

LC... né en 1996

Dr Odile Gorla

Hépatologue CHU Rouen.

Dr Véronique Barbu

AP-HP, GH HUEP-Pôle de Biologie médicale et de pathologie Saint Antoine, UF Laboratoire commun de biologie et de génétique moléculaires, Paris.

Filfoie, 8 décembre 2016

- Hémorragie digestive par rupture de VO en 2010.
Eradication par ligatures répétées
- Aucun ATCD personnel ni familial
- À la prise en charge :

Bilirubine	12 μ M	TP	94%
P. Alcalines	N	Plaquettes	40 000
GGT	2N	Albumine	N
Transaminases < 2N			
- Virus et bilan auto-immun négatif
EPP N
céruléoplasmine N
pas d'anneau de KF
cuprurie un peu élevée, 110 μ g/24H (<26)
 α 1-antitrypsine N,
test à la sueur négatif

- Hémorragie digestive par rupture de VO en 2010.
Eradication par ligatures répétées

- Aucun ATCD personnel ni familial

- À la prise en charge :

Bilirubine 12 μ M TP 94%

P. Alcalines N Plaquettes 40 000

GGT 2N Albumine N

Transaminases < 2N

- Virus et bilan auto-immun négatif

EPP N

céruléoplasmine N

pas d'anneau de KF

cuprurie un peu élevée, 110 μ g/24H (<26)

α 1-antitrypsine N,

test à la sueur négatif

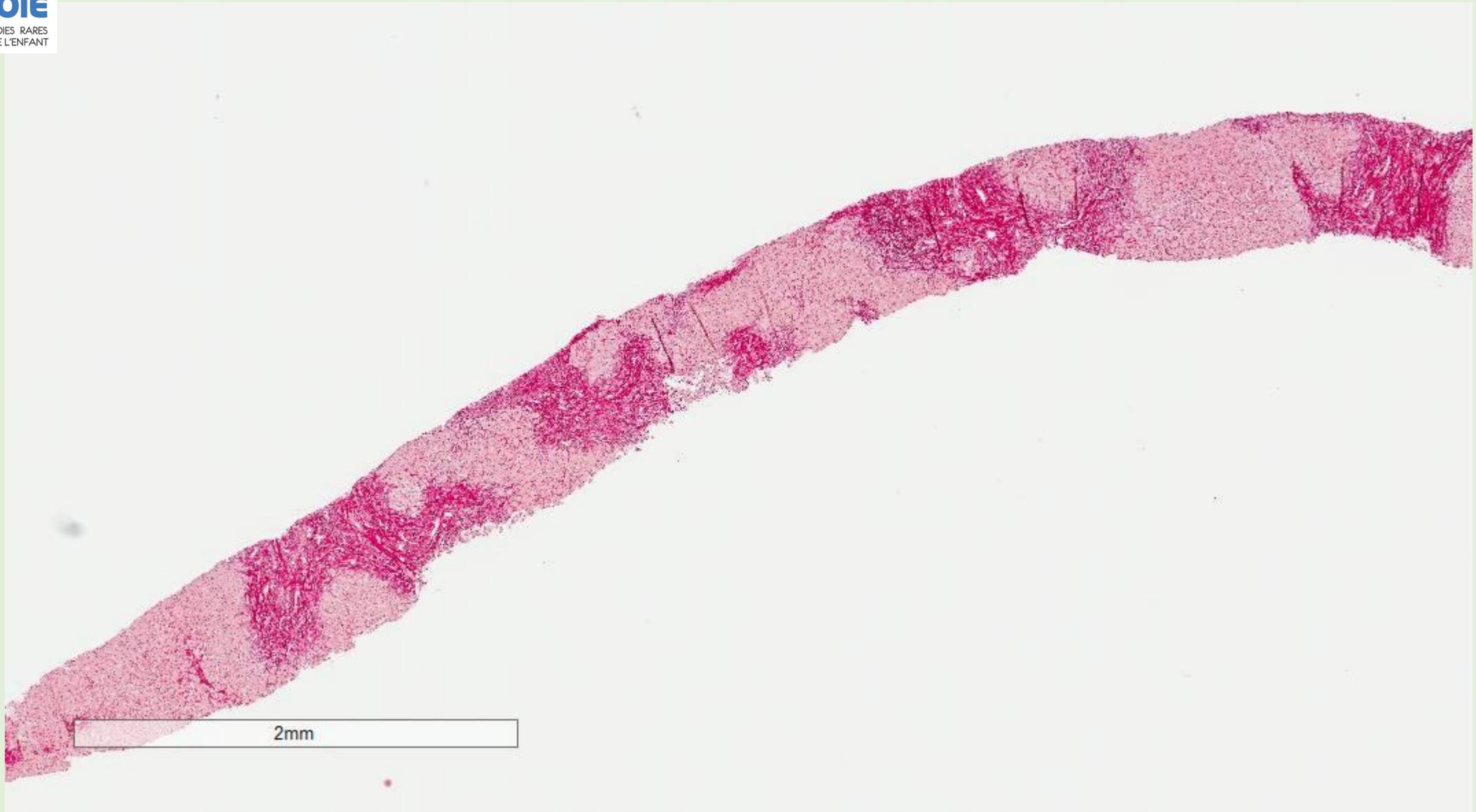
- **Imagerie: TDM et IRM injectés avec séquences cholangio-IRM**

