

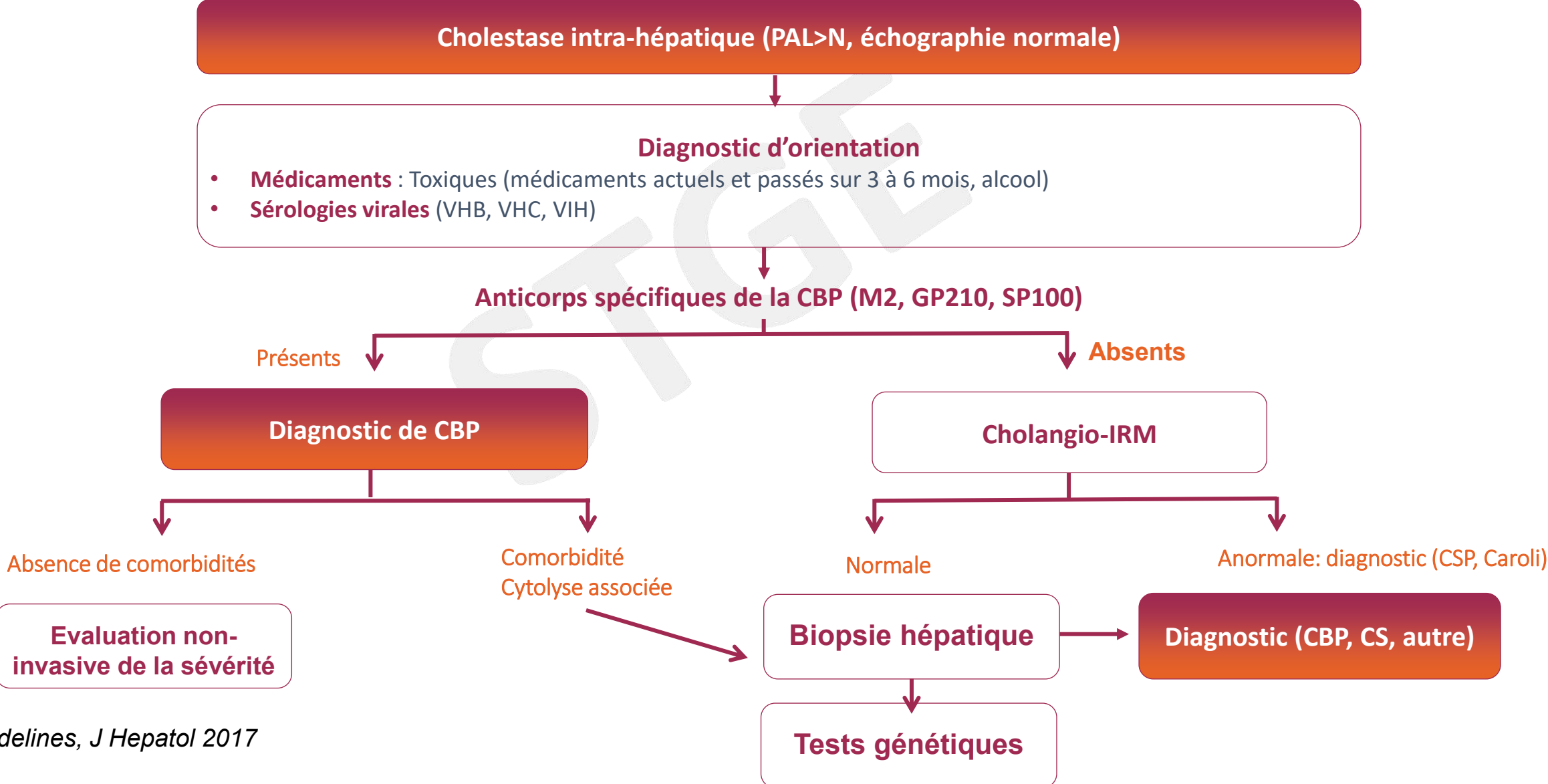
# Les cholestases génétiques de l'adulte

Pr Vincent Leroy

Service d'Hépatologie et INSERM U955

Groupe Hospitalier Universitaire Henri Mondor, Créteil, France

# Algorithme diagnostique d'une cholestase



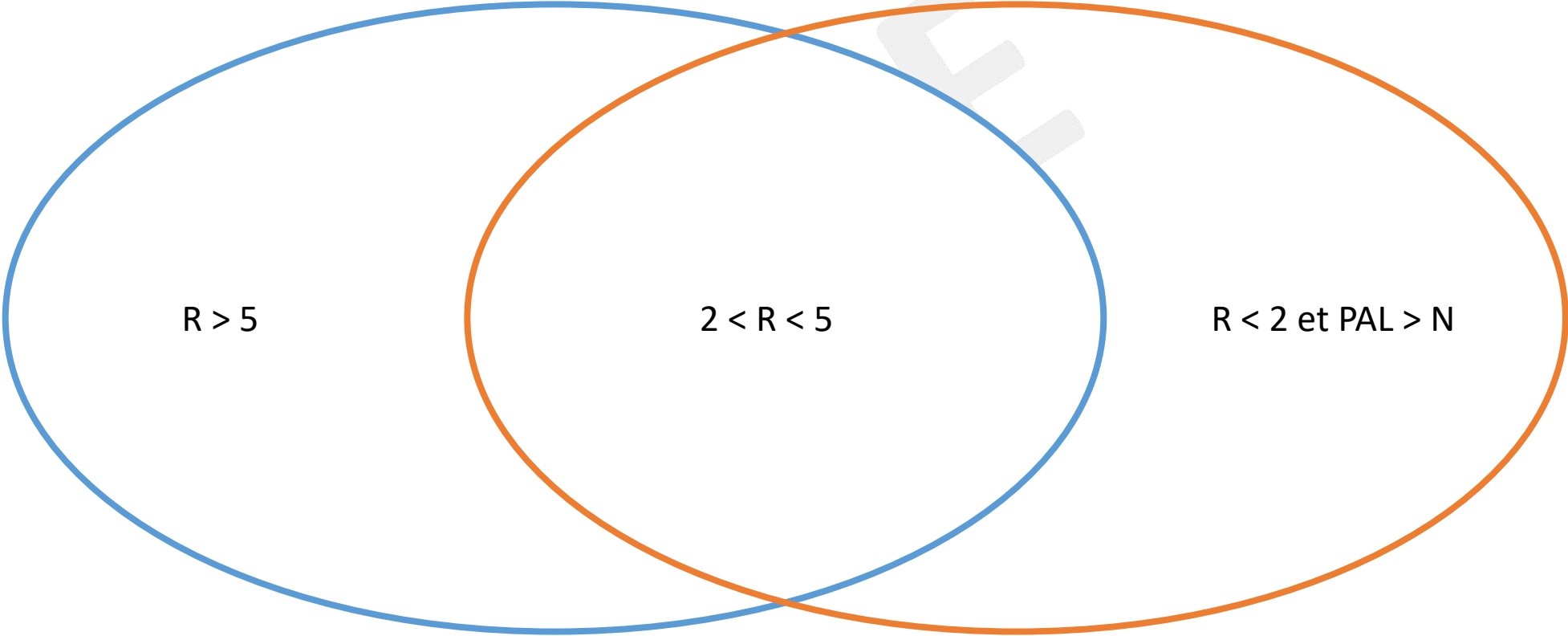
# Cytolyse ou cholestase?

R=ALAT/PAL

Cytolyse

Mixte

Cholestase



Difficultés fréquentes de classification, fluctuations dans le temps

# Quelle est la spécificité du profil enzymatique?

383 patients ayant des perturbations inexplicées du bilan hépatique → aucune corrélation observée entre le profil d'altération des tests hépatiques et les lésions histologiques observées.

Cause of Liver Disease	Liver Test Profile (R Value), %		
	Cholestatic (<2)	Mixed (2-5)	Hepatocellular (>5)
Autoimmune hepatitis (n = 38)	23	20	57
Nonalcoholic fatty liver disease (n = 33)	41	41	18
Transplant rejection (n = 32)	34	33	27
Drug-induced liver injury (n = 31)	54	18	28
Nonalcoholic steatohepatitis (n = 29)	41	35	24
Alcoholic liver disease (n = 27)	69	18	13
Hepatitis C virus (n = 26)	23	35	42
Congestive hepatopathy (n = 17)	73	14	13
Primary biliary cholangitis (n = 13)	45	28	27
Cryptogenic liver disease (n = 13)	50	33	17
Normal liver (n = 50)	66	24	10

# Situation clinique à l'issue d'un bilan spécialisé

Sérologies B, C et VIH

TSH, CPK

Ferritine, CST

Glycémie, Hb glyquée

Bilan lipidique

Anticorps anti-nucléaires  
et anti-tissus

Anti-endomysium

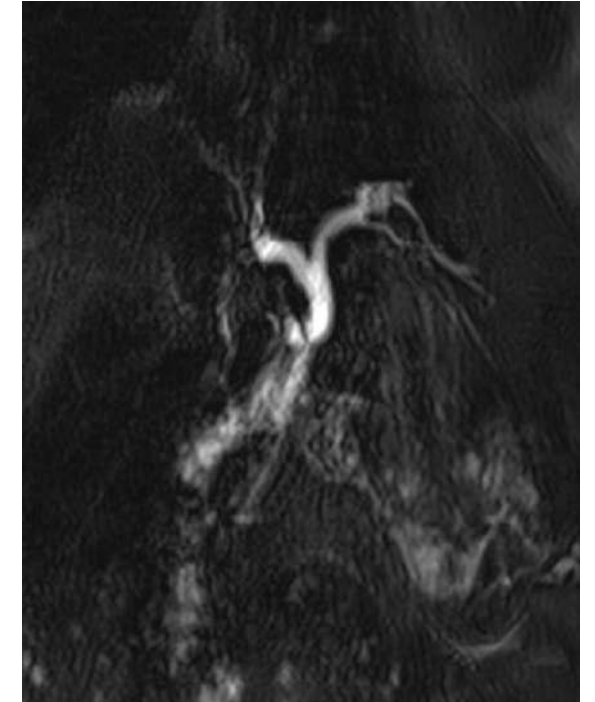
A1 anti-trypsine

Cuprémie, céruloplasmine,  
cuprurie

Cortisol

ADN du VHB, ARN du VHC,  
ARN VHE (ID)

Echo, cholangio-IRM



Bilan étiologique négatif ou arguments diagnostiques non formels

# Prévalence de la cirrhose cryptogénétique dans le monde

Revue systématique

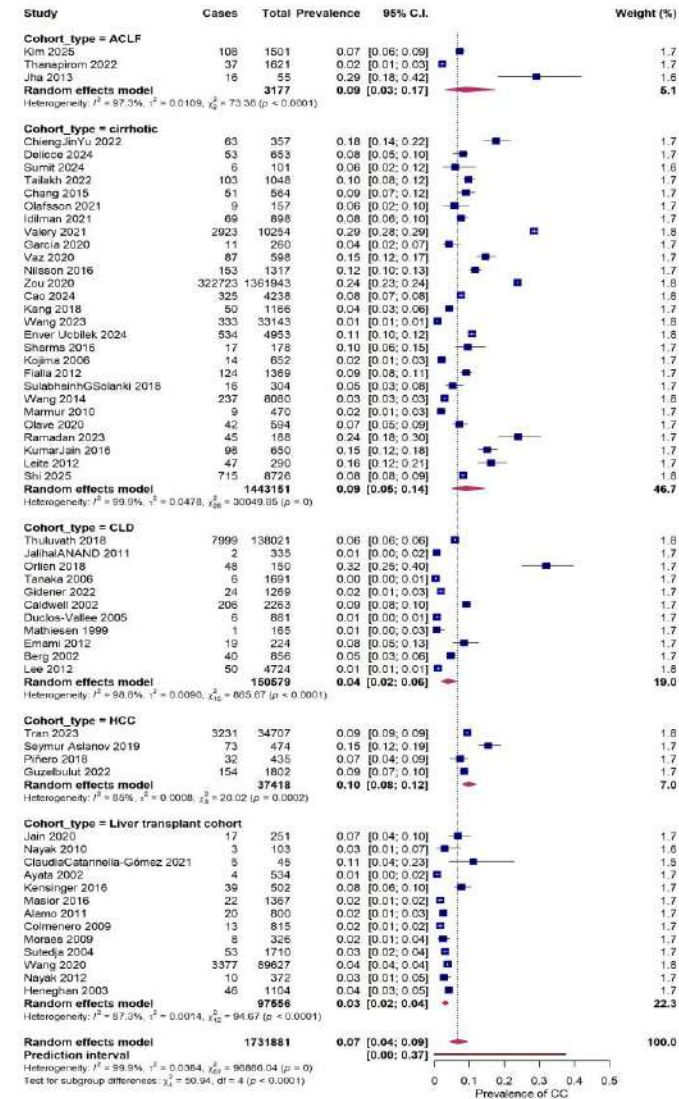
68 études identifiées (entre 1994 et 2025)

