À retenir du n°9 Novembre 2019

Cardiotoxicité induite par le 5-fluoro-uracile et la capécitabine

Karine Bouhier-Leporrier, Stéphane Ederhy, Joachim Alexandre

- La physiopathologie de la toxicité cardiaque du 5-FU est mal élucidée, probablement multifactorielle.
- La fréquence des évènements cardiaques liés au 5-FU varie de 0 à 20 % et sont graves chez 0 à 2 % des patients.
- Des antécédents de cardiopathie ou des anomalies préexistantes de l'électrocardiogramme ne sont pas prédictifs de toxicité.
- Les manifestations cliniques peuvent survenir dans les 72 heures après l'administration, la plus fréquente étant la douleur thoracique angineuse.
- Les manifestations les plus fréquentes sont la douleur thoracique angineuse et le syndrome coronarien.
- Lors d'une manifestation cardiaque, il faut arrêter la perfusion de 5-FU, faire un électrocardiogramme et un dosage de troponine.
- En cas de réintroduction du 5-FU, le risque de récidive est élevé. Aucun traitement préventif n'est validé.
- Si une réintroduction est décidée, elle doit préférentiellement se faire en soins intensifs, sous surveillance scopée et sous couvert de vasodilatateur.

Retentissement psychologique du cancer du pancréas : quels enjeux, quelle prise en charge ?

Anthony Turpin, Cécile Flahaut, Aurélie Untas, Pascal Hammel

- Les troubles anxio-dépressifs surviennent de manière concomitante chez les patients et leurs aidants.
- Ils surviennent aussi chez les équipes soignantes.
- Les troubles anxio-dépressifs surviennent avant même la survenue d'autres symptômes « classiques » du cancer du pancréas.
- Il existe un rationnel clinique liée au pronostic de la maladie et son évolution, mais aussi biologique avec un rôle majeur de l'inflammation (cytokines IL6) et de certaines enzymes neurotoxiques (enzymes IDO).
- Dans ce contexte, un diagnostic précoce et une prise en charge adaptée du retentissement psychologique des cancers du pancréas sur les patients et leurs aidants est un enjeu majeur.
- Une collaboration accrue entre cliniciens et psychologues cliniciens et chercheurs, avec le développement d'études dédiées est aujourd'hui nécessaire.

Intérêt pronostique de la TEP-TDM dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire

Claire Lafforgue, Guillaume Lassailly, Clio Baillet, Damien Huglo, Sébastien Dharancy

- Les tumeurs sont le siège d'une augmentation du transport membranaire du glucose et de la glycolyse expliquant leur fixation en TEP (tomographie par émission de positons) au fluorodéoxyglucose (FDG).
- La sensibilité de la TEP au FDG dans le diagnostic de carcinome hépatocellulaire a été montrée comme limitée dans la littérature particulièrement pour les tumeurs bien différenciées.
- La TEP-TDM (tomodensitométrie) au FDG est supérieure à l'imagerie conventionnelle dans la détection de lésions secondaires de carcinome hépatocellulaire menant à une actualisation du staging.
- La TEP-FDG est associée aux caractéristiques biologiques d'agressivité du carcinome hépatocellulaire.

Ampullomes : du diagnostic au traitement endoscopique

Hannah Gondran, Nicolas Musquer, Marc Le Rhun, Emmanuel Coron

- Toute suspicion d'ampullome doit conduire à la réalisation d'une duodénoscopie avec biopsies ciblées.
- Une double lecture anatomopathologique des biopsies est recommandée.
- L'échoendoscopie est l'examen de choix pour le bilan pré-thérapeutique et peut être complétée, en fonction de la disponibilité, d'un examen par mini-sonde.
- L'ampullectomie est curative dans 80 % des cas.
- La prévention de la pancréatite repose sur le suppositoire de diclofénac ou indométhacine et la pose d'une prothèse pancréatique de 5 Fr.
- L'hémorragie (18 %) et la pancréatite (12 %) sont les 2 complications les plus fréquentes de l'ampullectomie.
- L'atteinte de la sous-muqueuse, le caractère moyennement ou peu différencié, et l'infiltration lymphovasculaire sont associés à un risque ganglionnaire majeur.
- La surveillance endoscopique locale est indispensable même en cas de résection à visée curative.
- La récidive locale, même pour les résections R0, survient dans 10 à 15 % des cas et est très souvent accessible à un nouveau traitement endoscopique.

