



l'enfance à l'âge adulte

**Centre de Référence de
Maladies Rares du Foie de l'Enfant**



Les cholestases



Emmanuel Jacquemin

**Professeur de Pédiatrie
Université Paris Sud XI**

**Hépatologie et Transplantation Hépatique Pédiatriques
CHU Bicêtre, AP-HP**



**Inserm UMR-S 757
France**



Conflit d'intérêt

- **Expert auprès des laboratoires
CTRS**

Objectifs pédagogiques

- **Connaître les cholestases chez l'enfant et l'adolescent**
- **Connaître les manifestations et les complications survenant à l'âge adulte**
- **Savoir quelles informations transmettre à l'hépto-gastroentérologue adulte et comment**

Les cholestases de l'enfant

- **Souvent génétiques**
- **Maladies graves: 80% des indications de la transplantation hépatique chez l'enfant**
- **Peu connues des hépatologues d'adultes**
- **Conséquence des progrès thérapeutiques, un nombre croissant d'enfants atteint l'âge adulte sans transplantation**

Les cholestases de l'enfant

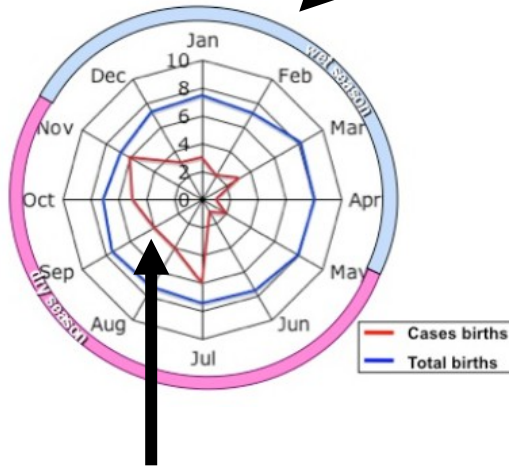
Objectifs

- **Faire connaître les particularités de ces maladies à l'hépatologue d'adultes**
- **Transmettre des informations spécifiques**
- **Transmettre des conseils généraux**
- **L'atrésie des voies biliaires**
- **Le syndrome d'Alagille**
- **Les cholestases intrahépatiques familiales progressives**
- **Les déficits de synthèse des acides biliaires primaires**

Atrésie des voies biliaires

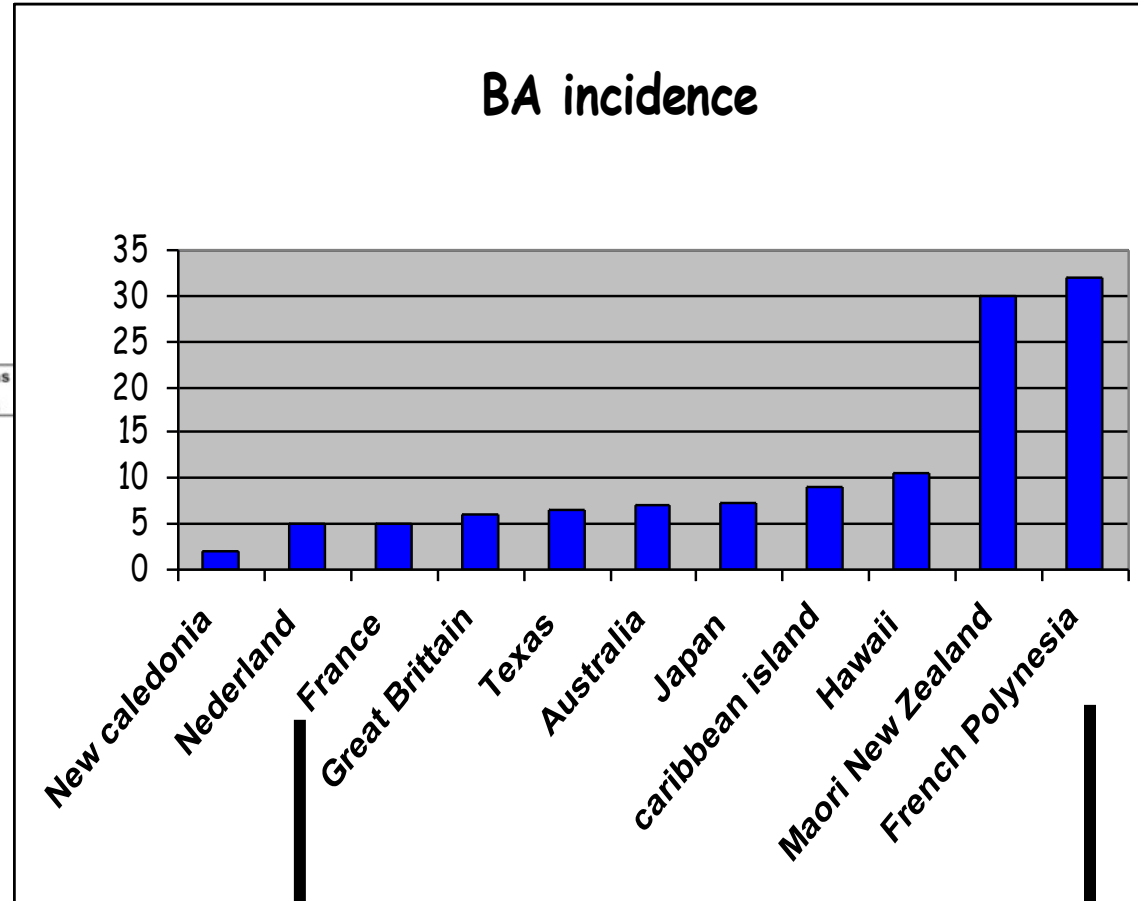
- **50 % des causes de cholestase**
- **Mécanismes pathogènes impliqués**
 - **Facteurs environnementaux**
 - **Ischémiques**
 - **Viraux**
 - **Immunologiques**
 - **Génétiques**
- **Interaction de ces facteurs?**

Facteurs environnementaux? Facteur génétique commun?



