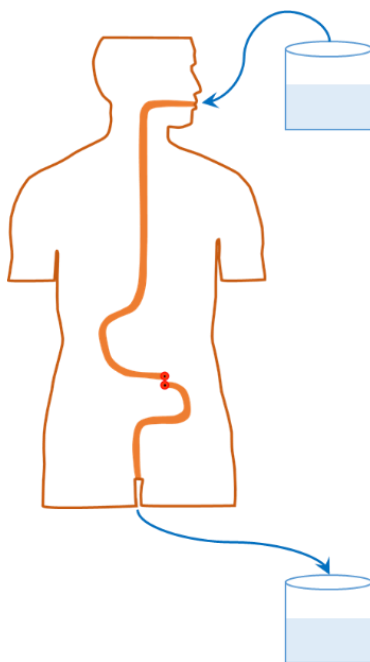
### d. Déroulement d'une série de tests

On fait passer 500 mL du fluide évacué via la tubulure d'amont, l'arrivée du liquide se fait à l'entrée du dispositif ExCEP. Le fluide passe dans le dispositif pour être réinjecté en aval. A l'extrémité de la tubulure d'aval, se trouve un récipient posé sur une balance au préalable tarée. Le déroulé de l'expérimentation se fait sans interruption et le temps de réinjection est chronométré.

Le volume en poids de liquide réinjecté dans le récipient sera mesuré toutes les 15 secondes pendant 10 minutes. Les résultats séquentiels correspondront au pourcentage de la totalité progressivement réinjecté jusqu'au passage de la totalité du fluide. Les tubulures sont purgées à l'eau et à l'air entre chaque manipulation.

Les manipulations sont effectuées à cinq reprises pour chaque fluide évalué dont la moyenne correspondra au résultat validant l'expérience.

g.



**Fig 60. Schéma d'injection de fluide.**

#### **a. Description des essais**

Afin de tester le dispositif, plusieurs essais ont été réalisés. Pour chacun, les résultats finaux sont présentés sous la forme d'un graphique en termes de pourcentage de fluide réinstillé (%) en fonction du temps (s). La moyenne et l'écart-type des résultats ont été calculés et sont présentés. Le seuil des 90% réinstillés est représenté par une ligne rouge horizontale.

Il est important de notifier que des tests préliminaires ont été effectués afin de calculer, pour chaque fluide, la quantité stagnante dans la prothèse (l'amélioration continue de l'ExCEP et les différentes phases de fabrication du corps de prothèse permettront la très forte diminution de cette quantité).



**Fig 61. Evaluation de la stagnation du fluide dans la prothèse.**

### **Viscosité des solutions injectées**

La série d'essais de viscosité a pour objectif de démontrer que le dispositif ExCEP permet la réinjection pour des fluides de viscosités différentes. L'essai est réalisé lorsque le mannequin est complètement à la verticale et pour chaque test, 500 mL du fluide considéré sont injectés.

### **Inclinaison du mannequin**

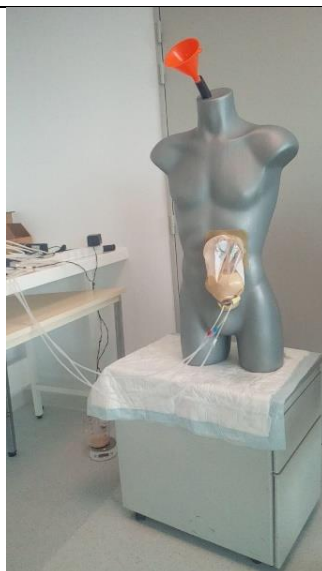
La série d'essais d'inclinaison a pour objectif de démontrer que quelle que soit la position dans laquelle se trouve l'utilisateur, le dispositif motorisé lui permet de bénéficier d'une réinjection optimale. Pour ces tests, le mannequin a été placé dans différentes positions (0 – 30°– 60°– 90°) et 500 mL du fluide considéré ont été instillés.



**Fig 62. Mise en place d'un test d'inclinaison.**

### **Température**

La série d'essai sur la température a pour objectif de prouver que le dispositif résiste à différentes températures du corps ou de l'alimentation ingérée.



**Fig 63. Mise en place d'un test de température.**

### **Étude de la vitesse de pompage**

Au cours de cette série de tests, le dispositif de commande est programmé selon différentes vitesses de réinstillation afin d'évaluer la capacité du dispositif à s'adapter au débit (plus ou moins rapide) délivré par la stomie du patient.

### **Étude du dénivelé**

Le test du dénivelé a pour objectif de tester la hauteur de réinstillation maximale atteinte par le dispositif. En effet, la réinstillation du chyme dans l'intestin d'aval se fait via une sonde enfoncée de 15 cm environ dont la pente n'est pas forcément déclive.



**Fig 64. Mise en place d'un test de dénivelé.**

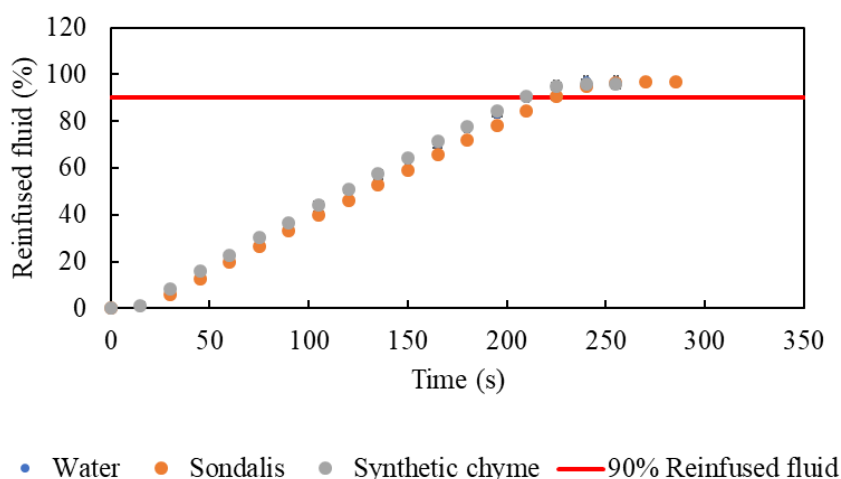


## B. Résultats

Pour chaque série de tests, la masse de chaque fluide (grammes) a été relevée toutes les 15 secondes jusqu'à la fin de la réinjection. Il est à noter qu'une masse de 500 g a été fixée pour chaque fluide, et en fonction de ses caractéristiques, les quantités en volume varient. Les résultats sont décrits ci-après :

### 1. Tests de fluides de viscosités variables

L'influence de la viscosité sur la réinjection a été démontrée en prenant différents fluides de viscosités différentes (l'eau, la nutrition parentérale Sondalis® et le chyme synthétique). Sur la figure 65, on observe que le pourcentage de réinjection des différentes solutions augmente avec le temps. L'eau et le chyme synthétique atteignent le seuil des 90% à environ 235 secondes (4 min) et ont des comportements quasi identiques dans le dispositif. La nutrition parentérale atteint le seuil des 90% à environ 4 min 10. Ces valeurs tendent à stagner lorsque le dispositif réinjecte près de 97% du liquide injecté.



**Fig 65. Étude de la réinjection de fluides de viscosités différentes en fonction du temps.**

Ces tests ont permis de déterminer que pour l'eau et la Sondalis® 13 mL stagnaient en fin de procédure (2,6 %) et 11 ml résiduels pour le chyme synthétique (2,2%). Ces quantités restent négligeables en comparaison des 500 mL de fluide injectés et sont pris en compte dans l'analyse des résultats.

## 2. Tests d'inclinaison du mannequin

Afin de vérifier que le dispositif soit capable de réinstiller de façon optimale quelle que soit la position du patient, des tests d'inclinaison ont été effectués. Les résultats avec l'eau (Fig 66) montrent qu'en position assise ou allongée (mannequin à 90°), le seuil de réinstillation fixé à 90% est atteint aux environs de 4 min.

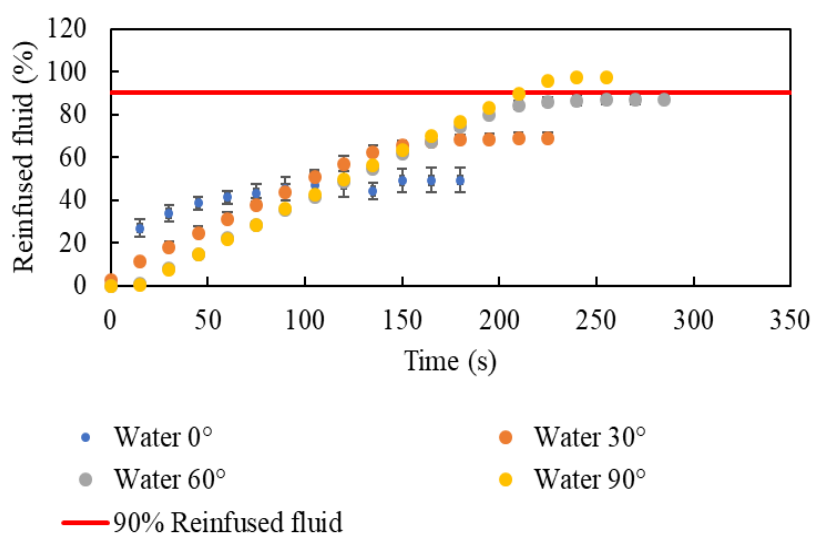
A 60° (position semi-debout), seulement 85% du fluide est réinstillé à 4 min, tandis qu'à 30°, les valeurs tendent à stagner vers 160 secondes pour une réinstillation de 60%.

Enfin, lorsque le mannequin est à l'horizontale (0°) c'est-à-dire en position allongée, les valeurs stagnent à 40% de réinstillation au bout de 140 secondes.

Les résultats des figures 67 et 68, représentant respectivement la réinstillation du Sondalis® et du chyme synthétique, montrent des résultats sensiblement identiques avec notamment une bonne réinstillation lorsque le mannequin est en position verticale mais une diminution lorsque le mannequin se rapproche de l'horizontale.

### Fluide testé : Eau

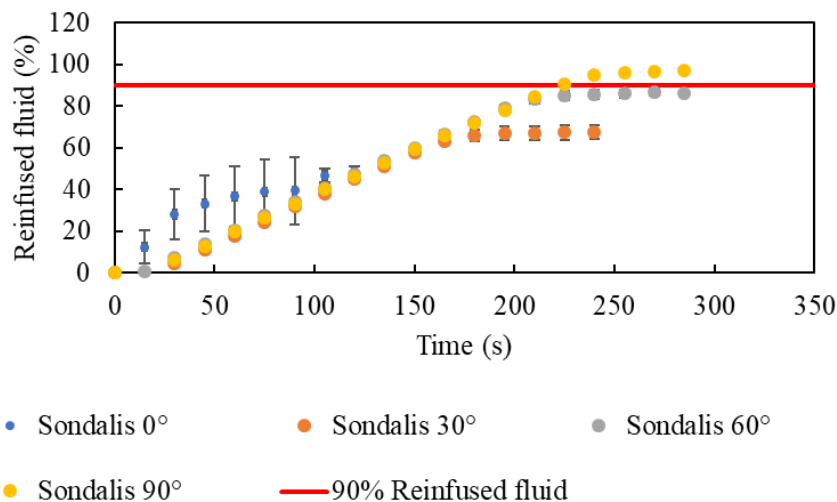
La synthèse des résultats pour l'eau est représentée sur le graphique ci-dessous :



**Fig 66. Étude de la réinstillation de l'eau en fonction de l'inclinaison du mannequin.**

**Fluide testé : Sondalis®**

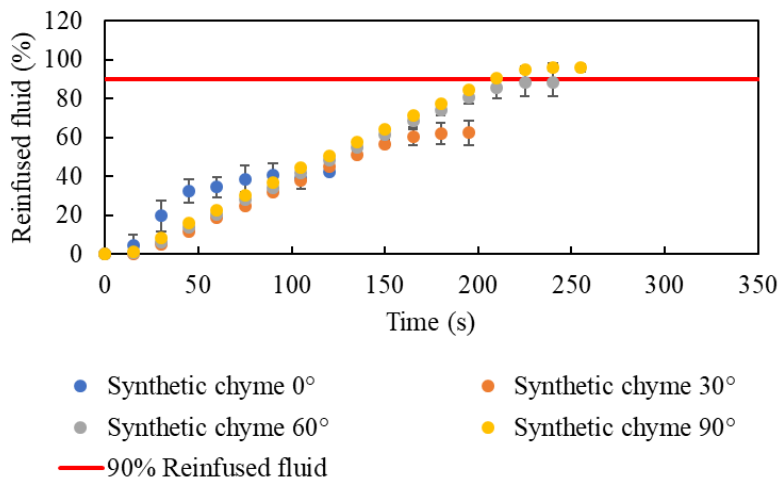
La synthèse des résultats pour le Sondalis® est représentée sur le graphique ci-dessous :



**Fig 67. Étude de la réinfiltration du Sondalis® en fonction de l'inclinaison du mannequin.**

**Fluide testé : Chyme synthétique**

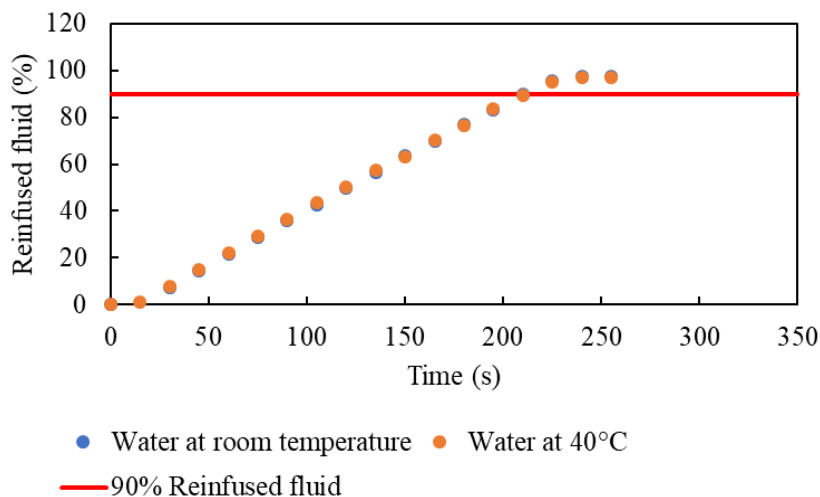
La synthèse des résultats pour le chyme synthétique est représentée sur le graphique ci-dessous :



**Fig 68. Étude de la réinfiltration du chyme synthétique en fonction de l'inclinaison du mannequin.**

### 3. Tests de l'influence de la température

Les tests ont été réalisés avec de l'eau à température ambiante et à 40°. La figure 69 ne met en évidence aucune variation significative de la capacité du dispositif à réinstiller.



**Fig 69. Étude de la réinstillation de l'eau en fonction du temps et de la température.**

### 4. Tests sur les vitesses de pompages

Ci-dessous, les résultats de la hauteur atteinte par le liquide (Eau) après 4 cycles de pompages successifs soumis à des vitesses différentes. Afin de démontrer l'influence du temps entre chaque cycle sur la réinstillation, différentes vitesses de pompages ont été programmées. L'impact de la programmation du dispositif sur le pourcentage de fluide réinstillé a ainsi pu être observé. Pour ce test, seule l'eau a été réinstillée avec des vitesses de pompage de 75% et 120%, calculées à partir de la vitesse initiale à 100%. La figure 70 a permis de constater que les variations de réinstillation liées à vitesse de pompage étaient négligeables.

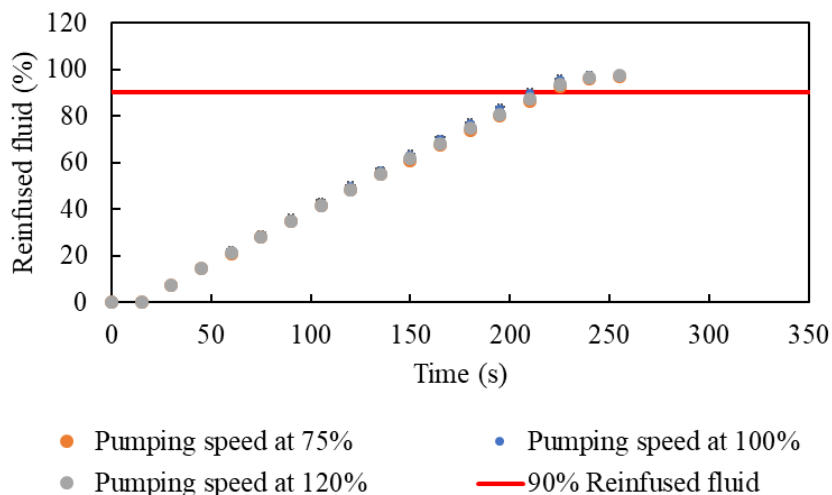


Fig 70. Étude de la réinjection de l'eau en fonction du temps et de la vitesse de pompage.

5. Test de dénivélé

Les résultats des tests montrent que l'eau peut être réinjectée jusqu'à 60 cm lorsque la sonde est à la verticale et que la vitesse est programmée à 100% (Fig 71).

A une vitesse de pompage fixée à 75% (Fig 72), la réinjection de l'eau atteint au moins les 40 cm tandis qu'à 120% (Fig 73) le liquide monte jusqu'à 65 cm.

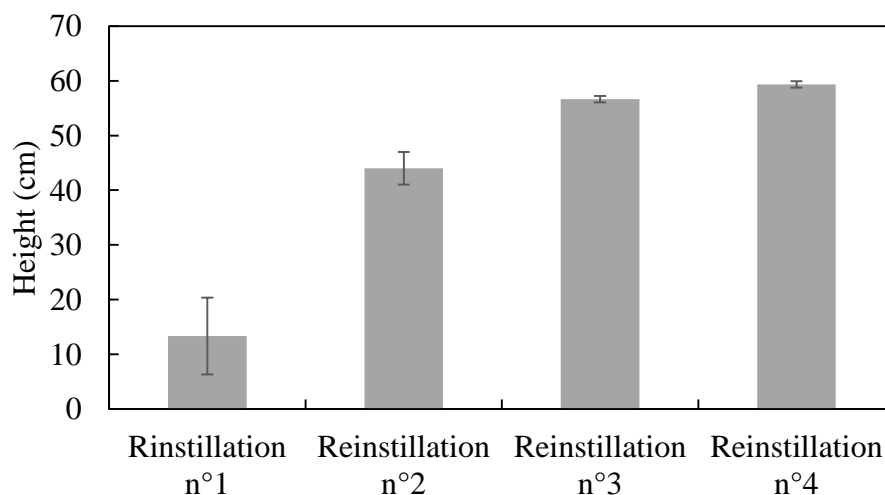
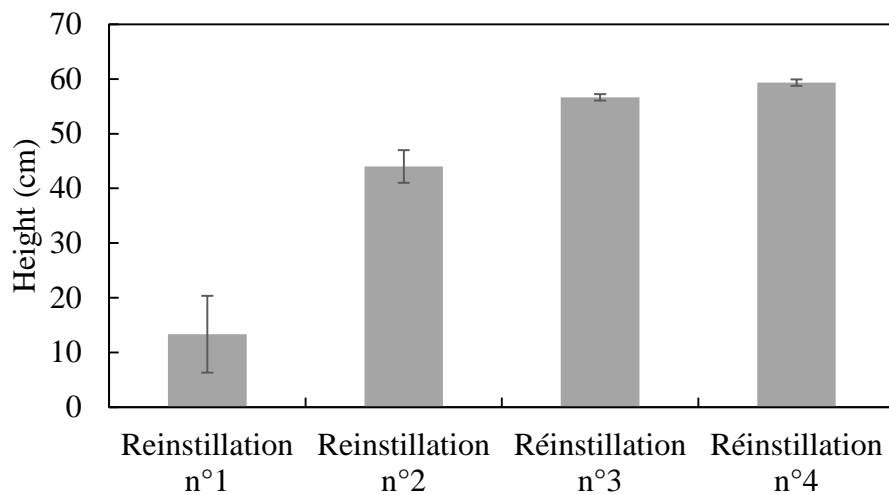
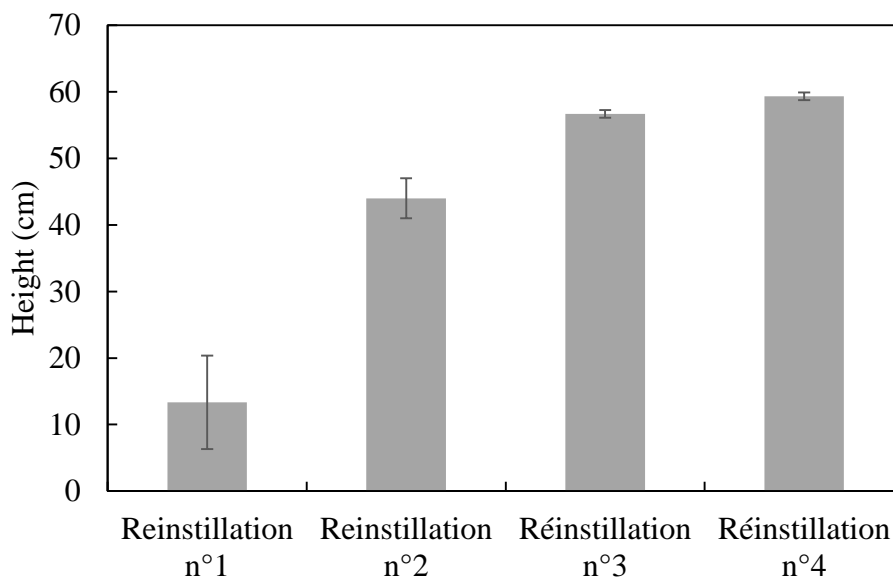


Fig 71. Étude de la hauteur de réinjection de l'eau au cours de 4 cycles de pompage avec une vitesse de 100%.



**Fig 72. Étude de la hauteur de réinstillation de l'eau au cours de 4 cycles de pompage avec une vitesse de 75 %.**



**Fig 73. Étude de la hauteur de réinstillation de l'eau au cours de 4 cycles de pompage avec une vitesse de 120 %.**

### *C. Discussion*

Les résultats objectivent une réinstillation satisfaisante des fluides de différentes consistances avec un banc d'essai se rapprochant des conditions anatomophysiologiques. Cette dernière version qui correspond à une poche de stomie appareillée change le paradigme. D'une part, il augmente la chambre de recueil (qui passe de 5 à 500 cc) ; d'autre part, les liquides se vidangeant dans le corps de pompe sans besoin d'aspiration, protègent la muqueuse des lésions de succion. En outre, en cas de dysfonctionnement, la pompe redeviendrait une simple poche de stomie standard sans effet délétère pour le patient.

L'autre avantage de ce système est la possibilité d'appareiller deux orifices d'entérostomie séparés : il suffira de diriger la sonde siliconée d'aval vers la stomie/orifice d'aval situé à distance.

Seuls les capteurs de pression seront retenus dans cette version finale de l'ExCEP pour signaler la présence du liquide dans la poche et déclencher le cycle. La détection par variation d'impédance ne semble plus nécessaire dans ce cas de figure et permet de nous affranchir d'un matériel potentiellement cytotoxique d'après l'analyse des risques.

Dans la littérature, certains auteurs procèdent à une RD toutes les 2 à 4 heures (89b). Ainsi, en plus des capteurs de pression, un cycle de pompage systématique toutes les heures permettrait de purger une éventuelle poche stagnante.

Ces tests nous ont démontré que le seuil des 90% de volume réinstillé est atteint en 4 minutes pour une quantité de 500 cc, avec un rendement global de plus de 95 % pour tous les liquides testés. Ces résultats très satisfaisants permettent de conclure que la réinstillation par le dispositif ExCEP est largement optimale ; notamment avec un chyme synthétique dont les caractéristiques mécaniques se rapprochent au plus près du chyme naturel (97 %).

La RD s'indique pour des stomies d'amont d'une productivité d'au moins 1200 cc par jour (80), quantité vidangeable en une dizaine de minutes par l'ExCEP. Cependant, nous savons qu'une RD doit s'effectuer à vitesse modérée en tenant compte de la différence de vitesse de péristaltisme entre le segment d'amont et celui exclus (100) (101). En effet, une RD intense peut s'accompagner de douleurs abdominales et d'inconfort important pour le patient (103), (86).

La température n'impacte en rien les résultats avec un rendement superposable aux précédents tests. Les limites du banc résident dans l'absence de péristaltisme au niveau des tubulures simulant les segments intestinaux.

Les essais d'inclinaison ont démontré que le dispositif avait des difficultés à réinstiller lorsque le mannequin était en position horizontale. Ces faits sont expliqués par la stagnation des fluides dans les tuyaux d'aval inerte, et par le retour du fluide vers la stomie dû à la déclivité. En situation physiologique, le péristaltisme d'aval - certes inférieur à celui d'amont du fait de l'interruption de continuité - relayera la propulsion effectuée par la pompe. En outre, l'entérocluse initiée au départ de toute RD (103) (82) ainsi que la RD elle-même stimuleront progressivement le péristaltisme d'aval.

Les tests sur les variations de vitesse de pompage ont pu montrer que la quantité de fluide réinfusée restait à 97% en sortie quelle que soit la vitesse. L'intérêt de cette option au niveau du dispositif réside dans la capacité de l'ExCEP à s'adapter à un très haut débit stomial - transitoire ou pas - permettant de réinstiller un maximum de fluide.

Enfin, les tests de dénivélé ont mis en évidence une aptitude de la pompe à propulser à 60 cm de hauteur en vertical strict permettant de parcourir toute la sonde enfoncée de 15 cm. Une faculté du dispositif intéressante permettant de passer outre l'orientation du segment d'aval dépendant tant de l'intervention chirurgicale, des adhérences intra abdominales, des mouvements intestinaux que de la position du malade.

Fort de ce dispositif EXCEP satisfaisant et validé lors de cette phase finale de développement, un protocole d'essai clinique de phase 1 a été rédigé et soumis à la FRC et l'ANSM (Annexe).

## **IV. Pré-industrialisation du prototype**

### *A. Besoins*

Jusqu'en 2018, l'Entéromate® constituait le seul dispositif commercialisé, spécifiquement dédié à la réinstillation. Grâce à ce dernier dispositif, le chyme recueilli en sortie de la stomie afférente était directement infusé dans l'intestin efférent hors circuit, sans manipulation, uniquement grâce à une pompe spécifique. Cependant l'Entéromate®, malgré sa fonctionnalité, demeurait encombrant et imposait une sédentarité non négligeable en hôpital (Entéromate I ®). Seuls certains patients extrêmement sélectionnés auraient pu bénéficier de l'Entéromate II ® au domicile.



De plus, le diamètre relativement fin de la tuyauterie imposait un régime alimentaire assez strict afin de faciliter la circulation du chyme. Ces contraintes entraînaient une baisse d'engouement pour la procédure tant pour les patients que pour l'équipe soignante.

Le dispositif était marqué CE mais en 2017, Labodial ® qui commercialisait le dispositif n'a pas voulu s'aligner sur le Règlement (UE) 2017/745, jugeant que l'Entéromate ® ne pourrait respecter les nouvelles exigences réglementaires. Labodial ® a donc déposé le bilan en 2018.

