



ESPGHAN

**56th Annual Meeting
of the European Society for
Paediatric Gastroenterology,
Hepatology and Nutrition**

15-18 May 2024 | Milan, Italy



Mélanie AUVRAY
Jeune Reporter bourse GFHGNP

Is it possible to avoid liver biopsy for the diagnosis of pediatric autoimmune hepatitis in a subgroup of patients ?

V. Delle Cave , Naples - Italie

Contexte :

- Le choix du traitement immunosuppresseur ne dépend pas des résultats histologiques.
- La sévérité de l'atteinte hépatique initiale à la biopsie n'est pas corrélée à la survie.
- La médecine actuelle tend vers des prises en charge moins invasives (biopsie duodénale plus systématique pour le diagnostic de maladie cœliaque, myélogramme non systématique dans les formes typiques de thrombopénie auto-immunes,...)

Objectif de l'étude :

Evaluer si la biopsie hépatique peut être évitée dans certains cas pour le diagnostic d'HAI.

Critères d'inclusion :

- Diagnostic d'HAI confirmé histologiquement
- Diagnostic posé dans l'enfance
- Données disponibles : diag, suivi et ttt

Critère d'exclusion :

Patients avec une autre hépatopathie chronique associée



Inclusion de :

- 52 patients initialement en monocentrique (71% de filles) puis 91 patients au total en multicentrique
- Age moyen au diagnostic : 8,4 ans (+/- 4,6 ans)
- Durée moyenne de suivi : 12,6 ans (+/- 8,5 ans)

Pour chaque patient inclus dans l'étude, calcul de 3 scores initialement :

- *IAIHG scoring system* (pré et post-biopsie)
- *Simplified IAIHG scoring system* (pré et post-biopsie)
- *ESPGHAN JAIH score* (pré et post-biopsie)

Puis calcul avant et après l'initiation du traitement de l'*IAIHG revised diagnostic scoring*.

Résultats :

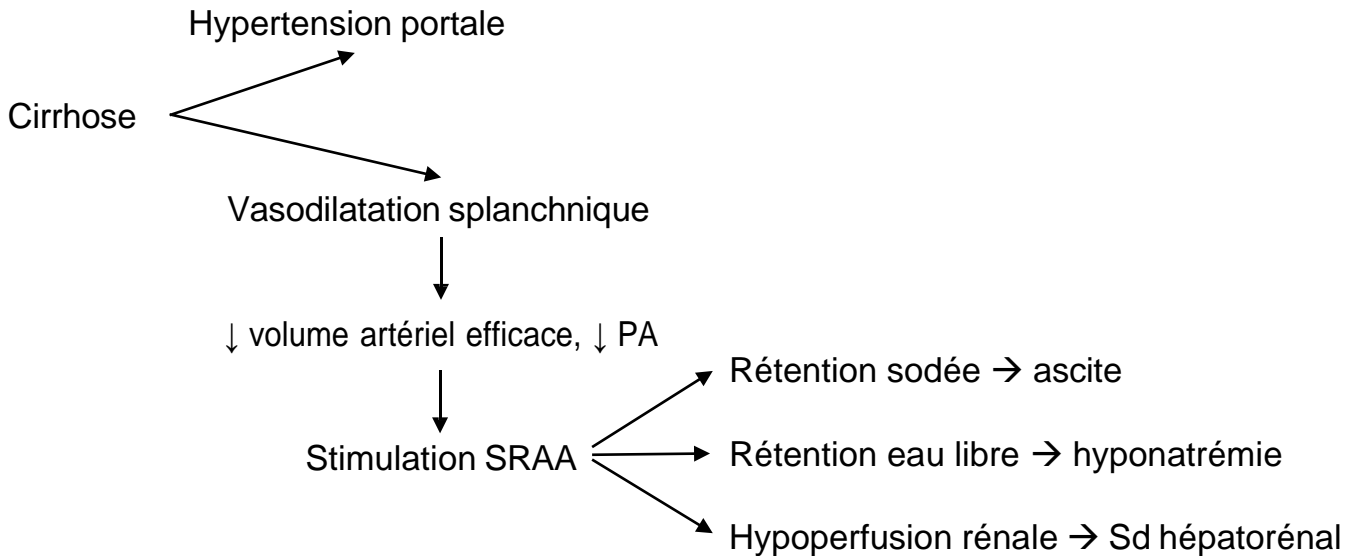
- 100% des patients avec un score pré-biopsie « HAI certaine » gardent le score « HAI certaine » en post-biopsie.
- 75 à 100% des patients avec un score pré-biopsie « HAI probable » deviennent « HAI certaine » en post-biopsie.
- 100% des patients avec HAI séronégative ont un score pré-biopsie « HAI non probable ».
- Score le plus sensible = JAIH (ESPGHAN)

La biopsie hépatique n'est à ce jour pas remplaçable par des méthodes non invasives pour le diagnostic d'HAI, en particulier dans les formes séronégatives.

