

JFHOD

2019
obésité



PALAIS DES
CONGRÈS DE PARIS

21/24 MARS



CONDUITE À TENIR DEVANT UNE CHOLESTASE CHRONIQUE

Dominique-Charles Valla

Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon

AP-HP, Université Paris-Diderot, INSERM CRI

LIENS D'INTÉRÊT

- Pharmacovigilance hépatique de l'Agomelatine (Laboratoires Servier)
- RHU QUID-NASH (Laboratoires Servier et Bioprédicative)

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

CHOLESTASE CHRONIQUE

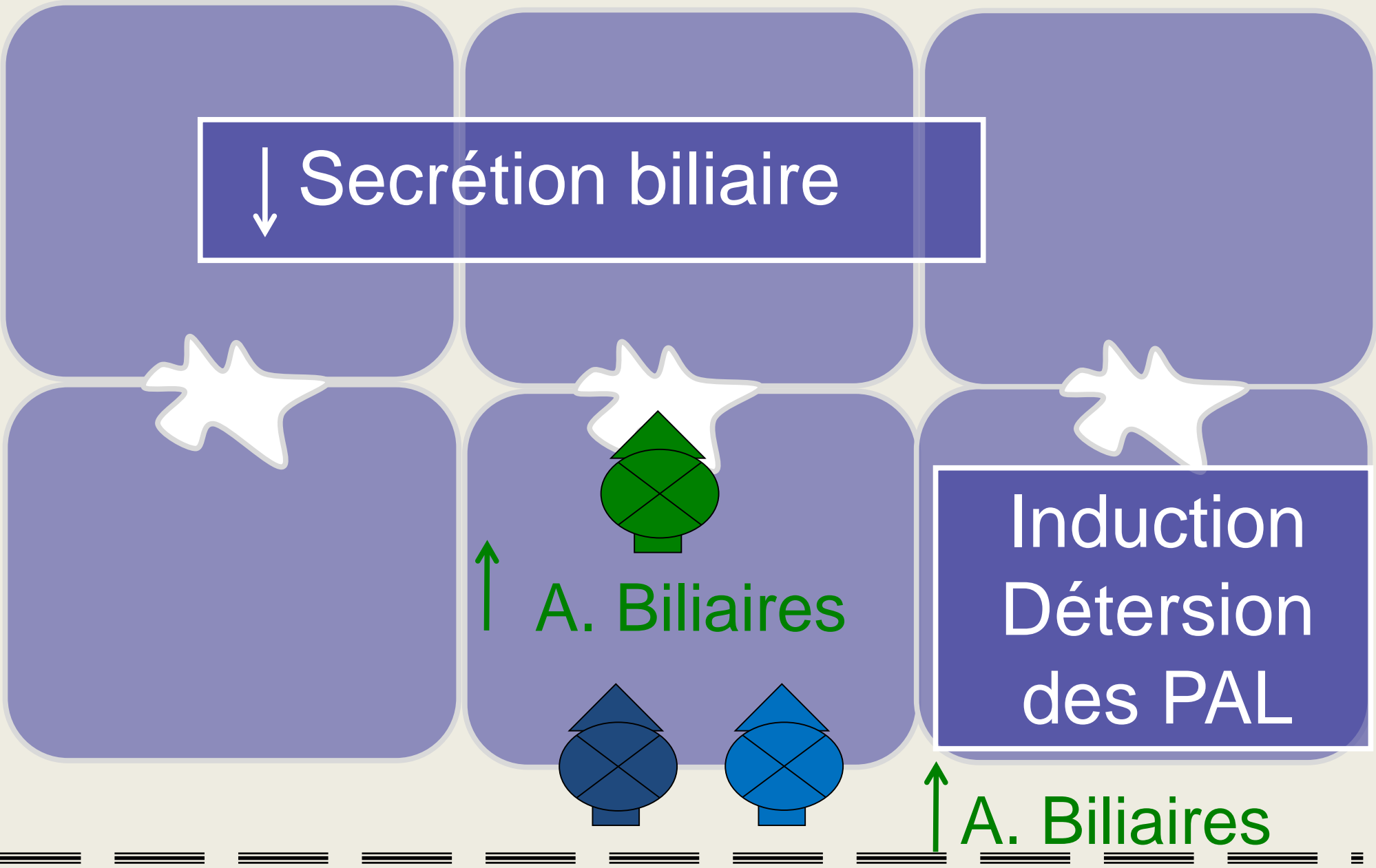
- Démarche diagnostique
 - Causes de cholestase et leur fréquence
 - Risques évolutifs
 - Manifestations extra hépatiques
-

DIAGNOSTIC DE LA CHOLESTASE

Phosphatases alcalines $> 2N$...

...et l'un des suivants:

- ✓ Sans atteinte osseuse, croissance ou grossesse
- ✓ Prurit sans éruption cutanée
- ✓ Ictère à bilirubine conjuguée (urines foncées)
- ✓ Augmentation de la GGT
- ✓ Augmentation des acides biliaires du sérum



