

5^e journée



FILIÈRE DE SANTÉ MALADIES RARES
DU FOIE DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

Ciliopathies

M. Girard et C. Housset
CRMR Necker & CRMR Saint-Antoine

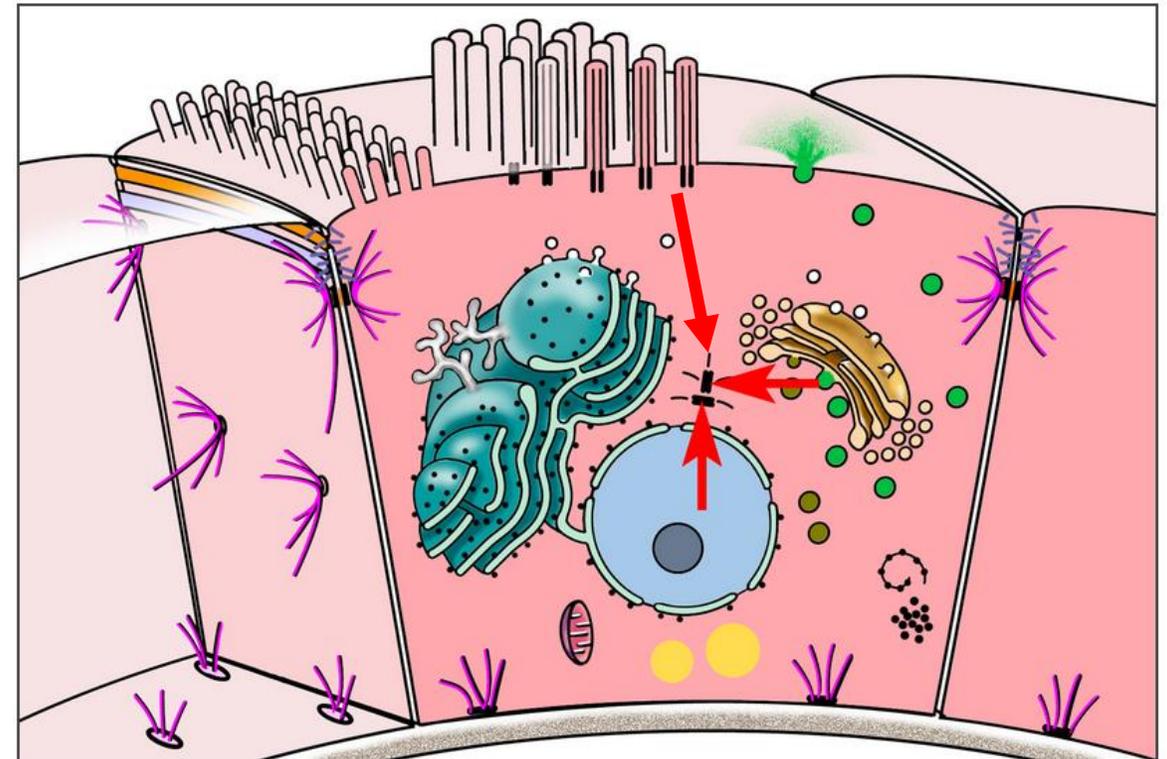
Jeudi 28 novembre 2019
Campus des Cordeliers

