



Maladies cholestatiques génétiques de l'adulte

Quand les envisager et les rechercher ?

Sara Lemoinne

Centre de Référence Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires
et Hépatites auto-immunes (CRMR MIVB-H)

Hôpital Saint-Antoine, Paris

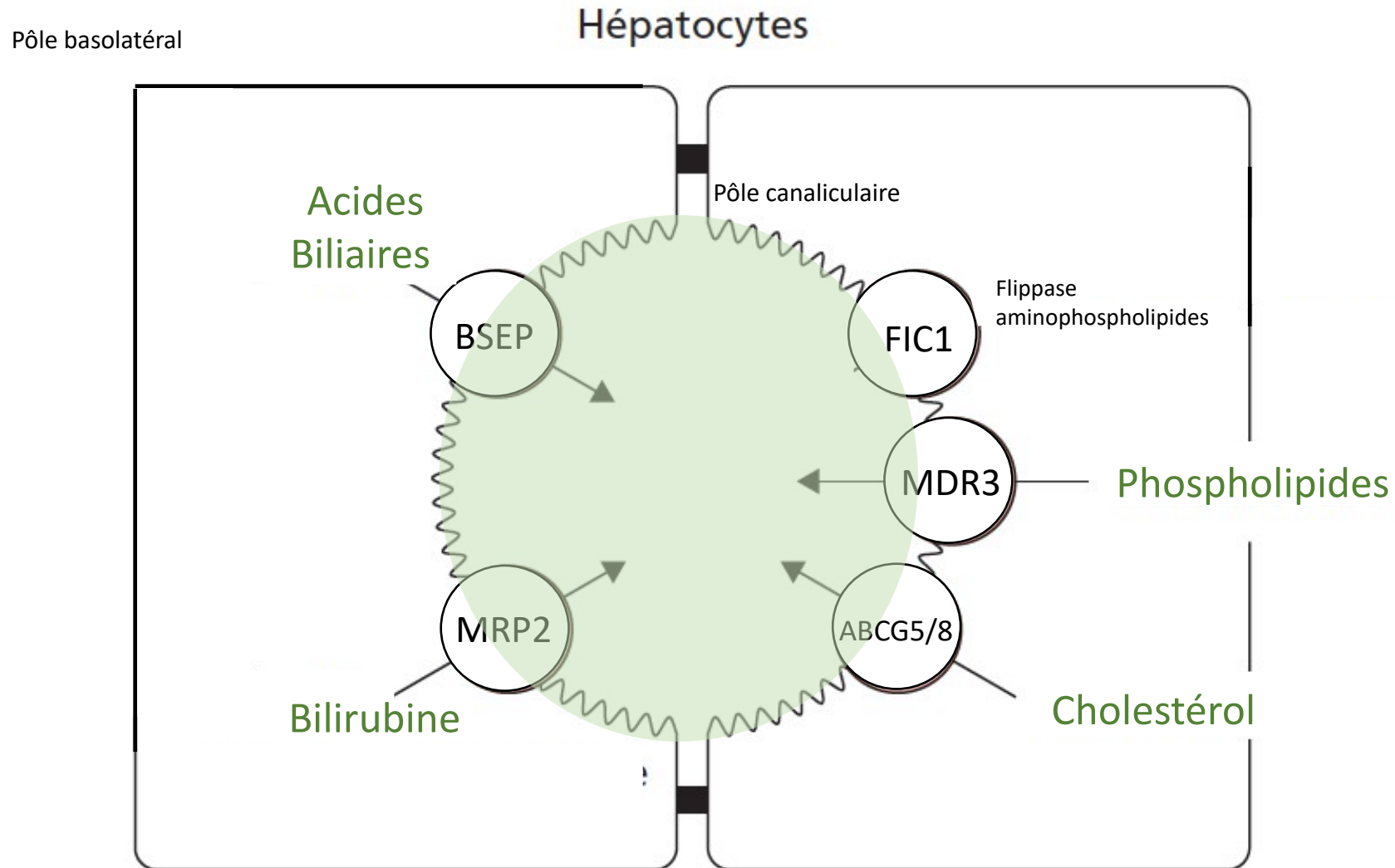
Liens d'intérêt

- Consultante pour Amgen; Gilead; Ipsen ; Mirum ; Servier.
- Oratrice pour Gilead; Ipsen ; Mirum.
- Invitation aux congrès: Abbvie, Gilead, Ipsen, Mirum.

Objectifs pédagogiques

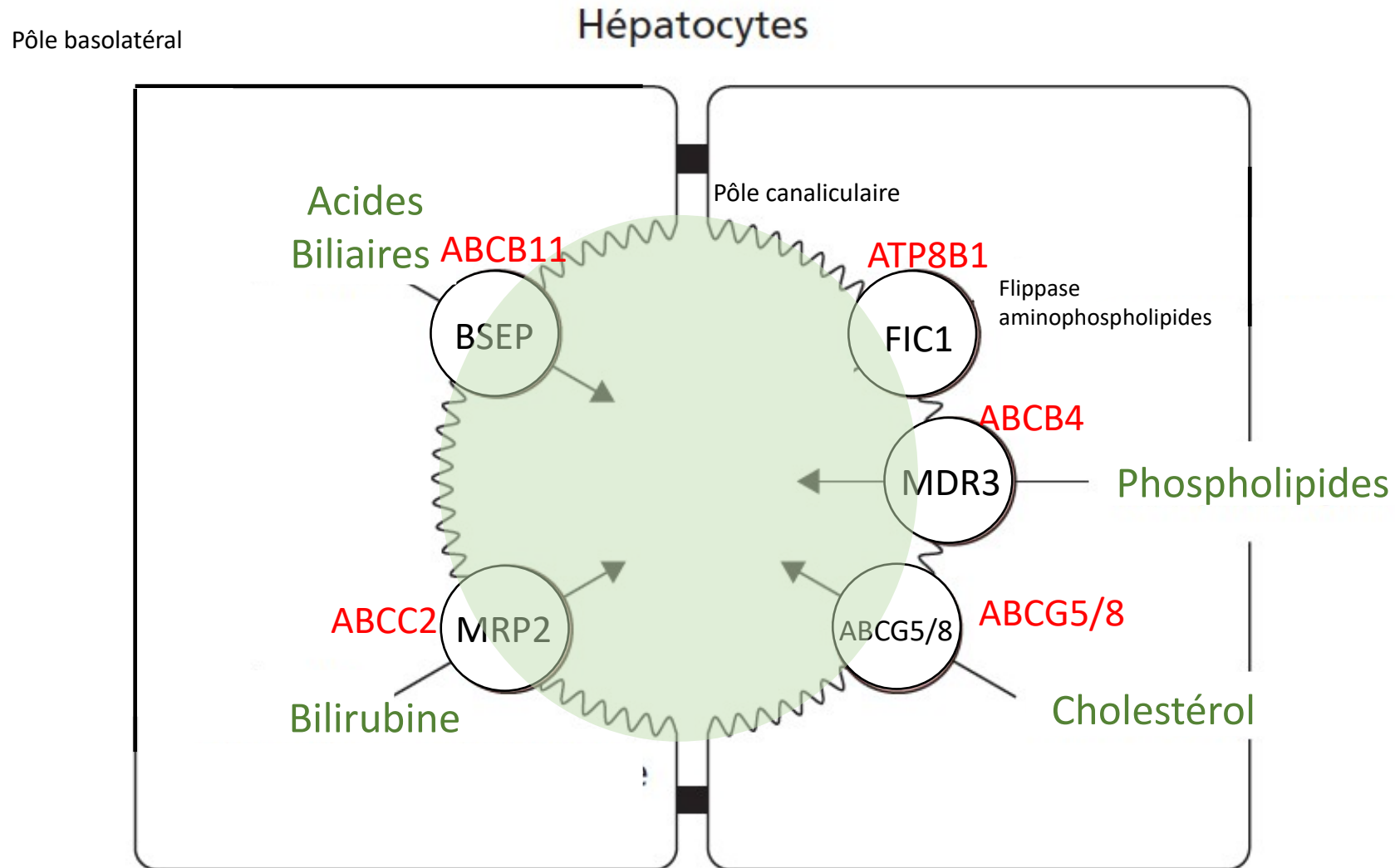
- Savoir évoquer une cause génétique devant une cholestase
- Connaître les modalités diagnostiques et les indications des tests génétiques
- Connaître les modalités thérapeutiques et les récentes innovations pharmacologiques
- Savoir gérer la transition des cas pédiatriques en médecine adulte