↓ Secrétion biliaire

↑
A. Biliaires

Induction
Déterersion
des PAL

↑
A. Biliaires

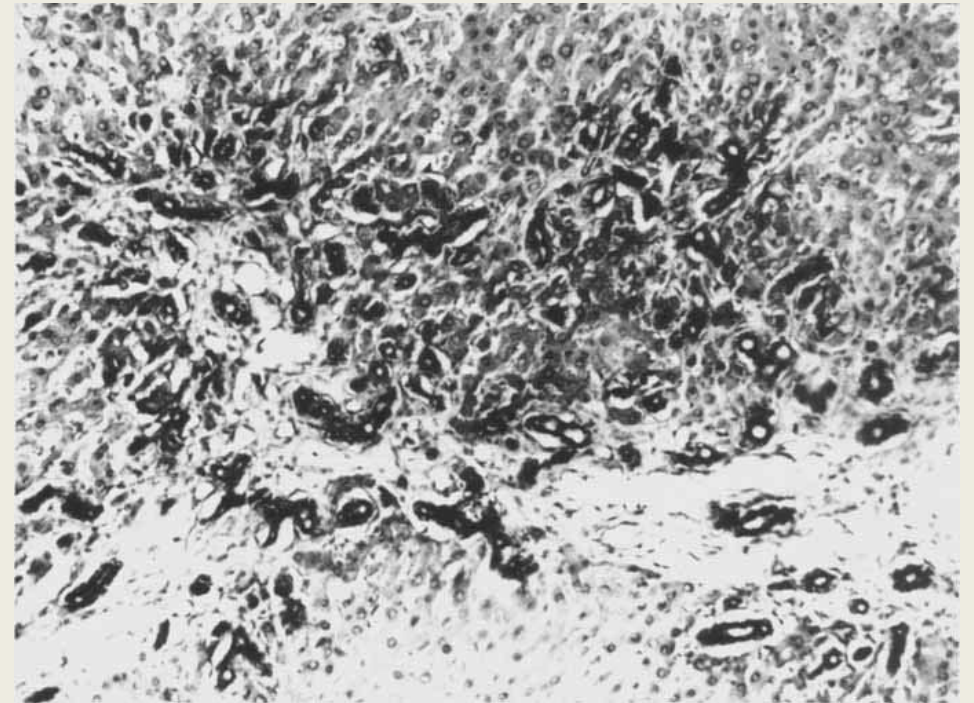
GGT SÉRIQUE ET CHOLESTASE

Mécanisme
(?)

- Induction cholangiocytes (ductulaires)
- Solubilisation (acides biliaires)
- Relargage de fragments membranaires

Ligature du cholédoque chez le rat
Marquage immunohistochimique de la GGT
dans les cholangioles

Bulle Hepatology 1990



DIAGNOSTIC DE LA CHOLESTASE AU COURS DE LA GROSSESSE

Prurit sans éruption cutanée et...

...et l'un des suivants:

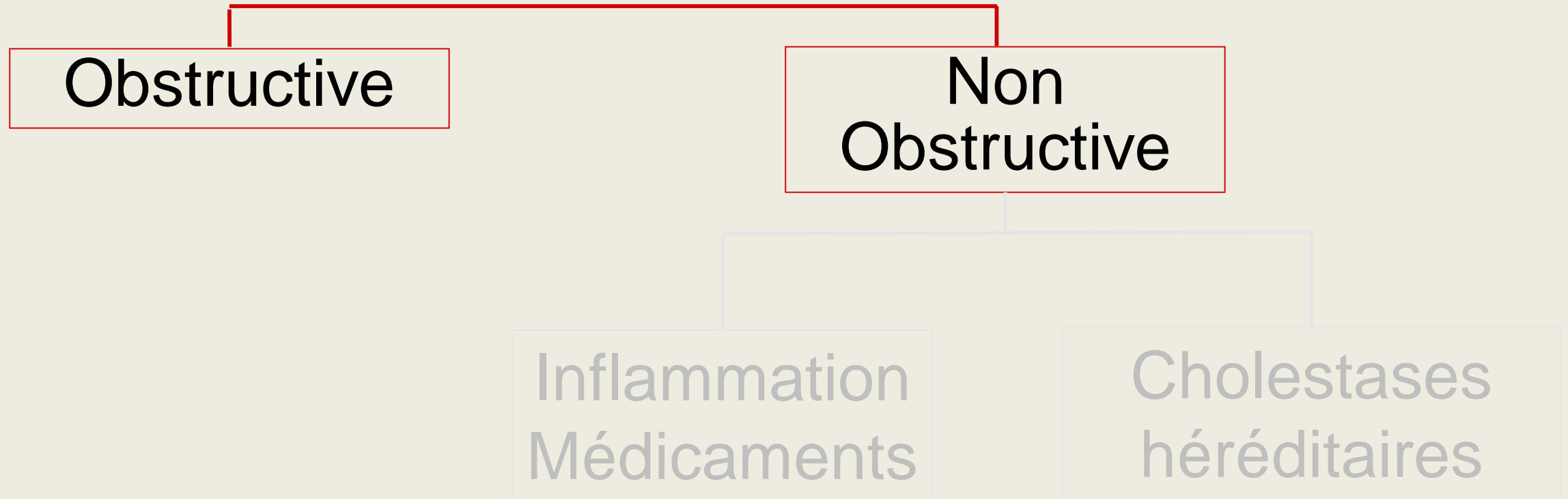
- ✓ Augmentation des transaminases
- ✓ Augmentation des acides biliaires du sérum

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

CHOLESTASE CHRONIQUE

- Démarche diagnostique
 - Causes de cholestase et leur fréquence
 - Risques évolutifs
 - Manifestations extra hépatiques
-

CHOLESTASE



CHOLESTASE OBSTRUCTIVE – ATTEINTE DES GROSSES VB

- Maladies du pancréas
- Cancer des VB et papillomatose
- Calculs et parasites
- Sténose post-opératoire
- Cholangite sclérosante primitive
- Cholangite à IgG4
- Cavernome portal
- Ischémie biliaire iatrogène/MRO/SI
- Adénopathie (tuberculeuse)

Cholangiographie

- ✓ Affections associées
- ✓ Atteinte intra- et/ou extra-hépatique
- ✓ Aspect des sténoses & dilatations
- ✓ Parois biliaires
- ✓ Foie, Pancréas, Vx
- ✓ IgG4 sériques

CHOLESTASE OBSTRUCTIVE – ATTEINTE DES PETITES VB

- Dysimmunitaires
 - CBP
 - Sarcoïdose
 - CSP des petits canaux
 - GVH
 - Rejet de greffe hépatique
 - Immunoallergie médicamenteuse
- Génétiques (JAG1/CFTR/MDR3)
- Idiopathiques

