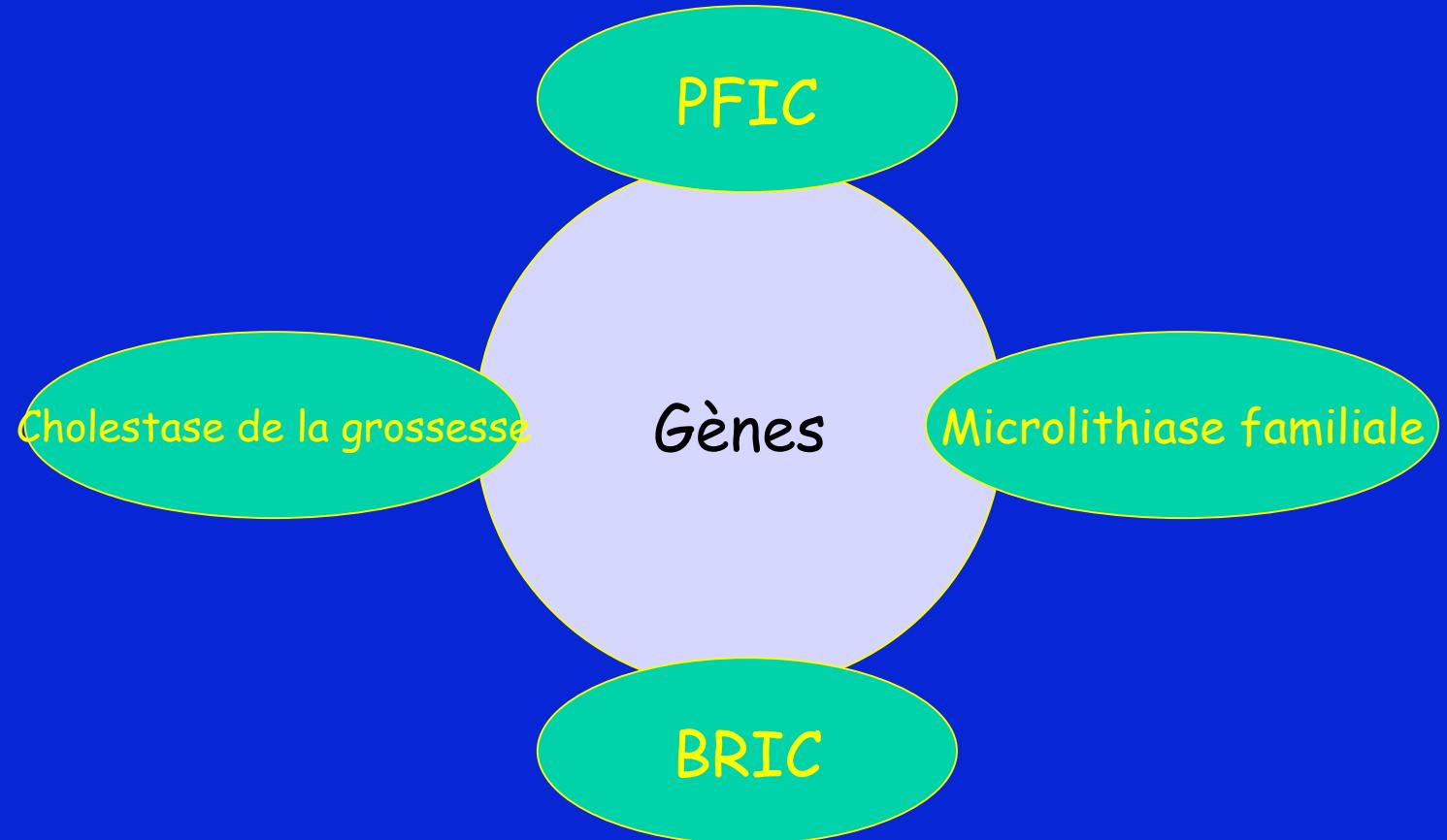


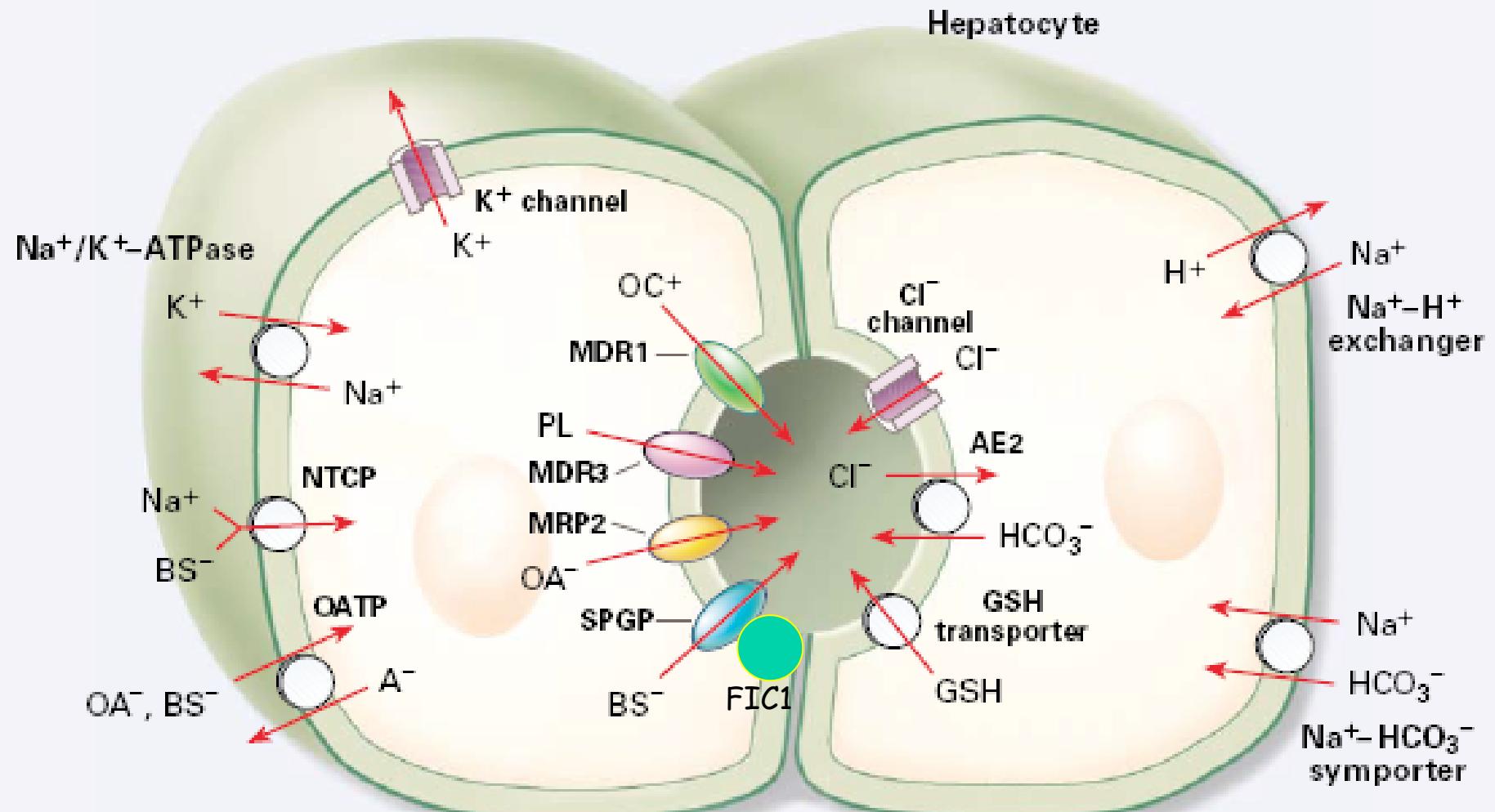
Cholestases héréditaires et syndromes associés

Céline Delluc

Séminaire du 2 décembre 2005

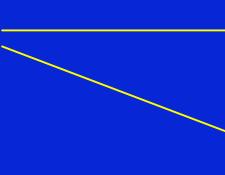


Les transporteurs hépatocytaires



Trauner et al, NEJM 2003

Historique

PFIC  γGT normale
 γGT élevée

BRIC

Cholestases intrahépatiques familiales progressives (PFIC)

- PFIC 1 (Maladie de Byler)