**Saisonnalité
de l'AVB en
polynésie
française:
susceptibilité
des
enfants nés en
saison sèche**

Girard M et al 2011

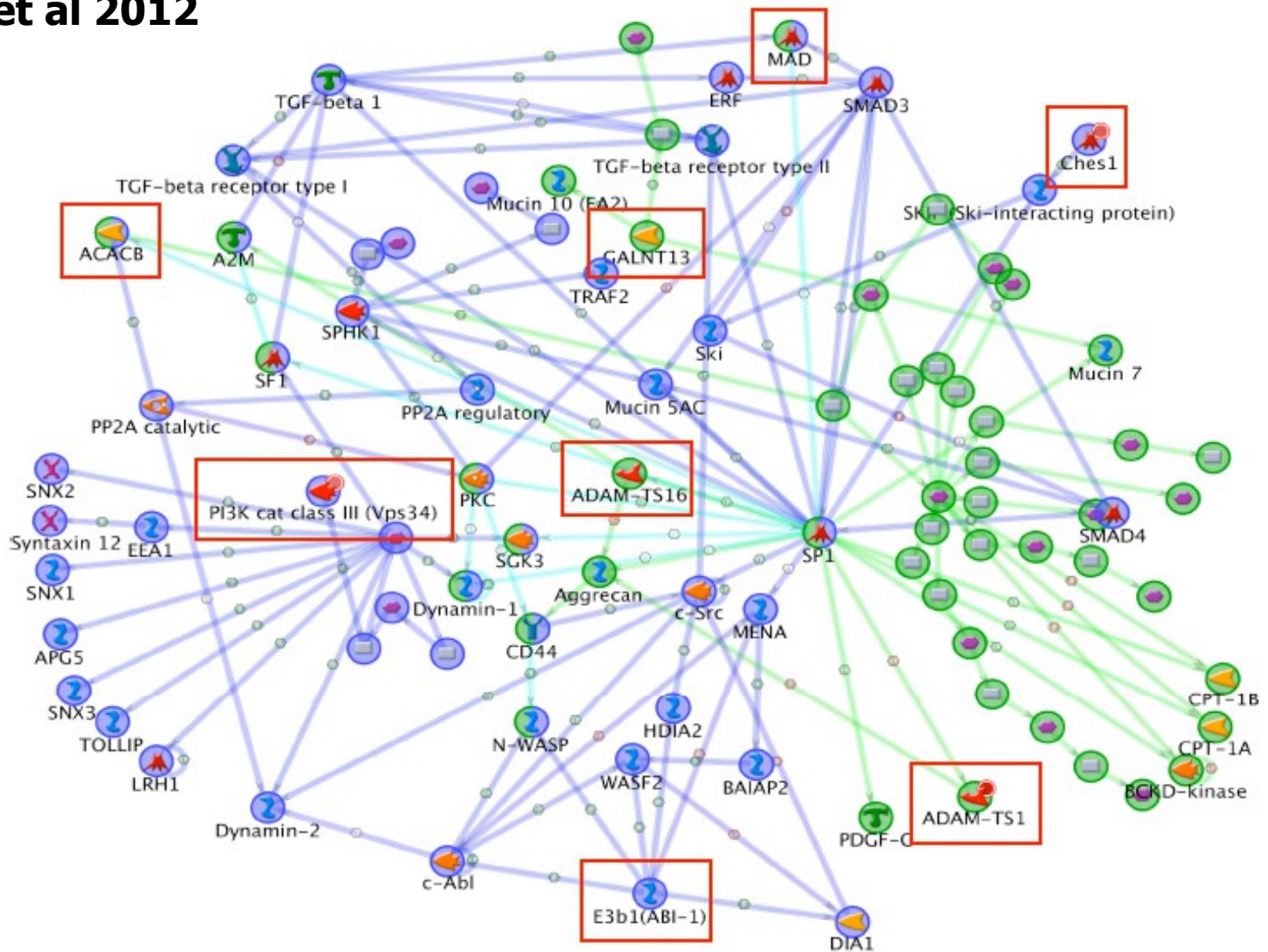


1/20 000

X 6

1/3500



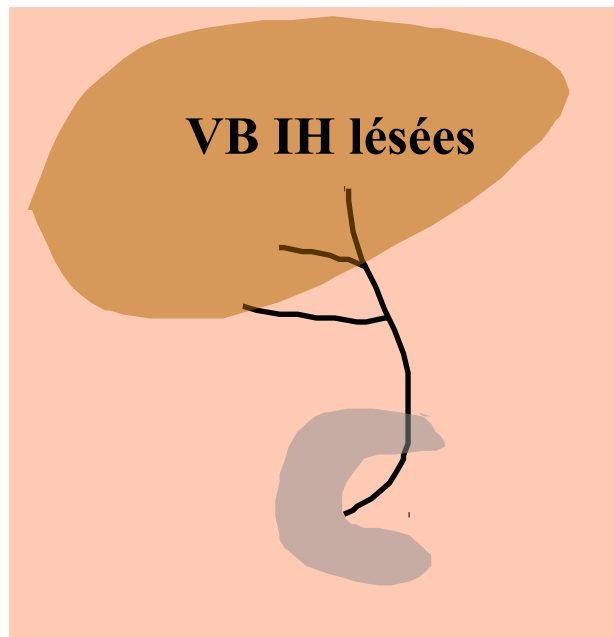


Génétique complexe: gènes potentiellement impliqués dans l'atrésie des voies biliaires en polynésie française: voie cellulaire commune (morphogénèse...)

Atrésie des voies biliaires

Lésions macroscopiques de la VB extra-hépatique

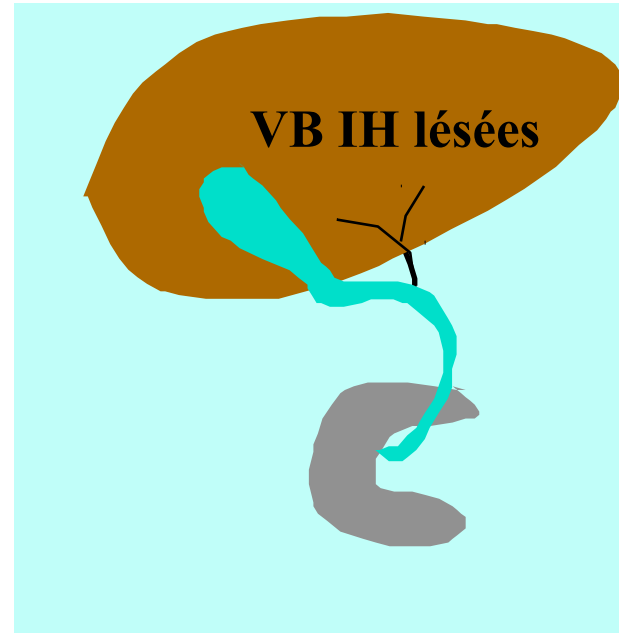
67 %



**Intervention
de Kasai**

**Hépatoportointérostomie
Risque de cholangite**

20 %



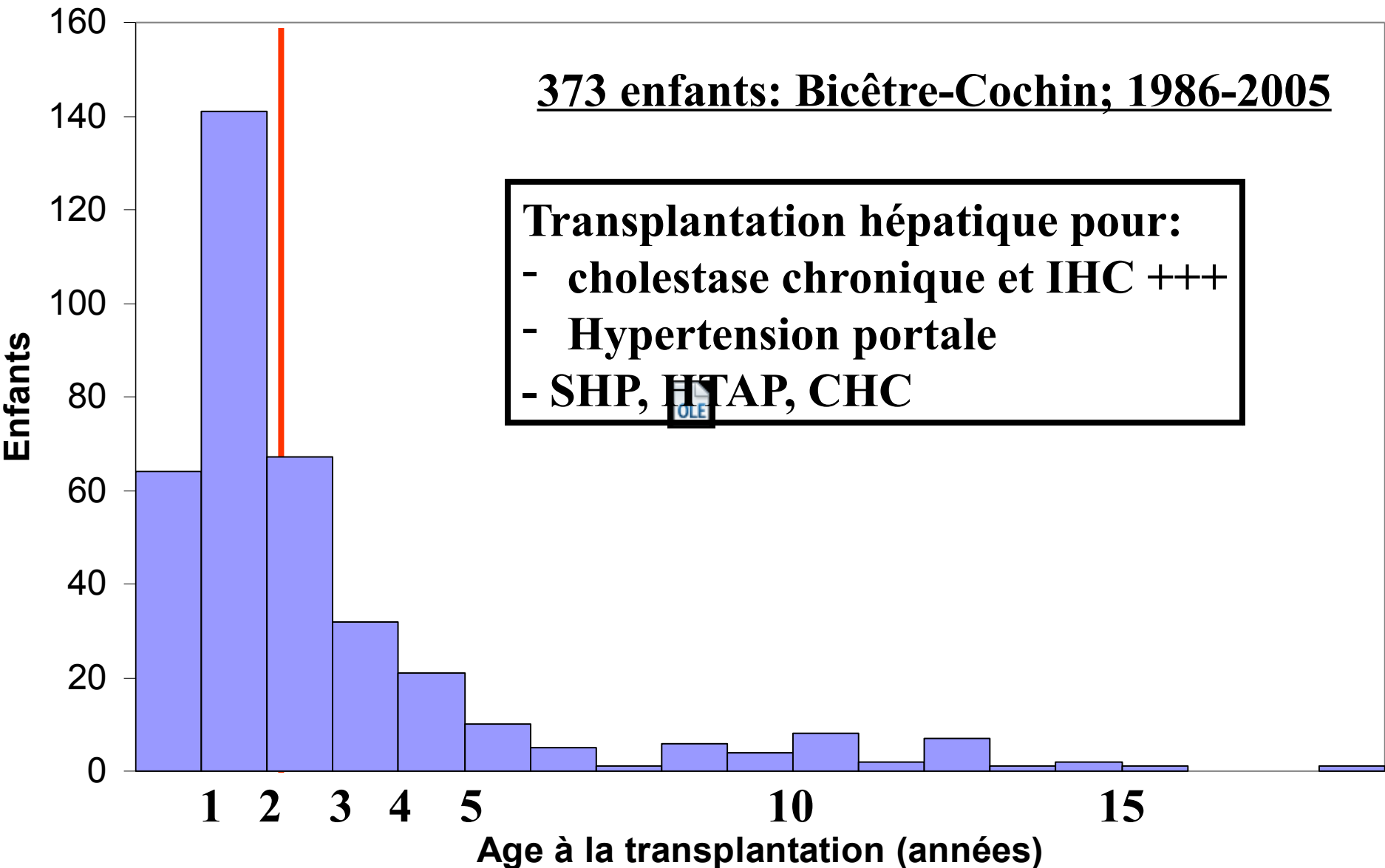
**Hépatoportocholécystostomie
Pas de cholangite**