1 730 000 adultes

1 100 enfants

Prévalence globale : 10%

Incidence des complications (suivi 9 ans) évaluée



# Quelles hypothèses diagnostiques?

## Absence de maladie du foie

- Atteintes musculaires
- Macro-ASAT
- Surpoids
- Élévation physiologique

## Phénotype atypique d'une maladie du foie

- HAI ou CBP séro-négatives
- CSP des petites voies biliaires
- MASH à syndrome métabolique fruste

## Exposition cachée à des substances hépato-toxiques

- Médicaments
- Compléments alimentaires et végétaux
- Exposition professionnelle
- Toxiques environnementaux

## Manifestation hépatique d'une maladie générale

- Sarcoïdose
- Hyperthyroïdie
- Maladie coeliaque
- Insuffisance surrénalienne (?)
- Insuffisance cardiaque

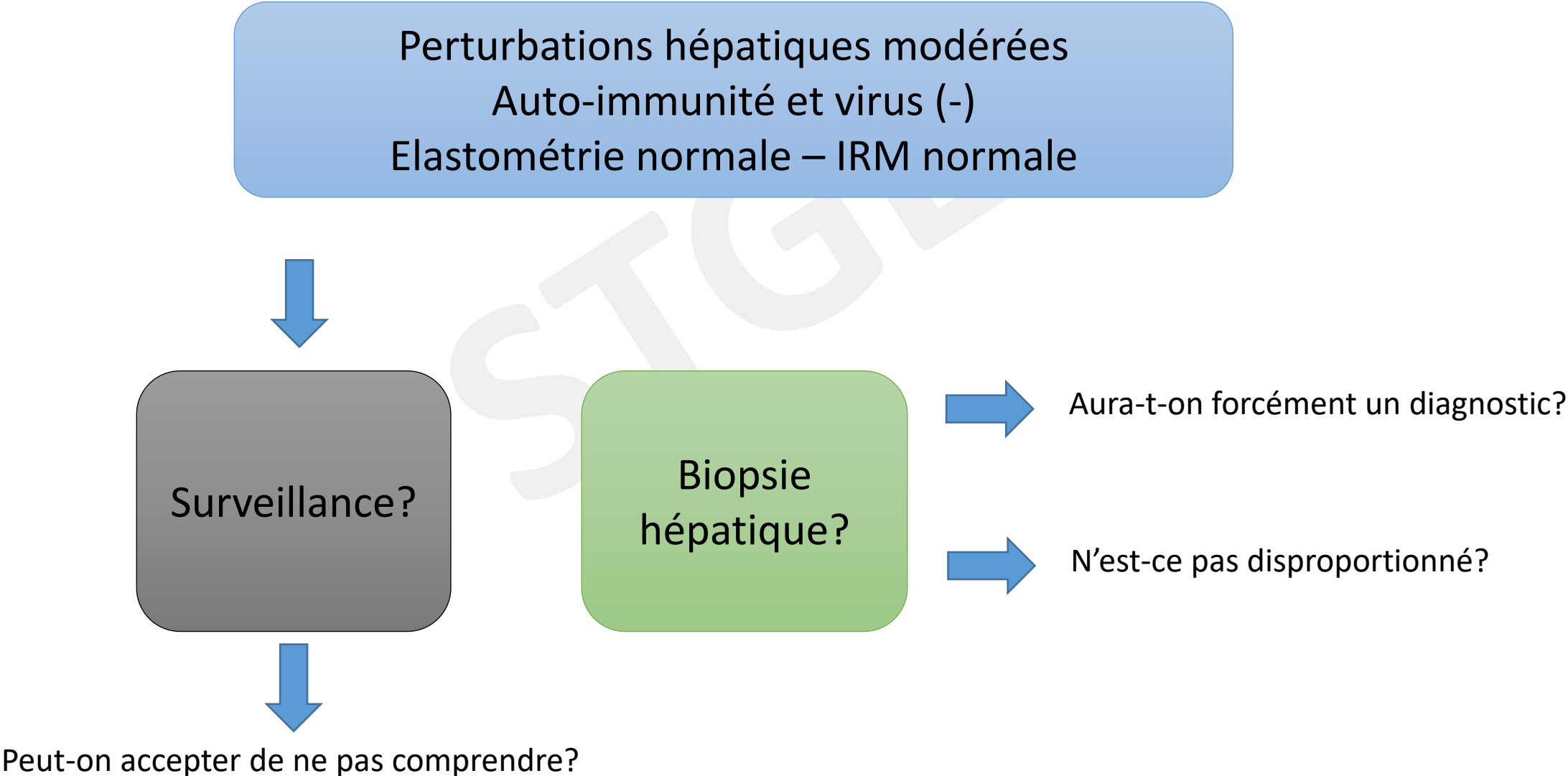
## Maladie infectieuse

- Hépatite virale séro-négative
- Bartonellose
- Mycobactérie

## Maladie rare du foie (phénotype atypique ou atténué)

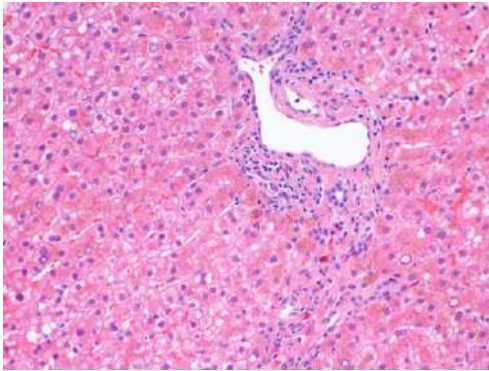
- Génétique
- Métabolique
- Inflammatoire
- Vasculaire

# En l'absence d'explication: la biopsie hépatique

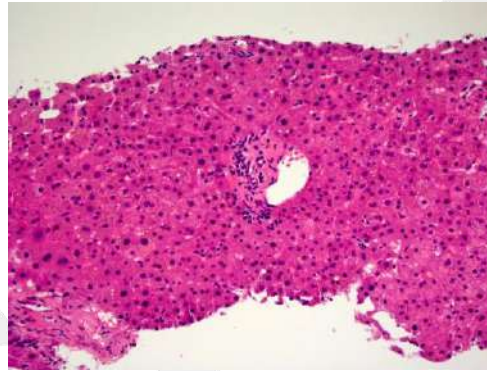


# Biopsie hépatique: souvent un diagnostic syndromique!

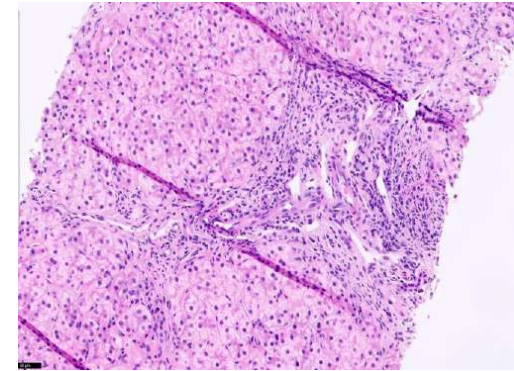
Hépatite chronique



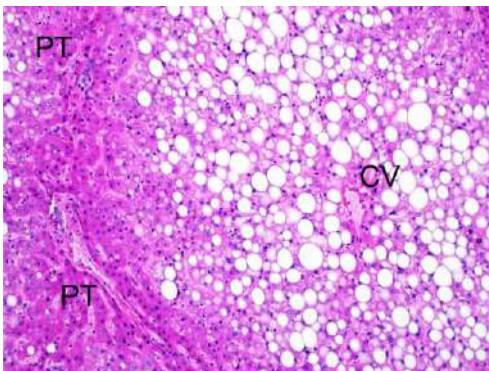
Maladie vasculaire



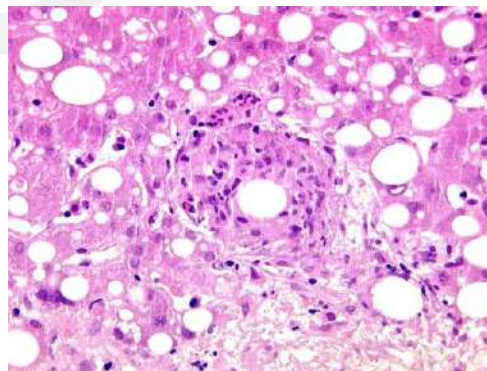
Cholangite / réaction ductulaire



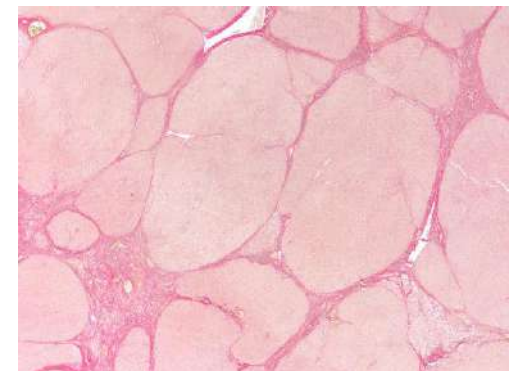
Stéatose



Granulomatose



Cirrhose



# Cholangite, prolifération ductulaire, ductopénie...

AUDC

CBP séronégative?

Nouveaux anticorps

IgM

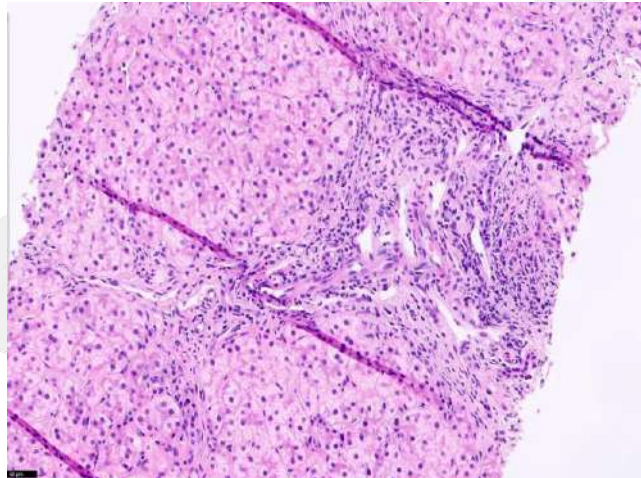
Bezafibrate, acide obeticholique

Seladelpar, elafibranor

CSP des petites voies biliaires?

Surveillance du colon

IRM régulières



Cholestase génétique?

Laquelle?

Impact thérapeutique? IBAT

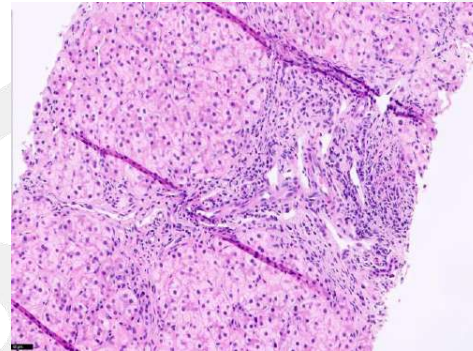
# Reprise du phénotypage hépatique...orienté!

Comorbidités  
Auto-immunité  
Os Cœur

Antécédents  
Obstétricaux  
Consanguinité  
Lithiase

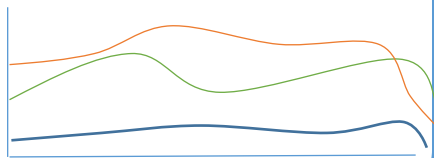
Prises de médicaments  
Compléments  
alimentaires et  
végétaux

