

Pseudo Obstructions Intestinales Chroniques (POIC) chez l'enfant

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Centre de Référence des maladies rares digestives - MaRDi

Filière des maladies rares abdomino-thoraciques - FIMATHO



Association de patients

NOVEMBRE 2021

Sommaire

Abréviations

1	Synthèse à destination du médecin traitant	5
2	Introduction.....	7
3	Diagnostic et évaluation initiale	7
3.1	Objectifs de cette évaluation initiale.....	7
3.2	Circonstances de découverte et confirmation du diagnostic	8
3.2.1	Atteintes digestives.....	8
3.2.2	Atteintes urologiques.....	8
3.2.3	Recherche de pathologies associées.....	8
3.2.4	Présentations selon l'âge de diagnostic.....	9
3.2.5	Explorations fonctionnelles	10
3.2.6	Examens initiaux à visée étiologique	11
3.3	Critère diagnostic chez l'enfant.....	13
4	Diagnostic étiologique et classification	13
4.1	POIC primaires ou secondaires ?.....	14
4.2	Classification par syndrome	14
4.2.1	Les cytopathies mitochondriales	14
4.2.2	Les formes syndromiques digestives	15
4.2.3	NEM2B	16
4.3	Classification génétique spécifique	16
4.3.1	POIC et gène FLNA lié à l'X	16
4.3.2	POIC et cytopathie mitochondriale (mitochondriale, autosomique récessif)	16
4.3.3	POIC et atteinte musculaire cardiaque.	16
4.3.4	POIC et atteinte musculaire digestive.....	17
5	Prise en charge thérapeutique	17
5.1	Objectifs	17
5.2	Professionnels impliqués.....	17
5.3	Assistance nutritionnelle.....	17
5.4	Thérapeutiques médicamenteuses	18
5.4.1	Sur la motricité digestive	18
5.4.2	Prise en charge de la douleur	18
5.5	Traitements chirurgicaux	19
5.5.1	Chirurgie digestive	19
5.5.2	Entérostomies	19
5.5.3	Résections	20
5.5.4	Complications mécaniques	20
5.5.5	Remise en continuité	20
5.5.6	Implantation de dispositif de stimulation électrique de la musculature intestinale.	20
5.5.7	Place de la transplantation intestinale	20
5.5.8	Prise en charge de l'atteinte urologique.....	20
6	Suivi, évolution et pronostic.....	21
6.1	Les complications.....	21
6.1.1	Complications « mécaniques »	21

6.1.2	Complications en fonction de l'étiologie	21
6.1.3	Conséquences psychologiques	21
6.2	<i>Evolution</i>	21
6.3	<i>Mortalité</i>	21
6.4	<i>Facteurs pronostiques</i>	21
6.5	<i>Annonce du diagnostic, et recours aux associations de parents</i>	22
7	Education thérapeutique et modification du mode de vie	22
8	Références	32
Annexe 1.	Liste des participants	23
Annexe 2.	Coordonnées du centre de référence et de l'association de patients	24
Annexe 3.	Validation des recommandations selon la méthode DELPHI	25
Annexe 4.	Arbre décisionnel diagnostique	27
Annexe 5.	Classification des POIC primaires ou secondaires	28
Annexe 6.	Différences entre les POIC de l'enfant et de l'adulte	29
Annexe 7.	Fiche pour les urgences hospitalières (Orphanet)	31

Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous.

Abréviation	Libellé
ADN/DNA	Acide Desoxy Nucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ASP	Abdomen sans préparation
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CVC	Cathéter veineux central
ESGPHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
ETP	Education thérapeutique du patient
HAS	Haute Autorité de Santé
IDE	Infirmière diplômée d'état
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NFS	Numération de formule sanguine
NP	Nutrition parentérale
POIC	Pseudo Obstructions Intestinales Chroniques
RAU	Rétention aigüe d'urines

1 SYNTHÈSE À DESTINATION DU MÉDECIN TRAITANT

Le syndrome de POIC est caractérisé par des épisodes occlusifs récurrents, sans obstacle organique, secondaires à une dysmotricité digestive. De début le plus souvent néonatal, il peut apparaître plus tardivement chez l'enfant voire chez l'adulte.

Le diagnostic positif chez l'enfant repose sur la présence d'au moins deux des quatre critères suivants, selon la société savante européenne d'hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatrique (ESGPHAN (1))

- Présence d'une altération neuromusculaire objectivée par manométrie ou histologie ou mesure du transit
- Persistance ou épisodes récurrents d'anses grêles intestinales dilatées avec des niveaux hydro-aériques
- Anomalies génétiques ou métaboliques dont l'association à la POIC est connue
- Impossibilité à maintenir une croissance satisfaisante avec une alimentation normale

Fréquence

C'est un syndrome rare dont l'incidence est difficile à préciser. Elle est estimée à 3.7/1 000 000 au Japon (2) chez l'enfant dont la moitié en période néonatale, et à 25/1 000 000 naissances aux Etats-Unis.

Physiopathologie

La physiopathologie de cette affection est incomplètement élucidée.

La POIC est une neuromyopathie, pouvant toucher tout ou une partie du tube digestif, responsable d'une anomalie du péristaltisme digestif avec stase dans la lumière digestive. Une maladie de Hirschsprung doit être éliminée formellement. Cette neuromyopathie peut également concerner les autres muscles lisses, en particulier la vessie réalisant alors le syndrome de « microcôlon – mégavessie », caractéristique en période néonatale.

Le plus souvent chez l'enfant, l'anomalie est congénitale, associée à une mutation génétique. Elle peut être acquise et secondaire à des pathologies neuromusculaires ou systémiques sous-jacentes, en particulier chez l'adulte.

Clinique

Ce syndrome s'exprime par un ensemble de situations anatomo-cliniques variées et hétérogènes. Le dénominateur commun reste toutefois centré sur des épisodes occlusifs avec douleurs, ballonnement et vomissements verts, cédant avec une prise en charge symptomatique non chirurgicale. Une atteinte de la fonction vésicale associée est fréquente. La POIC peut également s'intégrer dans le cadre d'une encéphalopathie syndromique ou d'une maladie systémique.

Génétique

Bien que quelques formes familiales aient été identifiées, il existe encore une très grande hétérogénéité avec une majorité de formes sporadiques. De nombreux gènes peuvent être impliqués dans le syndrome POIC, mais le gène *ACTG2* est particulièrement associé aux formes à début néonatale dans le cadre du syndrome « microcôlon – mégavessie- hypopéristaltisme ».

Evolution et pronostic

Il n'existe pas de classification pronostique. Celui-ci est fonction de l'étendue, de la sévérité de la dysmotricité et des comorbidités ou syndromes associés. La morbidité est difficile à chiffrer car évolutive, mais la qualité de vie est fortement impactée par la maladie.

Traitement

Le traitement est essentiellement symptomatique (aspiration digestive et traitement antalgique). Il n'existe pas actuellement de traitement efficace curatif. Dans les formes sévères, le recours à des techniques chirurgicales (stomies) visant à diminuer l'effet occlusif de la dysmotricité et/ou une assistance nutritionnelle, sont souvent nécessaires.

Quatre situations d'urgence nécessitent une prise en charge standardisée avec le support d'un centre de référence : occlusion avec ballonnement et vomissements en général bilieux, fièvre chez un patient porteur d'un cathéter veineux central, augmentation rapide et inopinée du débit de stomie et problème urinaire (infection fébrile ou rétention) (3).

Conclusion

Le diagnostic positif est donc essentiellement clinique, radiologique et évolutif, mais impose une recherche étiologique minutieuse. Le traitement est uniquement symptomatique.

Rôle du médecin traitant

Le rôle du médecin traitant est triple : orienter dans un centre de référence dès la suspicion diagnostique, surveiller la croissance des enfants pour une prise en charge nutritionnelle optimale et éviter une prise en charge chirurgicale d'emblée en cas de poussée de POIC en adressant à un centre médical expert.

Documentation

Fiche d'urgence POIC disponible sur le site internet ORPHANET (cf. annexe 7)

Informations utiles

- Informations générales : Orphanet (<http://www.orphanet-france.fr>)
- Centre de référence des maladies rares digestives (<http://www.centresmardi.fr>)
- Filière de santé des maladies rares abdomino-thoraciques (FIMATHO www.fimatho.fr)

Association de patients

- Association POIC (<http://www.association-poic.fr>)
- Association La vie par un fil (<https://www.lavieparunfil.com>)

2 INTRODUCTION

Définition : le syndrome de POIC est caractérisé par des épisodes occlusifs à répétition sans obstacle anatomique sur le tube digestif.

La POIC peut intéresser le muscle lisse (myopathie digestive), le système neuro-entérique (neuropathie digestive) ou les cellules de Cajal (mésenchymopathie). Elle est primitive ou secondaire, syndromique ou non. Chez l'enfant il s'agit en majorité de formes primitives à début néonatal.

L'incidence en pédiatrie est estimée entre 3.7/1 000 000 et 25/1 000 000. La moitié est diagnostiquée en période néonatale. Le sex-ratio est voisin de 1.

Il s'agit d'un trouble sévère de la motricité digestive, entraînant des accès récurrents d'occlusions intestinales dont la répétition et l'évolution confirmeront le diagnostic. Certains patients nécessitent une stomie digestive de décharge et souvent une assistance nutritionnelle (entérale et/ou parentérale).

Ces anomalies sont parfois associées à une uropathie malformative à type de mégavessie, avec souvent un retentissement sur le haut appareil urinaire.

Les diagnostics différentiels doivent être soigneusement évoqués. Une maladie de Hirschsprung doit être éliminée avant de procéder aux autres examens nécessaires à l'affirmation du diagnostic.

Le traitement est uniquement symptomatique dans les formes primitives qui sont les plus fréquentes.

Terminologie internationale : CIPO (Chronic Intestinal Pseudo Obstruction), PIPO (Pediatric Intestinal Pseudo Obstruction), NIPO (Neonatal Intestinal Pseudo Obstruction) ou MMIHS (Megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis)

Objectifs et méthode

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé les modalités diagnostiques et la prise en charge optimale d'un enfant atteint de Pseudo Obstruction Intestinale Chronique (POIC), quel que soit son type et son âge.

Ce PNDS, dans l'état actuel des connaissances, permettra d'homogénéiser la prise en charge, le suivi et d'organiser la transition à l'âge adulte pour les patients pédiatriques.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas particuliers, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques et/ou protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Les objectifs sont listés comme suit

- ✓ Confirmer le diagnostic de POIC
- ✓ Rechercher les autres atteintes viscérales et apprécier leur sévérité
- ✓ Rechercher des malformations associées
- ✓ Préciser le pronostic en fonction de la sévérité de la POIC et des autres atteintes
- ✓ Indiquer les modalités thérapeutiques
- ✓ Organiser les consultations spécialisées et multidisciplinaires médicochirurgicales
- ✓ Informer la famille du parcours de soins de l'enfant

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins » proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012. Une liste des actes et prestations a été définies à partir du PNDS, en utilisant les formulaires types de prise en charge à 100 % des soins proposés par les différents organismes d'assurance-maladie.

Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire (annexe 1).

Nous avons ensuite utilisé la méthode DELPHI pour harmoniser et valider les différentes approches diagnostiques et thérapeutiques afin de proposer des recommandations claires, pratiques et concises (annexe 3).

3 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE

3.1 Objectifs de cette évaluation initiale

- Colliger les arguments pour confirmer le diagnostic de POIC
- Rechercher les atteintes associées et apprécier leur sévérité

3.2 Circonstances de découverte et confirmation du diagnostic

La suspicion diagnostique est d'abord clinique.

3.2.1 Atteintes digestives

Les symptômes observés dans les POIC associent le plus souvent (4)

- Distension et douleurs abdominales
- Vomissements bilieux intermittents
- Retard de croissance

Parfois s'y associent d'autres symptômes comme constipation, diarrhée ou plus rarement dysphagie.

La stase digestive peut être responsable de troubles de l'hydratation sévères même en l'absence de pertes digestives extériorisées, et également d'une pullulation microbienne pouvant aggraver les symptômes.

Une dénutrition peut s'installer à bas bruit, ce d'autant que la mesure du poids n'est pas fiable en raison de la stase ou troisième secteur.

La dysmotricité vésiculaire et des cholécystites peuvent compliquer le tableau.

L'évolution peut être chronique et continue ou caractérisée par des poussées et des rémissions. Des facteurs de décompensation sont alors parfois identifiés, parfois non.

Toutefois, ces poussées de POIC sont souvent difficiles à différencier d'une véritable occlusion mécanique, qui peut d'ailleurs coexister au cours d'un syndrome de POIC avéré.

