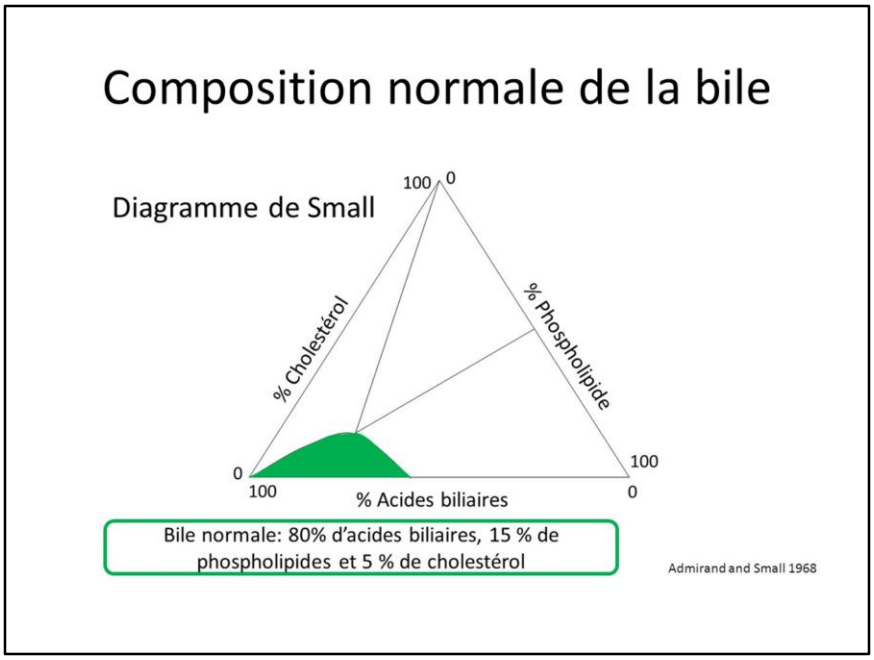
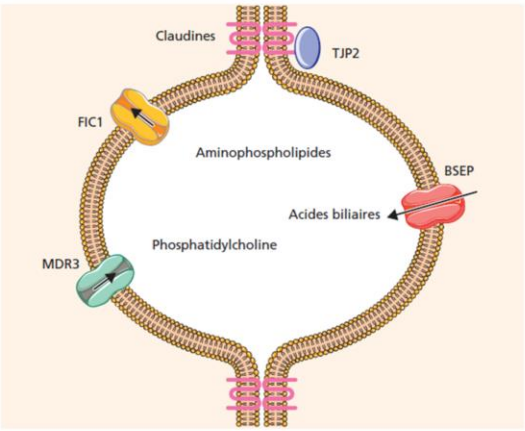
Les cholestases génétiques

Pierre-Antoine SORET
DES hépatologie et gastro-entérologie
Hôpital Saint-Antoine, Paris