Physiologie biliaire: sécrétion hépatocytaire

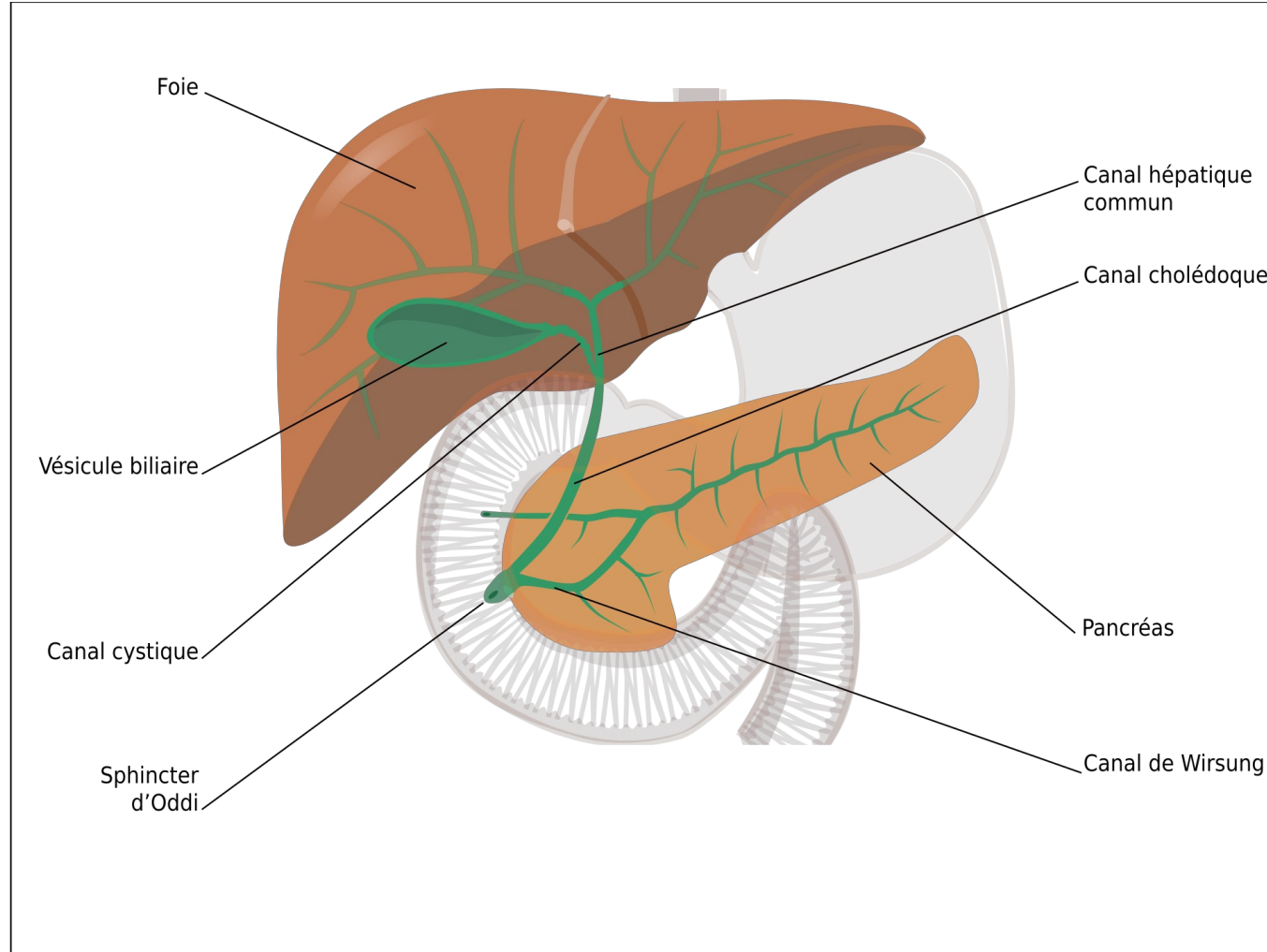


Physiologie biliaire: sécrétion hépatocytaire

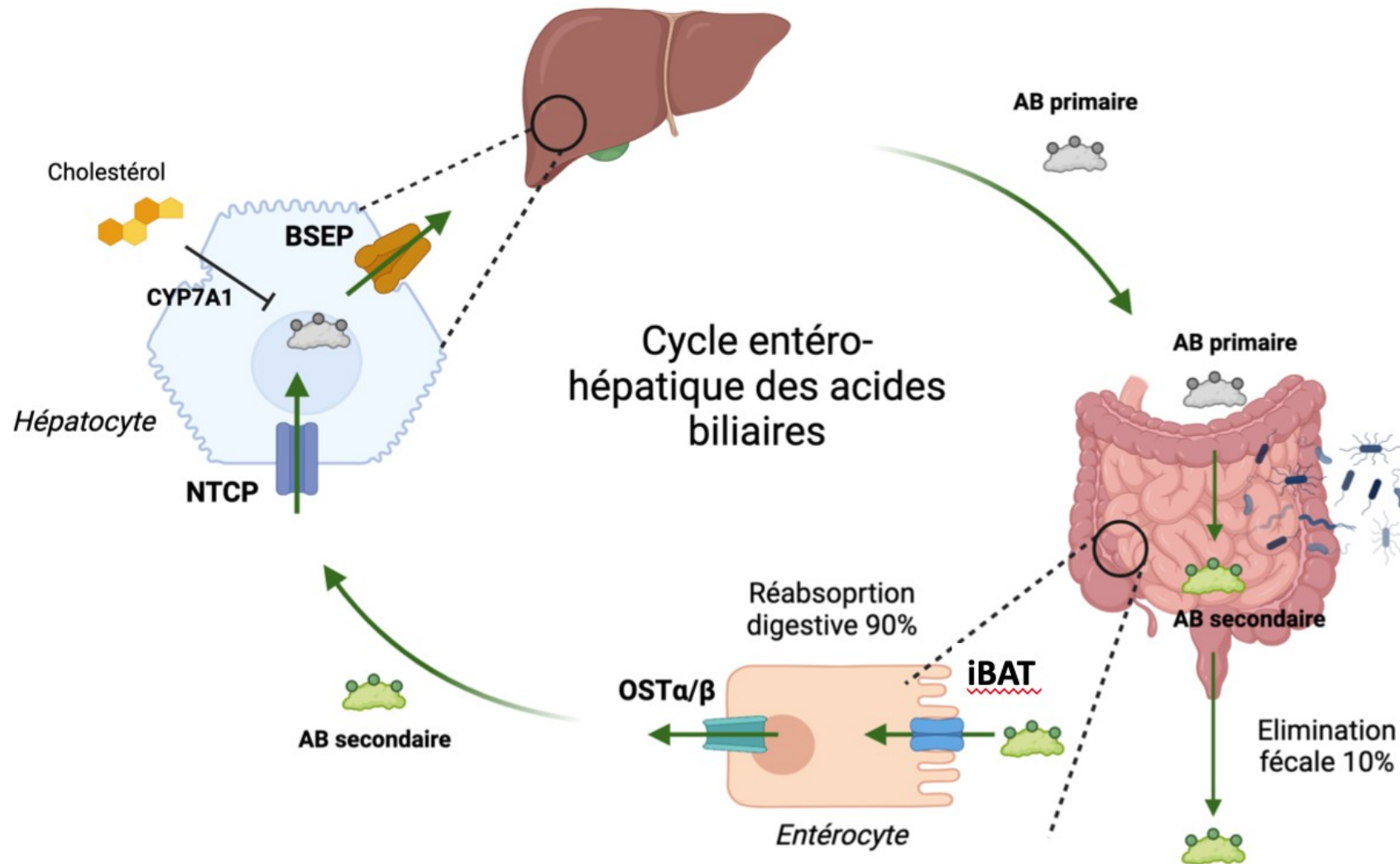
Gène
Protéine



Physiologie biliaire: excrétion dans les voies biliaires



Physiologie biliaire: réabsorption des acides biliaires



Cholestase: définition et présentation

Diminution de la sécrétion biliaire

CLINIQUE

Asymptomatique

Prurit

Asthénie

Ictère

Si prolongée: malabsorption, xanthomes

BIOLOGIE

Élévation GGT + PAL

+/- élévation de la bilirubine
totale et conjuguée

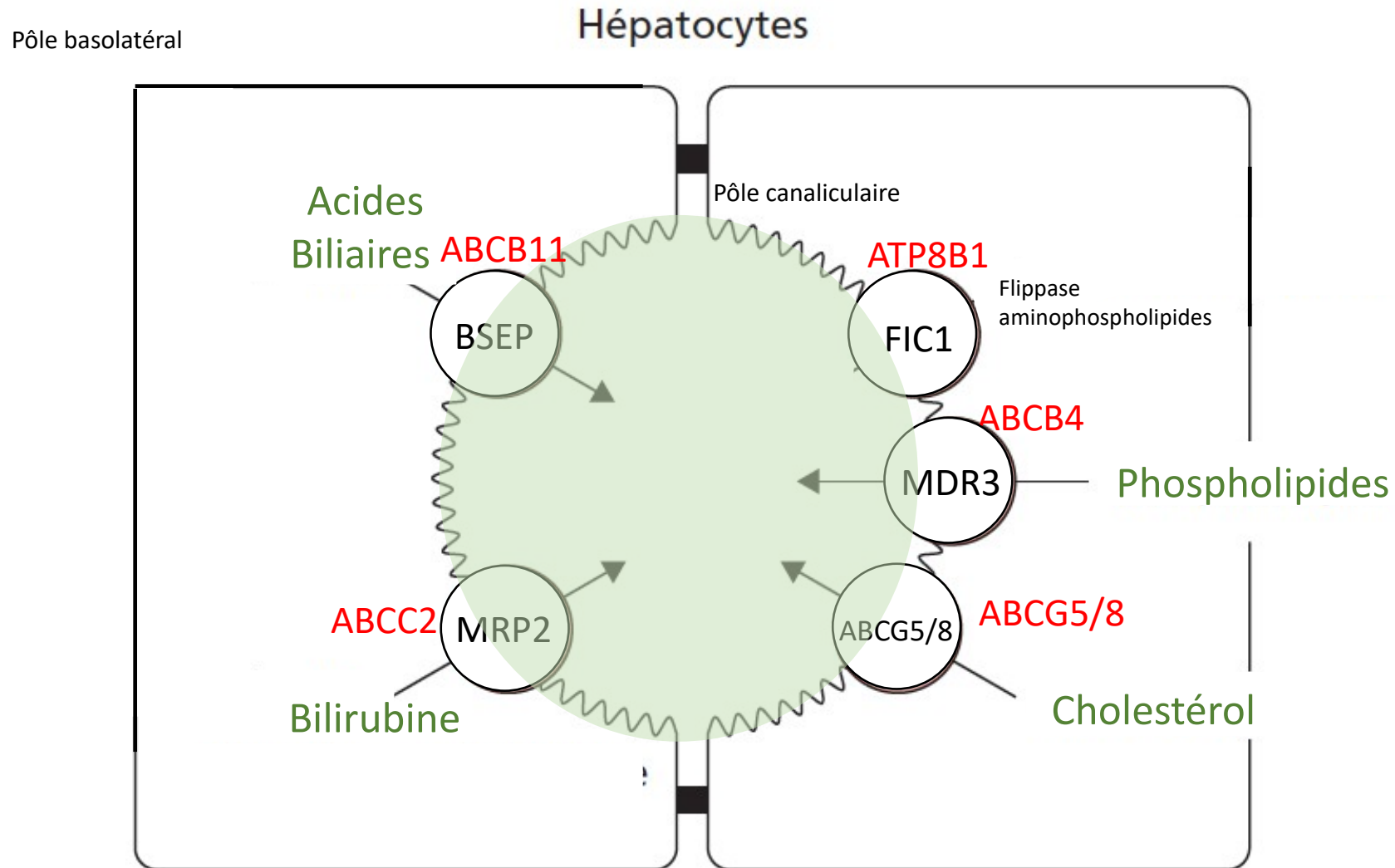
Élévation des transaminases

Cholestase: conséquences

- Accumulation des acides biliaires dans le tissu hépatique