Il faut donc systématiquement évoquer lors d'une poussée de POIC :

- Une malrotation intestinale associée dans un tiers des cas aux POIC, retardant le diagnostic qui sera alors évoqué devant la persistance des troubles après intervention.
- Une occlusion sur bride suite à des adhérences, conséquences d'une chirurgie antérieure
- Des volvulus de la courbure splénique ou du colon secondaire à la torsion d'anses remplies de liquide, ce d'autant qu'il y a eu des interventions précédentes (5)
- Des syndromes de la pince aorto-mésentérique, en cas de dénutrition d'apparition récente.

3.2.2 Atteintes urologiques

L'atteinte du tractus urinaire est la plus fréquente des manifestations extra-digestives, présente chez 33 à 92% des patients, incluant mégavessie, dilatation de l'arbre urinaire, rétention urinaire et/ou infection urinaire (1-4).

La présentation initiale peut prendre la forme de l'association « mégavessie microcôlon » de diagnostic anténatal (associé le plus souvent à un hydramnios) ou néonatale, ou peut être isolée dans 44% des cas.

La mégavessie est l'anomalie la plus fréquente. La dilatation de l'arbre urinaire, le plus souvent sans reflux, est retrouvée dans environ 60% des cas et comprend une dilatation des uretères et des cavités pyélo-calicielles.

Les infections urinaires sont fréquentes mais difficiles à diagnostiquer. La fièvre est l'élément essentiel qui permet de faire la différence entre infections urinaires basses (8%) et véritables pyélonéphrites aiguës (62%) (1).

Le pronostic rénal reste bon (avec 5% d'insuffisance rénale chronique terminale chez l'enfant) pour autant que la mégavessie et les infections fébriles soient correctement prises en charge (cf. § Education thérapeutique).

Les épisodes de rétention aiguë d'urines (25%) sont parfois difficiles à appréhender et posent l'indication de cathétérisme intermittent lorsqu'ils sont associés à des infections urinaires et une dilatation de l'arbre urinaire.

Les biopsies de vessie montrent des signes de fibrose aussi bien dans les formes neuropathiques que myopathiques et ne sont donc pas contributives au diagnostic étiologique (6).

3.2.3 Recherche de pathologies associées

Les comorbidités associées sont fréquentes et orienteront le diagnostic étiologique.

Il conviendra de rechercher :

- 1) des anomalies neuro- musculaires, dans le cadre d'association avec atteinte du muscle strié
- 2) des signes neurologiques en particulier oculaire (accommodation, mouvements oculomoteurs) ou dysautonomique (vertiges labyrinthiques, hypersudation, troubles de la vue) afin d'identifier des signes évocateurs de neuropathie ou de pathologie mitochondriale. Ainsi une ophtalmoplégie (ptosis) associée à une surdité suggère une encephalomyopathie neurogastrointestinale mitochondriale (MNGIE syndrome) dont la symptomatologie débute à l'adolescence (neuropathie périphérique, faiblesse musculaire) avec une leuco encéphalopathie à l'IRM. Le dosage de l'activité thymidine phosphorylase permettra la confirmation diagnostique.

- 3) des anomalies de l'audition, la surdité associée pouvant être liée à une mutation du gène SOX10
- 4) des signes cutanés en faveur d'une connectivité (sclérodermie, lupus, dermatomyosite) bien que ces formes soient plus fréquentes chez l'adulte
- 5) Des troubles du rythme par dysfonction du nœud sinusal, des anomalies valvulaires ou septales cardiaques
- 6) des signes tumoraux : phéochromocytome, tumeurs dérivées de la crête neurale (NEM de type 2B, avec carcinome médullaire de la thyroïde en particulier)

3.2.4 Présentations selon l'âge de diagnostic

La présentation clinique est différente selon l'âge de diagnostic.

3.2.4.1 Début ante natal

Les formes de POIC à expression fœtale correspondent au syndrome microcôlon mégavessie hypopéristaltisme (MMIHS). La présentation est habituellement celle d'une mégavessie du troisième trimestre, associée ou non à un tableau d'hydronéphrose uni ou bilatérale. La vessie est augmentée de volume et paraît flasque.

Le diagnostic différentiel avec les uropathies obstructives n'est pas toujours facile. La quantité de liquide amniotique est normale dans les MMIHS. L'existence d'un oligo- ou d'un anamnios est en faveur d'une uropathie obstructive (en particulier de valves de l'urètre postérieur pour un fœtus de sexe masculin). La visualisation d'un microcôlon n'est pas constante : d'une part, le colon peut être comprimé par une vessie augmentée de volume, ce qui en fait un signe non spécifique, et d'autre part, le microcôlon est un signe postnatal de la maladie. En effet, pendant la période prénatale, le colon peut être visualisé sous forme de « microcôlon » sans pouvoir présager d'un caractère pathologique ou non.

En termes de fréquence, des signes évocateurs peuvent être détectés dans environ 20% des cas. La méga vessie est retrouvée dans 88% des cas, une hydronéphrose dans 53% des cas, une augmentation du volume amniotique dans 34% des cas et une distension gastrique dans seulement 10% des cas (7).

L'IRM apporte donc peu d'arguments pour le diagnostic positif. Elle visualise une grande vessie avec un colon vu de petite taille ou normal (8).

La biochimie fœtale peut apporter une aide au diagnostic en mettant en évidence des anomalies ioniques et en particulier du calcium dans les urines fœtales et un profil de vomissements dans le liquide amniotique qui témoigne d'un obstacle fonctionnel. La beta2 microglobuline est normale dans le sang et les urines fœtales contrairement aux tableaux de valves de l'urètre postérieur où elle peut être élevée. Ces signes sont tous inconstants et non spécifiques. Dans tous les cas, le diagnostic génétique n'est pas réalisé en prénatal en routine, il sera donc suspecté devant un faisceau d'arguments au 3e trimestre de la grossesse en l'absence de cas index.

3.2.4.2 Début néonatal

Chez les prématurés, la POIC peut être confondue avec l'immaturité de la motricité intestinale, les complexes myoélectrique migrants intestinaux matures n'apparaissant que vers l'âge gestationnel de 34-35 semaines.

Les symptômes de la POIC apparaissent dans le premier mois de vie chez 50% des enfants et avant un an dans 80% des cas. Les autres se révèlent au cours des deux décades suivantes.

Dans la forme néonatale, le diagnostic est habituellement porté devant un syndrome occlusif après élimination d'une urgence chirurgicale, d'une maladie de Hirschsprung, d'une hypothyroïdie ou d'une mucoviscidose.

Dans le cas du syndrome mégavessie – microcôlon, l'obstruction du système urinaire peut être elle-même responsable d'une distension abdominale et les symptômes digestifs n'apparaissent que dans les mois suivants. En cas de diagnostic anténatal de cette forme, il importe de retarder une intervention exploratrice non nécessaire. Tout nouveau-né opéré d'une malrotation, qui continue à vomir et reste en subocclusion, doit faire suspecter une POIC.

Parfois, il existe une diarrhée et/ou une pullulation microbienne intestinale dès la période néonatale.

3.2.4.3 Forme tardive

Les symptômes principaux des POIC sont volontiers intermittents avec des intervalles libres. Ils se manifestent sous forme d'accès de distension ou ballonnement abdominaux, de vomissements bilieux ou fécaloïdes, de douleurs abdominales, et d'un iléus parfois sévère ou d'une constipation très sévère, rarement d'une diarrhée.

La stase digestive peut être responsable de troubles de l'hydratation sévères même en l'absence de pertes digestives extériorisées et également d'une pullulation microbienne pouvant aggraver les symptômes.

Le déclenchement fréquent de douleurs abdominales lors de l'alimentation conduit souvent à la réduction spontanée des ingestas. Une dénutrition peut s'installer à bas bruit, ce d'autant que la mesure du poids n'est pas fiable en raison d'un troisième secteur intra-luminal.

Dans le cas d'une atteinte colique prédominante, les manifestations sont une constipation progressive extrêmement sévère (une selle / 7 à 15 jours) associée à une distension, des vomissements bilieux intermittents et un retard de croissance.

Des poussées de pancréatite ont été décrites (9). Par contre la dysphagie est peu fréquente.

Des infections urinaires à répétition, ou globes vésicaux peuvent exister.

L'évolution est caractérisée par des poussées et des rémissions. Ces épisodes intermittents sont parfois déclenchés par des facteurs favorisant infectieux, émotionnels ou anesthésiques.

3.2.5 Explorations fonctionnelles

Ils participent au diagnostic différentiel, au diagnostic positif et précisent l'étendue de la maladie.

3.2.5.1 Radiographie d'abdomen sans préparation

Dans toutes les études rétrospectives, des anomalies de type dilatation d'une partie du tube digestif, niveaux hydro-aériques ou à l'inverse insuffisance d'aération digestive ont été trouvés chez 80 à 100% des patients en période aiguë. Ces signes peuvent être manquants chez les enfants de moins de 2 mois.

L'ASP participe au diagnostic positif de la maladie, mais ne permet pas de la différencier d'une obstruction mécanique et nécessite d'être complété par d'autres moyens d'imagerie.

3.2.5.2 Exploration urologique

La neuro myopathie sous-jacente aux POIC nécessite une évaluation complète également du système urinaire surtout en cas d'altération de la fonction vésicale.

Une pathologie du tractus urinaire est fréquemment associée, même si elle est asymptomatique, et doit aussi faire l'objet d'une exploration chez tous les patients : échographie de l'arbre urinaire, une débitmétrie avec EMG de surface et calcul du résidu post-mictionnel à réaliser une fois par an à partir de l'acquisition de la propreté.

L'examen (vidéo)-urodynamique ne sera indiqué initialement qu'en cas de facteurs de risque déjà présent : infections à répétition, épisodes de Rétention Aigue d'Urine, anomalies échographiques.

3.2.5.3 Etude de la motricité digestive par manométries

Elle permet une évaluation qualitative et quantitative de la motricité œsophagienne, du grêle, colon et anorectal par la mesure des pressions intra-luminales. Bien que dans les POIC toutes les parties du tube digestif peuvent être concernées, le grêle est par définition toujours atteint. La disponibilité et faisabilité de ces examens manométriques en limitent leur indication.

La manométrie antro-duodénale reste le test le plus discriminant et est donc utile à la confirmation diagnostique et à la prise en charge. En cas de profil manométrique normal avec présence de complexes migrants de phase III normaux, et une réponse normale à l'administration d'un repas le diagnostic de POIC doit être écarté. Celle-ci permet également de différencier une neuropathie entérique avec des complexes moteurs très désorganisés d'une myopathie dans lesquelles le schéma manométrique est conservé mais l'amplitude des contractions est diminuée. De plus, la manométrie est utile pour définir la tolérance d'une alimentation entérale si la motricité duodéno-jéjunale est conservée. Enfin, la présence de complexes de phase III serait un facteur prédictif de réponse au traitement par prokinétiques.

Une constipation est décrite chez 70% des patients. La motricité colique est anormale dans presque tous les cas. L'occurrence de contractions normales de haute amplitude spontanée ou après stimulation ou l'augmentation d'activité colique après un repas suggère une motricité normale et l'absence de POIC. Les anomalies motrices coliques peuvent faire discuter l'opportunité d'une iléostomie « de décompression ».

Les anomalies œsophagiennes sont décrites dans la POIC de l'enfant et suggèrent une atteinte diffuse digestive. Des anomalies neuropathiques de la propagation des ondes péristaltiques ou myopathies avec amplitude basse des ondes ont été décrites ainsi que des anomalies du sphincter inférieur de l'œsophage.

La manométrie œsophagienne est faite pour mesurer l'extension de la maladie. Les techniques de manométrie haute résolution sont sensibles et sa normalité rend ainsi le diagnostic de POIC peu probable.

La manométrie anorectale n'est nécessaire que pour éliminer une maladie de Hirschsprung.

3.2.5.4 Etudes du transit intestinal

3.2.5.4.1 Avec marqueurs radio-opaques

La mesure du temps de transit intestinal chez les POIC par marqueurs radio-opaques est en moyenne > 4 jours.

3.2.5.4.2 Scintigraphies

Les scintigraphies de vidange gastrique, du grêle et du colon sont non invasives et parfois informatives.

3.2.5.4.3 Par Vidéo-IRM (ciné IRM)

Elle est non invasive et sans radiation, utilisée avec succès dans les POIC de l'adulte, elle reste à évaluer chez l'enfant ce d'autant qu'une anesthésie générale pouvant modifier la motricité parfois nécessaire chez le jeune enfant.

3.2.5.5 Imagerie digestive avec produit de contraste

A la phase initiale de la maladie, elles permettent d'éliminer des lésions occlusives organiques fixes et une malrotation.

Initialement le transit du grêle (avec produit hydrosoluble pour éviter la formation de bouchons de baryte dans le colon) était l'examen de référence et montrait une dilatation d'une anse grêle avec une atteinte gastrique et duodénale principalement, un transit très lent et l'existence possible d'une malrotation. Examen de référence peu coûteux, il trouve ses limites avec l'incapacité des patients d'absorber des apports importants de produit de contraste et une irradiation élevée.

