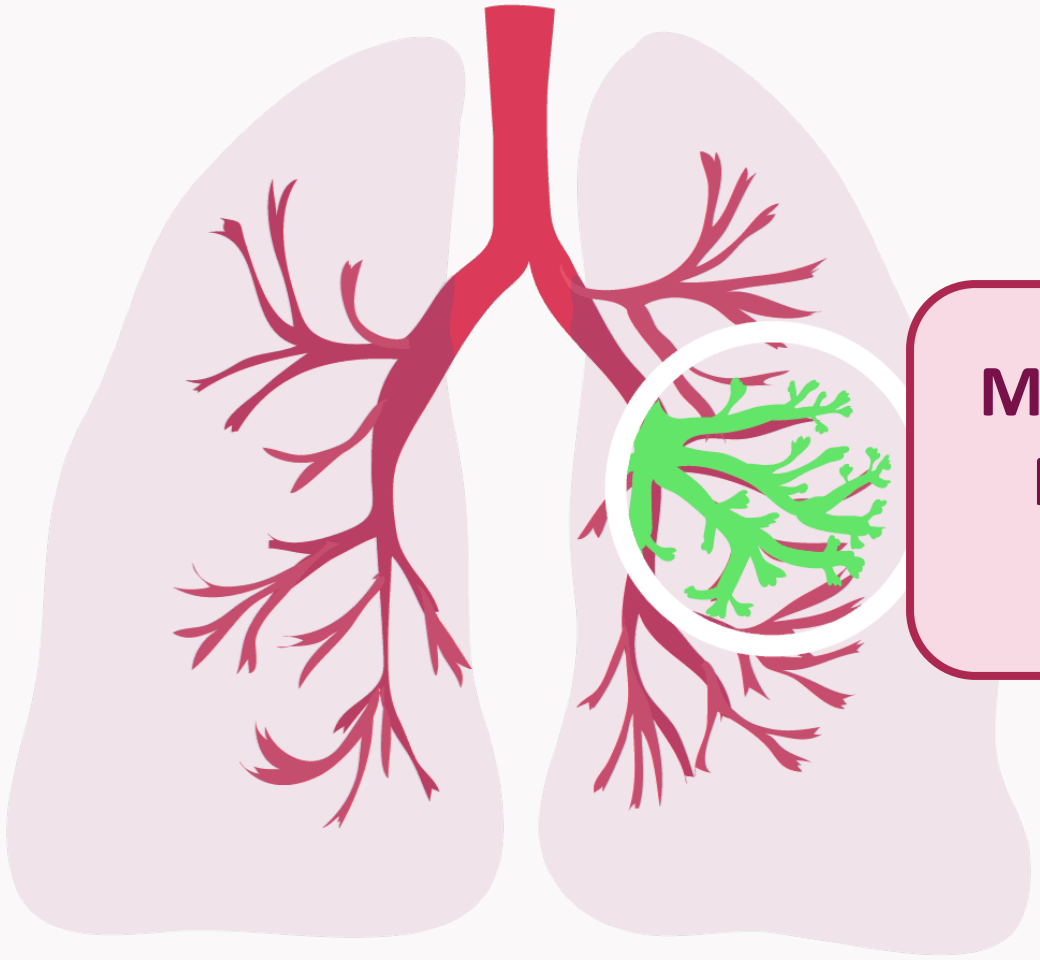