- Apparition de lésions des hépatocytes et des cholangiocytes
- Inflammation → fibrose → cirrhose

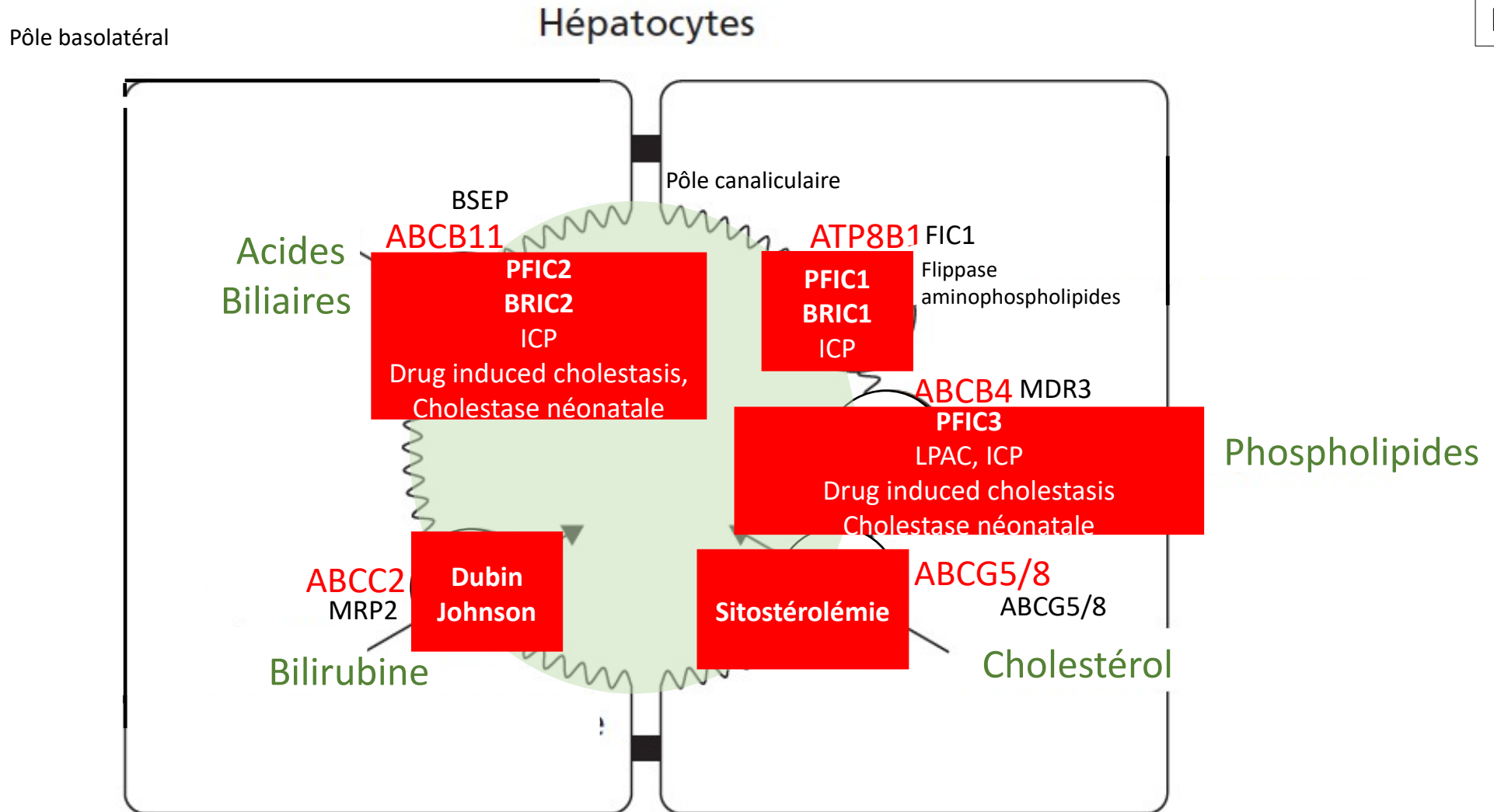
Physiopathologie cholestase génétique

Gène
Protéine

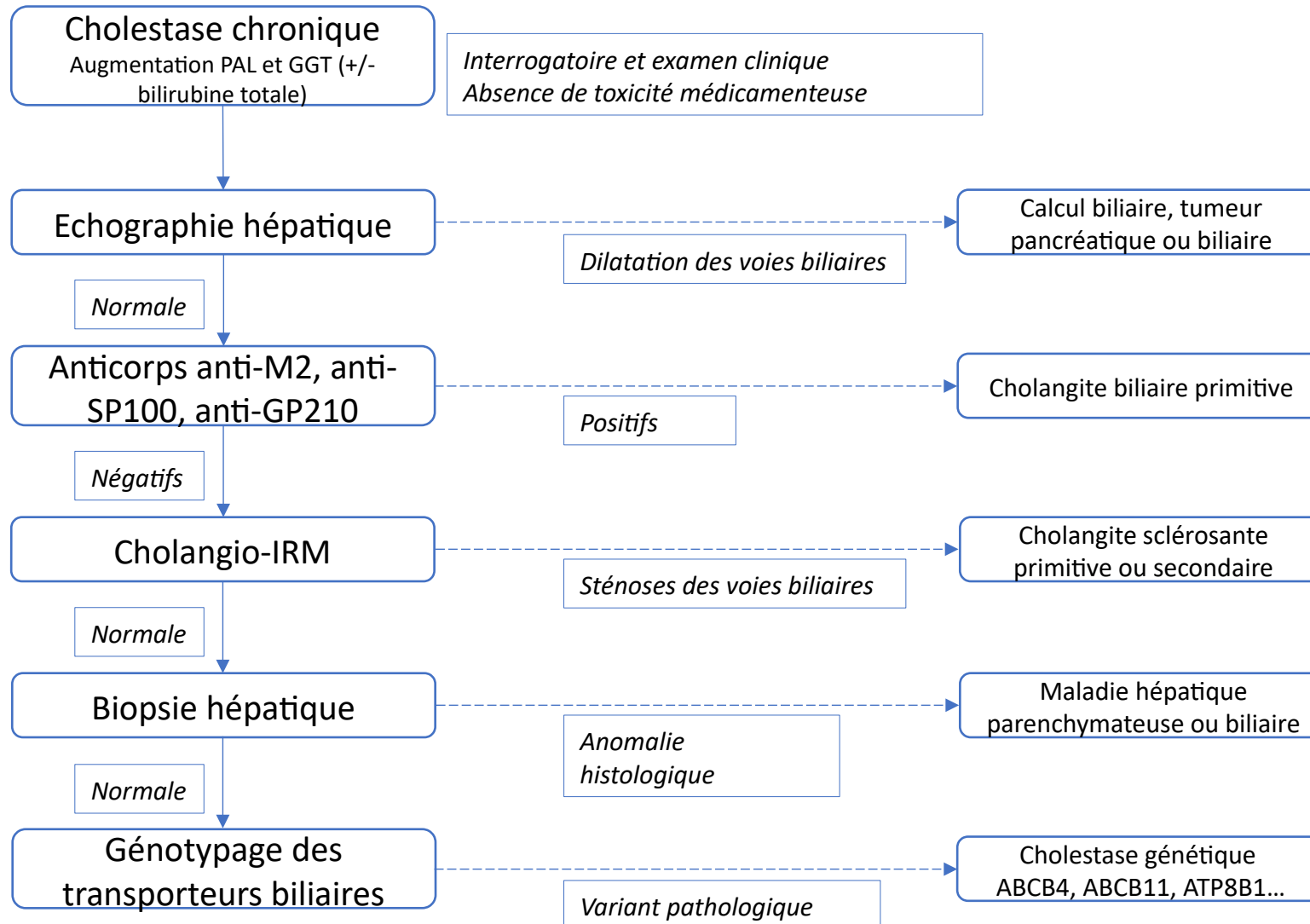


Physiopathologie cholestase génétique

Gène
Protéine



Démarche diagnostique devant une cholestase



Éléments évocateurs d'une cause génétique

- Prurit intense
- Début des symptômes à un âge jeune
- Consanguinité
- Antécédents familiaux de maladie chronique du foie (cirrhose de cause indéterminée ou cancer primitif du foie)
- Antécédents personnels et familiaux de pathologies du même spectre (cholestase gravidique, lithiase biliaire intrahépatique LPAC)
- Maladie cholestatique déjà étiquetée (CBP, CSP) mais de phénotype inhabituel