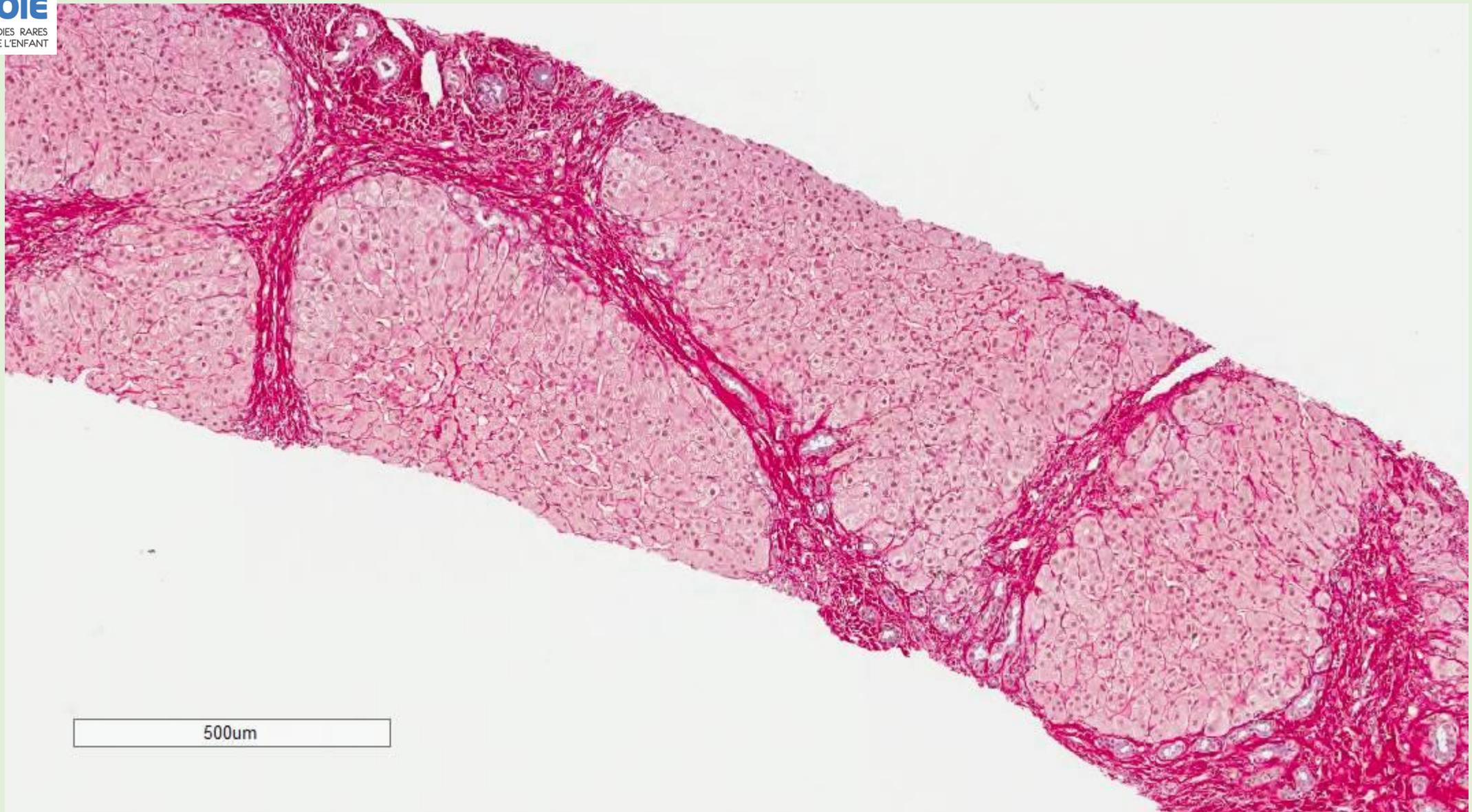
- foie dysmorphique :
atrophie droite,
hypertrophie des lobes gauche et caudé
- signes marqués d'hypertension portale (voies de dérivation spléno-rénales indirectes).
Rate : 20 cm.
Pas de thrombose splanchnique.
- Pas d'anomalies morphologiques des voies biliaires intra- et extra-hépatiques. Pancréas normal