Fonctions du cil primaire

**Rôle d'antenne de réception
avec le milieu extérieur**

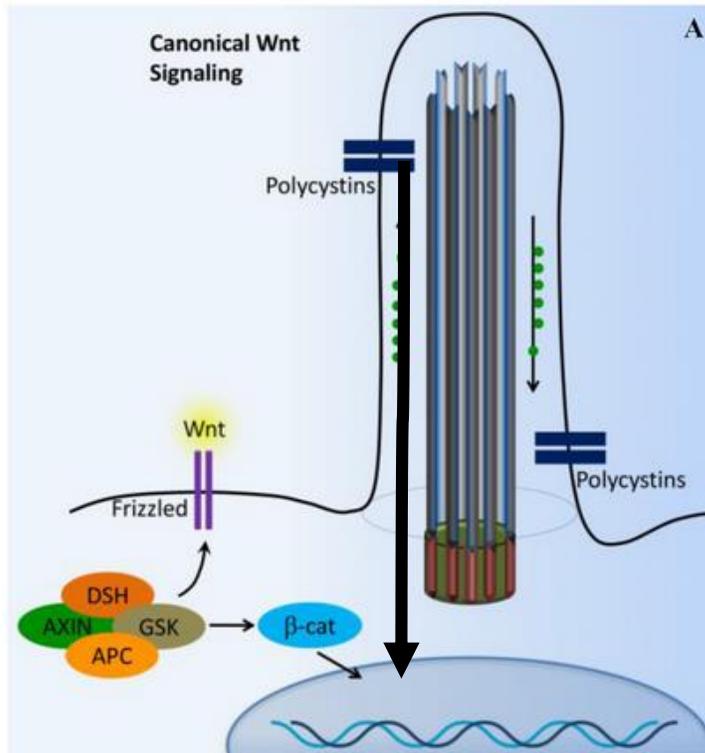


**Transmission d'un signal
dans la cellule**



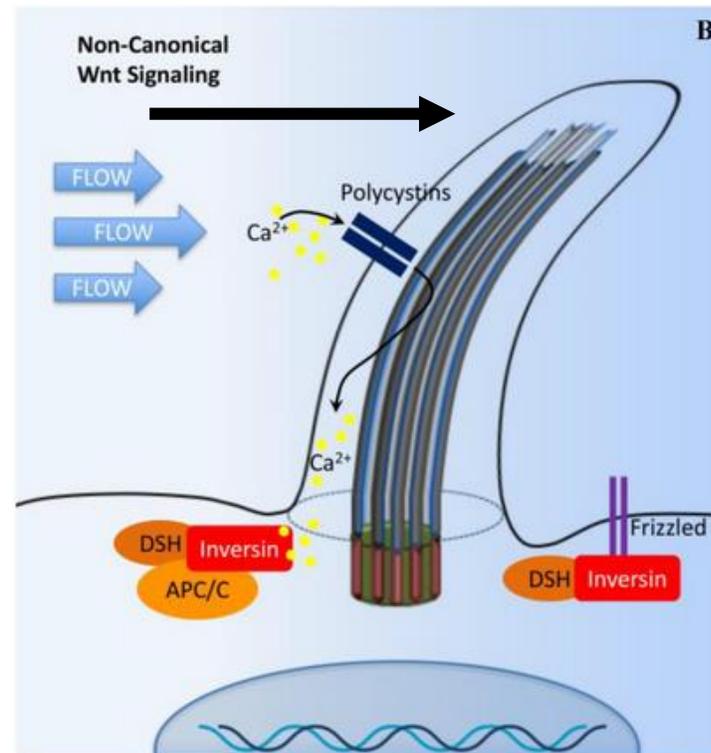
Fonctions du cil primaire

Chémo senseur Signal

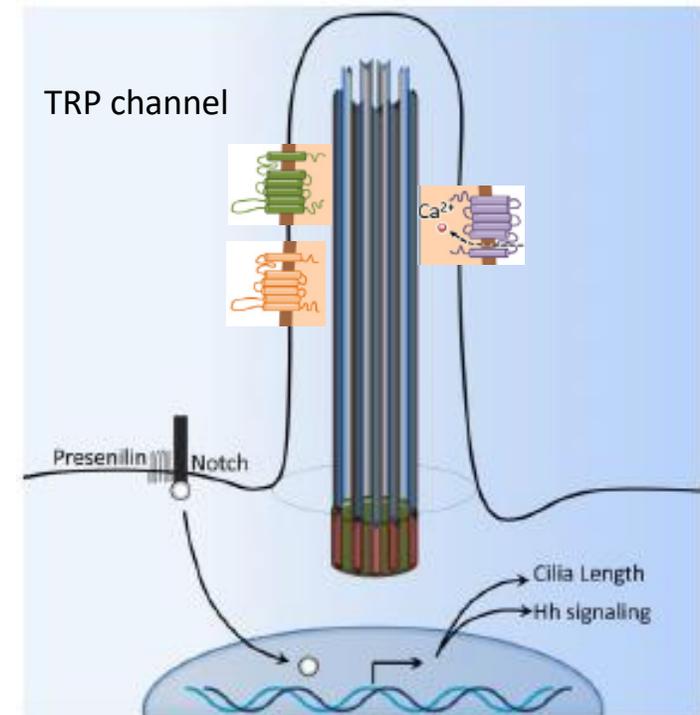


Pala, 2017

Mécano senseur Flux



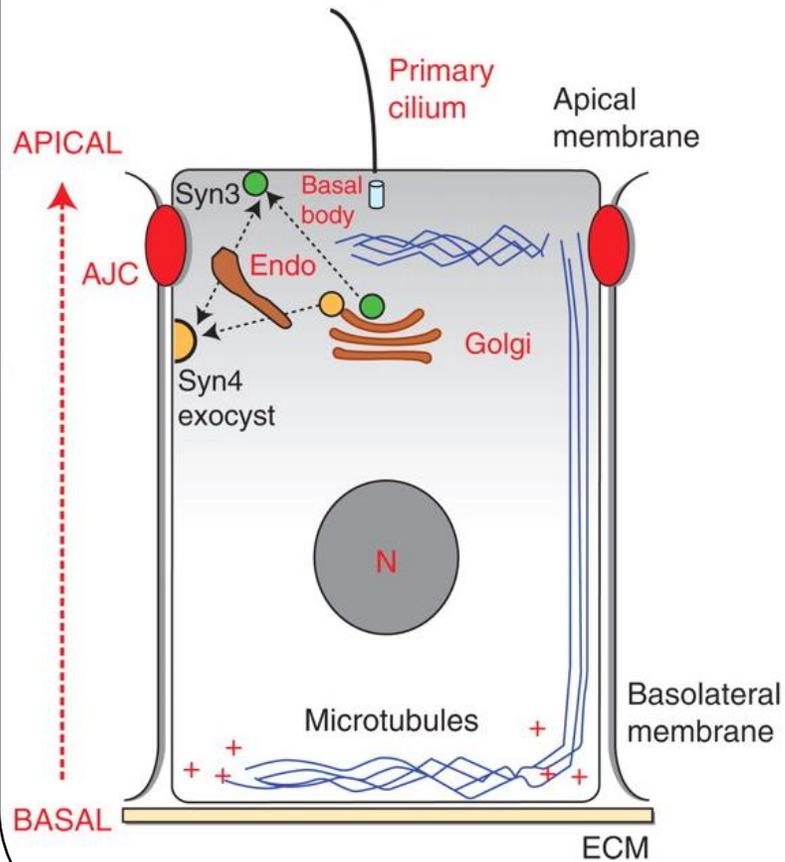
Osmo senseur Flux/ Signal



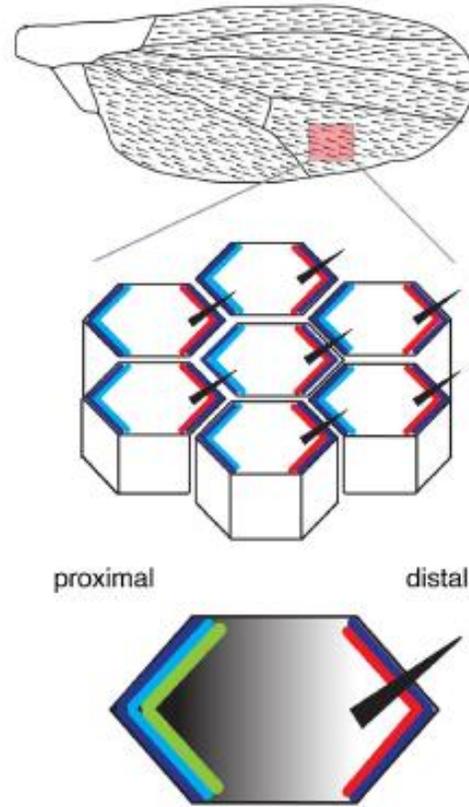
Phua, 2015

Rôles du cil

Polarité cellulaire Apico-Basale

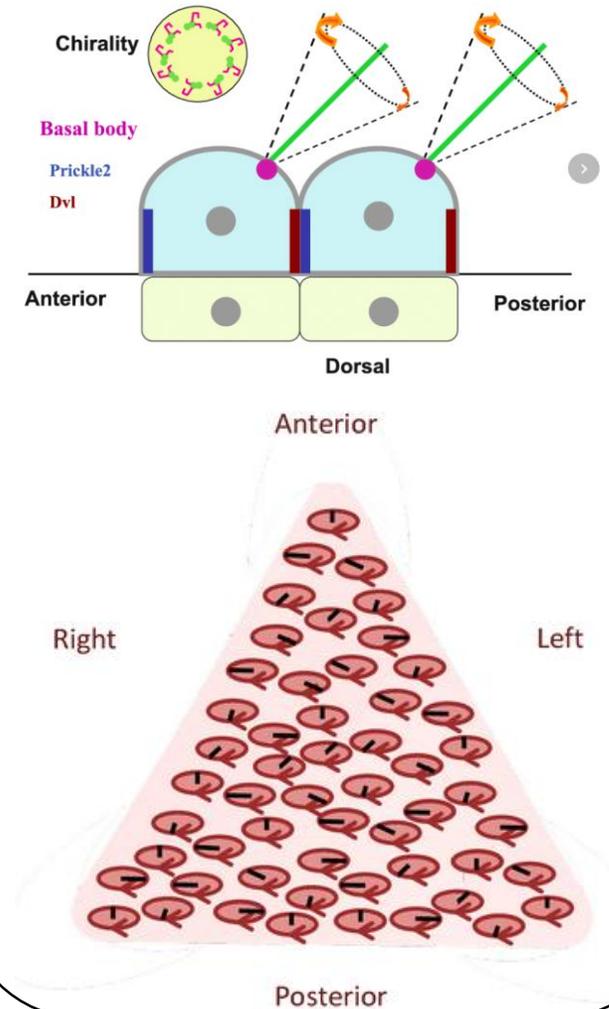


Polarité cellulaire Planaire



Devenport, 2016

Détermination axe embryonnaire



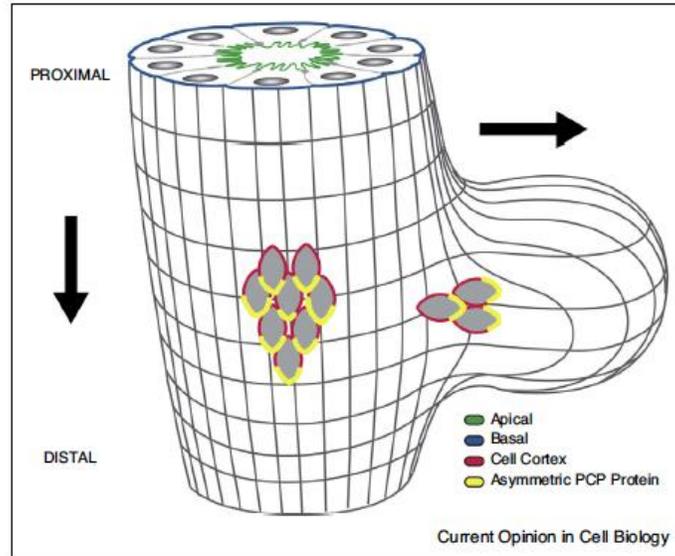
Rôles du cil

Polarité cellulaire Apico-Basale



Homéostasie cellulaire