Génotypage des transporteurs biliaires

- Technique *Next Generation Sequencing* (NGS)
- Panel de gènes
- Importance des renseignements cliniques
- Identification de variants: caractère pathogène ou non
- Discussion entre clinicien et généticien : corrélation phénotype/génotype
- Ré-analyse des résultats tous les 3 ans
- Nouveau génotypage +/- autre technique (*Whole Exome Sequencing*)

Pathogène (VP)	5
Vraisemblablement pathogène (VVP)	4
Signification indéterminée (VSI)	3
Vraisemblablement bénin	2
Bénin	1

PFIC Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis

- Prévalence 1/100 000 naissances, maladie autosomique récessive
- Début dans l'enfance (avant l'âge d'1 an)
- Cholestase chronique avec prurit intense, fibrose évoluant vers la cirrhose
- Transplantation hépatique souvent nécessaire dans l'enfance
- Peut se rencontrer à l'âge adulte car: amélioration de la prise en charge (amélioration de la survie sans transplantation) et forme atténuée de révélation tardive

PFIC : physiopathologie

- Type 1 : **ATP8B1**/FIC1
- Type 2 : **ABCB11**/BSEP
- Type 3 : **ABCB4**/MDR3

Gène /Protéine

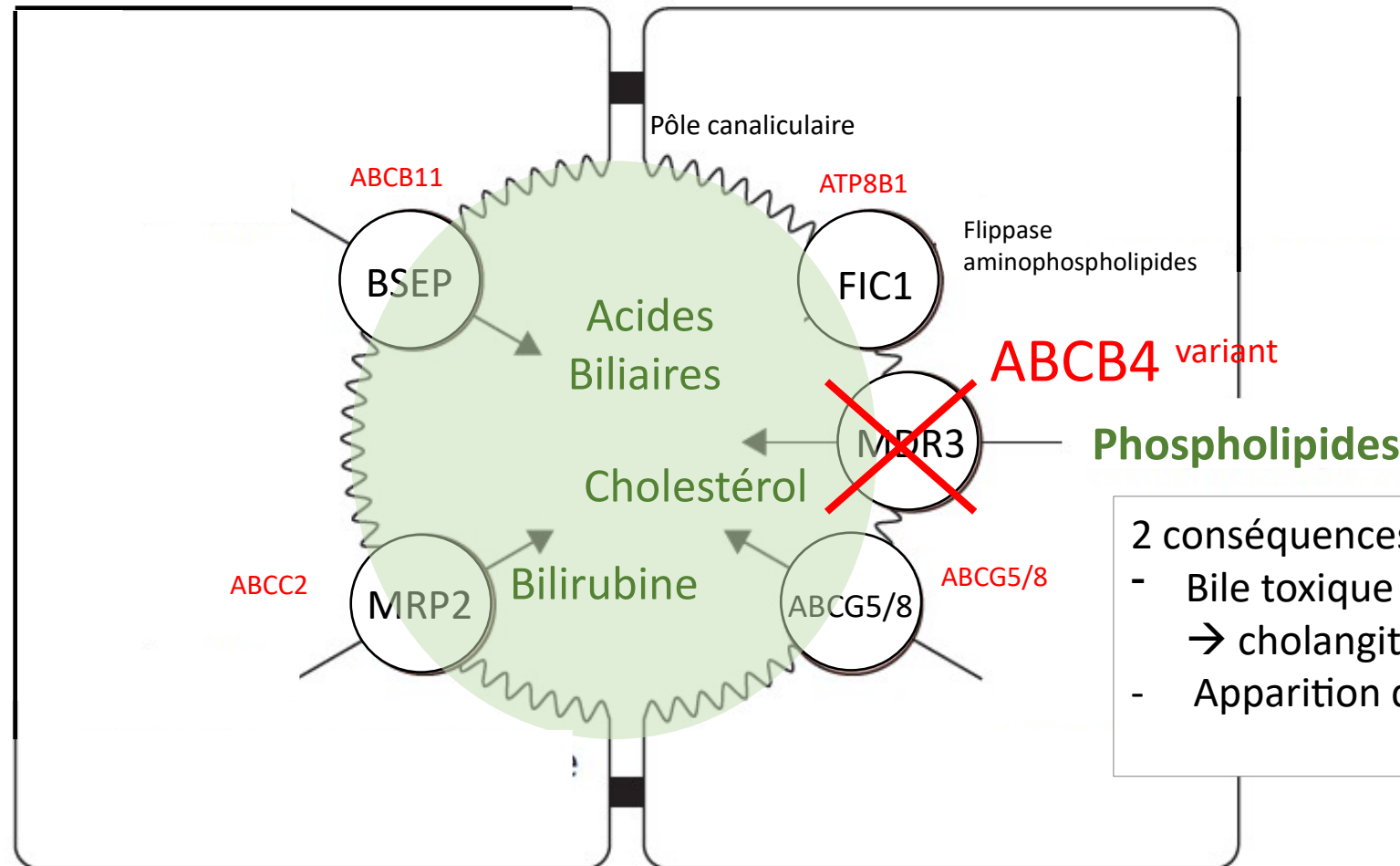
Type	Gène	Protéine
PFIC 1	ATP8B1	FIC 1
PFIC 2	ABCB11	BSEP
PFIC 3	ABCB4	MDR3
PFIC 4	TJP2	TJP2
PFIC 5	NR1H4	FXR
PFIC 6	SLC51A	OST α
PFIC 7	USP53	USP53
PFIC 8	KIF12	KIF12
PFIC 9	ZFYVE19	ZFYVE19
PFIC 10	MYO5B	MYO5B
PFIC 11	SEMA7A	SEMA7A
PFIC 12	VPS33B	VPS33B