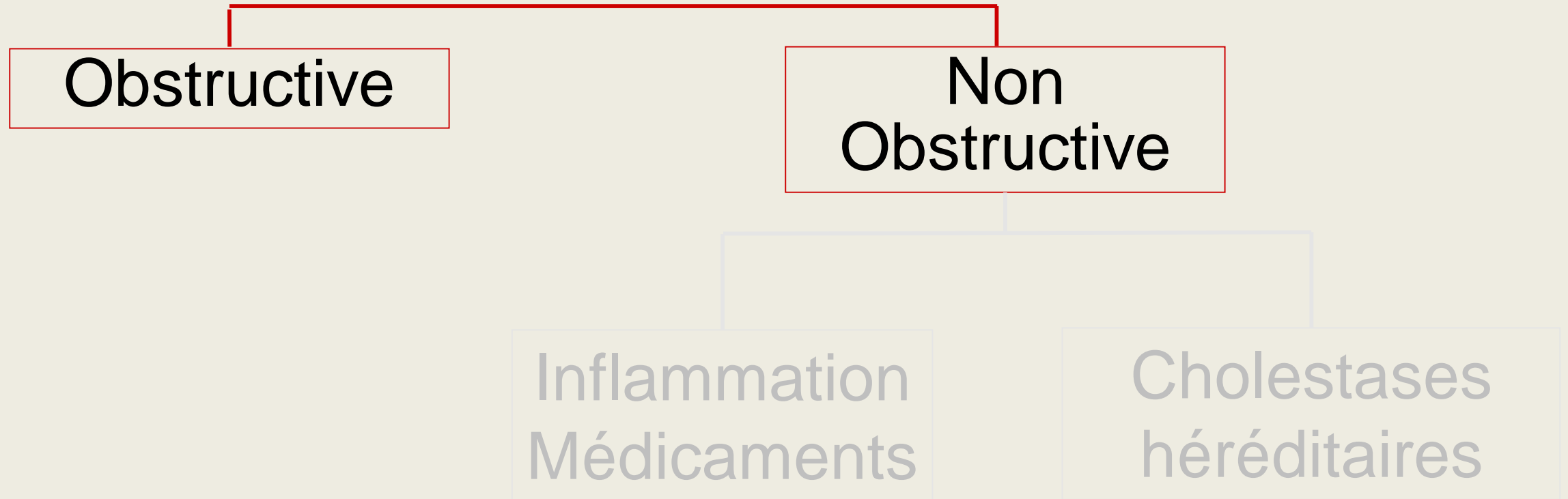
Autoanticorps

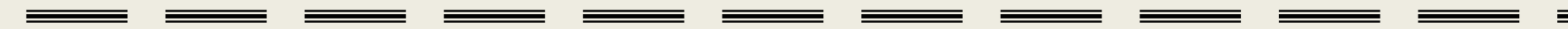
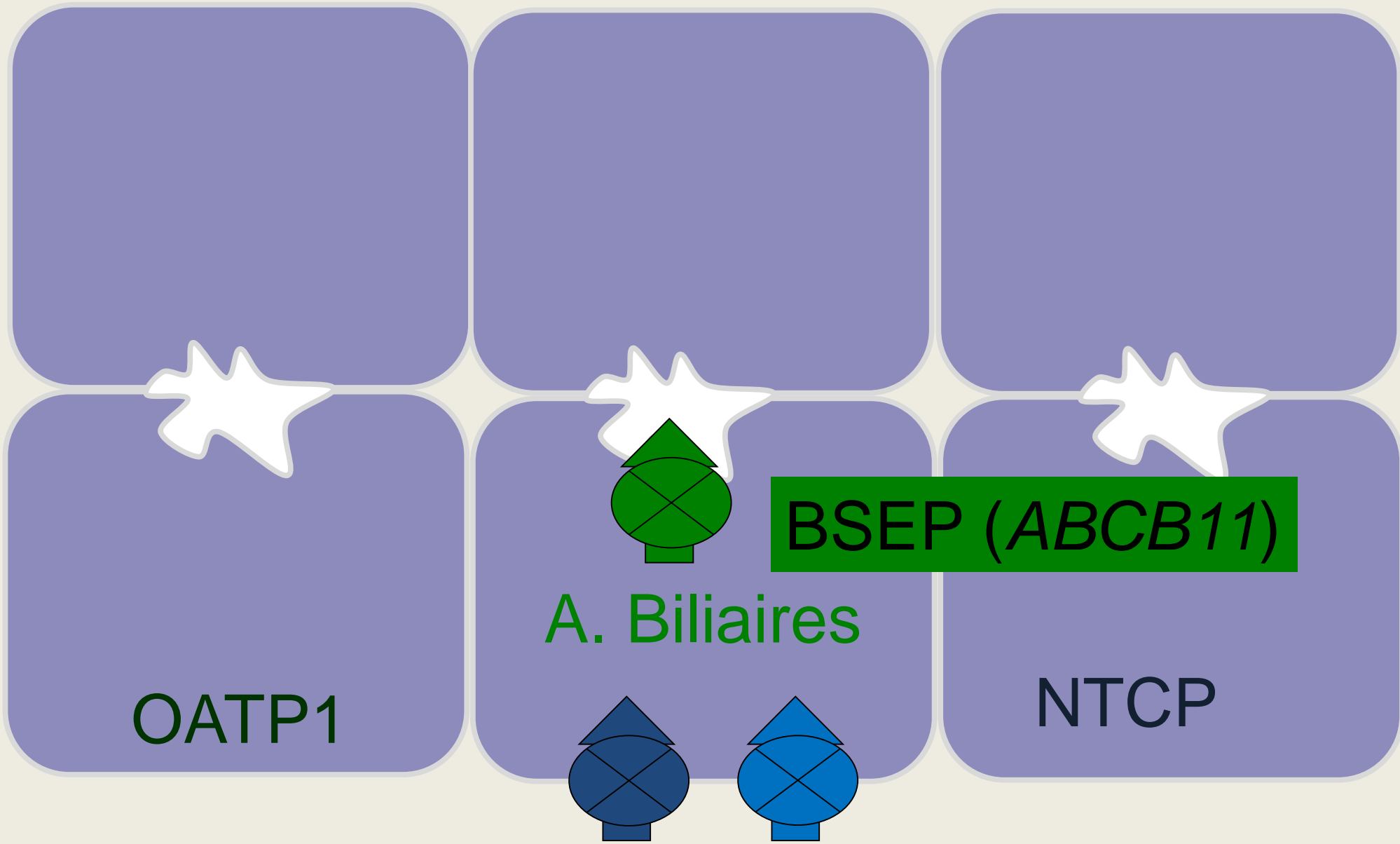
- ✓ Ac antimitochondrie
- ✓ Ac anti noyaux (gp210 & SP100)