Le lavement opaque n'a d'intérêt que pour éliminer une disparité de calibre (maladie de Hirschsprung ou sténose). Les examens de contraste classiques ont donc été remplacés par la tomodensitométrie ou par l'IRM, plus précises pour apprécier une obstruction mécanique ou des adhérences secondaires à des interventions répétées.

3.2.5.6 Endoscopies

L'endoscopie digestive n'a pas d'intérêt diagnostique. Elle pourra parfois être utile pour identifier une œsophagite peptique ou une gastrite biliaire en cas de symptômes digestifs hauts sévères.

Elle exclura un obstacle mécanique et sera utile pour une décompression ou exsufflation lors d'un épisode de volvulus du sigmoïde.

3.2.6 Examens initiaux à visée étiologique

Dès le bilan initial, il semble important de déterminer s'il s'agit d'une POIC syndromique, avec une composante génétique identifiable, de type primaire ou secondaire.

3.2.6.1 Examens biologiques

Le bilan biologique sera à orienter en fonction du contexte. Parmi les examens que l'on peut proposer :

- NFS, recherche de syndrome inflammatoire, ionogrammes, glycémie, bilan hépatique, fonction rénale, fonction thyroïdienne et cortisolémie, sérologie de maladie coéliquaue, ammoniémie, rapport lactate-pyruvate, chromatographies des acides organiques urinaires.
- Recherche d'une infection à virus neurotropes (CMV, EBV, autres) en particulier si l'enfant présente un déficit immunitaire.
- Recherche d'un diabète
- Recherche d'une connectivité ou de désordres des muscles squelettiques (CPK, Aldolase, anticorps anti DNA).
- Recherche d'anticorps anti neurones (anti Hu) (forme auto-immune et paranéoplasique pour l'adulte).
- Rapport glutamine/glutamate urinaire (10).
- Dosage des apolipoprotéines A et B (11).
- Prélèvement pour banque d'ADN et exploration génétique

3.2.6.2 Génétique

Le gène ACTG2 a été identifié dans les POIC

Les résultats de l'étude de la cohorte nationale a pu mettre en évidence 30% de patients mutés pour le gène ACTG2.

Ce gène est donc le gène le plus fréquemment muté dans les POIC (12).

Voir le paragraphe 5.3

3.2.6.3 Evaluation des fonctions du système nerveux entérique autonome

Le système nerveux entérique autonome exerce un rôle régulateur sur les fonctions viscérales. Des anomalies de ces fonctions peuvent exister chez ces patients. Les tests disponibles sont :

- Evaluation générale du système sympathique : pression artérielle debout et couché et réponse à la manœuvre de Valsalva
- Fonction sympathique cholinergique post ganglionnaire : test du réflexe sudoro-moteur
- Innervation parasympathique : test de la respiration profonde
- Fonction sympathique et parasympathique : test « orthostatic tilt table »
- « Laser doppler perfusion imaging » qui mesure la fonction du nerf sympathique

L'ensemble de ces tests seront réservés aux patients présentant des symptômes cliniques et pour différencier une forme digestive isolée d'une forme dysautonomique.

3.2.6.4 Rôle de la chirurgie dans le diagnostic initial

Il y a un consensus pour éviter les interventions dans le POIC en raison de la tendance à la formation d'adhérences, et à développer un iléus post-opératoire prolongé.

Toutefois, une exploration chirurgicale est parfois nécessaire pour exclure définitivement une occlusion intestinale mécanique. Dans ce cas, des biopsies étagées sur l'intestin grêle et le colon sont recommandées soit par coelioscopie soit par laparotomie. Si une stomie est réalisée, ses berges doivent être biopsiées également (1). La réalisation d'une biopsie rectale superficielle dans un premier temps éliminera une maladie de Hirschsprung et suspectera une NEM2B, suivie éventuellement d'une biopsie rectale chirurgicale trans-murale. En général un spécimen de tissu de 0.5x0.5 cm est nécessaire pour une analyse correcte mais idéalement des pièces plus larges (0.5x1.5 cm) seraient plus adaptées. Chez le jeune enfant cela s'avère difficile sauf en cas de chirurgie abdominale.

3.2.6.5 Rôle de l'histologie dans le diagnostic

L'histologie est essentielle au diagnostic différentiel pour éliminer une maladie de Hirschsprung ou conforter une étiologie particulière type ganglioneuromatose (NEM2B). Les POIC primaires sont dues à un défaut de contractilité intestinale pouvant affecter l'innervation intrinsèque et/ou extrinsèque, le réseau des cellules interstitielles de Cajal ou les cellules musculaires lisses intestinales.

La classification de London en 2010 (13) a permis d'établir une classification pathologique des principales anomalies pouvant être observées. Schématiquement, les anomalies peuvent toucher le muscle lisse (myopathies digestives), l'innervation intrinsèque (neuropathie digestive) plus ou moins l'innervation extrinsèque soit exceptionnellement chez l'enfant les cellules interstitielles de Cajal (mésenchymopathies). Les critères diagnostiques imposent une étude morphologique adéquate et systématique des différents composants de la neuromusculature entérique en optique standard, par des colorations spéciales et par des techniques immunohistochimiques complémentaires.

Dans le groupe des neuropathies intestinales, la cible principale est la cellule ganglionnaire avec des anomalies pouvant toucher :

1. Le nombre de cellules ganglionnaires : les cellules ganglionnaires peuvent être anormalement nombreuses et en position ectopique (hyperganglionnose) ou sévèrement diminuées (hypoganglionnose).
2. L'aspect des cellules ganglionnaires ; morphologiquement anormales (neuropathie dégénérative), immatures (immaturité neuronale), avec un contenu anormal comme des inclusions intranucléaires ou des mégamitochondries ou montrer une diminution ou une perte d'expression de certains neurotransmetteurs.
3. Infiltrat inflammatoire mononucléé lymphocytaire, mastocytes ou à polynucléaires éosinophiles localisé au niveau des plexus myentériques.

Dans le groupe des myopathies intestinales, la cible principale est le muscle lisse avec des anomalies malformatives (absence de musculature intestinale partielle ou totale ou tunique musculaire additionnelle), hyperplasique (augmentation de l'épaisseur de la musculature muqueuse), dégénérative (perte/dommage des myocytes, fibrose), inflammatoire, avec anomalies des protéines filamentaires, absence de réseau collagène (desmose atrophique) ou avec des corps d'inclusions.

L'analyse histopathologique de la biopsie rectale chirurgicale chez l'enfant nécessite de congeler une partie pour étude des acétylcholinestérases et d'examiner le prélèvement sur de nombreux plans de coupes avec au minimum une coloration par l'hématéine éosine, une coloration par le trichrome de Masson (fibrose, desmose), un PAS (corps d'inclusion), une étude immunohistochimique avec les anticorps anti-actine muscle lisse et desmine (perte d'expression focale/totale), anti-calrétinine (nombre de cellule ganglionnaire, ectopique), anti-

PS100, anti-Sox-10 (glie ou innervation extrinsèque), anti-CD117/c-kit et par un anticorps anti-neuronale (phox2B ou Hu c/d).

La confrontation anatomo-clinique est indispensable. Contrairement à l'adulte, il est fréquent que la biopsie rectale chirurgicale soit « morphologiquement » normale.

Même si l'apport de l'histologie traditionnelle reste encore faible dans cette pathologie, il est essentiel de poursuivre les analyses et de les corrélérer aux apports de la génétique.

Ces analyses histopathologiques doivent être effectuées dans des centres experts afin de pratiquer toutes les techniques de marquage neuromusculaire selon les recommandations internationales.

3.3 Critère diagnostic chez l'enfant

En conclusion le diagnostic positif chez l'enfant repose sur la présence d'au moins deux des 4 critères suivants (ESPGHAN (1)) :

- a. Présence d'une altération neuromusculaire objectivée par manométrie ou histologie ou mesure du transit
- b. Persistance ou épisodes récurrents d'anses intestinales dilatées avec des niveaux hydro-aériques
- c. Anomalies génétiques ou métaboliques dont l'association à la POIC est connue
- d. Impossibilité à maintenir une croissance normale avec une alimentation normale

Deux autres situations doivent faire évoquer également le diagnostic :

- La présence de distension abdominale et épisodes de vomissements bilieux intermittents,
- Des anomalies vésicales associées à une dysmotricité digestive.

Les diagnostics différentiels doivent être soigneusement évoqués avant de procéder aux autres examens nécessaires dans l'optique d'une POIC cf. 3.2.6.1.

4 DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE ET CLASSIFICATION

On distingue schématiquement 4 groupes :

- Les POIC primaires sans cause étiopathogénique démontrée : c'est le groupe le plus fréquent chez l'enfant.
- Les POIC secondaires à une maladie sous-jacente (sclérodermie systémique, encéphalopathie mitochondriale, intoxication médicamenteuse, ...).
- Les POIC syndromiques
- Les POIC à « génétique spécifique » de forme familiale avec une transmission de type autosomique dominant (SOX10), récessive (RAD21, L1 cell adhesion molecule, SGOL1, thymidine phosphorylase, polymérase DNA gamma..) ou liés à l'X (FLNA).

4.1 POIC primaires ou secondaires ?

Le syndrome POIC peut être primitif ou secondaire lors de l'évolution d'une autre pathologie.

Nous synthétisons sous forme de tableau les formes primitives et secondaires (14)

Formes primitives	Formes secondaires
<p>Formes familiales ou sporadiques de myopathie viscérale ou de neuropathie: Syndrome de micro côlon- mégavessie-hypopéristaltisme intestinal</p> <p>Cytopathies mitochondriales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encéphalopathie mitochondriale neurogastrointestinale (M.N.G.I.E) • Melas, MERF, POLG <p>Néoplasie endocrine multiple 2b (NEM 2B)</p> <p>Malrotation associée</p> <p>Forme génétique non encore élucidée</p>	<p>Atteintes des muscles lisses intestinaux</p> <p>Sclérodermie, polymyosite, dermatomyosite, lupus érythémateux disséminé, syndrome d'Ehlers- Danlos</p> <p>Myopathies : dystrophie de Duchenne, dystrophie myotonique, amylose, ceroidose (syndrome de l'intestin brun)</p> <p>Atteintes du système nerveux entérique</p> <p>Dysautonomie familiale</p> <p>Dysfonctionnement primaire du système nerveux autonome</p> <p>Neurofibromatose, neuropathie diabétique, syndrome d'alcoolisme fétal,</p> <p>Atteinte virales (CMV, EBV, VZV, JC virus)</p> <p>Dysfonctionnement endocrinien</p> <p>Hypothyroïdie</p> <p>Diabète</p> <p>Hypoparathyroïdie</p> <p>Phéochromocytome</p> <p>Anomalies métaboliques</p> <p>Urémie, porphyrie</p> <p>Désordres hydro-électrolytiques (potassium, magnésium, calcium)</p> <p>Neuropathie post enterocolite ulcéronecrosante forme primitive</p> <p>Divers</p> <p>Maladie cœliaque, gastroentérite à éosinophiles, maladie de Crohn, entéropathie radique, maladie de Chagas, maladie de Kawasaki, angiooedème,</p> <p>Traitement médicamenteux: opiacés, laxatifs à base d'anthraquinone, inhibiteurs calciques, antidépresseurs, chimiothérapie (vinca-alcaloïdes)</p> <p>Syndrome paranéoplasique, traumatisme ou chirurgie majeure,</p> <p>Anomalies chromosomiques</p>

4.2 Classification par syndrome

4.2.1 Les cytopathies mitochondriales

Les pathologies mitochondriales connues comme étant liées à la POIC sont le syndrome MNGIE, POLG, MELAS et le MERRF (Orphanet). Elles sont liées à une perturbation de la voie de phosphorylation oxydative de la mitochondrie. L'âge de survenue des symptômes est en moyenne de 30 ans, les femmes sont plus touchées que les hommes. Elles représentent 20% des POIC de l'adulte. Des neuropathies variées sont associées à la POIC (troubles de la motricité, de la sensibilité, anomalies ORL, oculaires, troubles de l'équilibre, épilepsie, accidents vasculaires cérébraux (AVC)) ou autres (diabète, mégavessie, stéatose hépatique). Les éléments diagnostiques associent hyperlactacidémie, anomalies à l'IRM cérébrale, diminution de l'activité de la thymidine phosphorylase et analyse génétique. L'évolution notamment nutritionnelle est moins favorable que chez les POIC non liés aux mitochondriopathies, même sous nutrition parentérale (15).

4.2.1.1 L'encéphalopathie mitochondriale neurogastrointestinale (M.N.G.I.E)

Pathologie autosomique récessive due à une mutation du gène *TYMP* (connu également sous le nom de cell growth factor-1 (ECGF1)). Le début peut être précoce (5 mois) mais en général diagnostiquée vers 18 ans. La mutation du gène résulte en une réduction de la thymidine phosphorylase conduisant à l'accumulation de nucléosides (thymidine, d Thd deoxyuridine, d Urd) évoquant une lésion de l'ADN mitochondrial surtout dans les tissus à turnover lent comme l'intestin et les muscles squelettiques.