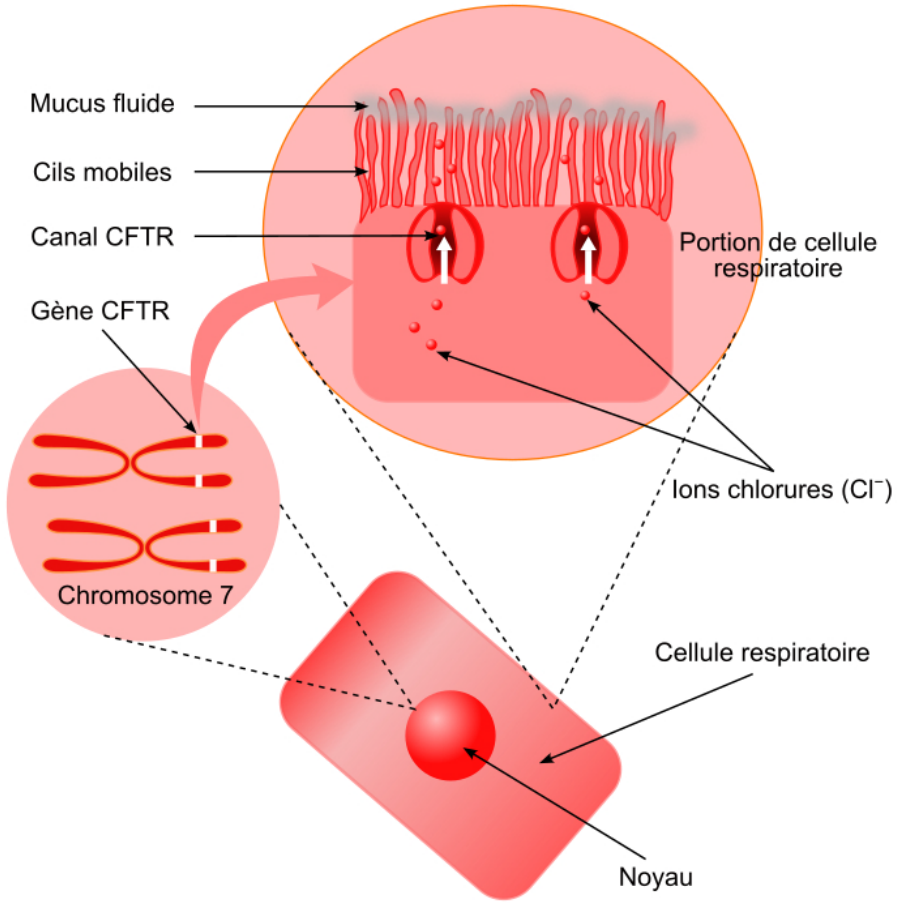