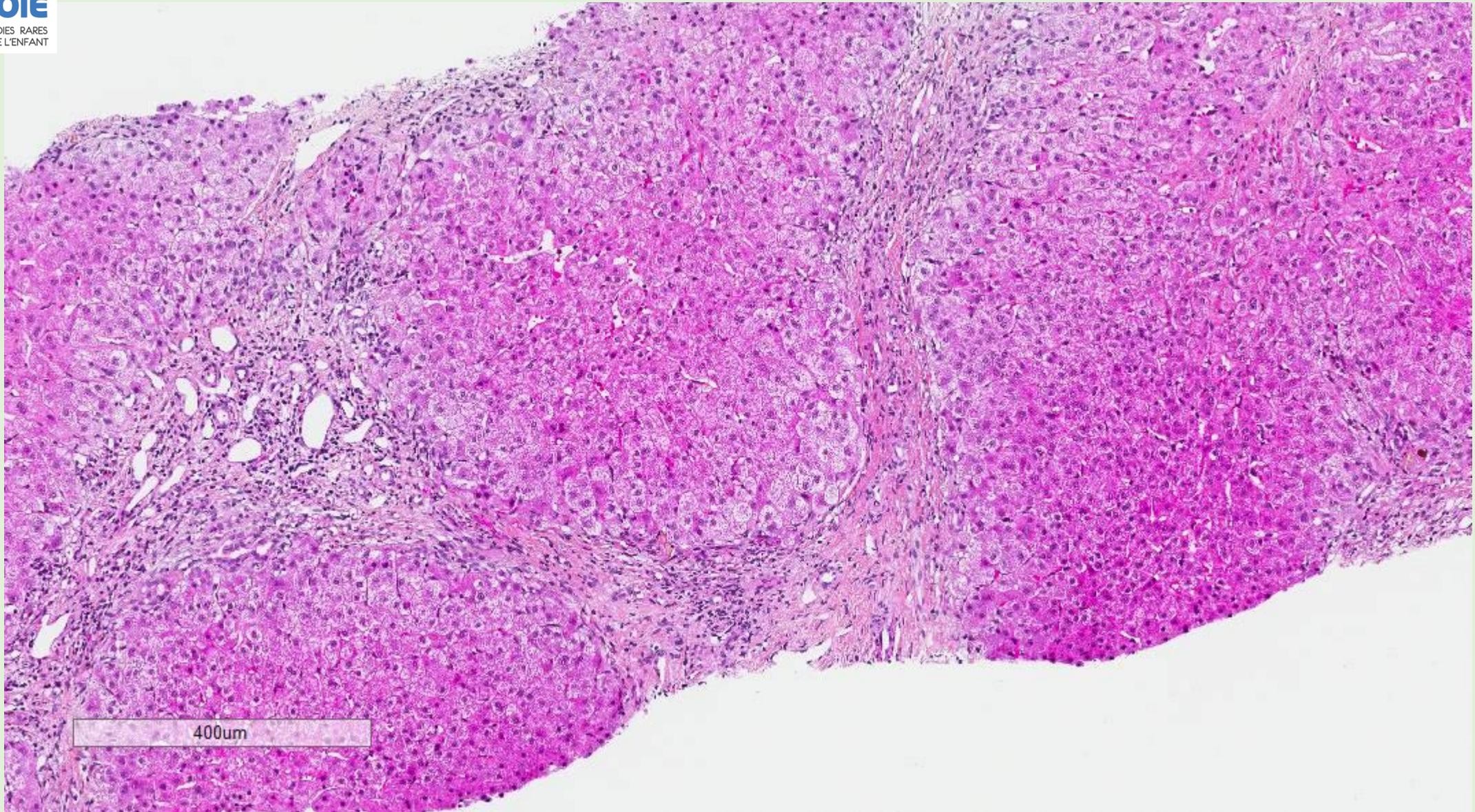
- **Biopsie hépatique (< 10 mm) par voie transjugulaire avec prise de pressions :**
 - fibrose portale et péri-portale franche associée à une réaction ductulaire et des anomalies veineuses portales (raréfaction) et biliaires
 - Pas d'aspect typique de fibrose hépatique congénitale → hypertension portale d'origine intra-hépatique non cirrhotique possible type sclérose hépato-portale ?
- Gradient de pression intra-hépatique :
10 mm Hg
- Bilan de thrombophilie négatif

- **Biopsie hépatique (< 10 mm) par voie transjugulaire avec prise de pressions :**
 - fibrose portale et péri-portale franche associée à une réaction ductulaire et des anomalies veineuses portales (raréfaction) et biliaires
 - Pas d'aspect typique de fibrose hépatique congénitale → hypertension portale d'origine intra-hépatique non cirrhotique possible type sclérose hépato-portale ?
- Gradient de pression intra-hépatique : 10 mm Hg
- Bilan de thrombophilie négatif
- Apparition d'une lithiase vésiculaire asymptomatique en 2011
- Pancréatite biliaire en 2013. Echoendoscopie bilio-pancréatique: cholédoque fin, à parois non épaissies, sans lithiase. Vésicule multi-lithiasique
- Début de traitement par AUCD en janvier 2014.