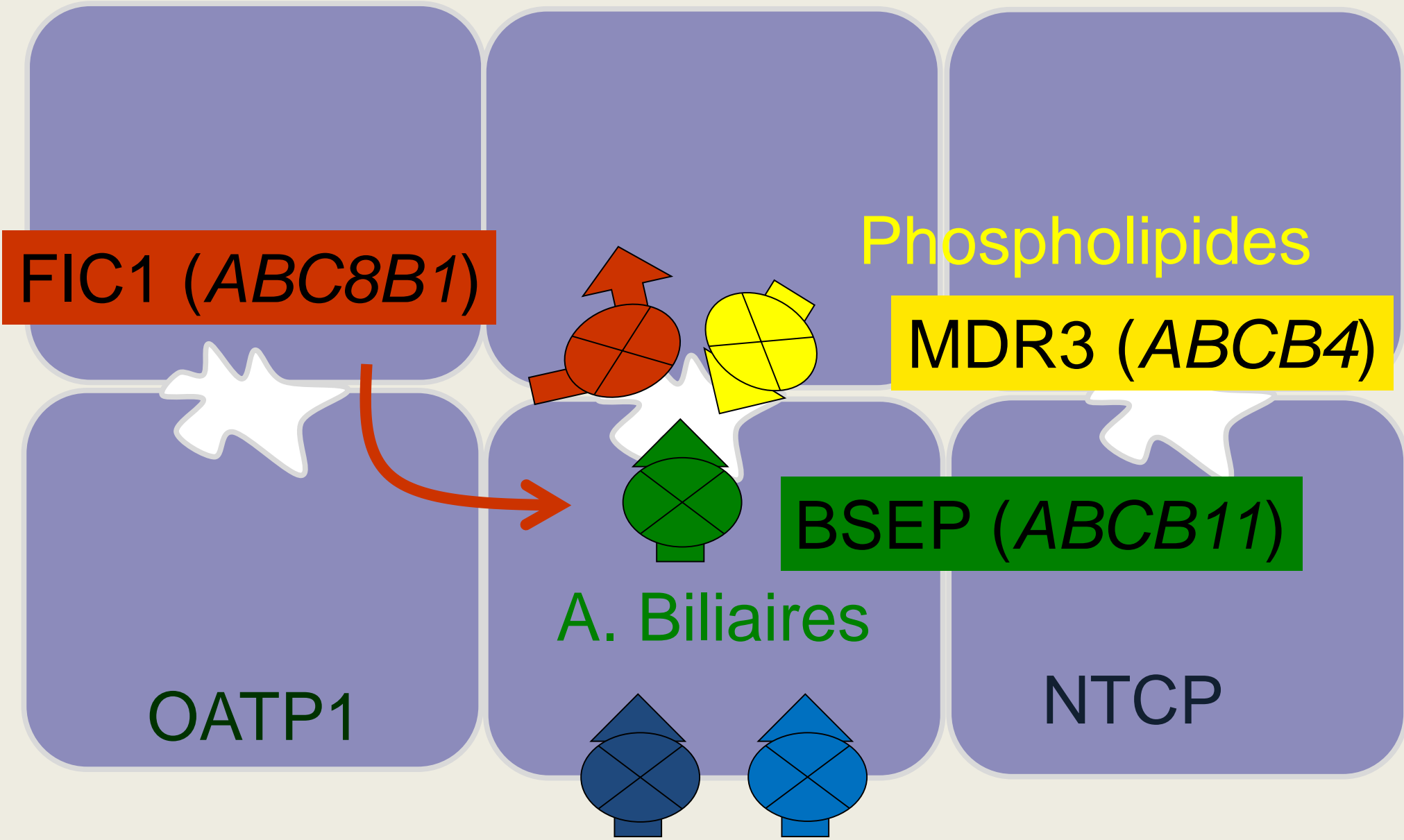
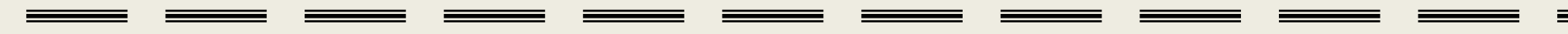
Biopsie hépatique

