



## **Congrès du GFHGNP 2026**

*Compte-rendu des communications en hépatologie pédiatrique*

**Bourse Jeune Reporter**

GFHGNP | MIRUM

**ZIADI Yasmina**



*Avec le soutien institutionnel de Mirum*

## SOMMAIRE

### **Article 1. Cholangites sclérosantes associées aux MICI** : *F. Lacaille (Necker)*

La CSP concerne 5 à 10 % des MICI. Au moins 25-30 % des enfants présentent une forme avec « trait d'hépatite » à dépister par une cytolysse élevée. La colite associée n'est pas une RCH classique (colon droit, peu hémorragique, infiltrat à éosinophiles) et expose à un risque majeur de cancer colorectal et de cholangiocarcinome. Aucun traitement n'a fait sa preuve sur l'évolution naturelle de la maladie; les inhibiteurs d'IBAT sont en cours d'évaluation chez l'adulte.

### **Article 2. Cholangites sclérosantes d'origine génétique** : *M. Girard (Necker)*

Quatre gènes principaux identifiés : CLDN1 (atteinte cutanée et ictère), DCDC2 (ciliopathie hépato-rénale), TTC21B (ciliopathie de phénotype variable) et KIF12 (atteinte hépatique isolée). Toutes affectent la dynamique du cytosquelette, la polarité épithéliale ou les jonctions cellulaires. Le diagnostic génétique élargit la compréhension de pathologies classées « primitives » et le spectre phénotypique peut être plus tardif.

### **Article 3. Cholangites sclérosantes secondaires (acquises)** : *M. Ruiz (Lyon)*

À évoquer devant toute cholestase persistante avec dilatation des voies biliaires hors causes primitives ou néonatales. Les étiologies dominantes en pédiatrie : ischémique (réanimation, drépanocytose, SHU), immuno-médiée (histiocytose langerhansienne, déficits immunitaires), infectieuse (cryptosporidiose), toxique (kétamine) et post-transplantation. La réversibilité est possible si l'étiologie est traitée précocement.

### **Article 4. De l'émulsion à la régulation des acides biliaires** : *M. Girard (Necker), U. Cucinotta (Necker), C. Marbach (Toulouse)*

Le seuil pathologique d'acides biliaires sériques est  $> 10 \mu\text{mol/L}$ . Ils sont à la fois substrats, modulateurs du microbiote et facteurs de signalisation (FXR, TGR5...). Ils sont également un marqueur pronostique majeur dans le syndrome d'Alagille (seuil  $102 \mu\text{mol/L}$ ), la PFIC ( $65 \mu\text{mol/L}$ ) et l'atrésie des voies biliaires ( $40 \mu\text{mol/L}$  à 6 mois post-Kasai). Les IBATi (odevixibat, maralixibat) sont utilisés de manière de plus en plus précoce ; leur tolérance digestive doit être anticipée.

### **Article 5. Suivi épidémiologique et social post-greffe hépatique pédiatrique** : *C. Gautier (Bruxelles)*

Il s'agit d'une étude mono-centrique concernant 50 patients greffés à l'âge pédiatrique, suivis à 30 ans en moyenne. 76 % sont actifs professionnellement, mais 50 % souffrent d'anxiété et 33 % de symptômes dépressifs modérés à sévères. 8 % ont une consommation problématique d'alcool, 24 % n'ont jamais reçu d'information sur ce risque. 11 % méconnaissent leur maladie initiale et 36 % ignorent sa transmissibilité génétique : la transition est une période-clé à optimiser.

### **Article 6. Greffe de cellules souches hématopoïétiques précoce en contexte de cholangite sclérosante associée à la drépanocytose** : *U. Cucinotta (Necker)*

Il s'agit d'une étude rétrospective nationale (40 patients drépanocytaires porteurs de cholangite sclérosante). Aucun des patients greffés de moelle n'a présenté d'événement hépatique secondaire, suggérant une stabilisation possible de la maladie biliaire. À l'inverse, la greffe hépatique sur drépanocytose est grevée d'une mortalité élevée ( $\approx 50\%$ ) ; ce qui plaide en faveur d'une discussion de greffe de moelle précoce dès le diagnostic de cholangite sclérosante chez le drépanocyttaire posé.

### **Article 7. Critères de Baveno VII en hépatopathie chronique pédiatrique** : *M. Dubois (Lyon)*

Il s'agit d'une étude mono-centrique lyonnaise (92 examens, 18 patients avec varices œsophagiennes à haut risque). Les critères Baveno VII sont les plus performants chez l'enfant (sensibilité de 89 %) et permettraient d'éviter près de la moitié des endoscopies. L'association plaquettes - TP - FibroScan offre la meilleure performance diagnostique. Les seuils restent à adapter en pédiatrie selon l'âge et l'étiologie.

**Article 8. Cirrhose biliaire post-cholangiopathie ischémique en réanimation** : *L. Koch (kremlin-Bicêtre)*

Il s'agit de la première étude pédiatrique multi-centrique française (23 patients, 4 centres de transplantation). Tableau lourd : durée médiane de réanimation 46,5 jours, 60 % d'ECMO, 25 % d'arrêt cardio-respiratoire. Survie globale de 70 % à 4 ans, mais seulement 30 % avec foie natif. Deux facteurs pronostiques défavorables identifiés : l'âge jeune à l'entrée en réanimation et la persistance de l'ictère à la sortie.

**Article 9. Hypertension portale : élastométrie et nouveaux bêta-bloquants** : *N. Laborde (Toulouse)*

L'élastométrie splénique apparaît comme le marqueur le plus discriminant des varices à haut risque chez l'enfant, mais les seuils ne sont pas standardisés et varient selon la technique, l'âge et l'étiologie. Le carvedilol, supérieur au propranolol chez l'adulte cirrhotique, reste insuffisamment évalué en pédiatrie ; à utiliser au cas par cas avec une vigilance particulière sur l'hypotension artérielle et la tolérance clinique chez l'adolescent.

**Article 10. Lésion hépatique découverte à l'imagerie : démarche diagnostique** : *I. Scheers (Bruxelles)*

Trois groupes étiologiques de lésions hépatiques : tumeurs malignes (hépatoblastome avant 3 ans, carcinome hépato-cellulaire après), tumeurs bénignes (HNF, adénome, hémangiome infantile) et causes rares (abcès, kyste hydatique). L'âge, le contexte (syndromes prédisposants, hépatopathie chronique), l'AFP et l'imagerie multiphasique IRM/TDM orientent la grande majorité des diagnostics. La biopsie reste réservée aux cas atypiques ou aux exigences des protocoles d'inclusion oncologique.

## Article 1. Cholangites sclérosantes primitives associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

*F. Lacaille (Necker)*

**Contexte :** La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie auto-immune chronique des canaux biliaires de grand et moyen calibre, caractérisée histologiquement par une sclérose concentrique « en pelure d'oignon » avec peu d'inflammation. Elle est associée dans 50 à 90 % des cas à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, le plus souvent une rectocolite hémorragique. Inversement, 5 à 10 % des patients atteints d'une MICI développent une CSP. En France, on estime à plus de 5 000 le nombre de patients adultes atteints, avec une incidence et une prévalence qui augmentent régulièrement depuis 35 ans.

**Objectif :** Faire le point sur la présentation clinique, les particularités pédiatriques, les associations à risque et les options thérapeutiques actuelles de la CSP associée aux MICI.

**Résultats :** La CSP de l'enfant présente plusieurs particularités : au moins 25 à 30 % des enfants, et notamment les plus jeunes, ont une forme avec « trait d'hépatite » (anciennement appelée syndrome de chevauchement) : elle se caractérise par une élévation marquée des transaminases, une hypergamma-globulinémie et des auto-anticorps (ANCA, FAN, anti-muscle lisse), et son évolution est aussi péjorative que celle de la CSP classique. Inversement, 20 % des hépatites auto-immunes évoluent vers une atteinte biliaire à 30 ans.

La colite associée n'est pas une RCH classique : elle prédomine sur le côlon droit, respecte le rectum, donne peu de saignements, présente des pseudo-vilosités et un infiltrat éosinophile caractéristique, et répond mal aux traitements. Elle est décrite comme une 3ème forme de MICI (PSC-IBD). Le risque cumulé de cancer colorectal est de 10 à 15 % au cours de la vie.