### *B. Aspects réglementaires*

La réglementation en vigueur sur les dispositifs médicaux (DM) a été révisée en 2017 suite à de nombreux scandales ayant émaillé la presse, pointant des failles dans la réglementation en vigueur. Ainsi le règlement (UE) 2017/745 du Parlement Européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifie la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abroge les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. Le Règlement (UE) 2017/746 du Parlement Européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro abroge la directive 98/79/CE et la décision 2010/227/UE de la Commission. Le 26 Mai 2020, le Règlement sera d'application obligatoire pour tout nouveau dispositif médical et les directives disparaîtront totalement. La mise sur le marché de l'ExCEP est prévue pour l'année 2022, date à laquelle le nouveau règlement sera définitivement adopté.

L'ExCEP devra donc se conformer aux nouvelles exigences comme tout DM créés à partir du printemps 2020. La commercialisation d'un DM est soumise à deux conditions devant être validées par un organisme notifié : la mise en place d'un système de management de la qualité et la rédaction d'un dossier technique. La mise en place d'un SMQ pour l'industrie des dispositifs médicaux est régie par la norme ISO 13485 :2016 Dispositifs médicaux – Système de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires. L'entreprise doit démontrer son aptitude à fournir régulièrement des produits et des services associés conformes aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables. L'évaluation du produit est réalisée via l'analyse d'un dossier technique par un organisme notifié. Avant de rédiger ce dossier, il convient de rassembler l'ensemble des documents concernant la conception et la fabrication du dispositif (description détaillée, fonctionnement, rapports des essais mécaniques et de biocompatibilité, résultats d'évaluation de l'aptitude à l'utilisation, informations sur le procédé de fabrication, du nettoyage, de la stérilisation et les revues de conception). Le dispositif étant actif, la documentation de conception doit contenir les éléments relatifs à la sécurité électrique avec les résultats des tests imposés par la norme IEC 60601-1 et collatérales relatives aux

Appareils électromédicaux et la documentation logicielle conformément à la norme NF EN 62304 Logiciels de dispositifs médicaux - Processus du cycle de vie du logiciel (spécifications, conception architecturale et détaillée, plans et rapports de tests). Toutes les analyses doivent être réalisées dans des laboratoires d'essais certifiés.

### C. Analyse de l'ExCEP

Nous développons un dispositif médical destiné à une utilisation à long terme et invasif. D'après le nouveau règlement, « *Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, qui ne sont pas destinés à être raccordés à un dispositif actif ou qui sont destinés à être raccordés à un dispositif actif de classe I : - relèvent de la classe I s'ils sont destinés à un usage temporaire, - relèvent de la classe IIa s'ils sont destinés à un usage à court terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe jusqu'au tympan ou dans la cavité nasale, auxquels cas ils relèvent de la classe I, et - relèvent de la classe IIb s'ils sont destinés à un usage à long terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe jusqu'au tympan ou dans la cavité nasale et ne sont pas susceptibles d'être absorbés par la muqueuse, auxquels cas ils relèvent de la classe IIa. Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, destinés à être raccordés à un dispositif actif de classe IIa, IIb ou III, relèvent de la classe IIa.* » .

Par ailleurs, « *Tous les dispositifs actifs destinés à administrer dans l'organisme et/ou à retirer de l'organisme des médicaments, des liquides corporels ou d'autres substances relèvent de la classe IIa, sauf si l'opération s'effectue d'une manière potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature des substances en question, de la partie du corps concernée et du mode d'administration, auquel cas ils relèvent de la classe IIb* ». La conception du dispositif avec une administration par une sonde de jéjunostomie (DM classé IIb) et une utilisation au niveau de l'intestin justifie la classe IIb.

Le dispositif ExCEP sera donc conçu et vérifié d'après les exigences spécifiques à la classe IIb.

### *D. Perspectives*

La suite du développement jusqu'à la commercialisation de l'ExCEP en Europe a été planifiée. En parallèle, les accès aux marchés américains et chinois ont commencé à être documentés. Un programme a été créé afin de visualiser les prochaines étapes du projet d'un point de vue R&D, réglementaire et financier.

La livraison du premier prototype est prévue pour Janvier 2020. Des laboratoires d'essais ont aussi été contactés afin de programmer la réalisation des tests biologiques et électriques au premier trimestre. Les résultats permettront de valider le DM avant les premiers essais cliniques prévus pour Juin 2020.

La création d'une start-up au 1er janvier 2020 assurera la valorisation du dispositif ExCEP. La mise en place d'un SMQ et la constitution du dossier technique débiteront rapidement après l'incubation, un organisme notifié ayant déjà été contacté.

L'équipe continuera de travailler en collaboration avec le CIC-IT pour l'organisation des essais cliniques. La version finale du dispositif fera l'objet d'un nouveau brevet.

En plus de protéger le produit, il est prévu de protéger un savoir-faire grâce à la création d'une usine équipée de plusieurs appareils et permettant la fabrication de chaque élément du DM (fabrication de poches, moules à injection pour le corps de pompe...).

Notre réflexion sur l'ensemble des aspects réglementaires tout au long du développement de notre produit est un atout non négligeable. Nous avons fait en sorte de respecter spécifiquement les exigences de chaque instance et les stratégies d'accès aux différents marchés européens, américains et chinois ont été clairement définies.

L'espoir de commercialiser l'ExCEP en tant que premier dispositif médical de réinstillation digestive entièrement autonome, portatif et ambulatoire repose donc sur ce travail réglementaire réalisé en amont.

## **PARTIE 5 : REINSTALLATION DIGESTIVE : ÉLARGISSEMENT DES INDICATIONS ET PERSPECTIVES.**

La principale problématique à laquelle répond la RD est nutritionnelle, avec un besoin de récupérer au profit de l'organisme les pertes occasionnées par un GCA. Une des causes du manque d'engouement de la RD provient, outre la rareté de dispositif dédié, du peu de patients éligibles à la procédure. Cependant, au regard de la littérature, des situations pathologiques différentes des indications usuelles pourraient largement bénéficier de la RD.

### **I. Stimulation du segment d'aval en prévision d'un rétablissement de continuité**

En 2014, Abrisqueta publie une étude sur les bénéfices d'une entéroclyse préalable à un rétablissement de continuité des iléostomies de protection dans les cancers du rectum (93). Cette étude comparait prospectivement le rétablissement de continuité (RC) de deux groupes porteurs d'iléostomie latérale dont l'un avait bénéficié d'une instillation d'eau par le segment d'aval durant les 15 jours précédant l'intervention chirurgicale et l'autre non. Les patients instillés ont présenté de meilleurs résultats post-opératoires en termes de reprise de transit précoce, d'absence de douleurs abdominales post opératoires et de temps d'hospitalisation plus court.

L'étude récente de Zhu (92) confirmera les mêmes bénéfices post RC chez les patients préalablement réinstallés. L'entraînement offert au segment d'aval par une instillation préalable doit probablement concourir à le préparer d'un point de vue fonctionnel.

Des études antérieures ont démontré que la morbidité post RC atteint 28 % avec une incidence d'iléus post-opératoire allant de 9 à 20 % (106) (69). Cet iléus post-opératoire peut s'expliquer par l'atrophie de la paroi intestinale, avec la baisse de contractilité qui affecterait le segment exclus (107) (108), (20).

Les doubles entérostomies (ou iléostomies latérales) temporaires sont beaucoup plus fréquentes que le GCA.

L'incidence du cancer colorectal en France avoisine 45.000 nouveaux cas /an dont 15.000 cas de cancer du rectum. Sachant que les interventions chirurgicales portant sur le moyen et le bas rectum impliquent quasi systématiquement une stomie latérale, **une RD pendant quelques jours en prévision du RC constituerait une excellente indication**. Les stomies de protection se retrouvent aussi dans les traitements chirurgicaux des maladies inflammatoires. Notamment dans la prise en charge en trois temps de la recto colite ulcéro hémorragique (RCUH) impliquant : colectomie totale ou subtotale- anastomose iléo rectale ou sigmoïdienne protégée par une iléostomie d'amont, fermeture iléo iléale. Notons cependant que la RD en prévision d'un rétablissement de continuité post coloproctectomie avec confection d'un réservoir iléal, n'a pas démontré de bénéfices (109).

## II. Préservation du microbiote du segment exclu

Pour renforcer les précédents points, de nombreux modèles animaux ont permis d'authentifier une atrophie muqueuse intestinale au niveau du segment intestinal exclus (107), (110).

Cette atrophie muqueuse villositaire se retrouve aussi dans les segments exclus lors des by-pass chirurgicaux (108) (20).

D'autre part, des translocations bactériennes vers des ganglions mésentériques avec suppression des macrophages péritonéaux ont été décrites en cas de TPN prolongée (70). Pourtant 10 à 20% du total des calories ingérées par voie entérale suffiraient à réduire la translocation bactérienne et augmenteraient la fonction macrophagique péritonéale (111).

**Une exposition de la muqueuse exclue au chyme par la RD en cas de double stomie, iléostomie latérale et/ou fistule haute permettrait d'éviter cette atrophie d'aval et ses conséquences potentielles sur le microbiote.**

## III. Évaluation d'une fistule anastomotique colorectale

La chirurgie du rectum avec anastomose sous-douglassienne (colorectale basse ou coloanale) nécessite une dérivation d'amont temporaire au vu du risque non négligeable de fistule (112). L'incidence des fistules est évaluée entre 4 à 8 % en fonction des séries (112) (113) (114)

Pour la protection de cette anastomose basse, les études sont plus en faveur d'une iléostomie latérale plutôt que d'une colostomie (115) (116) (73). En effet, l'iléostomie causerait moins de prolapsus et moins d'infection localisée lors du rétablissement de continuité.

Le préalable d'un rétablissement de continuité - prévu après un délai minimum de 6 semaines - est l'absence de fistule anastomotique colorectale ou coloanale en aval contrôlé par une opacification radiographique par voie basse. La présence d'une fistule impose de différer la fermeture d'iléostomie ou colostomie de décharge. Ces images de fistules peuvent évoluer sous une forme d'encoche borgne dont on ne peut prédire du caractère complètement cloisonné avant rétablissement de la continuité (117).

Ainsi, des patients sont parfois rétablis sur la base d'images iconographiques de fistules borgnes rassurantes qui se révèlent perméables en post-opératoire et nécessitent parfois une reprise chirurgicale en urgence.

**La RD pourrait être un moyen de dépister une fistule clinique sans nécessité de reprise chirurgicale et d'en minimiser la morbidité par un arrêt immédiat de la procédure en cas d'apparition de symptômes.**

#### **IV. Évaluation de la fonction sphinctérienne avant RC**

La chirurgie colorectale ou coloanale s'accompagne souvent de troubles sphinctériens transitoires ou définitifs (118), (119). Ces dysfonctionnements se révèlent après le rétablissement de continuité. La littérature fait état de l'intérêt de la kinésithérapie périnéale en cas d'incontinence en post-opératoire d'une chirurgie anorectale. (120)

En 1995, Maeda (89) a publié un cas isolé de RD effectué dans le but de tester la fonction sphinctérienne avant de procéder au rétablissement de continuité digestive.

**La RD pourrait ainsi constituer une étape préalable permettant d'évaluer la fonction sphinctérienne et d'initier voire d'intensifier des séances de renforcement périnéal avant le rétablissement de continuité définitif.**

D'autre part, les réservoirs en J réalisés après colo-proctectomie pour rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) s'associent à une fréquence de selles importantes avec des problèmes de continence dans 50 % des cas (119). Certains patients en souffrent quotidiennement au point de demander une remise en stomie.

**La RD permettrait au patient de tester l'impact social d'une fréquence de selles élevée avant d'opter pour un RC définitif.**

## **V. Rétablissement de continuité extracorporelle en cas d'inéligibilité à la chirurgie**

Les patients porteurs d'iléostomie latérale de protection sont théoriquement éligibles à un RC à 6 semaines. Cependant, la réalité situe à 5 mois le délai moyen de fermeture de stomie (72). En effet, des facteurs tels que l'âge, le score ASA >2, la chirurgie ouverte, les complications chirurgicales, les comorbidités, la fistule d'aval, le stade T4 et la récurrence locale retardent ce deuxième temps opératoire (121). En outre, 25 % des patients stomisés théoriquement éligibles à un rétablissement de continuité ne le seront jamais (73).

**La RD permettrait un rétablissement de continuité extracorporel chez les patients dont l'état général ou les comorbidités contre-indiqueraient une intervention chirurgicale (12 %), chez les patients en récurrence tumorale ou en stade palliatif et chez les patients s'opposant à une nouvelle intervention chirurgicale (5 %).**

## **VI. Traitement de la déshydratation et pertes d'électrolytes chez les patients en iléostomie latérale de protection**

42% des patients porteurs d'iléostomie latérale de décharge reconsultent pour une déshydratation et des troubles électrolytiques avant leur rétablissement de continuité, avec 36 % de réhospitalisation (73). Des facteurs tels que la période estivale et, la chimiothérapie potentialisent ce risque.

**La RD pourrait permettre de prévenir voire de traiter ces pertes hydro-électrolytiques de manière au moins transitoire pendant la durée précédant la fermeture de stomie chez des patients jugés à risque.**

## **VII. La RD iléo colique**

La RD s'adresse au GCA ayant un capital intestinal grêle d'aval susceptible de réabsorber les nutriments indispensables à l'organisme. En cas de grêle court stomisé avec le segment d'aval ne correspondant qu'au colon (l'équivalent d'un SGC type 3 non anastomosé), la RD pourrait à première vue sembler superflue. Cependant, la réabsorption d'eau effectuée par le colon permettrait d'éviter une éventuelle déshydratation. En outre, l'anastomose jéjuno-colique occasionne à long terme une hyperphagie bénéfique pour le grêle court (10).

**La RD iléo colique pourrait trouver son utilité dans la réabsorption d'eau et l'hyperphagie visualisée dans le rétablissement de continuité jéjuno colique.**

### **VIII. L'inaccessibilité à la TPN**

Beaucoup de pays émergents présentent des difficultés d'accès à la TPN (122). Des pathologies tropicales, telles que la fièvre typhoïde, peuvent être pourvoyeuses de GCA (123).

**La RD pourrait constituer une alternative nutritive de choix dans ces contrées où la TPN demeure difficile à mettre en œuvre.**

### **IX. L'Auto-réinstillation ?**

Les grêles courts terminaux type 1 (sans possibilité aval) représentent des situations rares (prévalence de 5 à 10 millions par habitants) avec une dépendance à la nutrition parentérale (NP) à vie ou en attente d'une greffe intestinale.

Au final, l'intestin grêle n'est en réalité qu'un transporteur permettant l'acheminement de nutriments, préalablement « traités » à l'étage sus mésocolique, vers l'organisme proprement dit. L'insuffisance intestinale n'est autre que la conséquence d'un grêle dépassé par la quantité de chyme à devoir réabsorber en un passage.

Tel un bus à quatre places devant faire plusieurs tours pour acheminer toute l'équipe à bon port, **l'auto-réinstillation consisterait à recueillir le chyme incomplètement absorbé pour effectuer un nouveau passage intestinal via une jéjunostomie d'amont et ainsi récupérer le plus de nutriments possible pour l'organisme.** Bien entendu, ce concept théorique devrait au préalable faire l'objet d'une thèse en soi.

Des auteurs comme Forgia et Wheil ont développé un modèle de grêle court chez le porc (124) (125). Fort de ces données de littérature, un modèle animal d'auto-réinstillation sur grêle court de type 1 reste possible et mériterait d'en évaluer le bien-fondé de cette hypothèse purement théorique.



## CONCLUSION

La RD permet d'assurer un apport nutritionnel au patient porteur de GCA en amenant le chyme à des segments digestifs fonctionnels exclus. Actuellement, le traitement principal de l'insuffisance intestinale engendrée par le GCA, est la NP. Cette dernière peut hélas être à l'origine de complications dont certaines s'avèreront fatales. La RD constituerait une alternative nutritionnelle de choix tant pour ses bénéfices unanimes rapportés dans la littérature que pour son innocuité.

Cependant, le peu d'engouement pour la technique est multifactoriel. Bien souvent, le chyme est faussement assimilé à des selles alors qu'il s'agit exactement du contraire. En effet, le chyme équivaut à l'étape la plus aboutie de la digestion du nutriment avant absorption par l'organisme. Pourtant, tous les jours des milliers de litres de cet apport essentiel sont jetés au profit de la parentérale chez des patients éligibles à la RD. D'autres raisons encore peuvent expliquer le manque d'enthousiasme pour la RD : la rareté des indications (une niche), la procédure majoritairement réservée à l'hospitalisation, une situation jugée temporaire (dans l'attente d'un rétablissement de continuité chirurgical), la lourdeur de la procédure, l'insuffisance d'études sur le sujet et surtout **l'absence de matériel dédié**.

En 40 ans de réinstillation, seuls Levy (76) et Picot (103) utilisèrent du matériel spécifiquement conçu pour la RD, ce qui leur permit de produire des études pertinentes, considérées encore aujourd'hui comme les références de la RD. Ainsi, dans la récente méta-analyse (83) reprenant toutes les études publiées sur la RD, la série de Picot représente 44 % de tous les patients. Des cas isolés de RD (89) (91) effectués avec des pompes artisanales, conçues uniquement pour la procédure ont été rapportés, sans qu'aucune n'ait abouti à une mise sur le marché.

Dernièrement, une équipe chinoise publie une série sur la RD impliquant 117 patients (89). La procédure consistait à filtrer le chyme manuellement à travers des compresses, recueillir le filtrat et le réinstiller via une pompe à nutrition entérale. De telles pratiques peuvent se heurter à la réticence du personnel paramédical et du patient lui-même pour la RD.

Denis Picot fait déjà état d'un bénéfice médico-économique (103) de la RD par rapport à la NP sur sa grande série rétrospective. Une étude randomisée prospective multicentrique française (Étude FRY) évaluant l'impact de la RD vs la NP sur l'incidence des complications en cas de GCA est en cours de préparation. Dans ses objectifs secondaires, l'étude prévoit une évaluation économique des deux modes de prise en charge.

Le dispositif ExCEP que nous développons en laboratoire au CIC-IT se veut efficace, ergonomique et ambulatoire. Après plusieurs phases de prototypage évaluées en expérimentations *in vitro* et *in vivo*, nous sommes en mesure de proposer un dispositif pour une utilisation chez l'Homme. L'ExCEP contribuerait à vulgariser la RD et permettrait de rencontrer plus facilement l'adhésion des équipes soignantes et des patients à la procédure.

L'ExCEP pourrait à lui seul restaurer l'argumentaire susmentionné hostile à la RD : la procédure, initialement peu réalisée au domicile, le deviendrait en ambulatoire. Elle serait beaucoup plus simplifiée pour le patient et le personnel soignant. Ainsi, les situations de GCA temporaires - que l'on sait, non dénuées de complications dans l'intervalle (70) - pourraient bénéficier d'une RD simplifiée.

Le taux faible d'indications de RD se fonde sur le GCA strict dont la prévalence reste faible. Néanmoins, les perspectives d'une facilitation de la procédure amèneront à élargir les indications de la RD (prévision d'un RC ; évaluation d'une suture d'aval, d'une fonction sphinctérienne ou d'une tolérance du transit ; substitution d'une NP dans des pays émergents ; restauration d'un équilibre électrolytique chez un iléostomisé latéral ; Entretien d'une flore microbienne, stimulation d'une hyperphagie par réinstillation du colon exclu...).

Nous pensons que la RD retrouve un nouveau souffle à l'heure actuelle. Ainsi, les groupes d'experts spécialisés dans l'insuffisance intestinale de l'ESPEN (European Society of clinical nutrition and metabolism), l'ASPEN (American Society of clinical nutrition and metabolism) et la SFNCM (Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme) recommandent depuis 2017 et 2018 d'utiliser les capacités fonctionnelles des segments intestinaux en aval d'une entérostomie à haut débit, et notamment par réinstillation du chyme. Ils se fondent sur les résultats concordants des publications, malgré l'absence d'études randomisées.

Au final, plus qu'un travail sur l'ExCEP, cette thèse est surtout un plaidoyer pour la RD. Le dispositif ExCEP ne représente qu'un moyen de diffuser et faciliter cette procédure encore sous exploitée.

Pour terminer, nous reprendrons la conclusion de l'abstract de la toute récente méta-analyse parue sur la RD :

*“CR appears to be a promising, safe and well-validated intervention for small bowel high-output double enterostomy...”*

*However, more efficient and acceptable methods are required to promote greater adoption of the practice” Bhat et al. 2019.*

## Bibliographie

1. Conn JH, Chavez CM, Fain WR. The short bowel syndrome. *Ann Surg.* 1972;175(6):803.
2. Messing B, Corcos O, Amiot A, Joly F. [Intestinal failure: from adaptation to transplantation]. *Gastroenterol Clin Biol.* sept 2009;33(8- 9):648- 59.
3. Nuzzo A, Corcos O, Joly F. Syndrome de grêle court: de la nutrition à la greffe intestinale. *Post' u.* 2014;1–9.
4. Lévy E, Cosnes J, Bloch P, Parc R, Huguet C, Loygue J. [Reinfusion of the upper digestive secretions into the lower part of the intestine decreases stomal flow from temporary enterostomies (author's transl)]. *Gastroenterol Clin Biol.* mai 1979;3(5):447 - 51.
5. Beaugeri L, Sokol H. Les fondamentaux de la pathologie digestive. CDU-HGEEditions Elsevier-Masson-Octobre. 2014;
6. Marieb E, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines: Livre+ eText+ plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois. Pearson Education France; 2014.
7. Brieau B, Dubreuil O. Hépatogastro-entérologie. Elsevier Masson; 2013.
8. Tortora GJ, Derrickson B. Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. De Boeck supérieur; 2017.
9. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2015;34(2):171–180.
10. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr.* 2013;32(3):368–374.
11. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016;35(2):247–307.
12. Cummings JH, James WP, Wiggins HS. Role of the colon in ileal-resection diarrhoea. *Lancet Lond Engl.* 17 févr 1973;1(7799):344 - 7.
13. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud J-C, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1999;117(5):1043–1050.
14. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1496–1505.
15. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(2):222–231.

16. Bartholome AL, Albin DM, Baker DH, Holst JJ, Tappenden KA. Supplementation of total parenteral nutrition with butyrate acutely increases structural aspects of intestinal adaptation after an 80% jejunioileal resection in neonatal piglets. *J Parenter Enter Nutr.* 2004;28(4):210–222.
17. Crenn áP, Morin MC, Joly F, Penven S, Thuillier F, Messing B. Net digestive absorption and adaptive hyperphagia in adult short bowel patients. *Gut.* 2004;53(9):1279–1286.
18. Cole CR, Ziegler TR. Small bowel bacterial overgrowth: a negative factor in gut adaptation in pediatric SBS. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9(6):456–462.
19. Goulet O, Joly F, Corriol O, Colomb-Jung V. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(3):256–261.
20. Daly JM, Castro GA, Akhtar M, Dudrick SJ. Morphologic and biochemical intestinal changes after jejunioileal bypass. *Rev Surg.* 1977;34(6):428.
21. Fenyö G, Backman L, Hallberg D. Morphological changes of the small intestine following jejunioileal shunt in obese subjects. *Acta Chir Scand.* 1976;142(2):154–159.
22. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Hansen BS, Holst JJ, Poulsen SS, et al. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut.* 2000;47(3):370–376.
23. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Graff J, Lohmann J, Hansen BS, et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology.* 2001;120(4):806–815.
24. Kunkel D, Basseri B, Low K, Lezcano S, Soffer EE, Conklin JL, et al. Efficacy of the glucagon-like peptide-1 agonist exenatide in the treatment of short bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* août 2011;23(8):739-e328.
25. Gouttebel MC, Saint-Aubert B, Astre C, Joyeux H. Total parenteral nutrition needs in different types of short bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 1986;31(7):718–723.
26. Christie PM, Hill GL. Effect of intravenous nutrition on nutrition and function in acute attacks of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1990;99(3):730–736.
27. Wolfe BM, Ryder MA, Nishikawa RA, Haisted CH, Schmidt BF. Complications of parenteral nutrition. *Am J Surg.* 1986;152(1):93–99.
28. Berea-Baltierra R, Rivas-Ruiz R, Vela-Martinez E, de la Luz Sevilla-Gonzalez M, Talavera-Pina JO, Valencia-Jimenez E, et al. Risk factors for subclavian vein thrombosis in cancer patients with total parenteral nutrition. *J Clin Med Res.* 2014;6(5):345.
29. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 2003;124(6):1651–1661.
30. Messing B, Joly F. Guidelines for management of home parenteral support in adult chronic intestinal failure patients. *Gastroenterology.* 2006;130(2):S43–S51.
31. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O’Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1–45.

32. Layec S, Stefanescu C, Corcos O, Amiot A, Pinget I, Messing B, et al. Les vraies indications de la nutrition parentérale. In: Post'U FMC-HGE. Springer; 2011. p. 25–33.
33. Mitra A, Ahn J. Liver disease in patients on total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis*. 2017;21(4):687–695.
34. Buchman AL, Iyer K, Fryer J. Parenteral nutrition–associated liver disease and the role for isolated intestine and intestine/liver transplantation. *Hepatology*. 2006;43(1):9–19.
35. Grant JP, Cox CE, Kleinman LM, Maher MM, Pittman MA, Tangrea JA, et al. Serum hepatic enzyme and bilirubin elevations during parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet*. 1977;145(4):573–580.
36. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):525–532.
37. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics*. 1979;64(3):342–347.
38. Whittington PF. Cholestasis associated with total parenteral nutrition in infants. *Hepatology*. 1985;5(4):693–696.
39. Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5(1):9–22.
40. Moss RL, Das JB, Raffensperger JG. Necrotizing enterocolitis and total parenteral nutrition-associated cholestasis. *Nutrition*. 1996;12(5):340–343.
41. Nghiem-Rao TH. Potential hepatotoxicities of intravenous fat emulsions in infants and children. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(5):619–628.
42. Gupte GL, Beath SV, Kelly DA, Millar AJW, Booth IW. Current issues in the management of intestinal failure. *Arch Dis Child*. 2006;91(3):259–264.
43. Buchman AL, Ament ME, Sohel M, Dubin M, Jenden DJ, Roch M, et al. Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutrition: proof of a human choline requirement: a placebo-controlled trial. *J Parenter Enter Nutr*. 2001;25(5):260–268.
44. Buchman AL, Dubin MD, Moukarzel AA, Jenden DJ, Roch M, Rice KM, et al. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology*. 1995;22(5):1399–403.
45. Meguid MM, Akahoshi MP, Jeffers S, Hayashi RJ, Hammond WG. Amelioration of metabolic complications of conventional total parenteral nutrition. A prospective randomized study. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1984;119(11):1294–8.
46. Burns DL, Gill BM. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease with a fish oil-based lipid emulsion (Omegaven) in an adult dependent on home parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 2013;37(2):274–80.
47. OTT L, Annis KIM, HATTON J, McCLAIN M, YOUNG B. Postpyloric enteral feeding costs for patients with severe head injury: blind placement, endoscopy, and PEG/J versus TPN. *J Neurotrauma*. 1999;16(3):233–242.