Atrésie des voies biliaires: âge à la transplantation

373 enfants: Bicêtre-Cochin; 1986-2005

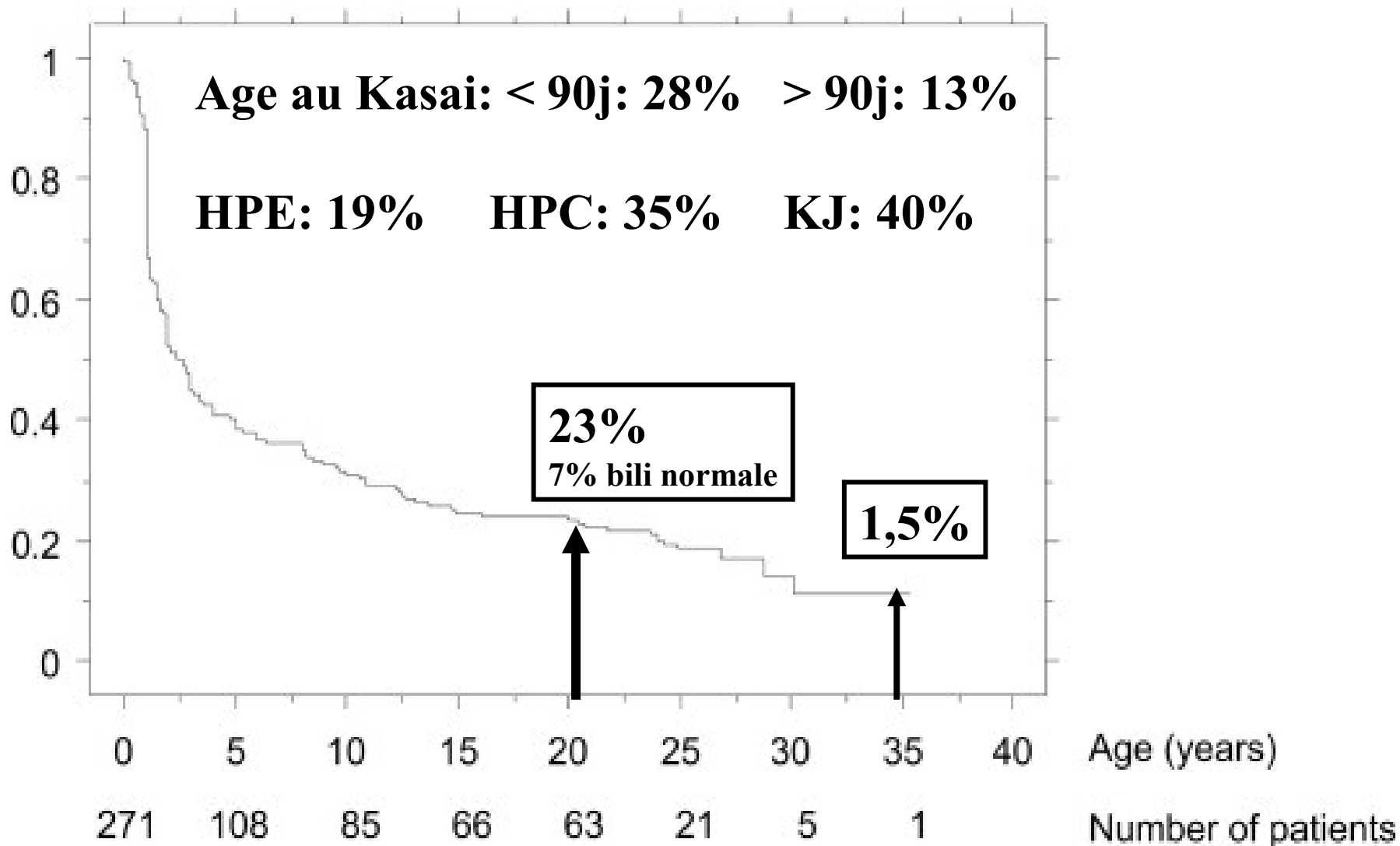
Transplantation hépatique pour:

- cholestase chronique et IHC +++
- Hypertension portale
- SHP, HTAP, CHC



Atrésie des voies biliaires: survie à 20 ans avec le foie natif (63 enfants) Lykavieris et al 2005

Survival with native liver



AVB: Survie avec foie natif selon l'âge à l'opération de Kasai (Sérinet MO et al 2009)

Age à l'opération de Kasai (jours)	N patients avec données complètes	Survie avec foie natif à 2 ans	Survie avec foie natif à 5 ans	Survie avec foie natif à 10 ans	Survie avec foie natif à 15 ans
≤30	59	66,2%	58,1%	42,5%	
31-45	131	65,5%	40,5%	40,5%	40,5%
46-60	162	57,8%	42,4%	36,1%	33,3%
61-75	159	57,1%	36,1%	32,3%	28,7%
76-90	90	52,4%	26,4%	19,5%	16,7%
>90	84	42,1%	27,3%	20%	13,4%
Pas de Kasai	48	28,6 %	2,2 %	0	0

Atrésie des voies biliaires: points particuliers

- **Complications de la cirrhose**
- **Récidive d'ictère**
- **Cholangite bactérienne (antibiothérapie urgente)**
- **Nécrose ischémique (rôle favorisant de la ponction d'ascite évacuatrice): Fièvre, douleurs abdominales, cytolyse, IHC**