Sur la grande série multicentrique internationale, à 10 ans de suivi, 70 % des enfants conservent leur foie natif et 50 % n'ont pas eu d'événement hépatique majeur. Le score SCOPE, calculé à partir de la biologie et de la cholangio-IRM, permet de stratifier le risque de transplantation ou de décès à 5 ans. L'acide ursodésoxycholique normalise les GGT mais ne modifie pas l'évolution ; il pourrait toutefois diminuer le risque de cancer colorectal. La vancomycine orale n'a pas montré de bénéfice clair sur la survie sans transplantation. La récurrence post-transplantation concerne près d'un patient sur cinq dans les 5 premières années, surtout en cas de MICI mal contrôlée.

**Conclusion :** La CSP pédiatrique est **une maladie chronique grave**, dont le diagnostic doit s'accompagner d'une **recherche systématique de MICI (et inversement)**. La **forme avec trait d'hépatite**, fréquente chez l'enfant, doit être identifiée car elle relève d'une corticothérapie. Aucun traitement n'a fait la preuve sur l'évolution, mais plusieurs molécules sont en cours de développement chez l'adulte (inhibiteurs d'IBAT, agonistes FXR, fibrates). La **surveillance du cancer colorectal** par coloscopie annuelle dès 8 à 10 ans d'évolution est indispensable. Une coordination étroite avec les hépatologues adultes au moment de la **transition** est essentielle.

## Article 2. Cholangites sclérosantes d'origine génétique

*M. Girard (Necker)*

**Contexte :** La cholangite sclérosante est définie par une inflammation et une fibrose des voies biliaires intra- et/ou extra-hépatiques. Lorsqu'un mécanisme génétique est identifié, la frontière entre forme « primitive » et secondaire devient floue. La présentation néonatale, particulièrement chez les enfants issus de parents consanguins, fait suspecter une cause monogénique. Plusieurs gènes ont été identifiés ces dernières années, qui partagent atteinte du cytosquelette, des cils primaires ou des jonctions épithéliales.

**Objectif :** Présenter les principaux gènes impliqués dans les cholangites sclérosantes néonatales et précoces, leurs mécanismes physiopathologiques, le spectre phénotypique associé et les pistes diagnostiques.

**Résultats :** Quatre gènes principaux ont été identifiés à ce jour. **CLDN1** (claudine 1) est une molécule de jonction serrée exprimée dans les hépatocytes, les cholangiocytes et les kératinocytes ; sa mutation associe une cholangite sclérosante néonatale à une atteinte cutanée (ichtyose) constante. Le phénotype est variable d'un patient à l'autre, y compris au sein d'une même famille.

**DCDC2** code pour une protéine impliquée dans la polymérisation des microtubules du cil primaire. Les mutations bi-alléliques entraînent une ciliopathie avec cholangite sclérosante néonatale, atteinte rénale et anomalies de la plaque ductale. Le spectre s'élargit progressivement (anomalies vasculaires, retard de développement). Les patients représentent environ 13-15 % des CSP néonatales.

**TTC21B** est impliqué dans le transport rétrograde ciliaire ; les mutations donnent des phénotypes variables, parfois diagnostiqués chez l'adulte, avec atteintes rénale, cardiaque, oculaire et osseuse. **KIF12** code pour une kinésine essentielle au transport intracellulaire et à la polarité épithéliale ; les mutations bi-alléliques donnent une cirrhose biliaire précoce avec fibrose rapidement progressive, sans atteinte extra-hépatique identifiée.

**Conclusion :** Les cholangites sclérosantes génétiques sont liées à des gènes qui altèrent la dynamique du cytosquelette, la polarité épithéliale ou les jonctions intercellulaires. Leur identification permet de reclasser certaines CSP dites « primitives » et d'orienter la recherche d'atteintes extra-hépatiques associées. Le spectre phénotypique est large et variable, y compris au sein d'une même mutation, et d'autres gènes seront probablement identifiés dans les années à venir. Le séquençage haut-débit doit être proposé à tout enfant avec cholangite sclérosante néonatale ou précoce, en particulier en cas de consanguinité ou d'atteinte extra-hépatique.

### Article 3. Cholangites sclérosantes secondaires (acquises)

M. Ruiz (Lyon)

**Contexte** : Les cholangites sclérosantes secondaires se définissent par la présence d'un mécanisme causal identifié, contrairement aux formes primitives. Leur diagnostic est important car certaines causes sont réversibles si elles sont traitées précocement. Elles partagent avec les formes primitives le risque d'évolution vers la cholestase chronique, la fibrose, la cirrhose biliaire et ses complications (hypertension portale, transplantation, cancer).

**Objectif** : Présenter les principales causes pédiatriques de cholangite sclérosante secondaire, selon leur mécanisme physiopathologique, ainsi que leur prise en charge.

**Résultats** : Les causes ischémiques dominent en pédiatrie. La vascularisation des voies biliaires étant exclusivement artérielle, toute hypoperfusion (choc, bas débit, chirurgie cardiaque sous CEC, ECMO) peut entraîner une **cholangiopathie ischémique**. La drépanocytose est une cause spécifique : moins de 1 % des patients développent une cholangiopathie ischémique, mais c'est la deuxième cause d'atteinte hépatique drépanocytaire. Le syndrome hémolytique et urémique est également décrit.

Les causes **immunomédiées** (hors CSP primitive) incluent l'histiocytose langerhansienne, qui s'accompagne d'une cholangiopathie dans 10 % des cas avec un tropisme caractéristique des cellules CD1a pour les voies biliaires ; elle ne régresse pas après chimiothérapie. Les déficits immunitaires (CD40-ligand, syndrome de Wiskott-Aldrich, déficit DOCK8, VIH) sont pourvoyeurs de cholangites sclérosantes (10-15 % des atteintes hépatiques), souvent associées à une cryptosporidiose à rechercher systématiquement (jusqu'à 40 % des cas).

Les causes **infectieuses** (cryptosporidiose, microsporidiose, ascaris, COVID néonatal), **toxiques** (kétamine en usage chronique, augmentin, infliximab) et **obstructives** (sténoses post-chirurgicales, tumeurs) complètent le tableau. La **transplantation hépatique** elle-même est une cause importante, par atteinte ischémique sur des anastomoses millimétriques, rejet, infection ou immunosuppression.

**Conclusion** : Une cholangite sclérosante secondaire doit être évoquée devant toute cholestase chronique avec dilatation des voies biliaires, après élimination des formes primitives et néonatales. L'anamnèse (réanimation, drépanocytose, déficit immunitaire, exposition toxique) est souvent évocatrice. L'identification de la cause conditionne le pronostic car certaines lésions sont réversibles. Le traitement repose sur celui de la cause, l'acide ursodésoxycholique à faible dose, la prise en charge nutritionnelle et le traitement des complications. Les inhibiteurs d'IBAT, actuellement évalués dans le prurit cholestatique toutes causes confondues, pourraient offrir une perspective intéressante.

## Article 4. Symposium « De l'émulsion à la régulation » : un symposium interactif sur les acides biliaires

*M. Girard (Necker), U. Cucinotta (Necker), C. Marbach (Toulouse)*

**Contexte :** Les acides biliaires (ABs) ne sont pas que des détergents biliaires : ce sont aussi des substrats du microbiote intestinal et de véritables molécules de signalisation agissant via les récepteurs FXR, TGR5, VDR, PXR, PPAR et S1PR2. Leur dosage et leur modulation thérapeutique prennent une place croissante dans la prise en charge des cholestases pédiatriques, en particulier depuis l'arrivée des inhibiteurs du transporteur iléal des acides biliaires (IBATi).

**Objectif :** Réviser les seuils diagnostiques, la répartition physiologique, les fonctions de signalisation et la valeur pronostique des acides biliaires sériques dans les cholestases pédiatriques ; situer la place des IBATi dans la stratégie thérapeutique et leur évaluation.

**Résultats :** Le seuil pathologique d'acides biliaires sériques est de 10 µmol/L. En conditions physiologiques, la recapture hépatique des ABs est très efficace mais incomplète, laissant 2 à 10 µmol/L dans la circulation systémique. La répartition sérique normale est dominée par les ABs primaires et conjugués (acides cholique et chéno-désoxycholique, conjugués avec la glycine ou la taurine) ; les ABs secondaires (DCA, LCA), produits par le microbiote, prédominent dans les fèces.

Triple action : physico-chimiques (absorption intestinale des lipides), interactions avec le microbiote, et signalisation via des récepteurs nucléaires et membranaires. Ils modulent le métabolisme glucido-lipidique, l'équilibre cardio-vasculaire et l'inflammation. Leur valeur pronostique dans les cholestases pédiatriques est solidement établie : seuil de **102 µmol/L dans le syndrome d'Alagille** (cohorte GALA), **65 µmol/L dans le déficit en BSEP après dérivation biliaire**, **40 µmol/L à 6 mois post-Kasai dans l'atrésie des voies biliaires** (réseau ChiLDReN). En cas de cholestase chronique, ils exercent par ailleurs des effets délétères rénaux (néphropathie cholémique) et cardiaques (arythmie, hypertrophie, modifications hémodynamiques).