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019
doi : 10.1684/hpg.2018.1894

Implication de la voie JAK-STAT dans la pathogénie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Camille Meunier, Rémi Duclaux-Loras, Aurore Rozières, Mathias Faure, Bernard Flourié, Stéphane Nancey, Gilles Boschetti

- La famille des protéines JAK (Janus kinases) comprend quatre membres : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2.
- La voie JAK-STAT (*Janus kinases-Signal Transducer and Activator of Transcription*) est essentielle à la signalisation intracellulaire provenant d'une cinquantaine de ligands différents.
- La voie JAK-STAT, par son caractère redondant et ubiquitaire, est un élément central dans la modulation de la réponse immunitaire, notamment au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).
- Les mécanismes immunologiques diffèrent probablement entre l'induction et la chronicisation des lésions.
- La voie JAK-STAT est impliquée dans l'initiation et le maintien d'une réponse immunitaire dysfonctionnelle, en entraînant une réponse cellulaire T excessive.
- La voie JAK-STAT joue un rôle critique dans le maintien de la barrière épithéliale et de l'immunité innée muqueuse intestinale.
- Chez l'homme, l'activation et le niveau d'expression de STAT3 sont corrélés à l'activité de la maladie chez les patients atteints de MICI.
- STAT3 est essentiel au maintien de l'homéostasie intestinale et de la barrière épithéliale, et a un rôle protecteur contre l'inflammation dans la muqueuse.
- L'inhibition d'une seule protéine JAK ou STAT peut être compensée par l'activation d'autres JAK/STAT compensatrices et cette redondance compromet la spécificité des inhibiteurs de JAK.
- STAT3 peut avoir des rôles opposés selon le type de cellules (épithéliales ou lymphocytaires) dans laquelle elle s'exprime.
- Les travaux sur les inhibiteurs de JAK se sont focalisés sur l'inhibition de JAK3 car JAK3 s'exprime spécifiquement dans les cellules hématopoïétiques et son inhibition est donc théoriquement moins à risque d'effets indésirables graves que l'inhibition des autres types de JAK.
- Le tofacitinib est une petite molécule orale dont l'effet inhibiteur cible principalement JAK1 et JAK3.
- Le tofacitinib vient d'obtenir une nouvelle autorisation de mise sur le marché européenne dans le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes ayant non répondeurs ou intolérants au traitement conventionnel ou à un agent biologique.
- D'autres inhibiteurs de JAK sont actuellement en cours d'étude.

L'incontinence anale du post-partum : un sujet d'actualité…

Nadia Fathallah, Lucas Spindler, Christian Thomas, Elie Azria, Jean-David Zeitoun, Éric Sauvanet, Vincent de Parades