Evolution

Aggravation rapide

Stabilisation

Récupération

Transplantation

super urgente

rapide

différée

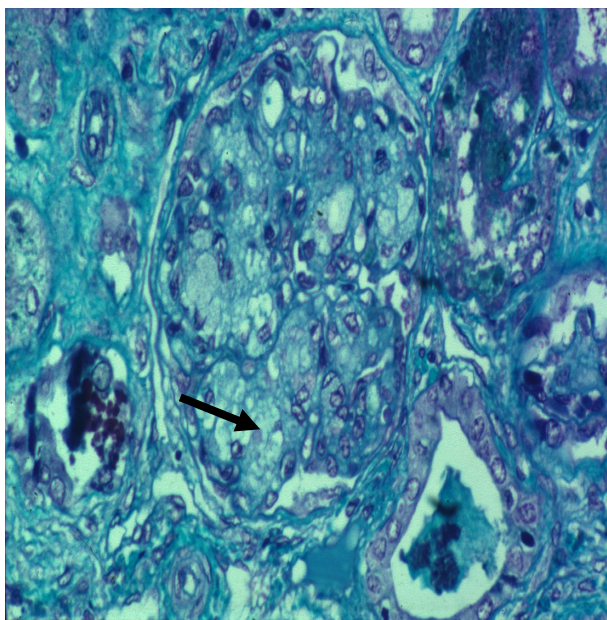
- **Syndrome de polysplénie: Dépistage shunt intrapulmonaire et HTAP, oracilline au long cours**
- **Transplantation nécessaire à l'âge adulte**

Syndrome d'Alagille (AGS)

- **Anomalie de développement associé à une paucité des voies biliaires et diverses malformations**
- **Diagnostic: 3 to 5 critères majeurs**
- **Transmission autosomique dominante avec expression variable**
- **Mutations des gènes *JAG1* ou *NOTCH2* dans > 90% des cas**
- **Gènes de la voie de signalisation de Notch impliquée dans la différenciation cellulaire à des stades précoces du développement**
- **Maladie rare, incidence: 1/100 000**

Atteinte rénale: le 6ème critère d'AGS ?

Anomalies rénales présentes chez 40 % des patients

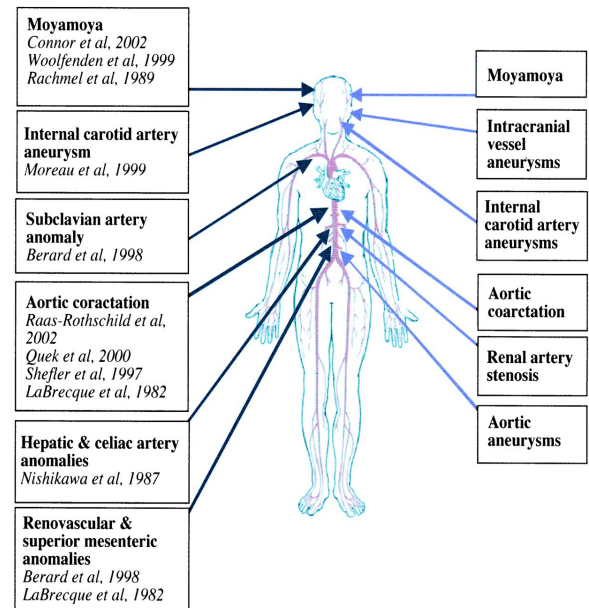


Acidose tubulaire
Mésangioliipidose
glomérulaire
Agénésie ou
hypoplasie rénale
Polikystose rénale
Insuffisance
rénale/HTA
Sténose artérielle
rénale

Nombreuses autres anomalies
touchant tous les organes

REPORTS FROM THE
LITERATURE.

THIS REPORT

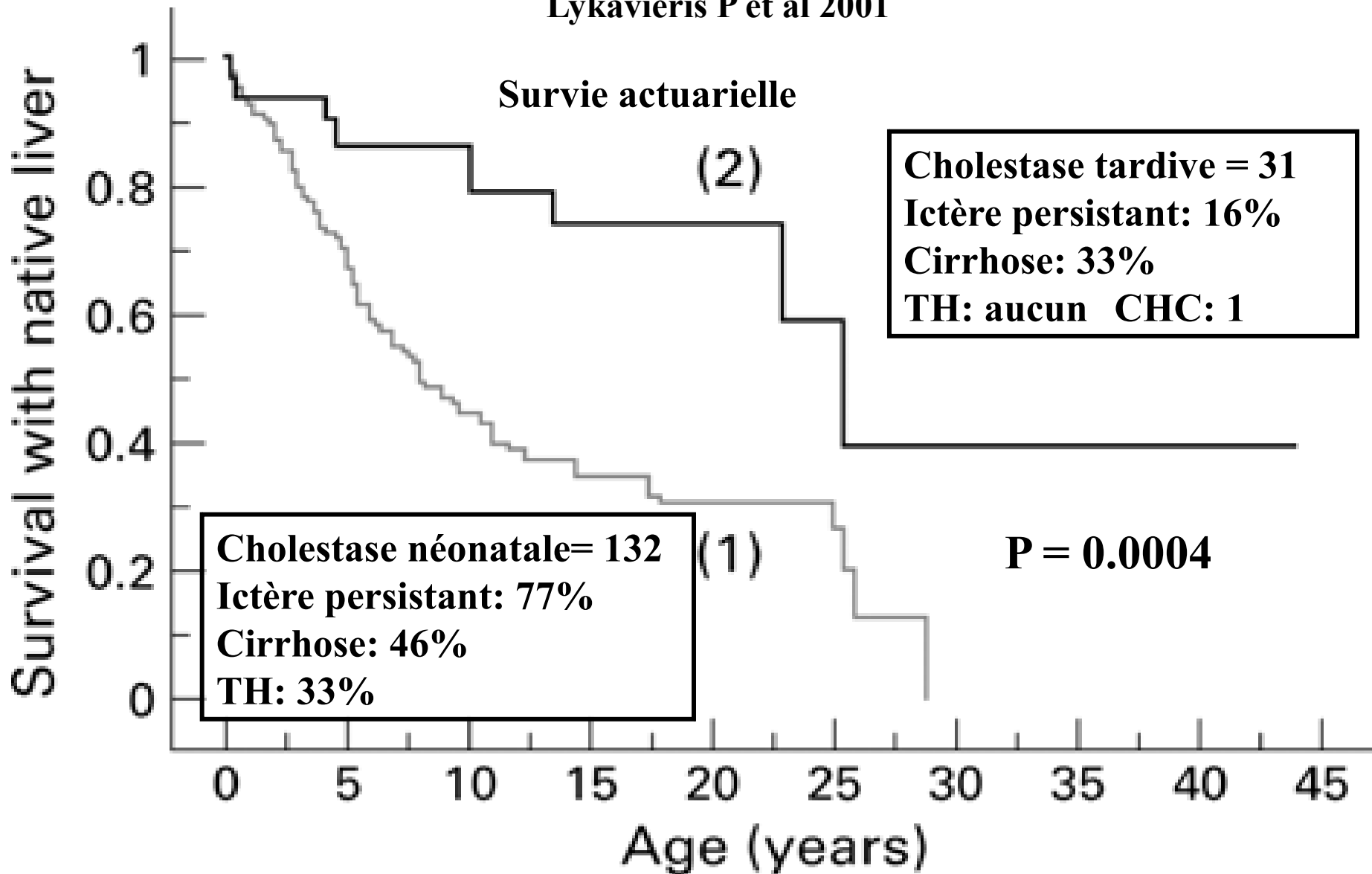


Anomalies artérielles variées

Habib R et al 1987
Kamath BM et al 2004, 2011

Syndrome d'Alagille Bicêtre 1960-2000: 163 enfants, médiane = 10 y (2 m-44 y)

Lykavieris P et al 2001



AGS: mutations de *JAG1* ou *NOTCH2*

JAG1: 94% des cas (surtout tronquantes) dont 60-70% sont *de novo* (sporadiques)

