



● **À retenir du n°8**
Octobre 2019

CAS CLINIQUES

Prise en charge d'une hépatite aiguë

Lucia Parlati, Hélène Fontaine

- Les causes les plus fréquentes d'hépatite aiguë en Europe et en Amérique du Nord sont médicamenteuses et virales.
- Il faut savoir reconnaître les deux stades de gravité de l'hépatite aiguë : l'hépatite sévère et l'hépatite grave ou fulminante.
- L'hépatite aiguë sévère est définie par une hépatite aiguë associée à une insuffisance hépatique sévère (souvent ictérique) définie par un INR (International Normalized Ratio) > 1,5 ou un TP (taux sanguin de prothrombine) < 50 %.
- L'hépatite aiguë grave, définie par l'apparition d'une encéphalopathie, nécessite un transfert dans une unité de transplantation hépatique et une transplantation en urgence en l'absence de contre-indication.
- Tout patient avec une hépatite aiguë grave ou fulminante nécessite le transfert dans un centre de transplantation hépatique et la discussion, en l'absence de contre-indication, d'une transplantation hépatique en urgence.
- Plus de 50 % des hépatites graves sont de cause médicamenteuse, dont la plupart liées au paracétamol.
- Le paracétamol peut être responsable d'hépatite aiguë même à doses thérapeutiques s'il est associé à certains facteurs de risque (jeûne, consommation d'alcool...).
- Un médicament responsable d'une hépatite médicamenteuse à mécanisme immunomédié sera définitivement contre-indiqué.
- La deuxième cause d'hépatite aiguë dans les pays occidentaux est représentée par les hépatites virales A et B, dont la prévention simple est possible grâce à la vaccination.
- L'hépatite virale E est la première cause d'hépatite aiguë virale actuellement en France.
- Au moindre doute sur le diagnostic d'une hépatite à herpès ou varicelle-zona virus, il faut traiter le patient par aciclovir en attendant le résultat des PCR.
- Dans 10 % des cas d'hépatite aiguë, aucune cause n'est trouvée.
- La recherche d'une cause toxique, médicamenteuse, éthylique et virale (A, B et E) sera systématiquement réalisée dans un premier temps.
- Le traitement de l'hépatite aiguë est le traitement de la cause auquel il faut associer, en cas d'hépatite

sévère, un traitement par N-acétylcystéine par voie intraveineuse.

- Ces mesures générales systématiques ont pour objectif d'éviter l'aggravation de l'hépatite aiguë : arrêt de toute boisson alcoolisée, du paracétamol, des médicaments non indispensables ou hépatotoxiques.

Premier épisode d'iléite aiguë

Philippe Seksik

- Les causes d'atteintes iléales sont diverses. Elles incluent une origine infectieuse, inflammatoire, tumorale, médicamenteuse ou encore vasculaire, l'origine infectieuse restant la plus fréquente.
- Les yersinioses sont les iléites bactériennes les plus fréquentes. Le diagnostic de yersiniose iléale repose sur la culture de la bactérie à partir des selles et/ou des biopsies muqueuses iléales.
- Les quinolones sont en général efficaces sur les trois bactéries les plus souvent responsables d'une iléite aiguë (*Yersinia*, *Salmonella*, *Campylobacter*). Néanmoins, considérant l'évolution plus souvent spontanément favorable un traitement antibiotique n'est pas toujours nécessaire.
- En l'absence de cause ou lorsque l'on suspecte une cause non infectieuse isolée, des explorations à distance de l'épisode aigu seront demandées à la recherche d'une maladie de Crohn qui reste une hypothèse privilégiée.

CE QUI CHANGE NOS PRATIQUES EN CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

Avancées dans le traitement médical du cancer du pancréas

Cindy Neuzillet

- L'augmentation d'incidence de l'adénocarcinome pancréatique est plus marquée dans notre pays que dans les autres pays occidentaux : elle a doublé chez les hommes et triplé chez les femmes entre 1982 et 2012.
- Un bilan d'imagerie de plus de quatre semaines augmente le risque (> 20 %) de découverte per-opératoire de métastases.
- Il faut faire une IRM hépatique avec séquences de diffusion en complément du scanner thoraco-abdomino-pelvien pour les tumeurs résécables, afin d'éliminer des métastases hépatiques de petite taille méconnues par le scanner (12 % des patients).
- Le FOLFIRINOX modifié est la référence en situation adjuvante chez les patients PS 0-1 et en cas de non-éligibilité, une chimiothérapie par gemcitabine, 5-FU ou gemcitabine plus capécitabine, est à discuter au cas par cas.
- La situation « néoadjuvante » des tumeurs résécables d'emblée est à distinguer de celle des patients ayant une tumeur borderline ou localement avancée, dont

seulement respectivement 60 % et 30 % pourront être secondairement opérés, et chez lesquels on doit utiliser le terme « d'induction » pour qualifier le traitement pré-opératoire.