PFIC 3: physiopathologie

Gène
Protéine

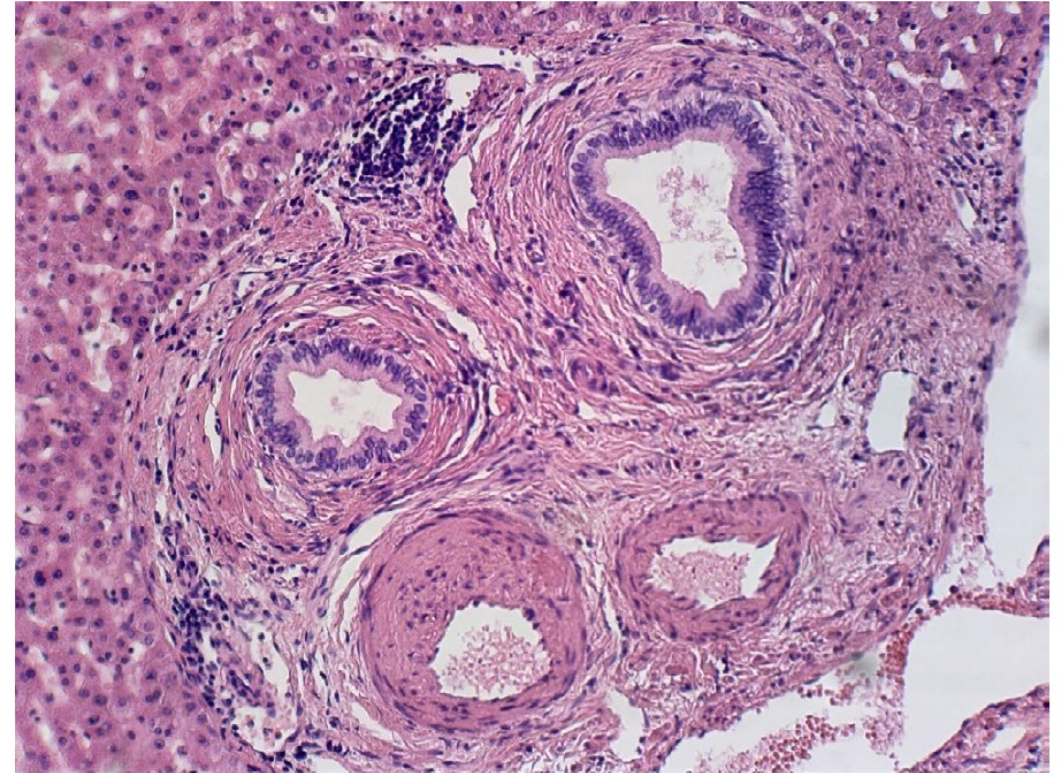
Pôle basolatéral

Hépatocytes



PFIC 3: phénotype

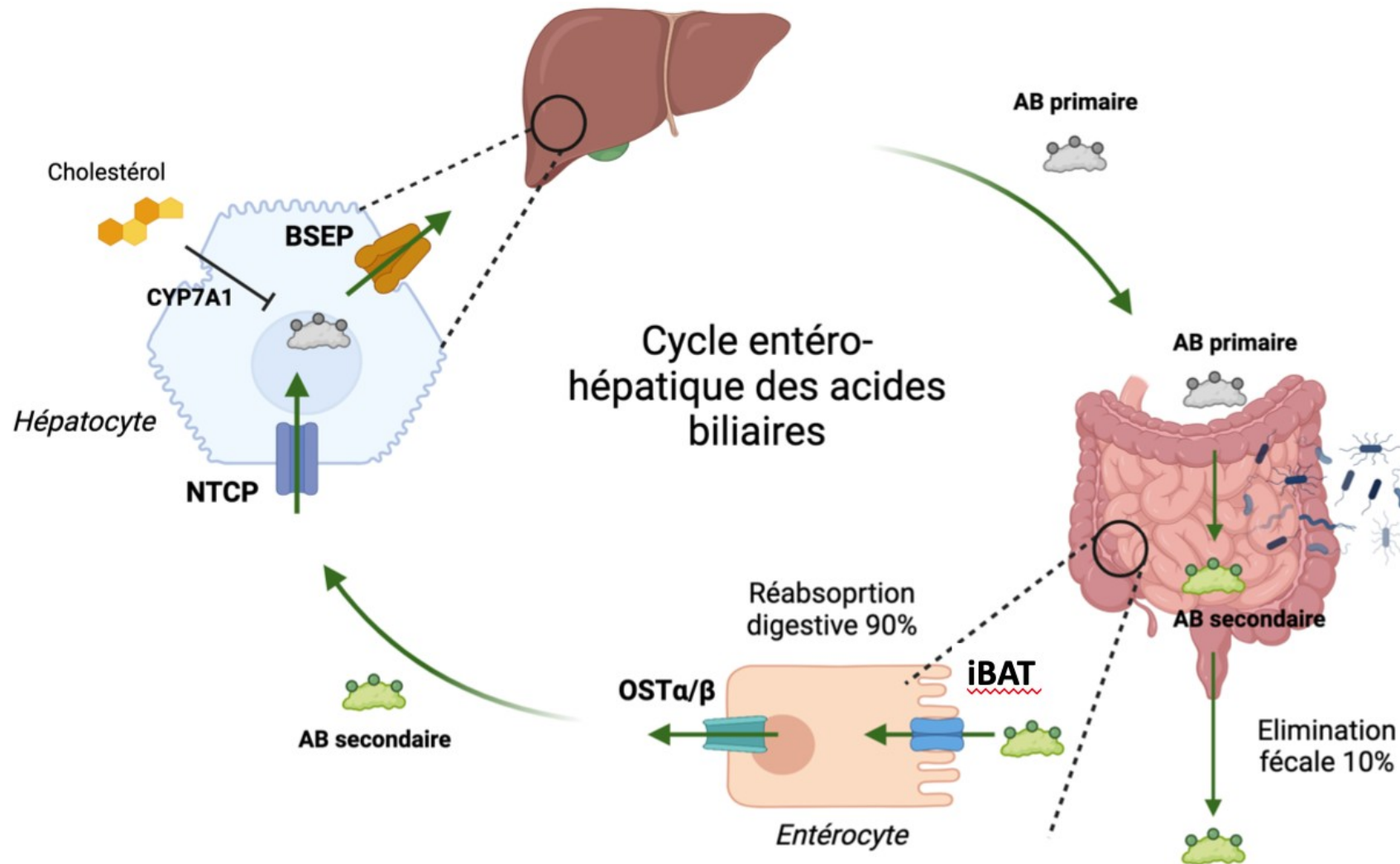
- Peut débuter chez l'adolescent ou l'adulte jeune
- Cholestase chronique à GGT élevée (contrairement à PFIC 1 et 2)
- Fibrose évoluant vers la cirrhose
- Calculs biliaires intrahépatiques et vésiculaires
- Histologie:Cholangite, réaction ductulaire intense, **ductopénie**, fibrose biliaire, cristaux de cholestérol



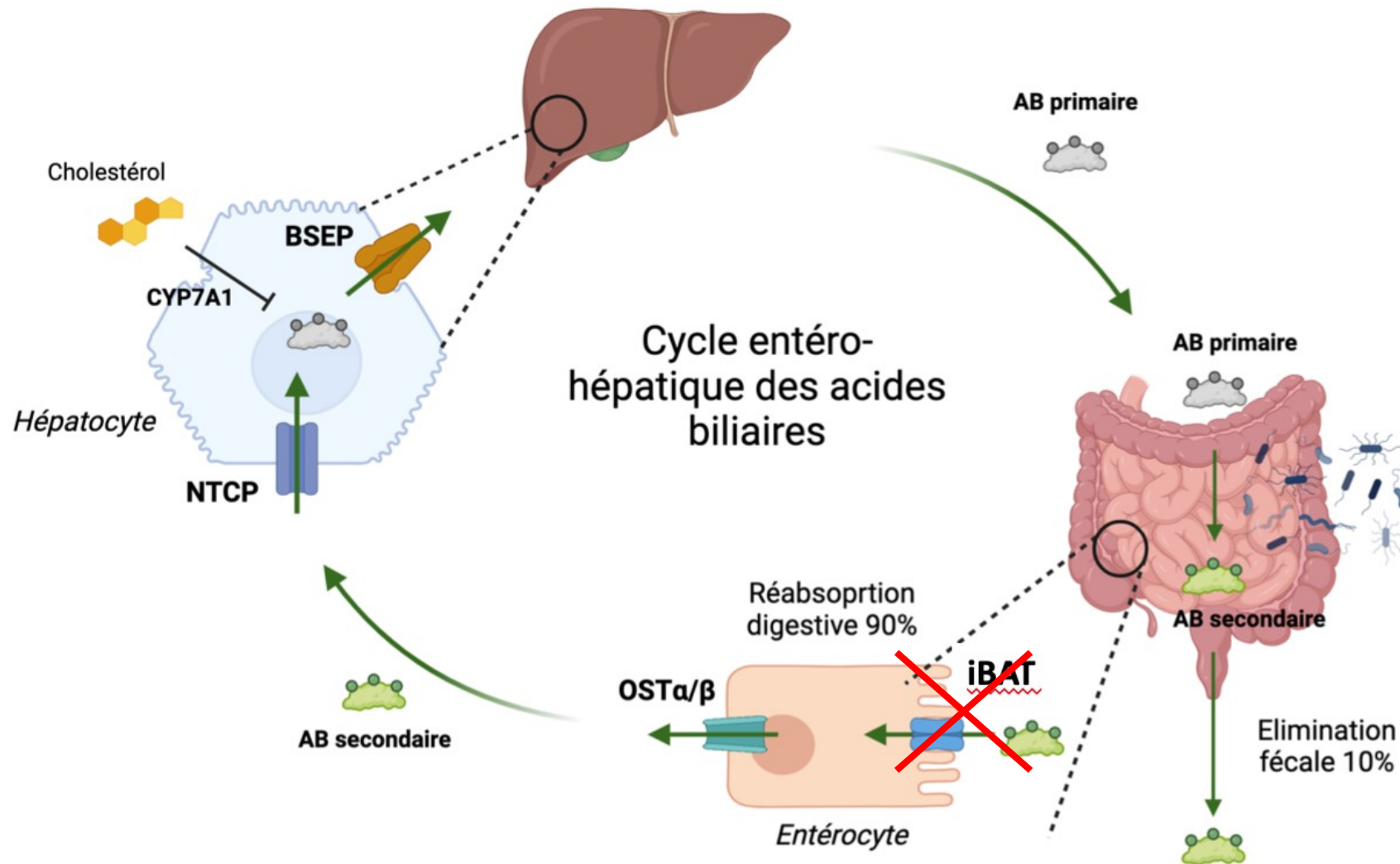
PFIC : traitement

- Traitement anti-cholestatique: acide ursodésoxycholique
- Traitement du prurit: bézafibrate, rifampicine et inhibiteur iBAT