Ces patients associent à une dysmotricité sévère souvent au premier plan et révélatrice de la maladie (dans 45 à 67% des cas) un ptosis, une ophtalmo parésie, une neuropathie périphérique sensorimotrice, faiblesse musculaire, surdité et une cachexie.

L'IRM cérébrale retrouve une altération de la substance blanche (leucoencéphalopathie).

Le diagnostic est biologique sur le dosage de l'activité thymidine phosphorylase dans les leucocytes qui est effondrée.

La biopsie musculaire montre une faible proportion de fibres musculaires avec prolifération mitochondriale (ragged-red fibers) et un déficit en cytochrome c oxydase.

Le diagnostic de certitude repose sur l'analyse génétique qui retrouve la mutation du gène *TYMP* (*TYMP*, 22q13.32-qter).

Un traitement par greffe de moelle semblerait être efficace pour éviter le décès dans la 3ème ou 4ème décennie.

4.2.1.2 Forme particulière de MNGIE : POLG (DNA polymérase -gamma) dans laquelle il n'y a pas de leucoencéphalie

4.2.1.3 Syndrome de MELAS

Le syndrome de MELAS (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Strokes like episode) associe crises d'épilepsie, encéphalopathie, épisodes de pseudo AVC, déficit cognitif, migraines, dépression, cardiomyopathie, diabète, petite taille, et POIC

4.2.1.4 Syndrome de MERRF

Le MERRF syndrome (myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers) peut également être associé à une POIC.

Dans les autres cytopathies il existe des syndromes digestifs sévères (constipation ou diarrhée) sans épisodes de subocclusion

4.2.2 Les formes syndromiques digestives

4.2.2.1 Syndrome mégavessie -microcôlon intestinal hypopéristaltisme (MMIHS).

C'est une des formes les plus graves de POIC idiopathique. Il paraîtrait y avoir une prédominance féminine (70% de filles). Une transmission autosomique récessive est suggérée par la fréquence des formes familiales et de la consanguinité. Le syndrome s'associe volontiers à une malrotation intestinale et un grêle court. Plusieurs anomalies histologiques ont été rapportées à la fois sur les cellules nerveuses, musculaires ou mésenchymateuses rendant difficile un diagnostic histologique et une orientation étiologique précise.

L'anomalie la plus fréquemment retrouvée à l'échographie anténatale est une mégavessie, plus ou moins associée à une hydronéphrose. L'intestin est le plus souvent d'aspect normal, parfois élargi avec un poly-hydramnios ou au contraire un oligo-hydramnios. L'IRM anténatale est le meilleur examen pour faire un bilan lésionnel. Le profil des enzymes digestives présentes dans le liquide amniotique permet de confirmer le diagnostic avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 89% en cas de présence d'une mégavessie à l'échographie. L'analyse biochimique de l'urine fœtale retrouve une élévation du calcium de façon isolée, avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 98.7%. L'association de ces deux marqueurs, réalisés en cas de présence d'une mégavessie à l'échographie anténatale, prédit le diagnostic de MMIHS avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 100%. La présentation néonatale est habituelle avec un syndrome occlusif associé à une masse abdominale correspondant à la vessie. Les examens paracliniques montrent une vessie distendue, agrandie avec ou sans ureterohydronephrose et un microcôlon associé à une distension digestive du grêle et une malrotation intestinale.

La prise en charge est symptomatique en l'absence de traitement médicamenteux efficace. L'évacuation urinaire est obtenue par des sondages itératifs et/ou une vésicostomie. La prise en charge des troubles moteurs intestinaux nécessite aussi le plus souvent une gastrostomie et/ou une iléostomie de décharge ainsi qu'une cholécystectomie. La plupart des enfants sont dépendants d'une nutrition parentérale prolongée et/ou d'une

transplantation intestinale. La mortalité reste élevée, liée aux sepsis et aux complications de l'assistance nutritionnelle, malgré les progrès de la prise en charge urologique et digestive de ces enfants.

4.2.2.2 Malrotation

La malrotation est retrouvée en particulier, dans des syndromes familiaux lié à l'X associant POIC, malrotation et sténose non hypertrophique du pylore.

De manière plus générale, des anomalies de position du mésentère avec malrotation ont été rapportées avec un taux selon les séries pouvant aller jusqu'à 36% (16).

4.2.3 NEM2B

La Néoplasie endocrine multiple 2b (NEM 2B) est une maladie autosomique dominante (mais la moitié des patients ont une mutation de novo) par mutation du proto-oncogène RET (impliqué aussi dans la NEM2a et la MH). Elle est caractérisée par un faciès particulier dû à des neurinomes de la muqueuse (lèvres), un profil marphanoïde, des anomalies du squelette (pieds plats, *pectus excavatum*, luxation de hanches, palais ogival, front large, hypertélorisme) et ophtalmologiques. Les troubles digestifs peuvent apparaître très tôt dans la vie. Il s'agit de difficultés d'alimentation, nausées, vomissements, borborygme, douleurs abdominales, dysmotricité colique pouvant aller jusqu'au pseudo obstruction. Les biopsies coliques retrouvent une ganglioneuromatose (prolifération massive du tissu nerveux qui apparaît sous forme de filets nerveux épaissis). La complication majeure est le développement d'un cancer médullaire de la thyroïde, qui arrive dans 100% des cas, parfois dès le premier mois de vie, et implique une thyroïdectomie dès le diagnostic. La deuxième complication est le phéochromocytome (50% des cas) (17).

4.3 Classification génétique spécifique

Une étude génétique est recommandée en cas de diagnostic confirmé ou suspecté de POIC, dans le cadre des réunions multidisciplinaires génétiques du centre de référence des maladies rares digestives (MaRDi) (liste en annexe).

4.3.1 POIC et gène FLNA lié à l'X

Les mutations du gène FLNA ont été reliées à de nombreux phénotypes : épilepsie, anomalie de la substance blanche à l'IRM, hétérotopies nodulaires péri ventriculaires. En 2018, Jenkins et al décrit 3 familles avec POIC mutés dans FLNA : 2 d'entre elles avaient des hétérotopies nodulaires péri-ventriculaires, la troisième une POIC isolée (18).

4.3.2 POIC et cytopathie mitochondriale (mitochondriale, autosomique récessif)

En 2009 Amiot et al décrit une cohorte de 80 patients atteints de POIC. 19 % d'entre eux avait des symptômes extra digestifs : atteinte musculaire ou centrale, Ils étaient atteints de pathologie mitochondriale avec soit des mutations de l'ADN mitochondrial comme la mutation mtDNA tRNA^{Leu}(UUR) m.3243A>G en lien avec le syndrome de MELAS (Myopathy, Epilepsy, Lactic Acidosis and Stroke like episodes) ou des mutations dans le gène TYMP liées au syndrome MNGIE (caractérisé par une dénutrition, une ophtalmoplégie, neuropathie périphérique et une leuco encéphalopathie). Des mutations dans la polymérase Gamma (POLG) ont également été recensées.

Tout syndrome avec une atteinte musculaire et ou centrale doit faire suspecter une cytopathie mitochondriale avec le diagnostic lié à ces pathologies : séquençage de l'ADN mitochondriale puis étude des gènes nucléaires (19).

4.3.3 POIC et atteinte musculaire cardiaque.

4.3.3.1 Le CAID syndrome (autosomique récessif)

En 2014 Chetaille et al publiait une étude génétique reliant le gène SGOL1 (une cohésine) à un syndrome appelé le CAID syndrome (pour Cardiac Atrial & Intestinal Dysrhythmia). Dans cette étude des descendants de canadiens d'origine française étaient tous porteurs de la mutation c.67A>G p.Lys23Glu du gène SGO1 à l'état homozygote. Des études sur le zebrafish validaient l'implication du gène en pathologie cardiaque(20).

4.3.3.2 RAD21 (autosomique récessif)

Bonora et al en 2015 (11) décrit une famille turque consanguine atteinte de POIC avec élévation de la protéine APOB48 (6). Au sein de la famille, il y avait une variabilité phénotypique avec dans la fratrie ségrégeant avec la

POIC une atteinte cardiaque valvulaire. Une mutation du gène *RAD21* : c.1864G>A ou p.Ala622Thr fut retrouvée à l'état homozygote.

Il est difficile à l'heure actuelle du fait de la consanguinité d'établir un phénotype précis. Les effets fonctionnels chez le zebrafish engendraient une diminution de la neurogénèse intestinale.

4.3.4 POIC et atteinte musculaire digestive

4.3.4.1 Syndrome MMIHS

(Syndrome d'Hypopéristaltisme Intestinal, Mega vessie et Microcôlon)

Plusieurs gènes ont été impliqués dans cette myopathie du muscle lisse (21).

On retrouvera :

- les mutations dans le gène *MYLK1* à l'origine d'un MMIHS autosomique récessif identifié par Halim et al en 2017. Le KO conditionnel de la souris montrait une dilatation intestinale
- les mutations dans le gène *MYL9* (chaîne légère de myosine) à l'origine d'un MMIHS autosomique récessif (pas de preuve fonctionnelle)
- les mutations dans le gène *MYH11* (chaîne lourde de myosine) à l'origine d'un MMIHS autosomique récessif. (bonne corrélation entre la clinique humaine et le KO murin)
- les mutations dans le gène *LMOD1* (gène en partie responsable de l'assemblage des filaments d'actine) à l'origine d'un MMIHS autosomique récessif.
- les mutations dans *ACTG2* du même syndrome mais à transmission dominante décrites par Wangler en 2014 (22).

4.3.4.2 POIC myogène

Le gène *ACTG2* a également été identifié dans des myopathies viscérales. Les études de grandes cohortes comme celle de Milunsky (en 2017) (23) et Ravenscroft en 2018 (24) retrouvaient respectivement 44% et 41% de mutations dans ce gène, toutes POIC « musculaires » confondues.

Les résultats de l'étude de la cohorte nationale a pu mettre en évidence 30% de patients mutés pour le gène *ACTG2*.

Ce gène est donc le gène le plus fréquemment muté dans les POIC.

4.3.4.3 Continuum avec la maladie de Hirschsprung

On retrouve, dans la littérature, quelques cas sporadiques avec POIC chez des patients avec des mutations dans des gènes impliqués dans le syndrome d'Hirschsprung :

- *SOX10*
- Variant *L1CAM*
- Mutation *RET*
- Variant *TCOF1*
- Variants *ERBB2* ou *ERBB3*

5 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

5.1 Objectifs

Le traitement est avant tout symptomatique.

Cette pathologie chronique va nécessiter un suivi à vie. Il importe de préserver la qualité de vie des patients, d'en atténuer les poussées douloureuses, de limiter les interventions *a minima*. Chez l'enfant la prévention des troubles de la croissance et de la malnutrition est essentielle.

5.2 Professionnels impliqués

Les POIC ayant un nombre important de comorbidités, de problèmes nutritionnels, de douleur chronique, de problèmes psychologiques, l'appel à une équipe multi disciplinaire est recommandé pour faire face à toutes les facettes de la maladie dès la suspicion diagnostique. Cette même équipe sera par ailleurs, plus apte à détecter des pathologies construites ou induites de type syndrome Münchhausen by proxy (Syndrome de Münchhausen par procuration) qui peuvent parfois mimer une POIC.

5.3 Assistance nutritionnelle

Elle est essentielle et la motricité digestive s'améliore si le support nutritionnel est bien adapté et s'altère en cas de malnutrition.

L'optimisation de la nutrition est souvent difficile et nécessite des stratégies établies au cas par cas et variable selon l'évolution. Elle repose sur l'utilisation de la nutrition orale, ou de la nutrition entérale continue nocturne ou en bolus ou sur la nutrition parentérale.

Sur le long terme environ un tiers des patients nécessitent une nutrition parentérale totale ou partielle, un tiers dépendent d'une nutrition entérale gastrique ou jéjunale, le reste des enfants pouvant subvenir à leurs besoins nutritionnels en s'alimentant par voie orale.

Dans tous les groupes il existe une tolérance au moins partielle à l'alimentation orale avec des ajustements pour éviter la formation de bézoards. Dans les cas sévères de POIC une alimentation entérale continue par gastro ou jéjunostomie est souvent mieux supportée que l'administration de bolus ce d'autant que la fonction gastrique motrice est déficiente.

La dépendance à une nutrition parentérale (NP) prolongée est également associée aux risques propres à la NP et à la présence d'un cathéter veineux central (CVC). Elle nécessite donc d'être réalisée par une équipe experte dans ce domaine.

En cas de NP les études sur la qualité de vie ont des résultats variés Certaines ne montrent pas de différence entre les patients et les contrôles sains. Quand c'est le cas, les différences portent essentiellement sur les capacités physiques de la vie quotidienne.