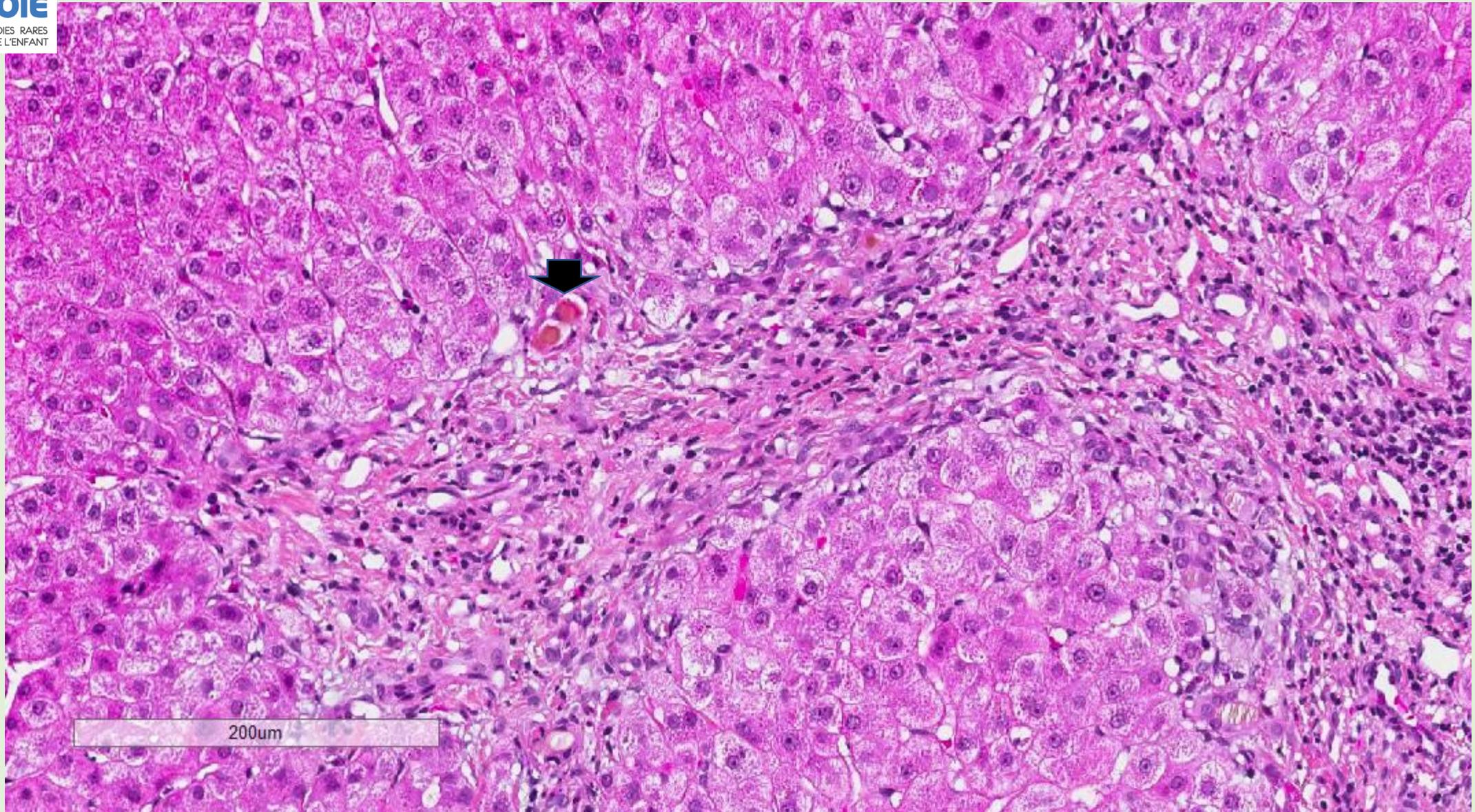
Biologie préthérapeutique :			
Bilirubine	109 μM	TP	54%
P. Alcalines	2N	Plaquettes	37 000
GGT	4N		
Transaminases	3N		
- Prélèvement pour analyse génétique MDR3 et BSEP en janvier 2014
- Cholécystectomie en mars 2014 avec biopsie hépatique peropératoire