Les **IBATi** (odevixibat, maralixibat) bloquent la réabsorption iléale des ABs et interrompent le cycle entéro-hépatique. Leur efficacité est démontrée sur le prurit, le taux d'ABs, les xanthomes, la croissance, et, à plus long terme, la survie sans transplantation et la stabilité du bilan hépatique. Les recommandations EASL 2024 les positionnent en deuxième intention après l'AUDC et la rifampicine dans le syndrome d'Alagille et la PFIC, mais en pratique ils sont souvent utilisés précocement. La tolérance digestive (diarrhée) doit être anticipée par une initiation à faible dose, à jeun.

**Conclusion :** Les acides biliaires sériques sont à la fois un biomarqueur **pronostique** majeur et une **cible thérapeutique** de plus en plus accessible dans les cholestases pédiatriques. Leur **dosage doit être systématique** au diagnostic et au cours du suivi. Les **IBATi** représentent une avancée thérapeutique significative, avec une efficacité documentée à court, moyen et long terme. L'évaluation de la réponse repose sur des échelles standardisées (prurit, sommeil, croissance, qualité de vie) et nécessite un dialogue étroit avec la famille.

## Article 5. Suivi épidémiologique et psychosocial post-greffe hépatique pédiatrique

*C. Gautier (Bruxelles)*

**Contexte :** Les progrès médicaux et chirurgicaux des dernières décennies ont permis d'améliorer significativement la survie post transplantation hépatique pédiatrique. Au-delà de la survie médicale, le King's College a introduit le concept de « *meaningful survival* » qui intègre l'insertion socio-professionnelle, le bien-être psychologique et l'adhérence thérapeutique. Dans leur cohorte, seuls 26 % des patients atteignaient cet état à 20 ans post-greffe, la transition étant identifiée comme une période critique.

**Objectif :** Évaluer l'impact épidémiologique et psychosocial à long terme des greffes hépatiques pédiatriques réalisées à la Clinique universitaire Saint-Luc (Bruxelles).

**Résultats :** Sur près de 1 200 patients greffés, 450 avaient plus de 18 ans. 136 ont été contactés par e-mail et 50 ont accepté de participer à un questionnaire anonyme via RedCap (sex-ratio équilibré, âge moyen 30 ans, âge médian à la greffe 4,5 ans, atrésie des voies biliaires comme indication principale). 80 % des greffons provenaient de donneurs décédés.

Sur le plan socio-professionnel, 76 % des patients étaient actifs (42 % en emploi à temps plein, 18 % étudiants), 10 % sans emploi par choix, et 14 % en incapacité prolongée de travail. 28 % étaient devenus parents. Sur le plan de la santé mentale, environ 50 % présentaient une anxiété et 33 % des symptômes dépressifs modérés à sévères, avec une corrélation significative entre ces deux scores. 8 % avaient une consommation problématique d'alcool : supérieure au taux national belge (6 %) : et 24 % rapportaient n'avoir jamais reçu d'information sur les risques de l'alcool en post-greffe.

L'âge moyen au transfert vers la médecine adulte était de 23 ans, avec 21 % des patients rapportant un stress important lié à cette transition. 88 % étaient encore sous traitement (2,8 médicaments par jour en moyenne), 90 % avec une adhérence bonne à très bonne. Cependant, 11 % étaient incapables d'identifier correctement la maladie à l'origine de leur greffe, 31 % seulement en expliquaient le mécanisme physiopathologique, et 36 % des patients porteurs d'une maladie génétique transmissible en ignoraient la nature héréditaire.

**Conclusion :** La santé mentale est une préoccupation majeure après transplantation hépatique pédiatrique, mais ne semble pas retentir sur l'insertion socio-professionnelle ou l'adhérence thérapeutique de cette cohorte. *Les principaux axes d'amélioration identifiés sont l'information sur les comorbidités évitables (alcool), l'éducation thérapeutique sur la maladie initiale et sa transmissibilité, et l'optimisation de la transition adulte.* Une prise en charge psychologique précoce, intégrée et familiale, dès les premières années post-greffe, est souhaitable. L'étude reflète une transplantation réalisée il y a 25 ans en moyenne ; les pratiques actuelles ont probablement déjà fait évoluer ces résultats.

## Article 6. Place de la greffe de moelle dans la cholangite sclérosante associée à la drépanocytose

*U. Cucinotta (Necker)*

**Contexte :** La cholangite sclérosante complique rarement la drépanocytose, le plus souvent par mécanisme ischémique secondaire aux crises vaso-occlusives répétées de l'arbre biliaire. Son évolution peut être rapide et sévère vers la cirrhose biliaire. La transplantation hépatique chez ces patients drépanocytaires est cependant grevée d'une morbi-mortalité élevée du fait de la maladie hématologique sous-jacente. La greffe de moelle, en traitant la drépanocytose, pourrait à la fois stabiliser la maladie biliaire et lever cette contre-indication relative à la greffe hépatique.

**Objectif :** Évaluer la faisabilité et le bénéfice d'une greffe de moelle précoce après diagnostic de cholangite sclérosante chez les patients drépanocytaires, via une étude rétrospective multicentrique nationale.

**Résultats :** L'étude a inclus 40 patients drépanocytaires (majoritairement des filles, de phénotype SS) avec cholangite sclérosante diagnostiquée à un âge médian de 9 ans et demi. 50 % avaient des ANCA positifs et certains présentaient des comorbidités associées (hépatite auto-immune, MICI). 23 patients avaient présenté au moins une CVO hépatique et 15 à 30 % au moins un événement hépatique. 20 % des événements survenaient dans les 3 premières années suivant le diagnostic de cholangite, témoignant de la précocité de l'atteinte.

20% des patients ont bénéficié d'une greffe de moelle, avec un intervalle médian de 1 an et demi après le diagnostic de cholangite sclérosante. Point essentiel : aucun de ces patients n'a secondairement présenté d'événement hépatique, suggérant une stabilisation possible de la maladie biliaire après contrôle de la drépanocytose. Deux décès post-greffe de moelle ont été rapportés.

9 patients ont été greffés hépatiques (aucun n'avait reçu de greffe de moelle préalable). Les indications étaient : angiocholites récurrentes ou cirrhose avancée, avec un délai médian de 5 ans entre les deux greffes. L'évolution post-greffe hépatique a été défavorable : près de 50 % des patients sont décédés en post-opératoire immédiat ou à distance, et un patient a présenté une récurrence de cholangite sclérosante. Chez les patients non greffés (ni de moelle ni de foie), l'évolution était également difficile, avec 4 décès et 4 cirrhoses compensées.

**Conclusion :** Bien que limités par la taille de la cohorte et le caractère rétrospectif de l'étude, ces résultats suggèrent qu'une [greffe de moelle précoce post diagnostic de cholangite sclérosante chez le drépanocytaire pourrait ralentir voire arrêter l'évolution de la maladie biliaire et éviter le recours à une greffe hépatique](#), qui est grevée d'une mortalité élevée. Ces données plaident en faveur de [l'intégration de la cholangite sclérosante parmi les indications de greffe de moelle dans la drépanocytose](#).

## Article 7. Évaluation des critères de Baveno VII pour la prédiction des varices œsophagiennes en hépatopathie chronique pédiatrique

*M. Dubois (Lyon)*

**Contexte :** L'hypertension portale chez l'enfant porteur d'une hépatopathie chronique expose au risque hémorragique par rupture de varices œsophagiennes, en particulier des varices de haut grade. Le dépistage repose actuellement sur l'endoscopie digestive haute, examen invasif nécessitant une anesthésie générale, source de morbidité et de problématiques d'accessibilité. Les consensus de Baveno VI puis Baveno VII ont défini chez l'adulte des critères non invasifs (plaquettes, FibroScan) permettant d'éviter une partie des endoscopies de dépistage. Leur validation pédiatrique reste à confirmer.

**Objectif :** Évaluer la performance des critères de Baveno VI et VII pour le dépistage de varices œsophagiennes de haut grade chez l'enfant, et identifier d'autres paramètres non invasifs prédictifs.

**Résultats :** L'étude monocentrique a inclus 92 examens (endoscopies hautes ou vidéocapsules) chez des patients de 0 à 18 ans suivis pour hépatopathie chronique, dont 18 présentaient des varices œsophagiennes de haut grade. Les critères de Baveno VII étaient les plus performants dans la cohorte, avec une sensibilité de 89 % et auraient permis d'éviter près de la moitié des endoscopies réalisées.