Pas de corrélation génotype / phénotype

Haploinsuffisance (délétion/tronquante) ou effet dominant-négatif (faux sens) des protéines mutées sur la voie de Notch (Ponio et al 2007)

NOTCH2: 2% des cas (surtout faux sens), moins d'atteinte cardiaque et vertébrale, et moins de dysmorphie faciale (Kamath BM et al 2012)

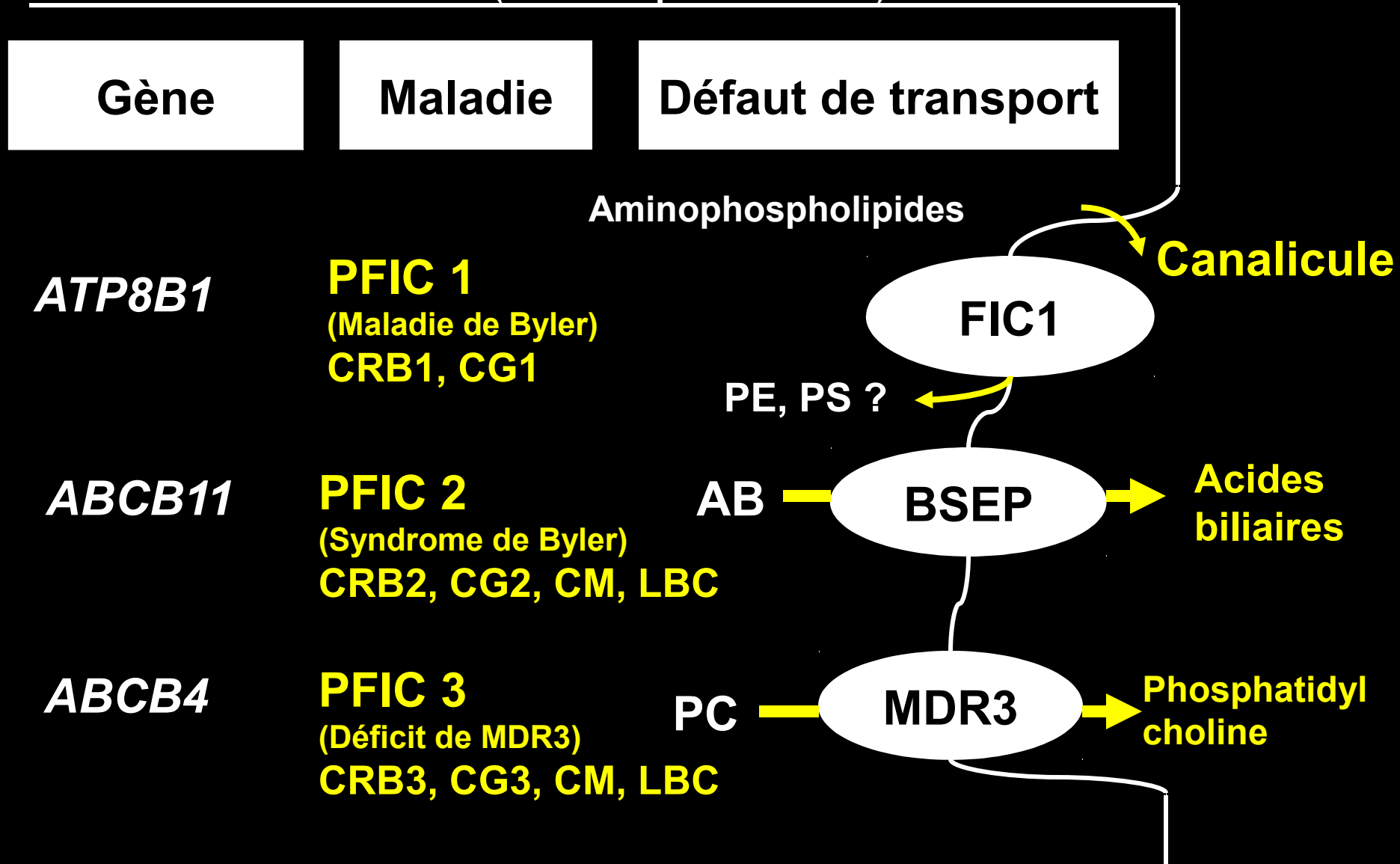
Conseil génétique délicat: variabilité du phénotype pour un même génotype (Jung et al. JPGN 2007; Giannakudis et al. Eur J Hum genet 2001)



Syndrome d'Alagille: points particuliers

- **Il est important de dépister/surveiller une atteinte rénale et la survenue d'une hypertension artérielle systémique**
(Salem JE et al 2012)
- **Tendance hémorragique grave pour un geste invasif ou un traumatisme mineur**
(Lykavieris P et al 2003)
- **Fragilité osseuse (fractures)**

PFIC1-3 et cholestases apparentées: BRIC, Lithiases biliaires, Cholestases gravidiques et médicamenteuses génétiques (autosomiques récessives)



PFIC1-3: Traitement

Première intention

- > **AUDC ou dérivation biliaire: permet de retarder ou de surseoir à la transplantation hépatique pendant l'enfance dans 25 % des cas**

Seconde intention

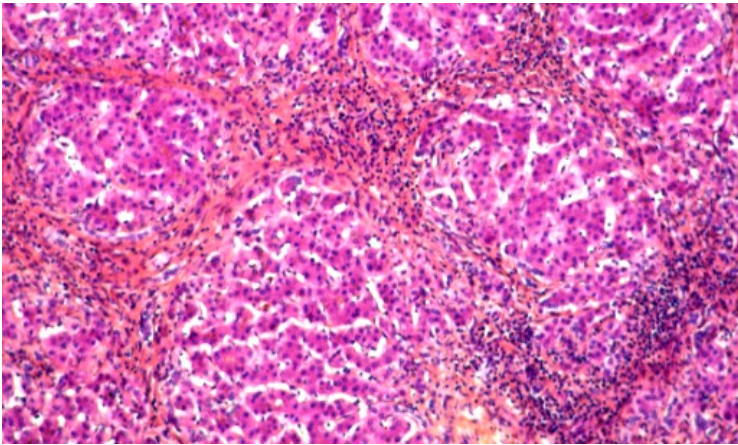
- > **Transplantation**

Approche future

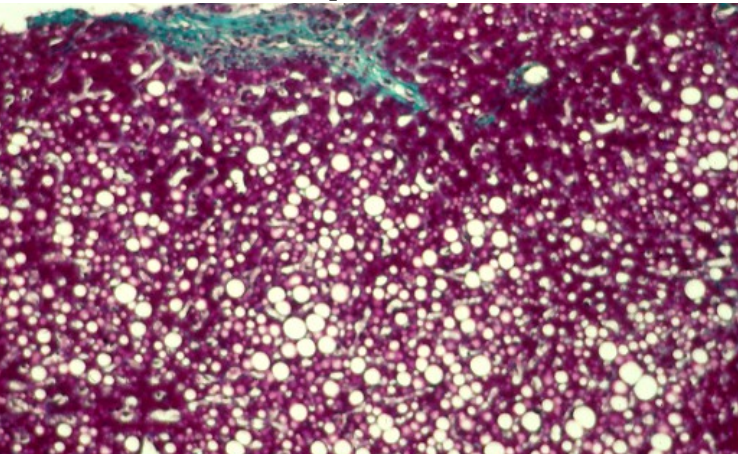
- > **Pharmacothérapie ciblée, thérapie cellulaire ou génique**

Atteintes extrahépatiques des PFIC1: diarrhée chronique, stéatose, surdité, insuffisance pancréatique externe