48. Achach K, Peroux E, Hébuterne X. Evaluation économique des alternatives thérapeutiques en nutrition parentérale. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2002;26(8-9):680–685.
49. Menne R, Adolph M, Brock E, Schneider H, Senkal M. Cost analysis of parenteral nutrition regimens in the intensive care unit: three-compartment bag system vs multibottle system. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* déc 2008;32(6):606–12.
50. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(7):602–607.
51. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut.* 2005;54(9):1224–1231.
52. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O’Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut.* 2011;60(7):902–914.
53. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O’keefe SJ, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology.* 2012;143(6):1473–1481.
54. Lei Q, Bi J, Wang X, Jiang T, Wu C, Tian F, et al. GLP-2 prevents intestinal mucosal atrophy and improves tissue antioxidant capacity in a mouse model of total parenteral nutrition. *Nutrients.* 2016;8(1):33.
55. Iyer KR, Kunecki M, Boullata JJ, Fujioka K, Joly F, Gabe S, et al. Independence from parenteral nutrition and intravenous fluid support during treatment with teduglutide among patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. *J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(6):946–951.
56. Hotouras A, Murphy J, Chan CL. Segmental Reversal of the Small Bowel Can End Permanent Parenteral Nutrition Dependency. *Ann Surg.* 2015;261(4):e96.
57. Beyer-Berjot L, Joly F, Maggiori L, Corcos O, Bouhnik Y, Bretagnol F, et al. Segmental reversal of the small bowel can end permanent parenteral nutrition dependency: an experience of 38 adults with short bowel syndrome. *Ann Surg.* 2012;256(5):739–745.
58. Bianchi A. Intestinal loop lengthening—a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg.* 1980;15(2):145–151.
59. Kim HB, Fauza D, Garza J, Oh J-T, Nurko S, Jaksic T. Serial transverse enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg.* 2003;38(3):425–429.
60. Iyer KR. Surgical Management of Short Bowel Syndrome. *J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(1S):53S–59S.
61. Frongia G, Kessler M, Weih S, Nickkholgh A, Mehrabi A, Holland-Cunz S. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome—a systematic review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2013;48(8):1794–1805.
62. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut.* 2011;60(1):17–25.

63. Yandza T, Schneider SM, Canioni D, Saint-Paul M-C, Gugenheim J, Chevalier P, et al. [Intestinal transplantation]. *Gastroenterol Clin Biol*. mai 2007;31(5):469- 79.
64. Kato T, Selvaggi G, Gaynor JJ, Takahashi H, Nishida S, Moon J, et al. Inclusion of donor colon and ileocecal valve in intestinal transplantation. *Transplantation*. 2008;86(2):293–297.
65. Goligher JC. Resection with exteriorization in the management of faecal fistulas originating in the small intestine. *Br J Surg*. mars 1971;58(3):163- 7.
66. Hawley PR, Faulk WP, Hunt TK, Dunphy JE. Collagenase activity in the gastro-intestinal tract. *Br J Surg*. déc 1970;57(12):896- 900.
67. Hawley PR, Hunt TK, Dunphy JE. Etiology of colonic anastomotic leaks. *Proc R Soc Med*. 1970;63(Suppl 1):28.
68. O’Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1):6–10.
69. Sena MJ, Utter GH, Cuschieri J, Maier RV, Tompkins RG, Harbrecht BG, et al. Early supplemental parenteral nutrition is associated with increased infectious complications in critically ill trauma patients. *J Am Coll Surg*. oct 2008;207(4):459- 67.
70. Shou J, Lappin J, Minnard EA, Daly JM. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg*. janv 1994;167(1):145- 50.
71. Gonzalez F, Boulétreau P, Bryssine S, Saudin F, Chambrier C. Nutrition parentérale à domicile: bilan de 14 ans d’activité d’un centre agréé. *Nutr Clin Métabolisme*. 2001;15(1):16–22.
72. Sier MF, van Gelder L, Ubbink DT, Bemelman WA, Oostenbroek RJ. Factors affecting timing of closure and non-reversal of temporary ileostomies. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(9):1185–1192.
73. Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, Barberini F, Guerrisi A, Izzo L, et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(5):479–488.
74. Martinez JL, Luque-de-Leon E, Mier J, Blanco-Benavides R, Robledo F. Systematic management of postoperative enterocutaneous fistulas: factors related to outcomes. *World J Surg*. mars 2008;32(3):436- 43; discussion 444.
75. Draus Jr JM, Huss SA, Harty NJ, Cheadle WG, Larson GM. Enterocutaneous fistula: are treatments improving? *Surgery*. 2006;140(4):570–578.
76. Lévy E, Cosnes J, Bloch P, Parc R, Huguet C, Loygue J. Reinfusion of the upper digestive secretions into the lower part of the intestine decreases stomal flow from temporary enterostomies (author’s transl). *Gastroentérologie Clin Biol Clin Hepatol Gastroenterol*. 1979;3(5):447–51.
77. Lévy E, Palmer DL, Frileux P, Parc R, Huguet C, Loygue J. Inhibition of upper gastrointestinal secretions by reinfusion of succus entericus into the distal small bowel. A clinical study of 30 patients with peritonitis and temporary enterostomy. *Ann Surg*. nov 1983;198(5):596- 600.
78. Prior A, Downing R. A self-regulating device for continuous reinfusion of jejunostomy effluent: Rapid Communications in the Journal of Medical Engineering & Technology. *J Med Eng Technol*. 1990;14(1):21–22.

79. McGrogan D, McCain S, Harris A, McCallion K. PMO-073 Post-operative enteral nutrition and recirculation of jejunal effluent in the management of a paraduodenal hernia: a case report. *Gut*. 2012;61(Suppl 2):A102–A103.
80. Rinsema W, Gouma DJ, von Meyenfeldt MF, Soeters PB. Reinfusion of secretions from high-output proximal stomas or fistulas. *Surg Gynecol Obstet*. nov 1988;167(5):372–6.
81. Calicis B, Parc Y, Caplin S, Frileux P, Dehni N, Ollivier J-M, et al. Treatment of postoperative peritonitis of small-bowel origin with continuous enteral nutrition and succus entericus reinfusion. *Arch Surg Chic Ill* 1960. mars 2002;137(3):296–300.
82. Thibault R, Picot D. Chyme reinfusion or enteroclysis in nutrition of patients with temporary double enterostomy or enterocutaneous fistula. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(5):382–387.
83. Bhat S, Sharma P, Cameron N-R, Bissett IP, O’Grady G. Chyme Reinfusion for Small Bowel Double Enterostomies and Enteroatmospheric Fistulas in Adult Patients: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract*. 2019;
84. Coetzee E, Rahim Z, Boutall A, Goldberg P. Refeeding enteroclysis as an alternative to parenteral nutrition for enteric fistula. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. oct 2014;16(10):823–30.
85. Wu Y, Ren J, Wang G, Zhou B, Ding C, Gu G, et al. Fistuloclysis improves liver function and nutritional status in patients with high-output upper enteric fistula. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:941514.
86. Nagar A, Mehrotra S, Yadav A, Mangla V, Lalwani S, Mehta N, et al. Distal Bowel Re-feeding in Patients with Proximal Jejunostomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2018;22(7):1251–7.
87. Sánchez-Guillén L, López de Los Reyes R, Vives-Rodríguez E, Mato Iglesias A, Cantón-Blanco A. Enteral nutrition in Crohn’s disease with a high output enteroatmospheric fistula. *Cirugia Espanola*. nov 2016;94(9):547–50.
88. Pflug AM, Utiyama EM, Fontes B, Faro M, Rasslan S. Continuous reinfusion of succus entericus associated with fistuloclysis in the management of a complex jejunal fistula on the abdominal wall. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(8):716–8.
89. Maeda K, Hashimoto M, Koh J, Yamamoto O, Hosoda Y, Morikawa Y. The use of an ileostomy connector to diminish the frequency of defecation prior to ileostomy closure in patients with a pelvic pouch. *Surg Today*. 1995;25(7):657–61.
90. Ye X, Peng N, Jiang F, Ni Y, Tong Z, Li W, et al. Subsegmental bowel enteral nutrition infusion and succus entericus reinfusion in patients with severe acute pancreatitis complicated with multiple enteric fistulae: a successful experience. *Am Surg*. avr 2013;79(4):E169-171.
91. Cresci GA, Martindale RG. Metabolic and nutritional management of a patient with multiple enterocutaneous fistulas. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. mai 1997;13(5):446–8; discussion 448-449.
92. Duan M, Cao L, Gao L, Gong J, Li Y, Zhu W. Chyme Reinfusion Is Associated with Lower Rate of Postoperative Ileus in Crohn’s Disease Patients After Stoma Closure. *Dig Dis Sci*. 2019;1–7.



93. Abrisqueta J, Abellan I, Luján J, Hernández Q, Parrilla P. Stimulation of the efferent limb before ileostomy closure: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum*. déc 2014;57(12):1391- 6.
94. Picot D. Home succus entericus reinfusion for patients with temporary high flow enterostomy. A monocenter experience. *Nutr Clin Métabolisme*. 2013;27(4):249-254.
95. Liu M-Y, Tang H-C, Yang H-L, Chang S-J. Is jejunostomy output nutrient or waste in short bowel syndrome? Experience from six cases. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(2):430- 5.
96. Yang S, Guo J, Ni Q, Chen J, Guo X, Xue G, et al. Enteral nutrition improves clinical outcome and reduces costs of acute mesenteric ischaemia after recanalisation in the intensive care unit. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2019;38(1):398- 406.
97. Archive of « Canadian Medical Association Journal ». [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/188/>
98. Texter EC. Pressure and transit in the small intestine. The concept of propulsion and peripheral resistance in the alimentary canal. *Am J Dig Dis*. mai 1968;13(5):443- 54.
99. Bissett IP. Succus entericus reinfusion to treat postoperative small-bowel fistula. *Arch Surg Chic Ill* 1960. déc 2002;137(12):1446- 7.
100. Douglas DM. The decrease of frequency of contraction of the jejunum after transplantation to the ileum. *J Physiol*. 15 déc 1949;110(1- 2):66- 75.
101. Trotman I, Misiewicz G. Methods in human alimentary motility. *Br J Clin Pharmacol*. déc 1982;14(6):757- 63.
102. Summers RW, Yanda R, Prihoda M, Flatt A. Acute intestinal obstruction: an electromyographic study in dogs. *Gastroenterology*. déc 1983;85(6):1301- 6.
103. Picot D, Layec S, Dussaulx L, Trivin F, Thibault R. Chyme reinfusion in patients with intestinal failure due to temporary double enterostomy: A 15-year prospective cohort in a referral centre. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2017;36(2):593- 600.
104. Vanderecken P. Planification des étapes de développement d'un dispositif médical innovant, conformément aux exigences réglementaires européennes. 2019.
105. Zhang Z, Zhang R, Xiao H, Bhattacharya K, Bitounis D, Demokritou P, et al. Development of a standardized food model for studying the impact of food matrix effects on the gastrointestinal fate and toxicity of ingested nanomaterials. *NanoImpact*. 2019;13:13-25.
106. Mennigen R, Sewald W, Senninger N, Rijcken E. Morbidity of loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: a systematic review. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. déc 2014;18(12):2192- 200.
107. Ekelund K, Ekblad E. Structural, neuronal, and functional adaptive changes in atrophic rat ileum. *Gut*. août 1999;45(2):236- 45.
108. Fenyö G, Hallberg D. The influence of a chemical diet on the intestinal mucosa after jejuno-ileal bypass in the rat. *Acta Chir Scand*. 1976;142(3):270- 4.
109. Miedema BW, Köhler L, Smith CD, Phillips SF, Kelly KA. Preoperative perfusion of bypassed ileum does not improve postoperative function. *Dig Dis Sci*. févr 1998;43(2):429- 35.

110. Williams L, Armstrong MJ, Armstrong M, Finan P, Sagar P, Burke D. The effect of faecal diversion on human ileum. *Gut*. juin 2007;56(6):796- 801.
111. Shou J, Lieberman MD, Hofmann K, Leon P, Redmond HP, Davies H, et al. Dietary manipulation of methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. juin 1991;15(3):307- 12.
112. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjö Dahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*. août 2007;246(2):207- 14.
113. Pronio A, Di Filippo A, Narilli P, Mancini B, Caporilli D, Piroli S, et al. [Anastomotic dehiscence in colorectal surgery. Analysis of 1290 patients]. *Chir Ital*. oct 2007;59(5):599- 609.
114. Brigand C, Rohr S, Meyer C. [Colorectal stapled anastomosis: results after anterior resection of the rectum for cancer]. *Ann Chir*. oct 2004;129(8):427- 32.
115. Klink CD, Lioupis K, Binnebösel M, Kaemmer D, Kozubek I, Grommes J, et al. Diversion stoma after colorectal surgery: loop colostomy or ileostomy? *Int J Colorectal Dis*. avr 2011;26(4):431- 6.
116. Güenaga KF, Lustosa S a. S, Saad SS, Saconato H, Matos D. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 janv 2007;(1):CD004647.
117. Chung CT-Y, Baek S-J, Kwak J-M, Kim J, Kim S-H. Anastomotic Sinus That Developed From Leakage After a Rectal Cancer Resection: Should We Wait for Closure of the Stoma Until the Complete Resolution of the Sinus? *Ann Coloproctology*. 2019;35(1):30.
118. Ihnát P, Slívová I, Tulinsky L, Ihnát Rudinská L, Máca J, Penka I. Anorectal dysfunction after laparoscopic low anterior rectal resection for rectal cancer with and without radiotherapy (manometry study). *J Surg Oncol*. mars 2018;117(4):710- 6.
119. Jorge JM, Wexner SD, Morgado PJ, James K, Nogueras JJ, Jagelman DG. Optimization of sphincter function after the ileoanal reservoir procedure. A prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum*. mai 1994;37(5):419- 23.
120. Pala C, Serventi F, Paliogiannis P, Trignano E, Attene F, Scognamillo F, et al. Functional sequelae after low anterior rectal surgery. *Ann Ital Chir*. 2009;80(3):193-197.
121. Zhou X, Wang B, Li F, Wang J, Fu W. Risk factors associated with nonclosure of defunctioning stomas after sphincter-preserving low anterior resection of rectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(5):544-554.
122. Murguia-Peniche T, Kirsten GF. Meeting the challenge of providing neonatal nutritional care to very or extremely low birth weight infants in low-resource settings. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:278- 96.
123. Marwah S, Singla S, Tinna P. Role of gum chewing on the duration of postoperative ileus following ileostomy closure done for typhoid ileal perforation: a prospective randomized trial. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc*. avr 2012;18(2):111- 7.
124. Frongia G, Nickkholgh A, Hafezi M MR, Arvin J, Saffari A, Golriz M, et al. Significance of the Extent of Intestinal Resection on the Outcome of a Short-bowel Syndrome in a Porcine Model. *J Invest Surg*. 2016;29(1):57-65.

125. Weih S, Nickkholgh A, Kessler M, Frongia G, Hafezi M, Golriz M, et al. Models of short bowel syndrome in pigs: a technical review. *Eur Surg Res.* 2013;51(1- 2):66–78.
126. O’Keefe SJD, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure: Consensus Definitions and Overview. *Clin Gastroenterol Hepatol.* janv 2006;4(1):6- 10.
127. Sena MJ, Utter GH, Cuschieri J, Maier RV, Tompkins RG, Harbrecht BG, et al. Early Supplemental Parenteral Nutrition Is Associated with Increased Infectious Complications in Critically Ill Trauma Patients. *J Am Coll Surg.* oct 2008;207(4):459- 67.
128. Menne R, Adolph M, Brock E, Schneider H, Senkal M. Cost Analysis of Parenteral Nutrition Regimens in the Intensive Care Unit: Three-Compartment Bag System vs Multibottle System. *J Parenter Enter Nutr.* nov 2008;32(6):606- 12.
129. Shou J, Lappin J, Minnard EA, Daly JM. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg.* janv 1994;167(1):145- 50.
130. Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, Barberini F, Guerrisi A, Izzo L, et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* mai 2009;24(5):479- 88.
131. Gonzalez F, Boulétreau P, Bryssine S, Saudin F, Chambrier C. Nutrition parentérale à domicile : bilan de 14 ans d’activité d’un centre agréé. *Nutr Clin Métabolisme.* 2001;15(1):16- 22.
132. Lévy E, Cosnes J, Bloch P, Parc R, Huguet C, Loygue J. [Reinfusion of the upper digestive secretions into the lower part of the intestine decreases stomal flow from temporary enterostomies (author’s transl)]. *Gastroenterol Clin Biol.* mai 1979;3(5):447- 51.
133. Pflug AM, Utiyama EM, Fontes B, Faro M, Rasslan S. Continuous reinfusion of succus entericus associated with fistuloclysis in the management of a complex jejunal fistula on the abdominal wall. *Int J Surg Case Rep.* 2013;4(8):716- 8.
134. Lévy É, Palmer DL, Frileux P, Parc R, Huguet C, Loygue J. Inhibition of Upper Gastrointestinal Secretions by Reinfusion of Succus Entericus into the Distal Small Bowel: A Clinical Study of 30 Patients with Peritonitis and Temporary Enterostomy. *Ann Surg.* nov 1983;198(5):596- 600.
135. Picot D, Layec S, Dussaulx L, Trivin F, Thibault R. Chyme reinfusion in patients with intestinal failure due to temporary double enterostomy: A 15-year prospective cohort in a referral centre. *Clin Nutr.* avr 2017;36(2):593- 600.

**ABBREVIATIONS**

ABST : apical sodium-dependent bile acid transporteur  
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament  
ASPEN: American society for clinical nutrition and metabolism  
ATP: adénosine triphosphate  
CaBP: calcium binding protéine  
CCK : cholécystokinine  
CHBs : complications hépatobiliaires  
CI : capteur impédance  
CMM: complexes migrants moteurs  
CP : capteur optique  
CPP : comité de protection des personnes  
DHURE : département hospitalo-universitaire de recherche expérimentale  
ECL: cellules enterochromaffines Like  
ESPEN: European society for clinical nutrition and metabolism  
ExCEP : extra corporelle entérale prothèse  
FIH : fistule digestive haute  
FRC : fédération de la recherche clinique  
GCA : grêle court d'amont  
GIP : peptide insulino-dépendant du Glucose  
GLP-2: glucagon-like peptide  
H<sup>+</sup>: hydrogène  
HAD: hospitalisation à domicile  
HCl : acide chlorhydrique  
Ig A: immunoglobulines A  
IGF-1: insulin-like growth factor-1  
ILD: iléostomie de décharge  
IPPs: inhibiteurs de la pompe à proton  
K<sup>+</sup>: potassium  
LILT: longitudinal Intestinal lengthening and tailoring  
MICI : maladie intestinale chronique de l'intestin

Na<sup>+</sup>: sodium

NP : nutrition parentérale

NPAD : nutrition parentérale à domicile

OMS : organisation mondiale de la santé

P : dispositif avec pompe

PH: potentiel hydrogène

POIC : pseudo obstruction intestinale chronique

PTH: parathormone

RCUH : recto-colite ulcéro hémorragique

RD : réinstillation digestive

REG : réticulum endoplasmique granuleux

SFNCM: société francophone Nutrition Clinique et Métabolisme

SGC : syndrome du grêle court

SGLT: transporteurs glucose sodium dépendant

SP : dispositif sans pompe

STEP: serial transverse enteroplasty

VLDL: very-low density lipoprotéine

## Étude pilote de phase 1 visant à évaluer l'innocuité d'une réinstillation du contenu digestif chez les patients iléostomisés à l'aide du dispositif portatif innovant ExCEP

### **EXCEP**

**N° de code attribué par le promoteur**      **AAAA\_NN**

**N° ID-RCB ou EudraCT**

**Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH)**      **Recherche de catégorie 1 : Recherche Interventionnelle**

**Investigateur Principal ou Coordinateur**      **Dr Jean-Robert NZAMUSHE, Chirurgien viscéral, N° 10002309358**

Hôpital Roger Salengro, CHRU Lille - Service Urgences Chirurgicales

59037 Lille cedex, France

Tel: 03.20.44.40.56

Mail : Jean-Robert.NZAMUSHELEPANMABLA@CHRU-LILLE.FR

**Promoteur**      **Centre Hospitalier Régional & Universitaire de Lille**  
Département de la Recherche et de l'innovation (DRI)  
6 rue Paul Laguesse  
59037 LILLE Cedex  
tél : 03 20 44 59 69

**Méthodologiste**

**Financier + N° de projet**

**Number Clinical Trial (NCT)**

**N° Version en cours/ Date :**

**Version n° x du xx/xx/xxxx**

**HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE**

| VERSION | DATE | RAISON(S) DE LA MODIFICATION |
|---------|------|------------------------------|
|         |      |                              |
|         |      |                              |
|         |      |                              |

**LISTE DES CENTRES RECRUTEURS**

| N° | SITE   | INVESTIGATEUR PRINCIPAL |
|----|--|-------------------------|
| 1  | Centre Hospitalier Régional & Universitaire de Lille | Dr Jean-Robert NZAMUSHE |
|    |  |                         |
|    |  |                         |

**LISTE DES CENTRES TECHNIQUES PARTICIPANTS**

| N° | SITE | RESPONSABLE SCIENTIFIQUE/ MEDICAL |
|----|------|-----------------------------------|
|    |      |                                   |
|    |      |                                   |

**LISTE DES PARTENAIRES INDUSTRIELS**

| N° | NOM ET ADRESSE DE L'ENTREPRISE | PERSONNE CONTACT |
|----|--------------------------------|------------------|
|    |                                |                  |
|    |                                |                  |

**MEMBRES DU COMITE DE PILOTAGE (SI APPLICABLE)**

| N° | NOM DES PARTICIPANTS | FONCTION |
|----|----------------------|----------|
|    |                      |          |
|    |                      |          |
|    |                      |          |

**MEMBRE DU COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT (SI APPLICABLE)**

| N° | NOM DES PARTICIPANTS | FONCTION |
|----|----------------------|----------|
|    |                      |          |
|    |                      |          |
|    |                      |          |





## PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

**Code promoteur : AAAA\_NN****Titre long/court :** Étude pilote de phase 1 visant à évaluer l'innocuité d'une réinstillation du contenu digestif chez les patients iléostomisés à l'aide du dispositif portatif innovant ExCEP/Étude innocuité ExCEP**N° de version et date :** n°x du xx/xx/xxxx

Le coordonnateur et le promoteur s'engagent à réaliser cette étude selon le protocole, les règles et les recommandations des bonnes pratiques cliniques internationales et selon les dispositions législatives et réglementaires applicables à la recherche.

|   |   |                               |                  |
|---|---|-------------------------------|------------------|
| <b>PROMOTEUR<br/>REPRESENTANT<br/>LEGAL</b> | <b>CHU de Lille<br/>M Frédéric BOIRON</b> | <b>DATE</b><br>-- / -- / ---- | <b>SIGNATURE</b> |
| <b>COORDONNATEUR</b>                        | <b>Dr Jean-Robert NZAMUSHE</b>            | <b>DATE</b><br>-- / -- / ---- | <b>SIGNATURE</b> |

**SIGNATURE DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL**

J'ai lu l'ensemble des pages de ce protocole dont le CHU de Lille est le promoteur, et je confirme qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l'essai.

Je m'engage à réaliser l'essai en respectant le protocole et les termes et conditions qui y sont définis ainsi que ses éventuels amendements qui me seront transmis par le promoteur. Je m'engage à conduire ce protocole conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques, à la Loi de Santé Publique du 9 août 2004 et du décret d'application du 16 novembre 2016 et notamment en délivrant l'information et en recueillant le consentement écrit des patients avant toute procédure de sélection du protocole.

Je m'engage à ce que les investigateurs et les autres membres qualifiés de mon équipe aient accès aux copies de ce protocole et des documents relatifs à la conduite de l'essai pour leur permettre de travailler dans le respect des dispositions figurant dans ces documents.

