

3^{èmes} Assises Nationales des POIC (Pseudo-Obstructions Intestinales Chroniques)

Mardi 6 juin 2017 9h30 - 16h30

Compte-rendu élaboré par
Laurence Lançon
et Chloé Bernaud,
membres du conseil
d'administration
de l'association des POIC

Comité d'organisation :

Dr. Marc Bellaïche, Hôpital Robert Debré, APHP, Paris
Pascal de Santa Barbara, INSERM U1046, Montpellier
Cécile Gueudin, Pdte Association des patients POIC

Association des POIC



INSERM U1046



CHU Robert Debré



A l'occasion de ces Assises, des photographies peuvent être prises

3^{èmes} Assises Nationales des POIC (Pseudo-Obstructions Intestinales Chroniques)

Mardi 6 juin 2017 9h30 - 16h30

Amphithéâtre Vilmer
Hôpital Robert Debré,
48, Bd. Sérurier - 75019 Paris

Programme

9H30	Accueil
10H00	Introduction - Pr J-P. HUGOT - Robert Debré PARIS
10H15 - 11H00	POIC une maladie toujours d'actualité M.BELLAICHE - Robert Debré PARIS P.DE SANTA BARBARA - Inserm MONTPELLIER
11H00 - 11H30	Génétique des POIC : pour qui ? Pourquoi ? J.RENDU - CHU GRENOBLE
11H30 - 12H15	L'axe intestin cerveau au «coeur» des POIC ? F.JOLY - Beaujon PARIS
12H15 - 12H45	Syndrome des vomissements cycliques : une forme métabolique de POIC ? F.FEILLET - CHU NANCY
Repas	
14H00 - 14H30	Quelle imagerie dans les POIC ? L.BERTELOOT - Necker PARIS
14h30 - 14H45	Médicaments et motricité intestinale G.GOURCEROL - CHU Charles Nicolle ROUEN
14H45 - 15H30	Distensions gastriques et gastroparésie D.GUIMBER - CHRU LILLE
15H30 - 16H00	Vers un PNDS pour les POIC - M.BELLAICHE - Robert Debré PARIS
16H00 - 16H15	Conclusion - ASSOCIATION DES POIC

Comité d'organisation :

Dr. Marc Bellaïche, Hôpital Robert Debré, APHP, Paris
Pascal de Santa Barbara, INSERM U1046, Montpellier
Cécile Gueudin, Pdte Association des patients POIC

Association des POIC



INSERM U1046



CHU Robert Debré



A l'occasion de ces Assises, des photographies peuvent être prises

Troisièmes Assises Nationales des POIC

(Pseudo-Obstructions Intestinales Chroniques)

Les troisièmes Assises Nationales des POIC se sont tenues le mardi – juin 2017, en l’amphithéâtre Vilmer de l’hôpital Robert Debré, à Paris.

Introduites par le **Professeur HUGOT**, chef de service en ces murs, elles ont réunis autour du sujet, des praticiens, venus de France, de Belgique et de Suisse (*mais dotés d’une qualité d’écoute et de questionnement indéniable*), les chercheurs Pascal de SANTA-BARBARA (*bien connu de nos adhérents*) et John RENDU (*nouveau venu très motivé*), ainsi que des membres du conseil d’administration de l’association. Avant d’évoquer le sevrage de nutrition parentérale, l’éducation thérapeutique des adolescents et des adultes, la création de l’ICOR qui pourrait être une « piste » envisagée pour la POIC, le Livre Blanc incluant différents axes concernant les soins et leur évolution, la recherche et l’association, ainsi que la Carte Nationales des ressources de la pathologie, il a pris le temps de remercier **Dr Marc BELLAICHE** et **l’association des POIC**, à l’initiative de cette journée, ainsi que **Géraldine LAMBIN**, pour sa précieuse assistance logistique.

POIC, une maladie toujours d’actualité

Cette intervention a été suivie d’une présentation très conviviale de **Marc BELLAICHE**, gastroentérologue et référent de l’association des POIC, à l’hôpital Robert Debré, où il a, notamment, été question du dépistage anté-natal par profil biochimique qui sera le sujet de l’intervention du **Dr ROSENBLATT** (*obstétricien à l’hôpital Robert Debré*).