- ✓ Affections associées
- ✓ Etude génétique

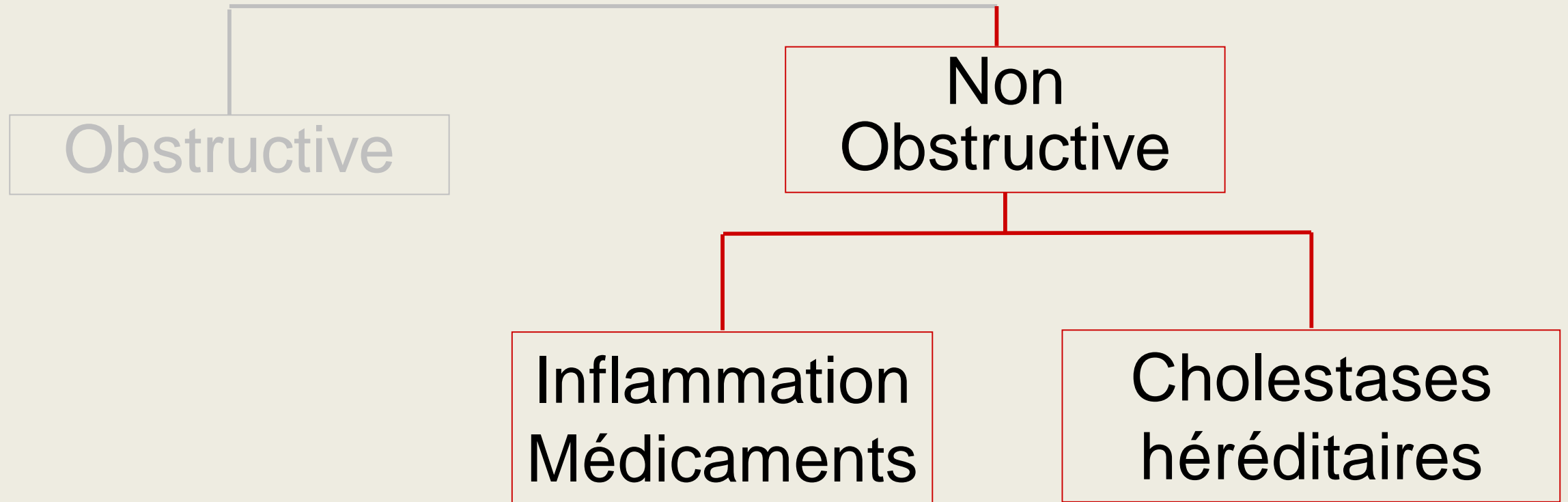
CHOLESTASE



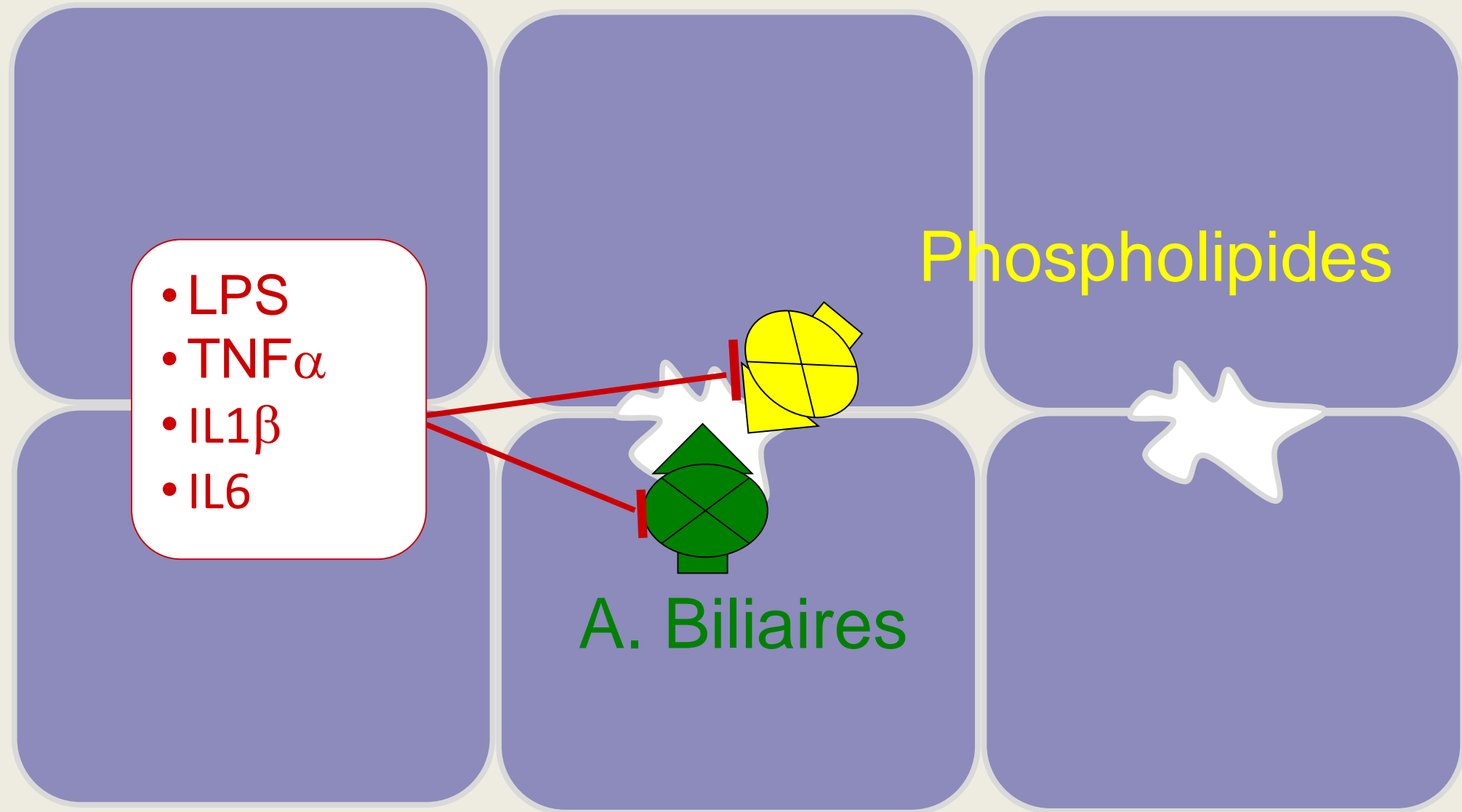




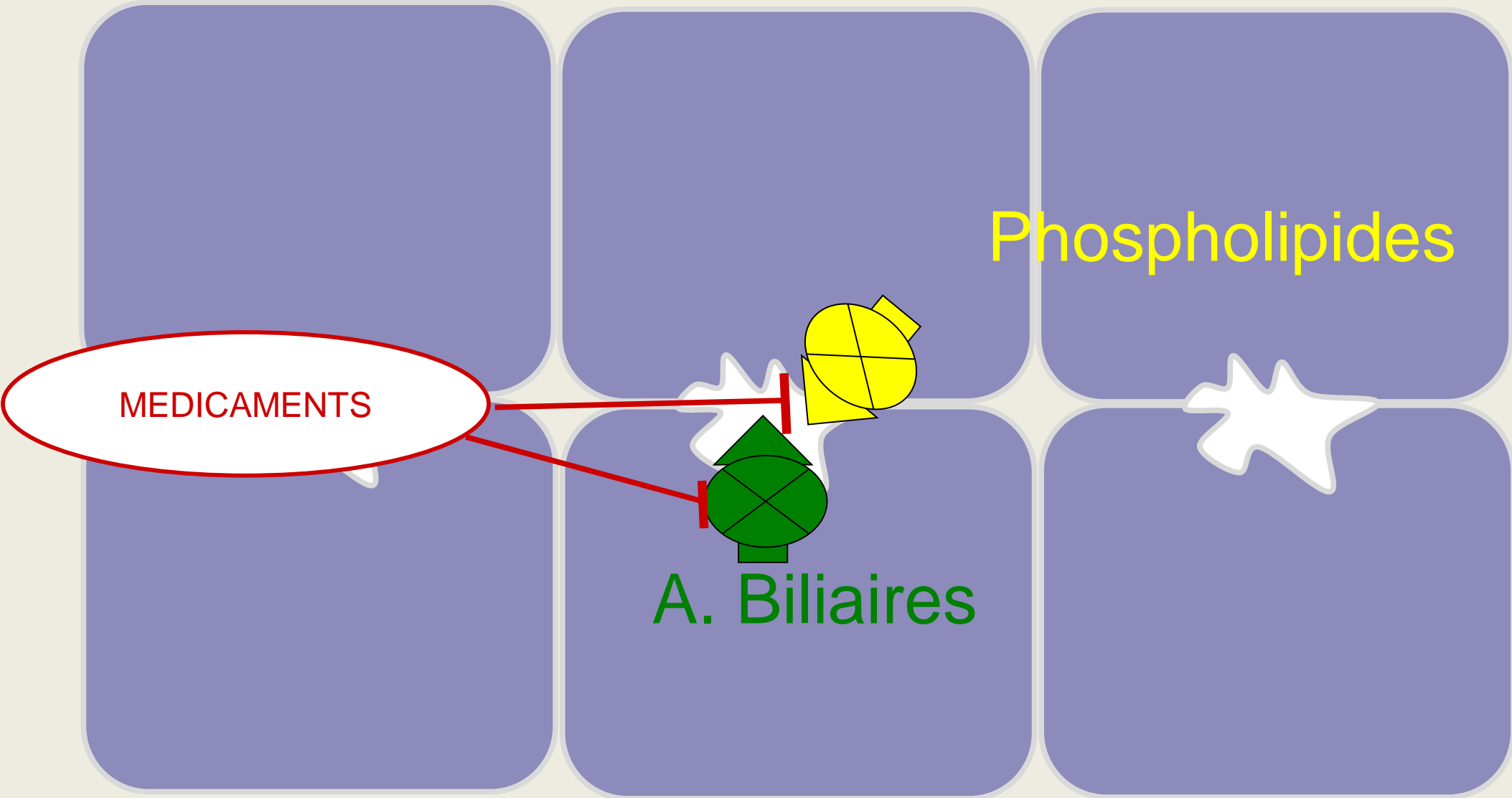
CHOLESTASE



CHOLESTASE DE L'INFLAMMATION



CHOLESTASE MÉDICAMENTEUSE



CHOLESTASE MÉDICAMENTEUSE

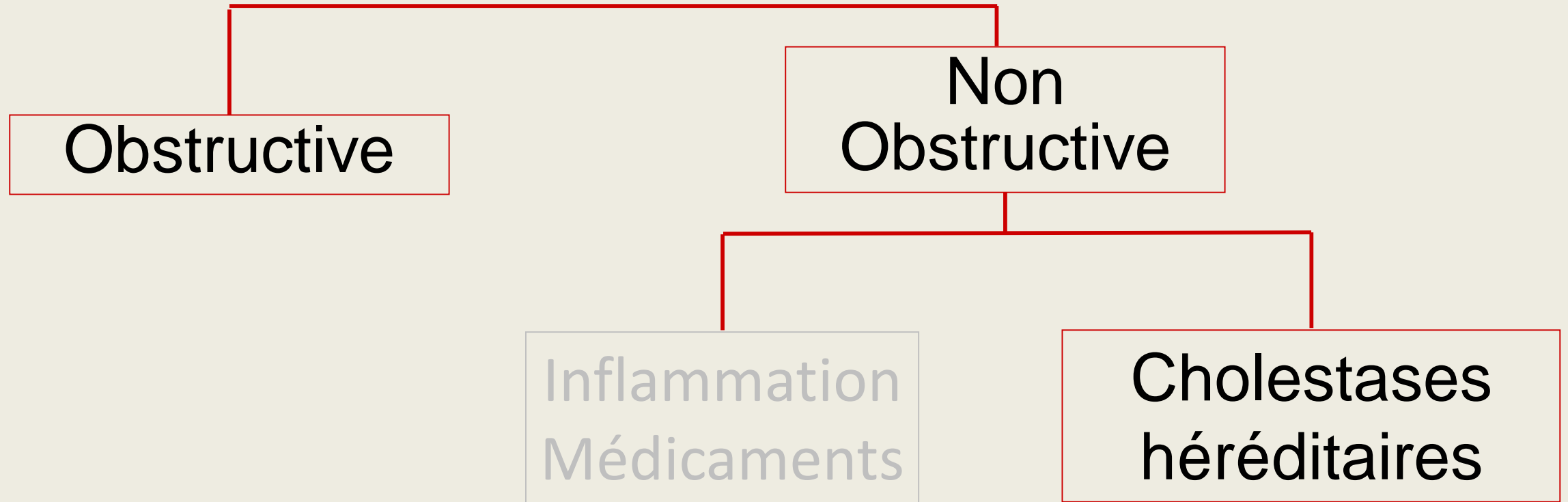
Phospholipides

- Cyclosporine