Je suis informé que mes données nominatives font l'objet d'un traitement automatisé ayant pour finalité la mise en place et le déroulement de la recherche. Ces informations peuvent éventuellement faire l'objet de transfert hors de l'Union Européenne. Conformément aux dispositions de la loi modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, et au règlement européen sur la protection des données personnelles (2016/679), je bénéficie auprès du promoteur d'un droit d'accès et de rectification de mes informations personnelles

|  |   |                                   |                  |
|--|---|-----------------------------------|------------------|
| <b>INVESTIGATEUR<br/>PRINCIPAL</b><br><br><b>ETABLISSEMENT</b> | Dr Jean-Robert NZAMUSHE<br><br>Lille, Hôpital Roger Salengro,<br>CHRU Lille - Service Urgences<br>Chirurgicales | <b>DATE</b><br><br>-- / -- / ---- | <b>SIGNATURE</b> |
|--|---|-----------------------------------|------------------|

## TABLE DES MATIERES / SOMMAIRE

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| <b>1</b> | <b>RATIONNEL SCIENTIFIQUE</b>                                   | <b>148</b> |
| <b>2</b> | <b>OBJECTIFS DE L'ÉTUDE</b>                                     | <b>153</b> |
| 2.1      | Objectif principal  | 153        |
| 2.2      | Objectifs secondaires   | 153        |
| <b>3</b> | <b>CRITERES D'ÉVALUATION</b>                                    | <b>154</b> |
| 3.1      | Critère d'évaluation pour l'objectif principal                  | 154        |
| 3.2      | Critères d'évaluation pour les objectifs secondaires            | 154        |
| <b>4</b> | <b>DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE</b>                           | <b>155</b> |
| 4.1      | Plan expérimental   | 155        |
| 4.2      | Mesures prises pour minimiser les biais                         | 155        |
| 4.2.1    | Randomisation   | 155        |
| 4.2.2    | Mise en insu  | 155        |
| 4.3      | Nombre de sujets nécessaires                                    | 155        |
| <b>5</b> | <b>CRITERES D'ELIGIBILITE ET PROCEDURES DE SUIVI</b>            | <b>155</b> |
| 5.1      | Critères d'inclusion  | 155        |
| 5.2      | Critères de non-inclusion                                       | 156        |
| 5.3      | Critères d'arrêt de participation à l'étude et fin anticipée    | 156        |
| 5.4      | Interdiction de participation simultanée et période d'exclusion | 157        |
| 5.4.1    | Participation simultanée à une autre recherche                  | 157        |
| 5.4.2    | Période d'exclusion à l'issue de la recherche                   | 157        |
| 5.4.3    | Inscription au fichier des volontaires (Fichier VRB)            | 157        |
| <b>6</b> | <b>DEROULEMENT DE LA RECHERCHE</b>                              | <b>158</b> |
| 6.1      | Faisabilité et expérience des équipes                           | 158        |
| 6.2      | Déroulement de la recherche                                     | 159        |
| 6.2.1    | Sélection / recrutement des patients                            | 159        |
| 6.2.2    | Information et consentement                                     | 159        |
| 6.2.2.1  | Étude principale  | 159        |
| 6.2.2.2  | Études ancillaires  | 160        |
| 6.2.3    | Visite d'inclusion  | 160        |
| 6.2.4    | Visites de suivi  | 160        |
| 6.2.5    | Visite de fin d'étude   | 162        |
| 6.2.6    | Visites non planifiées  | 162        |

|           |  |  |
|-----------|--|--|
| 6.3       | Durée de la recherche .....  | 162  |
| 6.4       | Procédures d'investigation menées et différences par rapport à la prise en charge habituelle.....            | 164  |
| 6.5       | Flow chart de l'étude .....  | 165  |
| <b>7</b>  | .....  | <b>MEDICAMENT A L'ETUDE 167</b>  |
| <b>8</b>  | .....  | <b>DISPOSITIF MEDICAL A L'ETUDE 167</b>  |
| 8.1       | Dénomination et description du ou des dispositifs médicaux .....   | 167  |
|           | Étape 1 : Préparation de la peau .....   | 169  |
|           | Étape 2 : Découpe du support de poche de stomie` .....   | 169  |
|           | Étape 3 : Mise en place de la sonde de jéjunostomie dans la stomie d'aval .....                              | 169  |
|           | Étape 4 : Mise en place du collecteur-prothèse .....   | 169  |
|           | Étape 5 : Connexion au boîtier de commande .....   | 170  |
|           | Étape 6 : Mise en route du boîtier de commande .....   | 171  |
|           | Étape 7 : Utilisation.....   | 171  |
|           | Étape 8 : Retrait du dispositif .....  | 171  |
|           | Étape 9 : Nettoyage et pose du dispositif personnel du patient .....   | 171  |
|           | Étape 10 : Gestion des déchets .....   | 172  |
| 8.2       | Traitements et procédures associé(e)s.....   | 173  |
| 8.3       | Présentation et utilisation du dispositif médical à l'étude .....  | 174  |
|           | 8.3.1..... Fourniture et conditionnement du dispositif médical   | 174  |
|           | 8.3.2..... Utilisation dans le cadre de l'étude, durée   | 174  |
| 8.4       | Traçabilité du dispositif médical .....  | 174  |
| <b>9</b>  | .....  | <b>STRATEGIE(S) DE PRISES EN CHARGE ETUDIEE(S) PAR LA RECHERCHE ou PROCEDURE(S) MEDICALE(S) ou CHIRURGICALES(S) ETUDIEE(S) .....</b> |
|           |  | <b>175</b>   |
| 9.1       | Stratégie/procédure à l'étude .....  | 175  |
| 9.2       | Stratégie/procédure de comparaison .....   | 175  |
| <b>10</b> | .....  | <b>BIOLOGIE 175</b>  |
| 10.1      | Biologie de soin de routine et biologie spécifique à l'étude .....   | 176  |
| 10.2      | Collection biologique .....  | 178  |
| <b>11</b> | .....  | <b>EVALUATION DE LA SECURITE 179</b>   |
| 11.1      | Définitions .....  | 179  |
| 11.2      | Description de paramètres d'évaluation de la sécurité et risques liés au protocole .....                     | 180  |
| 11.3      | Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables ..... | 181  |
|           | 11.3.1 Responsabilités de l'investigateur .....  | 181  |
|           | 11.3.1.1 Recueil des événements indésirables .....   | 181  |
|           | 11.3.1.2 Notification des événements indésirables graves.....  | 182  |
|           | 11.3.1.3 Période de notification des événements indésirables graves.....                                     | 182  |
|           | 11.3.1.4 Cas particuliers.....   | 182  |

|             |  |                                    |
|-------------|--|------------------------------------|
| 11.3.1.5    | Signalement des grossesses .....   | 182                                |
| <b>11.4</b> | <b>Responsabilités du Promoteur.....</b>   | <b>184</b>                         |
| 11.4.1.1    | Déclaration des effets indésirables graves et inattendus .....                           | 184                                |
| 11.4.1.2    | Déclaration des faits nouveaux de sécurité .....   | 184                                |
| 11.4.1.3    | Rapport annuel de sécurité.....  | 184                                |
| <b>11.5</b> | <b>Comité de Surveillance Indépendant .....</b>  | <b>185</b>                         |
| <b>12</b>   | <b>..... DATA MANAGEMENT</b>   | <b>185</b>                         |
| <b>13</b>   | <b>..... ANALYSES STATISTIQUES</b>   | <b>185</b>                         |
| 13.1        | Calcul du nombre de sujets nécessaires .....   | 185                                |
| 13.2        | Méthode et stratégie d'analyse .....   | 186                                |
| <b>14</b>   | <b>..... CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE</b>   | <b>186</b>                         |
| 14.1        | Déroulement de l'essai.....  | 186                                |
| 14.2        | Monitoring de l'étude .....  | 186                                |
| 14.3        | Clôture de l'essai.....  | 187                                |
| <b>15</b>   | <b>..... CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES</b>  | <b>188</b>                         |
| 15.1        | Comité de protection des personnes (CPP) et Autorité compétente AC) .....                | 188                                |
| 15.2        | Information et consentement.....   | 189                                |
| 15.3        | CNIL.....  | 189                                |
| <b>16</b>   | <b>..... FINANCEMENT ET ASSURANCE</b>  | <b>190</b>                         |
| 16.1        | Financement.....   | 190                                |
| 16.2        | Assurance .....  | 190                                |
| <b>17</b>   | <b>..... PUBLICATIONS – VALORISATION</b>   | <b>191</b>                         |
| 17.1        | Décision de publication .....  | 191                                |
| 17.2        | Règles de publication .....  | 191                                |
| 17.3        | Publication des études ancillaires .....   | 191                                |
| 17.4        | Valorisation .....   | 191                                |
| <b>18</b>   | <b>..... LISTE DES ANNEXES</b>   | <b>192</b>                         |
|             | <b>Annexe 1 : Bibliographie.....</b>   | <b>193</b>                         |
|             | <b>Annexe 2 : Volume de prélèvement sanguin en fonction du poids de la personne.....</b> | <b>202</b>                         |
|             | <b>Annexe 3 : Circuit des échantillons biologiques .....</b>                             | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |

**LISTE DES ABBREVIATIONS**

| <b>ABBREVIATION</b> | <b>DEFINITION</b>  |
|---------------------|--|
| ANSM                | Agence Nationale de Sécurité du Médicament                     |
| AC                  | Autorité Compétente  |
| ARC                 | Attaché de Recherche Clinique                                  |
| BI                  | Brochure Investigateur   |
| BPF / GMP           | Bonnes Pratiques de Fabrication / Good Manufacturing Practices |
| CHU                 | Centre Hospitalier Régional Universitaire                      |
| CNIL                | Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés         |
| CPP                 | Comité de Protection des Personnes                             |
| CRF/eCRF            | Case Report Form/ electronic Case Report Form                  |
| DCI                 | Dénomination Commune Internationale                            |
| EI                  | Evénement Indésirable  |
| EIG                 | Evénement Indésirable Grave                                    |
| ExCEP               | Extra Corporeal Enteral Prosthesis                             |
| IP                  | Investigateur Principal  |
| RCP                 | Résumé des Caractéristiques Produit                            |
| TPN                 | Nutrition Parentérale Totale                                   |
| VRB                 | Volontaires pour la Recherche Biomédicale                      |
|                     |  |
|                     |  |

**LISTE DES FIGURES**

Figure 1: Représentation du système digestif interrompu par deux stomies. .... 148

|   |     |
|---|-----|
| Figure 2: Représentation d'un patient appareillé avec une poche de stomie après une chirurgie digestive. .... | 148 |
| Figure 3: Principe de la réinstillation digestive. ....   | 150 |
| Figure 4: Dispositifs de réinstillation (Lévy et al. 1983) et Pflug et al. (2013). ....                       | 150 |
| Figure 5: L'Entéromate II®, premier dispositif basé sur la réinstillation digestive. ....                     | 151 |
| Figure 6: La réinstillation digestive avec l'ExCEP. ....  | 151 |
| Figure 7 A : Éléments constitutifs de la version actuelle de l'ExCEP. B : Maquette sur banc d'essai. ....     | 152 |
| Figure 8 A : Schéma de l'ExCEP. B : Cycle de pompage de l'ExCEP. ....   | 153 |
| Figure 9: Schéma du déroulement de la recherche. ....   | 159 |



## SYNOPSIS COMPLET EN FRANÇAIS

|                           |  |
|---------------------------|--|
| <b>PROMOTEUR</b>          | Centre Hospitalier Universitaire de Lille  |
| <b>TITRE LONG</b>         | Étude pilote de phase 1 visant à évaluer l'innocuité d'une réinstillation du contenu digestif chez les patients iléostomisés à l'aide du dispositif portatif innovant ExCEP  |
| <b>TITRE COURT</b>        | Étude innocuité ExCEP  |
| <b>ACRONYME</b>           | ExCEP  |
| <b>COORDONNATEUR</b>      | Dr Jean-Robert NZAMUSHE  |
| <b>CONDITION MEDICALE</b> | Patients iléostomisés en attente de remise en continuité   |
| <b>MOTS CLES</b>          | Iléostomie, Dispositif médical, Réinstillation, Nutrition, Innocuité   |
| <b>NOMBRE DE CENTRES</b>  | 1 (CHU de Lille)   |
| <b>RATIONNEL</b>          | <p>Certaines pathologies en chirurgie abdominale, telles que l'ischémie mésentérique, néoplasie, la maladie de Crohn, ou toute autre exploration intra abdominale peuvent conduire à des résections intestinales plus ou moins étendues. Cependant, le contexte local (péritonite, ischémie digestive...) et/ou général (dénutrition, hypoprotéinémie) peut contre-indiquer un rétablissement de continuité intestinale immédiat vu le risque de lâchage de suture. Les deux segments seront donc directement abouchés à la peau (double enterostomie) ou suturés et protégés par une stomie latérale sur baguette. Cette situation se veut temporaire, en espérant une amélioration ultérieure du contexte clinique autorisant un rétablissement de continuité. Ce dernier, prévu à un minimum théorique de 6 semaines après l'intervention, n'intervient en réalité qu'à une moyenne de 5 mois d'après les données de la littérature. Pendant cette période, le patient porte une poche de stomie permettant le recueil du fluide digestif délivré par la stomie d'amont. Ce fluide constitué de sécrétions digestives (salives, sucs gastriques, pancréatique et bile) et des aliments en cours de digestion est appelé <b>chyme</b>. Le patient, privé du contenu de cette poche, risque déshydratation et dénutrition par insuffisance intestinale. Le traitement de référence pour suppléer à ces pertes digestives est la nutrition parentérale (NP) à l'hôpital et à domicile. La NP est elle-même à risque de complications sévères liées à la voie centrale et aux troubles métaboliques qu'elle peut engendrer. De plus, elle représente un coût élevé, entre 5000 et 10000 euros par mois. Par ailleurs, la poche en elle-même constitue une contrainte psychologique pour le patient. Face à cette triple problématique physiologique, sociale et économique, il convient de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques afin de soulager le quotidien de ces patients en double enterostomie.</p> <p>La réinstillation digestive est définie comme une technique de nutrition permettant de rétablir la continuité fonctionnelle de l'intestin grâce à une circulation</p> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>extracorporelle du fluide digestif, en récupérant le fluide digestif d'amont pour l'infuser dans le segment iléal d'aval. Ce procédé permet d'assurer le passage des nutriments dans le sang et ainsi améliorer les conditions physiologiques du patient.</p> <p>Les bienfaits de la réinstillation ne sont plus à démontrer. En effet, de nombreuses études ont pu démontrer une amélioration de l'absorption intestinale, allant jusqu'à un sevrage partiel ou total de la TPN. Malgré ses bénéfices, cette technique est ralentie par les difficultés liées au développement d'un dispositif médical.</p> <p>Jusqu'en 2018, les Entéromates constituaient les seuls dispositifs médicaux existant, spécifiquement dédiés à la réinstillation. Des versions d'Enteromate portable sur batterie ont permis la déambulation et le retour au domicile chez certains patients sélectionnés. Cependant malgré sa fonctionnalité, le dispositif demeurait relativement encombrant et imposait une sédentarité non-négligeable pour le patient. De plus, la conception du dispositif imposait un régime alimentaire assez strict au patient afin de faciliter la circulation du fluide. Ces contraintes pouvaient entraîner une baisse d'engouement pour la procédure tant pour les patients que pour l'équipe soignante.</p> <p>Pour pallier les problèmes liés à l'Entéromate®, le projet ExCEP (Extra Corporeal Enteral Prosthesis) a été développé au sein du Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique (CIC-IT 1403 Biocapteurs et usages) du CHU de Lille. Il s'agit d'un dispositif médical de réinstillation digestive entièrement autonome, portatif et ambulatoire.</p> <p>L'objectif de cette étude est de démontrer l'innocuité du dispositif ExCEP chez les patients porteurs de double enterostomie temporaire.</p> |
| <p><b>PLAN EXPERIMENTAL</b></p>                               | <p>Étude pilote de phase I impliquant la personne humaine et portant sur un dispositif médical. Étude quasi-expérimentale, de cohorte prospective interventionnelle, monocentrique évaluant l'innocuité du dispositif ExCEP à réinstiller le liquide intestinal entre la stomie d'amont et celle d'aval. Un groupe unique est constitué de patients porteurs de double enterostomie temporaire.</p>  |
| <p><b>GROUPES COMPARATEURS ET TRAITEMENT(S) ETUDIE(S)</b></p> | <p>Non concerné</p>  |
| <p><b>EN CAS D'ESSAI SUR LE MEDICAMENT, PHASE</b></p>         | <p>Non concerné</p>  |
| <p><b>OBJECTIFS ET CRITERE(S) D'EVALUATION</b></p>            | <p><b>Objectif principal : Démontrer l'innocuité de la réinstillation du chyme entre la stomie d'amont et celle d'aval avec le dispositif médical portatif ExCEP chez le patient porteur de double enterostomie.</b></p> <p><u>Critère d'évaluation principal</u> : Surveillance et gradation des évènements indésirables d'après la classification de Dindo Clavien (Annexe I) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En cas d'apparition d'un événement de grade 2, exclusion du patient.</li> <li>- En cas d'apparition d'un événement &gt; grade 2, le comité de surveillance indépendant se réunira pour décider ou non de la poursuite de l'essai clinique.</li> </ul>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p><b>Objectif secondaire n°1 : Déterminer si le patient a une reprise du transit, à partir de la pose du dispositif médical.</b></p> <p><u>Critère d'évaluation secondaire n°1</u> : Évaluation grâce aux questionnaires d'appréciation de fin de séance (ressentis lors de l'utilisation du DM) et de nuit (ressentis en soirée et pendant la nuit suivant l'utilisation du DM) :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Reprise des gaz : (OUI/NON, date et heure de reprise)</li><li>- Reprise des selles : (OUI/NON, date et heure de reprise, fréquence, liquides/moulées)</li></ul> <p><b>Objectif secondaire n°2 : Analyse ergonomique.</b></p> <p><u>Critère d'évaluation secondaire n°2</u> : Évaluation grâce aux questionnaires d'appréciation de fin de séance à J2 et J4 (ressentis lors de l'utilisation du DM) et au questionnaire dédié au personnel soignant.</p> |
|--|--|

|  |  |
|--|--|
| <p><b>POPULATION ETUDIEE</b></p>                           | <p>L'ExCEP s'adresse aux patients iléostomisés.</p> <p><i>Critères d'inclusion :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient avec iléostomie latérale, en canon de fusil (double entérostomie)</li> <li>- Age &gt; 18 ans</li> <li>- Pas d'allergie à l'iode (opacification)</li> <li>- Stomie saine et de plus de 15 jours</li> <li>- Segment aval accessible (libre de sténose ou d'inflammation) avec une longueur supérieure à 20 cm</li> <li>- Pas de fistule en aval</li> <li>- Peau saine prédisposant d'une bonne adhésion du matériel de stomie</li> <li>- Sujet valide</li> <li>- Patient ayant donné son consentement écrit pour participer à l'essai</li> <li>- Patient assuré social</li> <li>- Patient disposé à se conformer à toutes les procédures de l'étude et à sa durée</li> </ul> <p><i>Critères de non-inclusion :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Refus du patient de participer à l'étude</li> <li>- Patient hospitalisé</li> <li>- Stomies invaginées ou prolabées</li> <li>- Stomie terminale</li> <li>- Stomie de protection récente – hors contexte de fistules protégées – datant de moins de deux mois</li> <li>- Fistule, sténose, ischémie ou occlusion du segment aval</li> <li>- Fistules protégées par une stomie d'amont</li> <li>- Pathologies d'aval persistantes (cancers, ischémies...)</li> <li>- Pathologie intestinale en phase inflammatoire (Maladie de Crohn, entérite...)</li> <li>- Prolapsus stomial</li> <li>- Carcinose péritonéale</li> <li>- Incontinence anale</li> <li>- Prise de gros comprimés à effet retard ou à libération prolongée</li> <li>- Femme enceinte ou allaitante</li> <li>- Raisons administratives : impossibilité de recevoir une information éclairée</li> </ul> |
| <p><b>NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRE ET JUSTIFICATION</b></p> | <p>9 patients</p>  |
| <p><b>STRATEGIE D'ANALYSE STATISTIQUE</b></p>              | <p>Pas d'analyses statistiques pour cette étude</p>  |
| <p><b>PLANNING DE L'ETUDE</b></p>                          | <p>Durée prévisionnelle de recrutement : 11 mois</p> <p>Durée de la participation de chaque sujet : 10 jours</p>   |

|   |  |
|---|--|
|   | Durée totale de la recherche : 1 an  |
| <p><b>PROCEDURE D'INVESTIGATION SPECIFIQUE A L'ETUDE ET DIFFERENCES PAR RAPPORT A LA PRISE EN CHARGE HABITUELLE</b></p> | <p>Les modalités de prise en charge ne sont pas identiques à la prise en charge habituelle pour ces patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation du dispositif médical à l'essai pendant 4 jours (de J1 à J4)</li> <li>- Prise en charge 5 journées au CIC (de J0 à J4)</li> <li>- Une prise de sang (NFS, CRP, bilan hépatique, créatinine) sera réalisée à J0 et à J4</li> <li>- Une radio de l'abdomen sera réalisée à J0</li> <li>- Instillation d'un litre de sérum physiologique (J1)</li> <li>- Visite de suivi à 10 jours (J10)</li> </ul>  |
| <p><b>EVALUATION DES BENEFICES ET DES RISQUES LIES A LA RECHERCHE</b></p>   | <p><b>Bénéfices pendant l'essai :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Restauration de la fonction digestive</li> <li>- Pas de nécessité de changer de poche</li> </ul> <p><b>Bénéfices du dispositif à long terme :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Création d'une alternative à la poche de stomie</li> <li>- Restauration de la fonction digestive</li> <li>- Reprise du péristaltisme du segment aval de l'intestin et du transit intestinal</li> <li>- Retour à la selle</li> <li>- Absorption naturelle des nutriments : Réduction voire sevrage de la nutrition parentérale</li> <li>- Amélioration du statut nutritionnel</li> <li>- Diminution des complications dues à la parentérale</li> <li>- Réduction des coûts</li> <li>- Amélioration de la qualité de vie</li> <li>- Restauration physiologique et schéma corporel</li> <li>- Entretien du microbiote d'aval</li> <li>- Restauration des fonctions de l'intestin d'aval, des cycles entéro-hépatiques, des fonctions hormonales de l'iléon terminal</li> <li>- Préparation au rétablissement chirurgical de la continuité et prévention de complications post-opératoires.</li> <li>- Dépistage de dysfonctionnements ou de pathologies d'aval</li> </ul> <p><b>Risques :</b></p> <p>Les risques sont ceux que l'on retrouve habituellement lors de la remise en continuité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nausées</li> <li>- Vomissements</li> <li>- Température</li> <li>- Diarrhées</li> <li>- Constipation</li> <li>- Distensions abdominales</li> <li>- Douleurs abdominales.</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Révélation d'une fistule ou sténose d'aval méconnue.</li> </ul> <p>Risques liés à l'utilisation du dispositif :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Éruptions cutanées liées au pansement.</li> <li>- En cas de fuite de contenu digestif, il peut y avoir une irritation de la peau avoisinant la stomie, de façon similaire à l'utilisation d'une poche</li> <li>- Malposition de la sonde dans la lumière de l'intestin d'aval</li> <li>- Obstruction de la sonde.</li> </ul> <p>Risques liés à la prise de sang :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hématomes.</li> <li>- Dans de rares cas, infection de la veine.</li> </ul> <p>Risques liés à la radio de l'abdomen :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Irradiations.</li> </ul> |
| <b>PARTICIPATION SIMULTANEE A UNE AUTRE ETUDE</b>                          | Non. Interdiction de participation simultanée à une autre recherche   |
| <b>PERIODE D'EXCLUSION A L'ISSUE DE LA RECHERCHE</b>                       | Non. Pas de période d'exclusion à l'issue de la recherche   |
| <b>JUSTIFICATION DE LA CONSTITUTION OU NON D'UN COMITE DE SURVEILLANCE</b> | Un comité de surveillance indépendant sera constitué. Ces membres devront signer un accord de participation à ce comité de surveillance indépendant et de confidentialité. En cas d'apparition d'un évènement > grade 2, le comité de surveillance indépendant se réunira pour décider ou non de la poursuite de l'essai clinique. Il sera aussi possible de demander au comité de surveillance indépendant de se réunir à tout moment afin d'analyser les données des patients et d'évaluer la balance bénéfice risque de l'étude. Si le risque est jugé important, l'étude sera interrompue.  |
| <b>AUTRES COMITES PREVUS</b>   | Un comité scientifique composé d'experts en réinstillation et de spécialistes digestifs a été créé, afin d'apporter des solutions en cas de problèmes rencontrés dans l'étude : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docteur PICOT : Gastro-entérologue et hépatologue à Rennes.</li> <li>- Professeur SEGUY : Gastro-entérologue et hépatologue à Lille.</li> </ul>  |
| <b>SOURCE(S) DE FINANCEMENT</b>  | Financement sur les fonds propres du CIC-IT   |
| <b>NIVEAU DE MATURITE DE LA TECHNOLOGIE DE SANTE TRL</b>                   | TRL 4   |



## SYNOPSIS FOR « ClinicalTrials.gov. » REGISTRATION

**Study Type Interventional:** *studies in human beings in which individuals are assigned by an investigator based on a protocol to receive specific interventions. Subjects may receive diagnostic, therapeutic or other types of interventions. The assignment of the intervention may or may not be random. The individuals are then followed and biomedical and/or health outcomes are assessed.*

|                             |  |  |
|-----------------------------|--|--|
| <b>Official Title</b>       | 600 caractères max. Titre officiel de l'essai Clinique donné par le Promoteur.   |  |
| <b>Brief Title</b>          | 300 caractères max. Pour le titre court, le texte doit être précis et compréhensible par les patients ou en vue du titre de l'article  |  |
| <b>Acronym</b>              | 14 caractères max. Acronyme ou Initiales utilisées pour l'étude.   |  |
| <b>Collaborators</b>        | On y inscrit les autres organisations fournissant un appui, y compris sur le financement, la conception, la mise en oeuvre, l'analyse des données et de reporting. Exemples : financement PHRC par la DGOS, financement Européen, Partenariat avec un industriel... (ne pas y inscrire les collaborateurs cliniciens ou scientifiques) |  |
| <b>Brief summary</b>        | Brève description du protocole destiné au grand public. Inclure un bref exposé de l'hypothèse de l'étude – 10-12 lignes  |  |
| <b>Conditions</b>           | Nom (s) de la (des) maladie (s) ou condition (s) étudiée (s) dans l'étude clinique, ou l'objet de l'étude clinique.- Pour vous aider, le site ClinicalTrials.gov vous propose un lien avec le MESHterm (Medical Subject Headings). <a href="https://meshb.nlm.nih.gov/search">https://meshb.nlm.nih.gov/search</a>                     |  |
| <b>Keys Words</b>           | Il s'agit de mettre des mots clefs plus spécifiques. Noter les 5 principaux mots clés.   |  |
| <b>Primary purpose</b>      | <input type="checkbox"/> Treatment<br><input type="checkbox"/> Diagnostic<br><input type="checkbox"/> Screening<br><input type="checkbox"/> Basic science  | <input type="checkbox"/> Prevention<br><input type="checkbox"/> Supportive care<br><input type="checkbox"/> Health services Research<br><input type="checkbox"/> Other         |
| <b>Intervention model</b>   | <input type="checkbox"/> Single group<br><input type="checkbox"/> Crossover  | <input type="checkbox"/> Parallel<br><input type="checkbox"/> Factorial  |
| <b>Study classification</b> | <input type="checkbox"/> Safety<br><input type="checkbox"/> Efficacy<br><input type="checkbox"/> Bio-availability<br><input type="checkbox"/> Pharmacokinetics/dynamics  | <input type="checkbox"/> Safety/Efficacy<br><input type="checkbox"/> Bio-equivalence<br><input type="checkbox"/> Pharmacokinetics<br><input type="checkbox"/> Pharmacodynamics |



| <b>Interventions (repeating as many times as arms)</b> |  |
|--|--|
| <b>Name of arm 1</b>                                   | <i>Une description de chaque bras qui indique son rôle dans l'essai clinique; (Experimental/ Active comparator / placebo comparator/ sham comparator)<br/>Ex: Experimental: PECS group</i>   |
| <b>Intervention (at least one intervention)</b>        | <input type="checkbox"/> Drug (including placebo) <input type="checkbox"/> Radiation <input type="checkbox"/> Other<br><input type="checkbox"/> Device (including sham) <input type="checkbox"/> Behavioral<br><input type="checkbox"/> Biological / vaccine <input type="checkbox"/> Genetic<br><input type="checkbox"/> Procedure / surgery <input type="checkbox"/> Dietary supplement  |
| <b>Intervention name</b>                               | <i>Pour les médicaments, utiliser un nom générique; Pour d'autres types d'interventions, un bref descriptif ex: Drug: Placebo</i>  |
| <b>Intervention description</b>                        | <i>Par exemple, les interventions impliquant des médicaments peuvent inclure une forme posologique, une dose, une fréquence et une durée ex : 20 mL saline 0.9% ou 10 mg x3 per day during 10 days</i>   |
| <b>Name of arm 2</b>                                   | <i>Une description de chaque bras qui indique son rôle dans l'essai clinique (Experimental/ Active comparator / placebo comparator/ sham comparator)<br/>Ex: Placebo Comparator: Control group</i>   |
| <b>Intervention (at least one intervention)</b>        | <input type="checkbox"/> Drug (including placebo) <input type="checkbox"/> Radiation <input type="checkbox"/> Other<br><input type="checkbox"/> Device (including sham) <input type="checkbox"/> Behavioral<br><input type="checkbox"/> Biological / vaccine <input type="checkbox"/> Genetic<br><input type="checkbox"/> Procedure / surgery <input type="checkbox"/> Dietary supplement  |
| <b>Intervention name</b>                               | <i>Pour les médicaments, utiliser un nom générique; Pour d'autres types d'interventions, un bref descriptif ex: Drug: Placebo</i>  |
| <b>Intervention description</b>                        | <i>Par exemple, les interventions impliquant des médicaments peuvent inclure une forme posologique, une dose, une fréquence et une durée ex : 20 mL saline 0.9% ou 10 mg x3 per day during 10 days</i>   |
| <b>Primary Outcome measure</b>                         |  |
| <b>Title</b>   | <p><i>Limiter le titre de mesure à ce qui a été mesuré, non pas pourquoi il a été mesuré. Par exemple, supprimez des verbes et / ou des phrases telles que «Évaluer», «Examiner» ou «Déterminer». Utilisez le champ Description pour expliquer la mesure de résultat, si nécessaire.</i></p> <p><i>Ex : Frequency of hypotension episodes; total morphine consumption</i></p> <p><i>Si la mesure est une mesure composite consistant en plusieurs mesures il est recommandé que le titre ou la description de la mesure indique plus clairement que La mesure est un composite.</i></p> <p><i>Ex : <b>Composite</b> criteria: insulin independence and Glycosylated Hemoglobin</i></p> |
| <b>Time point at which primary outcome</b>             | <i>Plusieurs délais ne sont pas acceptables dans le champ Mesure primaire. Dans le cas d'une mesure composite, veuillez séparer les mesures afin qu'il</i>   |

|   |  |
|---|--|
| <b>measure is assessed</b>  | <i>n'y ait qu'un seul délai par mesure</i>   |
|   | <b>Secondary outcome measures, repeating as many times as 2nd outcomes</b> <i>Noter les 5 principaux critères d'évaluation</i>   |
| <b>Title</b>  | <p><i>Limiter le titre de mesure à ce qui a été mesuré, non pas pourquoi il a été mesuré. Par exemple, supprimez des verbes et / ou des phrases telles que «Évaluer», «Examiner» ou «Déterminer». Utilisez le champ Description pour expliquer la mesure de résultat, si nécessaire.</i></p> <p><i>Ex : Visual analog scale; Percentage of alive patients ; Change in Oxygenation (PaO2/FiO2 Ratio)</i></p>  |
| <b>Time point(s) at which Secondary outcome measure is assessed</b> | <p><i>Le délai doit spécifier le (s) point (s) horaire (s) spécifique (s) pour lequel la mesure de résultat sera évaluée et pour laquelle les données seront présentées.</i></p> <p><i>Par exemple, «1 an» ou «jusqu'à 24 semaines»). Une période de temps moyenne peut également être acceptable, mais le délai devrait spécifier qu'il s'agit d'une moyenne (par exemple, «les participants seront suivis pour la durée du séjour à l'hôpital, une moyenne attendue de 5 semaines»).</i></p> |
| <b>Inclusion criteria</b>   | <i>Noter les 5 à 10 principaux critères d'inclusion</i>  |
| <b>Exclusion criteria</b>   | <i>Noter les 5 à 10 principaux critères d'exclusion</i>  |

## 1 RATIONNEL SCIENTIFIQUE

Certaines pathologies en chirurgie abdominale, telles que l'ischémie mésentérique, néoplasie, la maladie de Crohn, ou toute autre exploration intra-abdominale, peuvent conduire à des résections intestinales plus ou moins étendues. Cependant, le contexte local (péritonite, ischémie digestive...) et/ou général (dénutrition, hypoprotéinémie) peut contre-indiquer un rétablissement de continuité intestinale immédiat vu le risque de lâchage de suture. Les deux segments seront donc directement abouchés à la peau en double enterostomie (Figure 1) ou suturés et protégés par une stomie latérale sur baguette d'amont.