En paramètres individuels, **le FibroScan offrait la meilleure performance diagnostique avec un seuil à 13,6 kPa. En combinaison, l'association plaquettes - TP - FibroScan était la plus discriminante** (plaquettes < 222 G/L, TP < 89 %, FibroScan > 13,6 kPa). L'analyse en sous-groupes selon l'étiologie (hépatopathies hépatobiliaires/PFIC versus autres) montrait des seuils différents pour les plaquettes (214 versus 105 G/L), soulignant l'importance d'adapter les critères à la cause sous-jacente.

La comparaison avec les deux études pédiatriques antérieures (atrésie des voies biliaires) retrouvait une meilleure sensibilité de Baveno VII dans des cohortes plus avancées ou plus âgées, mais des intervalles de confiance plus larges dans des cohortes plus jeunes, similaires à celle présentée.

**Conclusion :** Les critères de Baveno VII semblent partiellement adaptés à la population pédiatrique, avec une sensibilité acceptable mais insuffisante en tant que test de dépistage compte tenu du risque hémorragique. **L'ajout du TP à l'association plaquettes - FibroScan améliore la performance diagnostique.** Les seuils restent à adapter en fonction de l'âge et de l'étiologie. Des paramètres complémentaires (élastométrie splénique notamment) méritent d'être évalués dans des études prospectives multicentriques.

## Article 8. Cirrhose biliaire secondaire à une cholangiopathie ischémique post-réanimation en pédiatrie

*L.Koch (Kremlin – Bicêtre)*

**Contexte :** La cholangiopathie ischémique post-réanimation est une cause secondaire de cholangite sclérosante encore peu décrite en pédiatrie, probablement sous-diagnostiquée et en augmentation avec l'amélioration de la survie de patients de plus en plus sévères en réanimation. Elle résulte de l'ischémie de l'arbre biliaire, dont la vascularisation est exclusivement artérielle. Aucune étude pédiatrique n'avait à ce jour décrit cette entité de façon systématique.

**Objectif :** Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives des enfants atteints d'une cirrhose biliaire secondaire à une cholangiopathie ischémique post-réanimation, et identifier des facteurs pronostiques.

**Résultats :** L'étude rétrospective multicentrique a inclus 23 patients entre 2016 et 2024 dans les 4 centres français de transplantation hépatique pédiatrique (Kremlin-Bicêtre, Necker, Marseille et Lyon). Les patients étaient majoritairement des garçons (65 %), avec un âge médian de 6 mois à l'admission en réanimation. 30 % avaient des antécédents néonataux (prématurité, hypotrophie, retard de croissance) et plusieurs présentaient des antécédents sévères (cardiopathie, hernie diaphragmatique, atrésie jéjunale).

Le séjour en réanimation était particulièrement lourd : durée médiane de 46,5 jours, ventilation invasive médiane de 28,5 jours, recours à l'ECMO chez 60 % des patients, arrêt cardio-respiratoire chez un quart d'entre eux, utilisation très fréquente de catécholamines. Les motifs d'admission étaient variés (détresses respiratoires, chocs cardiogéniques, coqueluche maligne, syndrome hémolytique et urémique chez un quart des patients).

Biologiquement, le pic de GGT (médiane 2 064 UI/L) était au premier plan, avec une bilirubinémie médiane maximale de 120  $\mu$ mol/L et une cytolyse plus modérée (médiane 311 UI/L). À 4 ans de suivi, la survie globale était de 70 % mais la survie avec foie natif tombait à 30 %. Dix patients ont été transplantés, 7 ont été contre-indiqués à la transplantation, et 5 patients sont décédés. Deux facteurs pronostiques défavorables ont été identifiés : l'âge jeune à l'entrée en réanimation (médiane 4 mois versus 18 mois) et la persistance d'un ictère à la sortie de réanimation.

**Conclusion :** Cette première étude pédiatrique sur la cholangiopathie ischémique post-réanimation confirme la gravité de cette entité, marquée par un parcours réanimatoire lourd et un pronostic hépatique sombre. Deux facteurs pronostiques émergent : l'âge jeune à l'entrée en réanimation et la persistance de l'ictère à la sortie. Le développement de critères diagnostiques pédiatriques précis et de stratégies de dépistage chez les enfants à risque (post-ECMO, SHU sévère) est nécessaire. La place des syndromes hémolytiques et urémiques dans cette cohorte mérite une attention particulière.

## Article 9. Hypertension portale chez l'enfant : place de l'élastométrie et des nouveaux bêta-bloquants

*N. Laborde (Toulouse)*

**Contexte :** L'hypertension portale chez l'enfant diffère de celle de l'adulte : la **thrombose porte extra-hépatique (cavernome porte)** est la **première étiologie**, suivie des causes cirrhotiques (atrésie des voies biliaires) et des hypertensions portales intra-hépatiques non cirrhotiques. La morbidité est dominée par les endoscopies répétées (médiane de 6 par patient) et leurs anesthésies générales, dont l'impact neurodéveloppemental chez l'enfant de moins de 3 ans est discuté. L'élastométrie et les nouveaux bêta-bloquants ouvrent des perspectives intéressantes pour optimiser la prise en charge.

**Objectif :** Faire le point sur la place de l'élastométrie hépatique et splénique dans la stratification du risque hémorragique chez l'enfant, et discuter la place du carvedilol comparativement au propranolol.

**Résultats :** L'élastométrie hépatique (FibroScan ou techniques shearwave) est fiable chez l'enfant de plus de 2 ans, avec une bonne corrélation au gradient de pression porto-cave. Toutefois les seuils ne sont pas interchangeables entre techniques et varient selon l'étiologie ; elle est peu utile en cas d'hypertension portale non cirrhotique (cavernome). L'élastométrie splénique apparaît dans plusieurs études récentes comme le marqueur le plus discriminant des varices œsophagiennes à haut risque chez l'enfant, avec des seuils variables selon les études (autour de 38 kPa). Sa mise en œuvre en pratique courante reste limitée et opérateur-dépendante.

Concernant les **bêta-bloquants**, le carvedilol (non cardiosélectif, avec effet alpha-1) a démontré sa supériorité au propranolol chez l'adulte cirrhotique avec varices peu marquées (étude PREDESCI, Lancet 2019 : survie sans événement améliorée de 27 % à 15 %). Une méta-analyse de 2025 confirme cette supériorité sur la pression portale et la prévention de la récurrence hémorragique, au prix de plus d'hypotensions. Chez l'enfant, les données sont très limitées : deux revues Cochrane ne retrouvent aucun essai randomisé. Une enquête italienne de 2025 montre que 70 % des centres pédiatriques utilisent un bêta-bloquant non cardiosélectif, mais dans 100 % des cas il s'agit de propranolol. Le consensus pédiatrique asiatique 2025 recommande la ligature élastique en prophylaxie primaire et réserve les bêta-bloquants aux cas particuliers.

**Conclusion :** L'élastométrie splénique est l'outil non invasif le plus prometteur pour stratifier le risque de varices à haut risque chez l'enfant, mais les seuils doivent être standardisés en fonction de l'âge et de l'étiologie. Le **carvedilol**, bien établi chez l'adulte cirrhotique, reste à évaluer en pédiatrie ; sa prescription au cas par cas doit tenir compte de l'hypotension artérielle, de l'observance chez les adolescents et des effets secondaires souvent peu rapportés. Une harmonisation européenne des pratiques, mise en évidence par l'enquête ESPGHAN 2025, est nécessaire.

## Article 10. Que faire devant la découverte d'une lésion hépatique à l'imagerie ?

*Scheers (Bruxelles)*

**Contexte :** La découverte d'une lésion hépatique chez l'enfant est faite le plus souvent de manière fortuite lors d'une échographie abdominale. Les étiologies se répartissent en **trois grands groupes** : les **tumeurs malignes** (hépatoblastome et carcinome hépatocellulaire au premier plan), les **tumeurs bénignes** (hyperplasie nodulaire focale, adénome, hémangiome infantile) et les causes **rare**s (abcès, kyste hydatique, stéatose focale, lymphome chez l'immunodéprimé).

**Objectif :** Proposer une démarche diagnostique pratique devant une lésion hépatique de découverte fortuite ou symptomatique chez l'enfant, en intégrant l'âge, le contexte clinique, la biologie et l'imagerie multiphasique.