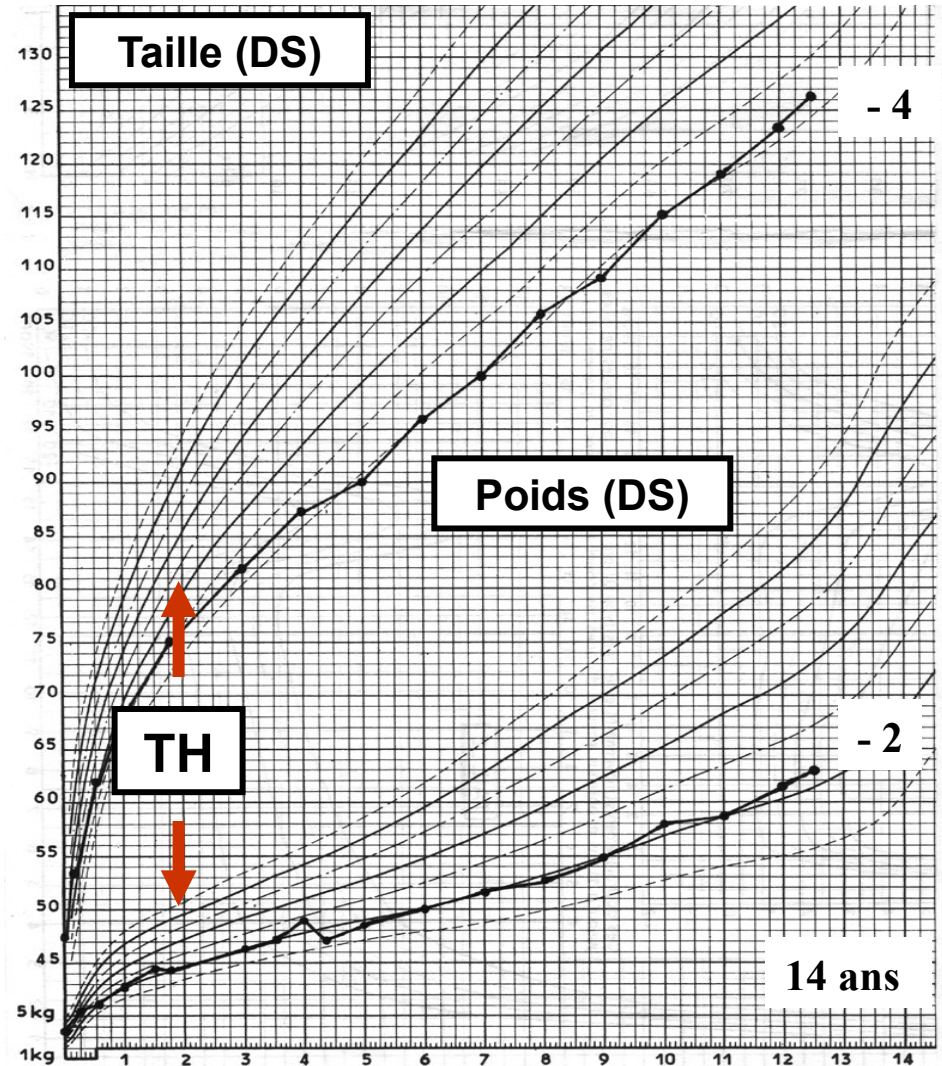
Foie explant 



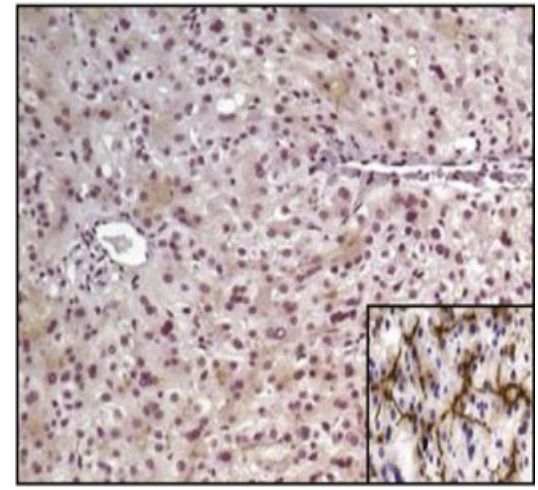
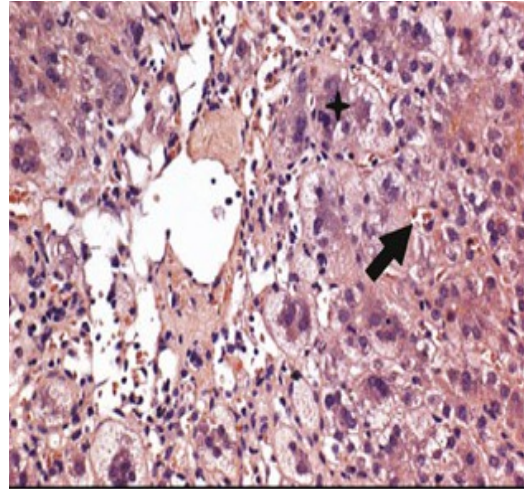
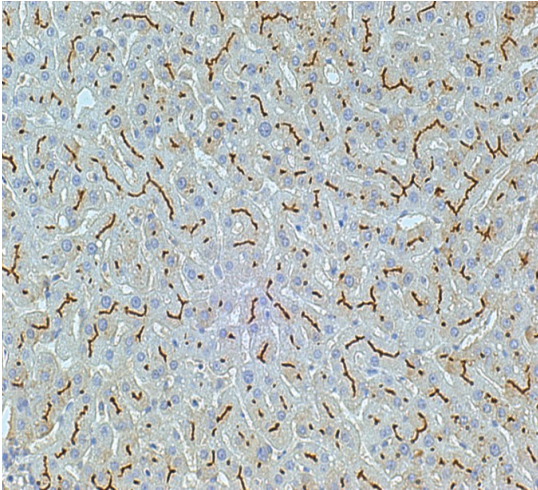
5 ans post TH



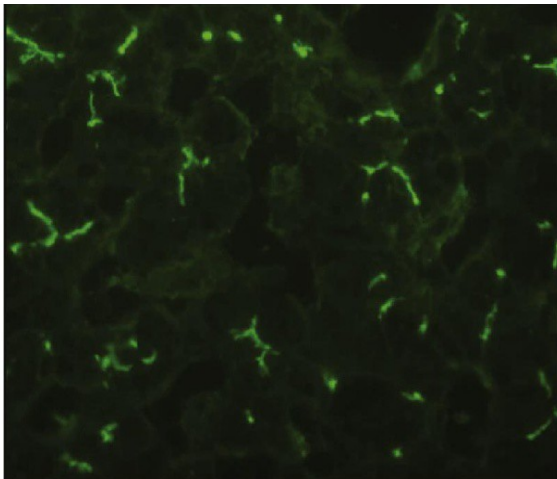
Stéatose (récidive possible après reTH)



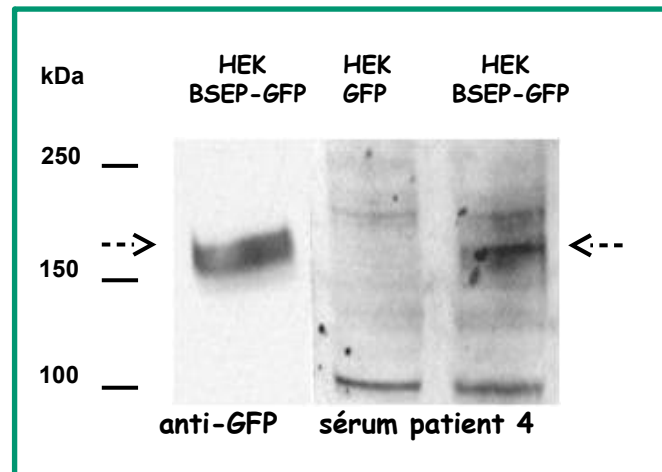
Alloimmunisation anti-BSEP après transplantation hépatique pour PFIC2