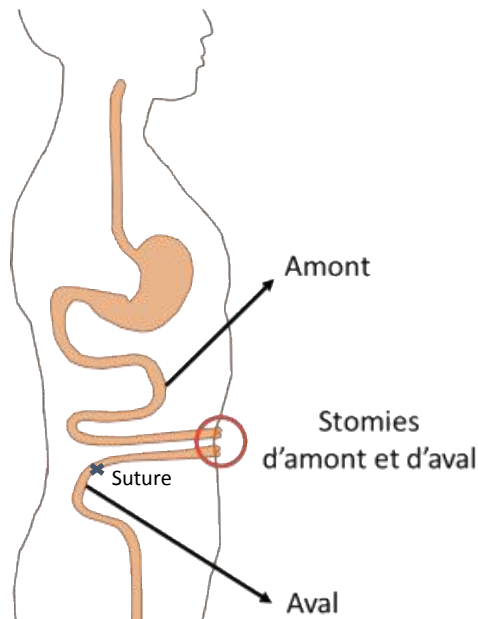


Figure 2: Représentation du système digestif interrompu par deux stomies.

Le liquide intestinal provenant du segment d'amont s'écoule alors dans une poche de stomie qui nécessite plusieurs vidanges par jour, en fonction du débit (Figure 2). En effet, le patient perd environ 6 à 10 L de chyme par jour, augmentant les risques de déshydratation, dénutrition et/ou troubles hydro-électrolytiques, surtout en cas de segment grêle court d'amont (1-1,5 mètres), s'accompagnant d'un grand débit stomial (1).



Figure 3: Représentation d'un patient appareillé avec une poche de stomie après une chirurgie digestive.

Théoriquement, la remise en continuité se fera au minimum 6 semaines après l'intervention initiale. Cependant, elle est très souvent retardée pour des raisons diverses (co-morbidités, traitement adjuvant, cicatrisation d'aval non acquise...) avec un temps de rétablissement moyen à 5 mois. Par

ailleurs, 25 % des patients porteurs de double enterostomie temporaire ne seront jamais rétabli d'après la littérature (2).

Lors des premiers mois post-opératoires, l'intestin compense son déficit fonctionnel par une hypertrophie et une hyperplasie des entérocytes, qui résultent à terme en augmentation de la hauteur des villosités et de la capacité de réabsorption de ce segment résiduel, avec la possibilité d'un sevrage des apports nutritionnels dans les 6 mois.

Cependant, ces mécanismes de compensation ne permettent pas toujours de garantir un apport nutritionnel suffisant et un suivi clinique est nécessaire pour prévenir la déshydratation et la dénutrition. Le cas échéant, un apport nutritionnel est obligatoire pour pallier les problèmes d'absorption. Une dépendance à l'alimentation entérale et/ou parentérale (TPN), avec des risques de complications associées (infection ou thrombose du cathéter intra-veineux, perturbation du bilan hépatique...) devient alors indispensable (127). En outre, la TPN implique une hospitalisation en institution ou à domicile (HAD) au coût non négligeable (128).

Entre la chirurgie d'ablation et l'opération de remise en continuité, le trajet du chyme s'arrête au niveau du segment d'amont pour être récupéré en intégralité dans les poches de stomie. De ce fait, le segment intestinal d'aval, ne voyant plus transiter de contenu digestif, perd son mouvement naturel appelé péristaltisme, et a tendance à s'atrophier avec perte de la flore intestinale (129).

De plus, les données de la littérature confirment que 42 % des patients porteurs d'iléostomie latérale présenteront des épisodes de troubles électrolytiques voire de déshydratation pour lesquels 36 % seront ré hospitalisés (130). Des conditions similaires à des doubles-stomies entérales hyperproductives peuvent aussi se présenter dans les cas de fistules intestinales hautes post-opératoires.

A ces données purement organiques et économiques, s'ajoute une dimension sociale avec une altération de la qualité de vie du patient (stress, mal-être...) entraînant une sédentarité accrue et des soins de stomies itératifs (131).

Face à cette triple problématique physiologique, sociale et économique, engendrée par une telle situation pathologique, il convient de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques afin de soulager le quotidien de ces patients aux iléostomies intestinales.

La réinstillation digestive est une solution envisagée depuis quelques années pour pallier les pertes nutritives et les répercussions physio-pathologiques dans les cas d'iléostomie avec un intestin d'aval encore fonctionnel. Dans ce contexte, le laboratoire Inserm CIC-IT 1403, en collaboration avec le service des urgences du CHU de Lille a développé un dispositif médical basé sur ce principe.

Décrite par l'équipe du Dr Lévy en 1979 (132), la réinstillation digestive est définie comme une technique de nutrition permettant de rétablir la continuité fonctionnelle de l'intestin grâce à une circulation extracorporelle du chyme, en récupérant le bol alimentaire d'amont pour l'infuser dans le segment iléal d'aval. Ce procédé permet d'assurer le passage des nutriments dans le sang, de préserver la continuité ainsi que la flore intestinale du segment d'aval (Figure 3).

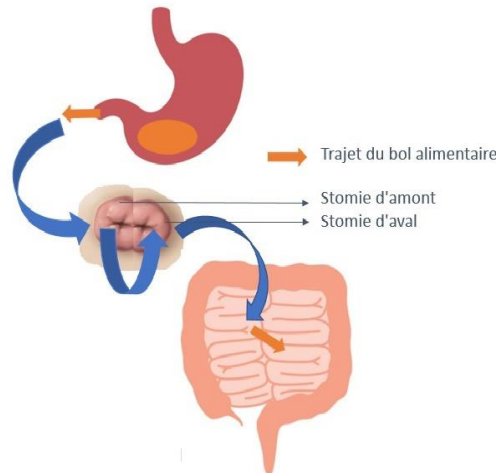


Figure 4: Principe de la réinsertion digestive.

Plusieurs études publiées dans la littérature ont pu démontrer l'apport nutritif du procédé, allant jusqu'à un sevrage partiel ou total de la TPN. La contrainte majeure de la réinsertion demeure dans la technique de faisabilité. En effet, les nombreux travaux effectués sur le sujet « détournement » des matériaux médicaux (pompes diverses, aspiration, drain...) pour récupérer et transférer le chyme d'une stomie à l'autre. Ainsi, plus de 30 ans après le montage présenté par le Dr Lévy, très peu d'améliorations au niveau de l'appareillage utilisé pour la réinsertion digestive ont pu être observées (Figure 4) (133,134).

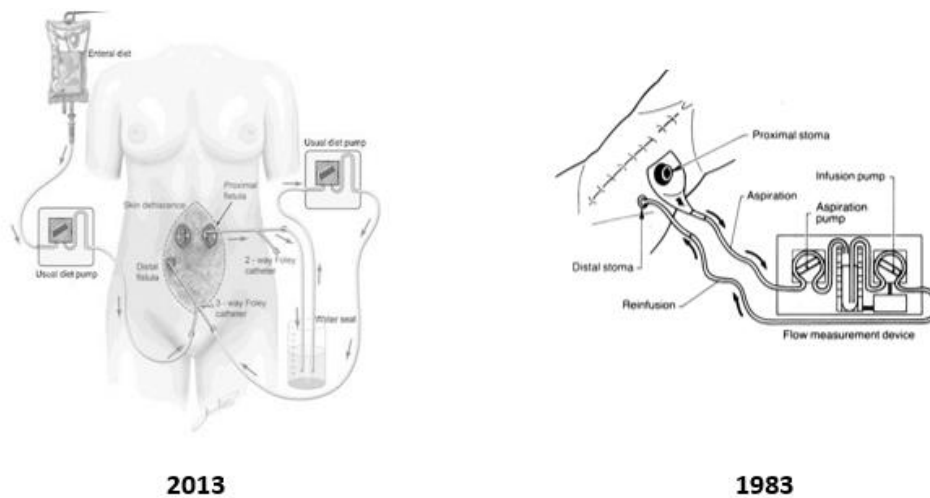


Figure 5: Dispositifs de réinsertion (Lévy et al. 1983) et Pfug et al. (2013).

Jusqu'en 2018, l'Entéromate® constituait le seul dispositif existant spécifiquement dédié à la réinsertion (Figure 5). Grâce à ce dernier dispositif, le chyme recueilli en sortie de la stomie afférente est directement infusé dans l'intestin efférent hors circuit, sans manipulation, uniquement grâce à une pompe spécifique.

La plus grande série publiée au monde sur la réinsertion a été réalisée avec l'Entéromate®. Une étude du Dr Picot démontre les bienfaits de la réinsertion, avec une réduction considérable des pertes digestives, une amélioration de la citrullinémie (marqueur de l'absorption intestinale) et un sevrage de la TPN. Grâce à la réinsertion, le Dr Picot obtient une diminution du nombre de dénutris sévères allant de 52 à 18 % ( $p < 0,001$ ) (135).

Cependant l'Entéromate®, malgré sa fonctionnalité, demeure encombrant et impose une sédentarité non négligeable en hôpital. Seuls certains patients extrêmement sélectionnés pourraient bénéficier de l'Entéromate portable® au domicile. De plus, le diamètre relativement fin de la tuyauterie impose un régime alimentaire assez strict afin de faciliter la circulation du chyme. Ces contraintes peuvent entraîner une baisse d'engouement pour la procédure tant pour les patients que pour l'équipe soignante.



Figure 6: L'Entéromate II®, premier dispositif basé sur la réinstillation digestive.

Ces inconvénients liés à la lourdeur relative de la procédure ont amené le Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique (CIC-IT 1403 Biocapteurs Evalab) du CHU de Lille à concevoir l'ExCEP (Extra Corporeal Enteral Prosthesis), un dispositif médical de réinstillation digestive entièrement autonome, portable et ambulatoire.

Le principe de ce dispositif, consiste à réaliser un by-pass entre la stomie d'amont et celle d'aval, permettant ainsi une réinstillation immédiate du liquide intestinal. En effet, cette prothèse portative mime le segment intestinal retiré et permet ainsi de recueillir le liquide digestif issu de la stomie d'amont, avant de le réinstiller vers la stomie d'aval, via un mécanisme incorporé de pompe propulsive et d'une sonde (Figure 6).

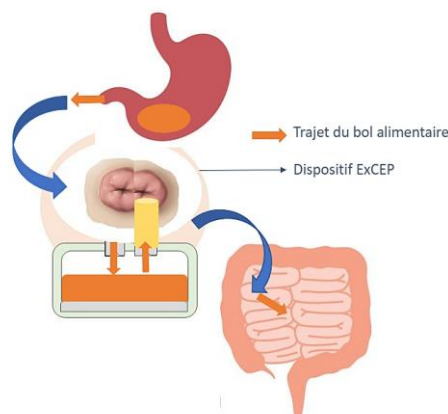


Figure 7: La réinstillation digestive avec l'ExCEP.

Le dispositif est spécialement conçu pour les enterostomies en canon de fusil ou latérale sur baguette où les deux extrémités intestinales d'amont et d'aval sont adossées l'une à l'autre à travers le même orifice cutané. L'intérêt de l'ExCEP serait, outre de rétablir la continuité digestive du patient stomisé, de l'affranchir d'une TPN et d'améliorer sa qualité de vie.



L'ExCEP se présente sous la forme d'un assemblage collecteur-pompe (Figure 7). La pompe, fixée dans le fond du collecteur, est composée d'un ensemble d'éléments gonflables (membrane, ballonnet d'entrée et ballonnet de sortie) qui, par biomimétisme, se gonflent successivement en mimant l'onde péristaltique intestinale. Le collecteur souple, s'apparentant à la poche de stomie actuelle, d'une contenance de 500 mL permet la récupération du fluide issu de la stomie d'amont. Une fois récupéré celui-ci déclenche, via des capteurs de pression, un cycle de pompage avec ouverture du ballonnet d'entrée, aspiration du chyme dans la pompe. Fixée sur la pompe, une sonde de jéjunostomie permet de guider le fluide digestif vers la stomie d'aval. Un socle de poche de stomie permet la fixation de l'ExCEP sur le patient.

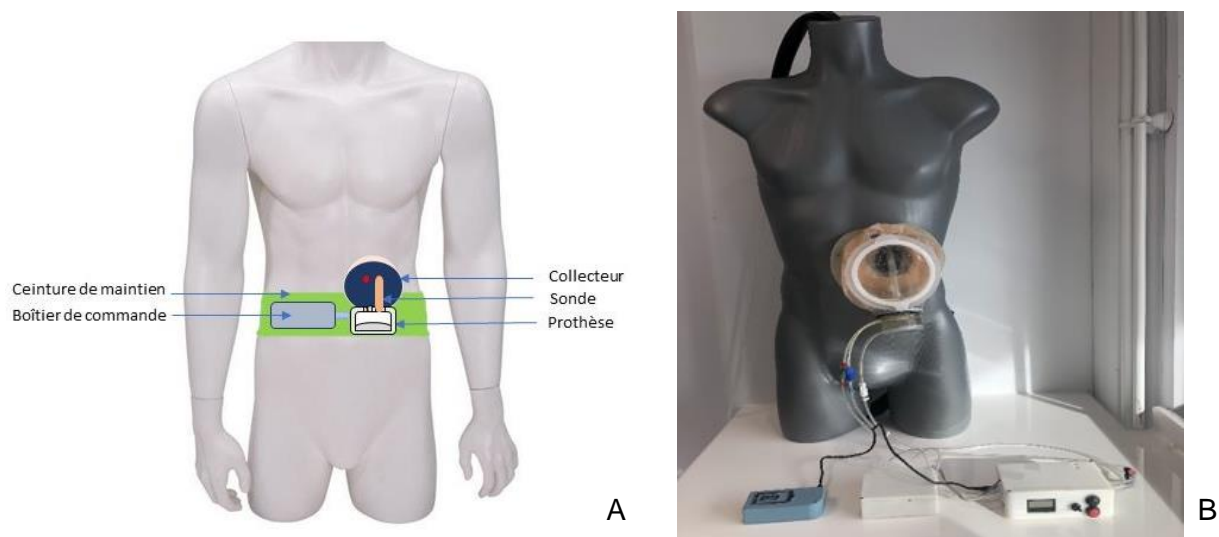
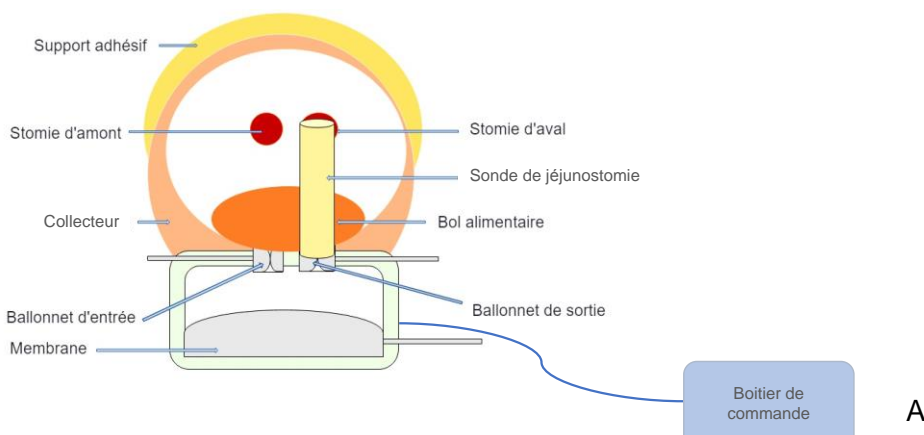


Figure 8 A : Éléments constitutifs de la version actuelle de l'ExCEP. B : Maquette sur banc d'essai.

Le système de contrôle et de pilotage, basé sur un microcontrôleur, gère les mouvements (gonflage et dégonflage) de la membrane et des deux ballonnets ainsi que toutes les sécurités liées au fonctionnement, en particulier les pressions de ces éléments. Le capteur de pression situé sur le ballonnet d'entrée permet de détecter une surpression et de démarrer la réinstillation à ce moment (Figure 8). Le boîtier, inséré dans une ceinture, est positionné autour de la taille du patient ce qui lui offre une autonomie et une liberté de mouvements. Le principe de cette pompe est protégé par cinq brevets. De par sa conception, la prothèse est jetable et ne nécessite donc aucun nettoyage.



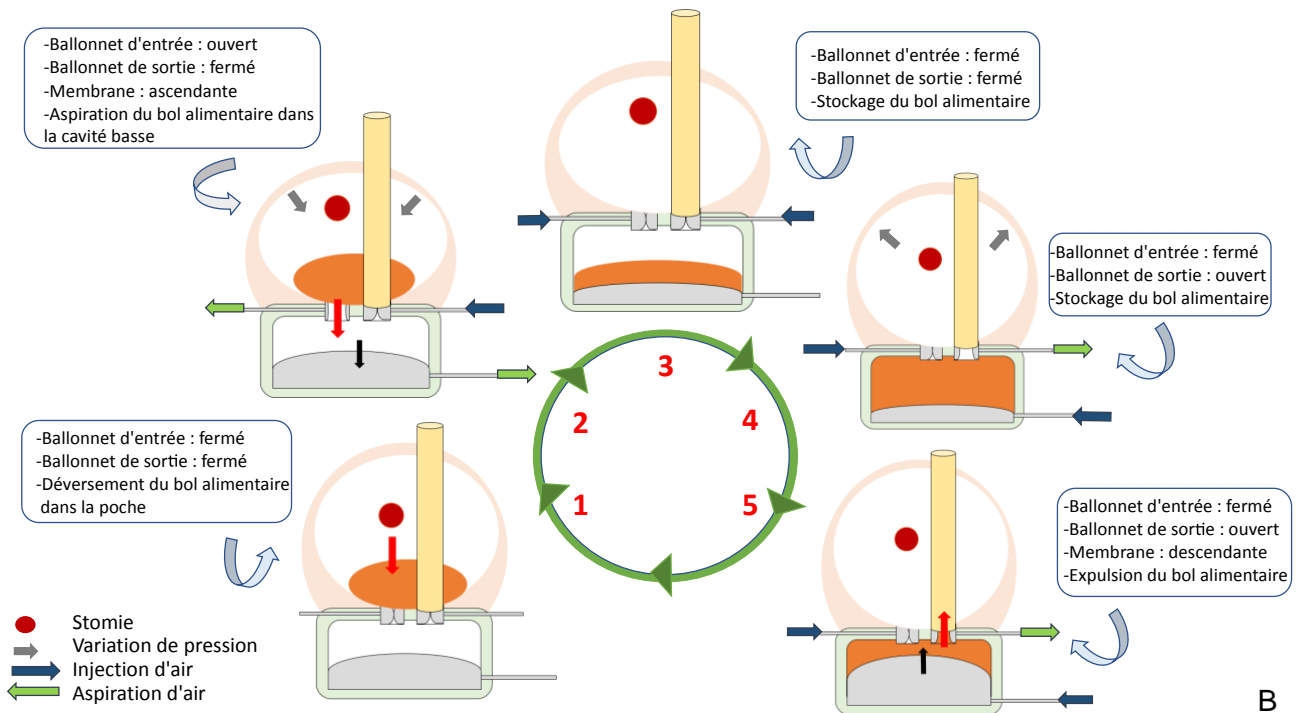


Figure 9 A : Schéma de l'ExCEP. B : Cycle de pompage de l'ExCEP.

Cet essai clinique a pour objectif de valider l'innocuité de la réinstillation du bol alimentaire à destination de patients iléostomisés à l'aide du dispositif ExCEP (Extra Corporeal Enteral Prosthesis). Ce travail permettra également de valider l'efficacité du dispositif médical de réinstillation. Le dispositif médical ExCEP ayant été conçu et pensé pour des patients iléostomisés, nous avons fait le choix de réaliser cet essai clinique sur ce type de patients. Par conséquent, lors de la réalisation nous serons dans la situation équivalente à l'utilisation prévue, avec une consistance du bol alimentaire des patients presentis.

## 2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

### 2.1 Objectif principal

La réinstillation est une méthode qui n'est plus à prouver, néanmoins, nous aimerions démontrer qu'avec le dispositif ExCEP, la réinstillation peut se faire directement sans la survenue d'effets indésirables. L'objectif principal est donc de démontrer l'innocuité de la réinstillation du bol alimentaire entre la stomie d'amont et celle d'aval avec le dispositif médical portatif ExCEP chez le patient iléostomisé.

### 2.2 Objectifs secondaires

L'objectif secondaire n°1 est d'étudier une potentielle reprise du transit (des gaz et/ou des selles) durant l'étude, à partir de la pose du dispositif médical. La reprise du transit constitue l'un des facteurs justifiant d'une reprise d'activité du segment d'aval.

L'objectif secondaire n°2 permettra de réaliser une analyse ergonomique. Le ressenti du patient après utilisation du dispositif, son attrait pour le DM et ses commentaires permettront d'améliorer l'ExCEP. L'avis du personnel soignant sera également essentiel pour la suite du développement du DM.



### 3 CRITERES D’EVALUATION

#### **3.1 Critère d’évaluation pour l’objectif principal**

Critère d’évaluation principal : Surveillance et gradation des évènements indésirables d’après la classification de Dindo Clavien (Annexe I) :

- En cas d’apparition d’un évènement de grade 2, exclusion du patient.
- En cas d’apparition d’un évènement > grade 2, le comité de surveillance indépendant se réunit pour décider ou non de la poursuite de l’essai clinique.

#### **3.2 Critères d’évaluation pour les objectifs secondaires**

Critère d’évaluation secondaire n°1 : Évaluation grâce aux questionnaires d’appréciation de fin de séance (ressentis lors de l’utilisation du DM) et de nuit (ressentis en soirée et pendant la nuit suivant l’utilisation du DM) :

- Reprise des gaz : (OUI/NON, date et heure de reprise)
- Reprise des selles : (OUI/NON, date et heure de reprise, fréquence, liquides/moulées)

Critère d’évaluation secondaire n°2 : Évaluation grâce aux questionnaires d’appréciation de fin de séance à J2 et J4 (ressentis lors de l’utilisation du DM) et au questionnaire dédié au personnel soignant.

## 4 DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE

### 4.1 Plan expérimental

L'essai réalisé est une étude pilote de phase I impliquant la personne humaine et portant sur un dispositif médical. Il s'agit d'une étude quasi-expérimentale, de cohorte prospective interventionnelle, monocentrique évaluant l'innocuité du dispositif ExCEP à réinstiller le liquide intestinal entre la stomie d'amont et celle d'aval. Un groupe unique est constitué de patients iléostomisés.

### 4.2 Mesures prises pour minimiser les biais

#### 4.2.1 Randomisation

Non concerné

#### 4.2.2 Mise en insu

Non concerné

### 4.3 Nombre de sujets nécessaires

9 patients

## 5 CRITERES D'ELIGIBILITE ET PROCEDURES DE SUIVI

### 5.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion pour cette étude sont les suivants :

- Patient avec iléostomie latérale, en canon de fusil (double entérostomie)
- Age > 18 ans
- Pas d'allergie à l'iode (opacification)
- Stomie saine et de plus de 15 jours
- Segment aval accessible (libre de sténose ou d'inflammation) avec une longueur supérieure à 20 cm
- Pas de fistule en aval
- Peau saine prédisposant d'une bonne adhésion du matériel de stomie
- Sujet valide
- Patient ayant donné son consentement écrit pour participer à l'essai
- Patient assuré social
- Patient disposé à se conformer à toutes les procédures de l'étude et à sa durée

## 5.2 Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion pour cette étude sont les suivants :

- Refus du patient de participer à l'étude
- Patient hospitalisé
- Stomies invaginées ou prolabées
- Stomie terminale
- Stomie de protection récente – hors contexte de fistules protégées – datant de moins de deux mois
- Fistule, sténose, ischémie ou occlusion du segment aval
- Fistules protégées par une stomie d'amont
- Pathologies d'aval persistantes (cancers, ischémies...)
- Pathologie intestinale en phase inflammatoire (Maladie de Crohn, entérite...)
- Prolapsus stomial
- Carcinose péritonéale
- Incontinence anale
- Prise de gros comprimés à effet retard ou à libération prolongée
- Femme enceinte ou allaitante
- Raisons administratives : impossibilité de recevoir une information éclairée

## 5.3 Critères d'arrêt de participation à l'étude et fin anticipée

Un patient inclus pourra être exclu de l'étude en raison de son état clinique dans les cas suivants :

- Présence d'obstacles sur la radio abdominale (sténose, reste de fécalomes même après injection de gastrograffine...)
- Fistules révélées sur la radio ou à l'instillation
- Anomalie biologique sévère au regard des résultats de la prise de sang à J0, à l'appréciation de l'investigateur principal

A partir de la pose du dispositif,

- En cas d'apparition d'un événement de grade 2, le patient concerné sera exclu de l'étude.
- En cas d'apparition d'un événement > grade 2, le comité de surveillance indépendant se réunit pour décider ou non de la poursuite de l'essai clinique.
- En cas d'occlusion intestinale lié au port du DM, l'essai sera arrêté pour le patient concerné.
- En cas de deux cas d'occlusion liés au port du DM chez deux patients, l'essai sera définitivement arrêté.

Chaque sujet pourra sortir de l'étude par décision de l'autorité administrative compétente, du promoteur et de l'investigateur coordonnateur ou par décision de l'intéressé lui-même conformément à la réglementation et comme il est mentionné dans le formulaire de recueil du consentement.

Tous les patients exclus seront remplacés sauf en cas d'arrêt de l'étude.

## **5.4 Interdiction de participation simultanée et période d'exclusion**

### **5.4.1 Participation simultanée à une autre recherche**

Interdiction de participation simultanée à une autre recherche.