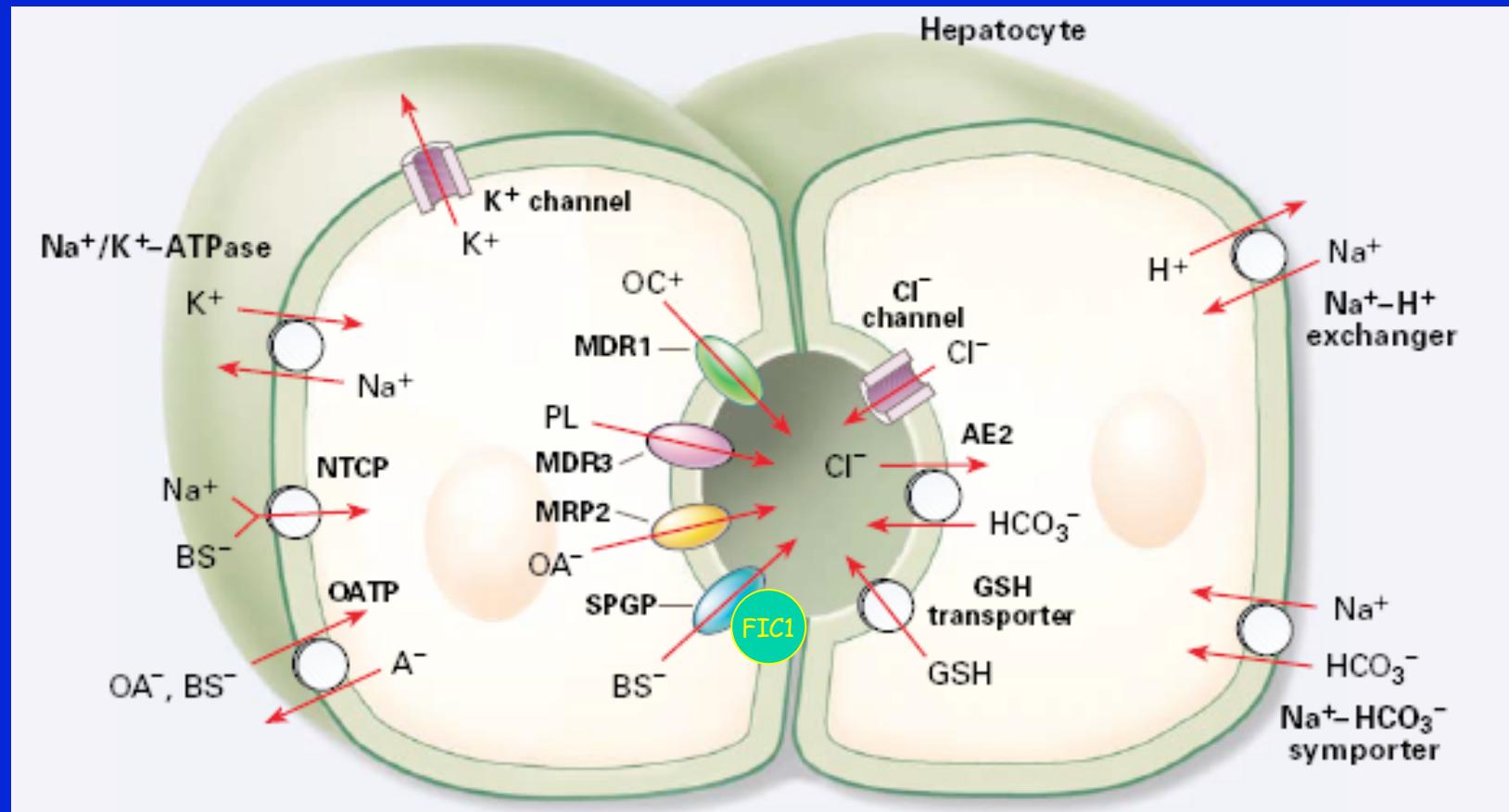
Clinique : épisodes récurrents d'ictère, prurit sévère, diarrhée, pancréatite. Evolution vers la cirrhose au cours de la première décennie.

Biologie : γ GT normale

Histologie : pas de prolifération ductulaire, cholestase caniculaire

Gène localisé en 18q21-22 (FIC1 ou ATP8B1), code pour une P-type ATPase (flippase)

TraITEMENT : acide ursodésoxycolique, transplantation.



- PFIC 2 (Syndrome de Byler)