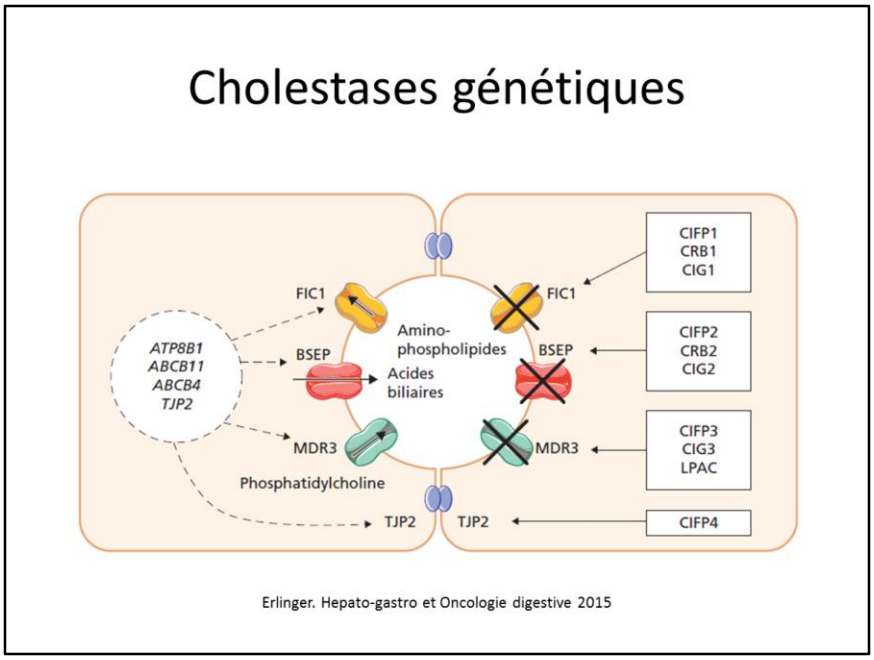
Une bile normale comprend une proportion précise et définie d'acides biliaires, de phospholipides et de cholestérol.
En cas d'anomalie quantitative des composants de la bile, celle-ci devient lithogène à l'origine de la formation de calculs.

Excrétion biliaire



Erlinger. Hepato-gastro et Oncologie digestive 2015

La régulation de l'excrétion des différents composants de la bile se fait au niveau du pôle canaliculaire de l'hépatocyte.
Plusieurs gènes interviennent :
- ATP8B1 code pour la protéine FIC 1 : régulation de la composition des phospholipides membranaires (maintien de l'intégrité membranaire et lutte contre l'effet détergent des acides biliaires)
- ABCB4 code pour la protéine MDR3 : régulation de l'excrétion des phospholipides biliaires
- ABCB11 code pour la protéine BSEP : régulation de l'excrétion des acides biliaires



Toute mutation d'un des gènes codant pour les protéines membranaires impliqués dans l'excrétion biliaire peut impliquer une cholestase.
En fonction du tableau clinique et biologique, on décrit 3 grands cadres nosologiques :

- cholestases intra-hépatiques familiales progressives (CIFP) ou *FIC en anglais (familial intra-hépatic cholestasis)*
- cholestases intra-hépatiques récurrentes bénignes (CRB) ou *BRIC en anglais (benign recurrent intra-hepatic cholestasis)*
- cholestases intra-hépatiques gravidiques (CIG) (non abordées dans cette présentation)

Toute protéine mutée peut donner une CIFP, une CRB ou une CIG en fonction du type de mutation.

Le syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis) se caractérise par la formation de calculs intra-hépatiques par défaut d'excrétion des phospholipides dans la bile (non abordé dans cette présentation). Il est du à une mutation du gène ABCB4.

Cholestase intra-hépatique familiale progressive (CIFP)

- 3 types : type 1 à type 3
- Transmission autosomique récessive
- Ictère et prurit précoce
- Mauvais pronostic :
  - Fibrose extensive puis cirrhose
  - CHC

3 types de CIFP classées en fonction du gène muté impliqué dans l'excrétion biliaire. Evolution quasi-constante vers la cirrhose et possiblement vers le carcinome hépato-cellulaire (CHC).

Cholestase intra-hépatique familiale progressive (CIFP)

	Type 1	Type 2	Type 3
Gène (protéine)	ATP8B1 (FIC 1)	ABCB11 (BSEP)	ABCB4 (MDR3)
Age de survenue	Premiers mois de vie	Premiers mois de vie	Enfance/adolescence
Lithiase biliaire	Non	Oui	Oui
Manifestations extra-hépatiques	Diarrhée aqueuse Pancréatite Surdité	Aucune	Aucune
GGT	Normale	Normale	Augmentée
Acides biliaires	Sang >>> bile	Sang >>> bile	Sang : peu élevés
Histologie	Cholestase canaliculaire Pas de réaction ductulaire	Cholestase canaliculaire Pas de réaction ductulaire	Réaction ductulaire
Complications	Cirrhose	Cirrhose **CHC**	Cirrhose **CHC**

