

Cas clinique « Foie Rare »

CHEP 7 juin 2022

Pierre-Antoine Soret

Service d'hépatologie – Hôpital Saint-Antoine



**Hôpital
Saint-Antoine
AP-HP**



Mme H. 34 ans

- Vous recevez en consultation Mme H. 34 ans, pour exploration d'un **prurit** associé à une **cholestase** évoluant depuis 8 mois
- Antécédents : Dépression ; Anorexie mentale
- Pas de traitement au long cours
- Poids 65 kg ; Taille 165 cm ; IMC 23,9 kg/m²
- Examen clinique : lésions de grattage, pas de signe d'hépatopathie chronique, pas d'ictère

Mme H. 34 ans

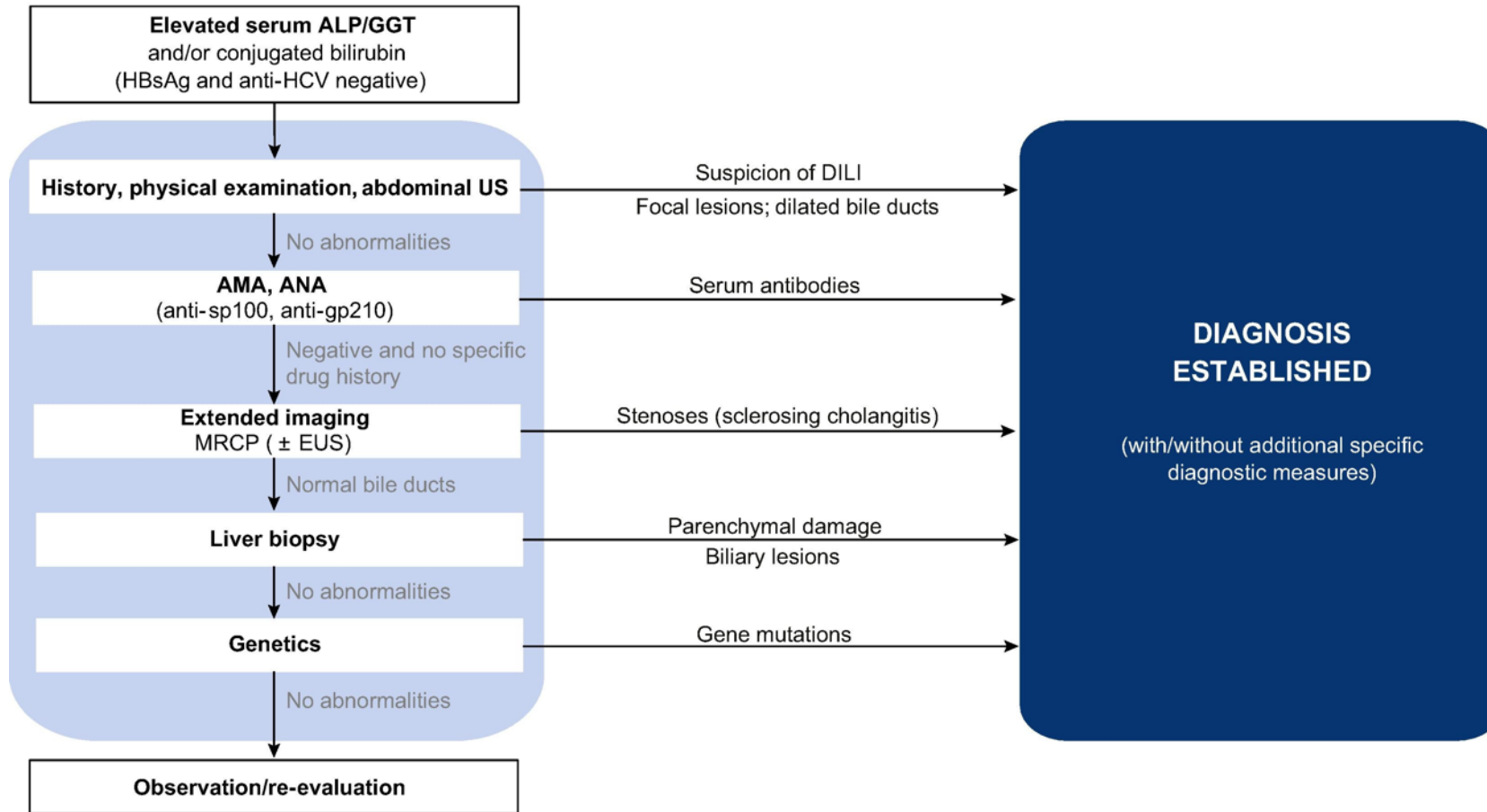
- GB 6000/mm³ ; Hb 14,5g/dl ; Plaquettes 185000/mm³ ; TP 97% ; Albumine 38g/L
- ASAT 35 (N<32), ALAT 63 (N<32), **GGT 285 (N<32), PAL 300 (N<115)**, Bilirubine 28μmol/l
- Sérologies VIH, VHB et VHC négatives
- FibroScan® : 8,1 kPa (± 1,2)
- Echo-doppler hépatique : foie de taille et de morphologie normale. Pas de dilatation des voies biliaires intra ou extra hépatiques. Tronc porte et veines hépatiques perméables