Peut-on envisager d'éviter la biopsie pour les patients ayant un score pré-biopsie « HAI certaine » ?

Prévention des complications liées à la cirrhose chez les enfants en attente d'une transplantation hépatique : efficacité d'un traitement par MIDODRINE pendant 6 mois

A. Avalareddy , Bangalore - Inde



MIDODRINE

Effet sympathomimétique direct portant exclusivement sur les récepteurs alpha adrénergiques périphérique
→ Vasoconstriction veineuse puis artérielle → augmentation des résistances périphériques → vasoconstriction splanchnique

OBJECTIFS :

1/Principal : comparer l'incidence des complications (IRA, ascite, hyponatrémie, encéphalopathie, péritonite bactérienne) chez les enfants recevant Midodrine (0,25 à 0,5 mg/kg/j*) + ttt conventionnels vs les enfants recevant uniquement les ttt conventionnels après 6 mois de traitement

**initialement 0,25 mg/kg/j en 2 à 3 prises, augmenté à 0,5 mg/kg/j à J7 si augmentation PAM < 10% ou diminué de 25% en cas d'HTA*

2/Secondaires : évolution de la natrémie, de la TA, de l'activité de la rénine plasmatique, de la survie sans greffon et des effets indésirables liés au ttt

Dans le groupe Midodrine, évolution significative :

- Moins d'IRA (11% vs 41%)
- Amélioration du taux de créatinine et du DFG à 6 mois
- Moins d'hyponatrémie
- Augmentation de la PAM à 1, 3 et 6 mois

Pas de différence significative :

- Survenue/amélioration ascite
- Nombre d'épisodes d'encéphalopathie hépatique et de péritonite bactérienne
- Transplantation hépatique
- Mortalité

No difference in liver histopathology at time of Kasai portoenterostomy in patients with biliary atresia with or without CMV infection

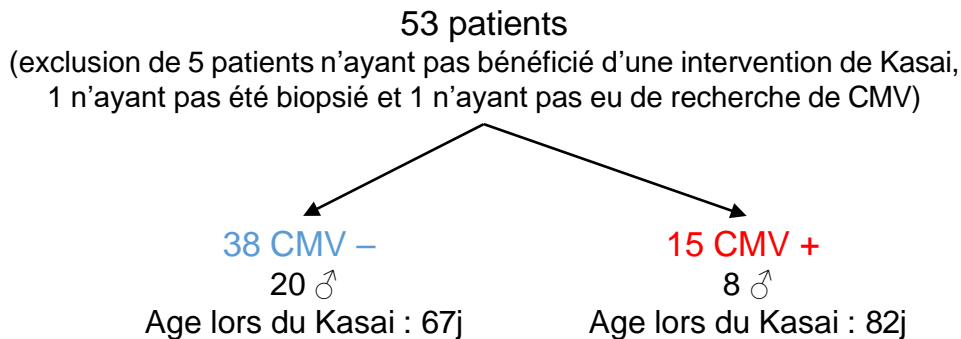
U. Liliemark , Karolinska - Suede

Objectif : étudier la différence au niveau anatomopathologique entre les patients CMV + et CMV – porteurs d'AVB

Hypothèse : les biopsies des patients CMV + ont une histologie distincte, avec plus d'inflammation et plus de fibrose que les patients CMV -

Méthodologie :

- Etude rétrospective
- Inclusion de 60 patients avec un diagnostic d'AVB
- Biopsies chirurgicales lors de l'intervention de Kasai
- Analyse des biopsies au microscope en aveugle concernant le statut CMV
- Statut CMV + retenu si PCR sanguine + ou IgM + ou PCR urinaire +



Résultats : absence de différence histopathologique entre les 2 groupes

Pas de différence significative entre les patients CMV + et CMV – atteints d'AVB

La non significativité des résultats est probablement en lien avec la taille de la cohorte → nécessité d'études conduites sur de plus larges cohortes

Perspective : le statut CMV a-t-il une incidence sur le pronostic et le devenir ?