Symptômes  
Syndrome sec, Raynaud  
Prurit, Surdité



Examen clinique  
Dysmorphie  
HTP

Profil enzymatique

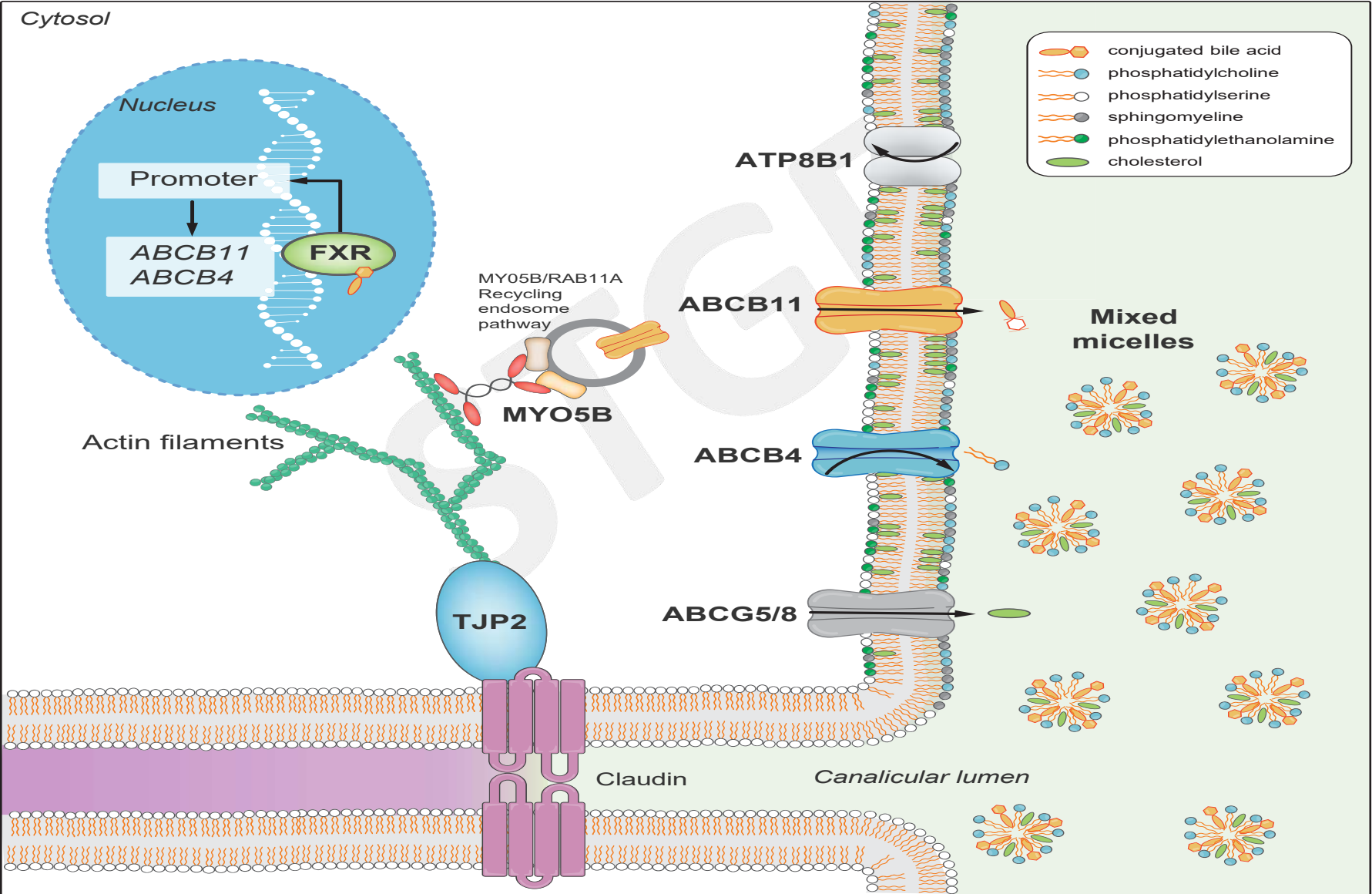


Biologie  
Auto-anticorps  
HK1 – KLHL12, IgM  
Acides biliaires

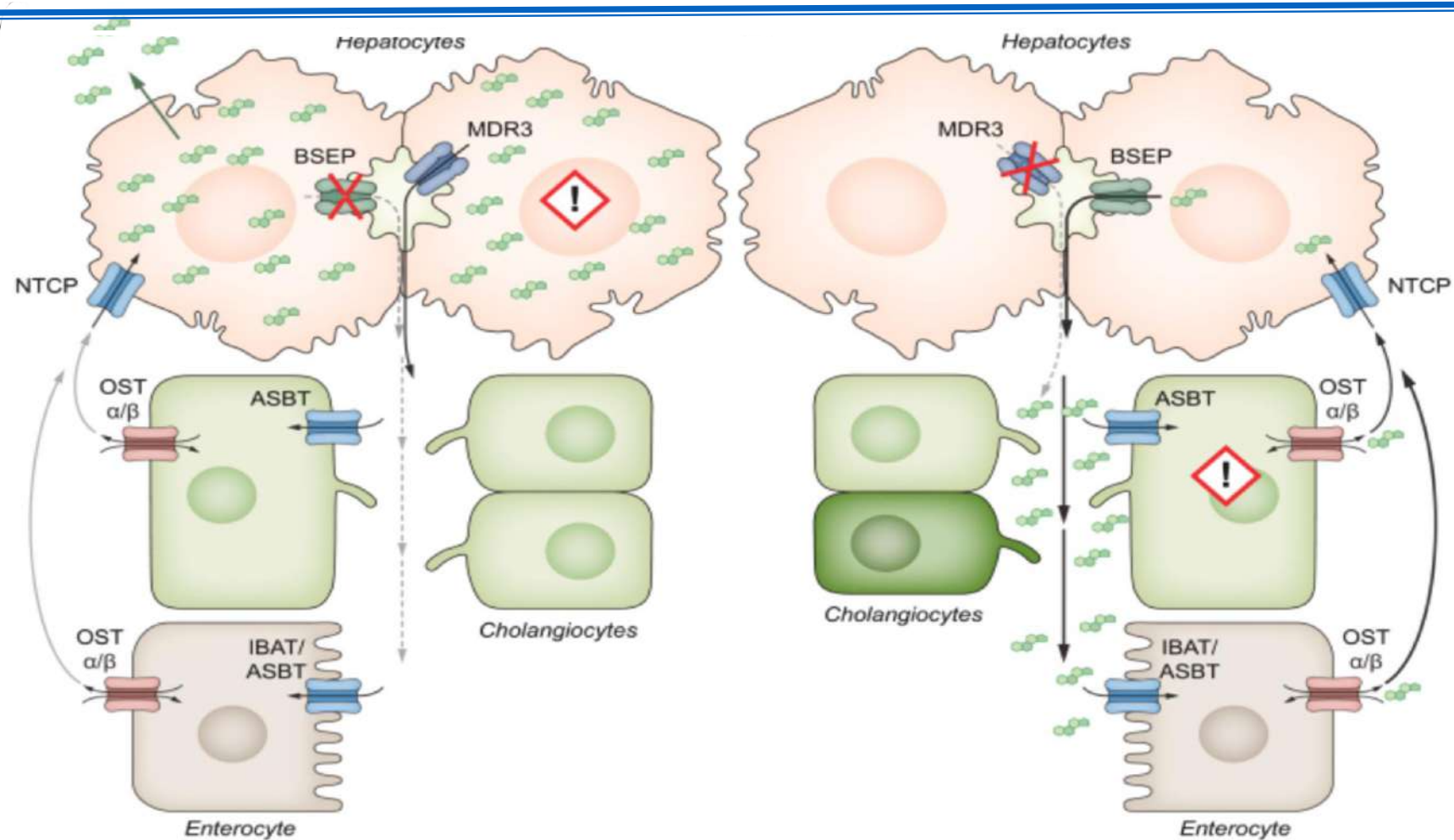
Qualité IRM



# Les principaux transporteurs biliaries



# Mécanismes distincts de la cholestase

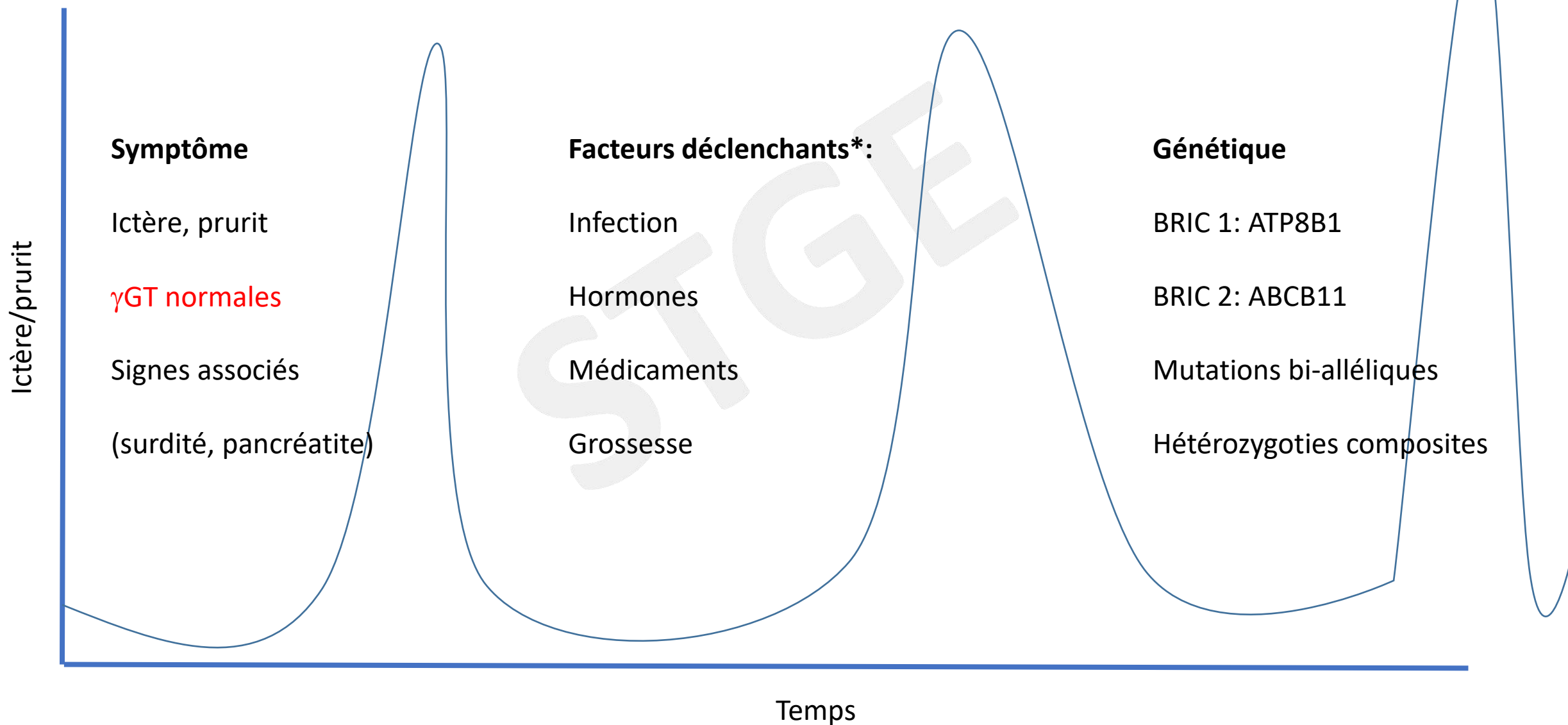


Homozygotie  
Hétérozygotie

PFIC2/BRIC2  
BRIC2/ICP

PFIC3  
LPAC/ICP

# Cholestase récurrente bénigne



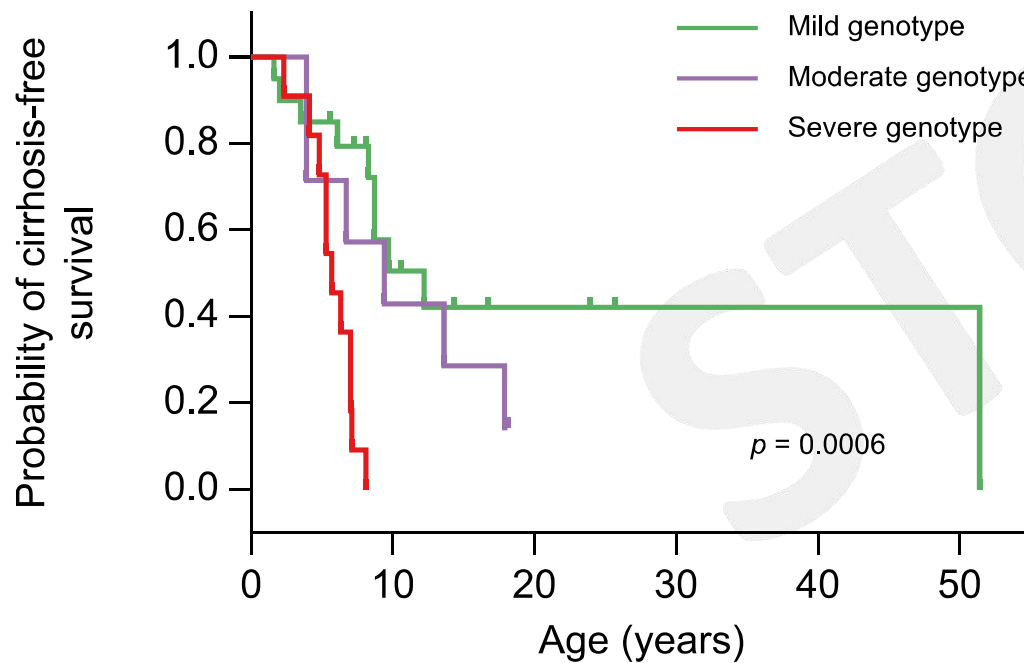
\*Halawi et al, Acta Gastro Enterol Belg 2021