Q1 : Quel examen complémentaire prescrivez-vous en 1^{ère} intention ?

- A. Une cholangio-IRM
- B. Un dosage des anticorps anti-mitochondries
- C. Une ponction-biopsie hépatique
- D. Un génotypage des transporteurs biliaires



Démarche diagnostique devant une cholestase chronique



Mme H. Bilan de cholestase

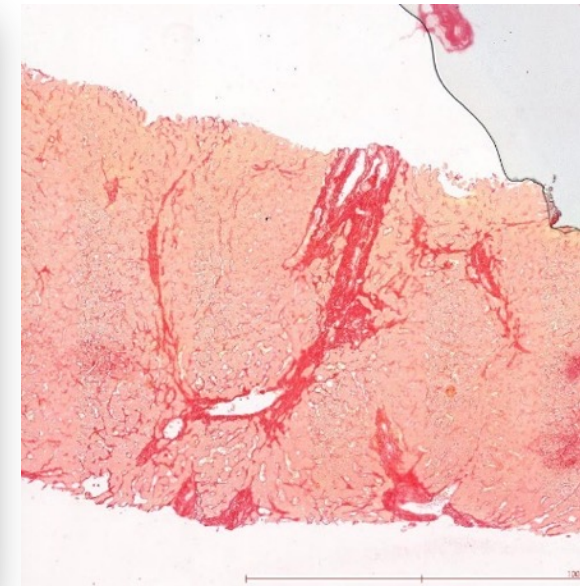
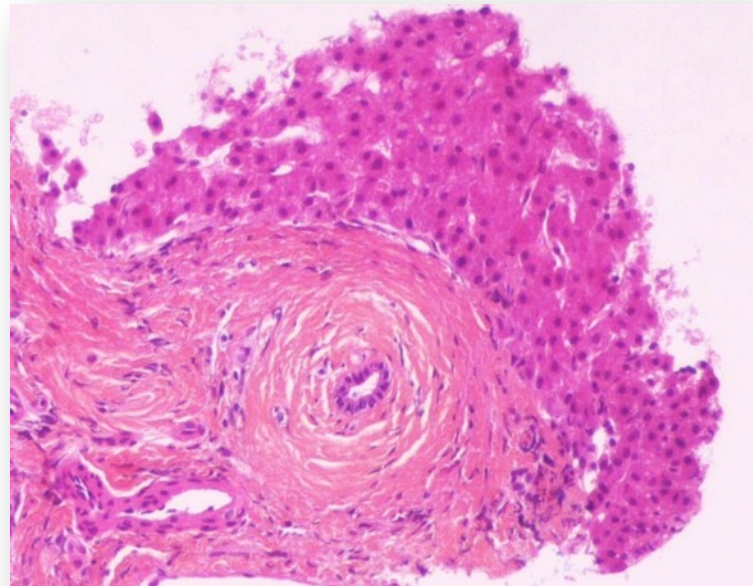
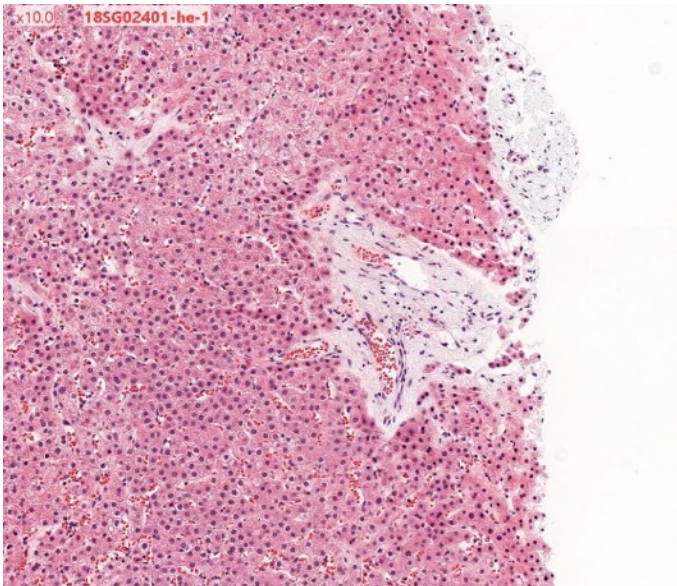
- EPP et dosage pondéral des Ig normal
- Anticorps anti-nucléaires, anti-mitochondries type 2, anti-SP100 et anti-GP210 négatifs
- Cholangio-IRM : voies biliaires intra et extra hépatiques normales, pas de signe en faveur d'une cholangite.