Pascal DE SANTA-BARBARA, chercheur à l’INSERM de Montpellier a ouvert le bal des mini-conférences. Toujours aussi investi, il a reposé le cadre de l’évolution des avancées sur le syndrome. Il a indiqué que, s’il existe à ce jour 910 publications (*observations et cas cliniques*), cela reste un nombre quatre fois moins important que pour la maladie de Hirschsprung. Le premier article sur la POIC est paru, seulement, en 1973, et il n’y eu ensuite que 5 autres publications entre celui-ci et l’année 1985. Cela laisse une idée de l’ampleur grandissante des

parutions sur cette pathologie. Au cours des années 2000, une douzaine d'articles ont traité essentiellement de la recherche fondamentale et clinique. **Pascal de SANTA BARBARA** a tenu à souligner un réel essor quant à la parution de publications de haut niveau se basant notamment sur les modèles animal et/ou cellulaires. Il a rappelé les différents axes définis, à savoir le système nerveux entérique, les cellules interstitielles de Cajal et le muscle lisse digestif. Fidèle à ses habitudes, il a pris le temps de faire un point sur les différentes nouveautés génétiques, évoquant la mutation de 6 gènes nouvellement identifiés chez des patients POIC présentant une altération du système nerveux entérique et associés à la douleur, et sur l'axe émergent concernant les études sur la mitochondrie, révélant qu'il est établi que la fonction mitochondriale est perturbée chez les POIC malgré un stress oxydant non perturbé. Il s'est arrêté, ensuite, sur les formes « *familiales* » dont il n'est plus temps de nier l'existence, en s'interrogeant sur une éventuelle mutation d'un gène et en évoquant une première publication reliant syndrome POIC, génétique et modèle animal et mettant en lumière l'hypo péristaltisme et/ou péristaltisme altéré chez les POIC . Poursuivant sur l'identification de la protéine RAD21, impliquée dans la répartition de l'ADN et le taux de glutamate dans les urines, faible chez les malades POIC, il s'est réjoui de constater que toutes ces avancées orientent vers une meilleure compréhension du syndrome. Questionné par le **Pr JOLY** sur un possible diagnostic, il a répondu que des marqueurs d'immaturité de deux protéines sur l'immaturité du muscle lisse avaient pu être mis en lumière, et que cela présageait une certaine évolutivité.

Vers un diagnostic prénatal plus fiable

Les Assises ont ensuite accueilli l'intervention du **Dr Jonathan ROSENBLATT**, obstétricien à Robert Debré, qui est venu faire partager ses découvertes concernant le syndrome micro-côlon/méga-vessie et son développement ante-natal. Alors que la description de base date des années 70, moins de 300 cas ont depuis été décrits. Avec un profil de vomissements bilieux dans le liquide amniotique, cette pathologie sévère, de signes cliniques aspécifiques reste incurable. Elle rentre donc, à ce jour, tant les faisceaux d'arguments positifs ou négatifs ont du mal s'équilibrer (*et restent difficilement vérifiables, même en post-mortem*), dans le cadre des indications pour l'IMG (*Interruption Médicale de Grossesse*). La grande question étant de savoir s'il est possible d'aller plus loin dans le diagnostic prénatal. Dans le cadre de sa pratique, le Pr ROSENBLATT a noté que la polymérisation de l'actine

met en évidence la mutation d'ACTG2 sans modification histologique, mais également l'identification d'une mutation familiale, MYLK, nouveau gène qui expliquerait certains cas de micro-colon/méga-vessie. Il est alors possible de trouver, dans les urines maternelles, un taux de calcium élevé permettant une biochimie fœtale avec un profil ionique déterminant selon la courbe ROC. A partir de là, il devient alors envisageable d'instaurer un nomogramme grâce à des données préliminaires. A la demande du **Pr HUGOT**, l'obstétricien précise que l'étude a porté sur 28 patientes et 3 « *témoins* », et que le Service de Biochimie Fœtale de l'hôpital Robert Debré est le seul au monde à s'être penché sur la question.

Génétique des POIC : pour qui ? Pourquoi ?