# Analyse génétique des transporteurs biliaires

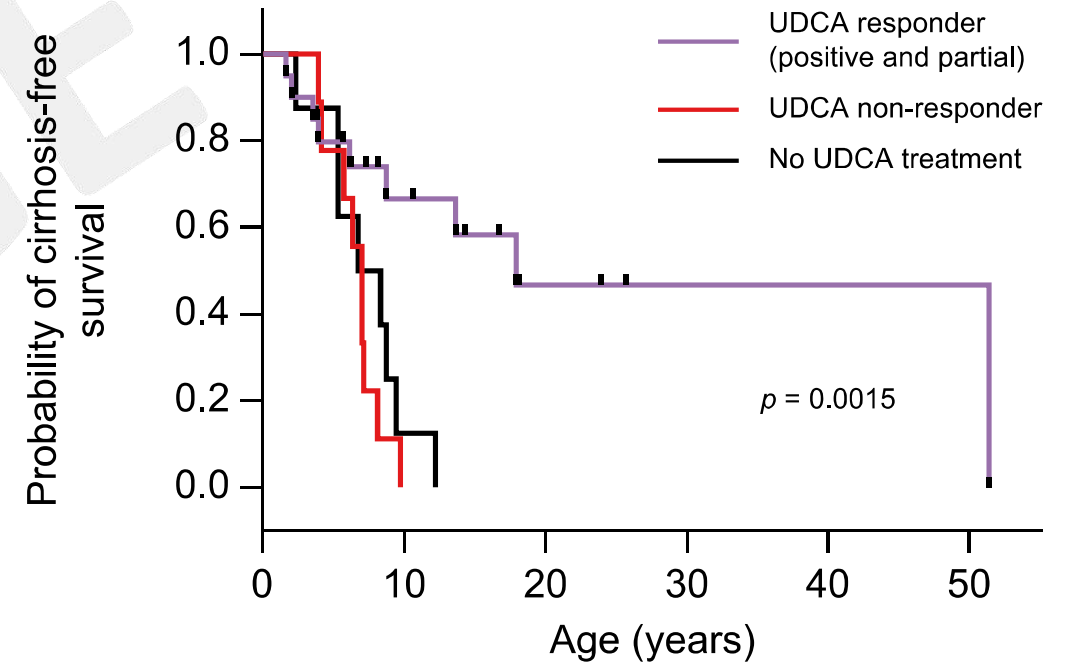
<b>427 patients with a suspected genetically based cholestasis</b>		
<b>248/427 (58%)</b> low $\gamma$ GT cholestasis	<b>179/427 (42%)</b> high $\gamma$ GT cholestasis/ICP/GSD	
<b>185/427 (43%)</b> sequenced for $\geq 2$ genes		
<b>651 sequencing analyses of patients</b>		
<b>184 patients</b> analysed for FIC1	<b>252 patients</b> analysed for BSEP	<b>215 patients</b> analysed for MDR3
<b>18/184 (9.8%)</b> with at least one disease-causing FIC1 mutation	<b>88/252 (34.9%)</b> with at least one disease-causing BSEP mutation	<b>43/215 (20.0%)</b> with at least one disease-causing MDR3 mutation
<b>4/18 (22.2%)</b> with LT	<b>21/88 (23.9%)</b> with LT (+3 planned for LT) and <b>7/21 (33.3%)</b> with AIBD	<b>10/43 (23.3%)</b> with LT
<b>65/184 (35.3%)</b> with no disease-causing mutation but at least one FIC1 SNP	<b>162/252 (64.3%)</b> with no disease-causing mutation but at least one BSEP SNP	<b>156/215 (72.6%)</b> with no disease-causing mutation but at least one MDR3 SNP

# Cholestase progressive de type 3: évolution à long terme

38 malades avec PFIC3 documentée sur le plan génétique (homozygotie ou hétérozygotie composite du gène ABCB4)



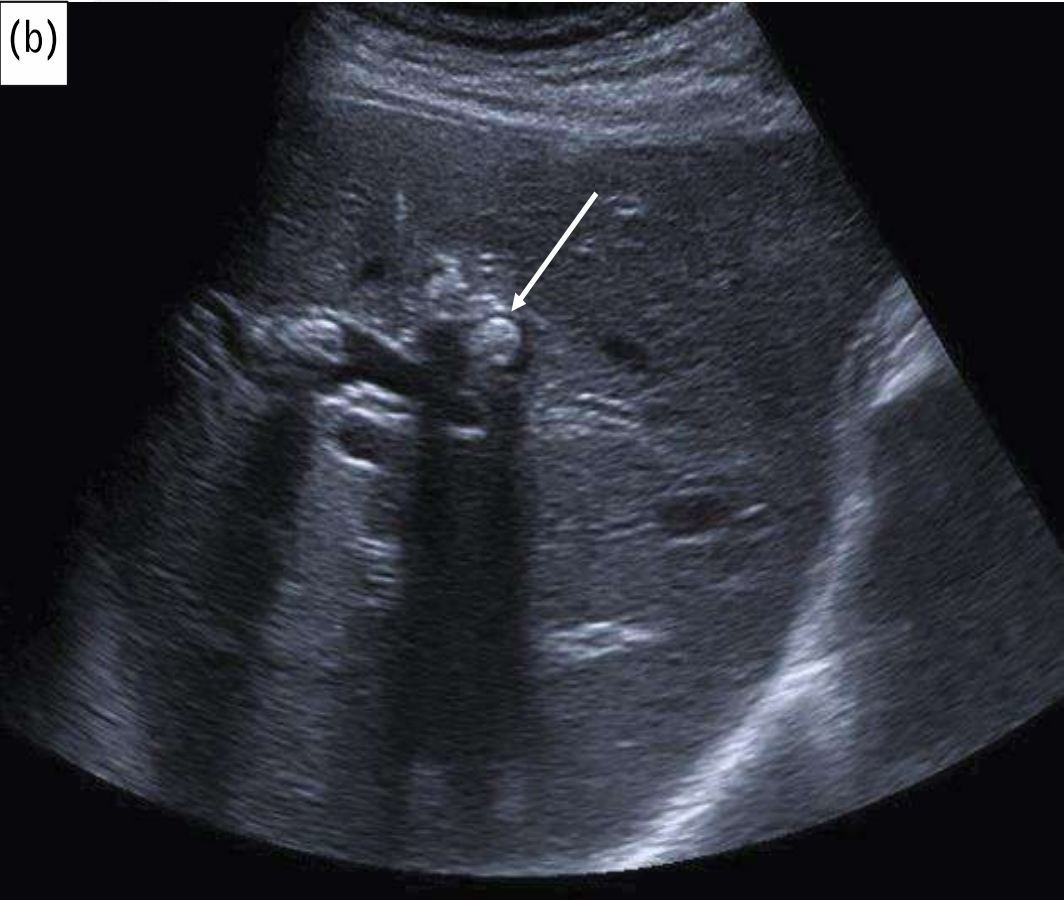
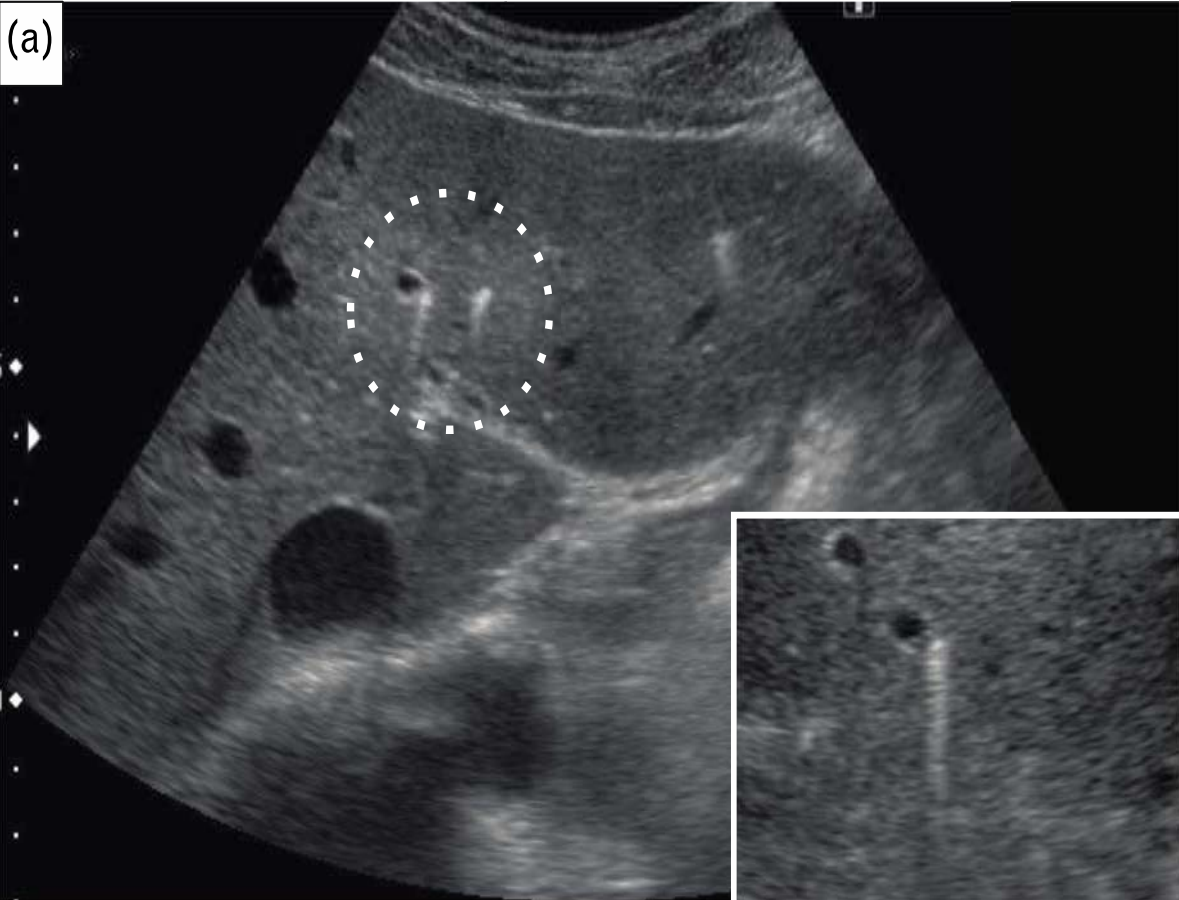
N° at risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Mild genotype	20	7	4	2	2	1					
Moderate genotype	7	4	1	0							
Severe genotype	11	0									



N° at risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Responder	20	10	4	2	1	1					
Non-responder	10	1	0								
No treatment	8	2	0								

# Critères diagnostiques du LPAC: queues de comètes

Mutation hétérozygote du gène ABCB4

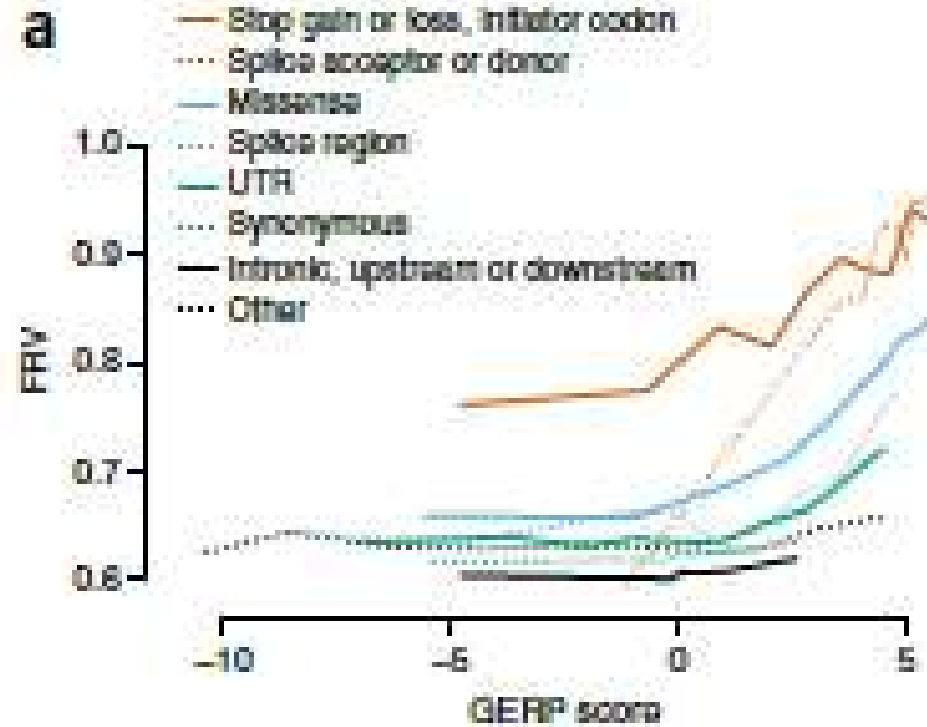
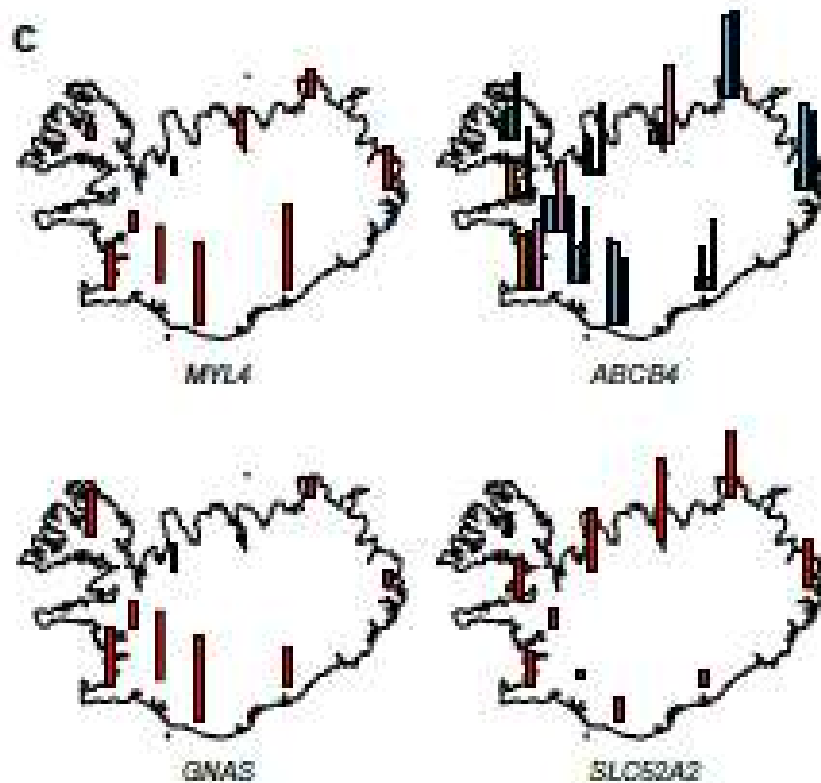