- La chimioradiothérapie avec capécitabine de « clôture » est une option à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire chez des patients sélectionnés.
- Après une période de contrôle tumoral sous FOLFIRINOX, la place des stratégies de traitement d'entretien ou de maintenance reste à préciser.
- Les classifications, si elles ont permis de révéler l'hétérogénéité moléculaire des adénocarcinomes pancréatiques, ne se sont pas traduites à ce jour par un impact sur les stratégies thérapeutiques et n'ont donc pas été introduites dans la pratique clinique de routine.
- Les adénocarcinomes pancréatiques associés aux mutations germinales de BRCA1/2 (5 %) ont pour caractéristique d'être sensibles aux platines et aux inhibiteurs de PARP.
- L'étude de phase III POLO a évalué un traitement de maintenance par olaparib. C'est la première étude de thérapie ciblée positive dans l'adénocarcinome pancréatique.
- L'adénocarcinome pancréatique présente un microenvironnement unique qui est défavorable aux lymphocytes T anti-tumoraux et à l'activité des inhibiteurs de checkpoint immunitaire nécessitant le développement de combinaisons thérapeutiques.
- Les adénocarcinomes pancréatiques ayant une instabilité des microsatellites (MSI) (1 %-2 %) sont sensibles à l'immunothérapie.
- Le phénotype MSI est un marqueur prédictif de réponse aux anti-PD-1/PD-L1 pan-tumeur, y compris dans les cancers du pancréas.
- La dénutrition et la sarcopénie ont un impact négatif sur la qualité de vie et la survie des patients.

Prise en charge du cancer de l'anus en 2019

Gaël Goujon, Laurent Abramowitz

- Le principal facteur causal du cancer de l'anus est l'infection à *Human Papilloma Virus* à haut risque oncogène (principalement 16 et 18, avec possibilité de coexistence de plusieurs génotypes).
- Les symptômes du cancer de l'anus ne sont pas spécifiques et peuvent se rencontrer dans toutes les maladies proctologiques.
- Les éléments d'intérêt doivent être rapportés sur un schéma daté (siège de la tumeur, taille rapport avec le sphincter externe, le muscle puborectal et la cloison recto-vaginale, présence d'adénopathies inguinales).

- Les biopsies réalisées lors de l'examen clinique proctologique permettent de faire le diagnostic positif du cancer de l'anus, qui est très majoritairement un carcinome épidermoïde. Le compte-rendu anatomopathologique doit affirmer le caractère invasif (distinction par rapport à une dysplasie de haut grade).
- Dans le cas des lésions très exophytiques, une simple biopsie ne permet pas toujours d'identifier le franchissement de la basale.
- Pour les petites lésions, il est primordial de faire la preuve du caractère invasif (franchissement de la membrane basale) et ne pas prendre le risque d'irradier une lésion en dysplasie de haut grade.
- Le bilan d'extension comprend une IRM anorectale, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, quasi systématiquement un TEP scanner, parfois un échoendoscopie (cas des petites tumeurs) et un bilan de terrain (VIH, HPV, recherche d'un trouble de la continence fécale).
- L'IRM ano-rectale réalisée par un radiologue spécialisé est devenue l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégional des carcinomes épidermoïdes du canal anal.
- Le bilan du terrain ne doit pas être oublié. La sérologie VIH sera systématiquement proposée et la recherche d'autres localisations tumorales HPV-induites doit être réalisée du fait du risque non négligeable de cancer synchrones.
- Le traitement de référence des formes localisées est la radiothérapie exclusive.
- L'irradiation externe doit être réalisée selon une technique conformationnelle, si possible en un temps et avec modulation d'intensité.
- Les tumeurs T1 et T2 (< 3 cm) N0 sont traitées par radiothérapie exclusive, avec une dose recommandée de 60-65 Gy sur le canal anal.
- Le traitement standard des tumeurs localement avancées est la radiochimiothérapie concomitante exclusive, utilisant la combinaison 5-FU/mitomycine C.
- Une amputation abdomino-périnéale est proposée en cas de progression clinique ou de récurrence locorégionale après radiothérapie ou radiochimiothérapie.
- La surveillance après réponse complète sous radiothérapie ou radiochimiothérapie est basée sur l'examen clinique.
- Plusieurs schémas de chimiothérapie sont disponibles pour les formes non opérables ou métastatiques : bichimiothérapies à base de sel de platine, trichimiothérapie pour les patients en très bon état général (taxane, 5-FU, cisplatine).
- Les thérapies ciblées (anti-EGFR) et l'immunothérapie représentent les voies d'avenir les plus avancées et sont en cours d'évaluation.