- Rifampicine
- Bosentan
- Troglitazone
- Glibenclamide

A. Biliaires

- Verapamil
- Cyclosporine
- Vinblastine

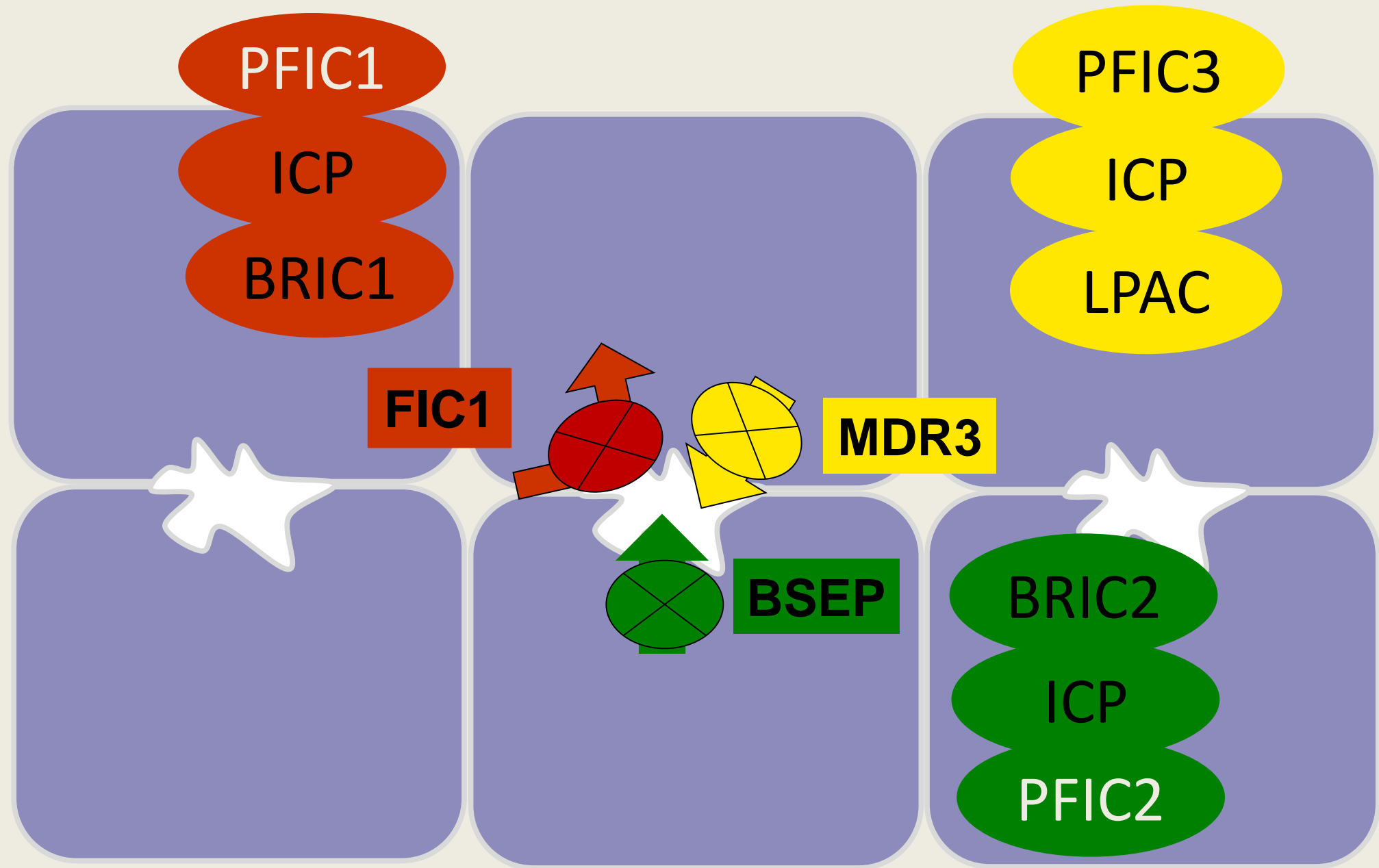
CHOLESTASE



CHOLESTASES INTRAHÉPATIQUES HÉRÉDITAIRES

| | |
|----------------------------------|-------------|
| Cholestase familiale progressive | <i>PFIC</i> |
| Cholestase récurrente bénigne | <i>BRIC</i> |
| Cholestase gravidique | <i>ICP</i> |
| Lithiase biliaire | <i>LPAC</i> |

LPAC: Low phospholipid associated cholestasis and cholelithiasis



N

Fonction des transporteurs

0

Normal

BRIC

ICP

LPAC

PFIC atténuée

PFIC

Heterozygote *ou* Homozygote
Silencieuse *ou* Faux sens *ou* Non sens
Mutations de plusieurs transporteurs
Facteurs externes