Biopsie de reperfusion



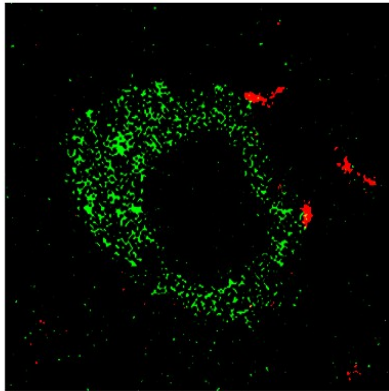
4,8 ans post-TH



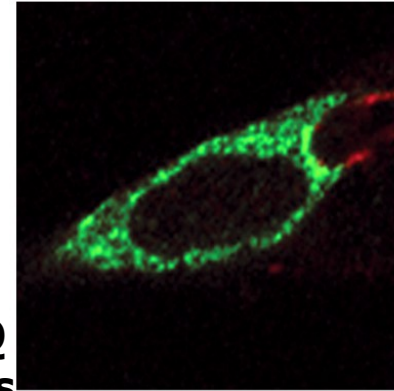
Maggiore G, Gonzales E, et al 2010

Pharmacothérapie ciblée des PFIC

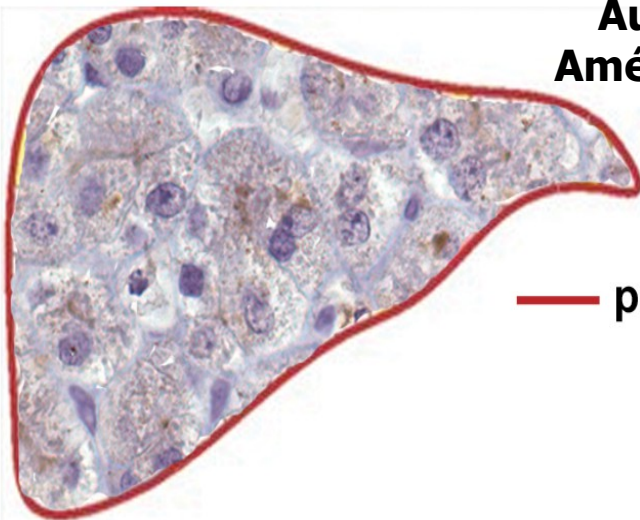
Cellules Can 10



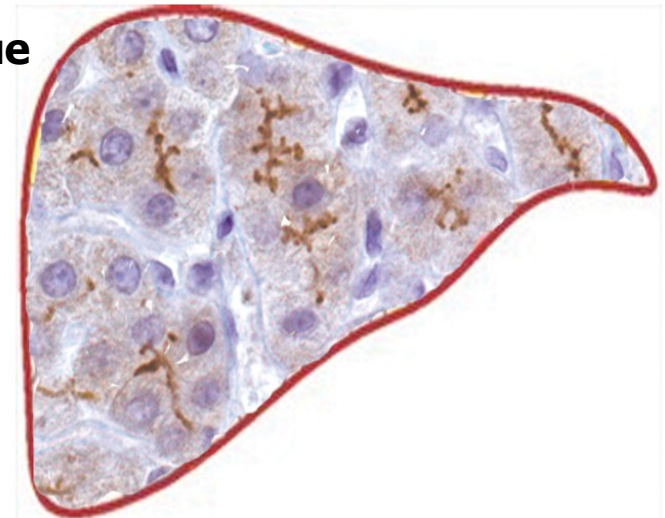
Cellules Can 10



— phenylbutyrate →
Diminution prurit (9 > 3)
Normalisation ALT, bili, TQ
Diminution des AB sériques
Augmentation AB bile
Amélioration histologique
Bonne tolérance



— phenylbutyrate →



**PFIC2, enfant de 10 ans:
ABCB11, T1210P homozygote**

Gonzales E et al 2012

Results: patient follow-up

Patient 1 T1210P	Before 4-PB	3M with 4-PB	12M with 4-PB	24M with 4-PB	Patient 3, 18a G982R + R1001R	Before 4-PB	3M with 4-PB
Itching (d-n)	8-10	1-3	1-3	0-4	Itching	3-1	1-1
Serum BA (N<10 µmol/L)	493	246	237	not available	Serum BA	579	254
Total bilirubin (N<17 µmol/L)	200	14	11	15	Total bilirubin	54	50
ALT (N<35 IU/L)	125	51	19	31	ALT	78	73
Factor V (N>70 %)	68	83	83	100	Factor V	56	66
Patient 2 A257V + G982R	Before 4-PB	3M with 4-PB	12M with 4-PB	24M with 4-PB	Patient 4, 22a R1128C	Before 4-PB	3M with 4-PB
Itching	6-8	3-5	0-2	0-2	Itching	8-10	6-7
Serum BA	379	75	54	63	Serum bile acid	398	203
Total bilirubin	14	12	7	9	Total bilirubin	61	34
ALT	55	32	26	27	ALT	106	37
Factor V	100	100	100	100	Factor V	93	83

PFIC3 revealed by oral contraceptive pills:

an example of genetic drug-induced cholestasis

Ganne-Carrié et al. J Hepatol; 2003;38:693

Lemoine M et al. World J Gastroenterol 2008;14 :6572

18-year-old

woman: Compound heterozygous, MDR3 residual activity with biliary PL = 7,1%,

Cholestatic jaundice after oral contraception (O+P), decompensation of PL biliary secretion,

→ lithogenic bile and biliary lithiasis

Cholesterol gallstones and asymptomatic cirrhosis

Evolution: normal liver tests and no recurrence of lithiasis under UDCA

Pregnancy: UDCA stopped at diagnosis

Intractable pruritus, persistent while UDCA restarted

Albumin liver dialysis (MARS) as a pregnancy-saving procedure !!!

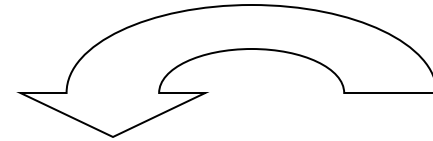
PFIC1-3: points particuliers

- **Non transplantés:**
 - **Dépistage bi-annuel des tumeurs du foie (CHC, cholangio K)**
 - **Ne pas oublier les thérapies innovantes en développement**
- **Conseil génétique: prédisposition du statut hétérozygote**
 - **cholestase gravidique, médicamenteuse (OP), néonatale transitoire, cirrhose?, tumeur?**
 - **lithiase biliaire**