Le pourcentage de sevrage de la NP varie selon les études de 25 à 38% (4). Une étude française a montré sur une cohorte de patients à POIC à début néonatal aigu avec atteinte du tractus urinaire et nécessité de chirurgie que la probabilité de l'acquisition d'une autonomie digestive était très faible. Une autre étude montre que la NP était un traitement très sûr avec une haute probabilité de survie respectivement 90%, 70% et 60% à 1, 5 et 10 ans, mais nécessitait une équipe rompue à cette technique (25).

5.4 Thérapeutiques médicamenteuses

5.4.1 Sur la motricité digestive

Le rôle de celles-ci est limité essentiellement

- Au contrôle de la pullulation microbienne
- Au contrôle de l'inflammation digestive chronique
- A la stimulation de la motricité
- Au contrôle de la douleur

Il n'y a pas d'étude sur des séries suffisantes chez l'enfant pour connaître l'effet bénéfique des traitements et la plupart des informations proviennent des études adultes. Les études sur l'association de prokinétiques (métoclopramide, dompéridone, érythromycine, azithromycine, octréotide, néostigmine) associés le plus souvent à des antiémétiques (prométhazine, ondansetron) ont été réalisées pour améliorer la fonction motrice intestinale et de réduire les vomissements. Dans une étude japonaise sur l'utilisation des médicaments, le 5 HT4 était utilisé comme prokinétique dans 70% des cas chez les POIC mais sans donnée sur son efficacité (26).

L'érythromycine s'est montrée efficace pour résoudre parfois des épisodes d'iléus aigus ou des symptômes chroniques.

Une revue systématique met en valeur l'effet potentiel du prucalopride chez les enfants. Le rapport bénéfice/risque reste encore à évaluer (27).

Il a été rapporté que l'administration intraveineuse de neostigmine restaurait le transit dans certaines POIC. De même la pyridostigmine améliorait les symptômes avec peu d'effets secondaires (28).

L'octréotide, analogue de la somatostatine a été proposée comme traitement potentiel en raison de l'induction de phase III, différente des phases III spontanées. L'octréotide diminue la motilité antrale pendant le jeûn et les phases II intestinales. Dans une étude chez 23 enfants dont 8 POIC, l'octréotide induit l'apparition de complexes migrants de phase III chez 21/ 23 alors que 13 seulement avaient des complexes migrants sans traitement. Récemment l'utilisation de l'octréotide fut associée à une amélioration de la tolérance de la nutrition entérale corrélée à la présence de complexes de phases III (29).

En conclusion aucun traitement médicamenteux n'a fait la preuve de son efficacité à long terme dans la POIC.

5.4.2 Prise en charge de la douleur

La POIC étant une pathologie chronique susceptible d'être à l'origine d'accès douloureux répétés, il serait bénéfique de proposer dès l'annonce du diagnostic, ou peu de temps après une rencontre avec l'équipe douleur de l'établissement. Dans l'idéal, celle-ci proposera une consultation pluridisciplinaire comportant une évaluation médico psychologique par un pédopsychiatre, et un suivi psychologique par un psychologue.

1. En dehors des accès aigus nécessitant une hospitalisation, on privilégiera les méthodes non médicamenteuses, notamment :
 - L'apprentissage précoce des techniques psychocorporelles : hypno-analgésie, relaxation, méditation, pour la gestion du stress et de l'anxiété.
 - L'aromathérapie peut être utile pour les nausées et l'anxiété.
 - La neurostimulation transcutanée pourra être proposée en consultation avec une Infirmière Référente Douleur si l'enfant présente des douleurs abdominales de faible ou de moyenne intensité.
2. Lors des crises douloureuses ne nécessitant pas d'hospitalisation, il faudra éviter dans la mesure du possible les opioïdes qui ralentissent le transit et proposer :
 - Dans un premier temps : paracétamol, phloroglucinol, néfopam *per os*
 - Les paliers 2 (tramadol et paracétamol codéiné) seront proposés (en l'absence de contre-indication) en deuxième intention si échec des paliers 1.
3. Lors des crises douloureuses nécessitant une hospitalisation : on essaiera d'éviter le recours aux paliers 3 en proposant dans un premier temps du néfopam en IV continu, associé à du phloroglucinol et à du paracétamol. Dans un second temps on proposera de la nalbuphine en IV discontinu ou continu et enfin de la morphine en PCA, en bolus seul en évitant le débit continu et en privilégiant la morphine par rapport à l'oxycodone (effet plus addictogène).

Il faut le plus possible éviter l'escalade vers les traitements morphiniques, d'où la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire (30).
4. Le MEOPA, malgré les restrictions d'usage, peut malgré tout être utile pour les crises paroxystiques. Il faudra alors poser un cadre d'utilisation : séances de courte durée et 4 utilisations par jour maximum.
5. La kétamine peut être utile pour ses propriétés antalgiques en association aux opioïdes IV
6. Nous ne pouvons pas en l'état actuel des connaissances recommander l'utilisation des cannabinoïdes synthétiques dans la POIC tant que leur efficacité et leur sécurité ne sont pas établies en particulier chez l'enfant (31).

En conclusion aucun traitement symptomatique n'a fait la preuve de son efficacité à long terme dans la POIC. Actuellement bien qu'il existe peu d'éléments sur l'effet des probiotiques, de nombreuses études cherchent à explorer l'intérêt de la transplantation de matières fécales chez les POIC avec quelques signes indirects d'amélioration des symptômes et de la pullulation microbienne (32).

5.5 Traitements chirurgicaux

5.5.1 Chirurgie digestive

La chirurgie n'est pas curative mais à visée symptomatique. Seules les interventions absolument nécessaires doivent être réalisées étant donné le risque d'adhérences et d'iléus prolongé post-opératoire (33).

5.5.2 Entérostomies

Lorsqu'un enfant en occlusion aiguë et/ou suspect d'avoir une POIC est opéré, une iléostomie terminale est recommandée. Une entérostomie de décompression est bénéfique pour lever les symptômes obstructifs dans 50% des cas environ (3).

La réalisation d'une colostomie ou d'une caecostomie n'est pas conseillée.

Le niveau de l'iléostomie est difficile à établir : elle doit permettre de lever l'obstacle sans aggraver les capacités d'absorption de l'intestin. Dans certains cas elle augmente la tolérance à la nutrition entérale et réduit la dépendance à la NP. (34).

5.5.2.1 Complications chirurgicales des stomies (prolapsus) : comment les traiter ?

Il a été montré que le prolapsus de stomie est significativement plus fréquent chez les enfants ayant une POIC et s'accompagne plus fréquemment d'une nécrose intestinale avec un taux élevé de reprise chirurgicale (35). La confection de la stomie doit être particulièrement soignée et rigoureuse même si aucune technique chirurgicale n'a montré de supériorité à l'heure actuelle.

5.5.2.2 Gastrostomie : oui/non, quand ? Pourquoi ?

Une gastrostomie est indiquée si l'enfant présente des vomissements itératifs, mais n'est pas recommandée de principe. La gastrostomie sert alors de décompression en lieu et place de la sonde gastrique. La sonde gastro-jéjunale semble donner aussi de bons résultats, tant par son effet de décompression que son amélioration sur le statut nutritionnel (36).

5.5.3 Résections

Les résections de l'intestin grêle doivent être évitées car leur utilité et leur innocuité ne sont pas établies. De plus elles contribuent à la formation d'un grêle court et la possibilité d'une insuffisance intestinale avec insuffisance hépatique secondaire. Une préoccupation supplémentaire est de ne pas rendre une éventuelle transplantation intestinale difficile par réduction de l'espace intra-abdominal.

L'intestin exclu en cas de POIC peut présenter des complications à type d'impaction et d'infection avec des douleurs chroniques. Une résection du segment exclu sera à discuter (14).

5.5.4 Complications mécaniques

La formation d'un volvulus secondaire est une complication possible des POIC et doit être évoqué devant une exacerbation de la distension abdominale et des douleurs. Le retard au diagnostic est responsable de nécrose ou de perforation digestive.

5.5.5 Remise en continuité

Celle-ci sera discutée au cas par cas chez des patients ayant montré une amélioration claire et un sevrage durable de l'assistance nutritionnelle parentérale en entérostomie. La fermeture simple de l'iléostomie donne des résultats souvent décevant (14).

L'abaissement de l'iléon d'amont avec anastomose rectale selon la technique de Duhamel a été rapporté.

5.5.6 Implantation de dispositif de stimulation électrique de la musculature intestinale.

Ces techniques sont pour l'instant expérimentales.

5.5.7 Place de la transplantation intestinale

La survie s'est améliorée avec l'expérience des centres experts (jusqu'à 60% de survie à 5 ans) dans la dernière décennie en raison de la pratique d'une transplantation multi viscérale et des traitements immunosuppresseurs (37). La transplantation intestinale peut être proposée aux patients en dernier recours.

5.5.8 Prise en charge de l'atteinte urologique

5.5.8.1 Prise en charge clinique

Une consultation annuelle avec un urologue pédiatre permet 1) d'identifier les potentiels troubles mictionnels 2) de vérifier l'absence d'infections urinaires à répétition et 3) d'identifier les situations à risque de détérioration de la fonction rénale.

La consultation associera (6,38) :

- Un calendrier mictionnel sur un mois afin de colliger les fuites urinaires diurnes et nocturnes et sur deux jours consécutifs afin de vérifier le rythme et le volume de chaque miction ;
- Une débitmétrie avec EMG de surface et calcul du résidu post-mictionnel ;
- Une échographie de l'arbre urinaire recherchant une dilatation urétérale ou des cavités rénales et des signes de souffrance rénale (croissance des reins, hyperéchogénicité corticale, kystes, dédifférenciation cortico-médullaire), et ;
- Un bilan biologique (créatinémie et cystatine C) avec une bandelette urinaire. En cas d'anomalies, une consultation avec un néphrologue pédiatrique s'imposera.

L'examen (vidéo)-urodynamique ne sera indiqué qu'en cas de facteurs de risque : infections à répétition, épisode de RAU, anomalies échographiques. Le résultat le plus fréquent est une vessie de grande capacité, hypocontractile avec une compliance préservée et sans dysnergie vésico-sphinctérienne.

En cas de signes d'infections urinaires, un bilan complet est nécessaire afin de ne pas diagnostiquer et traiter par excès des patients dont le risque infectieux peut être multi-site. L'E.C.B.U. réalisé par sondage dans des conditions aseptiques optimales ne retrouvera alors qu'un seul germe. Le bilan biologique montrera un syndrome inflammatoire sur la NFS et les marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP et PCT) sont parfois d'une grande aide. Enfin, une échographie de l'arbre urinaire en période aigue permettra d'identifier le foyer de l'infection selon la localisation des sédiments dans la vessie, les uretères ou les pyélon. La scintigraphie rénale au D.M.S.A. réalisée à distance de l'épisode infectieux, fera le diagnostic de cicatrices rénales qui péjorent la fonction rénale

à long terme. Les règles d'antibiothérapie suivent les recommandations du groupe d'infectiologie pédiatrique de langue française.

5.5.8.2 Prise en charge pharmacologique

Ils cherchent principalement à diminuer les infections urinaires :

- En réduisant l'adhésion bactérienne à la muqueuse vésicale par jus de canneberge et antibioprophylaxie par cotrimoxazole à 10 mg/kg/j.
- En favorisant la qualité mictionnelle par alpha-bloquants (alfuzosine 7.5 mg/j après l'âge de deux ans) et anticholinergiques (oxybutinine à 0,4 mg/kg/j) en fonction des conclusions de l'examen urodynamique.

Le recours au cathétérisme intermittent est nécessaire dans 25% des cas pour améliorer la vidange vésicale et préserver le haut appareil urinaire. Il peut s'effectuer par les voies naturelles ou par une appendicovésicotomie continente voire via un conduit iléal.

6 SUIVI, EVOLUTION ET PRONOSTIC

6.1 Les complications

6.1.1 Complications « mécaniques »

Le prolapsus d'iléostomie, les colites d'exclusion, les pancréatites et surtout la déshydratation par débits d'iléostomie excessifs sont reportés fréquemment. En cas d'atteinte du tube digestif haut les perforations gastriques, des bézoards, une œsophagite peuvent survenir.

6.1.2 Complications en fonction de l'étiologie

Dans le NEM 2B une mutation spécifique dans le gène RET est présente dans 95% des patients. 40% d'entre eux ont une ganglioneuromatose diffuse du tube digestif source d'occlusion. Tous les patients ayant une mutation RET M 918T sont à risque de cancer de la médullothyroïde et nécessite une thyroïdectomie prophylactique précoce.

Dans les cas avec atteinte cardiaque (SGOL1) la pose d'un pace maker est conseillée en raison du risque de bradycardie sévère.

Le gène Filamin A sur le chromosome X ou les mutations de la thymidine phosphorylase sont associées à des crises convulsives et des troubles neurologiques.

6.1.3 Conséquences psychologiques

Les conséquences psychologiques de cette pathologie sur le patient et sa famille peuvent être extrêmement importantes et doivent être prises en compte. Bien qu'il n'existe pas d'études il est essentiellement de les prendre en charge précocement (39).