### **5.4.2 Période d'exclusion à l'issue de la recherche**

Pas de période d'exclusion à l'issue de la recherche.

### **5.4.3 Inscription au fichier des volontaires (Fichier VRB)**

Toute personne acceptant de participer à cette étude, sera inscrite par l'intermédiaire de l'investigateur dans le fichier national des personnes se prêtant à une recherche biomédicale. Cette inscription s'effectuera dans le strict respect des dispositions de l'arrêté du 14/11/06 relatif aux données constitutives du fichier national des personnes qui se prêtent aux recherches biomédicales.

## 6 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

### 6.1 Faisabilité et expérience des équipes

Cette étude est menée par le Centre d'Investigation Clinique – Innovation Technologique (INSERM CIC-IT 1403, CHU de Lille). Labellisé en janvier 2008, par l'INSERM et la DHOS, le Centre d'Investigation Clinique et d'Innovations Technologiques (CIC-IT) est une unité fonctionnelle du CHU de Lille. Le CIC-IT possède une compétence spécifique nationale sur la thématique « Biocapteurs et e-Santé » concernant l'innovation et les usages. Il constitue une structure entièrement dédiée à la réalisation de projets de recherches cliniques impliquant des innovations technologiques, institutionnels ou industriels, en collaboration avec le CIC Plurithématique. Le CIC-IT de Lille réunit deux équipes spécialisées dans le domaine :

- L'équipe « Biocapteurs et Instrumentation » spécialisée dans le développement de technologies nouvelles dans le domaine de l'acquisition et du traitement des signaux physiologiques,
- Le laboratoire EVALAB, spécialisé dans l'utilisabilité des applications technologiques en Médecine.

Le CIC-IT bénéficie des infrastructures du CHU de LILLE. Il est installé à l'Institut Cœur Poumon, sur le campus du CHU de Lille.

Pour cette étude, l'information et le recrutement des patients seront réalisés au sein du Service de Chirurgie Digestive de l'Hôpital Claude Huriez dirigé par le Pr PRUVOT (CAO B) et le Pr PIESSSEN (CAE B).

Une fois le consentement signé, les patients seront pris en charge au sein du Centre d'Investigation Clinique (CIC) de Lille. Le Centre d'Investigation Clinique de Lille a officiellement ouvert ses portes en Octobre 1994. Il est ouvert aux investigateurs de toutes origines : institutionnelles, associatives et aux industriels souhaitant réaliser des recherches cliniques portant sur le sujet sain ou le patient. Le CIC est implanté au sein de l'Institut Cœur Poumon du CHU de Lille et est très largement ouvert à tous les domaines de la recherche clinique. Sa situation lui permet donc un accès facile aux différents plateaux techniques lourds (IRM, scanner, salle de coronarographie...) comme aux explorations fonctionnelles plus légères (ECG, échographie, salles d'épreuve d'effort...). Il est également situé proches d'instituts de recherche tel que l'Institut Pasteur ou du parc Eurasanté. Pour répondre aux mieux aux exigences de la recherche clinique et accueillir les volontaires et patients dans des conditions optimales, l'équipe du CIC est pluri-disciplinaire (médecin coordonnateur, médecins spécialisés, pharmacien, psychologues, ingénieurs, attachés de recherche clinique, infirmières de recherche clinique...).

## 6.2 Déroulement de la recherche

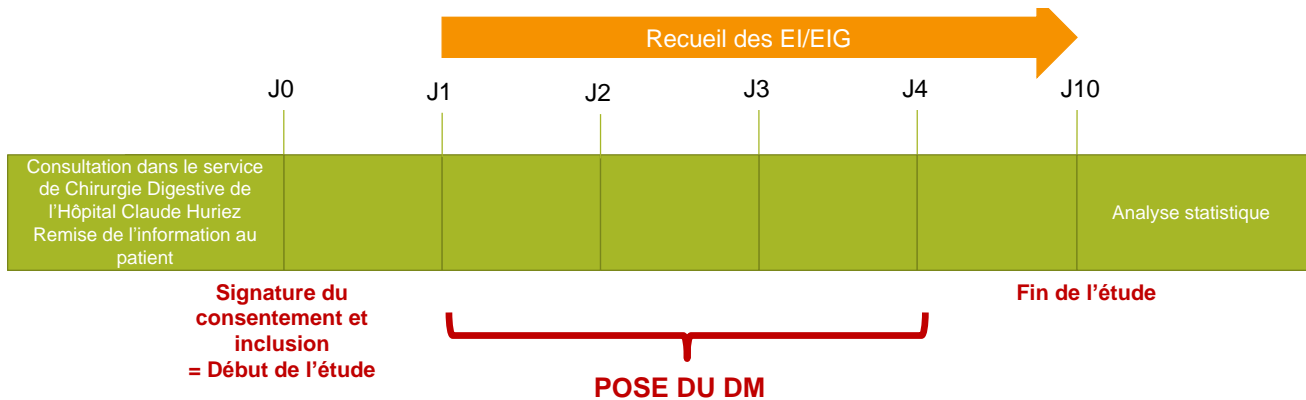


Figure 10: Schéma du déroulement de la recherche.

### 6.2.1 Sélection / recrutement des patients

Le recrutement des participants se fera au sein de l'Hôpital Claude Huriez, dans les services de Chirurgie Digestive. Les sujets auront une information complète orale et écrite précisant le déroulement de l'essai, les objectifs de l'étude, les contraintes, le droit de refuser, de participer et de quitter l'étude à tout moment. Un délai de réflexion minimal de 24 h sera laissé au participant avant le recueil du consentement éclairé. Aucun examen préliminaire ne sera réalisé avant la signature du consentement. L'ensemble des examens et la pose du DM seront réalisés au sein du CIC.

### 6.2.2 Information et consentement

Un délai de réflexion de 24h entre l'information lors d'une consultation au sein du service de Chirurgie Digestive et la signature du consentement à J0 sera laissé au participant afin de confirmer ou non sa participation à l'étude avant le début de celle-ci. La signature du consentement à J0 se fera au CIC.

#### 6.2.2.1 Étude principale

Les patients auront une information complète orale et écrite précisant le déroulement de l'essai. Une lettre d'information devra être remise au participant par l'investigateur ou le médecin qui le représente avant son inclusion dans l'étude.

Un consentement éclairé signé sera recueilli pour chaque participant avant leur entrée dans l'étude. Aucun acte spécifique au protocole ne devra commencer sans l'accord signé du participant.

La lettre d'information et le formulaire de consentement seront établis en 3 exemplaires, dont un exemplaire sera remis au participant ; un exemplaire sera conservé par l'investigateur qui transmettra le dernier exemplaire au promoteur, dans une enveloppe sous pli scellée. (Cette enveloppe sera conçue de telle sorte qu'elle ne puisse être refermée et scellée à nouveau après ouverture.)

6.2.2.2 Études ancillaires

Non concerné

6.2.3 Visite d'inclusion

**Avant l'essai :**

- Consultation dans le service de Chirurgie Digestive de l'hôpital Claude Huriez et information du participant
- Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion

**J0 : Visite d'inclusion au CIC.**

- Arrivée 9h
- Accueil du participant
- Recueil des données administratives
- Signature des consentements au CIC. L'étude commence dès la signature du consentement.
- Inclusion du participant
- Examen clinique
- Petit déjeuner
- Prise de sang (NFS, CRP, bilan hépatique, créatinine)
- Retrait du dispositif personnel du participant et nettoyage des stomies
- Injection d'une dose de gastrograffine en aval via une sonde de gastrostomie lestée à 15 cm en aval
- Après injection de gastrograffine, réalisation d'une radio abdominale
- Repérage des stomies d'amont et d'aval via une photo des stomies de face. Annotation du cliché par l'investigateur principal.
- Nettoyage des stomies
- Pose de l'appareillage personnel du patient. Le patient doit se munir de son appareillage habituel (poche et support).
- Déjeuner
- Départ du participant

6.2.4 Visites de suivi

**J1 :**

- Arrivée 9h
- Accueil du participant
- Examen clinique
- Mesures physiologiques du participant (poids, température, tension artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire au repos)
- Petit déjeuner
- Retrait de l'appareillage personnel du patient (poche et support) et nettoyage des stomies
- Instillation d'une dose de sérum physiologique dans la sonde (500 cc sur 3 heures) et lavement normacol.
- Examen clinique après l'instillation

- Pose de l'appareillage personnel du patient. Le patient doit se munir de son appareillage habituel (poche et support).
- Déjeuner
- Départ du patient

**J2-J3 :**

- Arrivée 9h
- Accueil du participant
- Examen clinique
- Mesures physiologiques du participant (poids, température, tension artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire au repos)
- Retrait de l'appareillage personnel du patient (poche et support) et nettoyage des stomies
- 9h15 : Pose de l'ExCEP
- 9h30 : Petit déjeuner mixé, adapté et identique pour tous les participants
- 12h30 : Repas calibré, mixé, adapté et identique pour tous les participants
- 15h : Collation
- 16h30 : Retrait du dispositif ExCEP
- Examen clinique après le retrait du DM
- Pose de l'appareillage personnel du patient. Le participant doit se munir de son appareillage habituel.
- Remplissage du questionnaire de fin de séance par le participant (ressentis immédiats après l'utilisation du DM)
- Remise du questionnaire de nuit (ressentis pendant la soirée et la nuit suivant l'utilisation du DM)
- Départ du patient : 17h
- Recueil et suivi des événements indésirables



**J4 :**

- Arrivée 9h
- Accueil du participant
- Retour du questionnaire de nuit (ressentis immédiats après l'utilisation du DM).
- Examen clinique
- Mesures physiologiques du participant (poids, température, tension artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire au repos)
- Retrait de l'appareillage personnel du participant (poche et support) et nettoyage des stomies
- 9h15 : Pose de l'ExCEP
- 9h30 : Petit déjeuner mixé, adapté et identique pour tous les participants
- 12h30 : Repas calibré, mixé, adapté et identique pour tous les participants
- 15h : Collation
- 16h30 : Retrait du dispositif ExCEP
- Examen clinique après le retrait du DM
- Pose de l'appareillage personnel du patient. Le patient doit se munir de son appareillage habituel.
- Remplissage du questionnaire de fin de séance par le patient (ressentis immédiats après l'utilisation du DM)
- Remise du questionnaire de nuit (ressentis pendant la soirée et la nuit suivant l'utilisation du DM).
- Prise de sang : NFS, CRP, bilan hépatique, créatinine.
- Mesures physiologiques du participant (poids, température, tension artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire au repos).
- Départ du patient : 17h30.
- Recueil et suivi des évènements indésirables

**6.2.5 Visite de fin d'étude**

A J10 : Visite de contrôle fixant la fin de l'étude au CIC.

- Retour du questionnaire de nuit correspondant à la dernière visite
- Examen clinique
- Relevé des évènements indésirables

**6.2.6 Visites non planifiées**

Non concerné

## **6.3 Durée de la recherche**

Durée prévisionnelle de recrutement : 11 mois

Durée de la participation de chaque sujet : 15 jours

Durée totale de la recherche : 1 an

## 6.4 Procédures d'investigation menées et différences par rapport à la prise en charge habituelle

Les modalités de prise en charge ne sont pas identiques à la prise en charge habituelle pour ces patients :

- Utilisation du dispositif médical à l'essai pendant 4 jours (de J1 à J4)
- Prise en charge 5 journées au CIC (de J0 à J4)
- Une prise de sang (NFS, CRP, bilan hépatique, créatinine) sera réalisée à J0 et à J4
- Instillation d'un litre de sérum physiologique (J1)
- Une radio de l'abdomen sera réalisée à J0
- Visite de suivi à 10 jours (J10)

## 6.5 Flow chart de l'étude

|   | Sélection | J0 | J1 | J2 | J3 | J4 | Visite de contrôle à J10 |
|---|-----------|----|----|----|----|----|--------------------------|
| <i>Consultation dans le service de Chirurgie Digestive</i>  | X         |    |    |    |    |    |                          |
| <i>Information patient</i>  | X         |    |    |    |    |    |                          |
| <i>Signature du consentement</i>  |           | X  |    |    |    |    |                          |
| <i>Inclusion</i>  |           | X  |    |    |    |    |                          |
| <i>Retour du questionnaire d'appréciation n°2 remis à la visite précédente</i>  |           |    |    |    | X  | X  | X                        |
| <i>Examen Clinique à l'arrivée</i>  | X         | X  | X  | X  | X  | X  | X                        |
| <i>Mesures physiologiques du patient (poids, température, tension artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire au repos)</i> |           | X  | X  | X  | X  | X  |                          |
| <i>Prise de sang (NFS, CRP, bilan hépatique, créatinine)</i>  |           | X  |    |    |    | X  |                          |
| <i>Retrait de l'appareillage personnel et nettoyage des stomies</i>   |           | X  | X  | X  | X  | X  |                          |
| <i>Injection en aval d'une dose de gastrograffine puis radio abdominale après 3h</i>  |           | X  |    |    |    |    |                          |
| <i>Instillation d'un litre de sérum physiologique dans la stomie d'aval et lavement</i>   |           |    | X  |    |    |    |                          |

|  |  |   |   |   |   |   |  |
|--|--|---|---|---|---|---|--|
| Examen clinique après l'instillation                             |  |   | X |   |   |   |  |
| Pose de l'ExCEP  |  |   |   |   |   |   |  |
| <b>Détail de la pose du dispositif ExCEP :</b>                   |  |   |   |   |   |   |  |
| - Pose de la sonde   |  |   |   | X | X | X |  |
| - Pose de la prothèse  |  |   |   |   |   |   |  |
| - Mise en place de la ceinture                                   |  |   |   |   |   |   |  |
| - Connexion entre la prothèse et le dispositif de commande       |  |   |   |   |   |   |  |
| - Mise en marche du dispositif                                   |  |   |   |   |   |   |  |
| 9h30 : Petit déjeuner  |  | X | X | X | X | X |  |
| 12h30 : Déjeuner   |  | X | X | X | X | X |  |
| 15h : Collation  |  |   |   | X | X | X |  |
| Recueil et suivi des EI et EIG                                   |  |   |   | X | X | X |  |
| Retrait du dispositif  |  |   |   |   |   |   |  |
| <b>Détail du retrait du dispositif ExCEP :</b>                   |  |   |   |   |   |   |  |
| - Retrait de la ceinture   |  |   |   | X | X | X |  |
| - Retrait de la prothèse   |  |   |   |   |   |   |  |
| - Retrait du support   |  |   |   |   |   |   |  |
| Examen clinique après retrait du DM                              |  |   |   | X | X | X |  |
| Nettoyage de la stomie   |  | X | X | X | X | X |  |
| Pose d'un nouvel appareil personnel (système classique de poche) |  | X | X | X | X | X |  |
| Remplissage du questionnaire d'appréciation n°1                  |  |   |   | X | X | X |  |
| Remise du questionnaire d'appréciation n°2                       |  |   |   | X | X | X |  |

## 7 MEDICAMENT A L'ETUDE

Non concerné.

## 8 DISPOSITIF MEDICAL A L'ETUDE

### **8.1 Dénomination et description du ou des dispositifs médicaux**

#### **Identification du dispositif médical :**

**Dénomination Commerciale :** Dispositif médical ExCEP (Extra Corporeal Enteral Prosthesis).

**Modèle :** ExCEP – Investigation Clinique

**Version :** 1 (2020)

**Version du logiciel :** 1 (2020)

**Numéro de série :**

**Numéro de lot :**

#### **Description générale du dispositif :**

Le dispositif ExCEP n'est pas conçu à partir de tissus humains et/ou animaux et ne contient pas de substances actives entrant en contact avec les tissus ou liquides biologiques.

Tous les matériaux sont biocompatibles (ISO 10 993) et compatibles avec la technique de stérilisation gamma (ISO 11137). La description de tous les matériaux est disponible dans le dossier technique.

#### **Destination :**

Le dispositif médical ExCEP est destiné aux patients en double iléostomies.

#### **Contre-indications, avertissement, risques possibles**

##### **Contre-indications :**

- L'ExCEP n'est pas adapté aux stomies invaginées, prolabées ou terminales.
- Le patient ne doit pas présenter de fistule, de sténose, d'ischémie ou d'occlusion du segment aval ni de pathologies d'aval persistantes.
- En cas d'infection ou d'inflammation locales, le patient ne doit pas être appareillé.
- Enfin, la prise de gros comprimés à effet retard ou à libération prolongée est interdite.

**Mises en garde :**

- D'après les essais cliniques réalisés avec l'Entéromate®, des douleurs abdominales sont possibles au début de la réinstillation. L'intestin a été longtemps au repos, les douleurs sont liées à la remise en continuité. Ces douleurs sont maitrisables avec la prise d'antalgiques ou d'antispasmodiques.
- Les douleurs peuvent aussi être liées à l'apparition des sels biliaires dans le colon droit. Cela peut donner des diarrhées, des brûlures, des coliques, des douleurs à l'anus. Dans ces cas, une dose de Questran®, instillé dans le segment d'aval, est préconisée pour la plupart des chirurgies digestives de remise en continuité.
- En cas de température élevée, il faut arrêter la réinstillation et ajouter de la colimycine dans le segment d'aval.

Toutes ces recommandations sont issues du chemin clinique du Dr PICOT, utilisé pour l'ensemble de ses essais cliniques. Aussi lors de ces essais, aucun incident grave n'a été reporté.

**Avertissements :**

- La prothèse est à usage unique et doit être jetée après utilisation. La réutilisation de ce produit peut être dangereuse pour l'utilisateur.
- Ne pas utiliser en cas d'allergie connue ou supposée à l'un des matériaux.
- Ne pas utiliser un dispositif dont l'emballage stérile serait ouvert ou endommagé. Le cas échéant changer immédiatement le dispositif.
- Utiliser uniquement les batteries et le chargeur fournis par le fabricant.
- Prendre les mesures de précaution courantes pour éviter tout contact avec le sang ou d'autres matières à risque de bio contamination.
- Le matériel contaminé doit être traité en conformité avec les exigences d'hygiène en vigueur dans l'établissement.

### **Instructions d'utilisation, ou d'installation**

Avant utilisation, s'assurer de l'intégrité de l'emballage et de la date de péremption. En cas d'emballage endommagé ou de date de péremption dépassée, changer immédiatement le dispositif.

Tout au long de l'essai, les manipulations doivent être réalisées par un membre du personnel soignant **habilité** (investigateur principal, médecins ou infirmières ayant suivi la formation). Les mains de l'utilisateur doivent être propres, sèches et le port de gants est obligatoire.

## **Étape 1 : Préparation de la peau**

- 1) Vérifier l'absence d'irritation autour de la stomie. La peau doit être saine afin d'assurer la bonne adhésion du dispositif.
- 2) Avant la pose du dispositif, nettoyer préalablement la peau dans un rayon de 5 cm autour des stomies avec du sérum physiologique.
- 3) Sécher la peau en tamponnant délicatement avec un tissu propre. La peau doit être exempte de toute substance huileuse.

## **Étape 2 : Découpe du support de poche de stomie`**

- 1) Définir la taille de la stomie.
- 2) Sortir le collecteur-prothèse de son emballage stérile.
- 3) Découper le protecteur cutané du support en fonction de la mesure de la stomie réalisée au point 1. Il est important que la découpe du protecteur cutané épouse le plus possible la forme de la stomie afin de garantir un ajustement optimal. Cela permet de réduire considérablement le risque de fuite ou de problèmes cutanés. Pendant la découpe, s'assurer de ne pas endommager la sonde. Le cas échéant, ne pas utiliser le dispositif.

## **Étape 3 : Mise en place de la sonde de jéjunostomie dans la stomie d'aval**

- 1) Repérer la stomie d'aval.
- 2) Introduire la sonde dans la stomie d'aval sur 15 cm selon la procédure habituelle de mise en place.

## **Étape 4 : Mise en place du collecteur-prothèse**

- 1) Retirer le film protecteur du support de poche.
- 2) Coller le support sur la peau en commençant par la partie inférieure puis appuyer de bas en haut pour assurer une bonne adhérence autour des stomies.



## **Étape 5 : Connexion au boîtier de commande**

- 1) Raccorder les trois tubes pneumatiques de la prothèse avec ceux du dispositif de commande en respectant le code couleurs.
- 2) Mettre le boîtier de commande dans la ceinture de maintien.

## Étape 6 : Mise en route du boîtier de commande

- 1) Insérer la batterie dans le dispositif de commande.
- 2) Mettre le bouton ON/OFF en position 1.
- 3) Lorsque le boîtier de commande se met en route, une phase de tests des fonctionnalités est lancée. Celle-ci permet de vérifier :
  - Le niveau de charge de la batterie
  - Le bon fonctionnement du buzzer d'alertes
  - L'absence de fuite sur les circuits pneumatiques
- 4) A la fin de la phase d'initiation, le dispositif est prêt à être utilisé. La pompe est fonctionnelle et est en attente de détecter le bol alimentaire pour lancer un cycle de pompage.

## Étape 7 : Utilisation

- 1) En phase d'utilisation, le dispositif est autonome et ne nécessite aucun réglage.
- 2) Même en l'absence de détection de bol alimentaire, la pompe déclenche un cycle de pompage à intervalles réguliers.
- 3) En cas de gêne, l'utilisateur a la possibilité de mettre en pause le dispositif en appuyant sur le bouton « Pause ». Ainsi, le cycle de pompage se termine et le collecteur-prothèse devient une poche de stomie classique. L'utilisateur pourra reprendre la réinstillation ultérieurement ou jeter le collecteur.

## Étape 8 : Retrait du dispositif

Avant de retirer le dispositif, veillez à ce que le boîtier de commande soit éteint.

- 1) Tendrer légèrement la peau avec une main pour faciliter le retrait.
- 2) Avec l'autre main, décoller le collecteur-prothèse en tirant délicatement un coin du support de poche. Attention, le collecteur-prothèse peut contenir des résidus de bol alimentaire.

## Étape 9 : Nettoyage et pose du dispositif personnel du patient

- 1) Nettoyer la peau à l'aide de sérum physiologique.
- 2) Sécher la peau en tamponnant délicatement avec un tissu propre. La peau doit être exempte de toute substance huileuse.
- 3) Remettre un appareillage de stomie classique apportée par le patient (poche et support).

## **Étape 10 : Gestion des déchets**

- 1) Déposer la partie jetable dans une poubelle DASRI (déchets d'activités de soins à risques infectieux).
- 2) Les déchets seront pris en charge dans le circuit d'élimination du CHU de Lille, conformément aux règles d'hygiène.
- 3) Le boîtier de commande sera utilisé pour les séances suivantes.

**Formation et expérience nécessaire**

Le Dr NZAMUSHE, investigateur principal de cet essai clinique, dispensera des formations spécifiques à l'utilisation du dispositif ExCEP au personnel du CIC (médecin CIC et infirmières). Ces formations comprendront une partie théorique sur le contexte physiopathologique et des rappels sur les soins de stomie. Une étape de démonstration sur mannequin permettra de présenter la réalisation des différents actes liés au dispositif (pose d'une sonde de jéjunostomie, instillation de sérum physiologique, nettoyage des stomies...) et à l'utilisation du DM (installation, retrait...). Chaque membre du CIC réalisera ces gestes sur le mannequin à disposition et participera à la prise en charge du premier participant pour obtenir une démonstration en conditions réelles.

Aussi, le Dr. NZAMUSHE formera les médecins du CIC à la réalisation d'un examen clinique chez un patient iléostomisé. Enfin, il établira ses consignes pour la dispense des médicaments (antispasmodiques, antalgiques...). La prescription des médicaments sera sous la responsabilité de l'investigateur principal ou du médecin CIC.

**8.2 Traitements et procédures associé(e)s**

| Médicament                    | Classe pharmaceutique        | Voie et mode d'administration | Dose               | Durée de traitement                  | Indication                                       |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------------------------|--|
| Gastrograffine                | Produit de contraste         | Voie entérale                 | 1 flacon de 100 mL | Unidose                              | Radio de l'abdomen à J0.                         |
| Paracétamol                   | Antidouleurs                 | Voie orale                    | 1g                 | En cas de douleur (1X toutes les 8h) | Douleurs   |
| Spasfon®                      | Antalgiques/Antispasmodiques | Voie orale                    | -                  | 2 comprimés 3X/jour                  | Douleurs abdominales                             |
| Questran®<br>(Cholestyramine) | Antidiarrhéique              | Poudre orale                  | 4 g                | 1 sachet par 3X/jour                 | Diarrhées, brulures, coliques, douleurs à l'anus |

**Nettoyage d'une stomie :**

A l'aide de sérum physiologique, nettoyer la double stomie dans un rayon de 5 cm en faisant des mouvements doux et circulaires.

**Pose d'une sonde de jéjunostomie :**

- 1) Positionner le doigt au niveau de l'extrémité de la sonde
- 2) Guider la sonde tout au long de la pose dans la stomie d'aval
- 3) Ne pas forcer en cas d'obstacle

**Instillation de sérum physiologique :**

- 1) Brancher une sonde sur la poche de perfusion
- 2) Insérer la sonde dans la stomie d'aval
- 3) Laisser le liquide s'écouler

## 8.3 Présentation et utilisation du dispositif médical à l'étude

### 8.3.1 Fourniture et conditionnement du dispositif médical

**Identification du fabricant :** ExCEP SAS

**Fournisseur et nom du laboratoire industriel participant :** ExCEP SAS/CIC-IT 1403

**Commandes :** Les commandes sont réalisées par le médecin investigateur au sein du CIC-IT 1403 (Dr NZAMUSHE) au 1<sup>er</sup> Janvier 2020.

**Type de conditionnement :**

- Chaque DM sera emballé individuellement dans un emballage stérile.
- Les DM seront livrés dans un emballage carton.
- Le conditionnement est réalisé par le dernier acteur de la fabrication : Persico (Italie) avant d'être envoyé au laboratoire Stéris qui assurera la stérilisation par rayon gamma conformément à la norme 11137.

### 8.3.2 Utilisation dans le cadre de l'étude, durée

Les dispositifs utilisés dans cet essai clinique sont à usage unique. Chaque jour de pose, le patient sera appareillé d'un nouveau DM.

## 8.4 Traçabilité du dispositif médical

**Livraison et stockage**

Les dispositifs médicaux seront envoyés directement au CIC. Pour l'étude, 27 dispositifs médicaux seront nécessaires. Un nombre total de 30 dispositifs sera fourni, en cas d'anomalie sur l'un d'eux, Les dispositifs seront emballés individuellement dans un carton 25x18x10 cm. Les DM seront livrés par 15 dans deux cartons de 60x40x40 cm.

La palette sera livrée directement au CIC à l'adresse suivante :

Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Cardiologique  
Bd du Pr Jules Leclercq  
59037 LILLE cedex

Le CIC fera une vérification de la quantité reçue à leur réception. Les DM seront stockés au CIC le temps de l'essai clinique. D'après la documentation technique, les dispositifs doivent être stockés dans les conditions suivantes :

- Température : 0-40°C
- Humidité relative : 0-95%

- A l'abri de la lumière.

La vérification de l'intégrité de l'emballage et de la date de péremption est vérifiée au moment de la pose du DM. Un système de traçabilité des DM sera mis en place. Le personnel médical pourra alors prendre un autre dispositif sans anomalie pour la visite.

### **Étiquetage**

Le CIC-IT réalise l'étiquetage à l'aide d'une méthode laser. L'étiquetage des dispositifs médicaux sera spécifique à la recherche clinique.