MANIFESTATIONS HÉPATO-BILIAIRES DE LA MUCOVISCIDOSE : à l'ère des nouvelles thérapeutiques

Concours de diaporama

AFEF 2026

MUCOVISCIDOSE



Maladie **autosomique récessive** : **mutations gène CFTR**

> 200 variants
Mutation plus fréquente : **F508del**

Changements épidémiologiques
Augmentation de la survie → **Maladie chronique**

ABCF Mucoviscidose

Grasemann H, Ratjen F. N Engl J Med. 2023

PHYSIOPATHOLOGIE

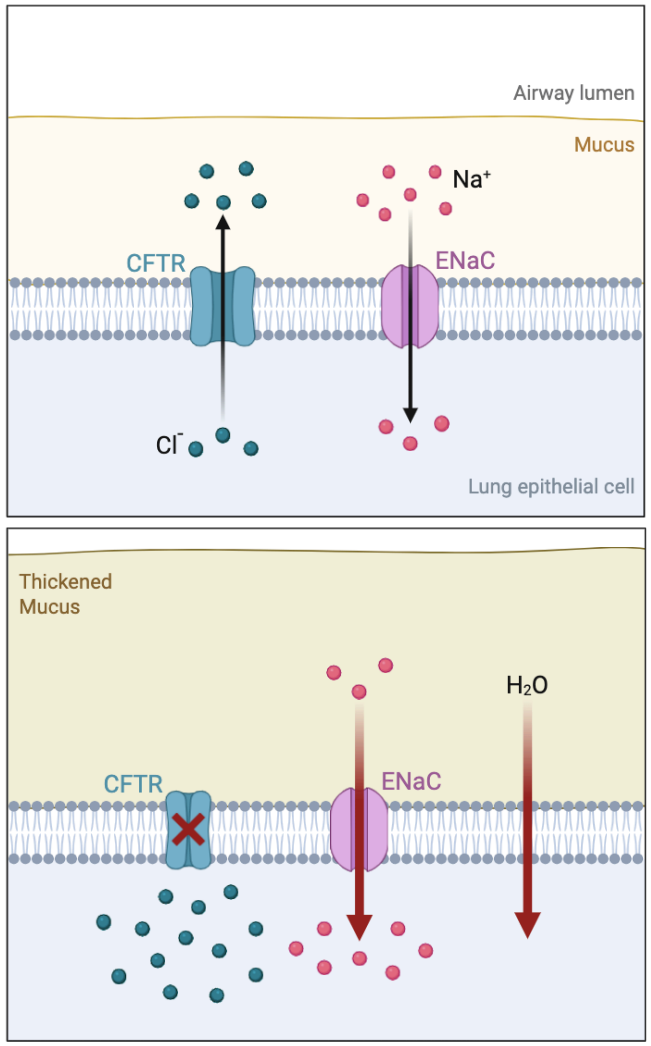
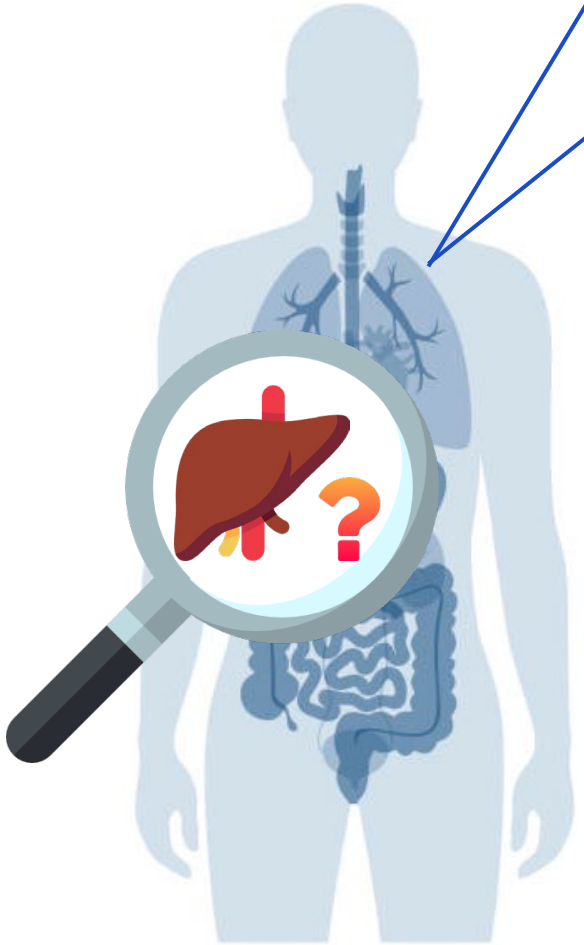


Schéma d'après BioRender



ATTEINTE PULMONAIRE
↓ hydratation et viscosité mucus
↓ clairance mucociliaire

Obstruction des voies respiratoires
Inflammation chronique
Colonisation bactérienne
Lésions structurelles

CFTR → largement exprimé dans l'organisme

ATTEINTE GLANDES SUDORIPARES
→ Test à la sueur

ATTEINTE PANCRÉATIQUE
→ Insuffisance pancréatique endocrine et exocrine
→ Malabsorption, dénutrition, diabète