Poursuivant dans la génétique des POIC, le chercheur en biochimie génétique et moléculaire, **John RENDU**, du CHU de Grenoble, est venu faire état de l'avancée de son travail. Ce spécialiste du muscle squelettique et des myopathies congénitales qui en découlent a vu ses travaux le mener vers les myopathies des muscles lisses. Par le biais d'OMIM (*version en ligne du catalogue de toutes les maladies connues qui relèvent de l'un ou l'autre composant génétique originellement compilées par Victor A. McKusick*), il a vu ses recherches l'amener à la CIPO (*POIC en anglais*) et s'est passionné pour le sujet.

Découvrant une classification de type « *neuropathie* », « *myopathie* » et « *mesenchymopathie* », il s'est investi sur le cas d'une famille turque consanguine, notant qu'une mutation dans « *quelque chose* » qui « *sert* » est forcément pathologique. Cela l'a amené à se pencher, d'une part, sur une consanguinité à 13 générations (*ancêtre commun*), d'autre part sur un cas de consanguinité depuis le XXVII^{ème} siècle avec actine par système dit du « *collier de perles* ». Il a ainsi pu déterminer que ACTG2 est muté dans 44% des cas avec une myopathie associée à un syndrome méga-vessie/micro-colon. C'est donc à chercher systématiquement en premier avec, tout d'abord le muscle strié, puis le muscle lisse et l'exome. Toutefois, il tempère en concédant qu'il est de moins en moins d'utilité au panel de distinctions entre les « *différentes* » POIC en raison des multiples mutations survenues. Alors que le **Pr JOLY** l'interroge sur les réponses à apporter aux familles, aux femmes porteuses du syndrome POIC ou ayant des enfants atteints ou encore aux familles dont plusieurs membres sont atteints, **John RENDU** invite chacun des praticiens à lui adresser directement un mail, afin de lui adresser ensuite les prélèvements nécessaires.

Syndrome des Vomissements Cycliques : une forme métabolique de la POIC ?

L'intervenant suivant, le **Pr François FEILLET**, du CHU de NANCY, vient témoigner de ce qu'il a pu constater sur le syndrome de vomissement cycliques (SVC) qui pourrait être une forme métabolique de POIC. En effet, il lui semble difficile de ne pas faire la corrélation entre ce syndrome et la Pseudo Obstruction Intestinale Chronique, ainsi que certains cas de Ptosis. Il semble que la transmission se fasse de façon mitochondriale, uniquement par la mère. Il est à noter, dans le cadre du SVC, des variations du DNA (Acide Désoxyribonucléique) en fonction de l'âge. Le **Professeur FEILLET** indique que le SVC est parfois traité par bêtabloquants et/ou antidépresseurs. Il avance que le coenzyme Q10 pourrait être efficace en association avec la L.carnitine et l'amitriptyline, en permettant un arrêt des vomissements, une reprise, voir un rattrapage du retard staturo-pondéral, et une amélioration de l'état général, et ce sans effets secondaires. Ainsi, cette approche a été utilisée avec succès par le **Dr BELLAICHE** sur l'un de ses jeunes patients atteint de SVC.

L'axe intestin-cerveau au « cœur » des POIC ?

Le **Pr JOLY** de l'hôpital Beaujon de Clichy est l'oratrice suivante. Elle est venue discourir au sujet de « L'axe intestin-cerveau au cœur des POIC ». Après avoir fait la distinction entre POIC primitives et secondaires, de type neuropathiques et auto-immunes, elle souligne à quel point il est de moins en moins indiqué de recourir à la manométrie du grêle pour poser le diagnostic, tant cet examen est difficile à mettre en place et présente, finalement peu d'efficacité. Rappelant que la motricité digestive démarre dès le début du système digestif, elle s'attarde sur les aspects non génétiques de la POIC, allant des cellules musculaires au plexus sous-muqueux Meissner et au système nerveux entériques. Revenant sur les cellules de Cajal (*mésenchymateuses*), elle insiste sur leur rôle de pacemaker de l'intestin, assurant la genèse des ondes lentes et contrôlant la fréquence et la propagation des contractions intestinales. Ce sont elles qui assurent la connexion entre

le muscle et le système nerveux au cœur même de la paroi intestinale. Les neurones du plexus se contractent en amont et se relâchent en aval. Ils sont connectés au système nerveux central via le nerf vague. S'il existe un mauvais fonctionnement digestif, les douleurs remontent alors au système nerveux central dans le cadre d'une communication, non seulement du haut vers le bas, mais également du bas vers le haut. Cela est particulièrement vrai pour la forme de POIC sans dilatation du grêle, forme très rare (*ce qui ne favorise pas l'étude*) mais extrêmement douloureuse. Cela concerne les cellules épiscopales et les cellules endocrines. Il est à noter qu'il existe 1 000 000 000 000 000 bactéries tout au long du système digestif et que leurs quantités et famille varient selon le lieu du transit. Le microbiote participe au métabolisme chimique, mais aucune étude n'a été menée à ce sujet concernant les POIC.