- Les accouchements par voie basse sont une cause d'incontinence anale qui impacte de façon majeure la qualité de vie de la femme et ses projets familiaux ultérieurs.
- L'incontinence anale du post-partum est le plus souvent multifactorielle, ce qui fait que sa prise en charge est complexe.
- Le mécanisme le plus fréquent de l'incontinence anale du post-partum semble être la neuropathie pudendale.
- Le périnée complet est une cause majeure d'incontinence anale du post-partum et ses conséquences à long terme sont une aggravation.
- Les défects sphinctériens occultes posent un problème grandissant du fait de leur impact à court et à long terme.
- La rééducation ano-périnéale ne semble avoir aucun effet significatif préventif de l'incontinence anale du post-partum.
- La césarienne programmée protège du risque de déchirure sphinctérienne et de neuropathie pudendale.
- Malgré « la croyance commune et intuitive » du rôle préventif de la césarienne programmée sur l'incontinence anale du post-partum, son intérêt semble être remis en cause par des études récentes.
- La césarienne programmée préventive est indiquée en cas l'incontinence anale avérée, de lésions sphinctériennes significatives et du désir de la patiente.
- Dans les autres cas, les indications de la césarienne programmée doivent au mieux être discutées dans le cadre d'un staff multidisciplinaire.
- En cas de déchirure sphinctérienne obstétricale, la réparation doit être effectuée par une personne expérimentée.
- Les résultats anatomiques et fonctionnels de la réparation sphinctérienne s'altèrent à long terme.
- Au moins trois quarts des patientes récupèrent de manière spontanée dans les six mois après l'accouchement.
- Le traitement médical seul permet d'améliorer au moins le quart des patientes souffrant d'une incontinence anale persistante du post-partum.
- L'effet thérapeutique de la rééducation anale est difficile à évaluer mais elle reste largement prescrite.
- La réparation sphinctérienne améliore au final peu de patientes en raison de la détérioration de ses résultats à long terme et du caractère multifactoriel de l'incontinence anale du post-partum.

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019
doi : 10.1684/hpg.2018.1894

• La neuromodulation sacrée est indiquée en cas d'échec du traitement médical et parfois même avant la réparation sphinctérienne si le défect est ancien.

• Le traitement de l'incontinence anale du post-partum n'est pas spécifique et repose en première intention sur la régularisation du transit ± la rééducation anale, et en cas d'échec sur la neuromdulation sacrée.

Cahier FMC : Maladies héréditaires du métabolisme et surcharge hépatique (hors hémochromatose)

Coordonné par Pierre Broué

• Il y a des maladies dont il ne faut pas rater le diagnostic en raison de possibilités thérapeutiques et parce qu'elles exposent à un risque de maladie majeure extra-hépatique en particulier neurologique avec risque de séquelles.

• Le niveau d'élévation des transaminases n'est pas particulièrement élevé dans les maladies rares de surcharge, le bilan hépatique peut être normal par intermittence.

• Dans les maladies héréditaires métaboliques du foie, la biopsie hépatique n'est plus l'examen de première intention pour parvenir au diagnostic.

• Le niveau d'élévation des transaminases n'est pas particulièrement élevé dans les maladies rares de surcharge, le bilan hépatique peut être normal par intermittence.

• La recherche de dégoûts et/ou appétences spécifiques et l'étude du bilan lipidique peuvent orienter vers des diagnostics précis dans les stéatoses non alcooliques.

• L'atteinte hépatique stéatosique concerne environ 15 % des enfants en surpoids.

• Dans les glycogénoses hépatiques, le foie est hyperéchogène.

• Évoquer une glycogénose hépatique devant une adénomatose du foie.

• Certains pièges du diagnostic de maladie de Wilson peuvent être évités par le dosage du cuivre échangeable plasmatique.

• Triade du Wilson : céruléoplasmine et cuprémie abaissées, cuprurie élevée.

• Hépatosplénomégalie, douleurs osseuses et thrombopénie : pensez à la maladie de Gaucher !

• L'ophtalmoplégie supranucléaire est caractéristique de la maladie de Niemann-Pick de type C.

• Stéatose et hypocholestérolémie : penser hypobêtalipoprotéinémie familiale.

• Hyperlipidémie, stéatose, diarrhée, foie orange : penser à la maladie de stockage des esters de cholestérol !

• Citrullinémie de type 2 : une stéatose sans sucre.

• Les désordres congénitaux de la glycosylation : diagnostic différentiel avec la *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* et la maladie de Wilson.

• Dégout des sucres et stéatose : intolérance héréditaire au fructose.

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019
doi : 10.1684/hpg.2018.1894