Réparation cellulaire

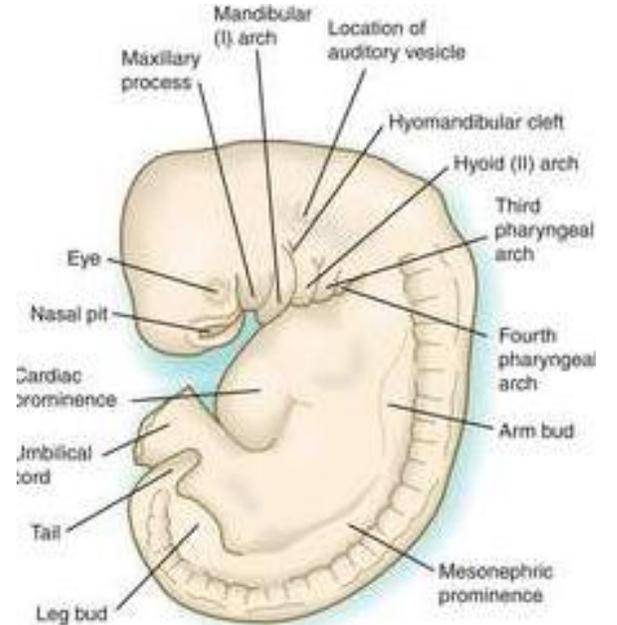
Polarité cellulaire Planaire



Croissance cellulaire
Organisation tissulaire

Henderson, 2018

Détermination axe embryonnaire

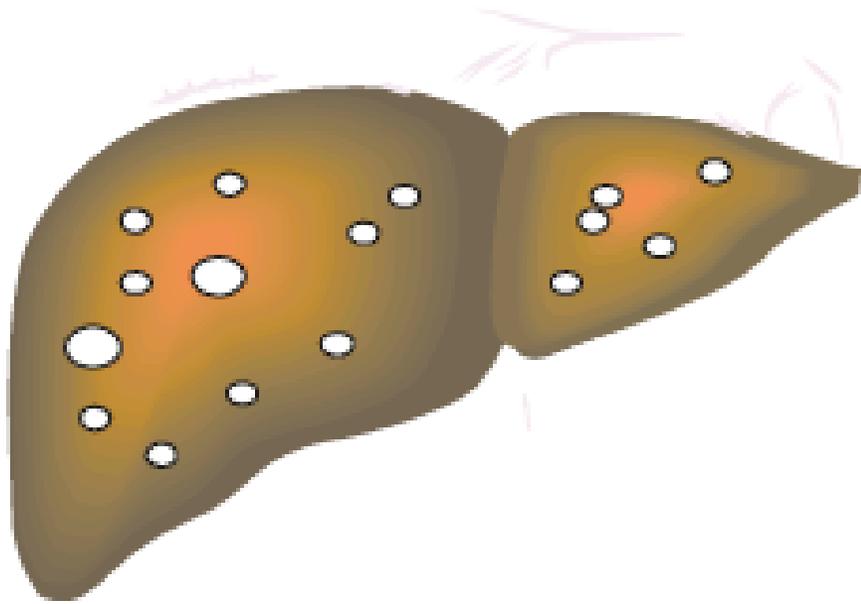


Malformations
Anomalie embryonnaire

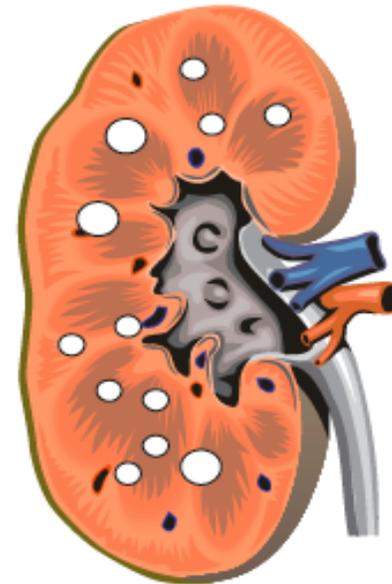
Ciliopathie avec atteinte hépatique

Dilatations des voies biliaires

**Kystes
Fibrose**



+/-



**Kystes
Fibrose**

**Anomalies du
développement**

Ciliopathie avec atteinte hépatique



Fibrose

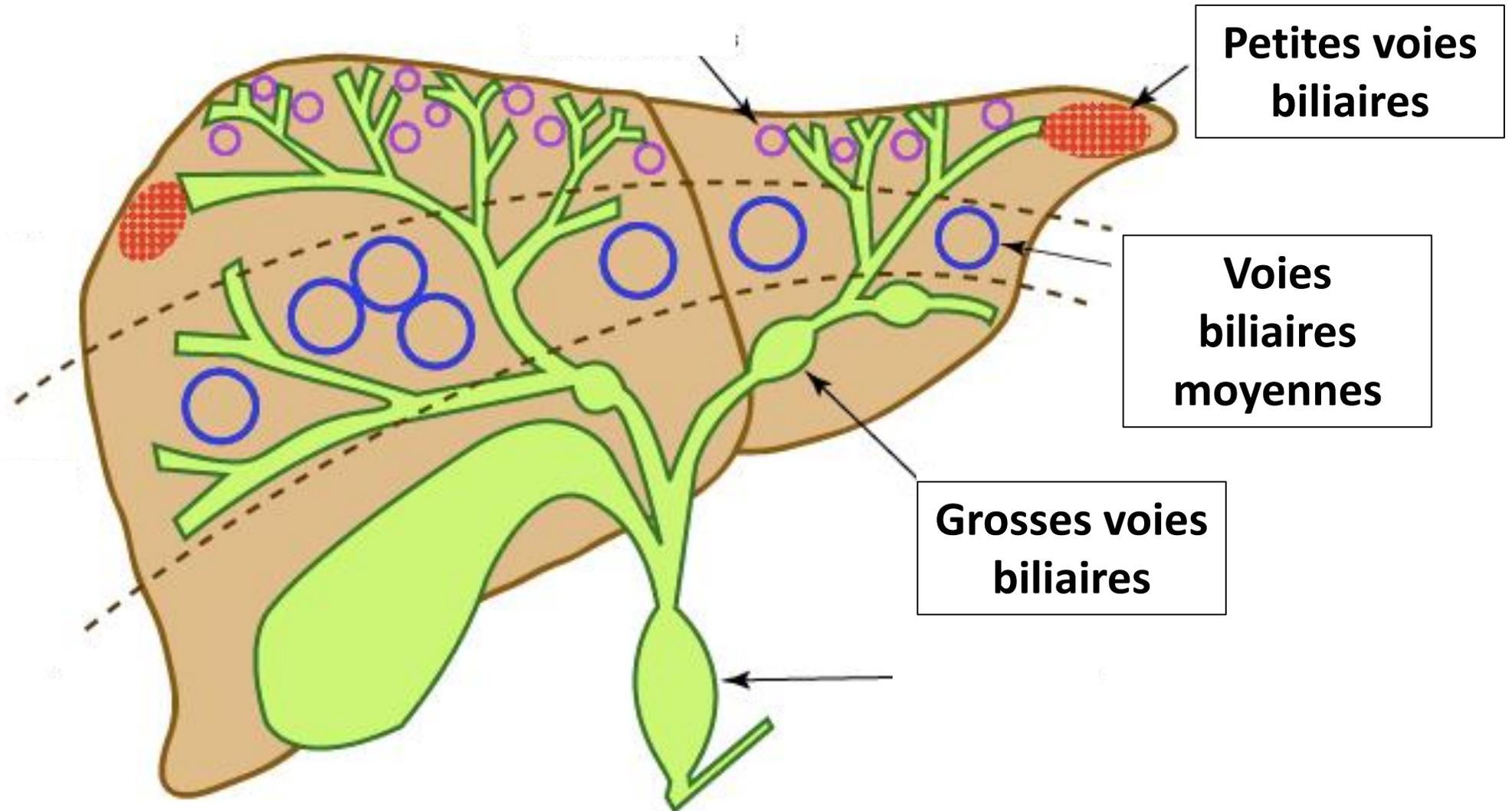
Plutôt
autosomique
récessive

Kystes

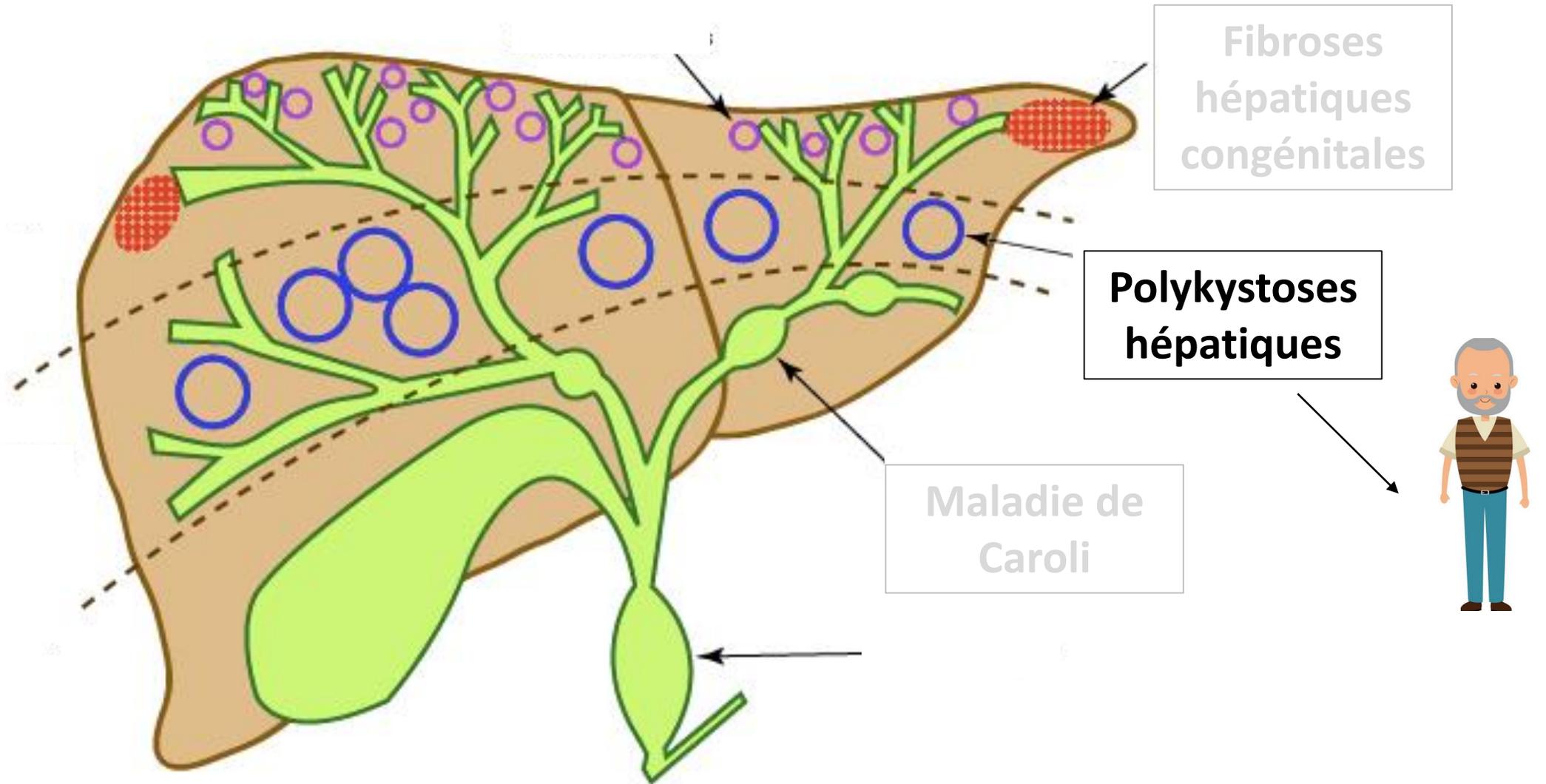


Plutôt
autosomique
dominante

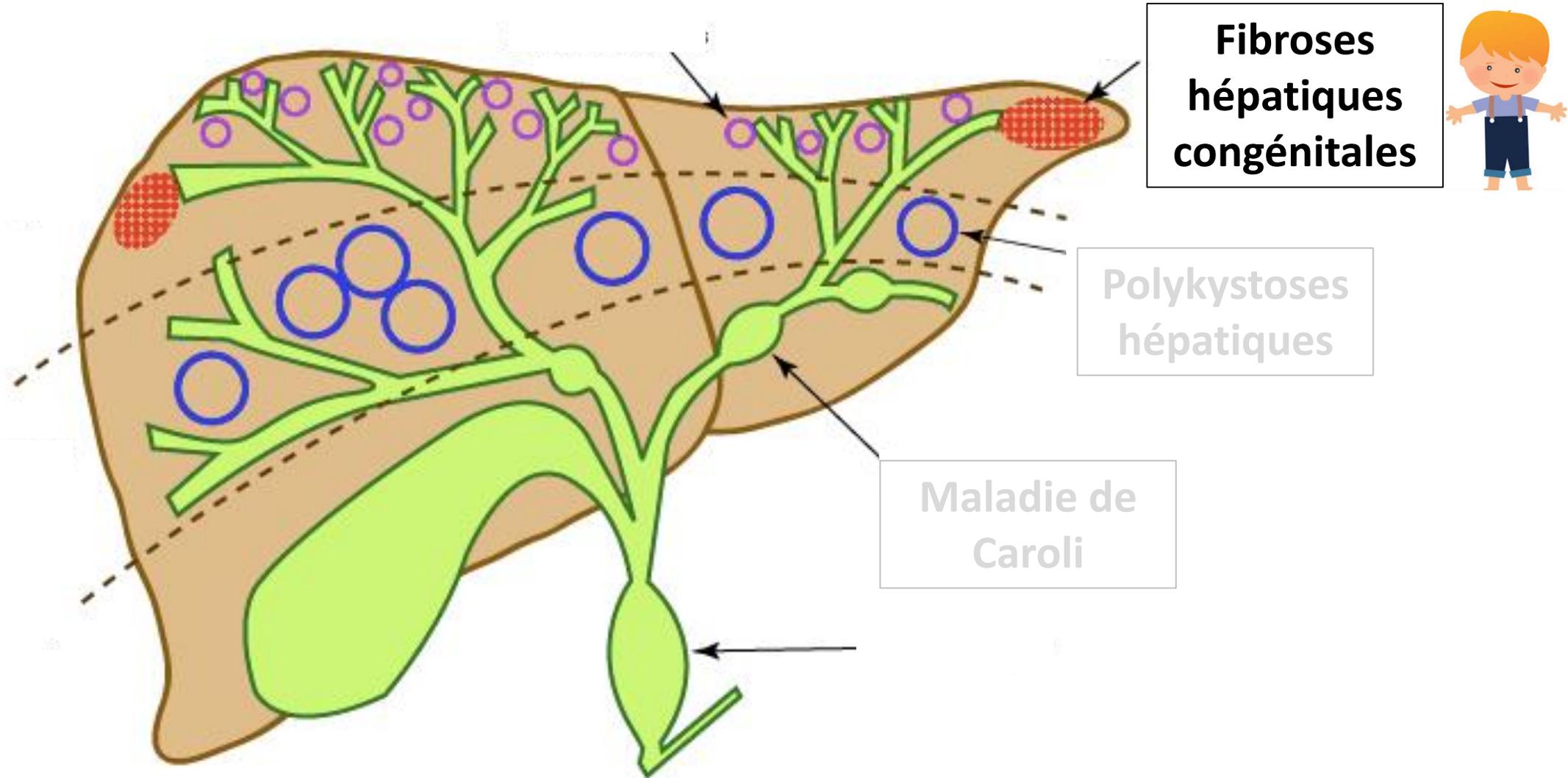
Anomalies biliaires selon le niveau des VB