# Critères diagnostiques du LPAC

Critères majeurs	Age des symptômes biliaires < 40 ans
	Récidive des symptômes après cholécystectomie
	Présence de queues de comètes en échographie
Critères mineurs	Antécédents familiaux de lithiase < 40 ans
	Antécédents personnels de cholestase gravidique
	Antécédents de cancer primitif du foie (CHC ou CCK)
	Absence de facteur de risque de lithiase

# Mutations du gène ABCB4 et risque de complications hépatiques

Exome effectué chez 104 000 sujets en Islande



Hétérozygotie ABCB4 associée à fibrose, cirrhose, ALAT et GGT

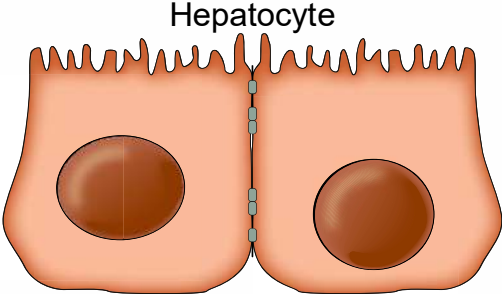
# Impact phénotypique des variants détectés

Modélisation in silico de l'impact des variants sur l'expression des gènes

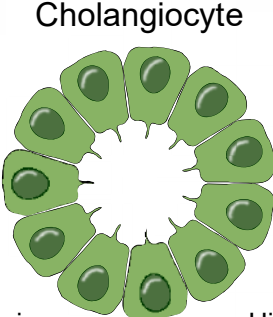
Classe	Signification
1	Bénin (>99% de probabilité)
2	Probablement bénin (> 90% de probabilité)
3	Signification incertaine
4	Probablement pathogène (> 90% de probabilité)
5	Pathogène (>99% de probabilité)

Atteinte mono ou bi-allélique, hétérozygoties composites, rôle de la régulation épigénétique?

# Gènes impliqués dans les cholestases génétiques



Hepatocyte



Cholangiocyte

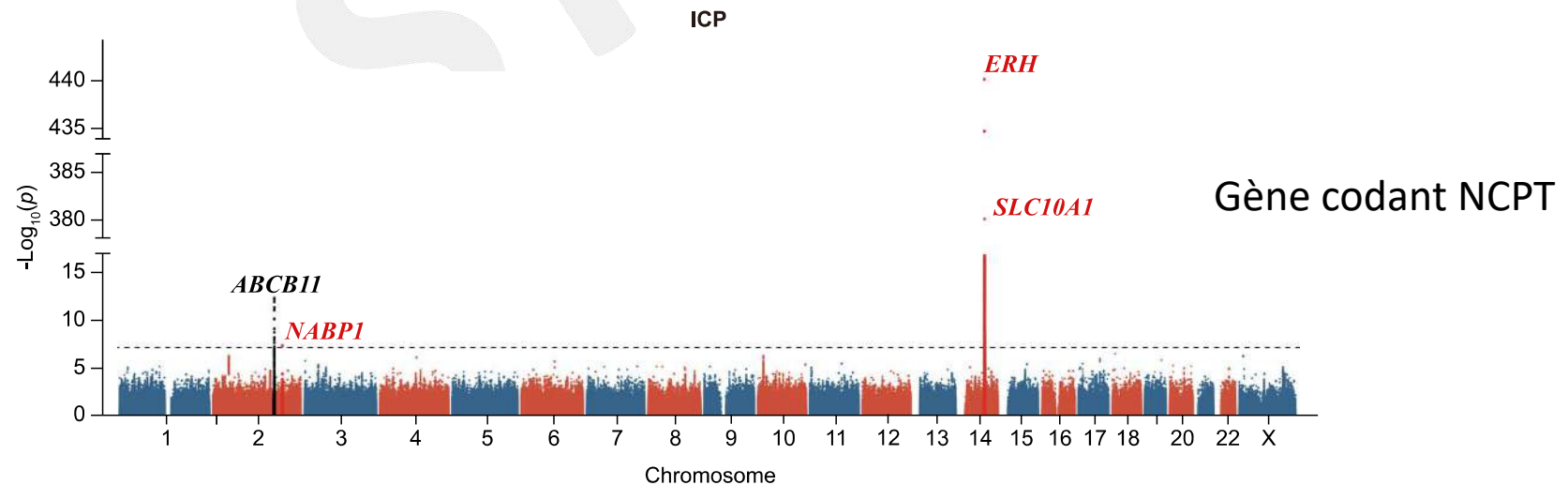
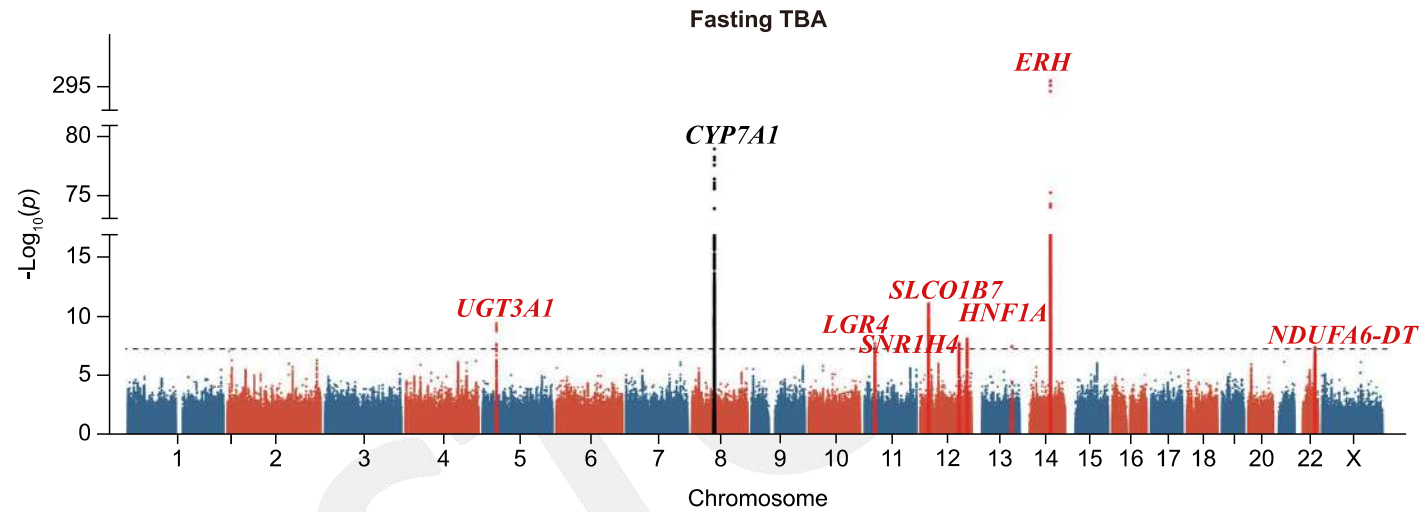
Hepatocyte		Cholangiocyte	
Low GGT cholestasis	High GGT cholestasis	Low GGT cholestasis	High GGT cholestasis
<p><b>Canalicular transporter defects</b>  <i>ATP8B1</i>  <i>ABCB11</i>  <i>NR1H4</i></p> <p><b>Basolateral transporter defects</b>  <i>SLC10A1</i>  <i>SLCO1B1, SLCO1B3</i></p> <p><b>Intracellular trafficking defects</b>  <i>VIPAS39, VPS33B, VIPAR</i>  <i>MYO5B</i>  <i>UNC45A</i></p> <p><b>Cytoskeletal and tight junction disorders</b>  <i>TJP2, USP53, LSR</i>  <i>VPS50</i>  <i>PLEC</i></p> <p><b>Hepatocellular disease</b>  <i>TALDO1</i></p> <p><b>Inborn error of bile acid metabolism</b>  <i>HSD3B7, AKR1D1, CYP8B1</i>  <i>DHCR7</i>  <i>BAAT, BAL, SLC27A5</i>  <i>PEX1, PEX6</i></p>	<p><b>Canalicular transporter defects</b>  <i>ABCB4</i>  <i>ABCC2</i></p> <p><b>Basolateral transporter defects</b>  <i>SLC51A, SLC51B</i></p> <p><b>Intracellular trafficking defects</b>  <i>UNC45A</i>  <i>KIF12</i></p> <p><b>Cytoskeletal and tight junction disorders</b>  <i>CLDN1</i>  <i>PLEC</i></p> <p><b>Hepatocellular disease</b>  <i>SERPINA1</i>  <i>DGUOK, MPV17, POLG</i>  <i>TRMU</i></p> <p><b>Inborn error of carbohydrate metabolism</b>  <i>GALT</i>  <i>ALDOB</i></p> <p><b>Inborn error of amino acid metabolism</b>  <i>FAH</i></p>	<p><b>Bile duct paucity</b>  <i>ABCC12</i></p>	<p><b>Bile duct paucity</b>  <i>JAG1, NOTCH2</i></p> <p><b>Ciliopathy</b>  <i>DCDC2</i>  <i>ZFYVE19</i>  <i>INVS, NEK8, NPHP9</i>  <i>CC2D2A, MKS1, TMEM216</i>  <i>HNF1B</i>  <i>PKD1L1</i></p> <p><b>Cholangiocyte channelopathy</b>  <i>CFTR</i></p> <p><b>Basolateral transporter defects</b>  <i>SLC51A, SLC51B</i></p>

# Les cholestases progressives familiales

Maladie	Gène	Protéine
PFIC 1	ATP8B1	FIC1
PFIC2	ABCB11	BSEP
PFIC3	ABCB4	MDR3
PFIC4	TJP2	TJP2
PFIC5	NR1H4	FXR
PFIC6	SLC51A	SLC51A
PFIC7	USP53	USP53
PFIC8	KIF12	KIF12
PFIC9	ZFYVE19	ZFYVE19
PFIC10	MYO5B	Myosin 5B
PFIC11	SEMA7A	SEMA7A
PFIC12	VPS33B	Vps33

# Etude génétique en Chine: cholestase gravidique

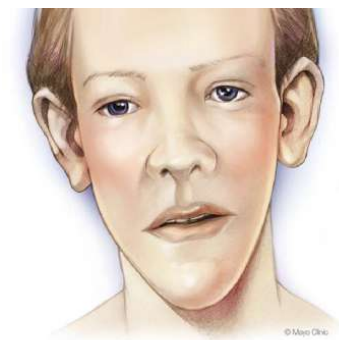
GWAS chez 98 269 femmes enceintes dont 4 126 ont présenté une cholestase intra-hépatique gravidique



# Le syndrome d'Alagille

Maladie autosomique dominante à pénétrance variable (gènes JAG1 et NOTCH2)