N

Fonction des transporteurs

0

Normal

BRIC

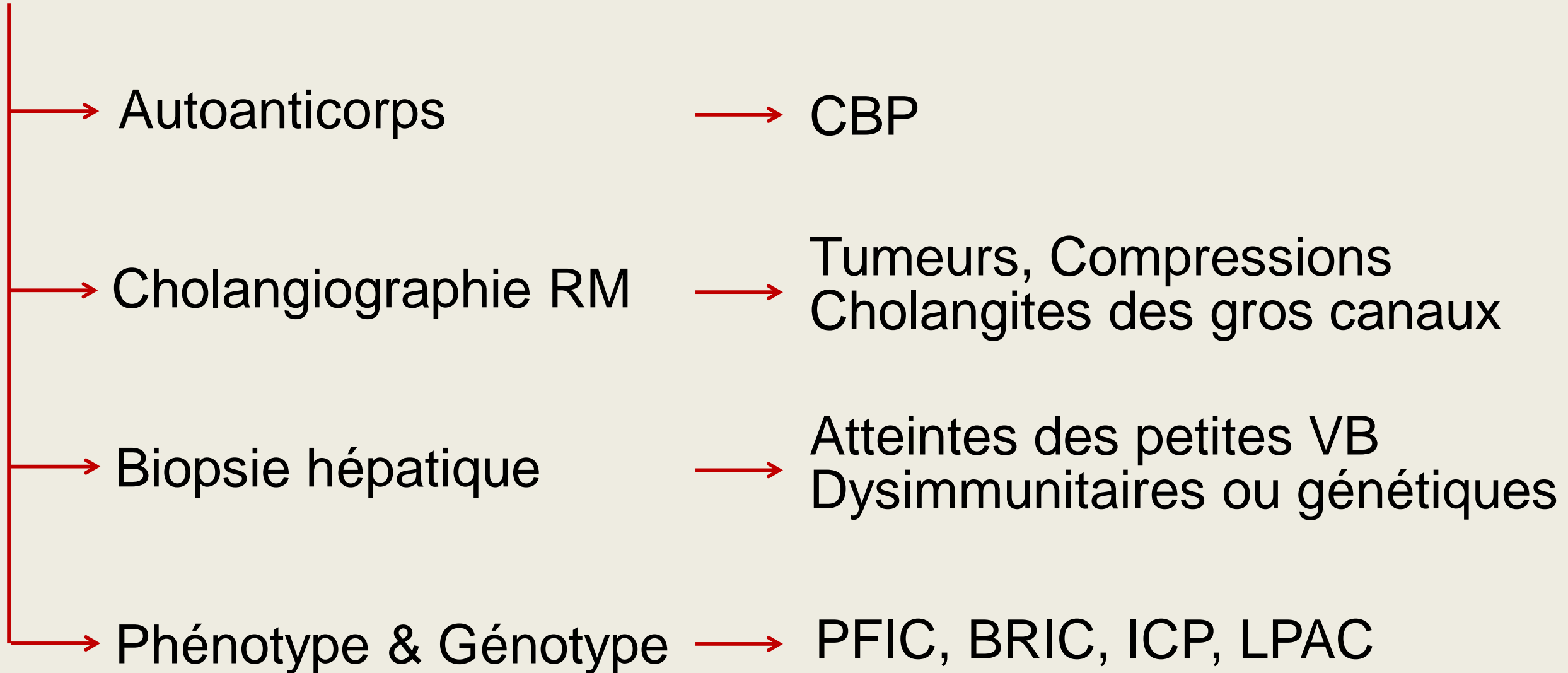
ICP

LPAC

PFIC atténuée

PFIC

EN PRATIQUE EN CAS DE CHOLESTASE:



OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

CHOLESTASE CHRONIQUE

- Démarche diagnostique
 - Causes de cholestase et leur fréquence
 - **Risques évolutifs**
 - Manifestations extra hépatiques
-

RISQUE EVOLUTIF DE LA CHOLESTASE CHRONIQUE

LA FIBROSE/CIRRHOSE BILIAIRE

- ✓ Progressive quand la cholestase persiste ou se majore
 - ✓ Stable quand la cholestase peut être partiellement contrôlée
 - ✓ Réversible quand la cholestase peut être totalement levée
-

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

CHOLESTASE CHRONIQUE

- Démarche diagnostique
 - Causes de cholestase et leur fréquence
 - Risques évolutifs
 - Manifestations extra hépatiques
-

CHOLESTASE: MANIFESTATIONS EXTRAHÉPATIQUES

- Prurit
 - Hypercholestérolémie et xanthelasma
 - Malabsorption des vitamines A, D, E, K
-

PRURIT

Pruritogènes

S'accumulent dans la circulation

Sécrétés dans la bile

Métabolisés par le foie ou l'intestin

Affectent les système opioïdes et sérotoninergiques

PRURIT

| Mediateurs | |
|---------------------------|-----|
| Acides biliaires | +/- |
| Dérivé de la progestérone | + |
| Autaxine/LPA | + |
| FXR (Ac. Obéticholique) | + |
| Systèmes opioïdes | + |
| Sérotonine | + |

HYPERCHOLESTEROLEMIE

Cholestase



Lipoprotéine X
Riche en cholestérol
Pauvre en Apo B-100

Dyslipidémie
athérogène



LDL
Riche en cholestérol
Riche en Apo B-100

- **Même densité**
Indistingables par ultracentrifugation
- **3 fois plus grosses**
Non athérogènes

CHOLESTASE CHRONIQUE - 5 POINTS FORTS

- Le diagnostic de cholestase repose sur l'augmentation des phosphatases alcalines en l'absence de grossesse, de croissance ou de maladie osseuse.
 - La cholestase par obstruction des grosses voies biliaires est au mieux analysée par la cholangiographie par IRM.
 - L'obstruction diffuse des petits canaux est principalement due à une cholangite conséquence de désordres immunitaires. En l'absence d'anticorps antimitochondrie caractérisant la CBP, la cholangite des petits canaux est reconnue par la biopsie du foie.
 - Des modifications des transporteurs du pôle canaliculaire des hépatocytes expliquent les cholestases sans atteintes des canaux biliaires. Ces modifications sont habituellement multiples, acquises et/ou innées.
 - L'évolution naturelle de la cholestase chronique est une cirrhose biliaire secondaire
-

PRURIT:

| Pruritogènes | Arguments |
|---|---|
| S'accumulent dans la circulation | Plasmaphérèse Dialyse à l'albumine |
| Sécrétés dans la bile | Drainage biliaire externe |
| Métabolisés par le foie ou l'intestin | Rifampicine (agoniste PXR |
| Affectent les système opioïdes et sérotoninergiques | Antagonistes opioïdes et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine |

CHOLESTASE DE L'INFLAMMATION

- Systémique
 - Infection bactérienne sévère
 - Syndrome de Staufer
 - Hemophagocytose
 - Hépatobiliaire
 - Hépatite aiguë
 - Angiocholite
 - Cholangite dysimmunitaire
 - Hépatite granulomateuse
 - Métastases hépatiques
-

ICP – CHOLESTASE GRAVIDIQUE