6.2 Evolution

Dans les formes secondaires de POIC l'évolution dépend essentiellement de l'étiologie sous-jacente responsable de la dysmotricité. En cas de destruction de l'innervation entérique ou du muscle la dégradation peut être rapide. Par contre les infections virales régressent en général spontanément.

Dans les formes primitives le pronostic est réservé. Dans une série de 105 patients les deux tiers nécessitaient une NP, 41% ne pouvaient recevoir de nutrition entérale. Plus de la moitié des patients étaient dépendant d'une NP pour des durées de 2 mois à 16 ans.

24 sur 58 bénéficièrent d'un bypass chirurgical et remangèrent normalement. Pour Heneyke si une NP est nécessaire plus de 6 mois la dépendance durera au moins 4 ans (40,41).

1.

6.3 Mortalité

Les progrès de la nutrition parentérale et l'utilisation de stomies de décompression précocement ont réduit les risques de décès en période néonatale (90% de décès avant un an dans les séries historiques). Actuellement ce chiffre est tombé entre 4.8% et 32%.

La POIC est rarement la cause directe de mortalité sauf dans le NEM2B avec un carcinome médullothyroïdien. Le plus souvent il s'agit de complications iatrogènes : sepsis sur CVC, atteinte hépatique post sepsis ou si chirurgie pour mise en grêle court. Deux arrêts cardiaques ont été reportés chez des patients.

6.4 Facteurs pronostiques

Dans les séries publiées il existe une différence significative entre les patients nécessitant ou non une nutrition artificielle en termes de début néonatal, d'atteinte urinaire, de nécessité de chirurgie et de trouble myopathiques.

Tout symptôme associé engendre un moins bon pronostic.

6.5 Annonce du diagnostic, et recours aux associations de parents

La chronicité de la maladie, le recours à des techniques invasives et à la chirurgie altère la qualité de vie (significativement plus importante que les patients atteints d'autres maladies chroniques) (2,39). Elle nécessite, de plus, le recours à des thérapies médicamenteuses de la douleur ainsi que des thérapies cognitives.

L'annonce du diagnostic obéit aux règles d'usage de l'annonce d'une maladie rare et grave.

Une orientation sera systématiquement proposée aux familles vers l'association des POIC (annexe 2).

7 EDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un soin indissociable de la prise en charge d'une maladie chronique, un élément clé de la prise en charge globale du patient. Cette démarche s'applique en particulier pour les POIC.

Le rôle des aidants est essentiel pour soutenir les patients. Il est nécessaire de prévenir, repérer, orienter et prendre en charge les besoins et les difficultés liées à cet accompagnement. Une ETP individuelle et/ ou collective dédiée aux aidants familiaux peut être proposée pour prévenir leur épuisement.

Objectifs concrets de l'Education thérapeutique du patient (ETP)

- Identifier et anticiper les situations à risque et mettre en place des mesures de prévention des infections urinaires avec des sessions d'éducation mictionnelle en présence d'une IDE spécialisée en urothérapie et une psychologue clinicienne
- Éduquer au cathétérisme intermittent
- Découvrir et appréhender les aides matérielles et techniques en termes de prévention et assistance à la vie quotidienne.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Marc BELLAICHE, Centre de référence coordonnateur des maladies rares digestives (MaRDi), Hôpital Universitaire Robert-Debré APHP, Paris.

Groupe de travail multidisciplinaire qui a participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr BELLAICHE Marc, gastropédiatre, Hôpital Universitaire Robert-Debré APHP, Paris
Pr BERREBI Dominique, Biologiste médical, Anatomocytologie pathologique, Hôpital Universitaire Robert-Debré APHP, Paris
Pr BONNARD Arnaud, chirurgien, Hôpital Universitaire Robert-Debré APHP, Paris
Dr DE SANTA BARBARA Pascal, PhD INSERM U1046, Montpellier
Dr DRID Naim, chef de projet MaRDi, Hôpital Universitaire Robert-Debré APHP, Paris
Pr IRTAN Sabine, chirurgienne, APHP Hôpital A Trousseau, Paris
Dr MARINIER Evelyne, gastropédiatre, Hôpital Universitaire Robert-Debré APHP, Paris
Dr PEYCELON Matthieu, uro-pédiatre, Hôpital Universitaire Robert-Debré APHP, Paris
Dr RENDU John, Biologiste médical SB2TE, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble – Alpes
Dr ROSENBLATT Jonathan, Obstétricien, Hôpital Universitaire Robert-Debré APHP, Paris
Esther Soyeux, Jeanne Sigalla, Mathias Rateau, Annaëlle Rousseaux, Anne Françoise Thiollier, Nathalie Duparc,
Pr Alain Serrie, CETD, Hôpital Universitaire Robert-Debré APHP, Paris
Mme LANCON Laurence, présidente de l'association des POIC.

Relecteurs

Dr CAZALS-HATEM Dominique, Biologiste médical département de cytopathologie, APHP Centre Hospitalier Universitaire Beaujon, Clichy
Dr DUGELAY Emmanuelle, Hôpital Universitaire Robert-Debré APHP, Paris
Dr DUPONT Claire, pédiatre, Centre Hospitalier Universitaire de Caen Normandie
Pr FAURE Christophe, pédiatre, Hôpital Sainte-Justine, Montréal
Dr GUIMBER Dominique, gastropédiatre, Centre Hospitalier Universitaire Jeanne de Flandre, CHU de Lille
Pr HUGOT Jean-Pierre, pédiatre, Hôpital Universitaire Robert-Debré APHP, Paris
Mme LIEBERT Florence, infirmière coordinatrice, APHP Hôpital Universitaire Robert-Debré APHP, Paris
Dr REBOUSSOUX Laurent, gastroentérologie et nutrition pédiatriques, Hôpital des enfants Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux

Travail réalisé avec le soutien de la filière de santé nationale des maladies rares abdomino-thoracique (FIMATHO).

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

Annexe 2. Coordonnées du centre de référence et de l'association de patients

Centre de référence des maladies rares digestives (MaRDi)

Centre coordonnateur

Responsable : Pr Jean-Pierre HUGOT

Hôpital Universitaire Robert-Debré APHP, Paris
Service de gastroentérologie et nutrition pédiatriques
48 boulevard Sérurier
75019 Paris

Email : jean-pierre.hugot@aphp.fr

Téléphone : 01 85 55 27 00

Site web : www.centresmardi.fr

Association de patients

Association des POIC
20 rue d'Andrinople
13012 MARSEILLE

Présidente : Mme Laurence LANÇON

Email association_des_poic@yahoo.fr

Téléphone 06 12 63 56 86

Site web <https://www.association-poic.fr/>

Créée en 2000, l'Association des POIC a de multiples missions.

Impliquée auprès du corps médical, elle est, en partenariat avec l'Hôpital Robert Debré, à l'initiative de la Consultation pluridisciplinaire POIC Pédiatrique, proposée aux familles, vers laquelle elle oriente de jeunes patients de tout le territoire, en complément de la prise en charge en région.

Elle est co-organisatrice des Assises bisannuelles de la POIC et directement impliquée dans leur organisation. Elle est également incluse dans le processus de réalisation de ce PNDS.

Engagée auprès de FIMATHO (Filière nationale des maladies rares abdomino-thoraciques), elle apporte son expertise afin de contribuer à l'évolution des prises en charge et de diffuser auprès des différents publics.

Portée par l'espoir de voir la situation des malades évoluer positivement, elle se porte solidaire des programmes de recherches de Pascal Santa Barbara et John Rendu auxquels elle apporte le soutien nécessaire, y compris financier.

Enfin, elle se fait le porte-parole des malades auprès des Institutions, n'hésitant pas à se mobiliser pour préserver et améliorer leur qualité de vie.

Le second axe de son engagement s'articule autour de l'accueil, l'accompagnement et l'orientation des malades et de leurs familles. Sa présence sur les réseaux sociaux (notamment par l'animation d'une "Discussion POIC" privée sur Facebook) contribue à instaurer et garder un lien entre les différents concernés tout en diffusant les informations.

Une ligne téléphonique, accessible 24h/24, permet à chacun d'obtenir les renseignements qui lui sont nécessaires et de recevoir le soutien dont il a besoin.

L'Association des POIC accompagne chacun, aussi bien dans la construction de son parcours de soins que dans la reconnaissance du caractère handicapant de la pathologie, ce dans le respect de la déontologie qu'elle s'est fixée.

Pour finir, elle prend en charge l'organisation d'un "week-end annuel des familles", riche en échanges et ateliers, afin de rompre l'isolement.

L'Association des POIC se conçoit comme un "fil rouge" dédié à la pathologie et une organisation "ressources" vers laquelle orienter les malades.

Annexe 3. Validation des recommandations selon la méthode DELPHI

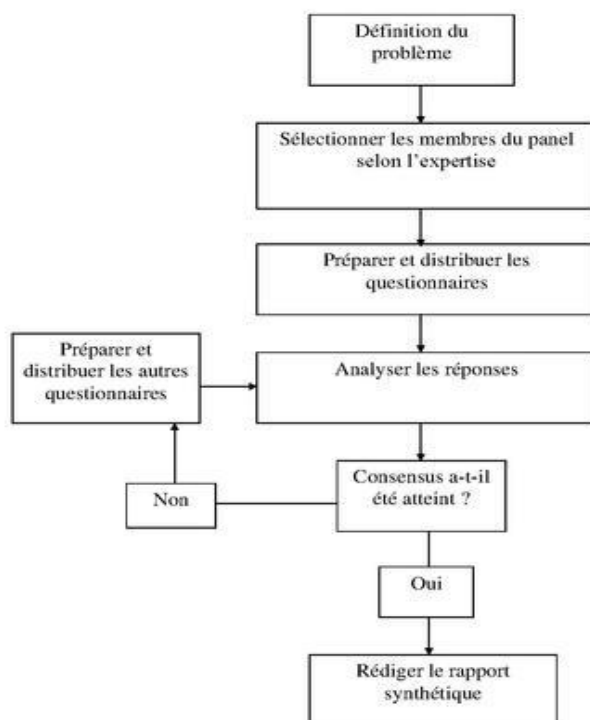
Nous avons utilisé la méthode DELPHI pour harmoniser et valider les différentes approches diagnostiques et thérapeutiques afin de proposer, en plus des recommandations claires, pratiques et concises.

La procédure, basée sur la rétroaction, évite la confrontation des experts et préserve leur anonymat. Les résultats d'un premier questionnaire sont communiqués à chaque expert et sont accompagnés d'une synthèse des tendances générales et particulières, des avis et des justifications. Dès lors chacun est invité à réagir et à répondre à un deuxième questionnaire élaboré en fonction des premiers avis recueillis, et ainsi de suite jusqu'à l'obtention d'une convergence aussi forte que possible des réponses.

La méthode Delphi se distingue des techniques usuelles de communication de groupe sur les plans suivants :

- elle aide à consigner les opinions d'experts dans un domaine précis;
- elle permet de recueillir les opinions à distance, via Internet ou par la télécopie, sans que les experts soient tenus de se rencontrer;
- elle limite le nombre de participants à l'étude (entre 7 et 18 experts), facilitant du même coup le travail d'identification et de sélection d'experts;
- elle est flexible dans sa conception et dans son administration du questionnaire;
- elle aide à obtenir avec certitude un consensus à l'issue des questionnaires successifs;
- elle facilite la rétroaction contrôlée, qui consiste en une série d'étapes au cours desquelles un sommaire de l'étape précédente est communiqué aux participants, permettant à ces derniers, s'ils le désirent, de réviser leurs jugements antérieurs.

Ainsi, la méthode DELPHI est résolument et exclusivement qualitative puisqu'elle ne prétend pas à l'analyse statistique. Schéma explicatif de la méthode DELPHI (42).



Consensus par la méthode Delphi sur les concepts clés des capacités organisationnelles spécifiques de la gestion des connaissances Jean-Pierre Booto Ekionea, Ph.D. Université de Moncton ; Prosper Bernard, Ph.D. Université du Québec à Montréal ; Michel Plaisent, Ph.D. Université du Québec à Montréal
RECHERCHES QUALITATIVES – Vol. 29(3), pp. 168-192. ENTRETIENS DE GROUPE : CONCEPTS, USAGES ET ANCRAGES II ISSN 1715-8702 - <http://www.recherche-qualitative.qc.ca/Revue.html> © 2011 Association pour la recherche qualitative

La rédaction de se PNDS a fait appel à cette méthode, 3 tours ont été réalisés sur un panel de professionnels de santé spécialisés dans les maladies rares abdominothoraciques et impliqués dans la prise en soins de la POIC. Le rapport synthétique correspond au PNDS.