Inhibiteur iBAT

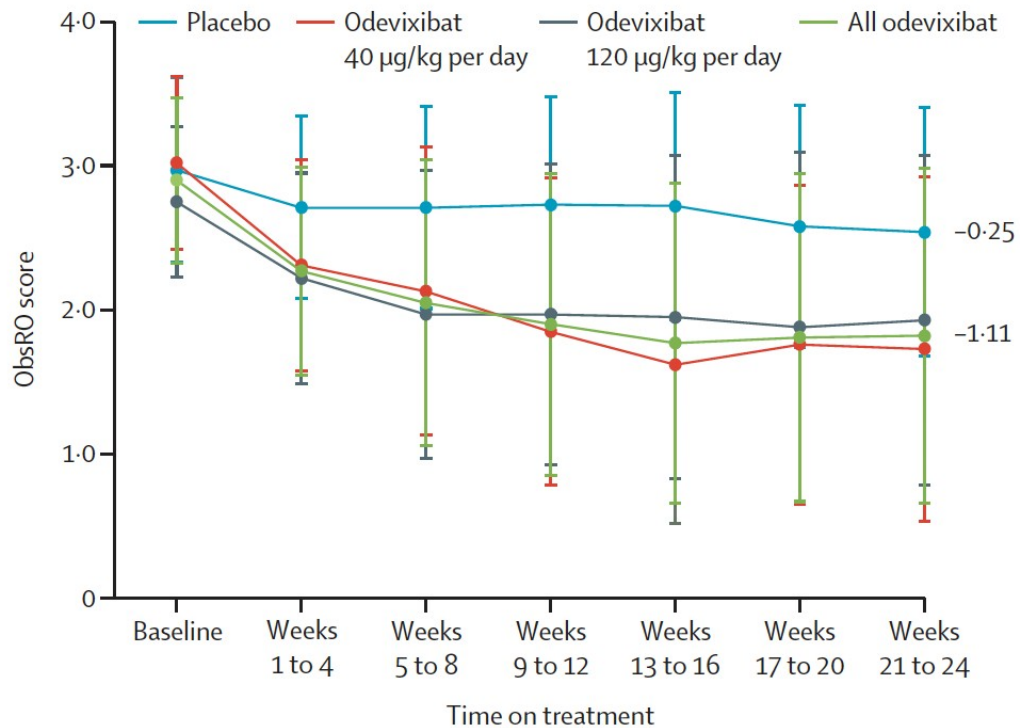


Inhibiteur iBAT

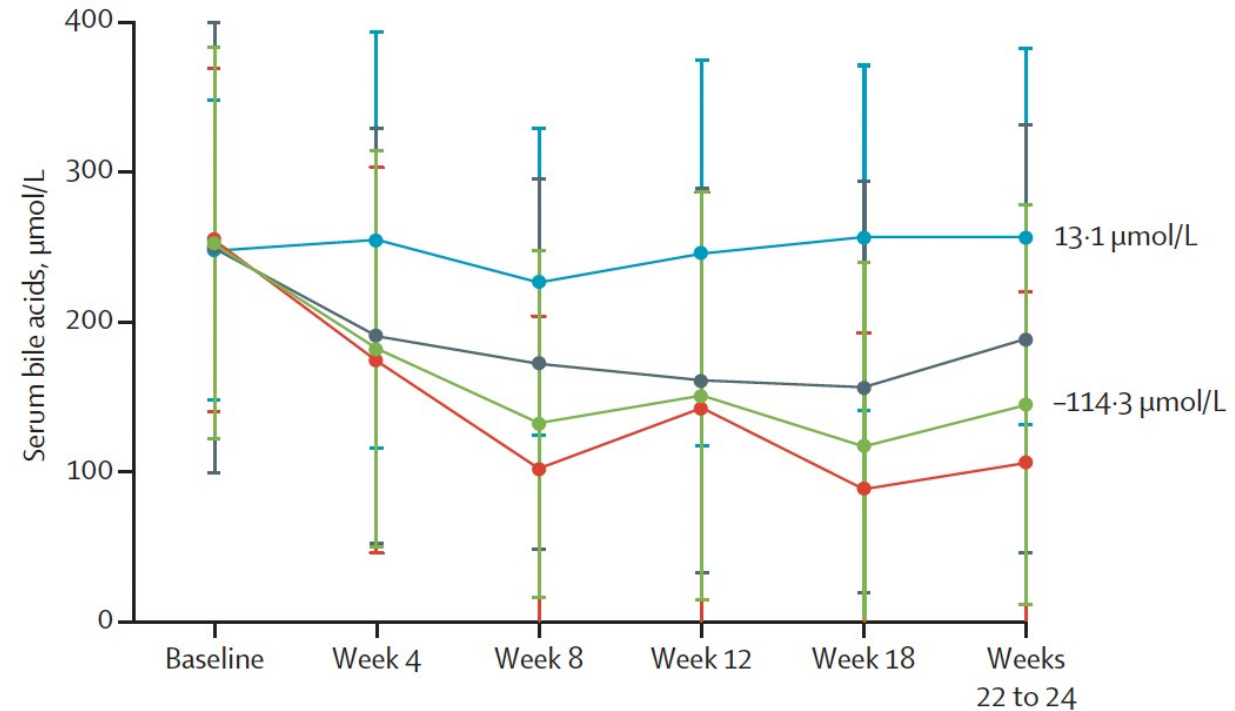


Effacité des inhibiteurs iBAT

Diminution du prurit



Diminution des acides biliaires sériques



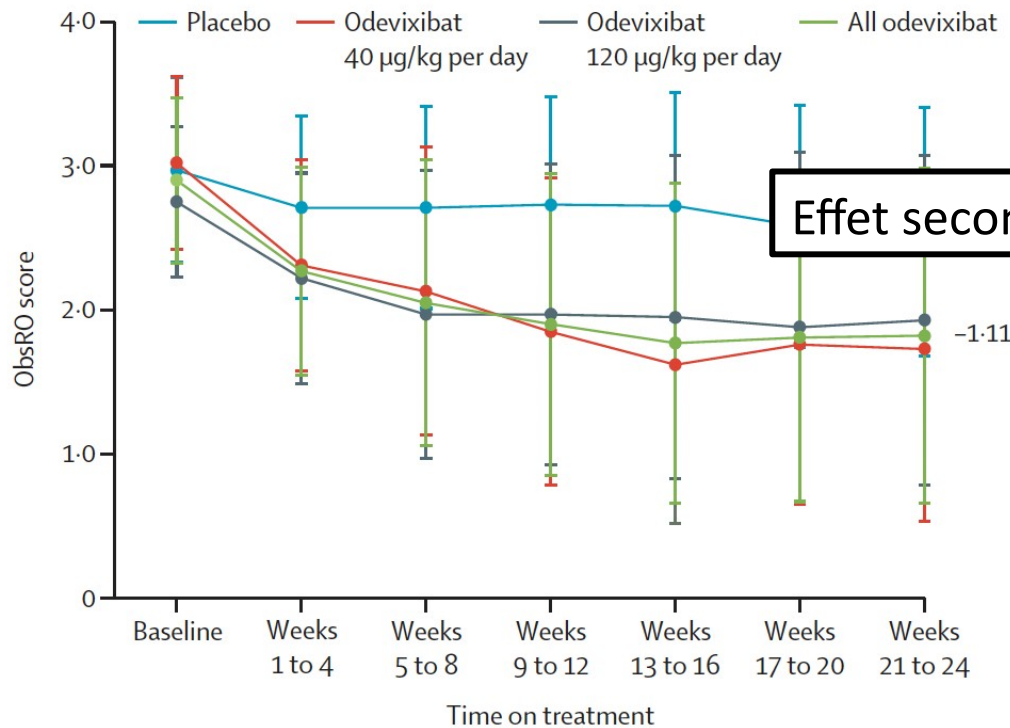
Résultats identiques obtenus avec Maralixibat

Thompson, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022;
Miethke, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024