Q2 : Quels diagnostics peut-on évoquer devant une cholestase inexpliquée avec bili-IRM normale ?

- A. Cholangite sclérosante des petits canaux
- B. Cholestase génétique
- C. Maladie vasculaire du foie
- D. Granulomatose

Mme H. Biopsie hépatique

- **Ductopénie et manchons fibreux péri-canalaire**
- Absence de dilatation sinusoidale
- Septas fibreux (équivalent Métavir F2)



Q3 : A ce stade, quel est le diagnostic le plus probable ?

- A. Cholangite biliaire primitive séronégative
- B. Cholangite sclérosante des petits canaux
- C. Cholestase récurrente bénigne
- D. Maladie de Caroli



Mme H.

- Vous introduisez un traitement par AUDC dans l'hypothèse d'une cholangite sclérosante des petits canaux
- La coloscopie est normale
- Régression partielle du prurit et de la cholestase sous AUDC
- Suivi par FibroScan et cholangio-IRM à 1 an



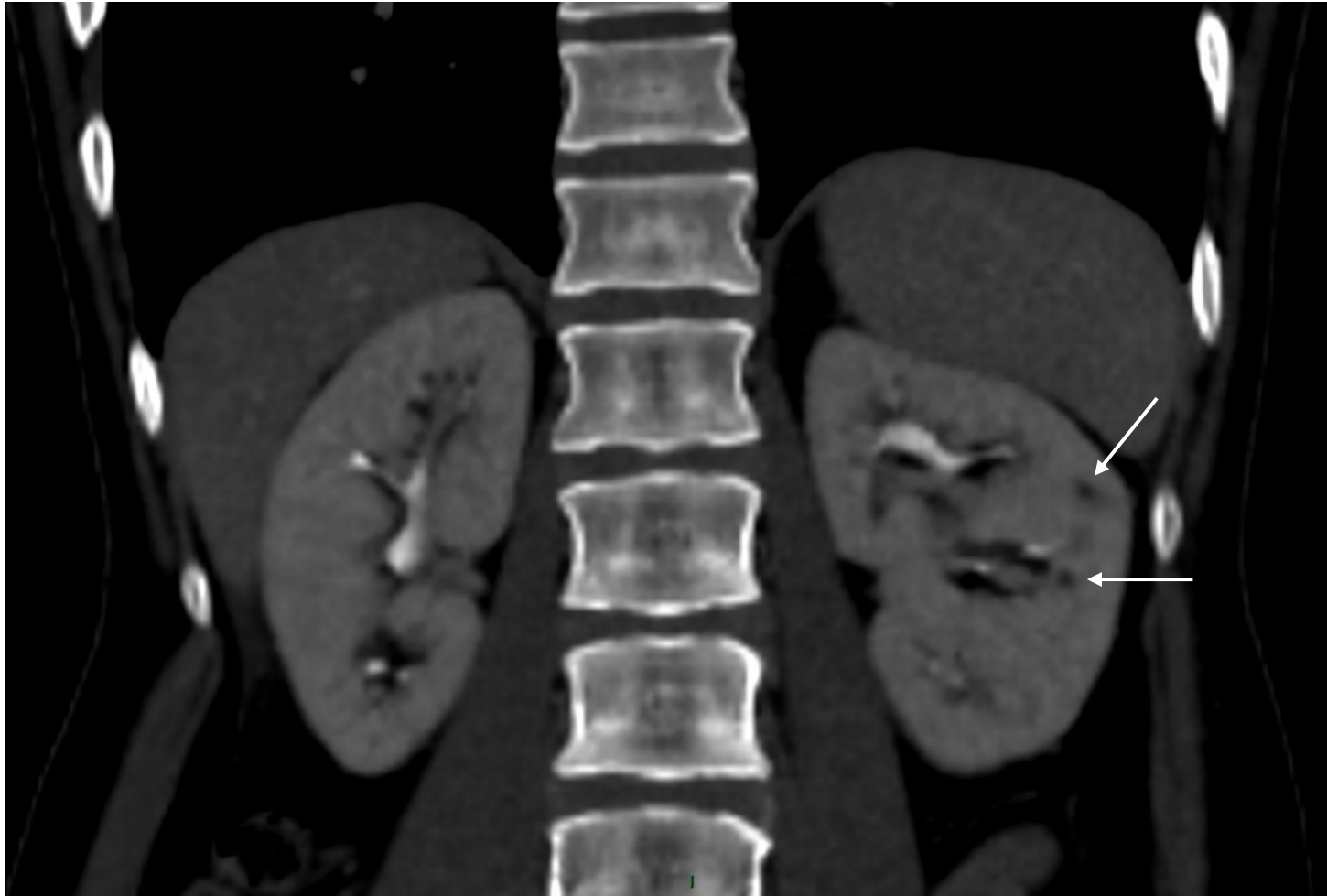
Mme H.