Maralixibat impact on concomitant medication use for the treatment of cholestatic pruritus in Alagille syndrome

J. Turner-Rosenthal, Univ Carolina - USA

Contexte :

- Le prurit est le symptôme le plus invalidant dans le syndrome d'Alagille et dans la plupart des hépatopathies cholestatiques.
- Avant l'ère des inhibiteurs d'ASBT, les traitements utilisés (Rifampicine, AUCD,...) ne montraient qu'un succès partiel, obligeant le plus souvent à utiliser une polythérapie.
- La majorité des patients inclus dans les études cliniques sur le Maralixibat recevaient au moins 3 traitements pour la prise en charge du prurit.

Etude de phase 2b, randomisée Maralixibat vs Placebo

ICONIC

Objectif : évaluer l'utilisation des traitements contre le prurit après initiation du Maralixibat

→ *Le traitement par Maralixibat permet-il de diminuer l'utilisation des autres traitements ?*

116 patients traités par Maralixibat

♂ : 53,4%

Age médian : 6 ans

Traitements (en moyenne) :

- 2 traitements contre le prurit
- 1 supplémentation nutritionnelle ou vitaminique

Résultats :

- **35%** des patients ont pu arrêter ≥ 1 traitement
- **19%** des patients ont pu arrêter ≥ 2 traitements
- **6%** des patients ont pu arrêter ≥ 3 traitements
- Temps médian d'arrêt des traitements après initiation du Maralixibat = **286 jours**
- Toutes les classes de traitement contre le prurit étaient concernées (UDCA, Rifampicine, anti-histaminiques)

- La majorité des patients inclus dans cette étude prenaient plusieurs traitements contre le prurit avant de débiter le Maralixibat.
- Plus d'un tiers des patients ont pu arrêter au moins un traitement contre le prurit.
 - Environ 1 patient sur 5 a pu diminuer son utilisation de supplémentation nutritionnelle et/ou vitaminique.
- Ces données en vie réelle démontrent l'intérêt du Maralixibat pour diminuer la polythérapie contre le prurit dès la première année de traitement.

Long-term maintenance of response and improved liver health with Maralixibat in patients with PFIC

R. Thompson, Londres- Angleterre

PFIC = maladies dues à des anomalies génétiques entraînant des modifications de la composition de la bile et des cholestases chroniques.

→ Prurit invalidant, retard de croissance staturo-pondérale, altération de la qualité de vie, hépatopathie d'évolution progressive avec souvent nécessité de transplantation hépatique.

Maralixibat = inhibiteur d'ASBT qui interrompt la circulation entéro-hépatique.



- Diminution du prurit
- Réduction du taux sérique d'acides biliaires
- Amélioration de la survie sans transplantation

Objectif : évaluer le maintien sur le long terme de l'efficacité du Maralixibat après 2 ans de traitement chez les patients atteints de PFIC.

Critères d'inclusion :

- diagnostic de PFIC
- âge à l'inclusion : 12-18 mois
- présence d'un prurit sévère
- taux sérique d'acides biliaires > 3N

Critères de jugement :

- prurit
- taux sérique d'acides biliaires
- taux de bilirubine
- croissance staturo-pondérale
- survenue d'effets indésirables liés au tt

Randomisation ratio 1/1 : MRX 570 µg/kg/j (n=47) ou PBO (n=41) dans l'étude **MARCH**
Puis tous les patients reçoivent MRX dans l'étude **MARCH-ON**

Résultats : Diminution significative

Du prurit

(échelle ItchRO)

Groupe MRX-MRX : 2.8 à T0

> -2.0 (p<0.0001)

Groupe PBO-MRX : 2.5 à T0

> -1.1 (p=0.0001)

Du taux sérique d'acides biliaires

Groupe MRX-MRX : sBA T0 = 263 µmol/l, diminution de 166µmol/l (p=0.0031)

Groupe PBO-MRX : sBA T0 = 246 µmol/l, diminution de 71 µmol/l (p=0.033)

dans le groupe MRX-MRX dans MARCH
+ dans le groupe PBO-MRX dans MARCH-ON

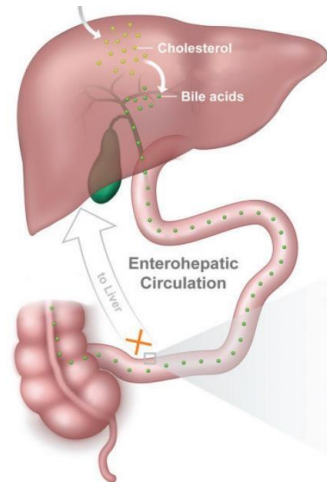
Amélioration significative et persistante de la sévérité du prurit, du taux sérique d'acides biliaires, du taux de bilirubine et de la croissance après 2 ans de Maralixibat dans les types de PFIC étudiés.