ATTEINTE INTESTINALE
→ Iléus méconial, SOID

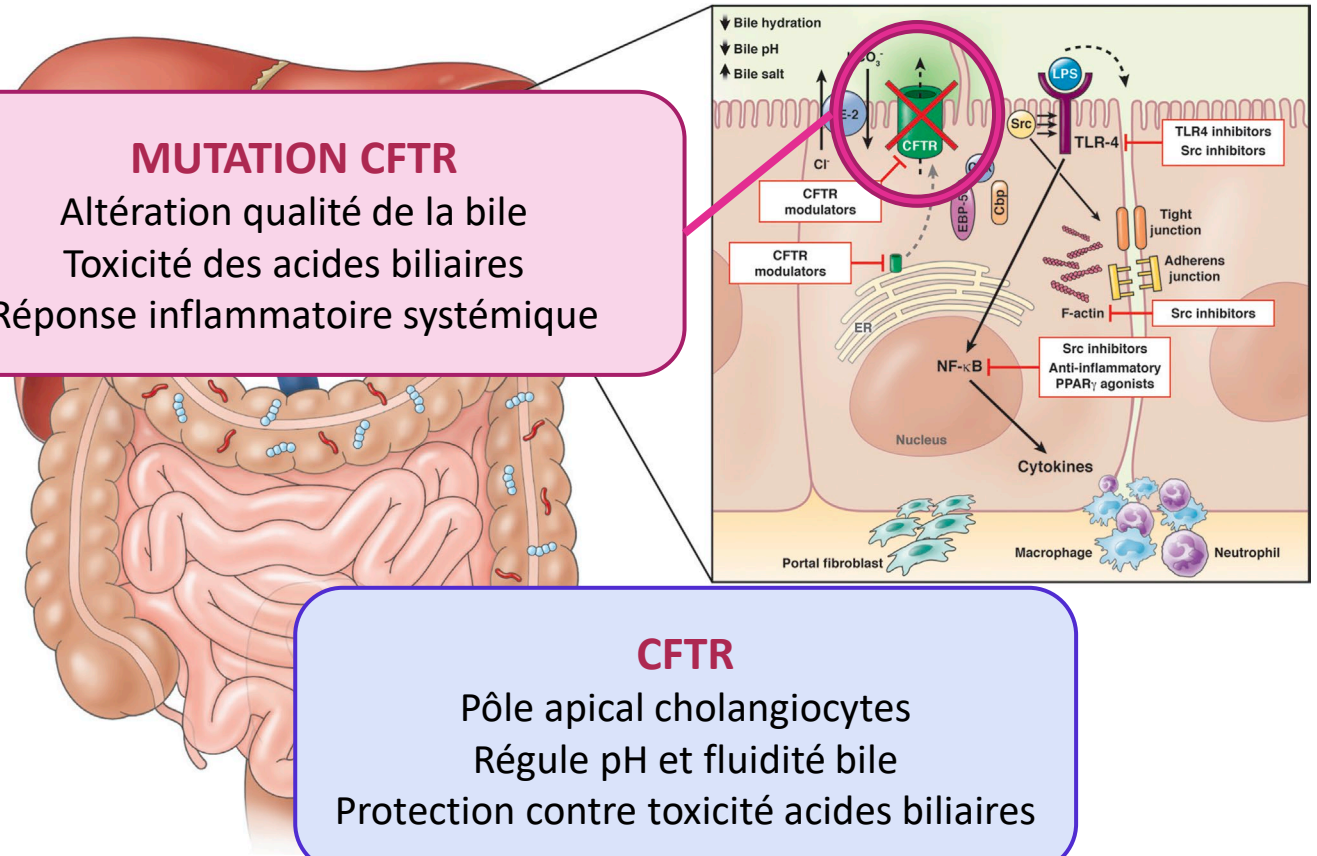
ATTEINTE DES SINUS

↓ FERTILITÉ

Grasemann H, Ratjen F. N Engl J Med. 2023

FOCUS : ATTEINTE HÉPATIQUE

Fiorotto R, Strazzabosco M. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2019



MUTATION CFTR
Altération qualité de la bile
Toxicité des acides biliaires
Réponse inflammatoire systémique

CFTR
Pôle apical cholangiocytes
Régule pH et fluidité bile
Protection contre toxicité acides biliaires

CFALD
Cystic Fibrosis Associated Liver Disease

3ième cause de mortalité
10 à 30 % des patients
5 à 10 % de formes sévères

FACTEURS DE RISQUE
- Iléus méconial
- Sexe masculin
- Polymorphismes et facteurs génétiques