CIFP type 1 :
- signes extra-digestifs : localisation de FIC 1 sur plusieurs organes (iléon, pancréas, oreille interne…)
- défaut de sécrétion des acides biliaires : augmentation de la concentration des acides biliaires dans le sang
- pas de réaction ductulaire (pas d'anomalie de structure des canaux biliaires) donc pas d'augmentation de la gamma-GT (GGT)

CIFP type 2 :
- manifestations hépatiques isolées
- risque plus élevé de CHC

CIFP type 3 :
- développement plus tardif
- association fréquente à une lithiase intra-hépatique : gène impliqué dans le syndrome LPAC
- pas de défaut de sécrétion des acides biliaires. Concentration sérique normale.
- réaction ductulaire probablement en lien avec une obstruction des canaux biliaires par des calculs intra-hépatiques. Les GGT sont donc augmentées (sécrétion par les

cholangiocytes).

Traitement

- Acide ursodésoxycholique (AUDC) :
  - 20 à 30 mg/kg/jour
  - Retarde l'évolution vers la cirrhose
  - CIFP type 3 +++
- Drainage naso-biliaire +/- drainage externe
- **Transplantation hépatique +++**
- Thérapies ciblées : l'avenir ?

Gonzales E et al. Journal of Hepatology 2012
Jacquemin et al. Hepatology 1997

AUDC : effet modéré. Principalement indiqué dans la CIFP de type 3 car lithiase intra-hépatique fréquemment associée.
Traitement des poussées d'ictère : drainage naso-biliaire/drainage radiologique externe.
Traitement principal : greffe hépatique car évolution progressive et irrémédiable vers la cirrhose.
Projets de recherche : thérapie ciblées sur les mutations génétiques ou sur les anomalies survenant dans la chaine de production de la protéine membranaire (ADN, ARN, ribosome…). Rôle des protéines chaperone.

Cholestases intra-hépatiques récurrentes bénignes (CRB)

- Type 1 : ATP8B1 (FIC1)
- Type 2 : ABCB11 (BSEP)
- « Bénigne » : pas d'évolution vers une fibrose et une cirrhose
- Début plus tardif : 20 – 30 ans

2 types de CRB impliquant les mêmes gènes que les CIFP.
Pas d'évolution vers la cirrhose.

Cholestases intra-hépatiques récurrentes bénignes (CRB)

- Evolution par poussées :
  - Prurit très invalidant ; ictère
  - Signes extra-hépatiques : altération de l'état général, stéatorrhée
  - Facteurs déclenchants : infection ? œstrogènes ?
  - Résolution spontanée
- Intervalles libres variables

Evolution par crises de quelques semaines à plusieurs mois
Avec intervalles libres variables : plusieurs mois à plusieurs années

Cholestases intra-hépatiques récurrentes bénignes (CRB)

- GGT normale
- Acides biliaires : sang >>> bile
- Histologie :
  - cholestase centro-lobulaire
  - pas de réaction ductulaire
  - pas de fibrose