Améliorer le pronostic du carcinome hépatocellulaire en 2019 : du respect des recommandations aux nouveautés thérapeutiques

Charlotte Costentin

- Avec une médiane de survie globale observée de 9,4 mois, le carcinome hépatocellulaire est l'un des trois cancers de plus mauvais pronostic en France, et moins de 25 % des patients sont éligibles à un traitement à visée curative au moment du diagnostic.
- Améliorer le pronostic du carcinome hépatocellulaire est possible et nécessite : un respect strict des recommandations de dépistage, des délais de prise en charge courts, un accès équitable aux modalités de traitements de référence et des traitements innovants sur l'ensemble du territoire français.
- En l'absence de cirrhose, ou en l'absence de signes typiques en imagerie chez les patients présentant une cirrhose, une preuve histologique sera nécessaire pour confirmer le diagnostic de carcinome hépatocellulaire.
- Le bilan pré-thérapeutique d'un carcinome hépatocellulaire doit impérativement comprendre une évaluation de l'extension tumorale, de la fonction hépatique incluant la recherche de signes d'hypertension portale, de l'état général du patient, et des comorbidités d'intérêt.
- L'éligibilité à un traitement à visée curative (résection, destruction percutanée, transplantation) devra être systématiquement et soigneusement évaluée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire idéalement spécialisée.
- Pour les stades avancés, de nouvelles options thérapeutiques, déjà disponibles ou en attente d'autorisation de mise sur le marché, ont montré des résultats positifs en première et en deuxième ligne.

Cancer colorectal : ce qui change nos pratiques

Rosine Guimbaud, Nadim Fares

- L'étude IDEA une très large étude prospective internationale ayant inclus plus de 12 000 malades opérés d'un cancer du côlon de stade III. Bien que la non-infériorité de 3 mois de chimiothérapie par rapport à 6 mois ne soit pas strictement démontrée, une désescalade à 3 mois avec le schéma XELOX devient une option pour les stades pT3N1.
- Pour les cancers du côlon de stade II à haut risque avec indication de chimiothérapie adjuvante, le standard FOLFOX ou CAPOX six mois doit être maintenu.
- Les tumeurs MSI sont particulièrement sensibles aux immunothérapies par inhibiteurs des « points de contrôle immunitaires.

- L'immunothérapie semble être très prometteuse dans les formes localisées des cancers colorectaux avec MSI.
- Les résultats des études de phase III d'immunothérapie des cancers colorectaux MSI devraient être disponibles très prochainement.
- Les approches de sensibilisation des cancers colorectaux MSS aux immunothérapies restent expérimentales.
- Le traitement chirurgical des métastases péritonéales d'origine colorectale ne s'adresse qu'à des cas très sélectionnés.
- La chirurgie de cytoréduction complète des métastases péritonéales par les équipes entraînées permet d'atteindre des médianes de survie de 41 mois.
- La chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) à l'oxaliplatine en fin de procédure chirurgicale n'est pas recommandée.
- Chez les patients à haut risque d'évolutivité péritonéale après primo-traitement, une CHIP préventive n'est pas justifiée au moment du primo-traitement.

Ce qui change nos pratiques dans la prise en charge des cancers gastriques

Astrid Lièvre

- Le schéma FLOT associant docetaxel, oxaliplatine et 5-FU est le nouveau schéma de chimiothérapie péri-opératoire de référence des adénocarcinomes résecables de l'estomac et du cardia.
- Le dosage de l'uracilémie à la recherche d'un déficit en DPD est recommandé avant toute prescription d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.
- Les patients ayant un adénocarcinome gastrique résecable à cellules indépendantes doivent recevoir une chimiothérapie péri-opératoire au même titre que les autres adénocarcinomes.
- Selon les données actuelles, la poursuite du blocage anti-HER2 en seconde ligne des tumeurs métastatiques surexprimant HER2 ne doit pas être recommandée.
- Le trifluridine-tipiracil est la première molécule à avoir démontré son efficacité en troisième ligne métastatique. Une demande d'AMM est en cours dans cette situation.
- L'immunothérapie en monothérapie ne fait pas mieux que la chimiothérapie, quelle que soit la ligne de traitement et elle n'apporte aucun bénéfice ajouté à la chimiothérapie en première ligne des cancers gastriques métastatiques.
- La recherche du statut MSI en situation métastatique doit être encouragée car les patients avec cancer gastrique MSI sont plus sensibles à l'immunothérapie et doivent être orientés vers un essai thérapeutique comportant un inhibiteur de checkpoint immunitaire.