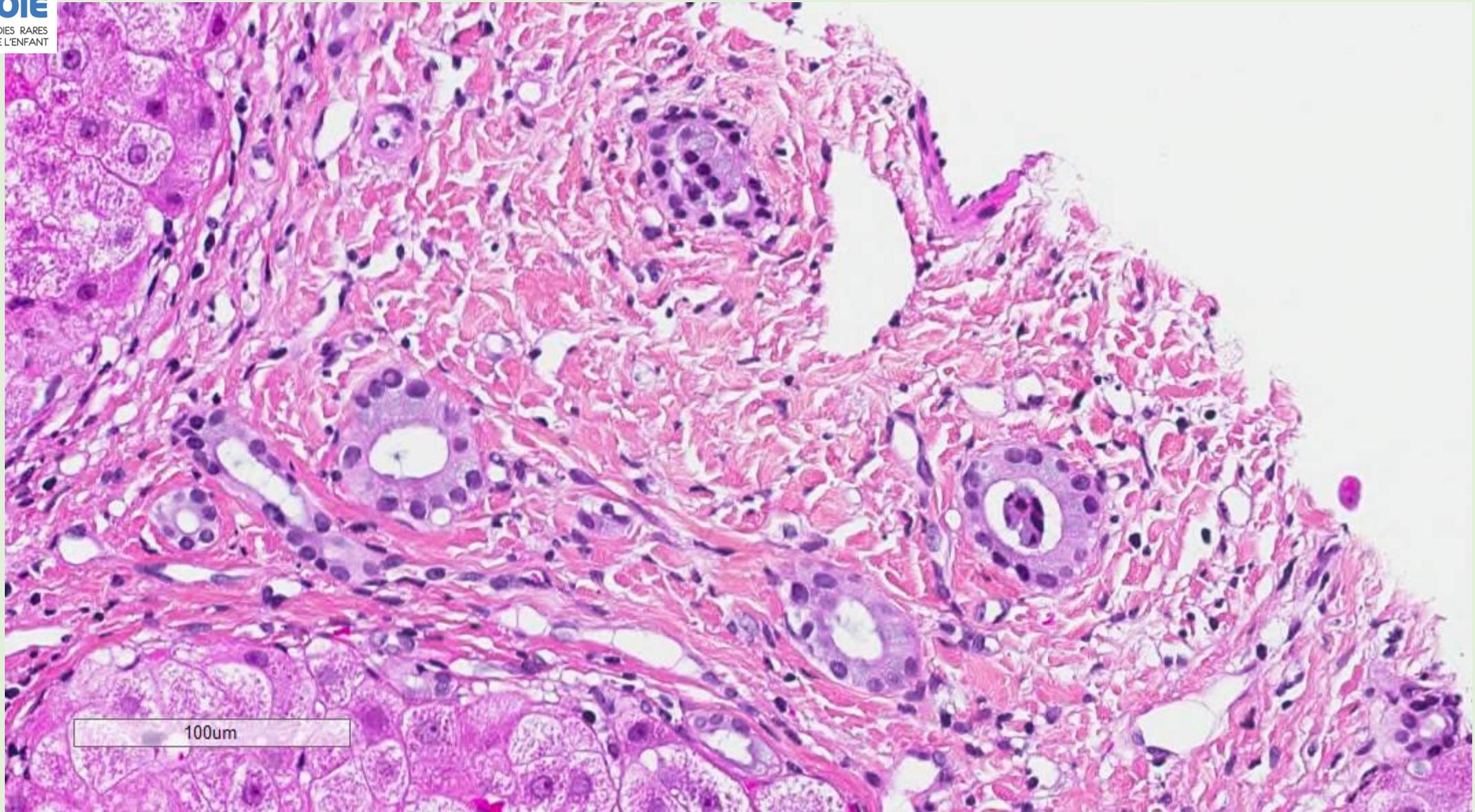




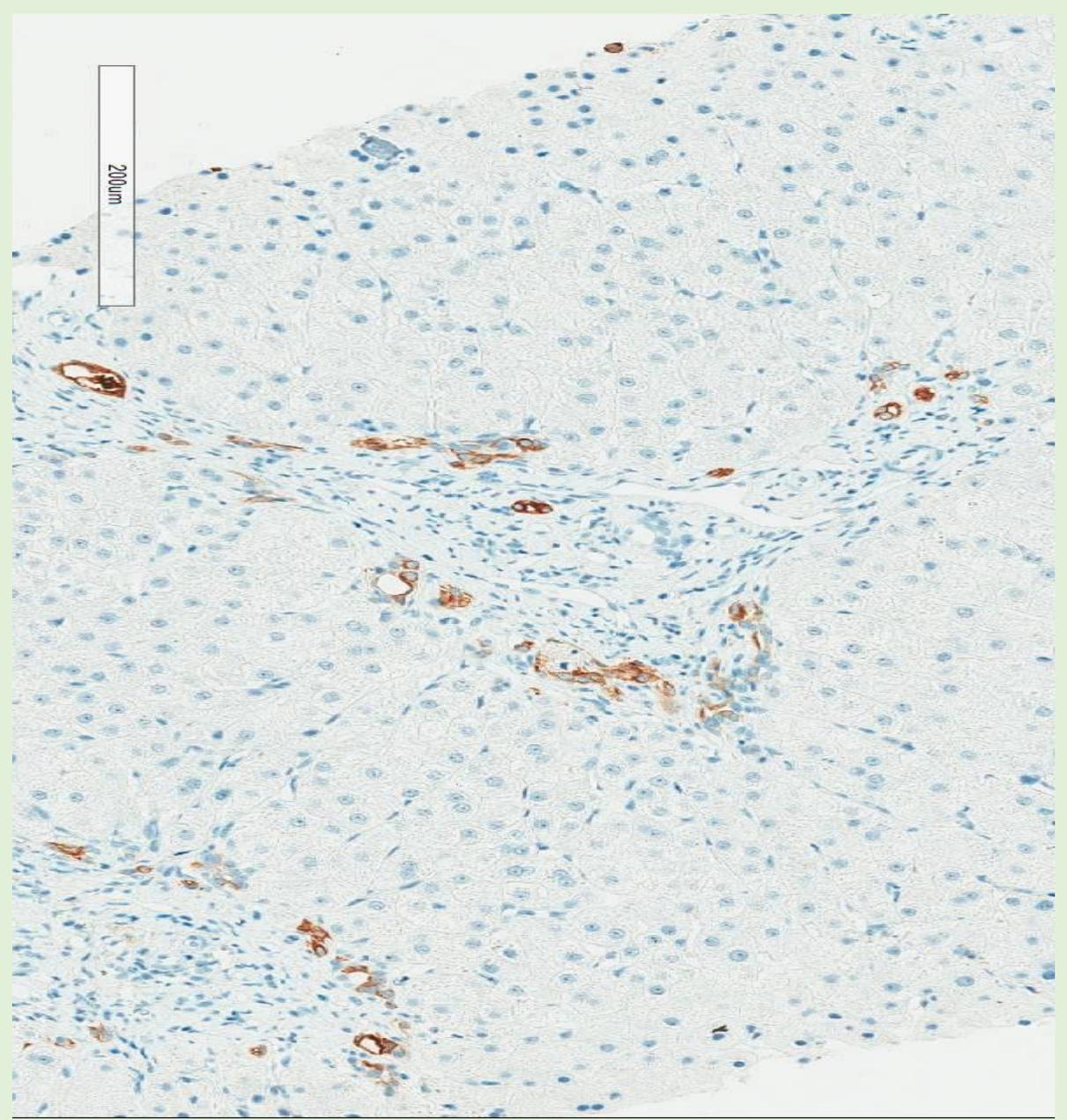
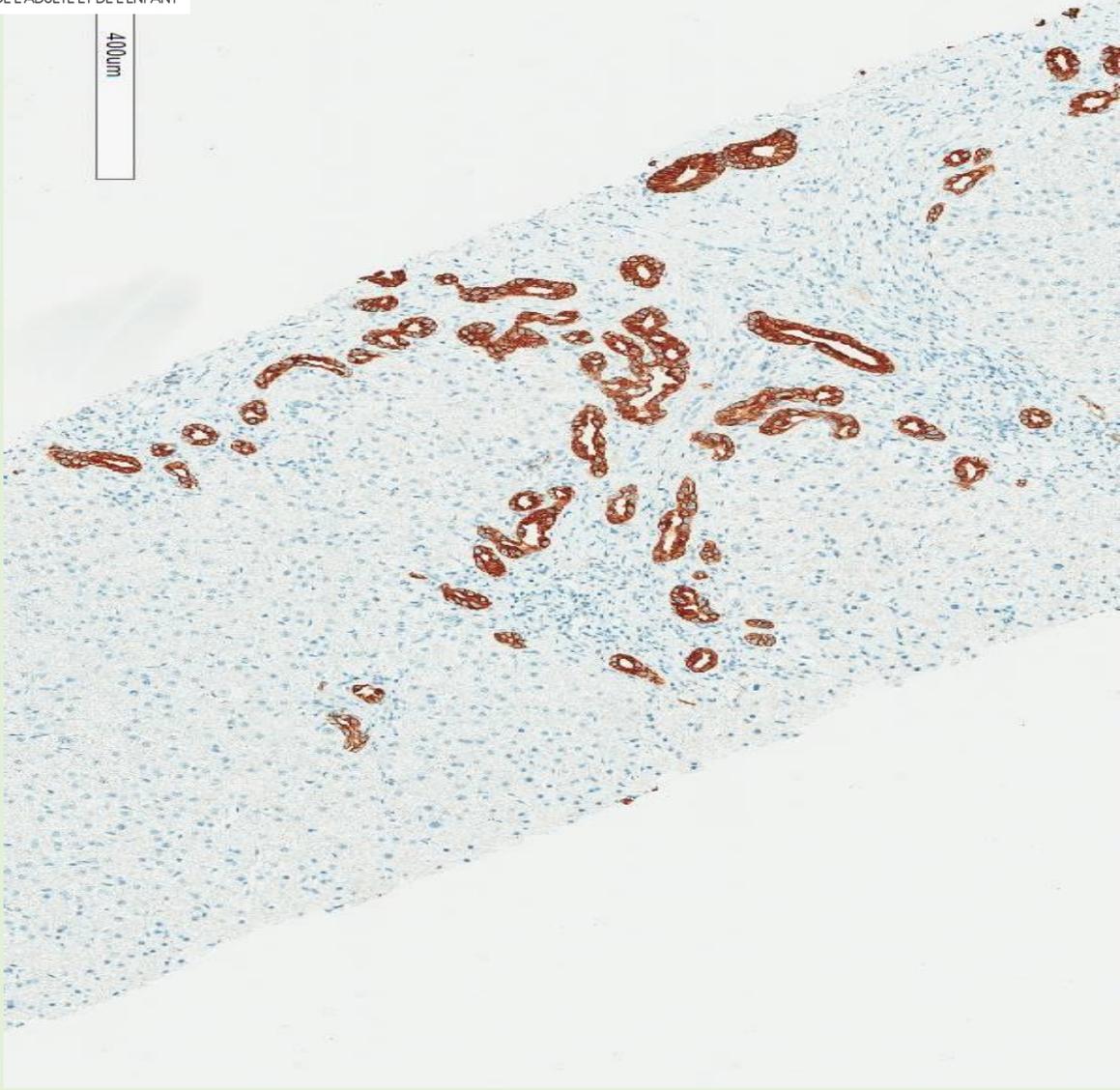
H&E x 5: cirrhose avec ponts fibreux porto-porte



H&E x 10: cirrhose avec ponts fibreux porto-porte, inflammation portale, cholestase ductulaire



Prolifération ductulaire avec epithelium biliaire « atypique ». Cellules biliaires hautes et globuleuses