Pas de nouveaux effets indésirables à signaler après 2 ans de Maralixibat.

Ces données suggèrent une amélioration globale de l'atteinte hépatique sous Maralixibat chez les patients avec PFIC, pouvant être maintenu sur le long terme.

In Alagille syndrome, Odevixibat elevates serum unconjugated primary bile acids in patients with pruritus relief

E. Lindström, U.S.A



ASBT = transporteur qui réabsorbe de façon active la plupart des acides biliaires au niveau de l'iléon terminal, facilitant leur retour vers le foie via la circulation entéro-hépatique.

Les **acides biliaires primaires** (par ex : acide cholique CA et acide chénodésoxycholique CDCA) sont synthétisés par le foie à partir du cholestérol puis biotransformés par l'intestin en **acides biliaires secondaires** (par ex : acide lithocholique LCA et acide désoxycholique DCA).

Etude ASSERT

= étude pilote de phase 3, randomisée contre placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'Odevixibat chez les patients porteurs d'un syndrome d'Alagille.

Résultats :

- Taux moyen d'acides biliaires à T0 = 237 $\mu\text{mol/l}$; à S24 = 149 $\mu\text{mol/l}$
- Amélioration significative du prurit

ANALYSE COMPLEMENTAIRE : Panel de 15 acides biliaires mesurés à T0 puis à la fin du traitement en utilisant la chromatographie d'acides aminés par spectrométrie de masse.
(conduite à partir des données de l'étude ASSERT)

Résultats :

- Le taux d'acides biliaires primaires était généralement bas au moment de l'inclusion (en dessous du taux de détection).
- Dans le groupe Odevixibat : augmentation significative des taux moyens d'acide cholique et d'acide chénodésoxycholique à S24.
- L'augmentation du taux d'acide chénodésoxycholique était significativement corrélé à la diminution du prurit à S24.

Etude pilote ASSERT :

↓ significative du taux d'acides biliaires totaux et ↓ prurit sous Odevixibat.

Analyse complémentaire :

taux significativement + élevé d'acides biliaires primaires (CA et CDCA) chez les patients traités par Odevixibat (vs groupe Placebo).

→ Augmentation de la déconjugaison des acides biliaires par l'intestin suivant l'introduction d'un traitement par Odevixibat ?

ABO incompatible liver transplantation

E. Gonzales, Kremlin Bicetre - France

Contexte :

- Le pronostic des transplantations hépatiques ABO-incompatibles a considérablement été amélioré par le développement de protocoles de désensibilisation pré-transplantation visant à réduire le titre d'isoagglutinines (anticorps anti-groupe sanguin) au moment de, et après la transplantation.
- Manque d'organes disponibles + morbidimortalité des patients sur liste → transplantation ABO-incompatible = option intéressante ++
- Mais augmentation du risque de complications (rejet, sténoses, infections,...)

SPECIFICITES PEDIATRIQUES (< 2 ans)

- faible taux d'Ac anti-A et anti-B (la production des iso-agglutinines augmente entre 4 et 7 mois et atteint le taux adulte entre 4 et 7 ans).
- Activité réduite du système du complément (qui participe au rejet).

Expression des Ag ABO dans le foie, au niveau de :

- L'endothélium vasculaire
- L'épithélium biliaire

Principales complications associées au TH ABOi

Précoces

(de qqs jours à 2 semaines post-TH)

Rejet à médiation humorale

→ CIVD → microthromboses intrahépatiques +/- MAT → nécrose hémorragique du greffon

Tardives

(3 premiers mois post-TH)

Sténoses biliaires intrahépatiques

Infections

Le taux de survie à long terme du greffon dans une TH ABOi est augmenté si :

- Faible expression des antigènes dans le greffon
- Faible titre d'Ac anti-A et anti-B chez le receveur avant la transplantation
- Maintien de faibles taux d'Ac chez le receveur >3-6 semaines après la transplantation (= stade d'immunotolérance au groupe sanguin du donneur)

Début des années 2000 : développement de nouvelles thérapeutiques permettant la prévention et le traitement des rejets à médiation humorale → amélioration significative du pronostic des TH ABOi :

RITUXIMAB

Plasmaphérèse/immunoabsorption
TACROLIMUS + MM + CTC
BASILIXIMAB

- Le pronostic des TH ABOi s'est considérablement amélioré ces 20 dernières années.
- Les premières 2-6 semaines post-TH = période la + critique.
- Chez les enfants <1-2 ans : le devenir des greffes ABOi et ABO-compatibles sont similaires (surveillance post-TH du titre d'Ac anti-A et anti-B et du risque de rejet humoral).
- Protocole précoce de désensibilisation péri-opératoire (Rituximab, EP +/- IgIV) = condition indispensable pour un succès de TH ABOi après l'âge de 1-2 ans.
- Les TH ABOi ont un meilleur pronostic sur liste élective que sur liste d'urgence.