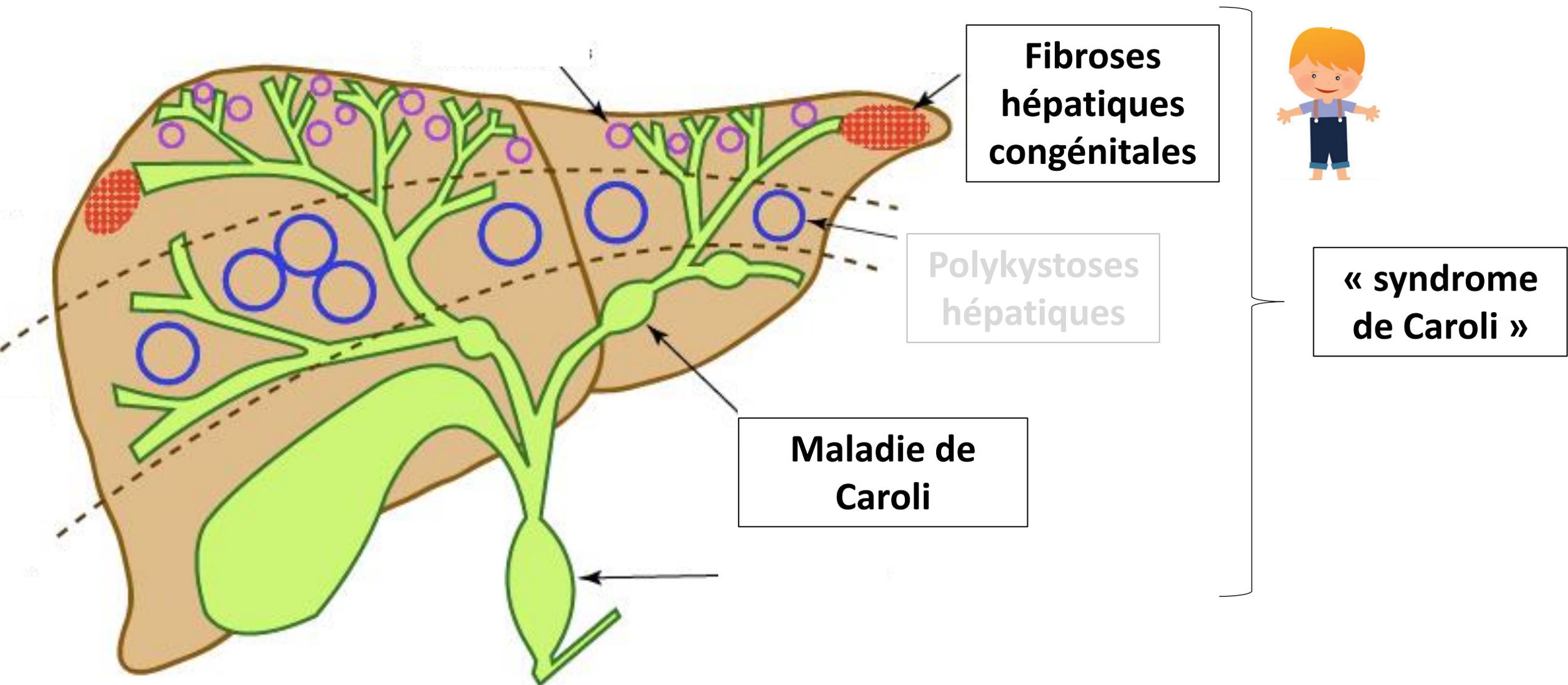
Anomalies biliaires selon le niveau des VB



Anomalies biliaires selon le niveau des VB

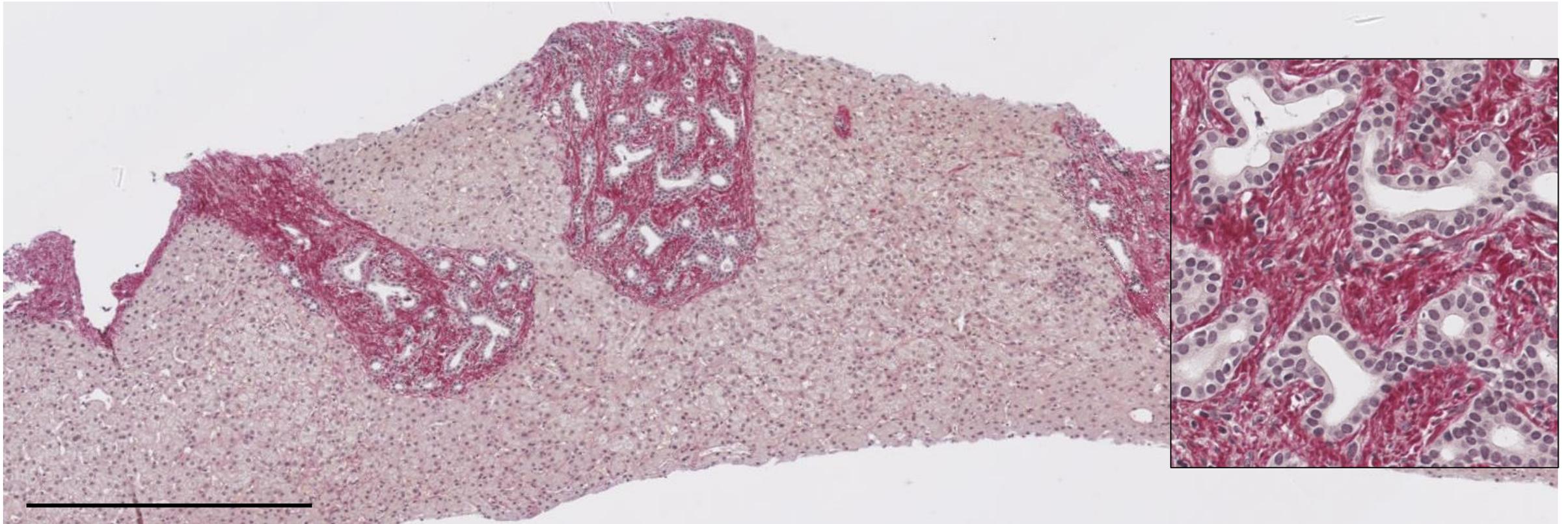


Anomalies biliaires selon le niveau des VB



Fibrose hépatique congénitale (FHC) - Récessif

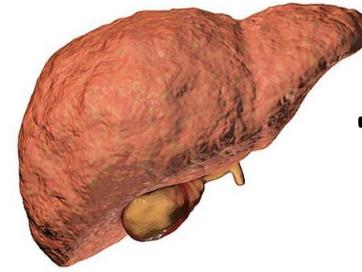
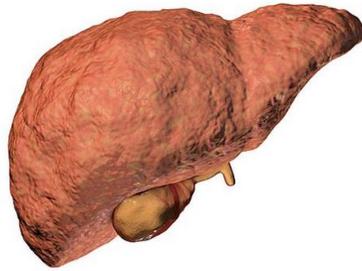
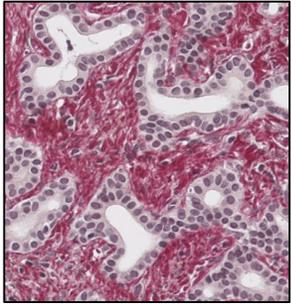
- Anomalie des canaux biliaires de petite taille
- Lésion hépatique caractéristique : anomalie de la plaque ductale



Fibrose hépatique congénitale (FHC) - Récessif

- Fibrose portale ++ → Hypertension portale ++
- Pas d'ins hépatique – Biologie hépatique sub-normale
- Communiquant : Sd Caroli → Cholangite
- Tumeurs : cholangiocarcinome (5%, > 40 ans)

Fibrose hépatique congénitale (FHC) - Récessif



+



Dilatation des
tubes collecteurs

Fibrose
interstitielle

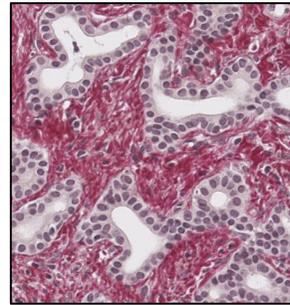
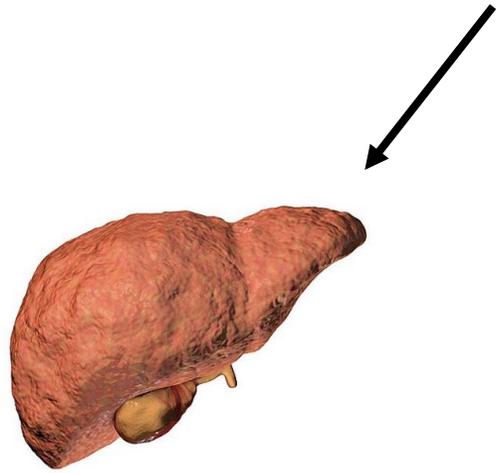
Syndromes rares

- Maladie récessive
- Sd de COACH
- Sd CDG Ib

Syndromes plus fréquents et variés

- Maladie récessive
- Polykystose Rénale autosomique récessive
- Néphronophtyse

Fibrose hépatique congénitale (FHC) - Récessif



Fibrose
hépatique
congénitale



Hypoplasie vermis
+ ataxie + RM



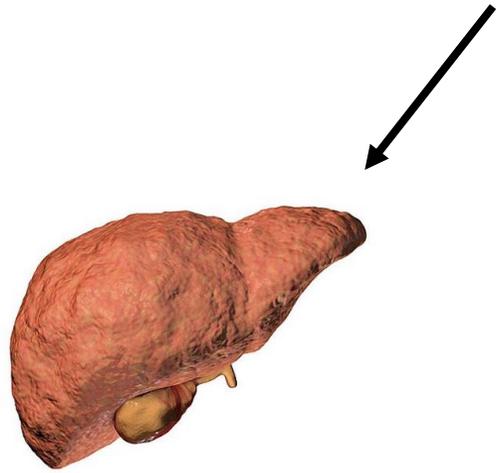
Colobome irien ou retinien

Syndrome de COACH

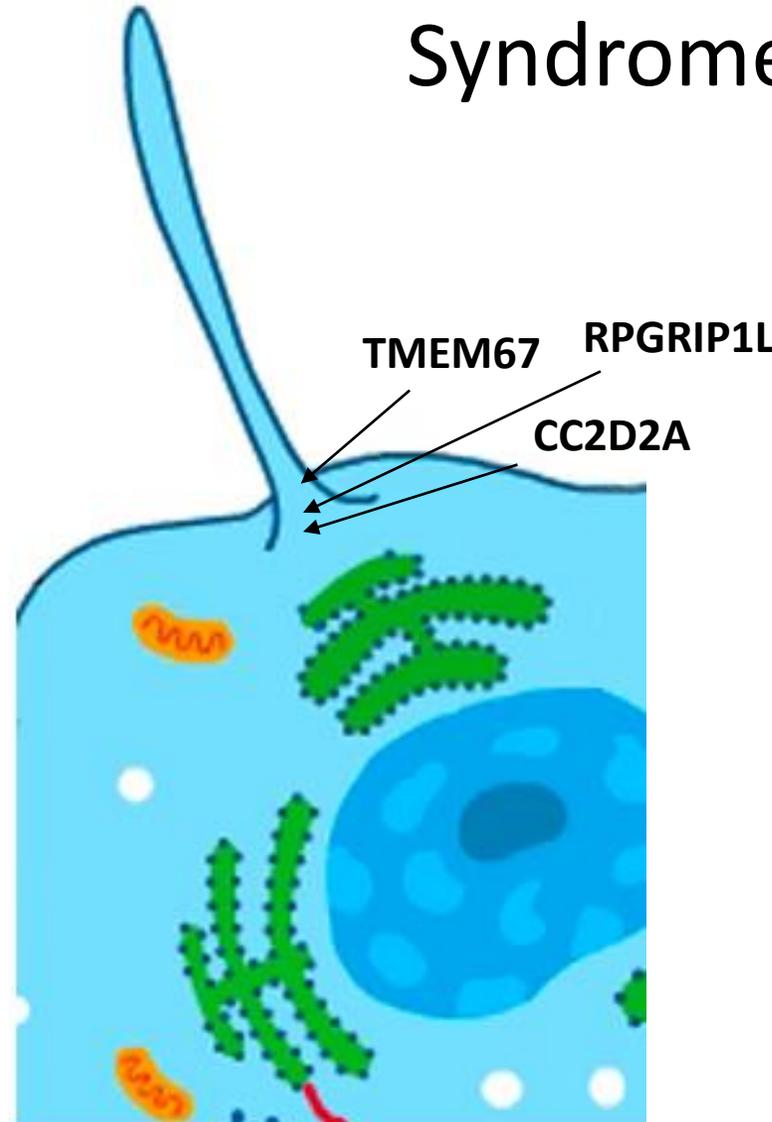
C : Cerebellar vermis hypoplasia
O : Oligophrenia
A : Ataxia
C : Coloboma
H : Hepatic Fibrosis