PRÉSENTATIONS CLINIQUES HÉTÉROGÈNES

DÉFINITIONS ET DÉPISTAGE

CFHBI

Cystic Fibrosis Hepatobiliary Involvment

- Hépatomégalie
- Fibrose hépatique non avancée
- Élévation de l'élasticité hépatique < F4
- Stéatose hépatique
- Cirrhose biliaire focale
- Cholestase
- Perturbations du bilan hépatique > 3 à 6 mois
- Anomalies hépatiques en imagerie
- Cholangite sclérosante
- Lithiase biliaire ou intra-hépatique

aCFLD

Advanced Cystic Fibrosis Liver Disease

- Foie nodulaire
- Fibrose avancée F4
- Foie de cirrhose avec ou sans hypertension portale
- Hypertension portale non cirrhotique

DÉPISTAGE

BILAN HÉPATIQUE + PQ
Une fois / an dès diagnostic

EXAMEN CLINIQUE
Recherche hépatosplénomégalie une fois par an

ÉCHOGRAPHIE ABDOMINALE
Tous les deux ans dès 3 ans ou à partir du diagnostic, et jusqu'à la fin de l'adolescence

Si anomalies : **FIBROSCAN**

± **BILI-IRM**

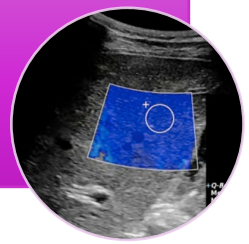
BILAN ÉTIOLOGIQUE COMPLET SYSTÉMATIQUE

Sellers ZM et al. Hepatology. 2024

FORMES CLINIQUES

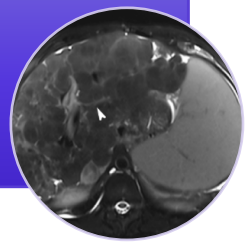
Fibrose biliaire focale

- **Fibrose portale hétérogène**, prolifération ductulaire, obstruction biliaire
- Le plus souvent **asymptomatique**
- Parenchyme hétérogène, avec plages de fibrose



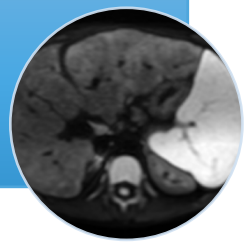
Cirrhose multilobulaire

- Première entité décrite
- Cirrhose avec ou sans hypertension portale
- **Transformation nodulaire du parenchyme hépatique**



Hypertension portale non cirrhotique

- Secondaire à **veinopathie portale oblitérante** ou **hyperplasie nodulaire régénérative**
- À évoquer même chez les enfants ++
- Si tableau compatible : **biopsie hépatique avec mesure de gradient**



Dana J et al. J Hepatol. 2022

SUIVI ET COMPLICATIONS

Sellers ZM et al. Hepatology. 2024

CFALD : **pronostic péjoratif concernant l'évolution globale de la mucoviscidose**
↑ mortalité, ↑ complications pulmonaires et risque de transplantation, ↑ risque diabète



Approche pluridisciplinaire : clé de la prise en charge et du suivi
- Consultation avec pharmacien et suivi nutritionnel / 6 mois
- Dépistage du diabète au diagnostic puis tous les ans



Bilan biologique tous les 6 mois
ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale, TP, INR, albumine



Évaluation non invasive de la fibrose une fois par an : tests sanguins ou Fibroscan



Dépistage des varices œsophagiennes : selon Baveno



Dépistage du CHC : échographie abdominale + AFP tous les 6 mois chez les adultes, tous les ans chez les enfants

PLACE DE L'AUDC DANS CFALD

L'utilisation de l'AUDC n'est plus recommandée dans la prise en charge des atteintes hépatiques associées à la mucoviscidose.