Biliary complications after liver transplantation

E. Nicastro, Bergame - Italie

Contexte :

- Diminution des complications secondaires aux anastomoses vasculaires (veine hépatique, veine porte, artère hépatique) en lien avec l'amélioration d'une anticoagulation et la surveillance par écho-doppler.
- Persistance de complications biliaires chez 10 à 35% des patients.

Diagnostic de **sténose des voies biliaires** :

- Voies biliaires dilatées à l'échographie
- Anomalies du bilan hépatique
- +/- symptômes (ictère, prurit)



Confirmation du diagnostic :
cholangiographie ou **CPRE**

QUID de la **cholangio-IRM** ?
→ vue panoramique de l'arbre biliaire + infos fonctionnelles (PdC)

Facteurs de risque de sténose des voies biliaires :

- Greffe de foie gauche (interruption du flux artériel vascularisant les VB → ischémie)
- Prolifération ductulaire (Sansotta N et al. Am J Transplant. 2021)
- Anastomose bilio-digestive (vs bilio-biliaire)
- Augmentation du taux de PAL

Prévention de la sténose des voies biliaires :

- *En pré-transplantation* : conditionnement hépatique
- *En per-opératoire* : technique chirurgicale, maintien de la perfusion de l'artère hépatique, utilisation temporaire d'un stent
- *Surveillance* : monitoring échographique, évaluation histologique

Place de l'AUDC ?

- ↓ taux d'acides biliaires et de phospholipides dans la bile du greffon dans la période post-transplantation précoce
- prévention des lithiases et du sludge
- L'utilisation prophylactique d'AUDC ne diminue pas le risque de survenue de sténose biliaire (Pedersen 2021)

- Complications biliaires surviennent chez 25% des patients après TH
- Les résultats d'imagerie (échographie +/- IRM) peuvent permettre de poser le diagnostic dans les cas les plus francs
- Les sténose biliaires frustes, infra-cliniques peuvent modifier le pronostic à court et à moyen terme et doivent donc être surveillées de près
- La prolifération ductulaire à la biopsie est un marqueur sensitif d'atteinte biliaire

The use of a single procedure biodegradable stenting to treat biliary anastomotic strictures in patients LT

J. Quintero, Barcelone - Espagne

Sténoses biliaires anastomotiques = complications les + fréquentes après une TH
Historiquement, prise en charge = multiples dilatations en radiologie interventionnelle (→ multiples interventions, longues durées d'hospitalisation, altération de la qualité de vie)
Utilisation de stents métalliques non résorbables → multiples complications (infection, migration du stent, sténose secondaire, obstruction du stent)
Depuis 2014 : utilisation de stents biodégradables en polydioxanone permettant une dilatation prolongée avec moins de risque de complications sur le long terme et pas de nécessité de retrait du stent.

Objectif : évaluer la sécurité et l'efficacité de l'utilisation d'un stent biliaire biodégradable pour le traitement des sténoses biliaires anastomotiques après TH



Méthodes :

- Étude rétrospective observationnelle unicentrique
- 43 enfants ayant présenté une sténose anastomotique après TH et traités par stent biodégradable
- Sécurité évaluée par la fréquence des complications survenant en per- ou post-op (hémobilie, cholangite, pancréatite, hémorragie et migration du stent)
- Efficacité = résolution de la sténose après mise en place du stent d'après les résultats de l'imagerie (échographie ou cholangiographie) et de la biologie

Résultats :

- Résolution du prurit dans les premières 48h après la cholangio per-cutanée
- Disparition de la dilatation de l'arbre biliaire le 1^{er} mois post-op
- Normalisation du bilan hépatique : médiane d'1,6 mois après la pose de stent
- Stent non visible à l'écho après une médiane de 5,6 mois (= résolution de la sténose)
- 17,4% des patients ont présenté une récurrence de la sténose avec un délai médian de 6,5 mois (1,6-17 mois)
- Les patients avec une anastomose bilio-biliaire avaient 10x plus de risques de présenter une récurrence de sténose comparativement aux anastomoses bilio-digestives