CK7: prolifération ductulaire et secteurs avec raréfaction canalaire

Génétique moléculaire : Patients et Méthodes

- Patients:
Famille L.
- Next Generation Sequencing (NGS) par double captures successives de l'ADN avec des sondes spécifiques de 10 gènes :

ABCB4

ABCB11

ATP8B1

ABCC2

ABCG5

ABCG8

NR1H4

GPBAR1

SLC4A2

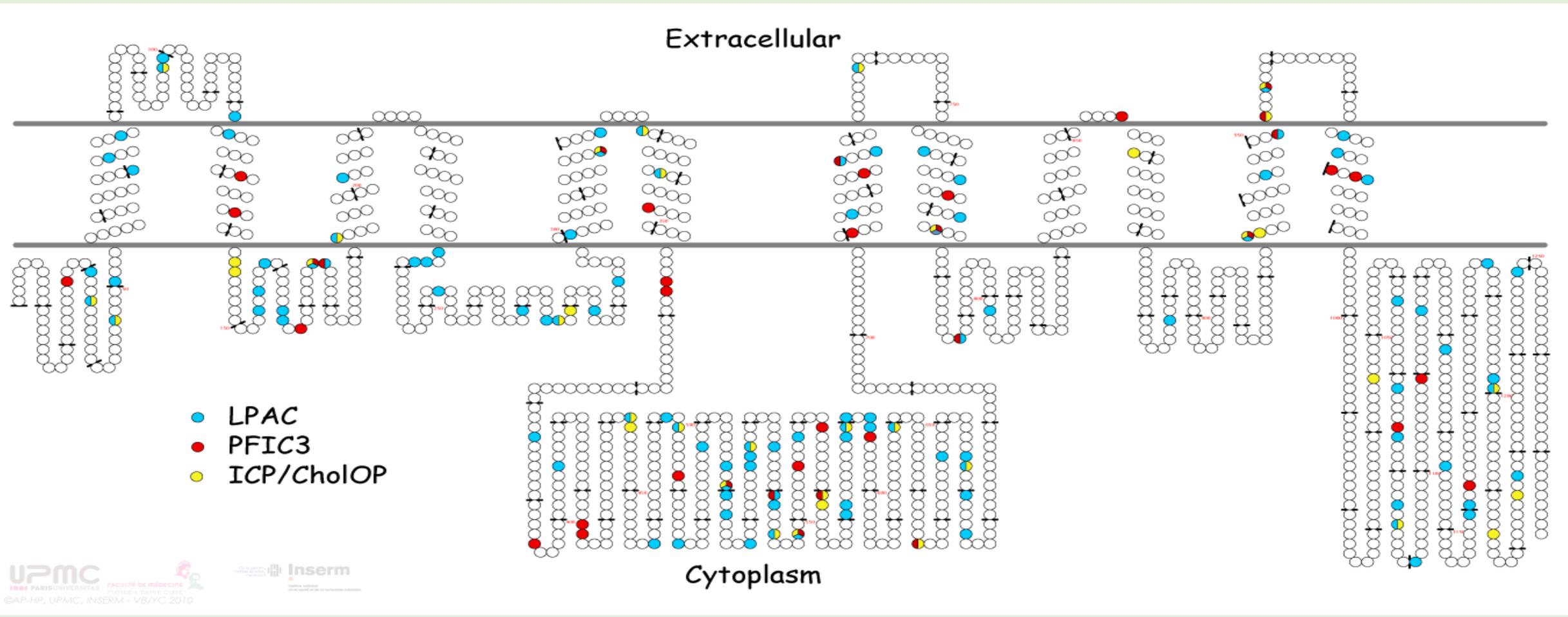
AQP8

- Screening simultané de 48 patients.