- 70% mutation AR *TMEM67*
- Autre gènes : *RPGRIP1L*, *CC2D2A*
- *TMEM67* atteinte hépatique isolée (Vogel 2017)

Fibrose hépatique congénitale (FHC) - Récessif

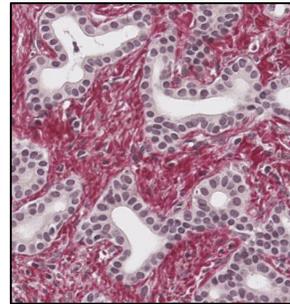
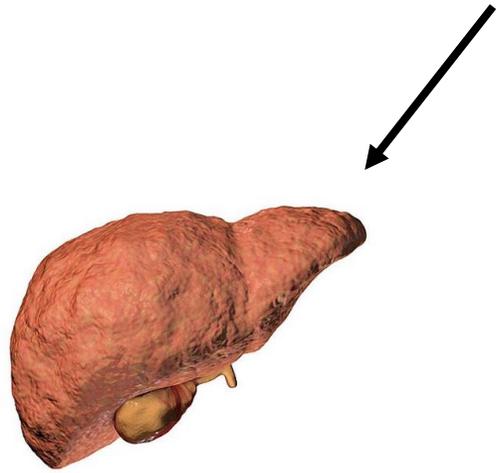


Syndrome de COACH



Zone de transition :
« Meckel-Joubert »

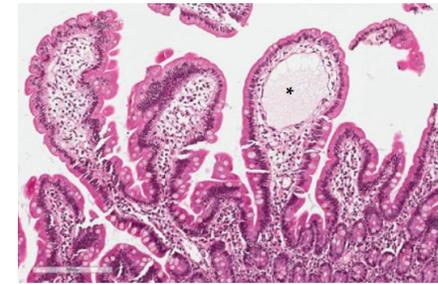
Fibrose hépatique congénitale (FHC) - Récessif



Fibrose
hépatique
congénitale



Hypoglycémie

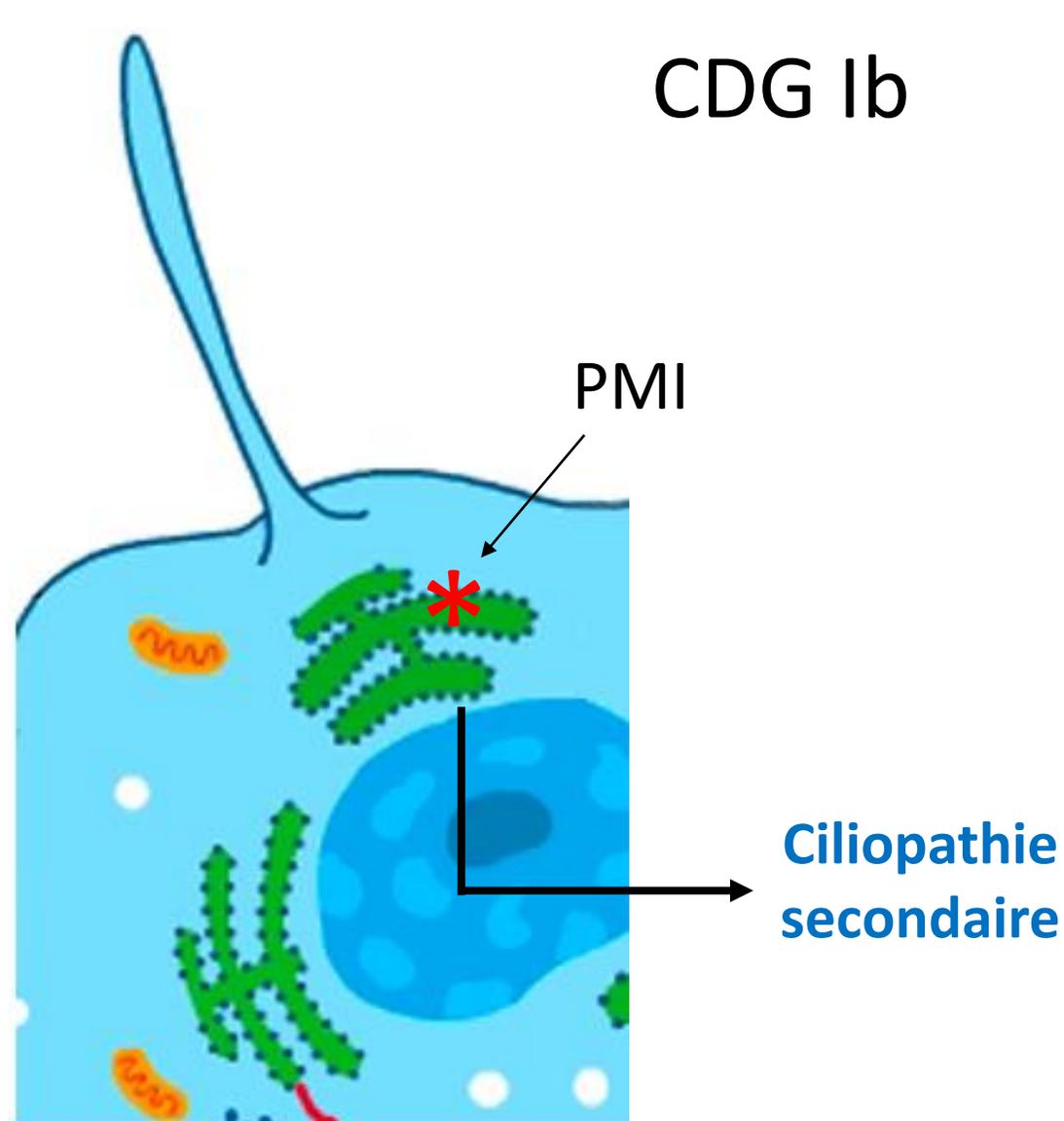
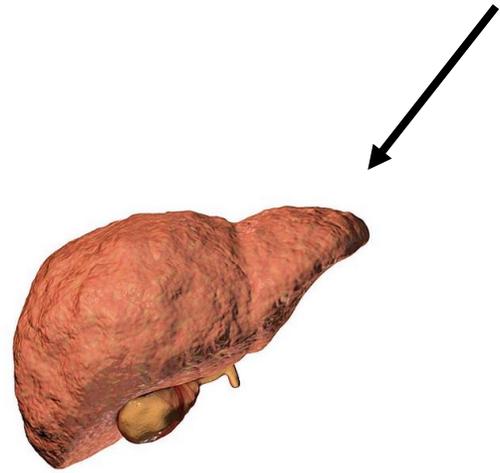


Entéropathie exsudative
Hypoalbuminémie

CDG Ib

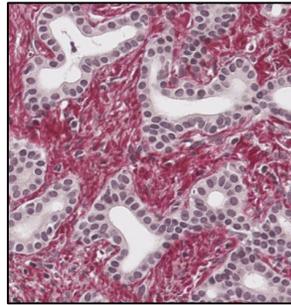
- Mutation PMI (Phospho-mannose isomerase) AR

Fibrose hépatique congénitale (FHC) - Récessif

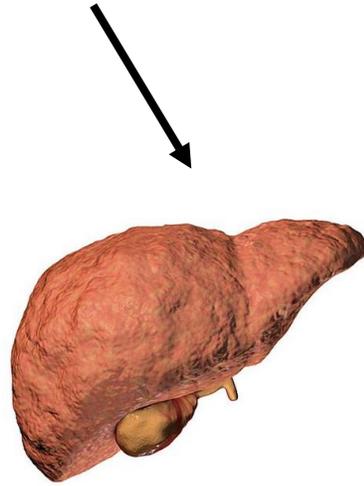


- Enzyme du RE
- Enzyme de la N-glycosylation
- Altération secondaire du fonctionnement du cil ?

Fibrose hépatique congénitale (FHC) - Récessif



Fibrose
hépatique
congénitale



+

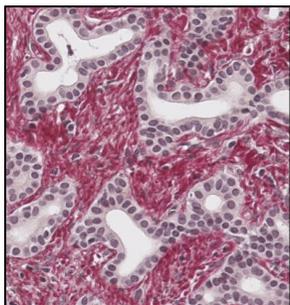


Polykystose rénale
autosomique
récessive

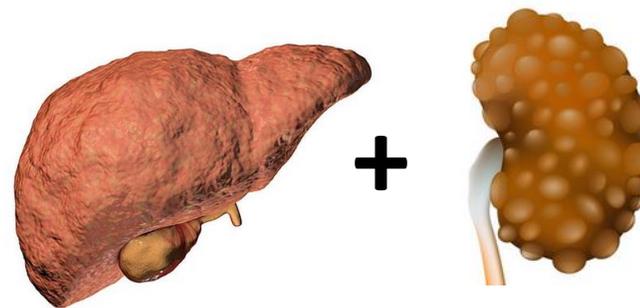


Nephronophytse

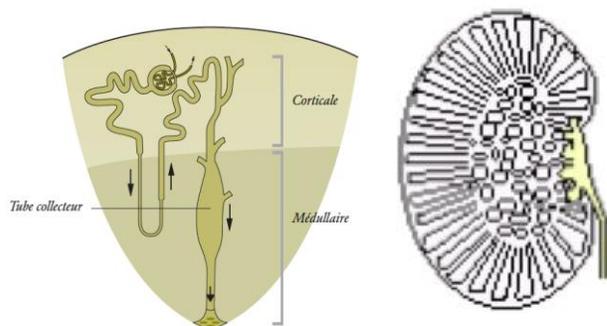
Fibrose hépatique congénitale (FHC) - Récessif