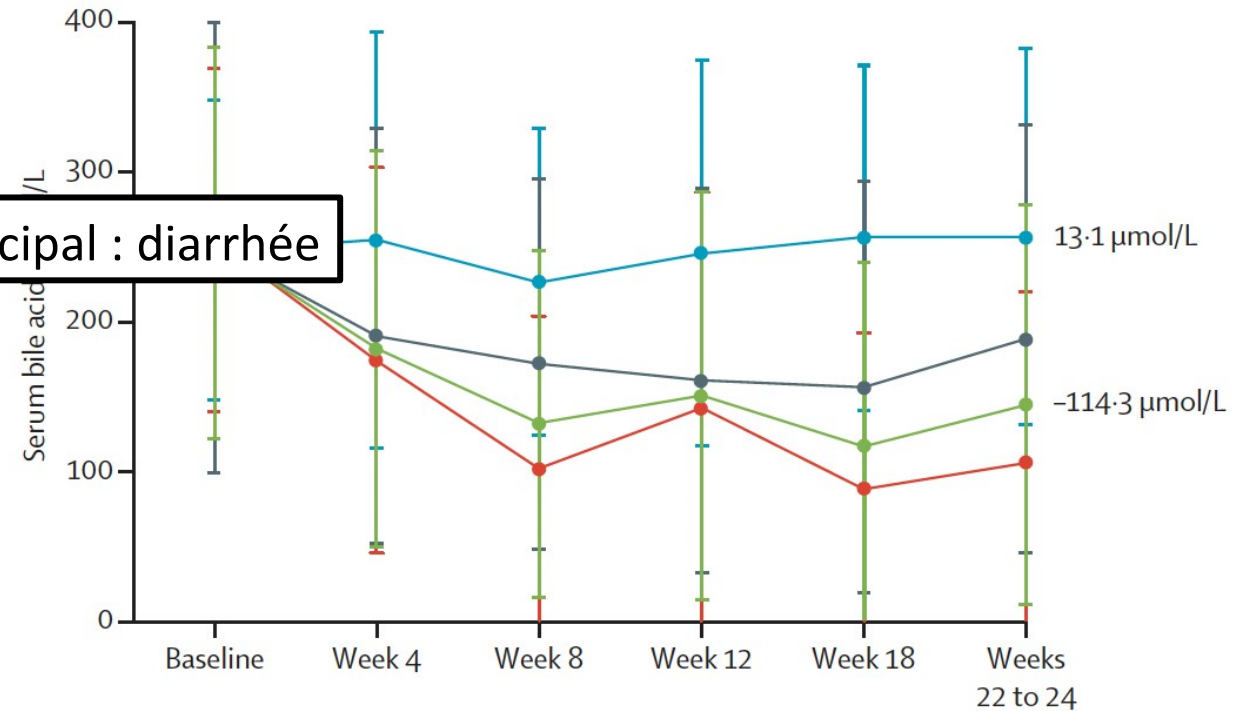


Efficacité des inhibiteurs iBAT

Diminution du prurit



Diminution des acides biliaires sériques



Résultats identiques obtenus avec Maralixibat

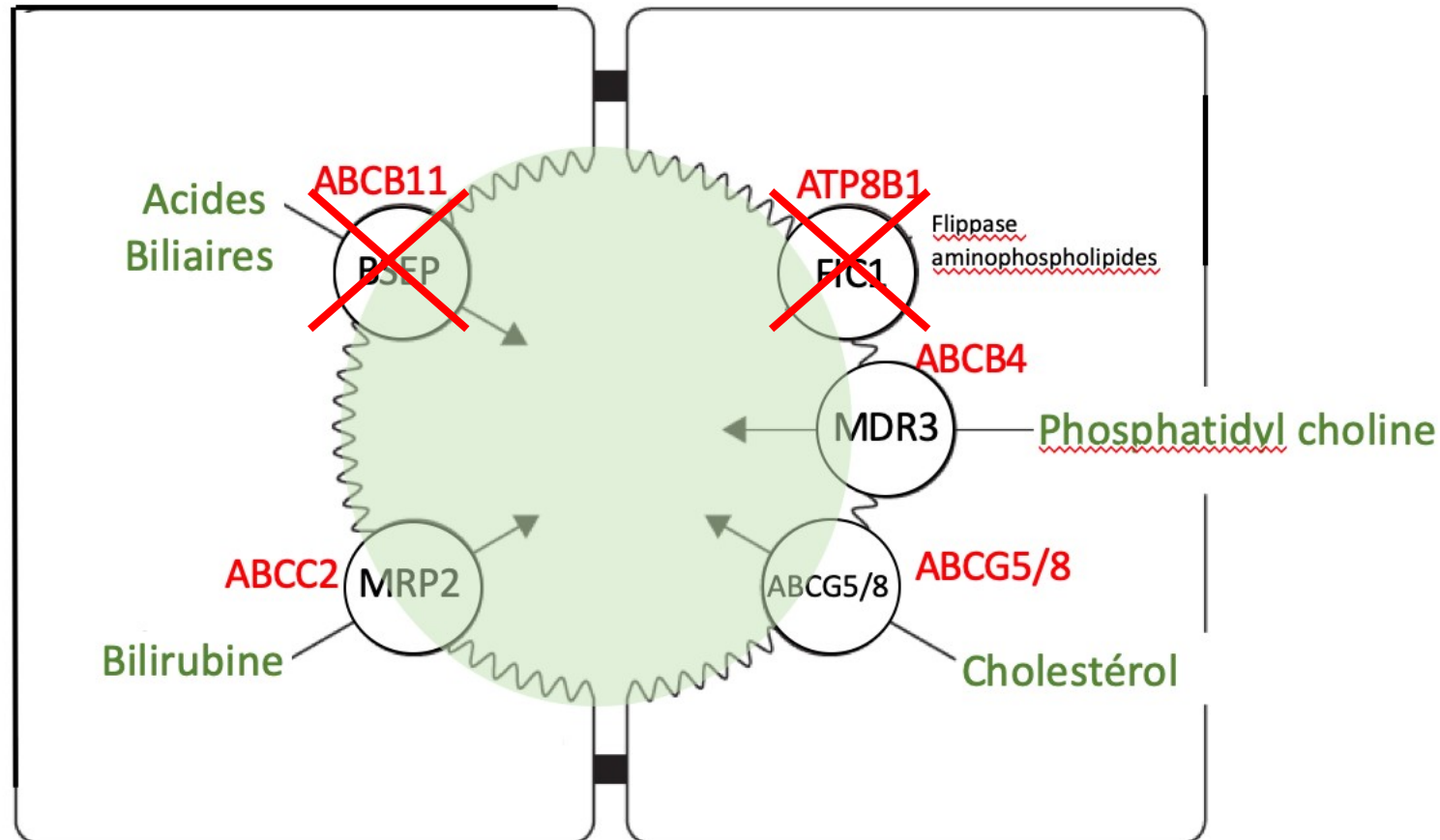
Thompson, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022;
Miethke, *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024

PFIC : traitement

- Traitement anti-cholestatique: acide ursodésoxycholique
- Traitement du prurit: bézafibrate, rifampicine et inhibiteur iBAT
- Transplantation hépatique

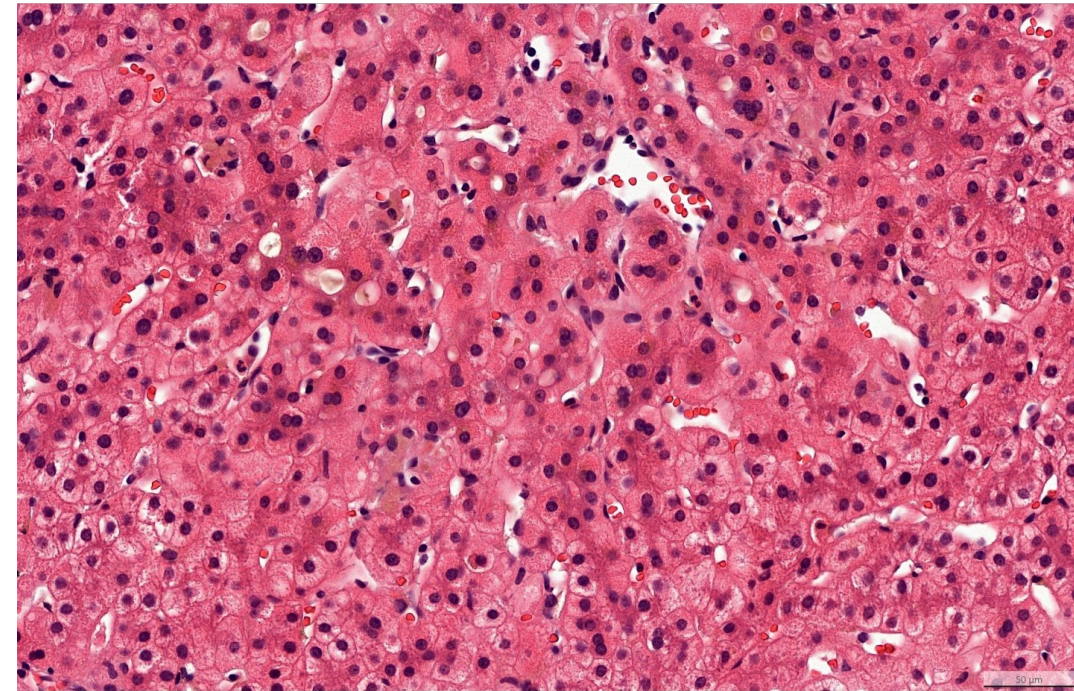
BRIC Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis

- Variant homozygote (ou hétérozygote) de **ATP8B1** (FIC1) ou **ABCB11**(BSEP)



BRIC : phénotype

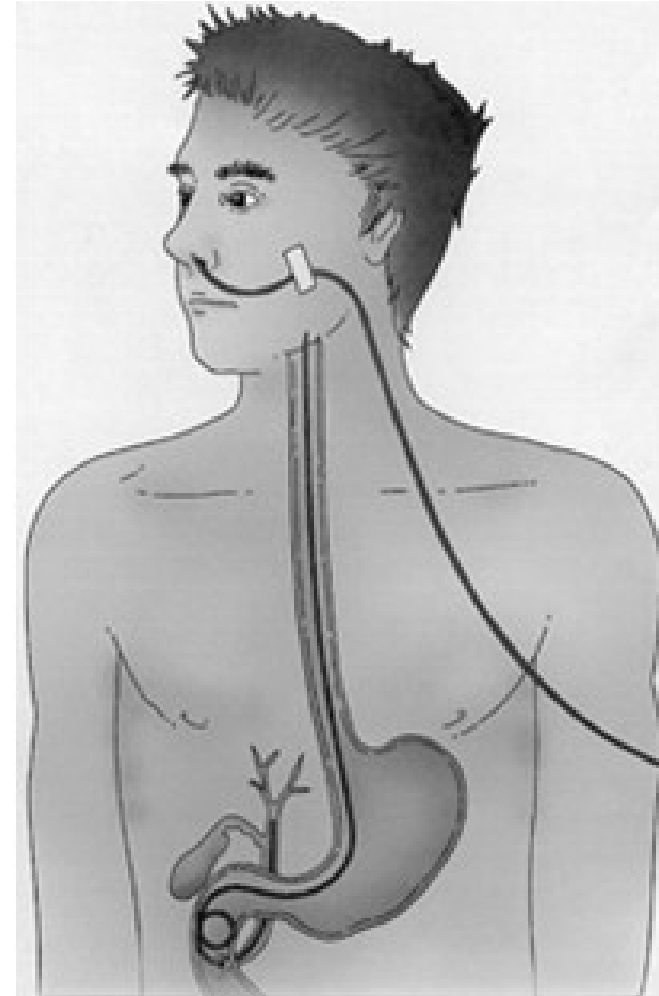
- Episodes d'ictère avec GGT normale avec prurit intense
- Signes associés: amaigrissement, diarrhée
- Durant quelques semaines à quelques mois
- Pouvant être déclenchés par infections, médicaments, traitement hormonal, grossesse
- Histologie hépatique: cholestase isolée
- Rémission complète entre les épisodes
- Retentissement important sur la qualité de vie