- La pose percutanée d'un stent biodégradable chez les enfants transplantés hépatiques est un traitement sûr et efficace pour le traitement des sténoses anastomotiques des voies biliaires
- >80% des sténoses biliaires anastomotiques peuvent être prises en charge par l'utilisation d'un seul stent biodégradable avec un suivi médian de 3,5 ans
- Complication la + fréquente = cholangite

Extrahepatic portal vein occlusion after pediatric LT

L. Sieben , Groningen- Pays-Bas

2 complications possibles au niveau de la veine porte extra-hépatique après TH :

→ **Sténose** = occlusion partielle
→ **Occlusion complète**
de la veine porte extra-hépatique (OVPEH)

Ce que l'on sait : il existe une diminution de la survie du greffon et de la survie globale en cas de complication au niveau de la veine porte extra-hépatique

Question : est-ce que le **délai de survenue** après transplantation de l'occlusion a une influence sur le pronostic du greffon et du patient ?

Etude multicentrique rétrospective (20 ans)

6035 patients transplantés

419 ont présenté une complication vasculaire au niveau de la veine porte extra-hépatique

OVPEH : n=177 (filles : 58%, indication TH = AVB : 85%, âge médian au dg = 1,6 ans)

	OVPEH précoce < J14	OVPEH tardive > J14
	n=82	n=95
Perte du greffon à 1 an	28%	4%
Mortalité à 1 an	22%	2%

Facteurs pronostics de perte du greffon :

- OVPEH précoce (<J14)
- Re-transplantation hépatique
- Donneur vivant
- Complications artérielles < J30 post-TH
- Age au diagnostic d'OVPEH < 1 an

Facteurs de risque de mortalité:

- OVPEH précoce (<J14)
- Re-transplantation hépatique

Le diagnostic d'occlusion de la veine porte extra-hépatique précoce (avant J14 post-transplantation) augmente significativement le risque de perte du greffon (28%) et la mortalité (22%) à 1 an comparativement aux OVPEH tardives

→ Importance de la prévention et du traitement efficaces de l'OVPEH précoce pour améliorer le devenir des patients transplantés hépatiques

Identifying and managing vascular complications post-LT

H. Van Der Doef , Groningen- Pays-Bas

3 sites d'anastomose vasculaire :

- veine hépatique
- veine porte
- artère hépatique

Plusieurs types de complications :

Sténose, occlusion, hémorragie, anévrisme,...



Focus sur **sténose et occlusion de la veine porte extra-hépatique**

Incidence = **7,6%**

Les complications de la VPEH entraînent une **hypertension portale significative**

Hémorragies digestives hautes : 26% ; ascite : 15%

Risque de sténose/occlusion ↑ si **hypoplasie de la veine porte**

Hypoplasie de la veine porte retrouvée chez patients jeunes (< 1-2 ans) et dans les AVB

Importance d'un **type d'anastomose** adapté (mismatch donneur adulte/receveur enfant)

Portoplastie (↑ du diamètre de la V porte du receveur) : ↓ significative de complications (5%) Interposition d'un greffon : ↑ significative (26%)

Echo-doppler = exam de choix pour le dg et la surveillance des complications

Critères en faveur d'une sténose (pas de cut-off pédiatriques, utilisation des seuils adultes) :

vélocité >125 cm/scd ; ratio vélocité anastomose/pré-anastomose >3:1 ; diamètre de l'anastomose <3,5 mm

Si écho-doppler pathologique → TDM, si pathologique → mesures de pression invasives

Si sténose : **dilatation au ballonnet**

Perméabilité à 3 ans = 70-80% si ballonnet seul ; 95% si ballonnet + stent

(mais nécessité d'anticoagulation et les enfants grandissent avec un stent de petite taille)

Traitement occlusion précoce = **chirurgie**

Thrombectomie, reprise de l'anastomose

Traitement occlusion tardive = pas de consensus

PEC la + décrite = Mesorex Bypass (chirurgie)

Autres techniques possibles : reperméabilisation endovasculaire, TIPS

Occlusion précoce = associée à une augmentation du risque de perte du greffon et de mortalité

Live vaccinations post liver transplantation

E. Rand , Chicago - U.S.A.

Hésitation vaccinale en lien avec certaines croyances : « augmentation du risque infectieux par les virus du vaccin », « vaccination inefficace en période per-transplantation », « risque de rejet augmenté par la stimulation du système immunitaire par le vaccin »,...