Formes incomplètes chez l'adulte



Dysmorphie faciale

1/8



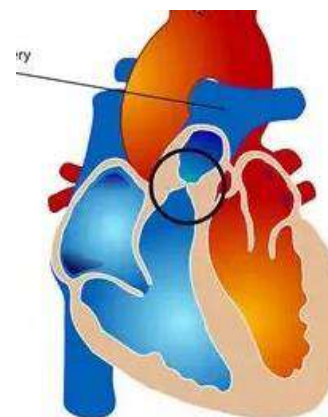
Vertèbres en ailes de papillon

5/8



Embryotoxon postérieur

0/8



Sténoses de l'artère pulmonaire

1/8

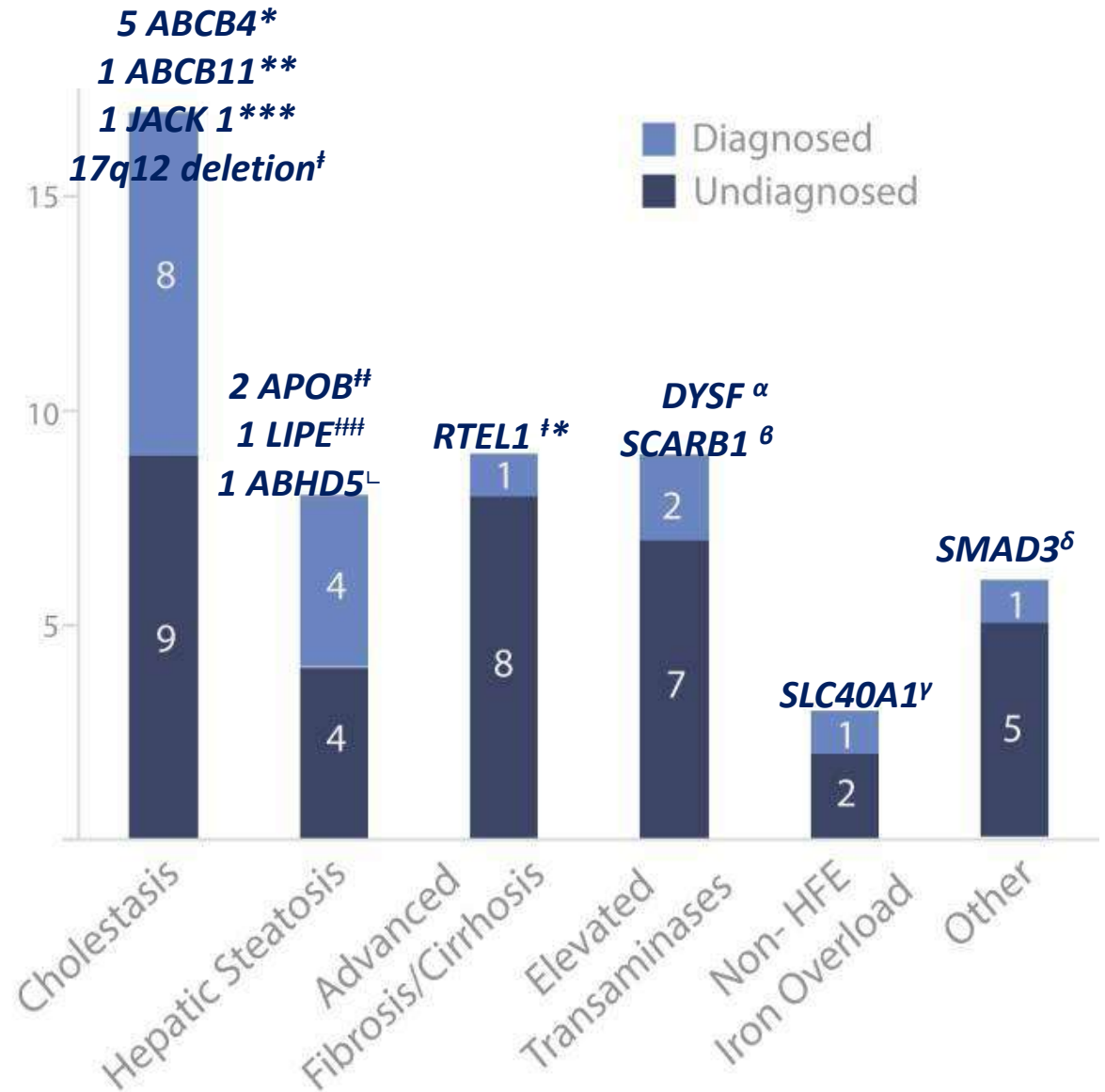
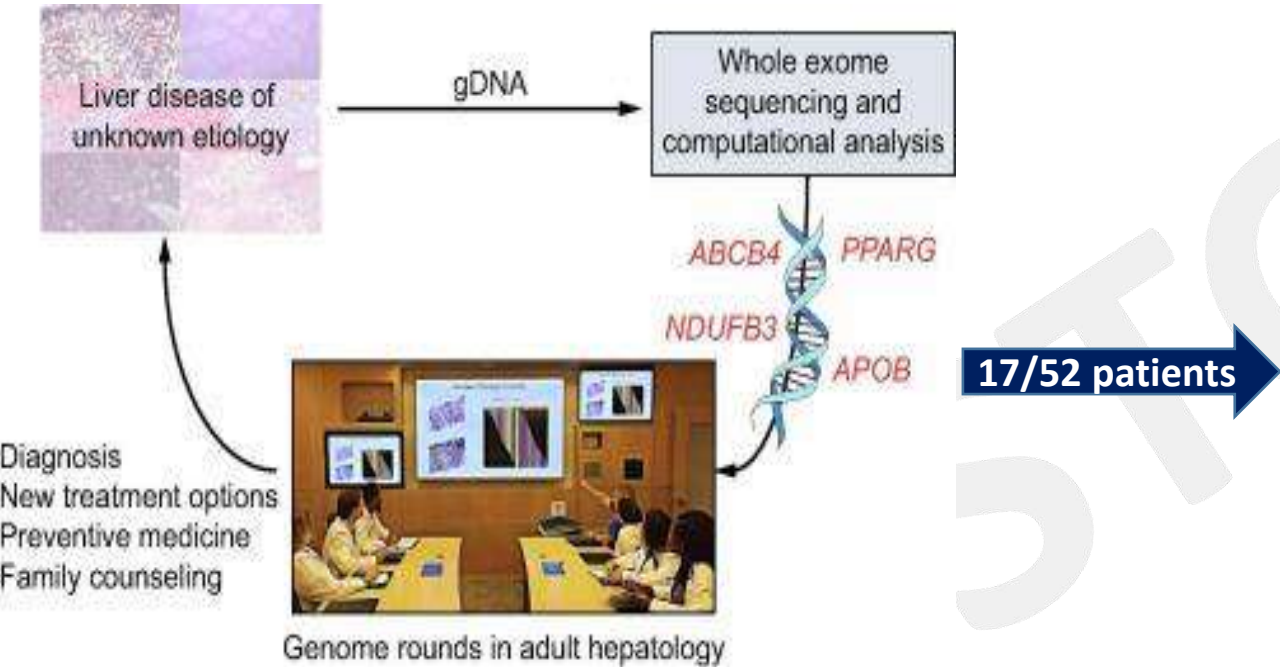
# Faut-il envisager une approche génétique globale par exome?

---

## Liste des 6699 gènes inclus dans le panel TruSight Expanded (Illumina)

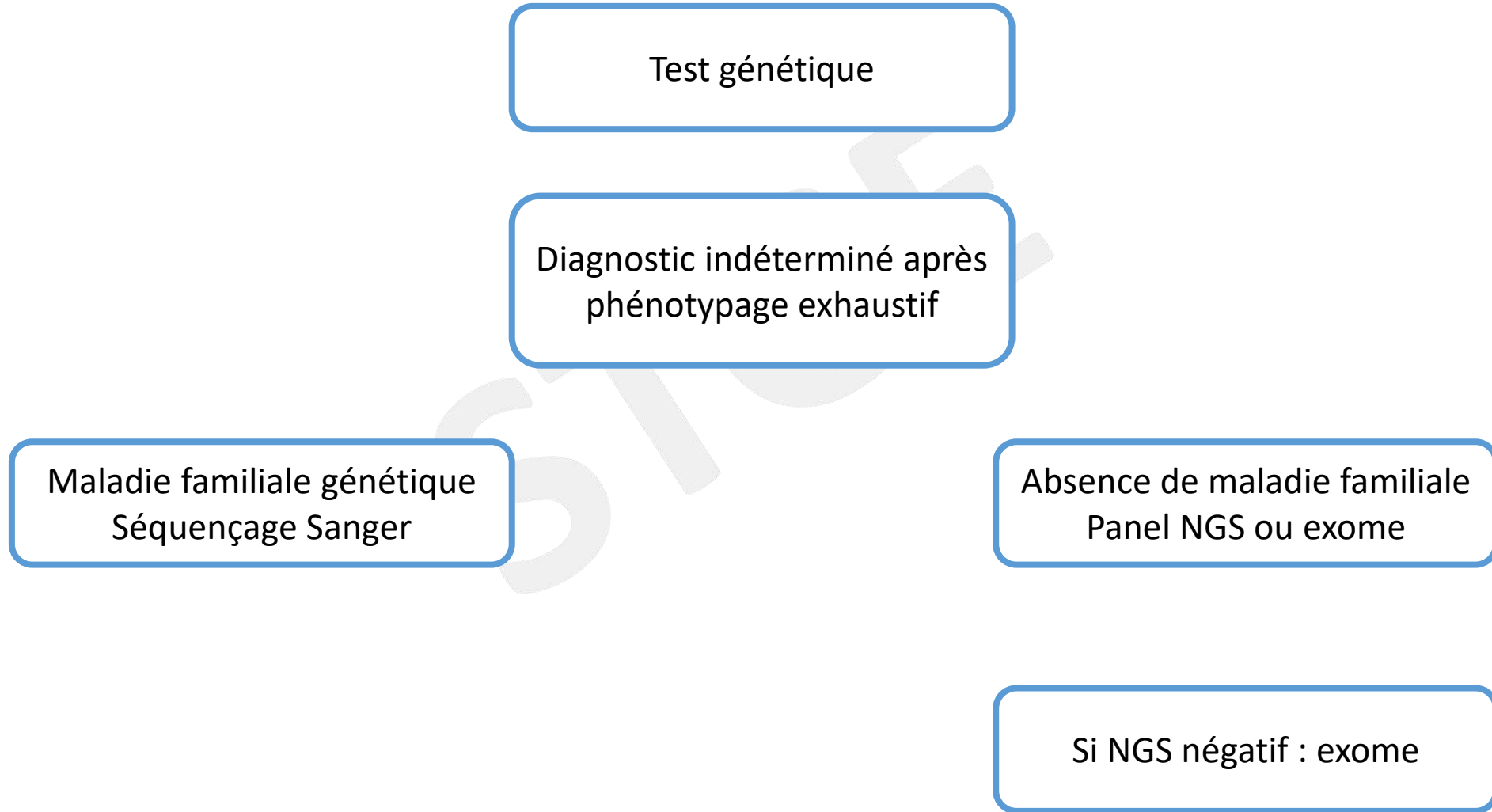
A2M, A4GALT, A4GNT, AAAS, AADAC, AADAACL2, AAGAB, AANAT, AARS, AARS2, AASS, ABAT, ABCA1, ABCA10, ABCA12, ABCA13, ABCA2, ABCA3, ABCA4, ABCA5, ABCA7, ABCB1, ABCB11, ABCB4, ABCB5, ABCB6, ABCB7, ABCC1, ABCC11, ABCC12, ABCC2, ABCC3, ABCC4, ABCC6, ABCC8, ABCC9, ABCD1, ABCD3, ABCD4, ABCG1, ABCG2, ABCG5, ABCG8, ABHD1, ABHD12, ABHD5, ABI3BP, ABL1, ABL2, ABO, ABRAXAS1, ACACA, ACACB, ACAD10, ACAD11, ACAD8, ACAD9, ACADL, ACADM, ACADS, ACADSB, ACADV, ACAN, ACAT1, ACAT2, ACBD5, ACBD6, ACCS, ACE, ACHE, ACKR1, ACKR3, ACLY, ACMSD, ACO2, ACOX1, ACP1, ACP2, ACP5, ACP6, ACR, ACSF3, ACSL4, ACSL5, ACSL6, ACSM2B, ACSM3, ACTA1, ACTA2, ACTB, ACTC1, ACTG1, ACTG2, ACTN1, ACTN2, ACTN3, ACTN4, ACTR3C, ACTRT1, ACVR1, ACVR1B, ACVR1C, ACVR2A, ACVR2B, ACVRL1, ACY1, ADA, ADA2, ADAM10, ADAM12, ADAM17, ADAM19, ADAM22, ADAM23, ADAM33, ADAM7, ADAM9, ADAMTS1, ADAMTS10, ADAMTS13, ADAMTS16, ADAMTS17, ADAMTS18, ADAMTS19, ADAMTS2, ADAMTSL2, ADAMTSL3, ADAMTSL4, ADAR, ADARB1, ADCY1, ADCY10, ADCY3, ADCY5, ADCY6, ADCY9, ADCYAP1, ADD1, ADD2, ADGRA2, ADGRA3, ADGRG1, ADGRG4, ADGRV1, ADH1A, ADH1B, ADH1C, ADH4, ADH5, ADH7, ADIPOQ, ADIPOR1, ADK, ADM, ADNP, ADORA1, ADORA2A, ADORA3, ADRA1A, ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, ADRB1, ADRB2, ADRB3, ADSL, ADTRP, AEBP1, AFF2, AFF3, AFF4, AFG3L2, AFP, AGA, AGL1, AGL4, AGER, AGGF1, AGK, AGL, AGMO, AGO1, AGO2, AGPAT2, AGPS, AGRN, AGRP, AGT, AGTPBP1, AGTR1,