Wendum, Ann Pathol, 2010

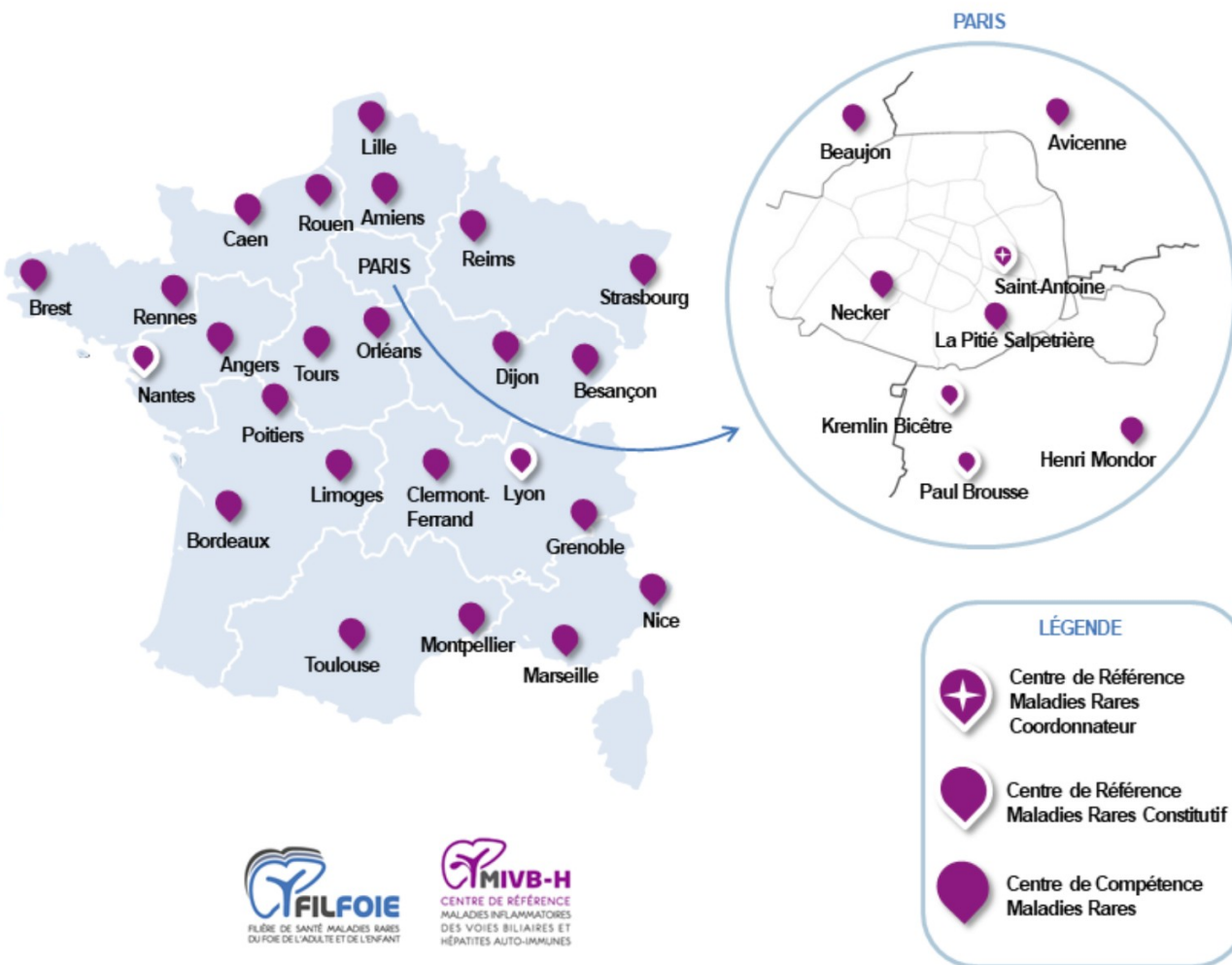
BRIC : Traitement

- Bézafigrate, Rifampicine, Sertraline, Naloxone
- Echanges plasmatiques
- Dérivation biliaire par drain nasobiliaire
- Efficacité des inhibiteurs d'iBAT?

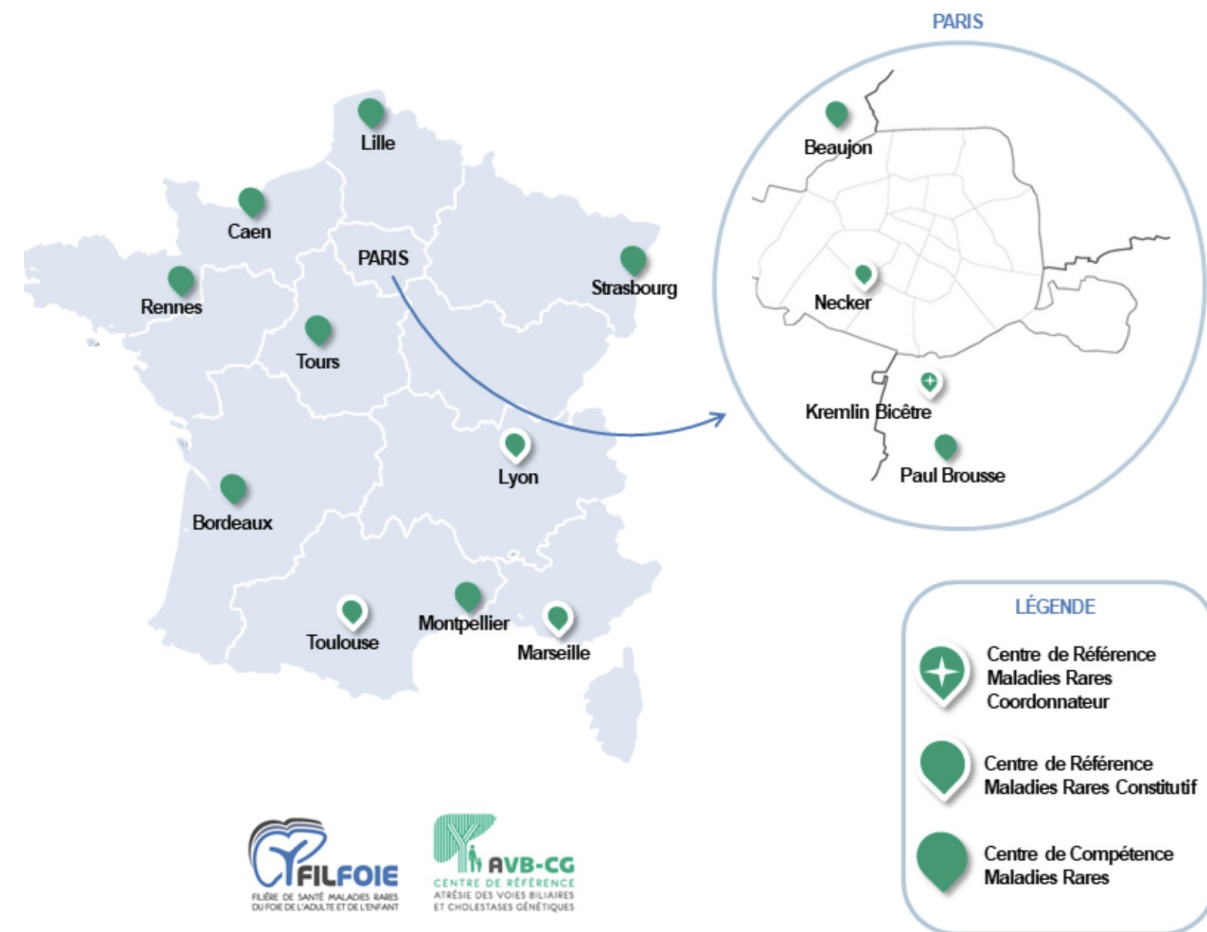


Recours aux centres experts

Réseau MIVB-H



Réseau AVB-CG



Points forts

- PFIC : maladies chroniques sévères évoluant le plus souvent vers la cirrhose dès l'enfance et nécessitant le recours à la transplantation hépatique
- PFIC de type 3 : parfois d'évolution plus progressive pouvant se révéler à l'âge adulte
- BRIC : épisodes récurrents de cholestase ictérique régressive sans évolution vers la cirrhose
- Diagnostic PFIC et BRIC : faisceau d'arguments cliniques, biologiques, histologiques et mise en évidence de variants pathogènes des gènes des transporteurs biliaires
- Traitement des cholestases génétiques : acide ursodésoxycholique et traitement du prurit, récemment amélioré par les inhibiteurs des transporteurs iléaux des acides biliaires (iBAT)

Remerciements

Service d'Hépatologie, Dr N Carbonell, Hôpital Saint-Antoine



sara.lemoine@aphp.fr



Equipe INSERM Dr J Gautheron,
Maladies biliaires et métabolique du foie
Centre de Recherche Saint-Antoine



Financements