CHOLESTEROL

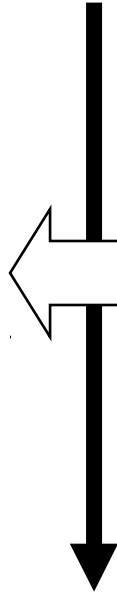


Cholestérol 7 α - hydroxylase

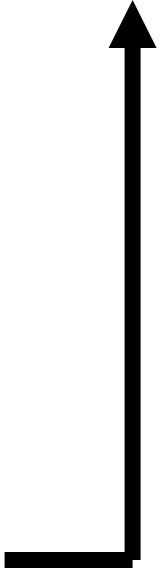


**Rétro-contrôle
négatif via FXR**

**Précurseurs des acides biliaires,
hépatotoxiques et cholestatiques
Diminution du flux biliaire**



**3 β HSD
 Δ 4 3oxo 5 β réd**



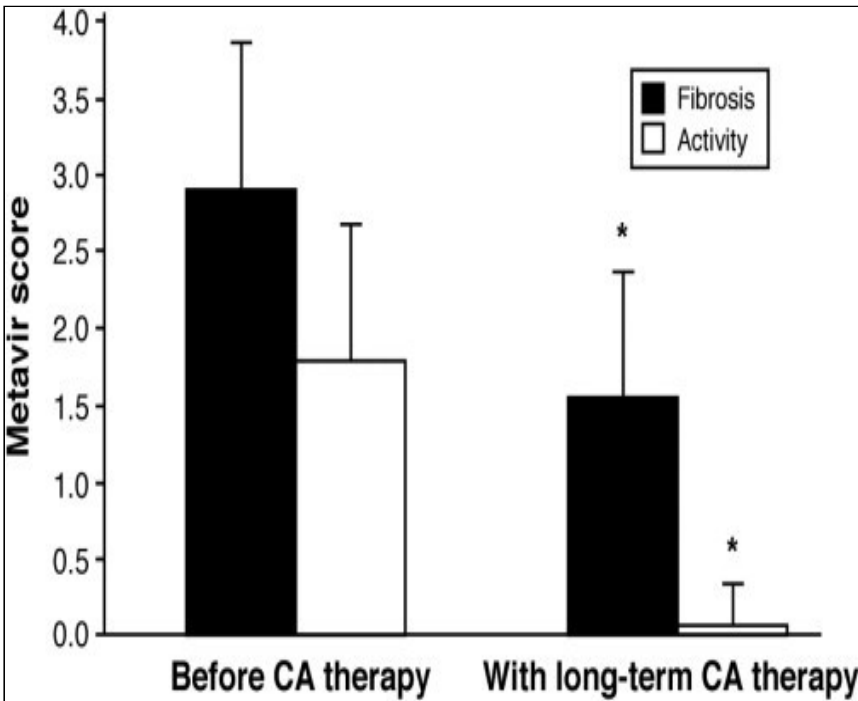
Cholestase
ACIDE CHOLIQUE
ACIDE CHENODESOXYCHOLIQUE

DEFICITS DE SYNTHÈSE DES ACIDES BILIAIRES PRIMAIRES

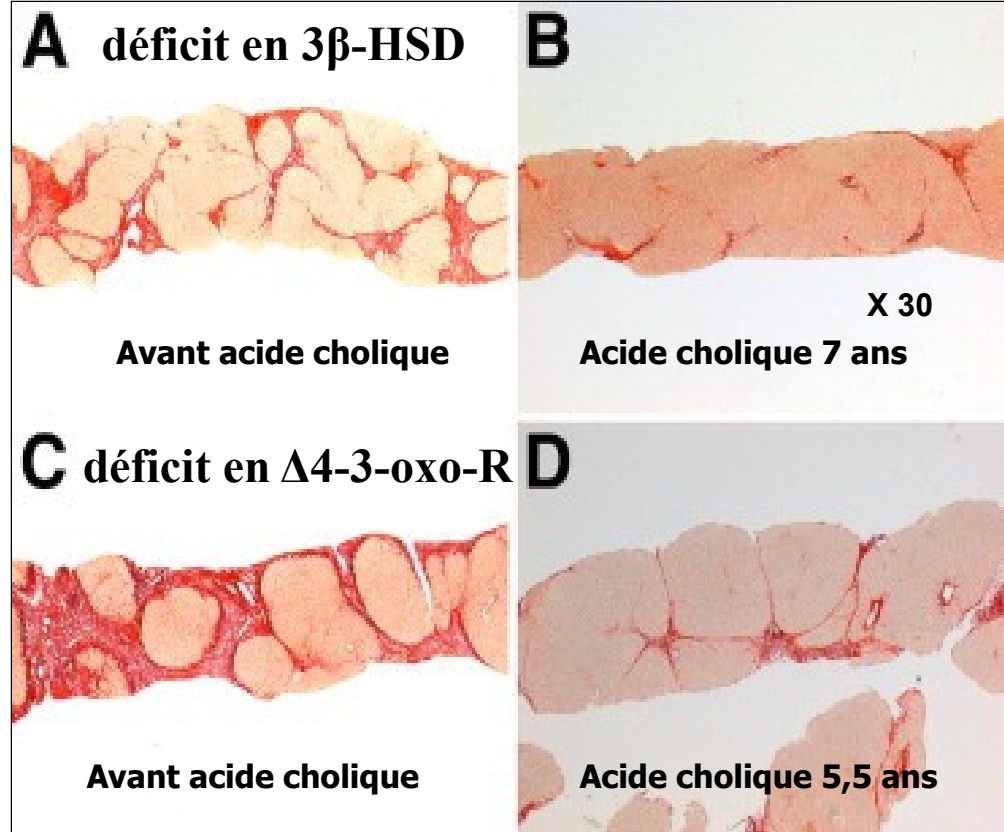
Gonzales E et al 2009; Mohlo-Pessach V et al 2012

- **Autosomique récessive**
- **Du nouveau-né à l'adulte**
- **« Cholestase sans prurit »**
- **Ictère, malnutrition, déficits en vitamines ADEK**
- **Diarrhée chronique, stéatorrhée, microkystes reins**
- **Cirrhose...hépatite chronique X...**
- **Biologie sang: acides biliaires=N, GGT=N**
- **Diagnostic: - GC-MS acides biliaires S/U**
 - **Biologie moléculaire**

Traitement par l'acide cholique



Effets sur l'histologie hépatique chez 14 enfants avec un déficit en 3β -HSD et en $\Delta 4$ -3-oxo-R
19 enfants traités
Aucune transplantation
Bonne tolérance (recul de 20 ans)
Plusieurs naissances sous traitement



Biopsies hépatiques initiales et après traitement par AC chez deux enfants avec déficit en 3β -HSD et en $\Delta 4$ -3-oxo-R

Cholestases de l'enfant à l'adulte: aspects particuliers

- **Compliance thérapeutique**
- **Pas d'aspirine, ni d'AINS**
- **Alcool, protection virus A et B**
- **Contraception (OP minidosée): risque de majoration de la cholestase, en détailler les signes**
- **Grossesse et AUDC**
- **Conseil génétique: risque de transmission (autosomique R ou D) et diagnostic antenatal, prédisposition**
- **Filière de soins enfants/adultes**
- **Annoncer trois ans avant le changement d'équipe à l'enfant (consultation de transition)**
- **Recenser le devenir des enfants à l'âge adulte**
- **Mise en place de nouvelles thérapies chez les non transplantés**

Les 5 points forts

- **① L'atrésie des voies biliaires est la cause la plus fréquente de cholestase chronique chez l'enfant**
- **② Les cholestases chroniques représentent 80 % des indications de la transplantation hépatique chez l'enfant**
- **③ Les conseils généraux doivent être rappelés lors du passage à l'âge adulte : consommation d'alcool et d'AINS interdite, vaccination contre les virus A et B**
- **④ La jeune femme doit être informée qu'en cas de grossesse, le traitement par acide ursodésoxycholique ne doit pas être interrompu sans l'avis de l'hépatologue référent**
- **⑤ Il faut organiser un conseil génétique pour expliquer les risques de transmission et la possibilité de diagnostic anténatal en cas de maladie génétique**