**Résultats :** L'âge oriente fortement le diagnostic : **avant 3 ans, l'hépatoblastome** représente environ 95 % des tumeurs malignes hépatiques, **l'hémangiome infantile prédomine avant 1 an. Après 3 ans, il faut surtout évoquer le carcinome hépatocellulaire** (sur cirrhose ou tyrosinémie non contrôlée), les **carcinomes indifférenciés** et plus rarement les **tumeurs bénignes** (HNF, adénome). Les facteurs de risque dirigent la suspicion : syndrome de Beckwith-Wiedemann, polypose adénomateuse familiale (APC), syndrome d'alcoolisme fœtal et petit poids de naissance pour l'hépatoblastome ; toute cirrhose, tyrosinémie ou shunt porto-systémique pour le CHC ; diabète monogéniques (MODY), shunts et exposition hormonale pour l'adénome ; chimiothérapie et shunts pour l'HNF.

L'imagerie repose sur **l'échographie en première intention, complétée par une IRM ou un TDM** avec injection multiphasique (artérielle, portale, tardive). Chaque lésion a un profil caractéristique : hépatoblastome hétérogène avec rehaussement inhomogène, HNF avec rehaussement périphérique et cicatrice centrale, hémangiome avec remplissage progressif et tardif. Pour l'adénome, le sous-type guide l'imagerie : composante graisseuse (HNF1 $\alpha$ -muté) visible en opposition de phase, composante inflammatoire en diffusion. Les adénomes  $\beta$ -caténine mutés sont plus difficiles à distinguer d'un CHC.

L'alpha-fœtoprotéine et la  $\beta$ -hCG aident à l'orientation (élevées dans l'hépatoblastome et le CHC). La biopsie est discutée au cas par cas : elle est requise pour les protocoles d'inclusion oncologique (cytogénétique, immunomarquages), réalisée en trans-hépatique sur un trajet ultérieurement réséqué pour limiter le risque d'essaimage, et réservée aux présentations atypiques pour les tumeurs bénignes.

**Conclusion :** Devant une lésion hépatique chez l'enfant, l'association du contexte clinique, de l'âge, des facteurs de risque, de la biologie et de l'imagerie multiphasique permet une orientation diagnostique dans la grande majorité des cas. La biopsie est réservée aux tumeurs malignes nécessitant une caractérisation pour inclusion dans un protocole, ou aux cas atypiques. L'échographie de contraste se développe dans les centres spécialisés et offre une alternative non irradiante intéressante, sous réserve d'une équipe expérimentée.

# L'amélioration du prurit est associée à l'amélioration de la croissance chez les patients atteints de cholestase intra hépatique familiale progressive : Données de l'essai MARCH-ON

Nolwenn Laborde,<sup>1</sup> Alexander G. Miethke,<sup>2</sup> Amal A. Aqul,<sup>3</sup> Chuan-Hao Lin,<sup>4</sup> Douglas B. Mogul,<sup>5</sup> Tiago Nunes,<sup>5</sup> Jan Terner-Rosenthal,<sup>5</sup> Marshall Baek,<sup>5</sup> Pamela Vig,<sup>5</sup> Richard J. Thompson<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hôpital des Enfants - CHU Toulouse, Toulouse, France; <sup>2</sup>Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA; <sup>3</sup>The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA; <sup>4</sup>Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California, USA; <sup>5</sup>Mirum Pharmaceuticals, Inc., Foster City, California, USA; <sup>6</sup>Institute of Liver Studies, King's College London, London, United Kingdom

## Introduction

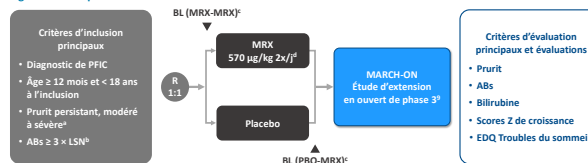
- Les cholestases intra hépatiques familiales progressives (PFIC) constituent un groupe de maladies liées à des anomalies génétiques qui entraînent une altération de la composition de la bile et une cholestase chronique.<sup>1</sup>
- Les différents types de PFIC comprennent des déficits de la bile salt export pump (BSEP), de la famille intra hépatique cholestase-associated protein 1 (FIC1), de la multiqur résistance protein 2 (TJP2) et de la molesine Vb (MYO5B).<sup>1,3</sup>
- Les options thérapeutiques actuelles incluent des traitements antiprurigineux utilisés hors AMM, la dérivation biliaire chirurgicale, la transplantation hépatique, ainsi que les inhibiteurs du transporteur iléal des acides biliaires (IBAT), approuvés pour le traitement du prurit cholestasique dans les PFIC.<sup>1,4</sup>
- Le maralixibat (MRX) est un inhibiteur du transporteur iléal des acides biliaires faiblement absorbé qui bloque la recirculation entérohépatique des acides biliaires. Il est approuvé en Europe pour le traitement des PFICs chez les patients âgés de 3 mois et plus.<sup>5</sup>
- MARCH (NCT03905330) est un essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, de 26 semaines, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du maralixibat chez des participants atteints de PFIC, couvrant la plus large diversité de sous-types étudiée à ce jour.<sup>6</sup>
  - MARCH-ON (NCT04185363) était une étude d'extension en ouvert pour les participants ayant terminé l'étude MARCH.<sup>9</sup>
- Dans MARCH, les participants ayant reçu le maralixibat présentaient des améliorations statistiquement significatives du poids qui ont persisté jusqu'à MARCH-ON et une tendance à l'amélioration des scores Z de taille qui a atteint une signification statistique dans MARCH-ON et a persisté pendant 70 semaines de traitement.<sup>10</sup>

## Objectif

- Rapporter la relation entre la réponse du prurit et l'amélioration de la croissance chez les participants atteints de PFIC ayant reçu du maralixibat dans les essais MARCH/MARCH-ON.

## Méthodes

Figure 1. Conception de l'étude MARCH-ON



\* Score ItchRO(Obs) > 1.5. <sup>1</sup> Critères pour la cohorte BSEP primaire uniquement. <sup>2</sup> La valeur à l'inclusion était définie comme la dernière évaluation avant le début du traitement par maralixibat pour chaque groupe. <sup>3</sup> Le maralixibat 570 µg/kg est équivalent à 600 µg/kg de cholestase de maralixibat.

- La réponse du prurit était définie comme une réduction  $\geq 1$  point (ItchRO[Obs]) entre à l'inclusion et la moyenne des trois périodes de 4 semaines dans MARCH ou MARCH-ON (semaines 15 à 18, semaines 19 à 22, et semaines 23 à 26) ou un score moyen  $\leq 1$ .<sup>1</sup>
  - ItchRO(Obs) est une échelle de 0 à 4, où 0 = aucune démangeaison, 1 = légère, 2 = modérée, 3 = sévère et 4 = très sévère.<sup>11</sup>
  - Une réduction de  $\geq 1$  point de l'ItchRO(Obs) est considérée comme cliniquement significative.
- Les Z-scores de taille et de poids, calculés en fonction de l'âge et du sexe des participants, ont été analysés lors de chaque visite prévue dans le protocole de l'étude.
- La variation par rapport à la valeur initiale (CFB, Change From Baseline), au sein des groupes et entre les groupes, a été évaluée à l'aide du test des rangs signés de Wilcoxon et du test de Wilcoxon-Mann-Whitney, respectivement.
  - Les résultats regroupent les participants des groupes MRX-MRX et placebo (PBO)-MRX. La valeur initiale correspond aux données de l'étude MARCH pour le groupe MRX-MRX et aux données de l'étude MARCH-ON pour le groupe PBO-MRX.

<sup>1</sup> Un participant était considéré comme un non-répondeur si le score moyen Z l'inclusion sur 4 semaines était manquant ou si les trois scores après l'inclusion étaient manquants.

## Résultats

### Retard de croissance à l'inclusion chez les répondeurs et non-répondeurs sur le prurit dans les deux cohortes

Tableau 1. Caractéristiques démographiques à l'inclusion

Paramètre <sup>a</sup>	BSEP (n = 28)		FIC1/TJP2/MYO5B (n = 23)	
	Répondeurs ItchRO(Obs) (n = 18), 64 %	Non-répondeurs ItchRO(Obs) (n = 10)	Répondeurs ItchRO(Obs) (n = 11), 48 %	Non-répondeurs ItchRO(Obs) (n = 12)
Âge, ans	6,2	5,2	5,2	2,8
Sexe, masculin, %	27,8	50,0	54,6	58,3
Prurit, score ItchRO(Obs) <sup>b</sup>	2,6	2,2	2,9	2,9
Abs totale, µmol/l	302	331	179	240
ALT, U/l	94	139	78	60
AST, U/l	116	138	75	77
Bilirubine totale, µmol/l	46,2	66,7	36,8	149,8
Bilirubine directe, µmol/l	32,5	49,6	26,3	112,6
Score Z de taille	-1,9	-2,4	-1,3	-3,1
Score Z de poids	-1,0	-1,4	-1,1	-2,3

<sup>a</sup> Toutes les données sont des moyennes, sauf indication contraire. Les valeurs sont basées sur des évaluations non manquantes. <sup>b</sup> ItchRO(Obs) est le score moyen de sévérité du malin sur 4 semaines.