- Au cours du suivi...
- Décompensation cétosique inaugurale d'un **diabète** sans argument pour une origine auto-immune
- **Hypomagnésémie majeure** faisant découvrir une **tubulopathie distale** avec fuite de magnésium

Mme H.



Mme H.



Mme H.

Grâce à ces nouveaux éléments et à l'aide de nos collègues néphrologues, nous avons évoqué un autre diagnostic.



Finalemment...

Mutation avec délétion complète de la protéine HNF1- β

Atteintes d'organes caractéristiques à posteriori

Diabète MODY 5 "*maturity-onset diabetes of the young*"

Kystes rénaux et tubulopathie distale

Atrophie pancréatique

Ductopénie et fibrose péri-portale

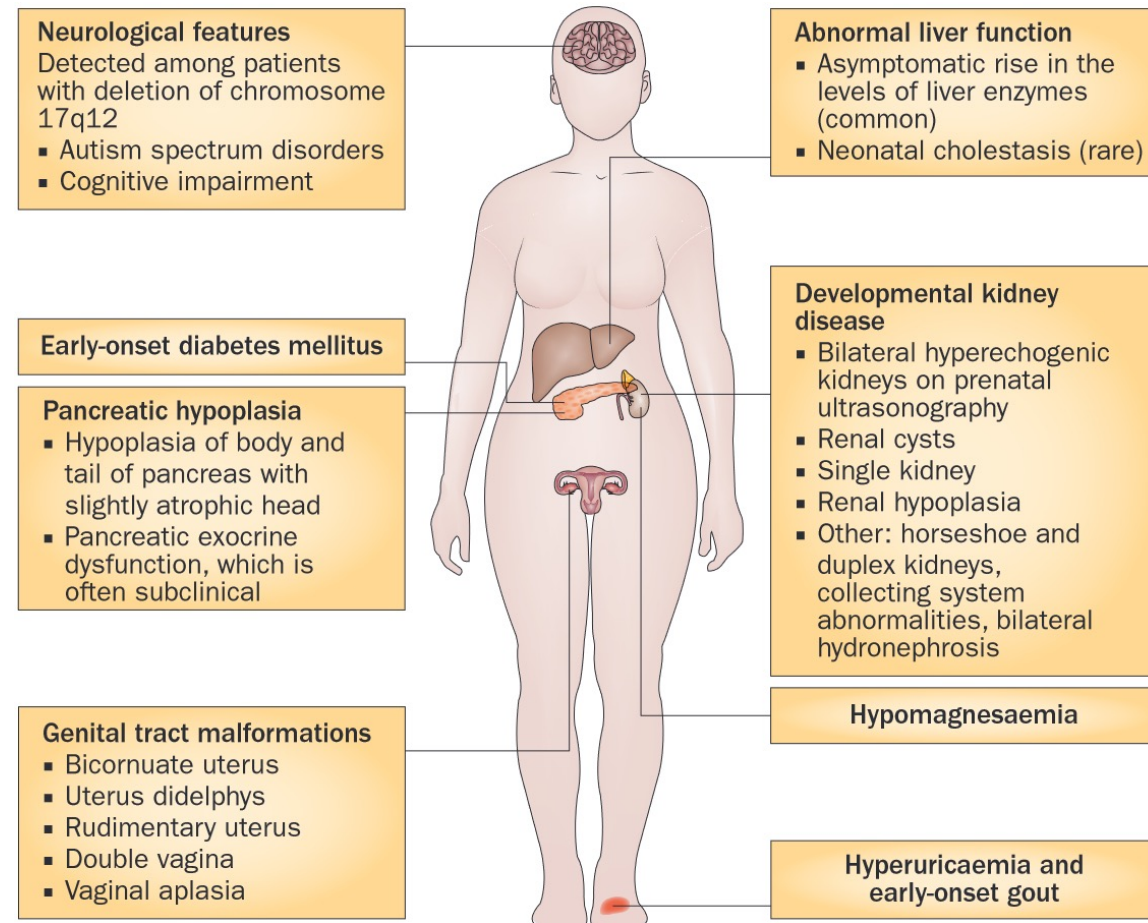


Quelques nouvelles de Mme H.

- Persistance d'une cholestase : PAL 237, GGT 108
- Aggravation de l'élastométrie à 20,9 kPa ($\pm 0,8$)
- Diabète insulino-réquerant sans complication
- Supplémentation en magnésium au long cours

MODY 5 – Mutation HNF1- β

- HNF1- β : facteur de transcription impliqué dans la développement et la différenciation cellulaire
- Gène TCF 2 – Chromosome 17
- Mutation du gène ou délétion chromosomique 17q12
- Autosomique dominant



MODY 5 – Atteintes hépatiques

Atteintes hépatiques multiples et phénotypes polymorphes

Cholestatiques

Non cholestatiques

Malformations de la plaque ductale et des VBEH

Maladie vasculaire du foie

NASH

Cytolyse isolée

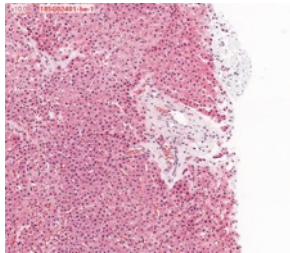
Ductopénie néonatale sévère

Ictère néonatal
Fibrose rapidement progressive



Ductopénie plus tardive

Cholestase chronique
Prurit
Fibrose progressive



Malformations canaux biliaires

Cholestase chronique
Prurit
Fibrose progressive



Dilatations sinusoïdales
Anomalie architecture trabéculaire
Hypertension portale

Histologie normale
Pronostic ?