Fibrose
hépatique
congénitale



Polykystose rénale
autosomique
récessive



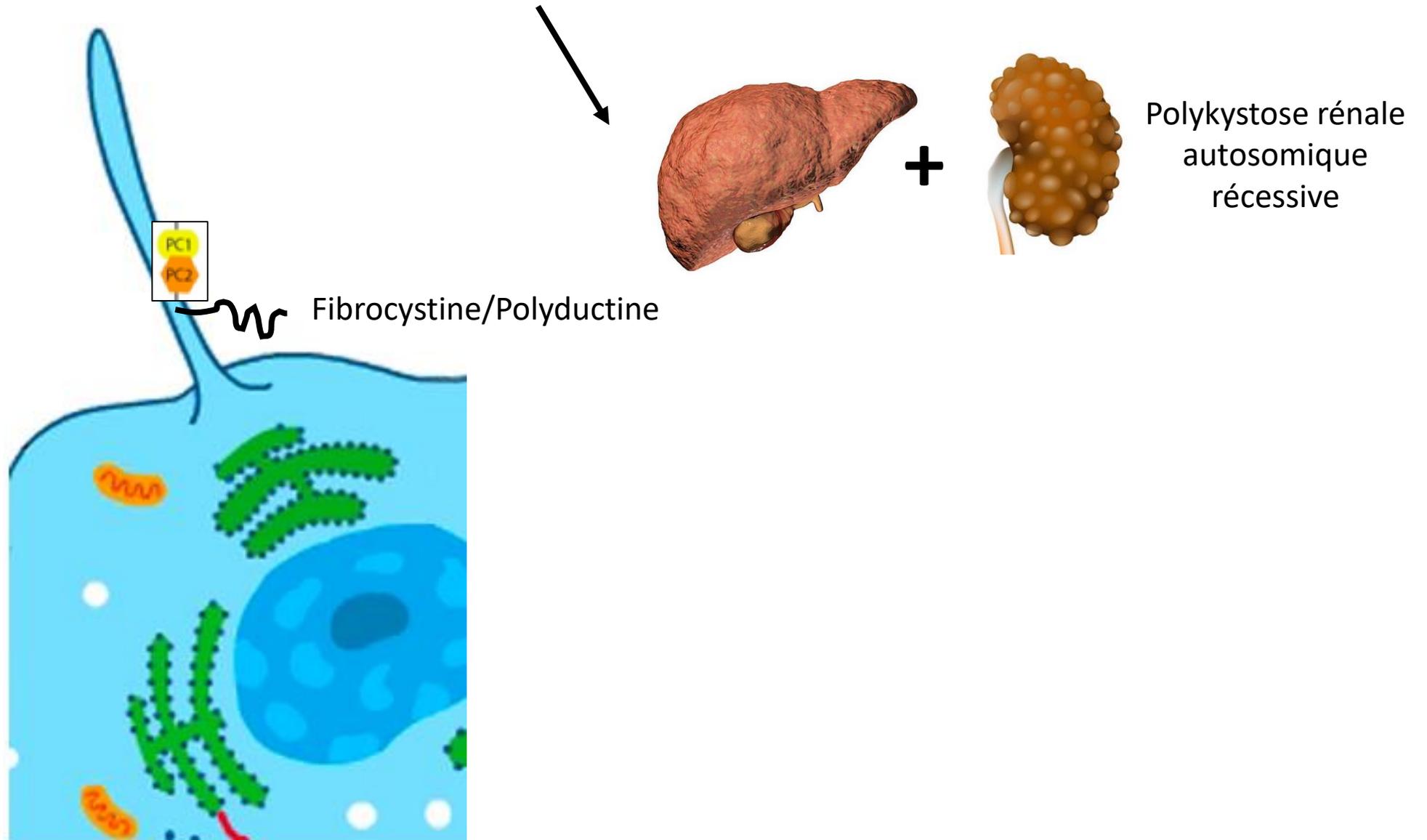
Dilatation tubes collecteurs

- Reins hyperéchogènes
- HTA
- Infections urinaires
- Ins rénale

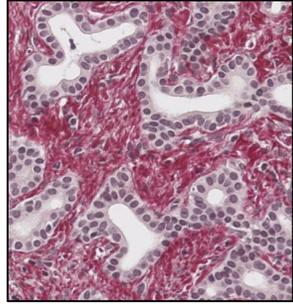
Transplantation
rénale

- Mutation ***PKHD1*** (Fibrocystine/Polyductine)
- Evolution foie et rein indépendante
- Variabilité phénotypique dans les familles
- Mutation tronquante phénotype plus sévère

Fibrose hépatique congénitale (FHC) - Récessif



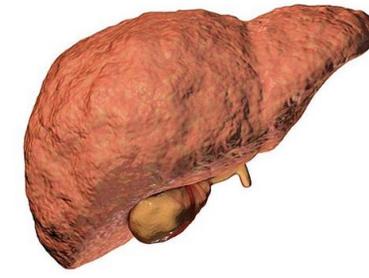
Fibrose hépatique congénitale (FHC) - Récessif



Fibrose hépatique congénitale



Fibrose interstitielle



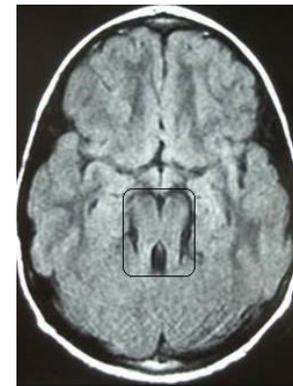
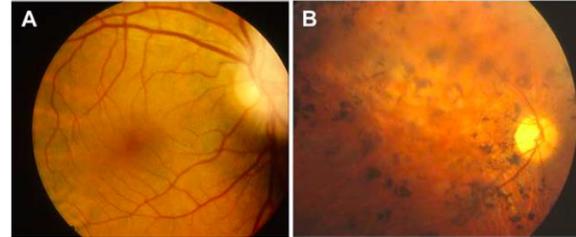
+



Nephronophyse

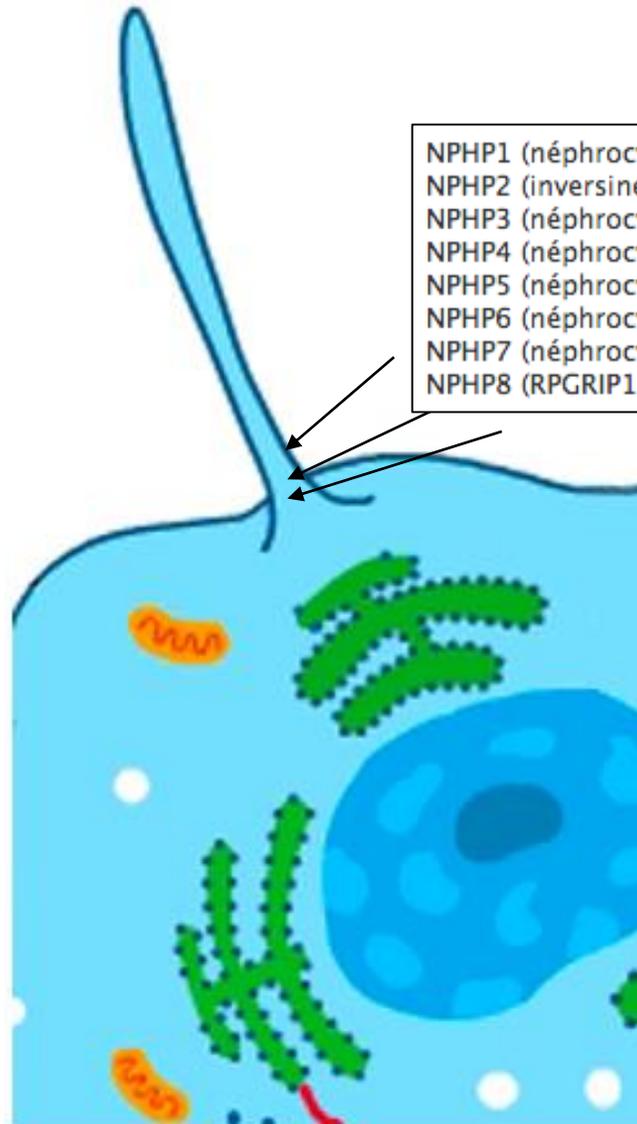
- Reins hyperéchogènes perte différenciation cortico-médullaire
 - Ins rénale
- Transplantation rénale

- + Dystrophie rétinienne → Sd de Senior Loken
- + Epiphyses en cônes → Sd Saldino Mainzer
- + Hypoplasie vermis → Sd de Joubert

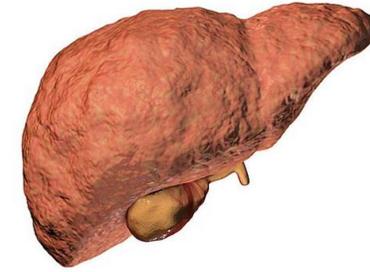
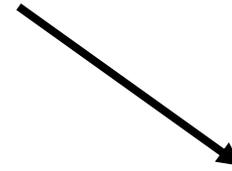


- Mutation «**NPHP**» (Nephrocystine) - AR

Fibrose hépatique congénitale (FHC) - Récessif



- NPHP1 (néphrocystine)
- NPHP2 (inversine)
- NPHP3 (néphrocystine 3)
- NPHP4 (néphrocystine 4)
- NPHP5 (néphrocystine 5)
- NPHP6 (néphrocystine 6)
- NPHP7 (néphrocystine 7)
- NPHP8 (RPGRIPL)



+



Nephronophyose

Zone de transition :
« Meckel-Joubert »