Les maladies à prévention vaccinales (MPV) sont communes chez le patient transplanté : **1 patient transplanté sur 6** est hospitalisé pour une MPV dans les **2 ans post-TH**.

→ ↑ du risque de séquelles au niveau du greffon et ↑ de la morbi-mortalité

→ ↑ des coûts de santé publique

L'immunisation pré-transplantation reste faible :

- 90% de la population générale est à jour de son calendrier vaccinal aux USA
- <50% pour les patients transplantés (calendrier vaccinal commencé + tard, hésitations vaccinales,...)

PRE-TH

- Aborder l'optimisation du statut vaccinal à la 1ère visite pré-TH.
- Vérifier et mettre à jour le statut vaccinal des sujets contacts.
- S'assurer que les vaccinations ROR et VZV soit effectuées 4 semaines avant la TH.
- Envisager les vaccinations ROR et VZV à l'âge de 6 mois pour les patients candidats à la transplantation avant l'âge d'1 an.

POST-TH

DIFFERER

Instabilité clinique, rejet en cours, haut niveau d'IS, utilisation récente ou nouvelles de produits biologiques, déficit immunitaire primitif, transplantation cœur/poumon

PRUDENCE

MMF

Atcd de ttt par SAL/Rituximab/Alemtuzumab
Infection répliquative à EBV persistante

VACCINER

En s'assurant que tous les critères chronologiques, d'immunosuppression et immunitaires soient remplis
Après obtention d'un consentement éclairé
Surveillance active de la survenue d'effets indésirables
Envisager : 2 doses de VZV ; sérologie post-vaccinale pour guider le nombre de doses de ROR

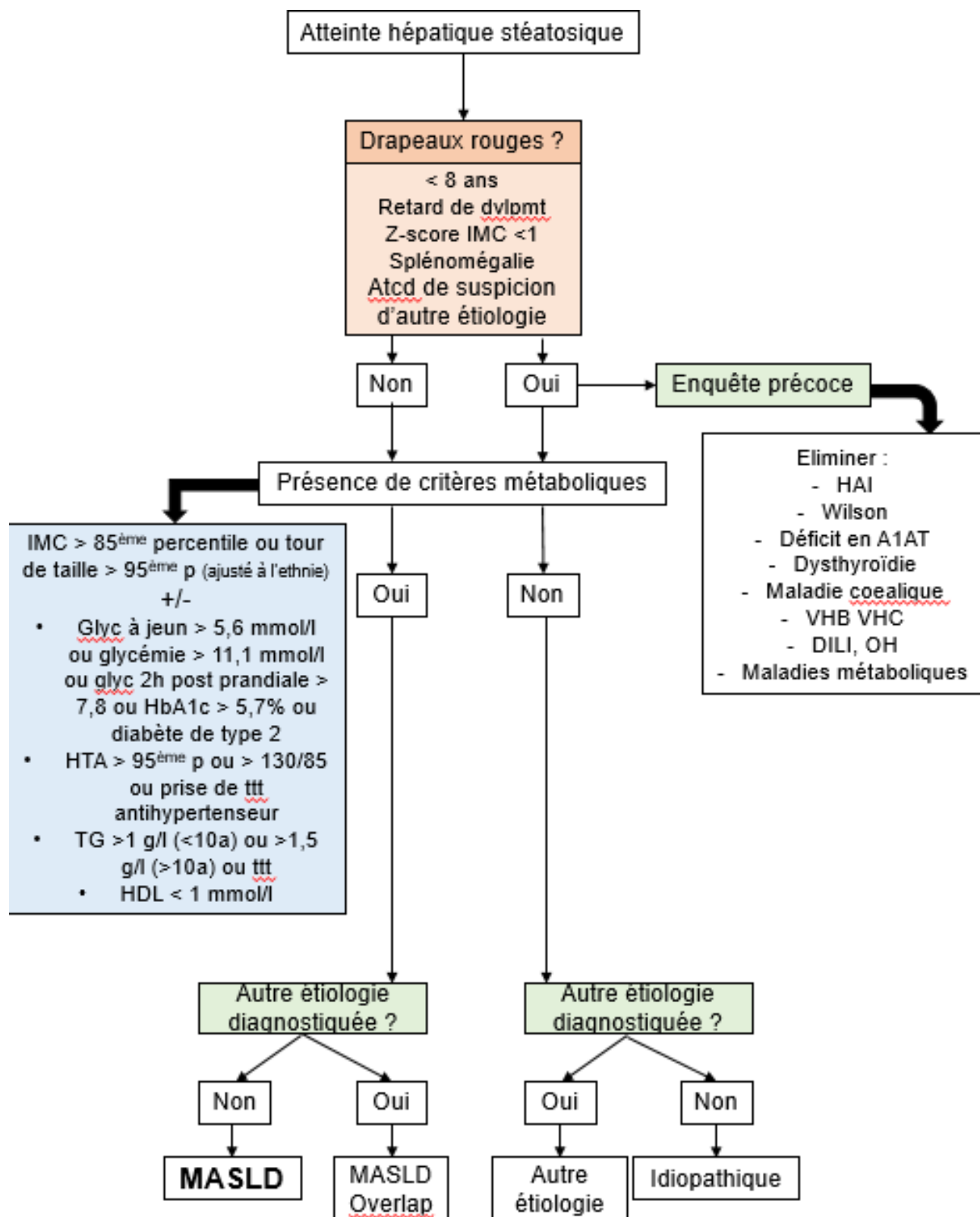
- Vaccins vivants chez les patients transplantés : OUI.
- La recherche sur la vaccination à vaccins vivants chez les patients transplantés hépatiques a débuté dans les années 1990 et montrait déjà de bons résultats en terme d'efficacité et de sécurité.
 - L'émergence des maladies à prévention vaccinale continue.
- Le calendrier vaccinal devrait être maintenu à jour pour tous les patients inscrits en liste non urgente.