Le **Professeur JOLY** ouvre ensuite vers les perspectives d'avenir. Ainsi la transplantation in vivo de cellules souches neurologiques post-natales en dissociant les cellules simples avant de les réimplanter, permettant ainsi une recolonisation, est l'une d'elle (*même si, à ce jour, les essais ont été seulement menés en laboratoire sur des animaux*). La « greffe de selles », ou « transplantation fécale » d'un donneur sain à un malade, en est une autre. Une étude pilote a été menée en Asie sur 9 patients, adultes POIC, avec pullulation microbienne. L'étude portait sur une durée de 6 jours consécutifs, par sonde naso-jéjunale, avec une évaluation à huit semaines concernant les ballonnements et la tolérance à la nutrition parentérale. Cette étude très préliminaire et sans contrôle ne permet pas d'évaluer une réelle avancée. Elargissant le champ des possibles, le **Pr JOLY** indique qu'il faut améliorer les connaissances par un accès facilité du système nerveux intestinal, notamment par biopsie endoscopique, mais également favoriser l'accès aux cellules souches intestinales en y intégrant le rôle du microbiote et de son interaction avec la paroi intestinale. De nouvelles thérapies restent à développer ciblant les neurones intestinaux, le système immunitaire et le microbiote selon le type POIC. Quant aux douleurs des pistes comme le coenzyme Q10, l'Amitriptyline ou encore la L.carnitine sont évoquées (*cette dernière agissant sur les douleurs musculaires*).

Quelle imagerie dans les POIC ?

Dr BERTELOOT de l'hôpital Necker interroge sur « *Quelle imagerie dans les POIC ?* ». Le sujet est important puisque l'imagerie est très fréquemment la porte d'entrée dans l'univers hospitalier. Présentant des cas en diagnostics différentiels le **Dr BERTELOOT** sur la motricité intestinale, puis des malrotations du colon (*présente chez 1/3 des POIC pédiatriques et montre des situations de dysmotricité présentant un Intestin Grêle « à droite » et un Colon « à gauche », contrairement à la norme*).

Enumérant les différentes imageries utilisées, elle cite les radiographies tout autant multiples et répétées que les opacifications, A.S.P. et les scanners : mais également les échographies, I.R.M. et entéro-I.R.M. qui sont, à ce jour, les examens les moins invasifs puisqu'ils sont non irradiants. Dans le cadre d'un tableau d'occlusion aérocolique, privilégier la spectroscopie par I.R.M. et entéro-I.R.M. qui permet de mettre en évidence les contractions ou, au contraire, absence de contractions, des organes digestifs. De son côté, le ciné-I.R.M. est plus particulièrement efficace pour le pronostic lié à la fonction grêlique et l'évaluation du péristaltisme intestinal grêlique.

Il est important de retenir que la démarche doit être pluridisciplinaire avec, en amont une suspicion (*ante et/ou postnatale, notamment dans le cadre des cas de micro colon/ méga vessie*) et ensuite une imagerie (*généralement le premier pas à l'hôpital*) excluant ainsi toute occlusion mécanique grâce à la radiologie. Les arguments positifs sur les rayons standards, les niveaux hydro aériques (N.H.A.), la pauvreté des clartés digestives et l'atteinte urologique dans 70% des cas. On peut ajouter à ce tableau permettant un faisceau d'indices, l'échographie et la manométrie du grêle. La priorité doit donc être l'entéro-I.R.M. dans les cas syndromiques, suivi, si nécessaire de l'I.R.M.