### **Libération de lots**

Cette étape sera assurée par Mr Régis LOGIER, coordonnateur du CIC-IT.

### **Circuit de retour/destruction des dispositifs non utilisés.**

- Après retrait, les DM sont envoyés dans le circuit de destruction du CHU. Un système de traçabilité sera mis en place.
- ExCEP SAS prévoit des dispositifs supplémentaires. Les DM non utilisés seront utilisés par l'équipe R&D sur banc d'essais.

9 STRATEGIE(S) DE PRISES EN CHARGE ETUDIEE(S) PAR LA RECHERCHE ou  
PROCEDURE(S) MEDICALE(S) ou CHIRURGICALES(S) ETUDIEE(S)

## **9.1 Stratégie/procédure à l'étude**

Non concerné

## **9.2 Stratégie/procédure de comparaison**

Non concerné

10 BIOLOGIE

## **10.1 Biologie de soin de routine et biologie spécifique à l'étude**

Les analyses des prises de sang seront réalisées au centre Biologie-Pathologie-Génétique (CBP) dans les secteurs suivants :

- Laboratoire de biochimie automatisée (CRP, créatinine, bilan hépatique)
- Laboratoire de cytologie (NFS)

Le transport des tubes entre le CIC et le CBP sera assuré selon les modalités habituelles au CHRU de Lille.

Le reste des prélèvements biologiques non utilisé dans le cadre de l'étude sera conservé selon les modalités habituelles du CBP.

La traçabilité des échantillons sera assurée selon les modalités habituelles du CHRU de Lille, via les le logiciel CIRUS.

Le Pôle de Biologie Pathologie Génétique a pour objectif d'être mieux intégré au parcours de soin du patient et à l'organisation soignante, de participer ainsi activement à la qualité de la pris en charge des patients en développant les échanges clinico-biologiques avec ses partenaires cliniques, d'intégrer et de favoriser l'innovation technique, de participer à une recherche clinique et scientifique de haut niveau.

Tableau récapitulatif

| Type d'analyse  | Temps de prélèvement ou d'évaluation | Nature du prélèvement Milieu tube volume | Utilisation soin ou recherche | Lieu et responsable de l'analyse                    |
|---|--------------------------------------|--|-------------------------------|---|
| <i>NFS</i>  | <i>J0 et J4</i>                      | <i>1 tube de sang EDTA de 4 ml</i>       | <i>Soin</i>                   | <i>Laboratoire de cytologie CBP</i>                 |
| <i>CRP</i>  | <i>J0 et J4</i>                      | <i>1 tube de sang sec de 4 ml</i>        | <i>Soin</i>                   | <i>Laboratoire de biochimie automatisée<br/>CBP</i> |
|   |                                      |  |                               |   |
| <i>Créatinine</i><br><br><i>Bilan hépatique</i><br><br><i>Ionogramme :</i><br><i>Calcium</i><br><i>Magnésium</i><br><i>Bicarbonates</i><br><i>Sodium</i><br><i>Potassium</i><br><i>Chlore</i><br><i>Phosphore</i><br><br><i>Urée</i><br><i>Bilirubine totale</i><br><i>TGO</i><br><i>TGP</i><br><i>Phosphatase alcaline</i> | <i>J0 et J4</i>                      | <i>2 tubes de sang hépariné de 4 ml</i>  | <i>Soin</i>                   | <i>Laboratoire de biochimie automatisée<br/>CBP</i> |





## 11 EVALUATION DE LA SECURITE

### 11.1 Définitions

Événement indésirable : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Effet indésirable : tout événement indésirable lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Événement ou effet indésirable grave : tout événement ou effet indésirable qui :

- Entraîne la mort,
- Met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- Nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation,
- Provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- Ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.
- Est jugé comme grave sur le plan médical par l'investigateur.

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité « hospitalisation ou la prolongation d'une l'hospitalisation » comme :

- Admission pour des raisons sociales ou administratives
- Hospitalisation prédéfinie par le protocole
- Hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche
- Passage en hôpital de jour

Effet indésirable inattendu : tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de la recherche.

Fait nouveau : toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

## 11.2 Description de paramètres d'évaluation de la sécurité et risques liés au protocole

### Paramètres d'évaluation de la sécurité :

- Un examen clinique sera réalisé à chaque étape de la visite (avant/après instillation, avant/après chaque pose du DM...) pour vérifier que l'état clinique du patient permet de poursuivre le protocole.
- En ce qui concerne le dispositif, l'intégrité de l'emballage est vérifiée avant toute pose du DM. Aussi, des tests au démarrage du boîtier permettent de s'assurer de la sécurité du DM avant de commencer la réinstillation. Le port de gants est obligatoire pour chaque examen du patient et manipulation du DM.
- Deux questionnaires d'appréciation devront être remplis par le patient, permettant d'évaluer la sécurité de l'ExCEP.

### Méthode et calendrier prévus pour mesurer, recueillir et analyser les paramètres d'évaluation de la sécurité :

- Aucune mesure n'est réalisée pendant le port du dispositif.
- L'équipe médicale du CIC réalisera des visites régulières pour s'assurer du bon déroulement de l'essai. Le patient pourra à tout moment appeler un membre du personnel habilité du CIC pour tout désagrément. A sa demande, le dispositif pourra être mis en pause ou lui être retiré. En cas de retrait, le dispositif sera remplacé par une poche de stomie classique.

### Effets indésirables attendus liés au produit à l'étude et aux procédures du protocole

A J0, l'injection du produit de contraste (gastrograffine) permet d'éliminer les fécalomes présents dans le segment d'aval. Cette étape engendre généralement des selles liquides.

Les effets indésirables pouvant survenir lors de l'essai sont ceux liés à la remise en continuité et donc à la réinstillation (nausées, vomissements, température, diarrhées, constipation, distensions abdominales, douleurs abdominales). Des éruptions cutanées liées au support, sont les seuls risques pouvant survenir avec le DM. En cas de fuite de contenu digestif, il peut y avoir une irritation de la peau avoisinant la stomie, de façon similaire à l'utilisation d'une poche.

Le patient peut présenter des hématomes ou dans de rares cas des infections de la veine à la suite de la prise de sang.

## **11.3 Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables**

### **11.3.1 Responsabilités de l'investigateur**

#### *11.3.1.1 Recueil des événements indésirables*

Tous les événements indésirables seront notifiés sur les formulaires de recueil des événements indésirables du cahier d'observation. Chaque événement indésirable observé sera consigné individuellement. Tous les événements indésirables doivent être gradés et évalués grâce à la classification de Dindo-Clavien. L'intensité des événements indésirables sera déterminée de la façon suivante :

- Grade 1 : Tout événement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique.
- Grade 2 : Complications nécessitant un traitement médical autre que celui autorisé pour le grade 1.
- Grade 3 : Complications nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique.
- Grade 4 : Complications engageant le pronostic vital et nécessitant une admission dans l'unité des soins intensifs.
- Grade 5 : Décès.

11.3.1.2 *Notification des événements indésirables graves*

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à compter du jour où il en a connaissance, tous les événements indésirables graves survenant pendant la période de l'essai, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole comme ne nécessitant pas de notification.

Tous les événements indésirables graves devront faire l'objet d'un rapport sur un formulaire " Événement Indésirable Grave " figurant dans le cahier d'observation.

Ce formulaire devra être transmis au promoteur (Cellule Vigilance de la Fédération de Recherche Clinique) par fax au 03 20 44 57 11.

Pour chaque événement indésirable, l'investigateur doit documenter au mieux l'événement et reporte :

- La description claire et détaillée de l'événement, sous forme de diagnostic médical si cela est possible
- La gravité, les dates de début et de fin de l'événement, son évolution
- Le lien de causalité entre cet événement indésirable grave et le dispositif médical ou son geste de mise en œuvre

Le suivi des événements indésirables sera assuré par l'investigateur.

L'investigateur doit joindre pour chaque EIG, de façon anonymisée, et à chaque fois que cela est possible :

- Une copie du compte-rendu d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation
- Une copie de tous les résultats d'examen complémentaires réalisés pertinents
- Tout autre document qu'il jugera utile et pertinent

11.3.1.3 *Période de notification des événements indésirables graves*

Tout EIG doit être notifié, s'il survient pour un participant à la recherche :

- À partir de la date de signature du consentement
- Pendant toute la durée de suivi du participant prévue par l'essai

11.3.1.4 *Cas particuliers*

Non applicable

11.3.1.5 *Signalement des grossesses*

Une grossesse ne constitue pas un événement indésirable grave, néanmoins la survenue de celle-ci en cours d'essai doit être notifiée sans délai, sur le formulaire standard de signalement de grossesse, au promoteur qui s'assurera de son bon déroulement si jugé nécessaire.

L'investigateur devra suivre la patiente jusqu'au terme de la grossesse ou de son interruption et en notifier l'issue au promoteur grâce au formulaire standard de suivi de l'issue de la grossesse.

Si l'issue de la grossesse entre dans le cadre de la définition des événements indésirables graves (avortement spontané avec hospitalisation, mort fœtal, anomalie congénitale, ...) l'investigateur doit alors suivre la procédure de notification des EIG.

## 11.4 Responsabilités du Promoteur

### 11.4.1.1 Déclaration des effets indésirables graves et inattendus

Pour chaque événement indésirable grave, le promoteur évalue la gravité et le lien de causalité entre l'événement et le dispositif médical ou son geste de mise en œuvre *ainsi que le caractère inattendu*.

Le promoteur déclare à l'ANSM et au CPP toute **suspicion d'effet indésirable grave et inattendu** :

- Dans le cas **d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger**, sans délai à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance ;
- Dans le cas des **autres effets indésirables graves inattendus**, au plus tard dans un délai de quinze jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.

Le promoteur déclare sous forme d'un rapport de suivi à l'ANSM et au CPP les informations complémentaires pertinentes concernant :

- Les suspicions d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, dans un délai de huit jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.
- Les autres cas de suspicion d'effet indésirable grave inattendu, dans un nouveau délai de huit jours à compter du délai de quinze jours relatif à la déclaration initiale.

### 11.4.1.2 Déclaration des faits nouveaux de sécurité

En cas de survenue d'un fait nouveau de sécurité durant cette étude, le promoteur adressera immédiatement, par email, dès qu'il en a connaissance, une déclaration de ce fait nouveau et des éventuelles mesures prises, au CPP et à l'ANSM.

### 11.4.1.3 Rapport annuel de sécurité

Une fois par an pendant toute la durée de l'essai, ou sur demande, le promoteur transmet à l'ANSM et au CPP un **rapport de sécurité**. Ce rapport de sécurité comprendra notamment une analyse globale du profil de sécurité du protocole de l'étude prenant en compte toutes les nouvelles données pertinentes de sécurité. Les informations de sécurité apparaîtront sous forme de tableaux de synthèse résumant les événements ou effets indésirables graves survenus dans la recherche biomédicale.

## 11.5 Comité de Surveillance Indépendant

Un comité de surveillance indépendant sera constitué. Ces membres devront signer un accord de participation à ce comité de surveillance indépendant et de confidentialité. En cas d'apparition d'un évènement > grade 2, le comité de surveillance indépendant se réunira pour décider ou non de la poursuite de l'essai clinique. Il sera aussi possible de demander au comité de surveillance indépendant de se réunir à tout moment afin d'analyser les données des patients et d'évaluer la balance bénéfice risque de l'étude. Si le risque est jugé important, l'étude sera interrompue.

## 12 DATA MANAGEMENT

*La cellule data management se positionnera à partir des éléments qui seront disponibles dans le cahier d'observation*

Les données individuelles collectées durant l'étude seront reportées sur un document source puis seront ensuite saisies informatiquement pour constituer une base de données informatique. Ces données sont confidentielles en accord avec la loi du 6 janvier 1978.

Le traitement des données sera effectué conformément aux exigences de la méthodologie de référence MR 06001 de la CNIL.

L'accès aux données sera restreint aux personnes directement impliquées dans l'étude. Les données ne pourront être modifiées que par un médecin investigateur participant à l'étude ou un collaborateur désigné par ce médecin et participant à l'étude.

Les données concernant cette étude seront archivées pendant une durée minimum de quinze ans à compter de la fin de la recherche ou de son arrêt anticipé sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

## 13 ANALYSES STATISTIQUES

### 13.1 Calcul du nombre de sujets nécessaires

Il s'agit d'une étude pilote de phase I évaluant l'innocuité d'un dispositif médical innovant portatif et ambulatoire permettant de réinstiller immédiatement le liquide intestinal entre la stomie d'amont et celle d'aval. Le nombre de sujets n'est donc pas calculé sur la base d'hypothèse statistique. Nous proposons d'inclure arbitrairement dans cette étude pilote 9 patients ayant bénéficiés d'une



iléostomie de type canon de fusil à la suite d'une pathologie digestive ayant nécessité l'ablation de segments intestinaux.

## **13.2 Méthode et stratégie d'analyse**

Compte tenu du nombre de sujets, et de l'objectif de l'étude, aucun test statistique ne sera réalisé. Toutes les données seront décrites individuellement (case report) puis résumé par les statistiques descriptives usuelles (effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives, moyenne, standard déviation, médiane et étendue pour les variables quantitatives).

## **14 CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE**

### **14.1 Déroulement de l'essai**

Une réunion de mise en place avec l'investigateur principal aura lieu avant le début de l'essai (rappel des BPC, organisation de la recherche, monitoring prévu).

L'investigateur informe le promoteur en temps réel des inclusions réalisées.

Les observations médicales seront conservées dans le dossier du patient, les données concernant l'étude seront reportées sur les cahiers d'observation prévus pour l'étude, selon les bonnes pratiques cliniques, reprenant les différentes étapes de la prise en charge du patient dans le protocole. Tout écart au protocole sera notifié ainsi que sa raison. Le recueil des données devra être exhaustif et sera régulièrement vérifié par un Assistant de Recherche Clinique selon les procédures du protocole (si applicable).

### **14.2 Monitoring de l'étude**

Le monitoring de l'essai sera effectué selon le plan de monitoring validé avant le début de la recherche ou sur déclenchement spécifique par un ARC du promoteur. Il sera fonction des inclusions réalisées dans l'étude.

Lors des visites de monitoring sur site, les ARC devront pouvoir consulter :

- Les cahiers de recueil de données des patients inclus

- Les dossiers médicaux et infirmiers des patients ou dossiers sources s'il s'agit uniquement de volontaires sains
- Le classeur investigateur

Le monitoring vérifiera au minimum les points suivants :

- L'existence des patients, l'information et la présence des consentements éclairés signés
- Le respect des critères d'inclusion
- Le critère principal de jugement
- La surveillance et la déclaration des EIG
- La survenue de faits nouveaux nécessitant le dépôt d'un amendement
- La gestion et le monitoring des pharmacies.
- La gestion et/ou le contrôle du/des dispositifs médicaux

## **14.3 Clôture de l'essai**

A la fin de l'essai, des procédures de clôture seront appliquées, avec classement de tous les documents et des données sources. Une fois l'analyse finale effectuée et validée, l'ensemble du dossier et des données sont scellés et archivés selon des procédures spécifiques dans des locaux sécurisés.

## 15 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES

L'essai sera mené conformément au protocole approuvé, conformément au code de la Santé Publique, aux BPC de l'UE et aux exigences réglementaires applicables.

L'essai sera enregistré sur la base de données publique ClinicalTrials.gov.

### **15.1 Comité de protection des personnes (CPP) et Autorité compétente AC)**

#### Autorisation de l'autorité compétente et avis du CPP

Le promoteur soumet une demande d'autorisation auprès de l'ANSM et recueille l'avis favorable du CPP avant le début de la recherche, conformément à l'article L1121-4 du Code de la Santé Publique.

#### Modifications au protocole

Le promoteur est seul autorisé à modifier le protocole, en concertation avec l'investigateur coordonnateur.

On entend par modifications substantielles, les modifications qui ont un impact significatif sur tout aspect de la recherche, notamment sur la protection des personnes, y compris à l'égard de leur sécurité, sur les conditions de validité de la recherche le cas échéant sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci.

Une demande de modification substantielle est adressée par le promoteur soit à l'ANSM, soit au CPP, soit à ces deux organismes, selon le cas, pour autorisation et/ou avis. Dès réception de l'autorisation et/ou de l'avis favorable, la version amendée du protocole est alors transmise à tous les investigateurs par le promoteur.

Une modification non substantielle du protocole est une modification mineure ou une clarification sans retentissement sur la conduite de l'essai. Ces modifications ne seront pas soumises aux autorités compétentes mais feront l'objet d'un accord entre le promoteur et l'investigateur et seront clairement documentées (dans le dossier de suivi de l'étude).

## 15.2 Information et consentement

Conformément à la réglementation en vigueur, le participant à l'essai devra recevoir une information loyale, complète, à travers la Lettre d'Information, spécialement rédigée pour l'essai et validée par le Comité de Protection des Personnes, qui lui sera obligatoirement fournie et expliquée par l'Investigateur. Ce dernier devra notamment informer le participant des risques et contraintes éventuelles de la participation à l'essai.

Le participant pourra poser toute question lui semblant utile à sa réflexion, et disposera du temps nécessaire de réflexion afin de prendre sa décision en toute connaissance de cause.

Le participant à l'essai devra ensuite signer le formulaire de consentement, avec l'Investigateur lui ayant présenté l'essai, et ce document devra être daté du jour de la signature. Une copie sera remise au participant, une conservée par l'Investigateur, et une conservée dans le dossier médical du participant.

L'Investigateur devra s'assurer du respect des critères d'inclusion et d'exclusion avant l'inclusion du participant. Aucun acte spécifique à la recherche ne pourra avoir lieu avant l'information et l'obtention du consentement du participant à l'essai. À tout moment, le participant pourra retirer son consentement, et toute information sur la sécurité de leur participation devra leur être rapportée.

## 15.3 CNIL

Conformément au cadre de la méthodologie de référence (MR 001), le traitement des données sera réalisé dans les conditions de confidentialité définies par la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (CNIL) ainsi que conformément au Règlement Européen (Règlement Général de Protection des données : RGPD). Le responsable du traitement est le CHU de Lille, en qualité de promoteur dont les coordonnées sont les suivantes : Direction de la Recherche et de l'Innovation Maison Régionale de la Recherche Clinique, Hospitalière et Universitaire 6, rue du Professeur Laguesse - CS 70 001 - 59 037 Lille Cedex. Conformément au dit RGPD, les données issues de cette étude seront traitées à des fins de recherche scientifique (article 6) dans le cadre d'une exécution d'une mission d'intérêt public (article 9) dont le promoteur s'est investi. Les données issues de cette étude seront sauvegardées sur le réseau informatique du CHU. Les données recueillies seront pseudo-anonymisées.

Conformément à l'article L1121-1-1 du Code de Santé Public et conformément aux articles 17.3.c et 17.3.d du RGPD, les personnes participantes à la recherche ont le droit de demander l'effacement et de s'opposer au traitement de leurs données. Ils seront informés que les données recueillies

préalablement au retrait du consentement pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.

Le patient a le droit d'obtenir du promoteur (responsable du traitement) la limitation du traitement dans les conditions fournies dans l'Art. 18 du RGPD. Il a également la possibilité d'introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (la CNIL en France). Conformément à l'article 13 du RGPD, lorsque des données à caractère personnel relatives à une personne concernée sont collectées auprès de cette personne, le responsable du traitement lui fournit, au moment où les données en question sont obtenues, toutes les informations nécessaires prévues dans cet article.

Dans le cadre de la recherche, un traitement des données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'étude au regard de l'objectif de cette dernière.

A cette fin, les données médicales concernant les patients personnes participantes à la recherche ou tout autre type de données existantes pourront être transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou société agissant pour son compte ou menant des projets de recherche, en France ou à l'étranger, y compris en dehors de l'Union Européenne à condition que le pays de destination soit reconnu par les autorités françaises comme assurant un niveau de protection des données suffisant et approprié.. Ces données seront identifiées par un numéro de code et des initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises et étrangères.

Les données concernant cette étude seront archivées pendant une durée minimum de quinze ans à compter de la fin de la recherche ou de son arrêt anticipé sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

## 16 FINANCEMENT ET ASSURANCE

### **16.1 Financement**

Les participants seront indemnisés à hauteur de 550 euros :

- J0-J4 : 100€/visite
- J10 : 50€/visite

Les fonds du CIC-IT permettront d'indemniser les patients.

### **16.2 Assurance**

Le promoteur souscrit un contrat d'assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant à l'étude, conformément à l'article L1121-10 du Code de la Santé Publique.

L'essai ne pourra débuter sans cette souscription.

N° Id-RCB ou EudraCT \_Protocole+ExCEP\_date\_Version

## 17 PUBLICATIONS – VALORISATION

### 17.1 Décision de publication

Conformément à l'article R 5121-13 du Code de la Santé Publique, les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'investigateur et du promoteur. Toute publication doit mentionner que le CHU de Lille est promoteur. En tout état de cause, le CHU de Lille, promoteur de l'étude, a la maîtrise de la première publication. L'investigateur adresse une copie de ses publications au promoteur.

### 17.2 Règles de publication

Le promoteur est le **propriétaire exclusif** des résultats de l'étude. Ces résultats, ainsi que toutes les données relatives à la recherche, ne doivent en aucun cas être transmises à un tiers, sans contrepartie négociée préalablement par la Direction de la Recherche et de l'Innovation. Toute sollicitation de ce type doit être transmise le plus tôt possible aux affaires juridiques de la Direction de la Recherche et de l'Innovation.

### 17.3 Publication des études ancillaires

Non concerné

### 17.4 Valorisation

Ces résultats, ainsi que toutes les données relatives à la recherche, ne doivent en aucun cas être transmises à un tiers, sans contrepartie négociée préalablement par la Direction de la Recherche et de l'Innovation. Toute sollicitation de ce type doit être transmise le plus tôt possible aux affaires juridiques de la Direction de la Recherche et de l'Innovation.

## 18 LISTE DES ANNEXES

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| Annexe 1 : Bibliographie.....  | 193                                |
| Annexe 2 : Volume de prélèvement sanguin en fonction du poids de la personne ..... | 202                                |
| Annexe 3 : Circuit des échantillons biologiques.....                               | <b>Erreur ! Signet non défini.</b> |
| <u>ANNEXE 4 : QUESTIONNAIRES</u><br>.....  | <u>52</u>                          |

## Annexe 1 : Bibliographie

1. Conn JH, Chavez CM, Fain WR. The short bowel syndrome. *Ann Surg.* 1972;175(6):803.
2. Messing B, Corcos O, Amiot A, Joly F. [Intestinal failure: from adaptation to transplantation]. *Gastroenterol Clin Biol.* sept 2009;33(8- 9):648- 59.
3. Nuzzo A, Corcos O, Joly F. Syndrome de grêle court: de la nutrition à la greffe intestinale. *Post'u.* 2014;1-9.
4. Lévy E, Cosnes J, Bloch P, Parc R, Huguet C, Loygue J. [Reinfusion of the upper digestive secretions into the lower part of the intestine decreases stomal flow from temporary enterostomies (author's transl)]. *Gastroenterol Clin Biol.* mai 1979;3(5):447- 51.
5. Beaugeri L, Sokol H. Les fondamentaux de la pathologie digestive. CDU-HGEEditions Elsevier-Masson-Octobre. 2014;
6. Marieb E, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines: Livre+ eText+ plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois. Pearson Education France; 2014.
7. Brieau B, Dubreuil O. Hépatogastro-entérologie. Elsevier Masson; 2013.
8. Tortora GJ, Derrickson B. Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. De Boeck supérieur; 2017.
9. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2015;34(2):171-180.
10. Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr.* 2013;32(3):368-374.
11. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr.* 2016;35(2):247-307.
12. Cummings JH, James WP, Wiggins HS. Role of the colon in ileal-resection diarrhoea. *Lancet Lond Engl.* 17 févr 1973;1(7799):344- 7.
13. Messing B, Crenn P, Beau P, Boutron-Ruault MC, Rambaud J-C, Matuchansky C. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1999;117(5):1043-1050.
14. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1496-1505.
15. Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB. Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(2):222-231.
16. Bartholome AL, Albin DM, Baker DH, Holst JJ, Tappenden KA. Supplementation of total parenteral nutrition with butyrate acutely increases structural aspects of intestinal adaptation after an 80% jejunoleal resection in neonatal piglets. *J Parenter Enter Nutr.* 2004;28(4):210-222.
17. Crenn áP, Morin MC, Joly F, Penven S, Thuillier F, Messing B. Net digestive absorption and adaptive hyperphagia in adult short bowel patients. *Gut.* 2004;53(9):1279-1286.



18. Cole CR, Ziegler TR. Small bowel bacterial overgrowth: a negative factor in gut adaptation in pediatric SBS. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9(6):456–462.
19. Goulet O, Joly F, Corriol O, Colomb-Jung V. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(3):256–261.
20. Daly JM, Castro GA, Akhtar M, Dudrick SJ. Morphologic and biochemical intestinal changes after jejunoileal bypass. *Rev Surg.* 1977;34(6):428.
21. Fenyö G, Backman L, Hallberg D. Morphological changes of the small intestine following jejuno-ileal shunt in obese subjects. *Acta Chir Scand.* 1976;142(2):154–159.
22. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Hansen BS, Holst JJ, Poulsen SS, et al. Elevated plasma glucagon-like peptide 1 and 2 concentrations in ileum resected short bowel patients with a preserved colon. *Gut.* 2000;47(3):370–376.
23. Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Graff J, Lohmann J, Hansen BS, et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology.* 2001;120(4):806–815.
24. Kunkel D, Basseri B, Low K, Lezcano S, Soffer EE, Conklin JL, et al. Efficacy of the glucagon-like peptide-1 agonist exenatide in the treatment of short bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* août 2011;23(8):739–e328.
25. Gouttebel MC, Saint-Aubert B, Astre C, Joyeux H. Total parenteral nutrition needs in different types of short bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 1986;31(7):718–723.
26. Christie PM, Hill GL. Effect of intravenous nutrition on nutrition and function in acute attacks of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1990;99(3):730–736.
27. Wolfe BM, Ryder MA, Nishikawa RA, Haisted CH, Schmidt BF. Complications of parenteral nutrition. *Am J Surg.* 1986;152(1):93–99.
28. Barea-Baltierra R, Rivas-Ruiz R, Vela-Martinez E, de la Luz Sevilla-Gonzalez M, Talavera-Pina JO, Valencia-Jimenez E, et al. Risk factors for subclavian vein thrombosis in cancer patients with total parenteral nutrition. *J Clin Med Res.* 2014;6(5):345.
29. Howard L, Ashley C. Management of complications in patients receiving home parenteral nutrition. *Gastroenterology.* 2003;124(6):1651–1661.
30. Messing B, Joly F. Guidelines for management of home parenteral support in adult chronic intestinal failure patients. *Gastroenterology.* 2006;130(2):S43–S51.
31. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O’Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1–45.
32. Layec S, Stefanescu C, Corcos O, Amiot A, Pingetot I, Messing B, et al. Les vraies indications de la nutrition parentérale. In: *Post’U FMC-HGE.* Springer; 2011. p. 25–33.
33. Mitra A, Ahn J. Liver disease in patients on total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis.* 2017;21(4):687–695.
34. Buchman AL, Iyer K, Fryer J. Parenteral nutrition-associated liver disease and the role for isolated intestine and intestine/liver transplantation. *Hepatology.* 2006;43(1):9–19.