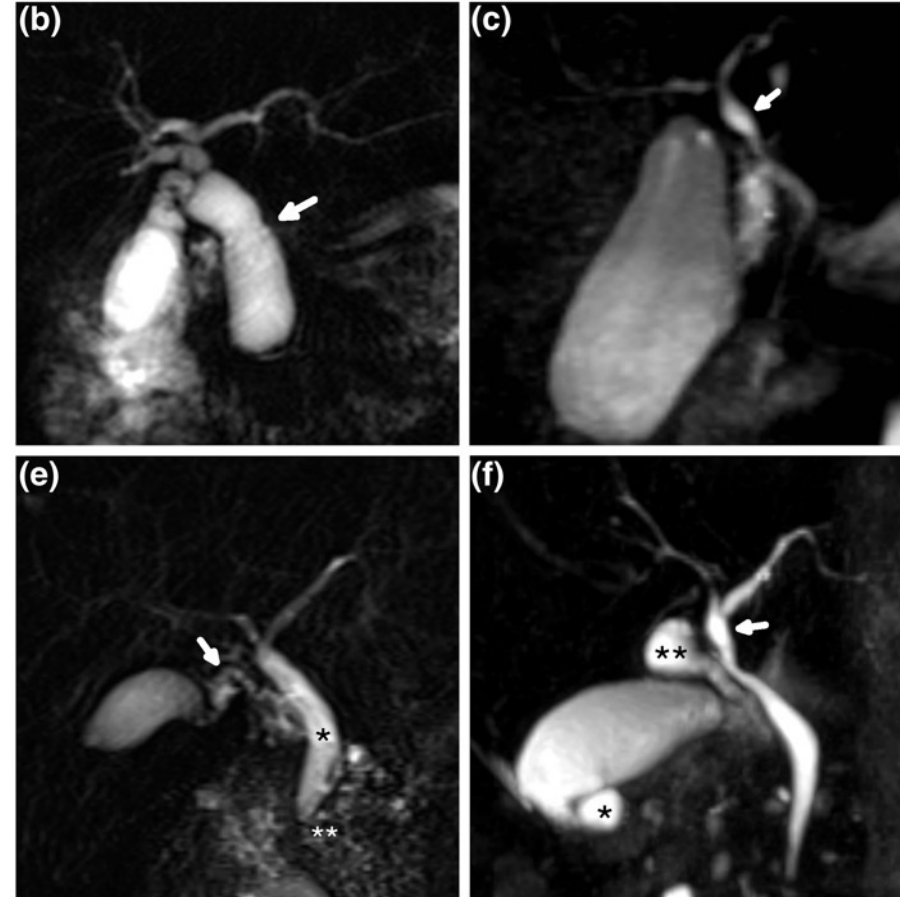
MODY 5 – Atteintes hépatiques

- Etude de cohorte française

	Prévalence	Caractéristiques
Anomalies enzymatiques	n = 101/142 (71%)	ALAT 1,6N (1,38-2,44) ASAT 1,5N (1,17-2,0) GGT 3N (2,09-4,87)
Atteintes biliaires en imagerie (US et TDM)	n = 9/97 (10%)	Dilatations kystiques biliaires : n = 4 Sténoses biliaires : n = 5
Atteintes histologiques	n = 13/24 (54%)	Ductopénie : n = 5 Fibrose : n = 3 Stéatose : n = 3 HNF : n = 2

MODY 5 – Atteintes hépatiques

- Etude de cohorte : 14 patients avec mutation HNF1- β
- Cholangio-IRM systématique
- Dilatations kystiques des canaux biliaires : n = 6
 - Intra-hépatiques : n = 2
 - Extra-hépatiques : n = 4
- Atrophie pancréatique : n = 12



Take home messages

- Devant un diabète et des anomalies des tests hépatiques, il faut savoir évoquer d'autres diagnostics que la NASH habituelle
- En cas de cholestase inexpliquée avec cholangio-IRM normale, penser à évaluer la morphologie du pancréas :
 - MODY5 ? Maladie à IgG 4 ?
- En cas de cholestase restant inexpliquée, savoir considérer une mutation de HNF1- β même en l'absence de diabète (il peut apparaître secondairement)

Merci de votre attention

MODY

- MODY = maturity-onset diabetes of the young
- 14 sous-types
- 1 à 5% des diabètes
- Diagnostic précoce < 25 ans
- Mutations diverses ; AD : atteintes protéiques diverses dont facteurs de transcription (dont Mody 5)

4 patients suivis à Saint-Antoine

- Fibrose péri-sinusoïdale centrolobulaire.
- Pas d'atrophie hépatocytaire.
- Pas d'anomalie de l'architecture trabéculaire.

- Minime fibrose portale non extensive.
- Réaction ductulaire et péricholangiolite.
- Fibrose sinusoïdale centrolobulaire