Médicaments et motricité intestinale

C'est ensuite au **Professeur GOURCEROL** du C.H.U Charles Nicolle de Rouen de prendre la parole. Intervenant au sujet des « *Médicaments et motricité intestinale* », il propose une approche pharmacologique de la POIC car, même s'il n'existe pas d'essais de haute qualité concernant cette pathologie en pharmacologie, il est important de faire le point des pratiques existantes afin de pouvoir choisir un traitement, au cas par cas, en fonction des critères suivants : symptômes, motricité du transit, bénéfice/risque, disponibilité de l'agent pharmaceutique. En

conséquence, il propose un récapitulatif très complet des médicaments utilisés pour stimuler le péristaltisme.

Dans le cadre d'une sévérité modérée des symptômes du syndrome, les traitements suivants sont à utiliser : Metoclopramide, Dompéridone, Tribumétine et Prucalopride (*Reselor**) ; le Tegaserod étant retiré du marché.

Pour des effets plus sévères de la maladie, différentes molécules peuvent être indiquées. L'Octreotide (*Sandostatine**) présente une double efficacité sur la motricité et les symptômes. L'Erythromycine peut être utile quand la gastroparésie empêche la naissance du mouvement dans l'estomac ou pour aider à la diminution de la pullulation microbienne, mais uniquement en I.V., son utilisation per os étant inefficace et favorisant des troubles du rythme cardiaque. La Neostigmine stimule le transit intestinal, tout comme la Prostigmine.

Une étude menée sur des adultes concernant la pullulation microbienne de l'Intestin Grêle a porté sur les effets positifs de la Rifamixine, du Métronidazole et de l'Amoxicilline (*acide clavulanique*). Aucune publication n'est disponible en ce qui concerne la pédiatrie.

Distensions gastriques et gastroparésie

Avant-dernier conférencier des Assises, le **Dr GUIMBERT** du C.H.R.U de Lille intervient au sujets des « *Distensions gastriques et Gastroparésie* ». La gastroparésie est le ralentissement, plus ou moins sévère, de la vidange gastrique. Ses causes, à 70% idiopathiques, peuvent être médicamenteuses, post-chirurgicales, post-virales, le diabète ou découler d'autres causes (*Mucoviscidose, POIC...*). On note un inconfort épigastrique, notamment chez l'adulte. Son diagnostic est posé grâce à différents examens : scintigraphie de la vidange gastrique, I.R.M., test respiratoire à l'acide octonoïque (*jamais chez l'enfant*), ingestion de marqueurs radio-opaques (*non remboursé*), échographie gastrique, capsules WIRELESS (ingérées afin de suivre le cheminement de la digestion). Il faut toujours traiter les causes sous-jacentes, en fractionnant les repas et en diminuant l'apport en fibres et en lipides. Pour l'anecdote, une étude met en évidence qu'un sujet assis voit les lipides quitter son estomac en dernier, alors que si le sujet est assis, les lipides sont évacués avec les liquides. La gastroparésie peut être prise en charge de différentes façons. Tout d'abord par la prise de prokinétiques tels que le Dompéridone (*Motillium**) ou la Metoclopramide (*Primperam**) et la diététique. La voie endoscopique avec Motilides vient en second, mais il faut parfois aller jusqu'à la

nutrition artificielle. De nouvelles pistes s'ouvrent également, notamment avec la Motiline camicinale et la Grélive (*antagoniste sélectif des récepteurs*), l'Ondonsetron (*Zophren**) et la Métopimazine (*Vogalen**).

La Gastroparésie est-elle une forme de POIC ? Une manométrie antro-duodénale est à utiliser pour apporter des éléments de réponse. Il est important de corriger les troubles ioniques et la dénutrition. Quand la gastroparésie évoque une POIC, il peut être mise en place une sonde naso-jujénale ou gastro-jujénale, mais également une jujénostomie. A l'inverse, deux études démontrent l'inefficacité des injections intrapyloriques de Botox*. La dilatation pneumatique montre, pour sa part, des résultats incertains. En revanche le Stant transpylorique améliore nausées et vomissements dans 79% des cas, et la pyloroplastie laparoscopique voit une évolution positive également pour 60% des patients. On doit ajouter à cela la pyloromyotomie endoscopique, la gastrectomie (*jamais en pédiatrie*) et la stimulation électrique gastrique, à 7 cm du pylore qui, s'il favorise la vidange gastrique générale, ne présente pas une efficacité avérée sur l'évacuation gastrique des liquides.