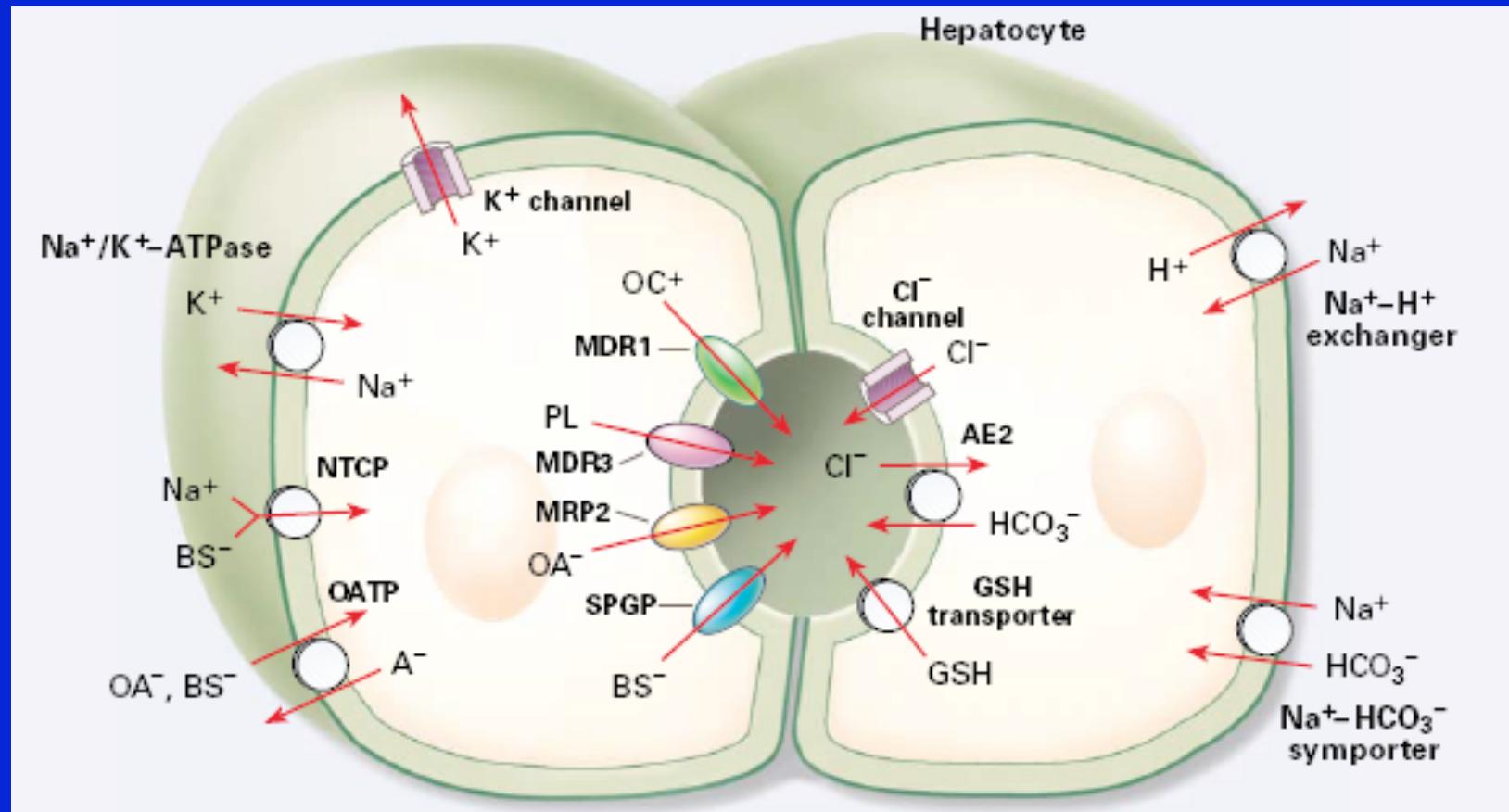
Clinique : ictère rapidement permanent , retard de croissance, parfois prurit sévère, apparition rapide d'une insuffisance hépatique (dès la première année de vie), pas de manifestations extra-hépatiques.

Biologie : γ GT normale

Histologie : cholestase caniculaire, absence de prolifération ductulaire, importante fibrose, importante transformation en cellules géantes.

Gène localisé en 2q24, code pour transporteur membranaire des sels biliaires (BSEP ou ABCB11).