35. Grant JP, Cox CE, Kleinman LM, Maher MM, Pittman MA, Tangrea JA, et al. Serum hepatic enzyme and bilirubin elevations during parenteral nutrition. *Surg Gynecol Obstet.* 1977;145(4):573–580.
36. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med.* 2000;132(7):525–532.
37. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics.* 1979;64(3):342–347.
38. Whittington PF. Cholestasis associated with total parenteral nutrition in infants. *Hepatology.* 1985;5(4):693–696.
39. Merritt RJ. Cholestasis associated with total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5(1):9–22.
40. Moss RL, Das JB, Raffensperger JG. Necrotizing enterocolitis and total parenteral nutrition-associated cholestasis. *Nutrition.* 1996;12(5):340–343.
41. Nghiem-Rao TH. Potential hepatotoxicities of intravenous fat emulsions in infants and children. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(5):619–628.
42. Gupte GL, Beath SV, Kelly DA, Millar AJW, Booth IW. Current issues in the management of intestinal failure. *Arch Dis Child.* 2006;91(3):259–264.
43. Buchman AL, Ament ME, Sohel M, Dubin M, Jenden DJ, Roch M, et al. Choline deficiency causes reversible hepatic abnormalities in patients receiving parenteral nutrition: proof of a human choline requirement: a placebo-controlled trial. *J Parenter Enter Nutr.* 2001;25(5):260–268.
44. Buchman AL, Dubin MD, Moukarzel AA, Jenden DJ, Roch M, Rice KM, et al. Choline deficiency: a cause of hepatic steatosis during parenteral nutrition that can be reversed with intravenous choline supplementation. *Hepatology.* 1995;22(5):1399–403.
45. Meguid MM, Akahoshi MP, Jeffers S, Hayashi RJ, Hammond WG. Amelioration of metabolic complications of conventional total parenteral nutrition. A prospective randomized study. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1984;119(11):1294–8.
46. Burns DL, Gill BM. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease with a fish oil-based lipid emulsion (Omegaven) in an adult dependent on home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(2):274–80.
47. OTT L, Annis KIM, HATTON J, McCLAIN M, YOUNG B. Postpyloric enteral feeding costs for patients with severe head injury: blind placement, endoscopy, and PEG/J versus TPN. *J Neurotrauma.* 1999;16(3):233–242.
48. Achach K, Peroux E, Hébuterne X. Evaluation économique des alternatives thérapeutiques en nutrition parentérale. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2002;26(8–9):680–685.
49. Menne R, Adolph M, Brock E, Schneider H, Senkal M. Cost analysis of parenteral nutrition regimens in the intensive care unit: three-compartment bag system vs multibottle system. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32(6):606–12.
50. Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(7):602–607.

51. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut*. 2005;54(9):1224–1231.
52. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O’Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut*. 2011;60(7):902–914.
53. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O’keefe SJ, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1473–1481.
54. Lei Q, Bi J, Wang X, Jiang T, Wu C, Tian F, et al. GLP-2 prevents intestinal mucosal atrophy and improves tissue antioxidant capacity in a mouse model of total parenteral nutrition. *Nutrients*. 2016;8(1):33.
55. Iyer KR, Kunecki M, Boullata JI, Fujioka K, Joly F, Gabe S, et al. Independence from parenteral nutrition and intravenous fluid support during treatment with teduglutide among patients with intestinal failure associated with short bowel syndrome. *J Parenter Enter Nutr*. 2017;41(6):946–951.
56. Hotouras A, Murphy J, Chan CL. Segmental Reversal of the Small Bowel Can End Permanent Parenteral Nutrition Dependency. *Ann Surg*. 2015;261(4):e96.
57. Beyer-Berjot L, Joly F, Maggiori L, Corcos O, Bouhnik Y, Bretagnol F, et al. Segmental reversal of the small bowel can end permanent parenteral nutrition dependency: an experience of 38 adults with short bowel syndrome. *Ann Surg*. 2012;256(5):739–745.
58. Bianchi A. Intestinal loop lengthening—a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg*. 1980;15(2):145–151.
59. Kim HB, Fauza D, Garza J, Oh J-T, Nurko S, Jaksic T. Serial transverse enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg*. 2003;38(3):425–429.
60. Iyer KR. Surgical Management of Short Bowel Syndrome. *J Parenter Enter Nutr*. 2014;38(1S):53S-59S.
61. Frongia G, Kessler M, Weih S, Nickkholgh A, Mehrabi A, Holland-Cunz S. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome—a systematic review of the literature. *J Pediatr Surg*. 2013;48(8):1794–1805.
62. Pironi L, Joly F, Forbes A, Colomb V, Lyszkowska M, Baxter J, et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation. *Gut*. 2011;60(1):17–25.
63. Yandza T, Schneider SM, Canioni D, Saint-Paul M-C, Gugenheim J, Chevalier P, et al. [Intestinal transplantation]. *Gastroenterol Clin Biol*. mai 2007;31(5):469- 79.
64. Kato T, Selvaggi G, Gaynor JJ, Takahashi H, Nishida S, Moon J, et al. Inclusion of donor colon and ileocecal valve in intestinal transplantation. *Transplantation*. 2008;86(2):293–297.
65. Goligher JC. Resection with exteriorization in the management of faecal fistulas originating in the small intestine. *Br J Surg*. mars 1971;58(3):163- 7.
66. Hawley PR, Faulk WP, Hunt TK, Dunphy JE. Collagenase activity in the gastro-intestinal tract. *Br J Surg*. déc 1970;57(12):896- 900.

67. Hawley PR, Hunt TK, Dunphy JE. Etiology of colonic anastomotic leaks. *Proc R Soc Med.* 1970;63(Suppl 1):28.
68. O’Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(1):6–10.
69. Sena MJ, Utter GH, Cuschieri J, Maier RV, Tompkins RG, Harbrecht BG, et al. Early supplemental parenteral nutrition is associated with increased infectious complications in critically ill trauma patients. *J Am Coll Surg.* oct 2008;207(4):459– 67.
70. Shou J, Lappin J, Minnard EA, Daly JM. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg.* janv 1994;167(1):145– 50.
71. Gonzalez F, Boulétreau P, Bryssine S, Saudin F, Chambrier C. Nutrition parentérale à domicile: bilan de 14 ans d’activité d’un centre agréé. *Nutr Clin Métabolisme.* 2001;15(1):16–22.
72. Sier MF, van Gelder L, Ubbink DT, Bemelman WA, Oostenbroek RJ. Factors affecting timing of closure and non-reversal of temporary ileostomies. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(9):1185–1192.
73. Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, Barberini F, Guerrisi A, Izzo L, et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(5):479–488.
74. Martinez JL, Luque-de-Leon E, Mier J, Blanco-Benavides R, Robledo F. Systematic management of postoperative enterocutaneous fistulas: factors related to outcomes. *World J Surg.* mars 2008;32(3):436– 43; discussion 444.
75. Draus Jr JM, Huss SA, Harty NJ, Cheadle WG, Larson GM. Enterocutaneous fistula: are treatments improving? *Surgery.* 2006;140(4):570–578.
76. Lévy E, Cosnes J, Bloch P, Parc R, Huguet C, Loygue J. Reinfusion of the upper digestive secretions into the lower part of the intestine decreases stomal flow from temporary enterostomies (author’s transl). *Gastroentérologie Clin Biol Clin Hepatol Gastroenterol.* 1979;3(5):447–51.
77. Lévy E, Palmer DL, Frileux P, Parc R, Huguet C, Loygue J. Inhibition of upper gastrointestinal secretions by reinfusion of succus entericus into the distal small bowel. A clinical study of 30 patients with peritonitis and temporary enterostomy. *Ann Surg.* nov 1983;198(5):596– 600.
78. Prior A, Downing R. A self-regulating device for continuous reinfusion of jejunostomy effluent: Rapid Communications in the Journal of Medical Engineering & Technology. *J Med Eng Technol.* 1990;14(1):21–22.
79. MCGrogan D, McCain S, Harris A, McCallion K. PMO-073 Post-operative enteral nutrition and recirculation of jejunal effluent in the management of a paraduodenal hernia: a case report. *Gut.* 2012;61(Suppl 2):A102–A103.
80. Rinsema W, Gouma DJ, von Meyenfeldt MF, Soeters PB. Reinfusion of secretions from high-output proximal stomas or fistulas. *Surg Gynecol Obstet.* nov 1988;167(5):372– 6.
81. Calicis B, Parc Y, Caplin S, Frileux P, Dehni N, Ollivier J-M, et al. Treatment of postoperative peritonitis of small-bowel origin with continuous enteral nutrition and succus entericus reinfusion. *Arch Surg Chic Ill 1960.* mars 2002;137(3):296– 300.

82. Thibault R, Picot D. Chyme reinfusion or enteroclysis in nutrition of patients with temporary double enterostomy or enterocutaneous fistula. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(5):382–387.
83. Bhat S, Sharma P, Cameron N-R, Bissett IP, O’Grady G. Chyme Reinfusion for Small Bowel Double Enterostomies and Enteroatmospheric Fistulas in Adult Patients: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract*. 2019;
84. Coetzee E, Rahim Z, Boutall A, Goldberg P. Refeeding enteroclysis as an alternative to parenteral nutrition for enteric fistula. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. oct 2014;16(10):823- 30.
85. Wu Y, Ren J, Wang G, Zhou B, Ding C, Gu G, et al. Fistuloclysis improves liver function and nutritional status in patients with high-output upper enteric fistula. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:941514.
86. Nagar A, Mehrotra S, Yadav A, Mangla V, Lalwani S, Mehta N, et al. Distal Bowel Re-feeding in Patients with Proximal Jejunostomy. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2018;22(7):1251- 7.
87. Sánchez-Guillén L, López de Los Reyes R, Vives-Rodríguez E, Mato Iglesias A, Cantón-Blanco A. Enteral nutrition in Crohn’s disease with a high output enteroatmospheric fistula. *Cirugia Espanola*. nov 2016;94(9):547- 50.
88. Pflug AM, Utiyama EM, Fontes B, Faro M, Rasslan S. Continuous reinfusion of succus entericus associated with fistuloclysis in the management of a complex jejunal fistula on the abdominal wall. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(8):716- 8.
89. Maeda K, Hashimoto M, Koh J, Yamamoto O, Hosoda Y, Morikawa Y. The use of an ileostomy connector to diminish the frequency of defecation prior to ileostomy closure in patients with a pelvic pouch. *Surg Today*. 1995;25(7):657- 61.
90. Ye X, Peng N, Jiang F, Ni Y, Tong Z, Li W, et al. Subsegmental bowel enteral nutrition infusion and succus entericus reinfusion in patients with severe acute pancreatitis complicated with multiple enteric fistulae: a successful experience. *Am Surg*. avr 2013;79(4):E169-171.
91. Cresci GA, Martindale RG. Metabolic and nutritional management of a patient with multiple enterocutaneous fistulas. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. mai 1997;13(5):446- 8; discussion 448-449.
92. Duan M, Cao L, Gao L, Gong J, Li Y, Zhu W. Chyme Reinfusion Is Associated with Lower Rate of Postoperative Ileus in Crohn’s Disease Patients After Stoma Closure. *Dig Dis Sci*. 2019;1–7.
93. Abrisqueta J, Abellan I, Luján J, Hernández Q, Parrilla P. Stimulation of the efferent limb before ileostomy closure: a randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum*. déc 2014;57(12):1391- 6.
94. Picot D. Home succus entericus reinfusion for patients with temporary high flow enterostomy. A monocenter experience. *Nutr Clin Métabolisme*. 2013;27(4):249–254.
95. Liu M-Y, Tang H-C, Yang H-L, Chang S-J. Is jejunostomy output nutrient or waste in short bowel syndrome? Experience from six cases. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(2):430- 5.
96. Yang S, Guo J, Ni Q, Chen J, Guo X, Xue G, et al. Enteral nutrition improves clinical outcome and reduces costs of acute mesenteric ischaemia after recanalisation in the intensive care unit. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2019;38(1):398- 406.

97. Archive of « Canadian Medical Association Journal ». [Internet]. [cité 28 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/journals/188/>
98. Texter EC. Pressure and transit in the small intestine. The concept of propulsion and peripheral resistance in the alimentary canal. *Am J Dig Dis.* mai 1968;13(5):443- 54.
99. Bissett IP. Succus entericus reinfusion to treat postoperative small-bowel fistula. *Arch Surg Chic Ill* 1960. déc 2002;137(12):1446- 7.
100. Douglas DM. The decrease of frequency of contraction of the jejunum after transplantation to the ileum. *J Physiol.* 15 déc 1949;110(1- 2):66- 75.
101. Trotman I, Misiewicz G. Methods in human alimentary motility. *Br J Clin Pharmacol.* déc 1982;14(6):757- 63.
102. Summers RW, Yanda R, Prihoda M, Flatt A. Acute intestinal obstruction: an electromyographic study in dogs. *Gastroenterology.* déc 1983;85(6):1301- 6.
103. Picot D, Layec S, Dussaulx L, Trivin F, Thibault R. Chyme reinfusion in patients with intestinal failure due to temporary double enterostomy: A 15-year prospective cohort in a referral centre. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2017;36(2):593- 600.
104. Vanderecken P. Planification des étapes de développement d'un dispositif médical innovant, conformément aux exigences réglementaires européennes. 2019.
105. Zhang Z, Zhang R, Xiao H, Bhattacharya K, Bitounis D, Demokritou P, et al. Development of a standardized food model for studying the impact of food matrix effects on the gastrointestinal fate and toxicity of ingested nanomaterials. *NanoImpact.* 2019;13:13–25.
106. Mennigen R, Sewald W, Senninger N, Rijcken E. Morbidity of loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: a systematic review. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* déc 2014;18(12):2192- 200.
107. Ekelund K, Ekblad E. Structural, neuronal, and functional adaptive changes in atrophic rat ileum. *Gut.* août 1999;45(2):236- 45.
108. Fenyö G, Hallberg D. The influence of a chemical diet on the intestinal mucosa after jejunum-ileal bypass in the rat. *Acta Chir Scand.* 1976;142(3):270- 4.
109. Miedema BW, Köhler L, Smith CD, Phillips SF, Kelly KA. Preoperative perfusion of bypassed ileum does not improve postoperative function. *Dig Dis Sci.* févr 1998;43(2):429- 35.
110. Williams L, Armstrong MJ, Armstrong M, Finan P, Sagar P, Burke D. The effect of faecal diversion on human ileum. *Gut.* juin 2007;56(6):796- 801.
111. Shou J, Lieberman MD, Hofmann K, Leon P, Redmond HP, Davies H, et al. Dietary manipulation of methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* juin 1991;15(3):307- 12.
112. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjö Dahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* août 2007;246(2):207- 14.
113. Pronio A, Di Filippo A, Narilli P, Mancini B, Caporilli D, Pirolì S, et al. [Anastomotic dehiscence in colorectal surgery. Analysis of 1290 patients]. *Chir Ital.* oct 2007;59(5):599- 609.

114. Brigand C, Rohr S, Meyer C. [Colorectal stapled anastomosis: results after anterior resection of the rectum for cancer]. *Ann Chir.* oct 2004;129(8):427- 32.
115. Klink CD, Lioupis K, Binnebösel M, Kaemmer D, Kozubek I, Grommes J, et al. Diversion stoma after colorectal surgery: loop colostomy or ileostomy? *Int J Colorectal Dis.* avr 2011;26(4):431- 6.
116. Güenaga KF, Lustosa S a. S, Saad SS, Saconato H, Matos D. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 janv 2007;(1):CD004647.
117. Chung CT-Y, Baek S-J, Kwak J-M, Kim J, Kim S-H. Anastomotic Sinus That Developed From Leakage After a Rectal Cancer Resection: Should We Wait for Closure of the Stoma Until the Complete Resolution of the Sinus? *Ann Coloproctology.* 2019;35(1):30.
118. Ihnát P, Slívová I, Tulinsky L, Ihnát Rudinská L, Máca J, Penka I. Anorectal dysfunction after laparoscopic low anterior rectal resection for rectal cancer with and without radiotherapy (manometry study). *J Surg Oncol.* mars 2018;117(4):710- 6.
119. Jorge JM, Wexner SD, Morgado PJ, James K, Noguerras JJ, Jagelman DG. Optimization of sphincter function after the ileoanal reservoir procedure. A prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum.* mai 1994;37(5):419- 23.
120. Pala C, Serventi F, Paliogiannis P, Trignano E, Attene F, Scognamillo F, et al. Functional sequelae after low anterior rectal surgery. *Ann Ital Chir.* 2009;80(3):193–197.
121. Zhou X, Wang B, Li F, Wang J, Fu W. Risk factors associated with nonclosure of defunctioning stomas after sphincter-preserving low anterior resection of rectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(5):544–554.
122. Murguia-Peniche T, Kirsten GF. Meeting the challenge of providing neonatal nutritional care to very or extremely low birth weight infants in low-resource settings. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:278- 96.
123. Marwah S, Singla S, Tinna P. Role of gum chewing on the duration of postoperative ileus following ileostomy closure done for typhoid ileal perforation: a prospective randomized trial. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* avr 2012;18(2):111- 7.
124. Frongia G, Nickkholgh A, Hafezi M MR, Arvin J, Saffari A, Golriz M, et al. Significance of the Extent of Intestinal Resection on the Outcome of a Short-bowel Syndrome in a Porcine Model. *J Invest Surg.* 2016;29(1):57–65.
125. Weih S, Nickkholgh A, Kessler M, Frongia G, Hafezi M, Golriz M, et al. Models of short bowel syndrome in pigs: a technical review. *Eur Surg Res.* 2013;51(1- 2):66–78.
126. O’Keefe SJD, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure: Consensus Definitions and Overview. *Clin Gastroenterol Hepatol.* janv 2006;4(1):6- 10.
127. Sena MJ, Utter GH, Cuschieri J, Maier RV, Tompkins RG, Harbrecht BG, et al. Early Supplemental Parenteral Nutrition Is Associated with Increased Infectious Complications in Critically Ill Trauma Patients. *J Am Coll Surg.* oct 2008;207(4):459- 67.
128. Menne R, Adolph M, Brock E, Schneider H, Senkal M. Cost Analysis of Parenteral Nutrition Regimens in the Intensive Care Unit: Three-Compartment Bag System vs Multibottle System. *J Parenter Enter Nutr.* nov 2008;32(6):606- 12.

129. Shou J, Lappin J, Minnard EA, Daly JM. Total parenteral nutrition, bacterial translocation, and host immune function. *Am J Surg.* janv 1994;167(1):145- 50.
130. Rondelli F, Reboldi P, Rulli A, Barberini F, Guerrisi A, Izzo L, et al. Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* mai 2009;24(5):479- 88.
131. Gonzalez F, Boulétreau P, Bryssine S, Saudin F, Chambrier C. Nutrition parentérale à domicile : bilan de 14 ans d'activité d'un centre agréé. *Nutr Clin Métabolisme.* 2001;15(1):16- 22.
132. Lévy E, Cosnes J, Bloch P, Parc R, Huguet C, Loygue J. [Reinfusion of the upper digestive secretions into the lower part of the intestine decreases stomal flow from temporary enterostomies (author's transl)]. *Gastroenterol Clin Biol.* mai 1979;3(5):447- 51.
133. Pflug AM, Utiyama EM, Fontes B, Faro M, Rasslan S. Continuous reinfusion of succus entericus associated with fistuloclysis in the management of a complex jejunal fistula on the abdominal wall. *Int J Surg Case Rep.* 2013;4(8):716- 8.
134. Lévy É, Palmer DL, Frileux P, Parc R, Huguet C, Loygue J. Inhibition of Upper Gastrointestinal Secretions by Reinfusion of Succus Entericus into the Distal Small Bowel: A Clinical Study of 30 Patients with Peritonitis and Temporary Enterostomy. *Ann Surg.* nov 1983;198(5):596- 600.
135. Picot D, Layec S, Dussaulx L, Trivin F, Thibault R. Chyme reinfusion in patients with intestinal failure due to temporary double enterostomy: A 15-year prospective cohort in a referral centre. *Clin Nutr.* avr 2017;36(2):593- 600.



## Annexe 2 : Volume de prélèvement sanguin en fonction du poids de la personne


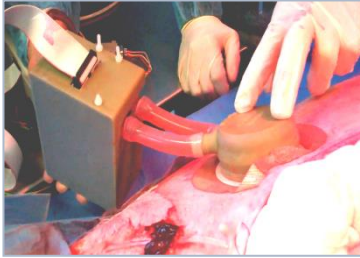




| Volume maximal de sang pouvant être prélevé (soin + recherche) (1) en fonction du poids corporel |                            |  |   |  |  |
|--|----------------------------|--|---|--|--|
| Poids en kilos   | Volume sanguin total en mL | Volume maximal par prélèvement en mL (= 2.5 % du volume sanguin total) | Volume maximal (soin + recherche) par période de 30 jours en mL | Taux minimum d'hémoglobine requis au moment du prélèvement en mL | Taux minimum d'hémoglobine requis au moment du prélèvement si le patient à une pathologie respiratoire ou cardiovasculaire en mL |
| 1  | 100                        | 2.5  | 5   | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 2  | 200                        | 5  | 10  | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 3  | 240                        | 6  | 12  | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 4  | 320                        | 8  | 16  | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 5  | 400                        | 10   | 20  | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 6  | 480                        | 12   | 24  | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 7  | 560                        | 14   | 28  | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 8  | 640                        | 16   | 32  | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 9  | 720                        | 18   | 36  | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 10   | 800                        | 20   | 40  | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 11-15  | 880-1 200                  | 22-30  | 44-60   | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 16-20  | 1 280-1 600                | 32-40  | 64-80   | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 21-25  | 1 680-2 000                | 42-50  | 64-100  | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 26-30  | 2 080-2 400                | 52-60  | 104-120   | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 31-35  | 2 480-2 800                | 62-70  | 124-140   | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 36-40  | 2 880-3 200                | 72-80  | 144-160   | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 41-45  | 3 280-3 600                | 82-90  | 164-180   | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 46-50  | 3 680-4 000                | 92-100   | 184-200   | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 51-55  | 4 080-4 400                | 102-110  | 204-220   | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 56-60  | 4 480-4 800                | 112-120  | 224-240   | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 61-65  | 4 880-5 200                | 122-130  | 244-260   | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 68-70  | 5 280-5 600                | 132-140  | 264-280   | 7.0  | 9.0-10.0   |
| 71-75  | 5 680-6 000                | 142-150  | 284-300   | 7.0  | 9.0-10.0   |

|  |             |         |         |     |          |
|--|-------------|---------|---------|-----|----------|
| 76-80  | 6 080-6 400 | 152-160 | 304-360 | 7.0 | 9.0-10.0 |
| 81-85  | 6 480-6 800 | 162-170 | 324-340 | 7.0 | 9.0-10.0 |
| 86-90  | 6 880-7 200 | 172-180 | 344-360 | 7.0 | 9.0-10.0 |
| 91-95  | 7 280-7 600 | 182-190 | 364-380 | 7.0 | 9.0-10.0 |
| > 96   | 7 680-8 000 | 192-200 | 384-400 | 7.0 | 9.0-10.0 |
| <b>(1) D'après Blood Volume Guidelines V 1.1, 30 November 2015 Stellenbosch University, Health Research Ethics Committee (HREC).</b> |             |         |         |     |          |



# ANNEXE 2

**EVOLUTION DU DISPOSITIF EXPEC DEPUIS SA CREATION**

|   |   |   |
|---|---|---|
|    |    |                    |
| <p>2007 : Modèle de dispositif sans pompe, réalisé avec une tubulure de respirateur utilisée en anesthésiologie.</p>  | <p>2011 : Concept d'une pompe permettant une aspiration- réinstillation du liquide digestif. Pompe manuelle en accordéon.</p> | <p>2012 : Introduction d'un réservoir récolteur à la sortie des stomies. Pompe toujours manuelle.</p> |
|    |    |                    |
| <p>2013 : Dispositif avec pompe électronique à l'extérieur du réservoir.</p>  | <p>2014 : Dispositif avec pompe incorporée au réservoir.</p>  | <p>2016 : Dispositif avec chambre « arrondie » (Eviter les résidus)</p>                               |
| <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="256 1249 639 1637">  </div> <div data-bbox="1082 1249 1337 1630">  </div> </div> <p style="text-align: center;"><b>2019 : Dispositif ExCEP finalisé en vue de l'utilisation chez l'Homme</b></p> |   |   |

|  |
|--|
|  |
|--|

# ANNEXE 3

## **Titres et distinctions de l' EXCEP**

### **Quatre brevets internationaux :**

- 1. LOGIER R ; NZAMUSHE LEPAN MABLA JR ; SOZANSKI JP ; CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE DE LILLE ; DISPOSITIF PERMETTANT UN FLUX ALIMENTAIRE ENTRE DEUX STOMIES ; FR3001635 (B1) le 20/02/2015 ; WO2014122378 (A1) le 14/08/2014 ; US2015351954 (A1) le 10/12/2015 ; EP2953593 (A1) le 16/12/2015 ; CN104968305 (A) le 07/10/2015 ; CA2898403 (A1) le 14/08/2014
- 2. LOGIER R ; SOZANSKI JP ; NZAMUSHE LEPAN MABLA JR ; CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE DE LILLE ; DISPOSITIF DE CIRCULATION DE BOL ALIMENTAIRE ENTRE DEUX STOMIES COMPRENANT DES MOYENS ANTI-REFLUX COMPORTANT UN BALLONNET GONFLABLE ; FR1553247 déposée le 14/04/2015
- 
- 3. LOGIER R ; SOZANSKI JP ; NZAMUSHE LEPAN MABLA JR ; CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE DE LILLE ; DISPOSITIF DE CIRCULATION DE BOL ALIMENTAIRE ENTRE DEUX STOMIES COMPRENANT UN COLLECTEUR ET UN SOCLE DEMONTABLE ; FR1553248 déposée le 14/04/2015
- 
- 4. LOGIER R ; SOZANSKI JP ; NZAMUSHE LEPAN MABLA JR ; CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE DE LILLE ; CONNECTEUR PASSIF ENTRE DEUX STOMIES RAPPROCHEES ; FR1553249 déposée le 14/04/2015
- 
- 5. LOGIER R ; SOZANSKI JP ; NZAMUSHE LEPAN MABLA JR ; CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE DE LILLE ; DISPOSITIF PERMETTANT UN FLUX DE BOL ALIMENTAIRE ENTRE DEUX STOMIES, COMPRENANT UN BALLONNET ANTI-REFLUX PRESENTANT UN COL POUR LE PASSAGE DU BOL ALIMENTAIRE ; FR 1562433 (A1) ; WO2017103727 (A1) le 23.06.2017

### **Quatre prix**

- Prix JINNOV (2013)
- Prix BPE (2015)
- Prix AFSA (2016)
- Prix SANTELYS (2018)



### **Cinq Congrès**

- IEEE Osaka 2014,
- IEE Milan 2015,
- IEE Orlando 2016,
- UR-SASA Kigali 2017,
- JFN 2019

### **Publications**

- **Optimization of extra corporeal enteral prosthesis (ECEP) by selective aspiration of the digestive flow.**

Nzamushe JR, Sozanski JP, De Jonckheere J, Jeanne M, Logier R.

Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2016 Aug;2016:545-548.

- **Performance evaluation of the extra corporeal enteral prosthesis (ECEP) vs a By-Pass.**

Nzamushe JR, Sozanski JP, De Jonckheere J, Jeanne M, Logier R.

Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2015;2015:4793-6