KYSTES DU FOIE ET DU PANCRÉAS : CE QU'IL FAUT SAVOIR !

On m'a découvert un kyste du foie

*Jean-Pierre Tasu, Ayoub Guerrab, Pierre Hestin, Cédric Fauché,
Nicolas Raynaud, Christine Sylvain, Guillaume Herpe*

- La maladie de Caroli et les « kystes » du cholédoque ne sont pas à proprement parler des kystes.
- Lorsque la sémiologie est typique, l'échographie est le seul examen nécessaire et suffisant pour porter le diagnostic de kyste simple.
- Un kyste simple du foie est une lésion transsonore à l'échographie, de densité et de signal liquidien en tomodynamométrie et en IRM, et ne présentant aucun rehaussement. Des cloisons sont possibles mais rarement plus de 2.
- Le diagnostic des autres lésions kystiques du foie dépend du contexte, de l'aspect en imagerie avant et après injection d'un produit de contraste.
- En dehors des contextes particuliers de l'infection ou du traumatisme, non spécifique à l'enfant, une lésion d'allure kystique du foie chez l'enfant fait discuter d'abord une lésion tumorale.
- Le véritable challenge est le diagnostic différentiel entre un kyste simple et une tumeur mucineuse kystique, le premier ne nécessitant aucune surveillance et aucun traitement alors que la seconde nécessite une chirurgie d'exérèse en raison de son risque de dégénérescence.
- L'IRM reste l'examen de référence pour caractériser les lésions hépatiques, qu'elles soient kystiques ou non.
- Un arbre diagnostique peut être utilisé pour approcher le diagnostic des lésions kystiques les plus fréquentes.

Polykystoses rénales et polykystoses hépatiques

Dominique Chauveau

- Chez 20-50 % des patients, la polykystose hépatique isolée (sans polykystose rénale) est une maladie génétique hétérogène à transmission dominante (6 gènes identifiés : *PRKCSH*, *SEC63*, *SEC61B*, *GANAB*, *ALG8* et *LRP5*) et pénétrance faible. Il s'agit d'une maladie ultra-rare (1/100 000). Associée à une polykystose rénale, la maladie est due à l'un des deux gènes *PKD1* ou *PKD2* (incidence : 1/1 000-1/2 500). Tous ces gènes sont membres de la famille des cystogènes.
- Polykystose rénale et polykystose hépatique sont caractérisées par le développement progressif de kystes dans les reins ou le foie. Dans les familles PKR, l'âge médian de l'insuffisance rénale terminale est déterminé par le gène concerné et la variété de la mutation : 55 ans en cas de mutation *PKD1* tronquante, 67 ans en cas de mutation *PKD1* non-tronquante, et 79 ans en cas de mutation *PKD2*.

- La polystine-1 (PC1) codée par *PKD1* est une protéine ciliaire de type mécanorécepteur. Son couplage à PC2 détermine les concentrations intracellulaires de calcium et d'AMPc : l'abaissement de la concentration cellulaire de PC1 consécutive aux mutations des cystogènes active des voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire et la sécrétion de fluide kystique, et favorise la kystogénèse.
- Les protéines transmembranaires polycystine 1 et 2 contrôlent le calcium et l'AMPc intracellulaires, et en aval, la kystogénèse
- Le volume rénal et un score clinico-génétique prédisent le risque d'insuffisance rénale terminale
- Le risque de développer une polykystose hépatique massive est 4 fois plus élevé chez les femmes. La vitesse annuelle de croissance du volume hépatique est de 4,6 %. En cas de polykystose hépatique symptomatique, l'usage d'estrogène à visée contraceptive ou substitutive est contre-indiqué.
- La polykystose hépatique symptomatique altère la qualité de vie, retentit sur l'état digestif et respiratoire, et contribue à une dénutrition. Dans les formes diffuses, l'évaluation objective de son impact est complexe, la TDM hépatique avec contraste informe sur la distribution des kystes et leur taille, leurs conséquences (ascite) et les possibilités de traitement individualisé à proposer en milieu spécialisé (ponction-sclérose de kyste volumineux, fenestration, résection hépatique, ou greffe de foie en l'absence d'autre possibilité).
- L'usage d'estrogènes à visée contraceptive ou substitutive est contre-indiqué dans la polykystose hépatique modérée ou sévère.