Traitements : acide ursodésoxycolique, transplantation



- PFIC 3

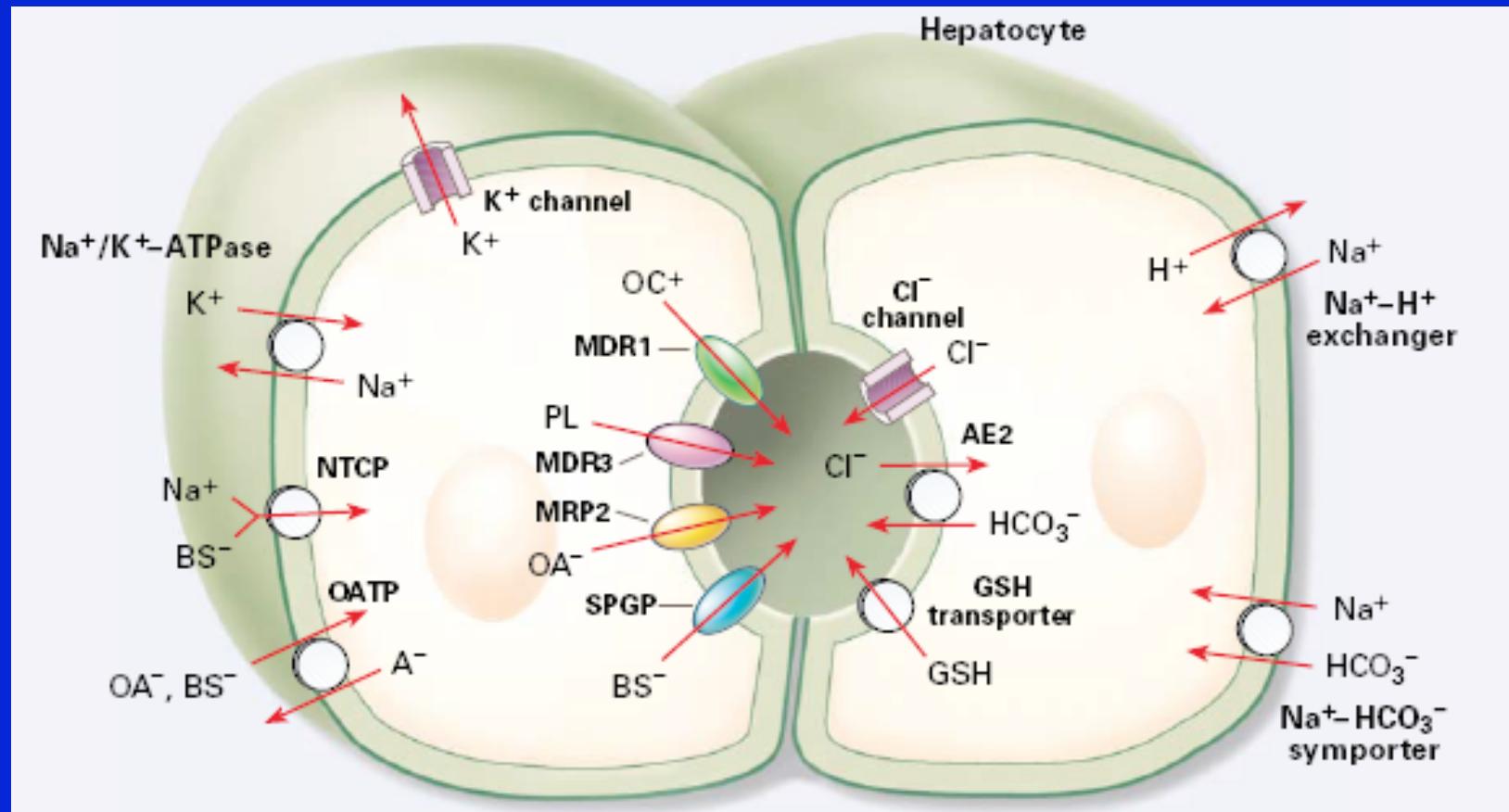
Clinique : peut se révéler à l'âge adulte, peu de prurit, peu de retard de croissance, complications de l'hypertension portale, augmentation de la fréquence des cholestases gravidiques.

Biologie : γ GT élevée

Histologie : fibrose portale avec prolifération ductulaire, évoluant vers une cirrhose biliaire.

Gène MDR3 (ou PYG3) localisé en 7q21 codant pour une protéine intervenant dans l'excrétion des phospholipides.

Traitement : acide ursodésoxycolique, transplantation hépatique.



Cholestase intrahépatique récurrente bénigne

Clinique : Cholestase récurrente avec ictère sévère, prurit, stéatorrhée et amaigrissement sans évolution vers une insuffisance hépatique

Biologie : γ GT normale

Histologie : pas de fibrose hépatique

Gènes localisés en 18q21-22 et en 2q24

Cholestases de la grossesse

Groupe hétérogène de pathologie

Sporadique

Familiale

Description initiale de la cholestase gravidique :

cytolyse avec γ GT normale ou peu élevée

Probable influence hormonale au cours du troisième trimestre avec modification des cibles cellulaires

Prévalence élevée dans les familles PFIC3 : γ GT élevées

Survient aussi dans les familles PFIC 1 ou 2 : les γ GT peuvent être normales

Traitements : acide ursodésoxycholique

Microlithiase biliaire familiale

Patients jeunes (<40 ans)

Episodes récurrents de colique hépatique
sans lithiase cholédocienne visualisée,
récidivant après cholécystecomie

Microlithiase intra-hépatique ou sludge

Mutation du gène MDR3

Prévention des récidives par l'acide
ursodésoxycolique