## Conclusions

- Chez les participants traités par maralixibat dans MARCH/MARCH-ON, des améliorations significatives de la croissance ont été observées chez les répondeurs sur le prurit par rapport aux non-répondeurs, et se sont maintenues jusqu'à 70 semaines de traitement.
- Les tendances cohérentes d'amélioration de la croissance observées chez les participants traités par maralixibat et répondeurs sur le prurit suggèrent un potentiel effet modificateur de la maladie du traitement par maralixibat dans la PFIC.
- Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la relation entre la réponse sur le prurit et l'amélioration de la croissance.

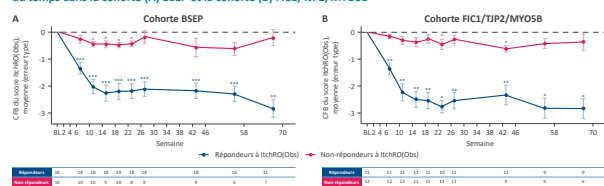


Scannez le code QR pour obtenir des données supplémentaires

## Résultats (suite)

### Amélioration significative et durable du score ItchRO (Obs) sur le prurit dans les cohortes BSEP et FIC1/TJP2/MYO5B

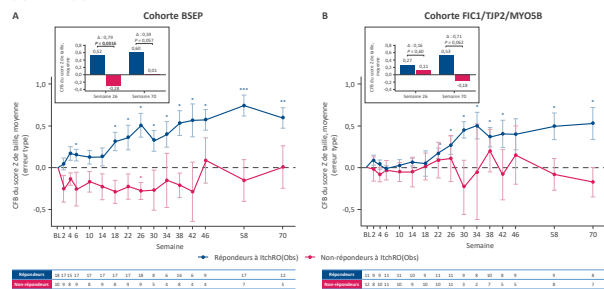
Figure 2. Variation moyenne par rapport à l'inclusion (CFB) du score ItchRO (Obs) matinal moyen mensuel au cours des temps dans la cohorte (A) BSEP et la cohorte (B) FIC1/TJP2/MYO5B<sup>a,b</sup>



- Combiné les résultats des groupes de traitement MRX-MRX et PBO-MRX. L'inclusion pour le groupe MRX-MRX provient de MARCH et l'inclusion pour le groupe PBO-MRX provient de MARCH-ON, respectivement. <sup>1</sup> Valeur bilatérale pour le test t de Student. <sup>2</sup> \* 0,05, \*\* 0,001, \*\*\* 0,0001.
- Dans les deux cohortes, des améliorations significatives d'ItchRO(Obs) par rapport à l'inclusion ont été observées chez les répondeurs au prurit à la semaine 26 dans MARCH ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,001$ ) et se sont maintenues dans MARCH-ON jusqu'à 70 semaines de traitement ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ).

### Amélioration significative et durable de la croissance staturale chez les répondeurs sur le prurit dans les cohortes BSEP et FIC1/TJP2/MYO5B

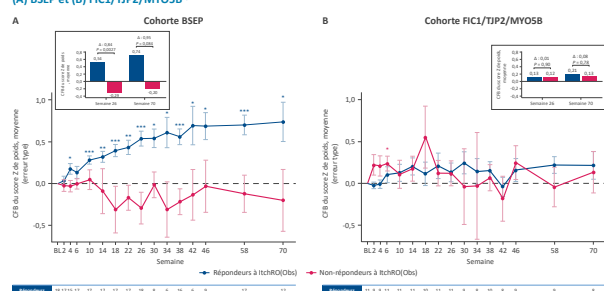
Figure 3. Variation moyenne du Z-score de taille par rapport à l'inclusion (CFB) au cours des temps dans les cohortes (A) BSEP et (B) FIC1/TJP2/MYO5B<sup>a,b</sup>



- Combiné les résultats des groupes de traitement MRX-MRX et PBO-MRX. L'inclusion pour le groupe MRX-MRX provient de MARCH et l'inclusion pour le groupe PBO-MRX provient de MARCH-ON, respectivement. <sup>1</sup> Valeur bilatérale pour le test t de Student. <sup>2</sup> \* 0,05, \*\* 0,001, \*\*\* 0,0001.
- Dans les deux cohortes, des améliorations significatives du score Z de taille par rapport à l'inclusion ont été observées chez les répondeurs au prurit à la semaine 26 dans MARCH ( $P < 0,05$ ) et se sont maintenues dans MARCH-ON jusqu'à 70 semaines de traitement ( $P < 0,05$ ).

### Amélioration significative et durable de la croissance pondérale chez les répondeurs sur le prurit dans la cohorte BSEP

Figure 4. Variation moyenne du Z-score de poids par rapport à l'inclusion (CFB) au cours des temps dans les cohortes (A) BSEP et (B) FIC1/TJP2/MYO5B<sup>a,b</sup>



- Combiné les résultats des groupes de traitement MRX-MRX et PBO-MRX. L'inclusion pour le groupe MRX-MRX provient de MARCH et l'inclusion pour le groupe PBO-MRX provient de MARCH-ON, respectivement. <sup>1</sup> Valeur bilatérale pour le test t de Student. <sup>2</sup> \* 0,05, \*\* 0,001, \*\*\* 0,0001.
- Dans la cohorte BSEP, des améliorations significatives du score Z de poids par rapport à l'inclusion ont été observées chez les répondeurs au prurit à la semaine 26 dans MARCH ( $P < 0,0001$ ) et se sont maintenues dans MARCH-ON jusqu'à 70 semaines de traitement ( $P < 0,05$ ).

- Les améliorations des scores Z de taille et de poids chez les répondeurs au prurit dans la cohorte MDR3 se sont maintenues jusqu'à la semaine 70.
- Dans les cohortes BSEP et FIC1/TJP2/MYO5B, des taux bas de bilirubine se sont maintenus jusqu'à la semaine 70 chez les répondeurs au prurit, par rapport aux non-répondeurs.
- Dans les deux cohortes, des améliorations significatives du sommeil ont été observées chez les répondeurs au prurit par rapport aux non-répondeurs et se sont maintenues jusqu'à la semaine 70 ( $P < 0,05$ ).

## Abréviations

ABS, acide biliaire sérique; ALT, alanine aminotransférase; AMM, autorisation de mise sur le marché; AST, aspartate aminotransférase; BL, à l'inclusion; BSEP, pompe d'exportation des sels biliaires; CFB, variation par rapport à l'inclusion; EDQ, questionnaire électronique quotidien; FIC1, protéine 1 associée à la cholestase intra hépatique familiale; IBAT, transporteur iléal des acides biliaires; ItchRO(Obs), résultat rapporté concernant le prurit (observé); LSN, limite supérieure de la normalité; MDR3, protéine de résistance multigénique 3; MRX, maralixibat; MYO5B, molesine Vb; PBO, placebo; PFIC, cholestase intra hépatique familiale progressive; R, randomisation; TJP2, protéine de jonction tierce 2; 2x/7d, deux fois par jour.

## Déclarations

NL est consultant pour Mirum Pharmaceuticals et Mirum Pharmaceuticals, Inc. ADM est consultant et a conclu un accord de recherche sponsorisé avec Mirum Pharmaceuticals, Inc. AA est consultant pour Mirum Pharmaceuticals, Inc. Abmo/Spiv et Sanofi Therapeutics. CH n'a aucun lien financier à déclarer. DBM, TN, TR, MB et PV ont employé et actionnaires de Mirum Pharmaceuticals, Inc. BF est consultant pour Mirum Pharmaceuticals, Inc. Abmo, Genentech, Inc, Recry Therapeutics, Amgen, Incepta Therapeutics, Oligosense et Gracis Bio, et est actionnaire de Generation Bio, Recry Therapeutics et Incepta Therapeutics. DMB présente à l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) The Liver Meeting<sup>®</sup>, du 11 au 15 novembre 2024, San Diego, Californie, États-Unis, à la 57<sup>e</sup> réunion annuelle de la Société européenne de gastroentérologie, d'hépatologie et de nutrition pédiatriques (ESPEN) du 14 au 17 mai 2025, Helsinki, Finlande, à la réunion annuelle de la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) du 5 au 8 novembre 2025, Chicago, Illinois, États-Unis, à la Semaine belge de gastroentérologie (BEGG) du 11 au 13 février 2025, Anvers, Belgique, et à la conférence consociété Canadian Digestive Disease Week<sup>®</sup> et Canadian Liver Meeting (CDDW/CLM) du 27 février au 1<sup>er</sup> mars 2026, Toronto, Ontario, Canada.

## Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier les patients du l'essai clinique, leurs familles et les investigateurs pour leur participation aux études cliniques MARCH et MARCH-ON. Ce travail a été financé par Mirum Pharmaceuticals, Inc. Ce travail a été financé par Mirum Pharmaceuticals, Inc. Le maralixibat est déposé par Mirum Pharmaceuticals, Inc. La relation médicale et le soutien éditorial pour le développement de cette affiche ont été fournis par Precision AD à Bethesda, Maryland, États-Unis, avec un financement par Mirum Pharmaceuticals, Inc.

## Références

- Jacques E, Côté R, Hogue G. Gastroentérol. 2012;36:526-533. Z. van Wessel D, et al. / J Hepatol. 2020;73:84-93.
- Kamath BS, et al. Liver Int. 2020;40:1812-1822. A. David-Spira A, et al. Orphanet J Rare Dis. 2020;15:1. S. Vignatelli M (édité par) Résumé des caractéristiques du produit. Amrindon, Pays-Bas. Mirum Pharmaceuticals International BV. Août 2024. 8 (révisé) (document) des caractéristiques du produit. Göteborg, Suède. Johnson AB. 6 juillet 2023. 7. Identifiant ClinicalTrials.gov: NCT03905330. Mis à jour le 15 décembre 2023. Consulté le 6 février 2026. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03905330>.
8. Identifiant ClinicalTrials.gov: NCT04185363. Mis à jour le 29 juin 2025. Consulté le 6 février 2026. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04185363>.
9. Gonzalez-Parada W, et al. Présenté à FEAAL 2024. 11. Kamath BS, et al. Hepatol Commun. 2024;19:1212-1218.

# Amélioration plus importante de la bilirubine chez les patients atteints de PFIC répondeurs sur le prurit à un traitement par maralixibat : données issues des essais MARCH/MARCH-ON

Mathias Ruiz,<sup>1</sup> Richard J. Thompson,<sup>2</sup> Lorenzo D'Antiga,<sup>3,4</sup> Nadia Ovchinsky,<sup>5</sup> Chuan-Hao Lin,<sup>6</sup> Douglas B. Mogul,<sup>7</sup> Tiago Nunes,<sup>7</sup> Shannon Vandriel,<sup>7</sup> Cheng Chen,<sup>7</sup> Pamela Vig,<sup>7</sup> Alexander G. Miethke<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Hôpital Femme Mère-Enfant- HCL, Centre de référence AVB-CG, Hospices civils de Lyon, Bron, France; <sup>2</sup>Institute of Liver Studies, King's College London, London, United Kingdom; <sup>3</sup>Paediatric Hepatology, Gastroenterology and Transplantation, Hospital Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy; <sup>4</sup>Department of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy; <sup>5</sup>New York University Grossman School of Medicine, New York, New York, USA; <sup>6</sup>Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California, USA; <sup>7</sup>Mirum Pharmaceuticals, Inc., Foster City, California, USA; <sup>8</sup>Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA



## Introduction

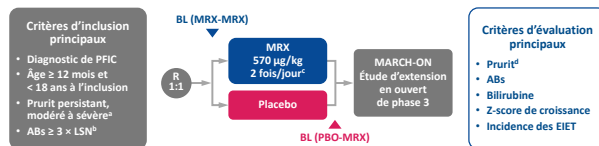
- Les cholestases intra-hépatiques familiales progressives (PFIC) constituent un groupe de maladies liées à des anomalies génétiques qui entraînent une altération de la composition de la bile et une cholestase chronique.<sup>1</sup>
  - Les principales manifestations cliniques comprennent un prurit invalidant, un retard de croissance, une diminution de la qualité de vie et une maladie hépatique évolutive pouvant nécessiter une transplantation hépatique.
- La plupart des patients atteints de PFIC développent une maladie hépatique en phase terminale avant l'âge adulte et deviennent candidats à une transplantation hépatique, ce qui souligne l'importance de la santé hépatique dans cette population.<sup>2</sup>
- La réduction du taux de bilirubine est un facteur prédictif d'une survie plus longue du foie natif chez les patients atteints de PFIC qui ont subi une dérivation biliaire chirurgicale afin d'interrompre la circulation entérohépatique.<sup>3</sup>
- Le maralixibat (MRX) est un inhibiteur du transporteur idéal des acides biliaires faiblement absorbé qui bloque la recirculation entérohépatique des acides biliaires. Il est approuvé en Europe pour le traitement des PFICs chez les patients âgés de 3 mois et plus.<sup>4</sup>
- MARCH est un essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, de 26 semaines, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du maralixibat chez des participants atteints de PFIC, couvrant la plus large diversité de sous-types étudiée à ce jour.<sup>5,6</sup>
  - Dans l'essai MARCH, les participants ayant reçu le maralixibat ont présenté des améliorations statistiquement significatives sur le prurit, le taux d'acides biliaires sériques (ABS), la bilirubine et la croissance.<sup>5</sup>
  - Un maintien à long terme de l'effet a été observé pendant une période pouvant aller jusqu'à deux ans dans le cadre de MARCH-ON, une étude d'extension en ouvert pour les participants ayant terminé l'étude MARCH.<sup>7,8</sup>
- Parmi les participants ayant reçu le maralixibat dans l'essai MARCH, des diminutions statistiquement significatives ont été observées dans les taux de bilirubine totale et directe, et près de la moitié des participants présentant des taux de bilirubine totale anormaux à l'inclusion ont vu leurs taux de bilirubine totale se normaliser.<sup>9</sup>

## Objectif

- Présenter les résultats d'une analyse exploratoire évaluant la relation entre la réponse au traitement sur le prurit et les variations du taux de bilirubine totale chez les participants ayant reçu le maralixibat dans les études MARCH/MARCH-ON.

## Méthodes

Figure 1. Conception de l'étude de phase 3 MARCH



\*Score ItchRO(Obs) ≥ 1,5. <sup>b</sup>Critères pour la cohorte BSEP primaire uniquement. <sup>c</sup>Une dose de 570 µg/kg de maralixibat équivaut à 600 µg/kg de chlorure de maralixibat. <sup>d</sup>ItchRO(Obs) est une échelle de 0 à 4, où 0 = aucune démangeoison, 1 = légère, 2 = modérée, 3 = sévère et 4 = très sévère. <sup>e</sup>Une réduction de ≥ 1 point du score ItchRO(Obs) est considérée comme cliniquement significative.

- Les données ont été analysées pour les participants ayant reçu le maralixibat dans les études MARCH/MARCH-ON dans les groupes de traitement MRX-MRX et PBO-MRX.
  - L'inclusion pour MRX-MRX est issue de l'étude MARCH, et pour PBO-MRX, de l'étude MARCH-ON.
- Les variations du taux de bilirubine totale ont été évaluées au cours des 26 premières semaines de traitement avec le maralixibat en utilisant la moyenne des semaines 18, 22 et 26.
- Le prurit a été évalué à l'aide du score moyen des résultats rapportés sur les démangeoisons (observateur) (ItchRO(Obs)) le matin, sur trois périodes de 4 semaines (Semaines 15 à 18, 19 à 22 et 23 à 26).
  - La réponse sur le prurit a été définie comme une réduction de ≥ 1 point du score ItchRO(Obs) par rapport à l'inclusion ou un score de ≤ 1,0.<sup>9</sup>
- Les différences entre les répondeurs et les non-répondeurs sur le prurit ont été analysées à l'aide du test des rangs signés de Wilcoxon et du test d'exactitude de Fisher.