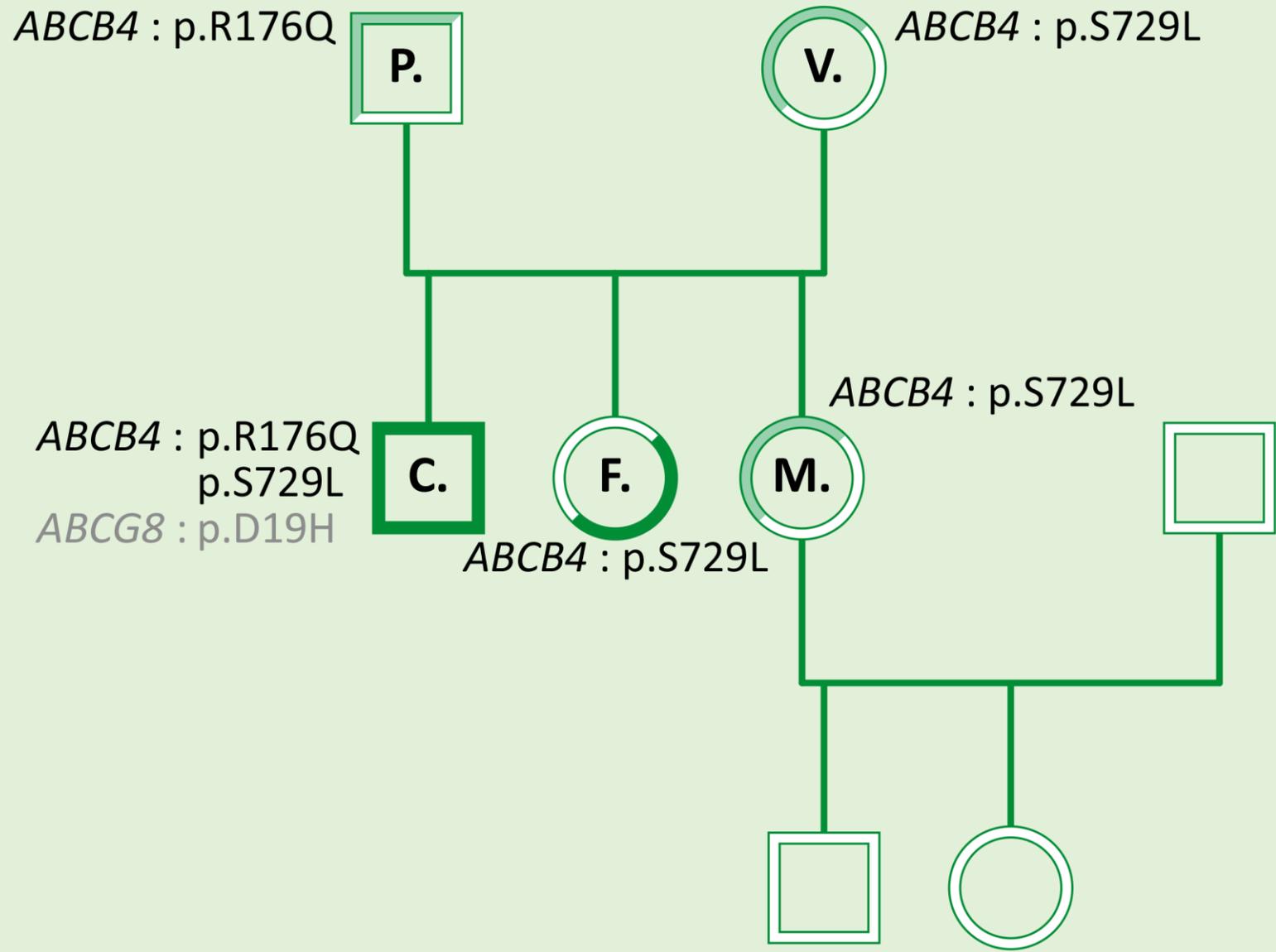
Principales étapes du NGS

1. Construction des libraries
2. Double captures successives de 24 librairies
3. Séquençage dans un Séquenceur Nouvelle Génération, MiSeq (Illumina).
4. Analyse des fichiers Fast Q par le logiciel Sophia DDM
5. Vérification:
 - Séquençage adapté par la technique Sanger
 - Détection des Copy Number Variations (CNV) par
 - Multiplex
 - Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)
 - PCR quantitative.

Distribution des variants dans la protéine MDR3



Famille L.



Spectrométrie de masse des Acides Biliaires du Serum

(Dr. D. Rainteau, AP-HP, GH HUEP-Pôle de Biologie médicale et de pathologie Saint Antoine, PM2)

- LC Index

– A. biliaires totaux	*171,2 μM
– A. biliaires primaires	*136,2 μM
dont A. cholique	*62,8 μM
– A. ursodéoxycholique	*31,99 μM
– A. biliaires secondaires	*3,01 μM
dont A. déoxycholique	*2,94 μM
– A. biliaires non conjugués (hors AUDC)	0,15 μM
– A. biliaires tauroconjugués	*107,1 μM
– A. biliaires glycoconjugués	*55,03 μM
– A. biliaires sulfoconjugués	0,40 μM
– Indice global d'hydrophobicité	*0,78

Patients / Données biliaires de SM	LC	LV	LP	MV	LF
Acides biliaires totaux (<math><5\mu\text{M}</math>)	171,2	2,03	6,44	4,34	2,55
A. biliaires primaires / secondaires (1.5< >3)	45,22	0,42	1,16	2,72	11,78
% A. ursodéoxycholique	19*	14	5	4	5
A. cholique / A. chénodeoxycholique (<math><0.5</math>)	0,85	0,3	1,26	0,38	0,32
A. biliaires tauroconjugués / glycoconjugués (<math><0.3</math>)	1,95	0,15	0,07	0,03	0,33
% A. biliaires non conjugués (hors AUDC)	0	25	14	65	1
% A. biliaires sulfoconjugués	0	18	1	20	2
Indice global d'hydrophobicité (hors UDCA) (1,0< >1,2)	0,82	1,19	1,03	1,51	0,9

Conclusions

- Le sujet index, hétérozygote composite pour le gène *ABCB4*, est clairement malade avec actuellement une cirrhose biliaire évoluée, Child Pugh B, en attente de greffe hépatique.

Conclusions

- Le sujet index, hétérozygote composite pour le gène *ABCB4*, est clairement malade avec actuellement une cirrhose biliaire évoluée, Child Pugh B, en attente de greffe hépatique.
- Les parents et les sœurs, malgré la présence de mutations à l'état hétérozygote et d'anomalies du profil des acides biliaires sériques sont asymptomatiques.
Risque accru prévisible de cholestase gravidique chez la plus jeune sœur?