Vers un PNDS pour les POIC

C'est au **Dr Marc BELLAICHE** qu'il revient, à juste titre, de clore l'aspect non associatif de ses Troisièmes assises de la POIC. Récapitulant brièvement l'ensemble des interventions du jour, il réaffirme l'importance des examens biologiques, à visée différentielle ou positive, pour une bonne orientation de la prise en charge. Il évoque les manométries oesophagienne, antro-duodénale et colique, la sclérodermie (*chez l'adulte*) et insiste sur le caractère non invasif de l'I.R.M.

Il reprend l'actuelle définition du syndrome de Pseudo Obstruction Intestinale Chronique, à savoir une « *atteinte neuromusculaire de l'intestin grêle (transit, manométrique, histopathologique) avec, généralement mais pas systématiquement, une dilatation, une anomalie génétique ou autre associée et nécessitant le recours à une nutrition artificielle* ». Mais cette définition sous-entend beaucoup de questionnement. En effet, la POIC peut être congénitale ou acquise, primitive ou secondaire, segmentaire ou diffuse, sporadique ou familiale, neuropathique ou myopathique... Nécessite-t-elle réellement des critères manométriques ?

La suite de son intervention ressemble à un vibrant réquisitoire. Parce qu'aujourd'hui, il est temps d'avancer sur la connaissance et la prise en charge de ce syndrome « caméléon » et que ce qui est connu de la POIC n'est que la partie immergée de l'iceberg, le **Dr BELLAICHE** préconise une centralisation des lames pour expertise et confirmation du diagnostic, créant ainsi une réelle « *banque de tissus* ». Il s'interroge, tout azimut, sur la mise en place d'enquêtes pluridisciplinaires, relevant aussi bien des domaines infectieux qu'immunologiques, dysautonomiques, urologiques que cardiologiques. Il s'interroge sur la nature des biopsies à pratiquer, sur leur taille et leur localisation dans le système digestif, ainsi que sur la piste que pourrait amener un anti-inflammatoire tel que le Profenid (*Ketofen**). Il affirme que les malades ne peuvent être exclus et doivent, au contraire, être associés, via l'Association des POIC, en une grande enquête concernant la qualité de vie.

Il en vient ensuite à son cheval de bataille : le P.N.D.S. (*Protocole National de Soins*) qu'il appelle de ses vœux afin d'obtenir une véritable harmonisation des pratiques médicales, et ce sur l'ensemble du territoire. Selon lui, ce P.N.D.S. offrirait aux praticiens un formidable outil de communication entre eux, et répondrait au besoin d'une base de données d'évaluation objective. Il insiste sur la nécessité, dans ce P.N.D.S. de différencier les approches pour la pédiatrie, les profils adultes issus de la pédiatrie et ceux pour qui la maladie n'est apparue qu'après être sortis de l'enfance. S'il ne peut que constater un manque réel de réactivité des médecins français, il engage chacun des praticiens et chercheurs présents à se mobiliser à ses côtés, pour la création de ce P.D.N.S., suscitant l'approbation générale de l'assemblée. Il rapporte ensuite que le **Docteur Christophe FAURE**, praticien à l'hôpital Sainte-Justine à Montréal, est prêt à s'investir sur la création de ce protocole, démontrant par là même que cette initiative pourrait trouver résonances et utilité bien au-delà de nos frontières. C'est sous les applaudissements unanimes que s'achève cette intervention aussi passionnée que porteuse d'espoirs concrets.

C'est à Cécile GUEUDIN, présidente de l'Association des POIC, qu'appartient la charge de clore cette journée d'Assises riche en échanges et porteuse de projets importants pour l'avenir. Revenant brièvement sur la genèse de l'association constituée en 2000 à l'initiative de Mireille RAMOS, actuelle trésorière, et d'une autre maman, elle rappelle les buts de l'association : participer au financement de la recherche mais, également, soutenir les familles dans tous les aspects de la maladie, notamment en favorisant le lien comme lors du weekend

annuel de l'association. Très satisfaite de voir se dessiner l'esquisse du P.N.D.S. attendu, Madame GUEUDIN confirme la volonté d'implication du mouvement. C'est sur cette note très positive qu'elle conclue par les remerciements de rigueur, aussi bien pour les intervenants que pour les praticiens présents, ainsi que pour tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à l'organisation de cette troisième édition des Assises de la POIC.