## Résultats

### Les répondeurs sur le prurit présentent des taux de bilirubine plus bas à l'inclusion par rapport aux non-répondeurs

Tableau 1. Données démographiques et caractéristiques à l'inclusion

Paramètre <sup>a</sup>	Répondeurs sur le prurit (n=37)	Non-répondeurs sur le prurit (n=22)	Valeur de p <sup>b</sup>	Total (N=59)
Âge, ans	6,0 (3,9)	3,6 (3,6)	0,011	5,1 (4,0)
Sexe, masculin, %	41	55	-	46
Prurit, score ItchRO(Obs) <sup>c</sup>	2,5 (1,3)	2,5 (0,8)	0,86	2,5 (1,1)
ALT, U/L	92 (50)	99 (72)	0,86	94 (58)
AST, U/L	106 (72)	108 (64)	0,94	107 (68)
Bilirubine totale, µmol/L	52 (52)	107 (84)	0,006	73 (70)
Bilirubine directe, µmol/L	37 (40)	80 (60)	0,004	53 (52)
Taille Score Z	-1,8 (1,3)	-2,7 (1,2)	0,011	-2,1 (1,3)
Poids Score Z	-1,3 (1,0)	-1,8 (1,6)	0,26	-1,4 (1,3)

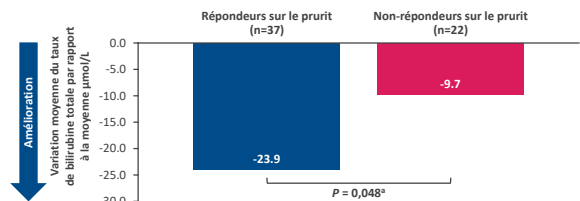
<sup>a</sup>Toutes les données sont des moyennes (ET), sauf indication contraire. <sup>b</sup>Le score ItchRO(Obs) à l'inclusion correspond au score moyen de gravité maximal à 4 semaines. <sup>c</sup>Test des rangs signés de Wilcoxon.

- Cinquante-neuf participants ont reçu le maralixibat, parmi lesquels, des participants atteints de PFIC de types FIC1 (n=12; 20 %), nt-BSEP (n=28; 47 %), MDR3 (n=9; 15 %), TJP2 (n=7; 12 %) et MYO5B (n=3; 5 %).

## Résultats (suite)

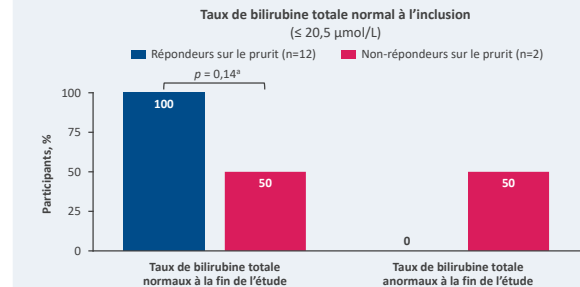
### Les répondeurs sur le prurit présentaient des réductions significativement plus importantes des taux de bilirubine totale que les non-répondeurs

Figure 2. Variation moyenne du taux de bilirubine totale par rapport à l'inclusion



\*Test exact de Fisher.

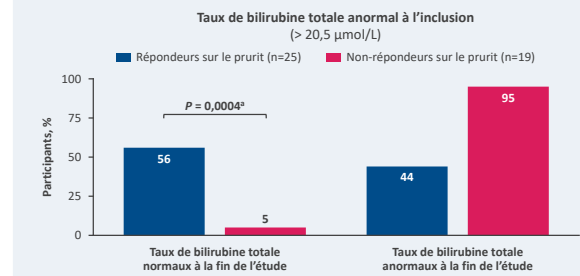
Figure 3. Maintien des taux de bilirubine totale chez les participants présentant des taux normaux à l'inclusion



\*Test exact de Fisher.

- Tous les répondeurs sur le prurit présentant des taux de bilirubine totale normaux à l'inclusion conservaient des valeurs normales à la fin de l'étude.
- Parmi les deux patients non-répondeurs présentant des taux de bilirubine totale normaux à l'inclusion, l'un a présenté une valeur anormale.

Figure 4. Normalisation des taux de bilirubine totale chez les participants présentant des taux anormaux à l'inclusion



\*Test exact de Fisher.

- Plus de la moitié des répondeurs sur le prurit présentant des taux de bilirubine totale anormaux à l'inclusion avaient normalisé leur taux de bilirubine totale à la fin de l'étude.
- Presque tous les non-répondeurs sur le prurit avec des taux de bilirubine totale anormaux à l'inclusion présentaient encore des taux anormaux à la fin de l'étude.

- Dans l'ensemble, 70 % des répondeurs sur le prurit et 10 % des non-répondeurs sur le prurit présentaient des taux de bilirubine totale normaux à la fin de l'étude.

## Conclusions

- Cette analyse montre que l'évolution de la bilirubine totale et celle du prurit sont associées, chez les patients traités par maralixibat, à des diminutions de bilirubine — un marqueur important de la santé hépatique — plus marquées chez les répondeurs sur le prurit que chez les non-répondeurs.
- Des taux de bilirubine plus faibles à l'inclusion pourraient être associés à une meilleure réponse sur le prurit sous maralixibat.

## Abréviations

ABS, acides biliaires sériques; ALT, alanine aminotransférase; AST, aspartate aminotransférase; BL à l'inclusion, BSEP zone d'exportation des acides biliaires; EIT, événement indésirable émergent du traitement; ET, écart type; FIC1, protéine 3 associée à la cholestase intra-hépatique familiale; ItchRO(Obs), résultat rapporté sur les démangeoisons (observateur); LSN, limite supérieure de la normale; MDR3, protéine 3 de résistance aux médicaments; MRX, maralixibat; MYO5B, myosine 5b; nt, non traité; PBO, placebo; PFIC, cholestase intra-hépatique familiale progressive; R, randomisé; TJP2, protéine 2 de jonction serrée; 2xJ, deux fois par jour

## Déclarations

MRX est consulté pour Mirum Pharmaceuticals, Inc. et Ipsen. RIT est consulté pour Mirum Pharmaceuticals, Inc., Abbvie, Generation Bio, Recfly Therapeutics, Astellas, Inerva Therapeutics, Gilead et Spruce Bio, et est actionnaire de Generation Bio, Recfly Therapeutics, Inerva Therapeutics, LSA et consulté et conseiller pour Mirum Pharmaceuticals, Inc., Abbvie, Salixa, Vival Therapeutics, Tene, Sparta, Genesight et Anason. NO est consulté pour Abbvie et a reçu un soutien à la recherche par son institution de la part de Mirum Pharmaceuticals, Inc., Abbvie et Tene. CH est un actionnaire de Inerva Therapeutics. Les autres auteurs n'ont pas été rémunérés par Mirum Pharmaceuticals, Inc. AAM est consulté et a conclu un accord de recherche sponsorisé avec Mirum Pharmaceuticals, Inc. Prédéclaration présentée à la 15<sup>e</sup> Réunion annuelle des European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), de 14 au 17 mars 2023, Helsinki, Finlande, à la réunion annuelle de la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) de 14 au 16 novembre 2023, Chicago, Illinois, États-Unis, à la Canadian Pediatric Gastroenterology and Nutrition (CPGAN) Conference de 27 février au 3 mars 2023, Toronto, Canada, à la 100<sup>th</sup> Réunion Annuelle du Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (SPGAN) de 25 au 27 mars 2023, Lisbonne, Portugal et à la 48<sup>e</sup> Réunion annuelle de la British Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) de 25 au 27 mars 2023, Leeds, Royaume-Uni.

## Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier les patients de l'étude clinique, leurs familles et les investigateurs pour leur participation à cette étude. Le maralixibat est distribué par Mirum Pharmaceuticals, Inc. Cette analyse a été financée par Mirum Pharmaceuticals, Inc. La rédaction médicale et la révision rédactionnelle pour le développement de cette affiche ont été fournies par Precision AG à Bethesda, Maryland, États-Unis, avec un financement par Mirum Pharmaceuticals, Inc.

## Références

- Kamath BM, et al. *Liver Int*. 2020;40:1812-1822. 2. Owen-Spaul A, et al. *Cytopathol J Bone Dis*. 2020;41:1. 3. Boileau B, et al. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;16:163-172. 4. Linnemann P (présentateur) [Étude des caractéristiques de profil], Amelioration, Pays-Bas: Mirum Pharmaceuticals International B.V. Sept. 2023. 5. Miethke AG, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;9:834-843. 6. Identifier ClinicalTrials.gov: NCT03953303. Mis à jour le 11 décembre 2023. Consulté le 8 janvier 2024. 7. Identifier ClinicalTrials.gov: NCT03953303. Mis à jour le 29 juin 2023. Consulté le 8 janvier 2024. 8. Identifier ClinicalTrials.gov: NCT03953303. Mis à jour le 29 juin 2023. Consulté le 8 janvier 2024. 9. Identifier ClinicalTrials.gov: NCT03953303. Mis à jour le 29 juin 2023. Consulté le 8 janvier 2024. 10. Kamath BM, et al. *Hepatology Commun*. 2020;4:1022-1028.