# Faut-il envisager un séquençage de l'exome?

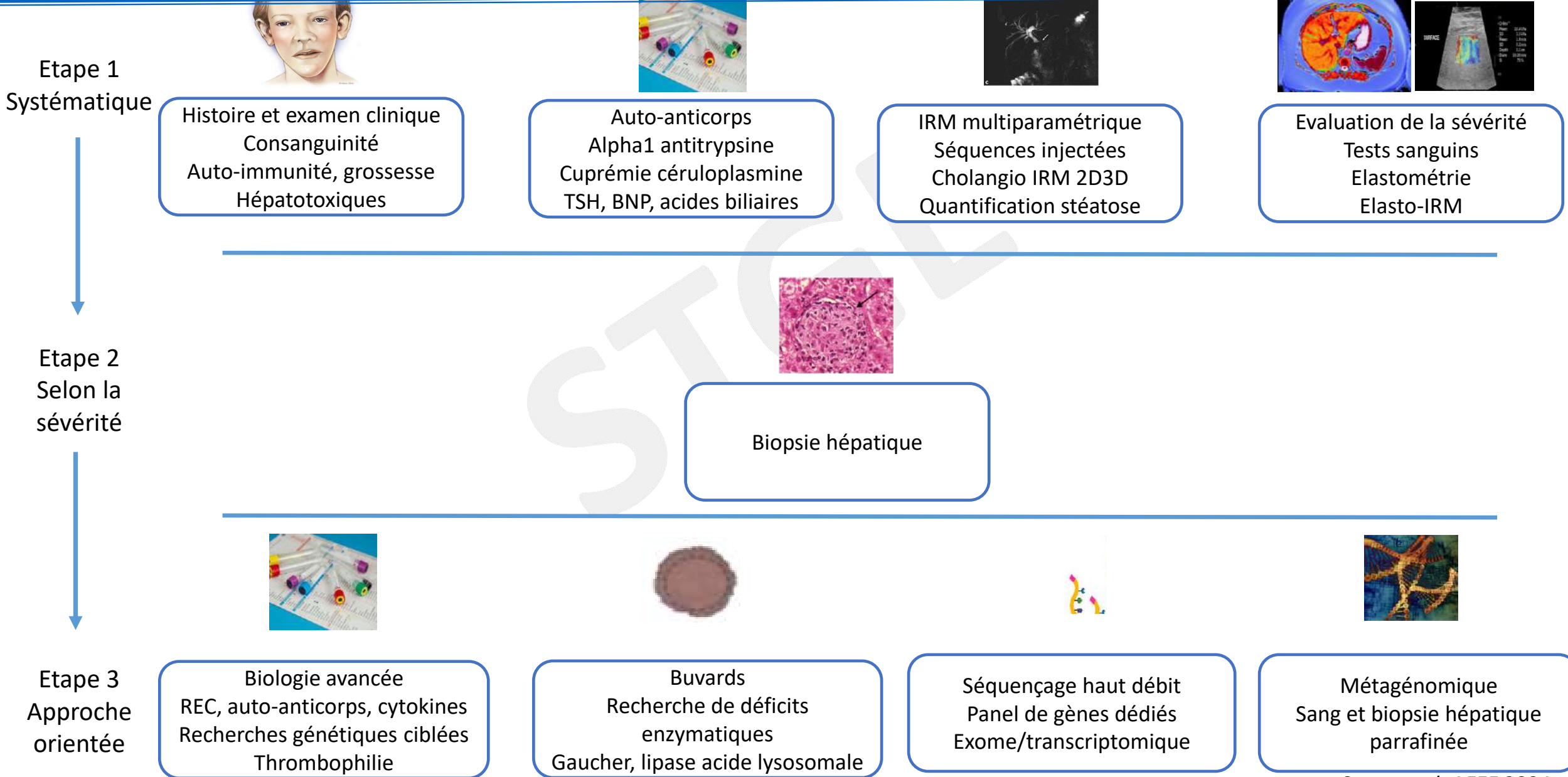


\*MDR3 déficit, LPAC, cholestase gravidique, \*\*BRIC2, \*\*\*Alagille, †Syndrome 17q12  
 #Hypobetalipoproteinémie familiale hétérozygote, ##Lipodystrophie partielle type 6  
 -NAFLD ABHD5 corrélée  
 †\*Télomérase syndrome  
<sup>α</sup>Dysferlinopathie, <sup>β</sup>Hypercholestérolémie corrélée à SCARB1  
<sup>γ</sup>Hémochromatose type IV  
<sup>δ</sup>Syndrome Loeys-dietz type III

# Diagnostic génétique: recommandations de l'EASL



# Le programme LIPHE de diagnostic des hépatopathies indéterminées



# Diagnostiques étiologiques (n=105)

Types de diagnostic certain:	n=74
Hépatite auto-immune (HAI)*± CBP/CSP	15
Maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS)	8
MAFLD/MASH et syndrome métabolique fruste	7
Cholangite biliaire primitive (CBP)	6
Cholangite sclérosante primitive (CSP)	5
Foie cardiaque	4
Hépatite médicamenteuse (DILI)	4
Déficit en alpha 1 antitrypsine (2 ZZ)	4
Hamartomatose biliaire	3
Maladie génétique (PFIC 2/3/Alagille/Déficit citrine)**	6
Hémochromatose	2
Drépanocytose hépatique	2
Élévation physiologique	1
Miscellaneous	7

Types de diagnostic probable:	n=23
Élévation physiologique	5
Cholangite biliaire primitive (CBP)	4
Cholangite auto-immune inclassée	3
Hépatite médicamenteuse (DILI)	3
Hépatite auto-immune (HAI)	3
Cholangite sclérosante primitive	2
Maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS)	1
Maladie génétique***	3

\*6 HAI avaient des anticorps négatifs dans les autres hôpitaux

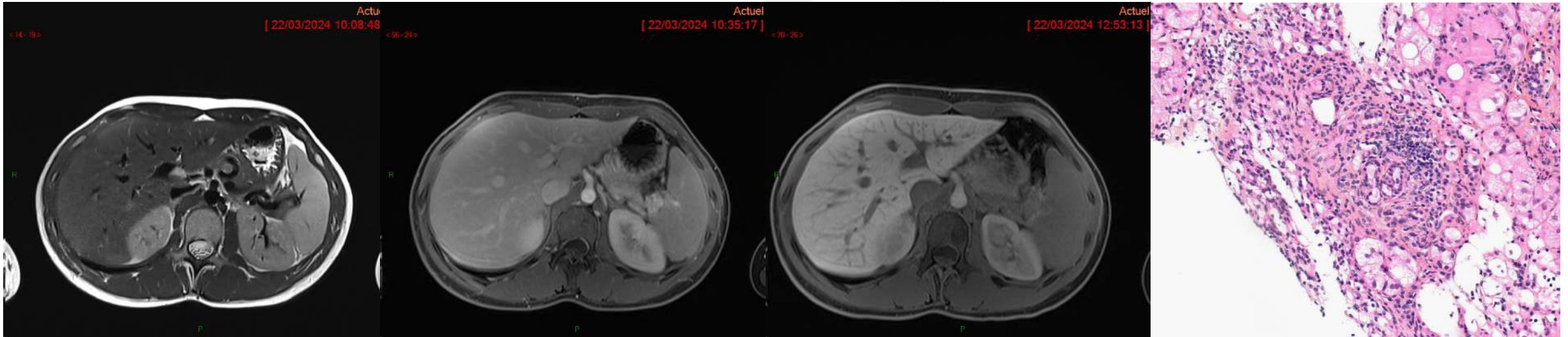
\*\* Population F3F4

\*\*\* Suspicion clinique, absence de mutation panel

# Exemple 1

Cholestase persistante, acides biliaires élevés, cholestase gravidique, prurit, cholecystectomie

Echographie: normale, absence de queues de comètes – Fibroscan = 14,2 kPa



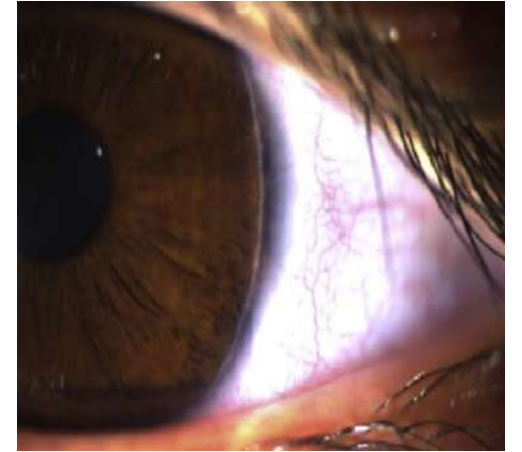
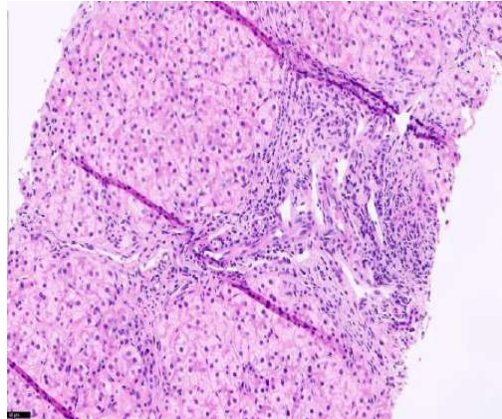
Foie restant iso-intense lors de la phase hépato-biliaire en faveur d'une cholestase (?) – Prolifération cholangiolaire-F3

Panel: mutation hétérozygote ABCB4, variant non sens p.R590, MDR3 tronquée/absente au moins 50%

PFIC 3 hétérozygote, mise sous odevixibat

# Exemple 2

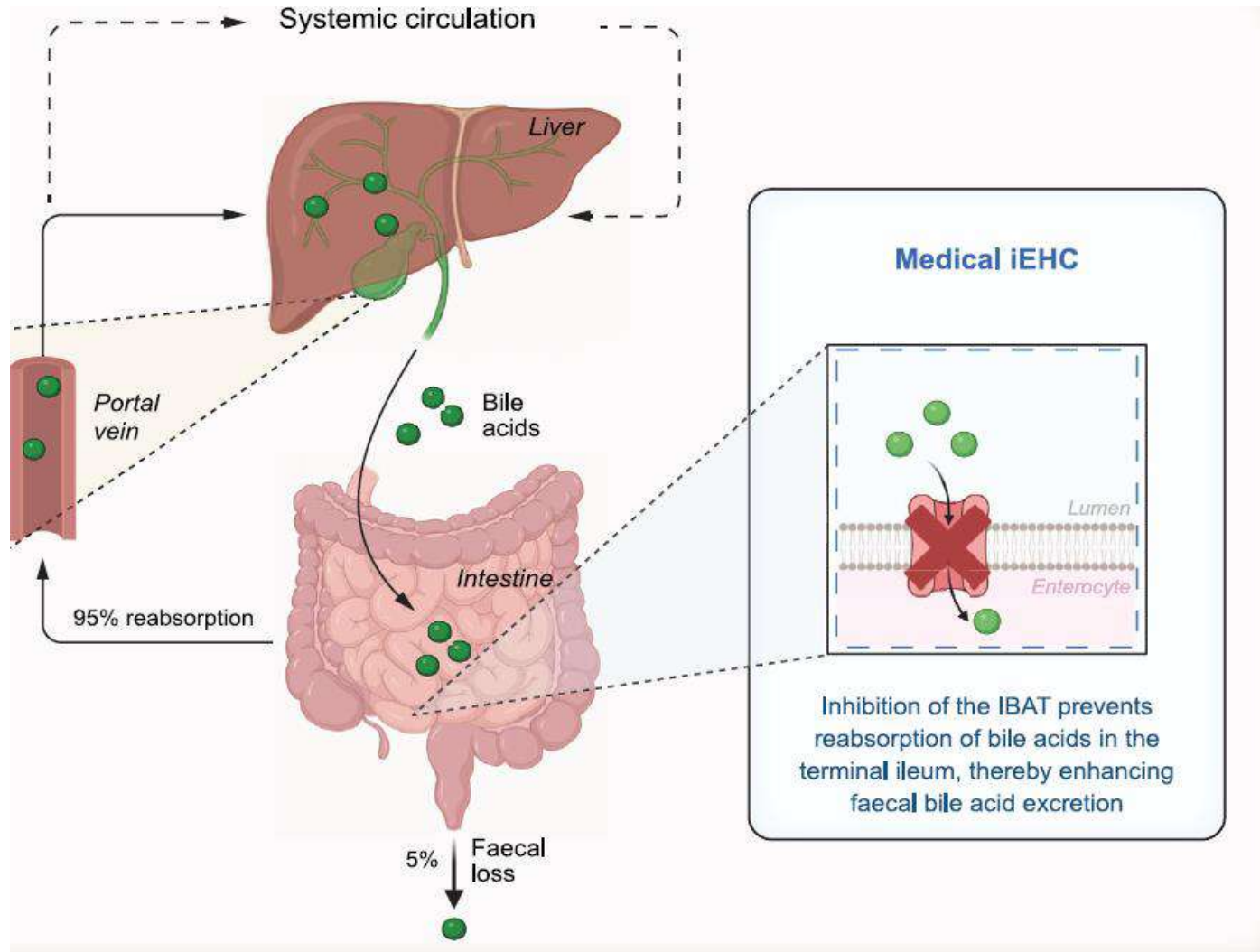
Femme de 26 ans, hypertransaminasémie chronique, prurit intermittent