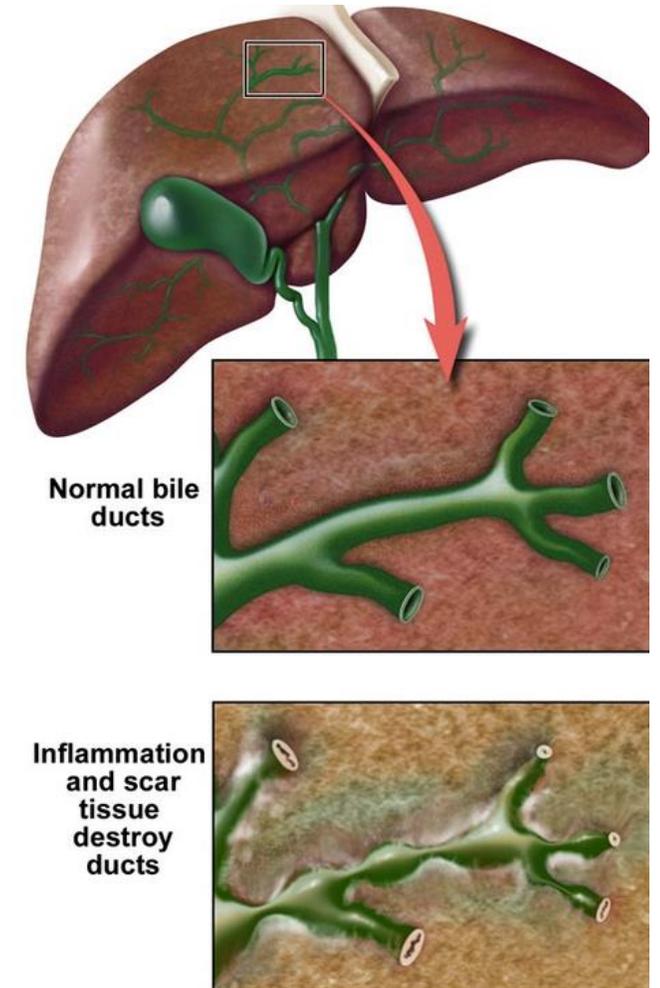
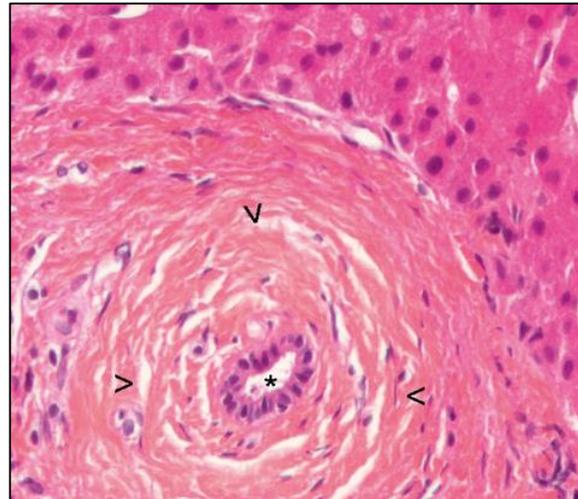
Maladies du cil: « ciliopathies »

- **Complexes** : clinique / génétique
- Protéines impliquées dans le fonctionnement du cil :
direct / indirect
- Foie : anomalies en rapport avec anomalie de la plaque ductale (**APD**)

Atteinte hépatique autres que des APD ?

- **Maladie de Caroli** → kystes grosses VB → APD
- **Polykystose Hépato-Rénale Récessive** → petites VB FHC → APD
- **Néphronophtise** →
 - « FHC » : Sd Meckel/Joubert – *TMEM67* – *NPHP3*
 - « Fibrose »,
 - « Cholangite sclérosante primitive » *TTC21B* (Huynh Cong, 2014)

Cholangite sclérosante

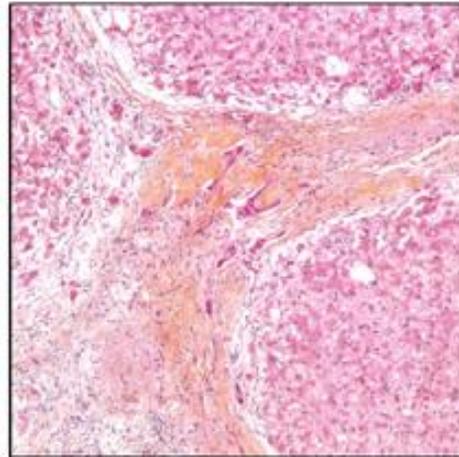


« Cholangite sclérosante néonatale » (sans ichtyose)



Anomalies biliaires:

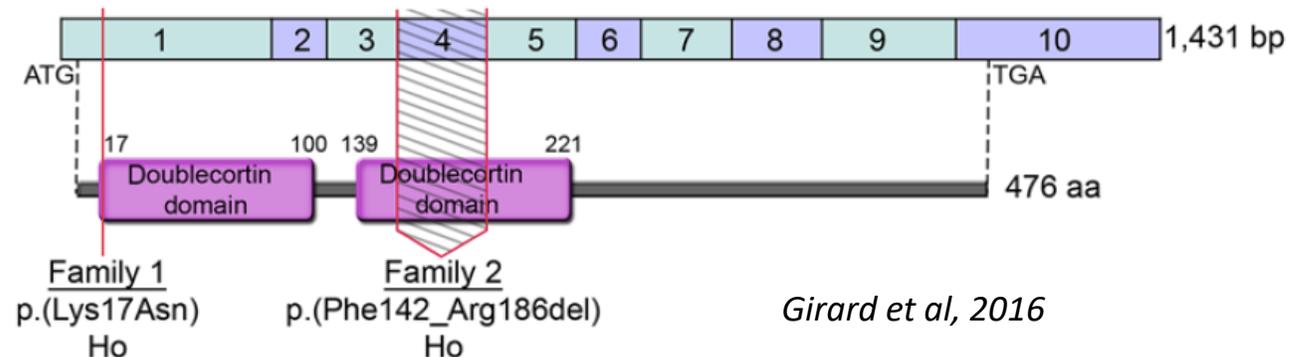
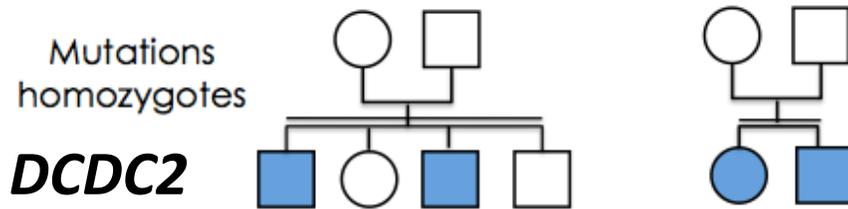
- VBIH
- VBEH
- VB irrégulières



Cirrhose biliaire

- Icthyose = 0
- **Atteinte rénale :**
 - duplication urétérale (CAKUT ?)
 - reins hyperéchogène et tubulopathie
- **Atteinte neurologique:** RM modéré sans malformation cérébrale

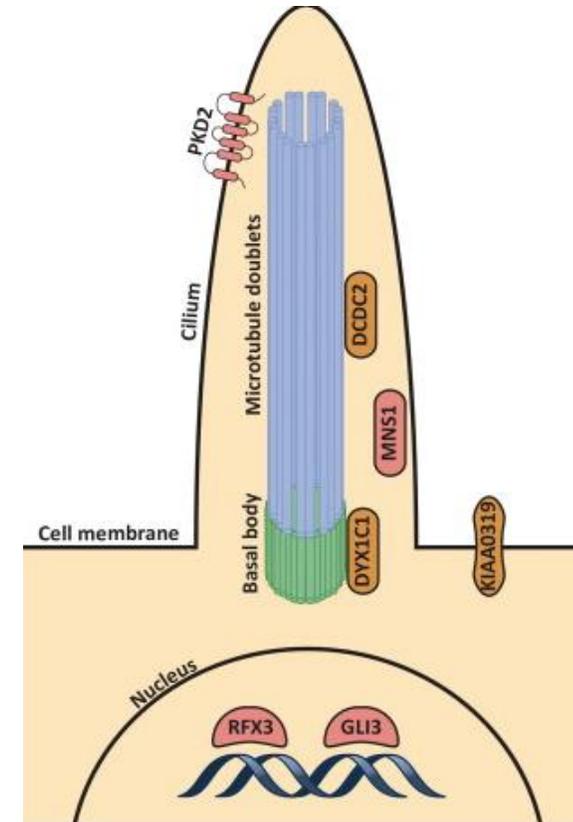
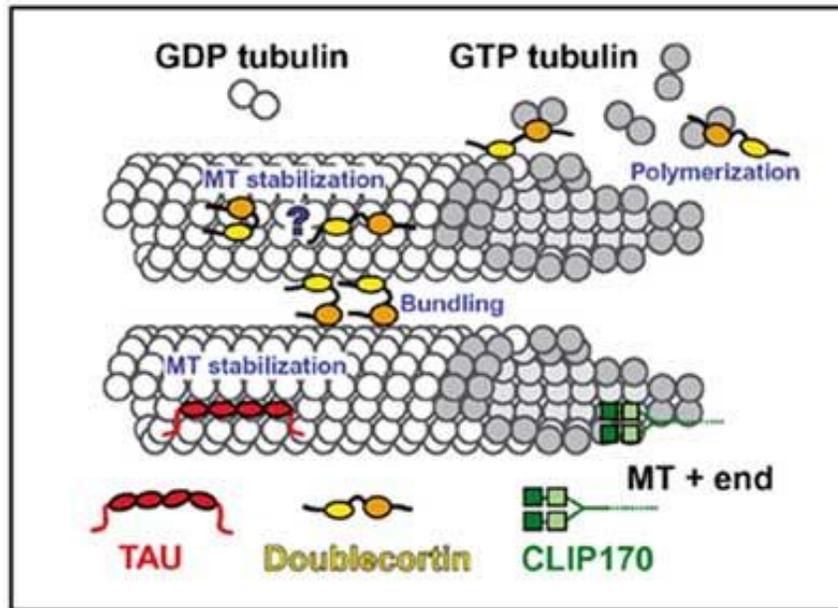
Girard et al, 2016