Les questions suivantes ont abouti à un consensus acceptable (% de réponses ≥ 75 à 80) :

1. Etes-vous d'accord pour différencier la maladie de Hirschsprung (MH) opérée avec dysmotricité résiduelle du terme POIC ? On ne pourrait donc parler de POIC chez un enfant atteint de MH ? **OUI 83,67%**
2. Etes-vous d'accord avec l'adage suivant : « Tout syndrome « microcôlon – mégavessie » néonatal est une POIC jusqu'à preuve du contraire, même si cette association n'est pas pathognomonique » ? **OUI 87,75%**
3. Etes-vous d'accord pour définir la POIC avec deux éléments parmi les 4 suivants comme dans la recommandation de l'ESPGHAN ? **OUI 87,75%**
 - Présence d'une altération neuromusculaire, avec présence de cellules ganglionnaires, objectivée en histologie
 - Persistance ou épisodes récurrents d'anses intestinales dilatées avec des niveaux hydro-aériques à l'ASP
 - Anomalies génétiques ou métaboliques dont l'association à la POIC est connue
 - Impossibilité à maintenir une croissance normale avec une alimentation normale (nécessité d'une alimentation artificielle)
4. Voudriez-vous ajouter le terme suivant « ballonnement ou distension abdominale » ? **OUI 81,63%**

5. Etes-vous d'accord avec ces situations cliniques évocatrices de POIC en fonction de l'âge ? **OUI 87,75%**

Prénatal : mégavessie associée ou non à des anses dilatées

Néonatal : Occlusion persistante ou récurrente avec ballonnement abdominal après exclusion des diagnostics d'hypothyroïdie, mucoviscidose, maladie de Hirschsprung

Symptômes d'obstruction intestinale associés à une dysmotilité vésicale

Nourrisson et enfants : Occlusion persistante ou récurrente avec ballonnement abdominal après exclusion d'une maladie de Hirschsprung

Occlusion persistante ou récurrente ou vomissements verts itératifs après exclusion d'une malrotation

Volvulus du colon sans cause retrouvée

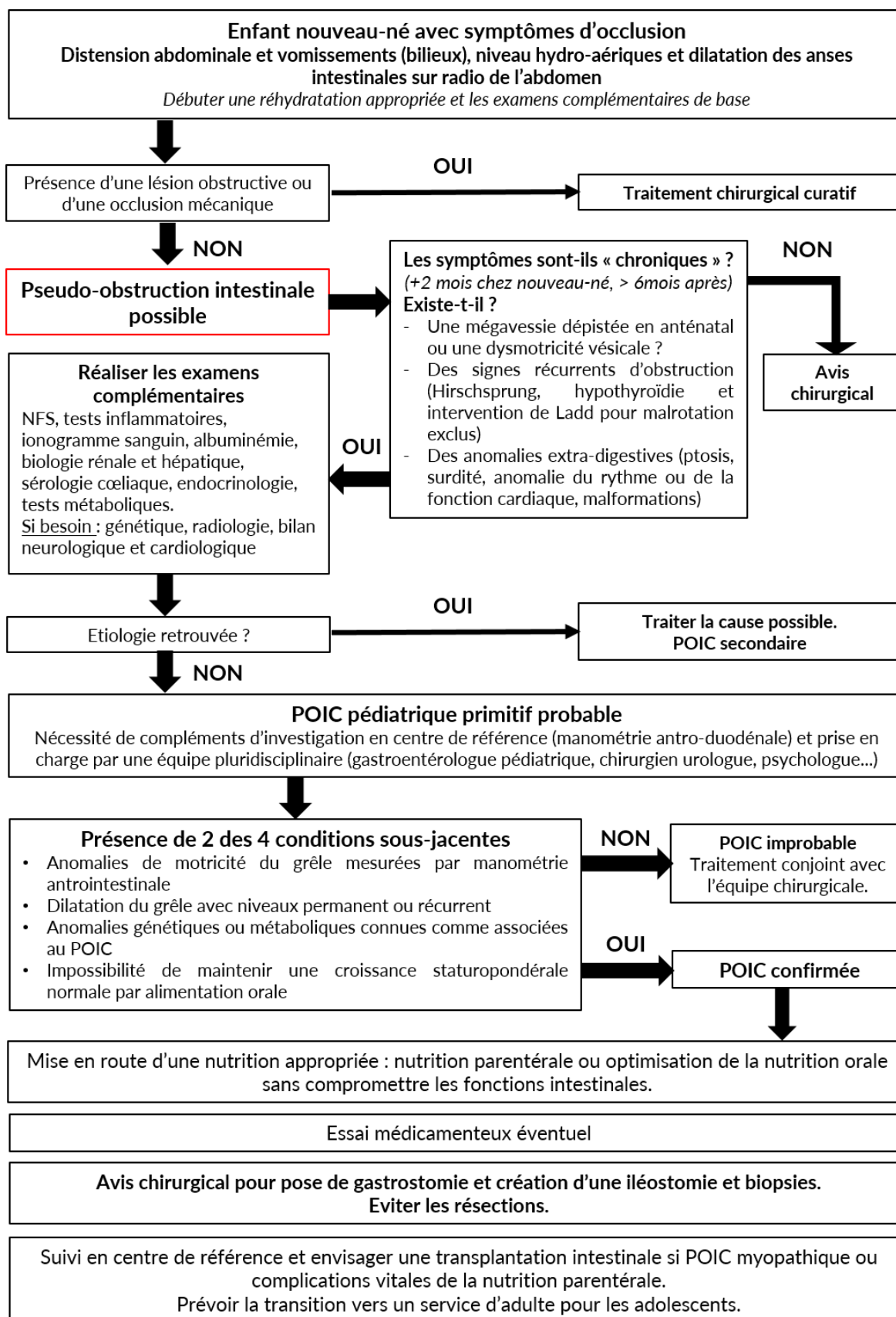
Ballonnement abdominal, constipation et trouble de croissance associés après exclusion d'une maladie de Hirschsprung

Symptômes d'obstruction intestinale associés à un Ptosis, surdité, trouble du rythme ou de la fonction cardiaque

6. Etes-vous d'accord pour privilégier :
 - L'ASP comme examen de première intention ? **OUI 83,67%**
 - L'échographie vésicale comme examen indispensable dans l'évaluation d'une POIC ? **OUI 83,67%**
7. Etes-vous d'accord pour réaliser une ou plusieurs biopsies de l'ensemble de la paroi intestinale en cas de nécessité de chirurgie lors d'une POIC ? **OUI 100 %**
8. La gastrostomie d'alimentation et de décompression et /ou une jéjunostomie doit être discutée en cas d'évolution défavorable (poussées itératives sévères). **OUI 97,95%**
9. Bilan suivant : NFS VS, CRP Ionogramme sanguin, albuminémie Fonction rénale et bilan hépatique Sérologie maladie cœliaque Cortisol libre urinaire et cortisolémie sanguin, bilan thyroïdien Amonémie, lactate, chromatographie acides organiques urinaires Recherche d'une infection à virus neurotropes (CMV, EBV, autres) en particulier si l'enfant présente un déficit immunitaire. Recherche d'un diabète. Recherche d'une connectivité ou de désordres des muscles squelettique (CPK, Aldolase, ANA, anticorps anti DNA, SCL-70) Prélèvement systématique pour banque d'ADN et exploration génétique

Etes-vous d'accord avec ce bilan biologique devant tout tableau compatible avec une POIC ? **OUI 81,63%**

Annexe 4. Arbre décisionnel diagnostique



Annexe 5. Classification des POIC primaires ou secondaires

Formes primitives	Formes secondaires
<p>Formes familiales ou sporadiques de myopathie viscérale ou de neuropathie: Syndrome de micro côlon- mégavessie-hypopéristaltisme intestinal</p> <p>Cytopathies mitochondriales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encéphalopathie mitochondriale neurogastrointestinale (M.N.G.I.E) • Melas, MERF <p>Néoplasie endocrine multiple 2b (NEM 2B)</p> <p>Malrotation associée</p> <p>Forme génétique non encore élucidée</p>	<p>Atteintes des muscles lisses intestinaux</p> <p>Sclérodermie, polymyosite, dermatomyosite, lupus érythémateux disséminé, syndrome d'Ehlers- Danlos</p> <p>Myopathies : dystrophie de Duchenne, dystrophie myotonique, amylose, ceroidose (syndrome de l'intestin brun)</p> <p>Atteintes du système nerveux entérique</p> <p>Dysautonomie familiale</p> <p>Dysfonctionnement primaire du système nerveux autonome</p> <p>Neurofibromatose, neuropathie diabétique, syndrome d'alcoolisme fœtal,</p> <p>Atteinte virales (CMV, EBV, VZV, JC virus)</p> <p>Dysfonctionnement endocrinien</p> <p>Hypothyroïdie</p> <p>Diabète</p> <p>Hypoparathyroïdie</p> <p>Phéochromocytome</p> <p>Anomalies métaboliques</p> <p>Urémie, porphyrie</p> <p>Désordres hydro-électrolytiques (potassium, magnésium, calcium)</p> <p>Neuropathie post enterocolite ulcéronecrosante forme primitive</p> <p>Divers</p> <p>Maladie coeliaque, gastroentérite à éosinophiles, maladie de Crohn, entéropathie radique, maladie de Chagas, maladie de Kawasaki, angiooedème,</p> <p>Traitement médicamenteux: opiacés, laxatifs à base d'anthraquinone, inhibiteurs calciques, antidépresseurs, chimiothérapie (vinca-alcaloïdes)</p> <p>Syndrome paranéoplasique, traumatisme ou chirurgie majeure,</p> <p>Anomalies chromosomiques</p>
<p>Diagnostic différentiel des POIC chez l'enfant</p> <p>Aérophagie</p> <p>Gastroparésie</p> <p>Constipation sévère</p> <p>Syndrome de rumination</p> <p>Syndrome des vomissements cycliques</p> <p>Syndrome du côlon irritable à forme sévère</p> <p>Pullulation microbienne d'origine variée (déficit en lactase, déficit en disaccharidase, duplication intestinale)</p> <p>Fistule aéro-digestive</p> <p>Syndrome de Münchhausen ou syndrome de Münchhausen induit, maladie induite.</p>	

Annexe 6. Différences entre les POIC de l'enfant et de l'adulte

	Nourrissons et enfants	Adultes
Étiologie	Environ 80% de cas congénitaux et primitifs. Moins de 10% de formes secondaires	Plus de 50% de formes secondaires essentiellement des pathologies systémiques
Type de pathologie	Les neuropathies sont plus fréquentes (70%) que les formes myopathiques (30%)	Les neuropathies (d'origine inflammatoire) représentent 45% et les myopathies 30% environ
Début des symptômes	Dans 65-80% des cas le début est <i>in utero</i> ou avant 12 mois	Age médian de début : 20-40 ans
Symptomatologie clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Episodes récurrents ou continus de pseudo obstruction intestinale avec début néonatal ou précoce - Fréquence anormalement élevée de douleurs abdominales (30%) - Atteinte urinaire très fréquente (36-100%) - Malrotation intestinale dans 30% des cas - Risque élevé de volvulus du grêle et du colon 	<ul style="list-style-type: none"> - Douleurs abdominales chroniques et distension abdominale avec des épisodes de pseudo-obstruction - La douleur est un des symptômes cardinaux, présente chez 80% des patients - Atteinte urologique rare - Malrotation intestinale rare - Peu de risque de volvulus colique ou du grêle
Evolution spontanée de la maladie	<ul style="list-style-type: none"> - Evolution médiocre prévisible dans les formes myopathiques ; avec anomalies urinaires, malrotation intestinale associée et incapacité à tolérer une alimentation entérale - Risque de mortalité évaluée à 20% de ces cas 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible mortalité si l'alimentation orale est possible et le début des symptômes avant l'âge de 20 ans - Mortalité élevée dans les scléroses systémiques ou paranéoplasiques ; avec atteintes sévères ou diffuses de l'œsophage et dysmotricité intestinale
Approche diagnostique	<ul style="list-style-type: none"> - Le diagnostic repose sur la symptomatologie clinique et radiologique associée à des examens spécialisés (manométrie du grêle, histologie) - La dilatation des anses intestinales avec niveaux liquides est souvent absente lors d'un début en période néonatale (40%) - L'histopathologie est très informative et aide à l'orientation thérapeutique : utilisation de nutrition parentérale dans les formes myopathiques, prokinétiques si neuropathies. - Sauf en cas d'indications spécifiques, les investigations recherchant une cause secondaire apportent peu d'informations - Nécessité de différencier la pathologie de problèmes nutritionnels ou de maladies simulées ou induites 	<ul style="list-style-type: none"> - Le diagnostic repose sur la symptomatologie clinique et radiologique avec un usage variable de la manométrie intestinale - En radiologie : présence d'anses dilatées et de niveaux hydro-aériques - L'histologie est contributive au diagnostic chez de nombreux patients mais est rarement utile à la conduite du traitement. - Elle peut aider au diagnostic des POIC secondaires associée à d'autres signes cliniques et investigations.
Assistance nutritionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Environ 80% de patients nécessitent une nutrition parentérale pour maintenir une croissance normale 	Environ 20-50% des patients nécessitent une nutrition parentérale à domicile pour prévenir la malnutrition

	- L'utilisation de régimes spéciaux (hydrolysats de protéines) ou de l'utilisation de la voie jéjunale peuvent améliorer la tolérance entérale parfois	
Thérapeutique médicamenteuse	- Aucun essai thérapeutique n'a montré d'efficacité d'une médication. L'utilisation médicamenteuse a été rapportée dans des cas anecdotiques ou extrapolée de la littérature adulte	Peu d'essais contrôlés et portant sur des séries trop faibles dont aucune conclusion ne peut être dégagée.
Thérapeutique chirurgicale	- La réalisation de stomies de décompression est très fréquente et diminue le nombre d'épisodes pseudo-obstructifs. - La chirurgie de transplantation peut-être indiquée dans un nombre limité et bien sélectionné de cas.	La réalisation de stomies de décompression ou de déconnection peut aider certains patients. Les résections ont peu d'efficacité

Symptomatologie clinique chez les enfants présentant une Pseudo-obstruction intestinale chronique

Faure C, Goulet O, Ategbo S, Breton A, Tounian P, Ginies JL, et al. Chronic intestinal pseudoobstruction syndrome: clinical analysis, outcome, and prognosis in 105 children. French-Speaking Group of Pediatric Gastroenterology. Dig Dis Sci. mai 1999;44(5):953-9.