Mutation hétérozygote NOTCH2 de classe 3 signification incertaine

Syndrome d'Alagille, AUDC, IBAT si prurit

# Mécanisme d'action des IBAT inhibiteurs

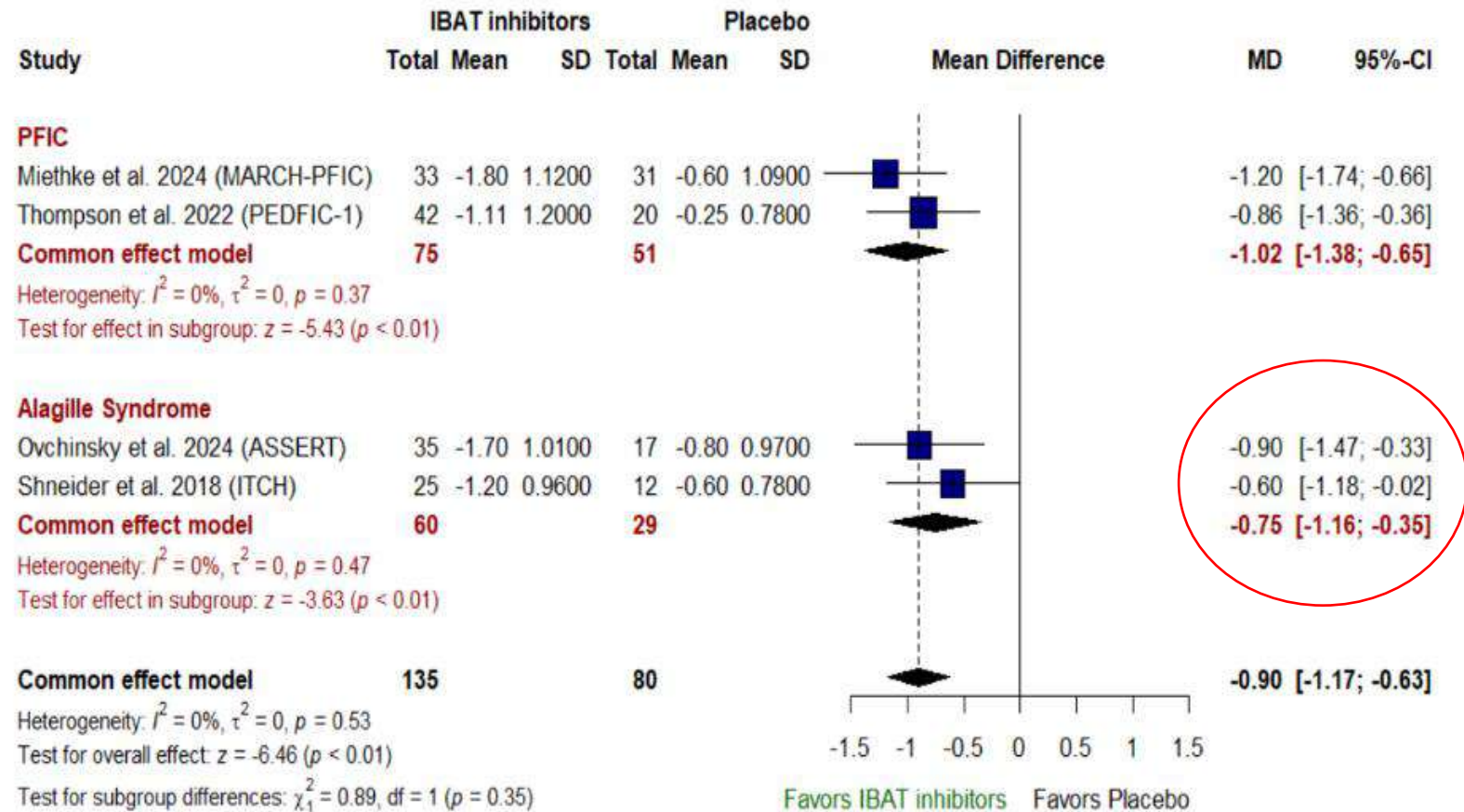




# Efficacité des IBAT inhibiteurs sur le prurit

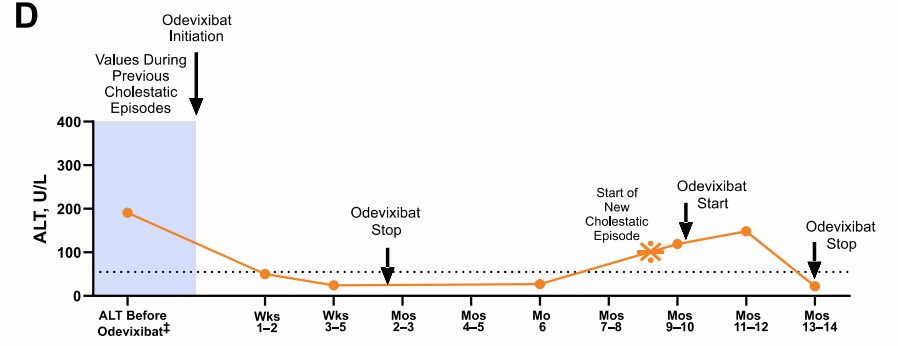
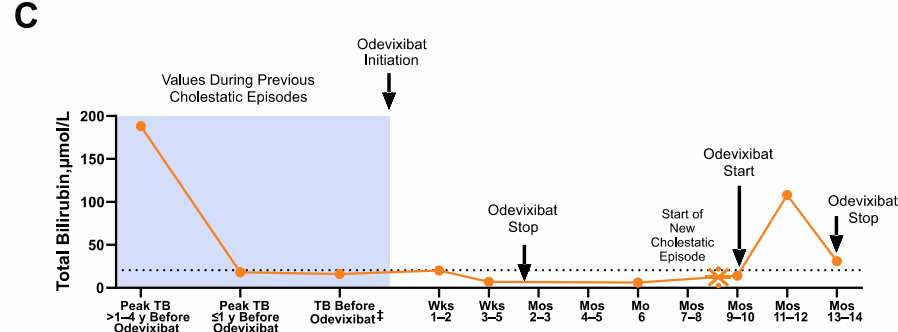
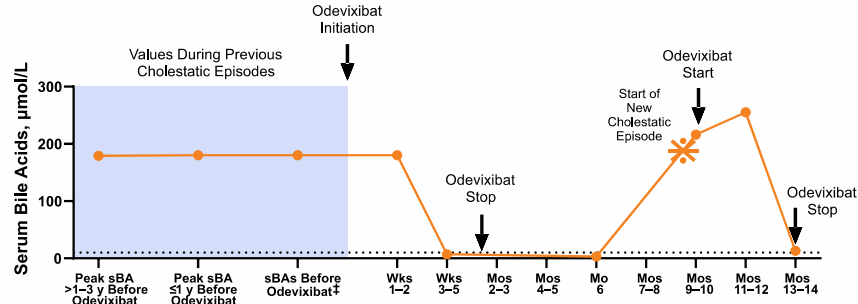
## Syndrome d'Alagille

Forest plot : analyse en sous-groupes base sur le type de cholestase → réduction du itch (ObsRo) (différence moyenne)



# Cholestase intra-hépatique épisodique: odevixibat

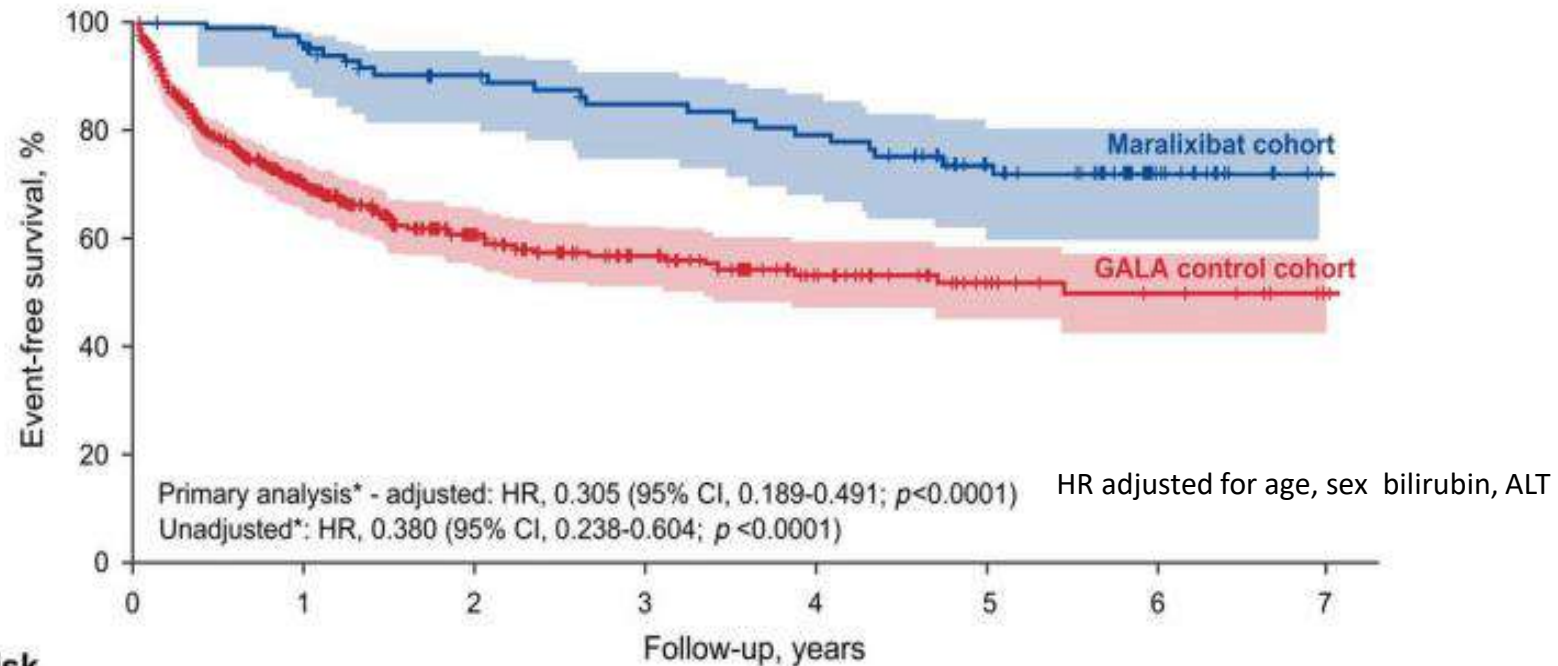
- Série de 6 cas
- Principalement BRIC1
- Amélioration marquée des symptômes 4/6
- Amélioration partielle : 2/6



# Bénéfice sur la survie des IBAT inhibiteurs

Syndrome d'Alagille

Maralixibat



## Number at risk

Maralixibat cohort	84	79	67	60	56	41	16	0
GALA control cohort	467	205	108	77	48	30	23	17

# Conclusion

---

- Un phénotypage exhaustif des maladies inexpliquées du foie peut permettre d'identifier une cause curable
- Les maladies génétiques peuvent être suspectées sur la présentation clinico-biologique et paraissent en cause dans 25% des cas
- La recherche de mutations d'un panel de gènes peut être effectuée en pratique
- Les techniques d'exome et de génome doivent être développées
- En cas de mutation(s) identifiée(s) la causalité doit être discutée au cas par cas en RCP en confrontant le profil génétique au phénotype hépatique
- Les traitements par IBATi peuvent améliorer les symptômes

## **Hépatologie**

Vincent Leroy  
Giuliana Amaddeo  
Hélène Regnault  
Ariane Mallat  
Christophe Duvoux  
Monika Hurtova  
J-P Richardet  
Patrick Ingiliz  
Catherine Douvin  
Catherine Lamarque  
Anna Sessa

Adelina Horhat  
Anne Varaut  
Paul Vigneron

## **Chirurgie hépato-biliaire**

Daniele Sommacale  
Alexis Laurent  
Raffaele Brustia

## **Anatomopathologie**

Julien Calderaro  
Jeremy Augustin

## **Imagerie Médicale**

Alain Luciani  
Sebastian Mulé  
Frédéric Pigneur  
Laurence Baranes  
Marjane Djabbari  
Rym Kharrat

## **Radiologie Interventionnelle**

Hicham Kobeiter  
Vania Tacher  
Haitam Derbel  
Atena Galletto  
Youssef Zaarour

## **Médecine Nucléaire**

Julia Chalaye  
Lionel Lerman  
Emmanuel Itti

## **Equipe VHC, INSERM U955**

J-M Pawlotsky  
Fatima Clerc  
Daniel Candotti  
Stéphane Chevaliez  
Slim Fournati  
Stefano Caruso



Centre Mondor des Maladies et  
Tumeurs du Foie



Unité Médicale de  
Transplantation Hépatique