- Deux approches pharmacologiques ciblant la concentration intracellulaire d'AMPc ont fait la preuve d'une certaine efficacité. Dans la polykystose rénale, le tolvaptan, un antagoniste sélectif du récepteur V2 de la vasopressine, réduit la vitesse de croissance du volume rénal, et diminue d'environ 30 % la perte annuelle de filtration glomérulaire. Dans la polykystose hépatique massive diffuse et invalidante, deux analogues de la somatostatine peuvent réduire ou stabiliser le volume hépatique, sans effet délétère sur le rein.

Quand opérer un kyste hépatique ?

Ephrem Salamé

- Le kyste hépatique est une malformation congénitale qui correspond à une dilatation kystique d'une voie biliaire aberrante.
- Les kystes hépatiques ont une prévalence à 5 % et sont le plus souvent asymptomatiques.
- La surveillance d'un kyste hépatique asymptomatique n'est pas justifiée et aucun traitement n'est indiqué.
- En cas de complication, il devient plus difficile de différencier un kyste hépatique d'un cystadénome, d'un kyste parasitaire voire une tumeur nécrosée.

- Dès que le diagnostic de kyste hépatique compliqué, ou symptomatique est porté, la prise en charge interventionnelle doit être envisagée.
- Le traitement chirurgical consiste en la réalisation d'une fenestration ou, marsupialisation, du kyste au sein de la cavité péritonéale par laparoscopie.
- La ponction aspiration avec sclérothérapie entraîne une guérison rapide des symptômes mais est associé à un taux de récurrence très important de 75 %.

Approches diagnostiques des tumeurs kystiques pancréatiques

Bertrand Napoléon

- 10 % des gens dans la tranche d'âge 60-69 ans ont au moins un kyste pancréatique. Il a 1 fois sur 15 une taille supérieure à 2 cm.
- Une caractérisation la plus spécifique possible de la nature du kyste est indispensable. Seule une quasi-certitude de diagnostic permettra d'éviter une prise en charge inadaptée.
- La communication entre le kyste et le canal pancréatique principal en IRM ou en échocytologie signe la TIPMP.
- La cytologie est assez spécifique pour trancher sur la nature d'un kyste. Les dosages d'ACE et d'amylase ne sont qu'exceptionnellement décisifs.
- Un string test positif est très spécifique d'une lésion mucineuse.
- L'échocytologie de contraste est surtout utile pour différencier nodule mural et mucus.
- La pince à biopsie intrakystique est prometteuse mais sa morbidité reste à évaluer.
- La microscopie confocale est très spécifique pour le diagnostic de cystadénome séreux et de lésion mucineuse.

- Les mutations *KRAS* et/ou *GNAS* de l'ADN intrakystique sont très spécifiques d'une lésion mucineuse.

Quels kystes pancréatiques doivent être opérés et lesquels surveiller ?

Vinciane Rebours

- Pour les lésions kystiques pancréatiques qui ont un risque possible de transformation maligne, la surveillance au minimum est recommandée et la résection est indiquée en fonction de critères (essentiellement) radiologiques.
- Les recommandations pour la prise en charge et le suivi des patients avec TIPMP se sont complexifiées avec un enchaînement de publications de recommandations internationales en 2017 puis européennes en 2018. Il peut être difficile de trouver l'attitude la plus adaptée car dans les 2 cas, certains points peuvent être débattus.
- Les cystadénomes séreux sont des lésions bénignes et il n'y a pas d'indication opératoire, ni de recommandation de surveillance spécifique.
- Une surveillance des cystadénomes mucineux est recommandée si la taille de la lésion est < 40 mm, en cas d'absence de nodules ET si le patient est asymptomatique. Pour les lésions de 30 à 40 mm, il est recommandé la prise en compte de l'âge et des comorbidités.
- Les indications de résections d'emblée sont les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) avec signes de malignité, les cystadénomes mucineux de grande taille avec nodules, les tumeurs pseudo-papillaires et solides et les tumeurs neuroendocrines > 2 cm, de grade > 1.
- Un protocole de surveillance n'est justifié que chez les patients potentiellement éligibles à un geste chirurgical.