- Épaississement fibreux des veines centrolobulaires

- Ductopénie
- Fibrose péri-portale avec de rares ponts fibreux
- Anomalies de l'architecture trabéculaire suggérant l'existence d'anomalies vasculaires

- Ductopénie
- Fibrose périportale.

➔ évolution vers une hépatopathie décompensée

Ductopénies

Ductopénies de l'adulte
1. Ductopénies immunologiques <ul style="list-style-type: none">- Cholangite autoimmune<ul style="list-style-type: none">- avec anticorps antimitochondries : cirrhose biliaire primitive- sans anticorps antimitochondries- Cholangite sclérosante primitive- Maladies autoimmunes frontières- Maladie du greffon contre l'hôte- Rejet de greffe hépatique- Sarcoidose- Lymphomes et autres hémopathies
2. Ductopénies iatrogènes <ul style="list-style-type: none">- Ductopénies médicamenteuses- Cholangites sclérosantes toxiques
3. Ductopénies vasculaires <ul style="list-style-type: none">- Lésions traumatiques de l'artère hépatique- Lésions médicamenteuses de l'artère hépatique : chimiothérapie intraartérielle<ul style="list-style-type: none">- Lésions artérielles hépatiques après greffe de foie- Obstruction du tronc porte
4. Ductopénies infectieuses <ul style="list-style-type: none">- Angiocholites bactériennes et cholangite sclérosante secondaire- Immunosuppression et infections opportunistes- Cholangites virales
5. Ductopénies congénitales et génétiques <ul style="list-style-type: none">- Anomalies de la plaque ductale- Anomalies génétiques de la sécrétion biliaire (mutation du gène MDR3)
6. Ductopénies idiopathiques <ul style="list-style-type: none">- Ductopénies idiopathiques évoluant vers la cirrhose- Ductopénies idiopathiques non évolutives

D'après E.S ZAFRANI