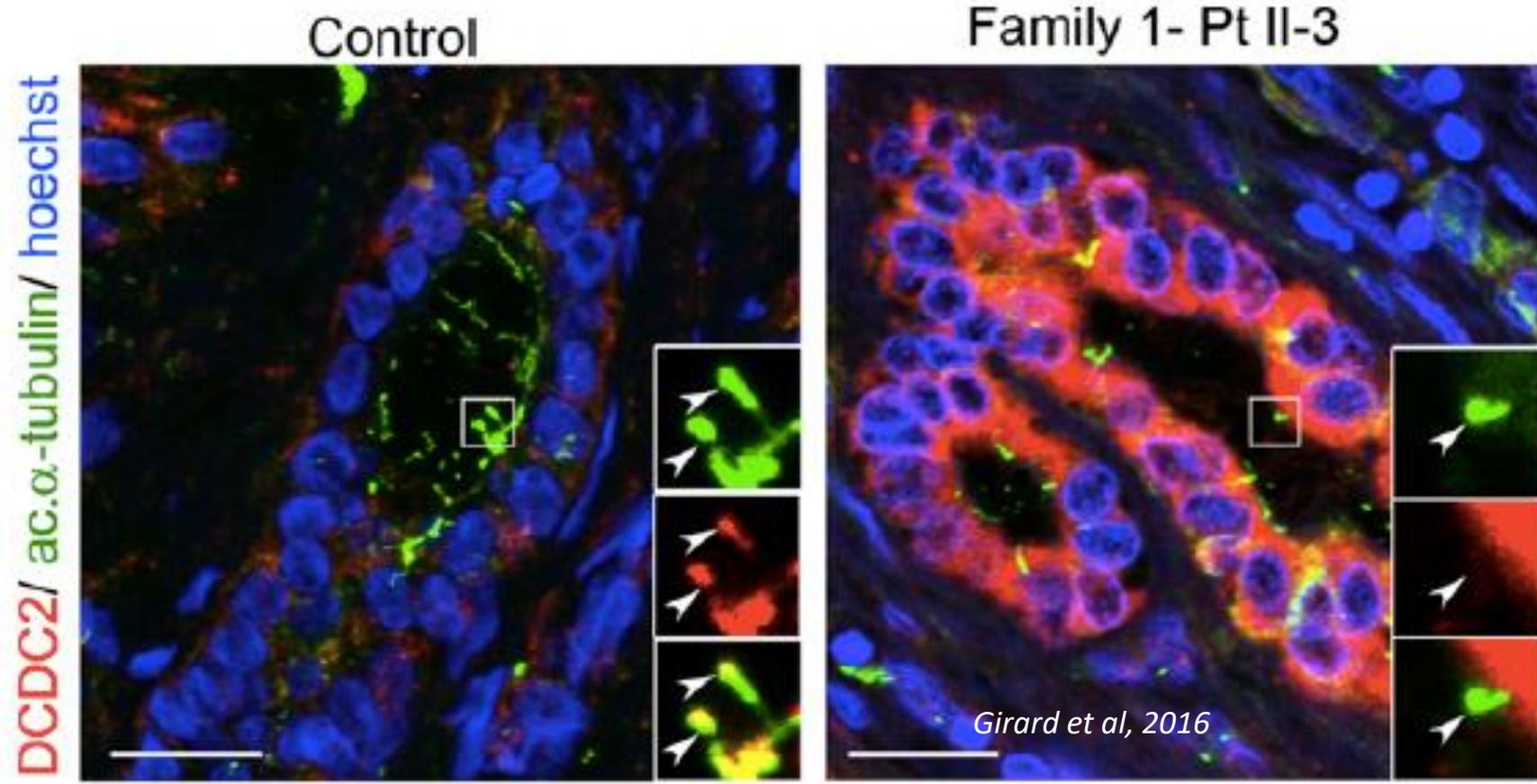
Girard et al, 2016

Cholangite sclérosante Néonatale - *DCDC2*

Polymérisation des microtubules

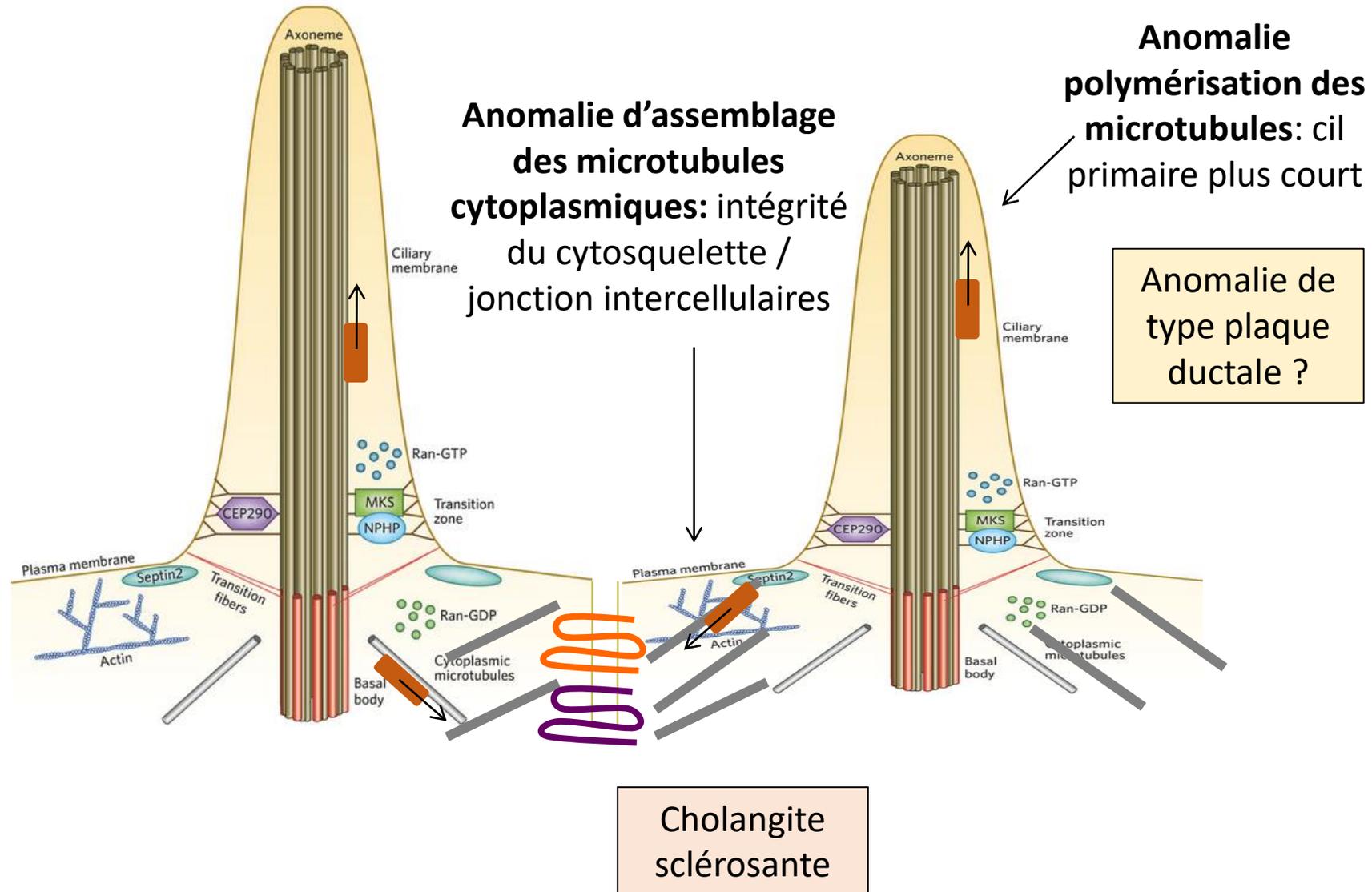


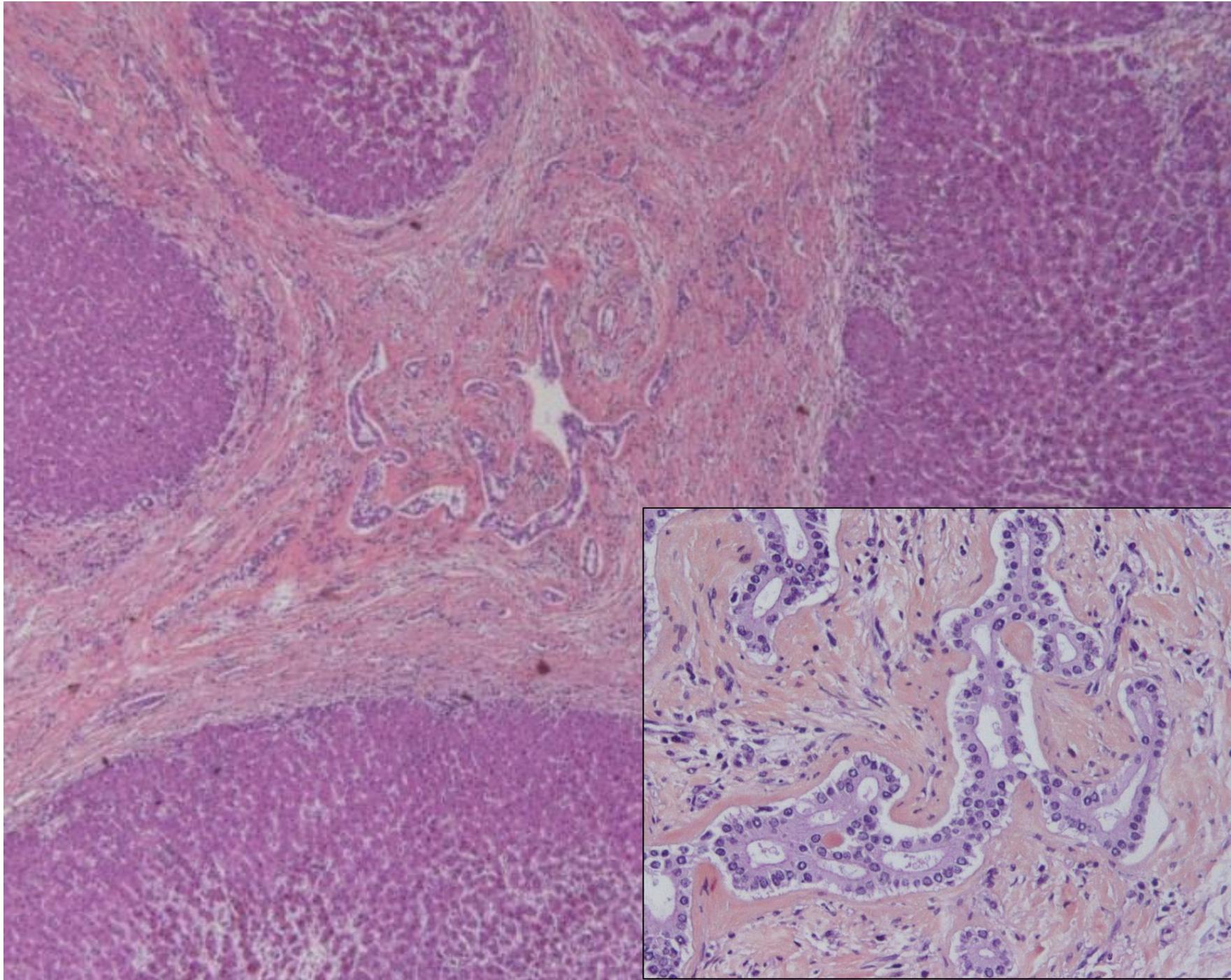
Cholangite sclérosante néonatale – *DCDC2*



- Absence de DCDC2 au cil
 - Intensification du marquage cytoplasmique
- **Mauvaise localisation de la protéine**

Cholangite sclérosante Néonatale - DCDC2



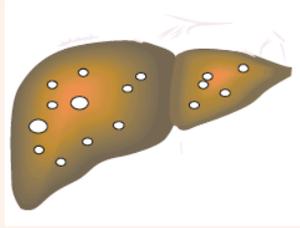


Cirrhose
biliaire

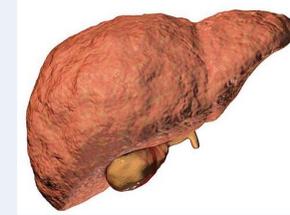
Anomalies
de la plaque
ductale

Ciliopathies hépatiques – Conclusions

- Atteintes complexes : clinique / génétique



- Maladies **dominantes**
- **Kystes** et peu de fibrose
- Reins



- Maladies **récessives**
- **Fibrose** et peu de kystes
- Reins + autres organes

- **Gènes :**
 - Cil
 - RE (structure ou glycosylation)
- **APD ?**
 - FHC
 - Cholangite sclérosante
 - APD + cholangite sclérosante

- Nouveaux gènes → mieux typer l'atteinte hépatique