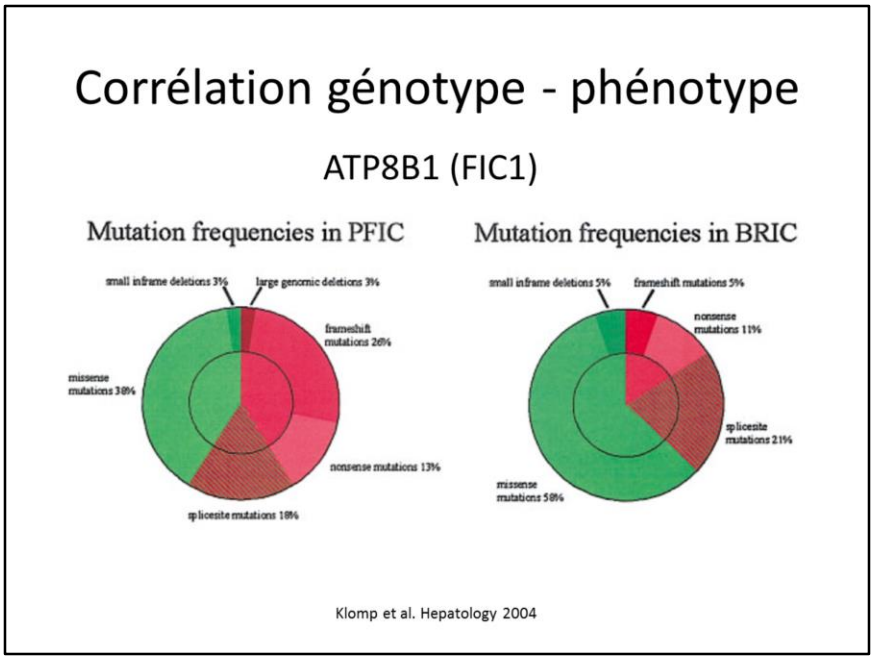
Défaut de sécrétion des acides biliaires : augmentation de la concentration sérique. Absence de lésion fibrosante évolutive. Pas d'évolution vers la cirrhose.

Traitement

- Objectif : contrôle du prurit
- Médicamenteux :
  - *Rifampicine* : 5 - 17 mg/kg
  - *Sertraline*, *Naloxone*
  - AUDC peu efficace
- Invasifs :
  - **Drainage naso-biliaire +++**
  - Echanges plasmatiques/MARS
  - Dérivation biliaire externe

Hegade et al. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2016

Traitement symptomatique médicamenteux du prurit : efficacité moyenne.
Nécessité souvent d'un traitement mécanique : échange plasmatique, MARS (Molecular Adsorbents Recirculating System)
Drainage naso-biliaire :
- Etude rétrospective et multicentrique (Hegade et al. 2016)
- Efficacité du drainage naso-biliaire dans le traitement du prurit après échec du traitement médicamenteux



Les 2 maladies sont liées aux mêmes gènes.
En revanche, la différence de sévérité et de pronostic entre les 2 types de maladies (CRB et CIFP) pourrait s'expliquer par le type de mutation impliquant ces gènes :
- CIFP : prédominance de mutations non-sens entrainant l'absence complète de production de protéine
- CRB : prédominance de mutation faux-sens entrainant la production d'une protéine anormale mais en partie fonctionnelle

Cholestases génétiques : continuum ?

- 2 grands cadres nosologiques : CRB et CIFP
- Mais mutations impliquant les mêmes gènes
- Case report : 4 évolutions de CRB vers une CIFP

Table 1
Four patients starting with BRIC, progressing to permanent cholestasis and liver damage

Patients	First cholestatic attack at	Permanent cholestasis	First liver biopsy in early stage (age)	Liver biopsy in late stage (age)
1	15 months	Third decade	Characteristic for BRIC (16 years)	Porto-portal fibrotic septa (22 years)
2	6 months	Third decade	Normal liver structure (1/2 year)	Intra-acinar cholestasis, porto-portal fibrosis (27 years)
3	14 months	Fourth decade	Normal liver structure, no fibrosis (11 years)	Preserved liver structure with steatosis and the beginning of formation of porto-portal septa (35 years)
4	6 months	Second decade	Normal liver structure, no fibrosis (1/2 year)	Canalicular cholestasis, severe fibrosis (10 years)

Van Ooteghem et al. Journal of hepatology 2002

Cas rares d'évolution de CRB vers CIFP (à noter : CRB d'apparition très précoce dans ces 4 cas)

Conclusion

- Deux types de maladies cholestatiques génétiques :
  - implication des mêmes gènes
  - corrélation génotype – phénotype
- CIFP :
  - évolution vers la cirrhose et le CHC
  - traitement : transplantation hépatique
- CRB :
  - pas de fibrose ; évolution par poussées
  - traitement symptomatique du prurit