Sellers ZM et al. Hepatology. 2024

Amélioration du bilan hépatique et histologie chez les patients traités pendant 2 ans par AUDC

→ **Mais faibles effectifs et critères de jugement intermédiaires**



Niveaux de preuve insuffisants pour recommander son utilisation

Sur-risque paradoxal de cirrhose

Pas de réduction du risque de progression vers aCFLD ni recours à la TH

Colombo C et al. Hepatology 1996
Lindblad A et al. Hepatology 1998

Cheng K et al. Cochrane Database Syst Rev. 2017
Toledano MB et al. PloS One 2019

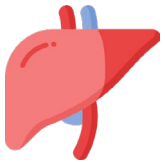
TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE → **Seul traitement curatif** de la CFALD

NÉCESSITÉ D'UNE **ÉVALUATION GLOBALE**
STATUT RESPIRATOIRE → **Déterminant majeur du pronostic**

Freeman AJ et al. Liver Transpl 2019

ÉVOQUER TRANSPLANTATION COMBINÉE FOIE + POUMON



TH isolée dans la mucoviscidose
Résultats nuancés
Taux de survie satisfaisant, mais parfois inférieur par rapport aux autres indications

Black SM et al. Dig Dis Sci 2016

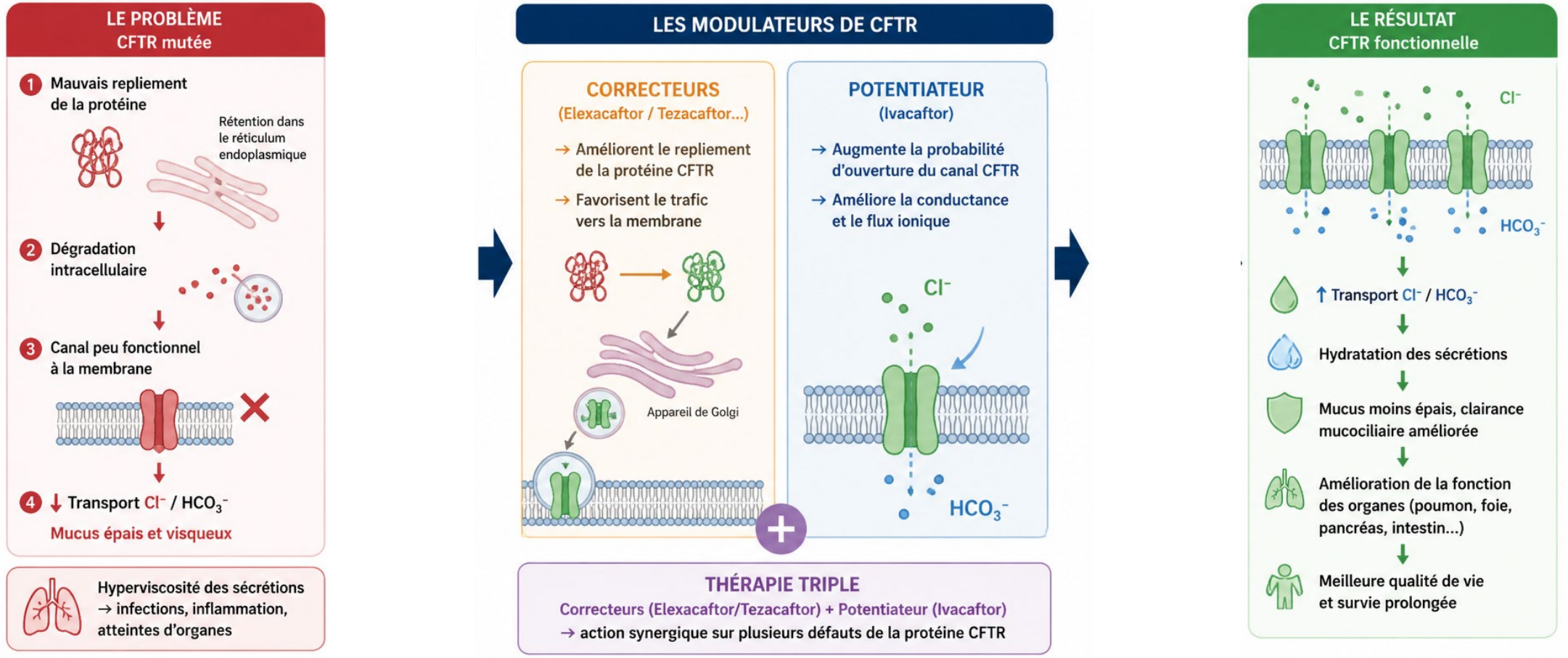


CFALD et transplantation pulmonaire
Pas d'impact
Pas de différence sur la survie ou fonction pulmonaire