MASLD : the new nomenclature

B. Koot , Amsterdam - Pays-Bas

MASLD = Metabolic dysfunction-Associated Liver Disease

→ nouvelle nomenclature qui souligne l'importance du désordre métabolique dans la physiopathologie de la maladie



Recurrent acute liver failure

D. Lenz, Heidelberg - Allemagne

Episodes récurrents d'insuffisance hépatocellulaire, absence de symptôme entre les épisodes, début dans l'enfance, facteurs déclenchants (infections, fièvre,...)

Anomalies héréditaires des voies de détoxification de l'ammonium

Passet et al Genet Med 2024

Anomalies de la traduction protéique

Déficit en aminoacyl-ARNt synthétase au niveau cytosolique → atteinte de la formation protéique → atteinte multisystémique + inflammation

Gènes LARS1, MARS1 et IARS1 → hépatopathie cholestatique chronique

- Déficit en MARS1 : atteinte pulmonaire au 1^{er} plan (PID)
- Déficit en LARS1 : atteinte neurologique, trigger typique = grippe

→ Ce sont souvent les symptômes extra-hépatiques qui permettent de faire le diag

Pronostic : variable, dépend de la sévérité des crises et du degré d'atteinte pulmonaire

PEC : prévention de la fièvre, apports énergétiques et protéiques suffisants, vaccination antigrippale (LARS1) +/- supplémentation en Méthionine (étude en cours : diminution du taux de bilirubine dans les déficits en MARS1)

Anomalies du métabolisme énergétique

Mutations TRMU → insuffisance hépatique dans la 1^{ère} année de vie

Déficits en DLD : atteinte neurologique sévère, acidose lactique

Exception phénotypique : dans la population juive Ashkenazi mutation p.G229C avec atteinte hépatique au 1^{er} plan. Débute dans les 5 premières années de vie, décompensations récurrentes avec vomissements et acidose lactique. Décompensations moins fréquentes avec l'âge, rarement atteinte cognitive.

Traitement : Thiamine (PDH), Riboflavine, régime cétoène dans les formes avec atteinte neurologique +/- acétylcystéine dans les situations de stress oxydatif.

Anomalies de transport vésiculaire

Déficit ILFS2/NBAS, déficit ILFS3/RINT1, sd CALFAN (SCYL1)

Atteinte hépatique cholestatique progressive avec épisodes d'IHA déclenchés par des triggers infectieux

Atteinte multisystémique : atteinte osseuse, retard de croissance, atteinte ophtalmo, déficits immunitaires,...

Élévation importante des transaminases et de la bilirubine dans les formes cholestatiques

- 4 grands groupes étiologiques
- Envisager analyse génétique de façon précoce (particulièrement pour les formes n'ayant pas de biomarqueurs spécifiques)
- Prévenir l'apparition de facteurs déclenchants : fièvre, infections, grippe
- Nouvelles options thérapeutiques (acides aminés, acétylcystéine) ? Études nécessaires ++