Etude	Distension abdominale	Vomissements	Constipation	Retard de croissance	Douleurs abdominale	Diarrhée	Dysphagie
Faure et al (176) N = 105	100	94	70	64	46	29	9
Vargas et al (11) N = 87	73	50	51	23	ND	21	2
Granata et al (177) N = 59	59	31	27	NB	ND	26	ND
Schuffler et al (29,197) N=30	23	19	20	15	ND	16	ND
Heneyke et al (22) N = 44	31	40	31	ND	ND	-	ND
Muto et al (13) N = 62	55	33	9	ND	3	2	ND
TOTAL N = 387	341 (88%)	267 (69%)	208 (54%)	102 (31%)	-	94 (24%)	11 (3%)

ND : non disponible

Annexe 7. Fiche pour les urgences hospitalières (Orphanet)

Une fiche urgence est disponible sur le site internet d'Orphanet à l'adresse suivante :

Bellaïche M, Hugot J-P et al. Bonnes pratiques en cas d'urgence, Orphanet urgences.

https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/PseudoObstructionIntestinaleChronique_FR_fr_EMG_ORPHA2978.pdf

Vous pouvez également scanner ce QR code avec votre téléphone mobile pour y accéder



8 REFERENCES

1. Thapar N, Saliakellis E, Benninga MA, Borrelli O, Curry J, Faure C, et al. Paediatric Intestinal Pseudo-obstruction: Evidence and Consensus-based Recommendations From an ESPGHAN-Led Expert Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juin 2018;66(6):991-1019.
2. Muto M, Matsufuji H, Tomomasa T, Nakajima A, Kawahara H, Ida S, et al. Pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, serious, and intractable disease: a report of a nationwide survey in Japan. *J Pediatr Surg.* déc 2014;49(12):1799-803.
3. Bellaïche M, Hugot J-P et al. Bonnes pratiques en cas d'urgence pour un patient atteint de POIC, Orphanet urgences.
https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/PseudoObstructionIntestinaleChronique_FR_fr_EMG_ORPHA2978.pdf
4. Faure C, Goulet O, Ategbo S, Breton A, Tounian P, Ginies JL, et al. Chronic intestinal pseudoobstruction syndrome: clinical analysis, outcome, and prognosis in 105 children. French-Speaking Group of Pediatric Gastroenterology. *Dig Dis Sci.* mai 1999;44(5):953-9.
5. de Betue CT, Boersma D, Oomen MW, Benninga MA, de Jong JR. Volvulus as a complication of chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome. *Eur J Pediatr.* déc 2011;170(12):1591-5.
6. Lapointe SP, Rivet C, Goulet O, Fékété CN, Lortat-Jacob S. Urological manifestations associated with chronic intestinal pseudo-obstructions in children. *J Urol.* oct 2002;168(4 Pt 2):1768-70.
7. Rosenblatt J, Dreux S, Spaggiari E, Morin C, Allaf B, Valat AS, et al. Prenatal diagnosis of megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome by biochemical analysis of fetal urine. *Prenat Diagn.* 12 mai 2018;
8. Rubio EI, Blask AR, Badillo AT, Bulas DI. Prenatal magnetic resonance and ultrasonographic findings in small-bowel obstruction: imaging clues and postnatal outcomes. *Pediatr Radiol.* avr 2017;47(4):411-21.
9. Heitlinger LA, McClung HJ, Murray RD, Li BU. Recurrent pancreatitis in three patients with chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juill 1991;13(1):92-5.
10. Yan J-K, Zhou K-J, Huang J-H, Wu Q-Q, Zhang T, Wang C-C, et al. Urinary glutamine/glutamate ratio as a potential biomarker of pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction. *Orphanet J Rare Dis.* 28 mars 2017;12(1):62.
11. Bonora E, Bianco F, Cordeddu L, Bamshad M, Francescatto L, Dowless D, et al. Mutations in RAD21 disrupt regulation of APOB in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology.* avr 2015;148(4):771-782.e11.
12. Halim D, Hofstra RMW, Signorile L, Verdijk RM, van der Werf CS, Sribudiani Y, et al. ACTG2 variants impair actin polymerization in sporadic Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome. *Hum Mol Genet.* 1 févr 2016;25(3):571-83.
13. Knowles CH, De Giorgio R, Kapur RP, Bruder E, Farrugia G, Geboes K, et al. The London Classification of gastrointestinal neuromuscular pathology: report on behalf of the Gastro 2009 International Working Group. *Gut.* juill 2010;59(7):882-7.
14. Bernardi M-P, Warriar S, Lynch AC, Heriot AG. Acute and chronic pseudo-obstruction: a current update. *ANZ J Surg.* oct 2015;85(10):709-14.
15. Sekino Y, Inamori M, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Higurashi T, et al. Characteristics of intestinal pseudo-obstruction in patients with mitochondrial diseases. *World J Gastroenterol.* 7 sept 2012;18(33):4557-62.

16. Pini Prato A, Rossi V, Fiore M, Avanzini S, Mattioli G, Sanfilippo F, et al. Megacystis, megacolon, and malrotation: a new syndromic association? *Am J Med Genet A*. août 2011;155A(8):1798-802.
17. Gfroerer S, Rolle U. Pediatric intestinal motility disorders. *World J Gastroenterol*. 7 sept 2015;21(33):9683-7.
18. Jenkins ZA, Macharg A, Chang C-Y, van Kogelenberg M, Morgan T, Frentz S, et al. Differential regulation of two FLNA transcripts explains some of the phenotypic heterogeneity in the loss-of-function filaminopathies. *Hum Mutat*. janv 2018;39(1):103-13.
19. Amiot A, Tchikviladzé M, Joly F, Slama A, Hatem DC, Jardel C, et al. Frequency of mitochondrial defects in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology*. juill 2009;137(1):101-9.
20. Chetaille P, Preuss C, Burkhard S, Côté J-M, Houde C, Castilloux J, et al. Mutations in SGOL1 cause a novel cohesinopathy affecting heart and gut rhythm. *Nat Genet*. nov 2014;46(11):1245-9.
21. Halim D, Brosens E, Muller F, Wangler MF, Beaudet AL, Lupski JR, et al. Loss-of-Function Variants in MYLK Cause Recessive Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome. *Am J Hum Genet*. 6 juill 2017;101(1):123-9.
22. Wangler MF, Gonzaga-Jauregui C, Gambin T, Penney S, Moss T, Chopra A, et al. Heterozygous de novo and inherited mutations in the smooth muscle actin (ACTG2) gene underlie megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome. *PLoS Genet*. mars 2014;10(3):e1004258.
23. Milunsky A, Baldwin C, Zhang X, Primack D, Curnow A, Milunsky J. Diagnosis of Chronic Intestinal Pseudo-obstruction and Megacystis by Sequencing the ACTG2 Gene. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. oct 2017;65(4):384-7.
24. Ravenscroft G, Pannell S, O'Grady G, Ong R, Ee HC, Faiz F, et al. Variants in ACTG2 underlie a substantial number of Australasian patients with primary chronic intestinal pseudo-obstruction. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. sept 2018;30(9):e13371.
25. Amiot A, Joly F, Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Messing B. Long-term outcome of chronic intestinal pseudo-obstruction adult patients requiring home parenteral nutrition. *Am J Gastroenterol*. mai 2009;104(5):1262-70.
26. Hashizume N, Yagi M, Ushijima K, Seki Y, Fukahori S, Muto M, et al. Pharmacotherapy for pediatric chronic intestinal pseudo-obstruction: Nationwide survey in Japan. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. avr 2017;59(4):467-72.
27. Mutalib M, Kammermeier J, Vora R, Borrelli O. Prucalopride in intestinal pseudo obstruction, paediatric experience and systematic review. *Acta Gastro-Enterol Belg*. sept 2021;84(3):429-34.
28. Di Nardo G, Viscogliosi F, Esposito F, Stanghellini V, Villa MP, Parisi P, et al. Pyridostigmine in Pediatric Intestinal Pseudo-obstruction: Case Report of a 2-year Old Girl and Literature Review. *J Neurogastroenterol Motil*. 30 oct 2019;25(4):508-14.
29. Ambartsumyan L, Flores A, Nurko S, Rodriguez L. Utility of Octreotide in Advancing Enteral Feeds in Children with Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction. *Paediatr Drugs*. oct 2016;18(5):387-92.
30. Kibaly C, Alderete JA, Liu SH, Nasef HS, Law P-Y, Evans CJ, et al. Oxycodone in the Opioid Epidemic: High « Liking », « Wanting », and Abuse Liability. *Cell Mol Neurobiol*. juill 2021;41(5):899-926.
31. Zemrani B, Lambe C, Goulet O. Cannabinoids Improve Gastrointestinal Symptoms in a Parenteral Nutrition-Dependent Patient With Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. févr 2021;45(2):427-9.

32. Gu L, Ding C, Tian H, Yang B, Zhang X, Hua Y, et al. Serial Frozen Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Chronic Intestinal Pseudo-obstruction: A Preliminary Study. *J Neurogastroenterol Motil.* 30 avr 2017;23(2):289-97.
33. Goulet O, Sauvat F, Jan D. Surgery for pediatric patients with chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* sept 2005;41 Suppl 1:S66-68.
34. Pakarinen MP, Kurvinen A, Koivusalo AI, Ruuska T, Mäkisalo H, Jalanko H, et al. Surgical treatment and outcomes of severe pediatric intestinal motility disorders requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Surg.* févr 2013;48(2):333-8.
35. Irtan S, Bellaïche M, Brasher C, El Ghoneimi A, Cézard JP, Bonnard A. Stomal prolapse in children with chronic intestinal pseudoobstruction: a frequent complication? *J Pediatr Surg.* nov 2010;45(11):2234-7.
36. Ohkubo H, Fuyuki A, Arimoto J, Higurashi T, Nonaka T, Inoh Y, et al. Efficacy of percutaneous endoscopic gastro-jejunostomy (PEG-J) decompression therapy for patients with chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO). *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* déc 2017;29(12).
37. Abu-Elmagd KM, Kosmach-Park B, Costa G, Zenati M, Martin L, Koritsky DA, et al. Long-term survival, nutritional autonomy, and quality of life after intestinal and multivisceral transplantation. *Ann Surg.* sept 2012;256(3):494-508.
38. Ghavamian R, Wilcox DT, Duffy PG, Milla PJ. The urological manifestations of hollow visceral myopathy in children. *J Urol.* sept 1997;158(3 Pt 2):1286-90.
39. Schwankovsky L, Mousa H, Rowhani A, DI Lorenzo C, Hyman PE. Quality of life outcomes in congenital chronic intestinal pseudo-obstruction. *Dig Dis Sci.* sept 2002;47(9):1965-8.
40. Mousa H, Hyman PE, Cocjin J, Flores AF, Di Lorenzo C. Long-term outcome of congenital intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci.* oct 2002;47(10):2298-305.
41. Prathapan KM, King DE, Raghu VK, Ackerman K, Presel T, Yaworski JA, et al. Megacystis Microcolon Intestinal Hypoperistalsis Syndrome: A Case Series With Long-term Follow-up and Prolonged Survival. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1 avr 2021;72(4):e81-5.
42. Ekionea J-PB, Bernard P, Plaisent M. Consensus par la méthode Delphi sur les concepts clés des capacités organisationnelles spécifiques de la gestion des connaissances. *RECHERCHES QUALITATIVES, ENTRETIENS DE GROUPE : CONCEPTS, USAGES ET ANCRAGES II* 2011; 29(3) : pp168-192.