Nash EF et al. Clin Transplant 2012

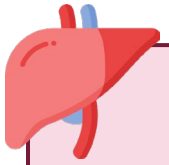
Penser à la place du TIPS en cas d'hypertension portale chez les patients compensés

MODULATEURS CFTR : mécanisme d'action



MODULATEURS CFTR : recommandations

Molécules disponibles en France	
KALYDECO	Ivacaftor
ORKAMBI	Lumacaftor + ivacaftor
SYMKEVI	Tezacaftor + ivacaftor
KAFTRIO	Elexacaftor + tezacaftor + ivacaftor



Sous mono ou bithérapie

Élévation transaminases : 25%
Transitoire, modérée
> 3N dans 2 à 5% des cas

→ Asymptomatique, spontanément résolutive

Hoofnagle JH. D'après LiverTox

TRITHÉRAPIE ETI : traitement de référence

EFFETS INDÉSIRABLES FRÉQUENTS (20%)
Psychiatriques et **hépatiques**

Lucca F et al. J Clin Med 2025

Sous trithérapie
+ de perturbations du bilan hépatique
Alerte pharmacovigilance : risque **DILI**

Shi A et al. J Cyst Fibros 2024

Bilan hépatique
1x/mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois pendant un an, puis 1x/an

MODULATEURS CFTR et CFALD ?



Effets indésirables hépatiques

Place dans la CFALD

?

Event	Overall*	Pre-ETI incidence*	Post-ETI incidence*	Adjusted IRR (95% CI)	*p*value
CFLD progression	222 (3.72)	159 (25.35)	63 (1.18)	0.06 (0.05–0.08)	**<0.001**
Gastroesophageal varices (non-bleeding)	166 (2.78)	75 (11.96)	91 (1.7)	0.22 (0.15–0.3)	**<0.001**
Gastroesophageal varices (bleeding)	77 (1.29)	55 (8.77)	22 (0.41)	0.06 (0.04–0.11)	**<0.001**
Decompensated cirrhosis	172 (2.88)	126 (20.09)	46 (0.86)	0.06 (0.04–0.09)	**<0.001**
Hepatocellular carcinoma	12 (0.2)	9 (1.43)	3 (0.06)	0.03 (0.01–0.13)	**<0.001**
Acute liver failure	146 (2.45)	90 (14.35)	56 (1.05)	0.08 (0.06–0.12)	**<0.001**
Liver transplantation	28 (0.47)	26 (4.14)	2 (0.04)	0.02 (0–0.08)	**<0.001**
Lung transplantation	593 (9.94)	509 (81.14)	84 (1.57)	0.02 (0.02–0.03)	**<0.001**
Overall mortality	565 (9.47)	370 (58.98)	195 (3.65)	0.06 (0.05–0.07)	**<0.001**

Mouliade C et al. JHEP Rep 2025

↓ risque complications hépatiques sévères

↓ mortalité globale

Progression de l'atteinte hépatique diminuée
> 70%

Pas de sur-risque d'insuffisance hépatique aiguë

CONCLUSION et TAKE-HOME MESSAGES

MUCOVISCIDOSE : **modification de son histoire naturelle** par l'arrivée de nouvelles thérapeutiques

CFALD = **Cystic Fibrosis Associated Liver Disease**
Atteinte fréquente et hétérogène
Formes pauci-symptomatiques, cirrhose multilobulaire, HTP non cirrhotique

Nécessité de **dépistage précoce,** d'un **suivi régulier** et d'une **prise en charge pluridisciplinaire**

Abandon progressif de l'utilisation d'AUDC au profit de nouvelles thérapeutiques

MODULATEURS CFTR = **POINT CLÉ ET ENJEU MAJEUR**
Traitement de référence dans la prise en charge de la mucoviscidose
Mais effets **secondaires hépatiques** décrits nécessitant une surveillance
Données émergeantes sur leur utilisation dans la CFALD : **↓ mortalité, ↓ complications**