

# Mucoviscidose – Diagnostic et évaluation de l'atteinte hépatique chez l'adulte

Philippe Sogni



# **Pr Philippe SOGNI, M.D., Ph.D.**

## **Affiliations**

- Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité;
- INSERM U1223 – Institut Pasteur, Paris;
- Service d'Hépatologie et CRCM adulte, hôpital Cochin, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

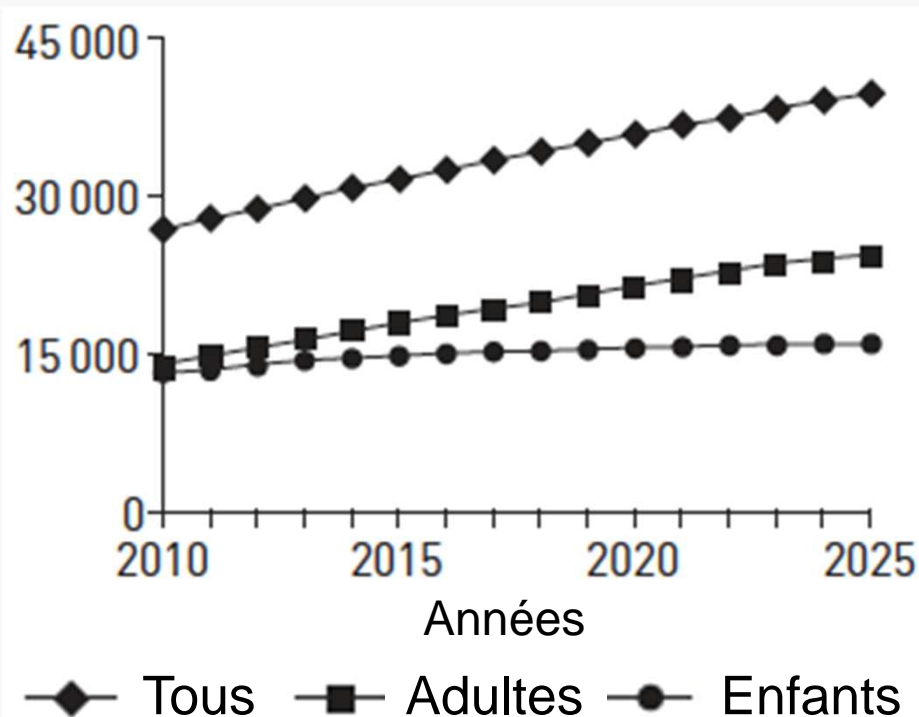
---

## **Liens d'intérêt**

- Boards, workshop ou invitations à des congrès : Gilead, BMS, MSD, Janssen, AbbVie, Mayoly-Spindler

# Augmentation des patients adultes atteints de mucoviscidose (Europe)

Nombre de patients atteints de mucoviscidose (pays des groupes A+B\*)



Exemple de la France

Mucoviscidose	2010	2025	↗ %
Enfants	3040	3599	+18,4
Adultes	2718	4776	+75,7
Total	5758	8375	+45,5

\* Groupe A : Belgique, République Tchèque, Danemark, France, Grande-Bretagne, Hollande. Groupe B : Allemagne, Hongrie, Irlande, Israël, Lettonie, Moldavie, Serbie, Suède, Slovaquie, Slovénie.

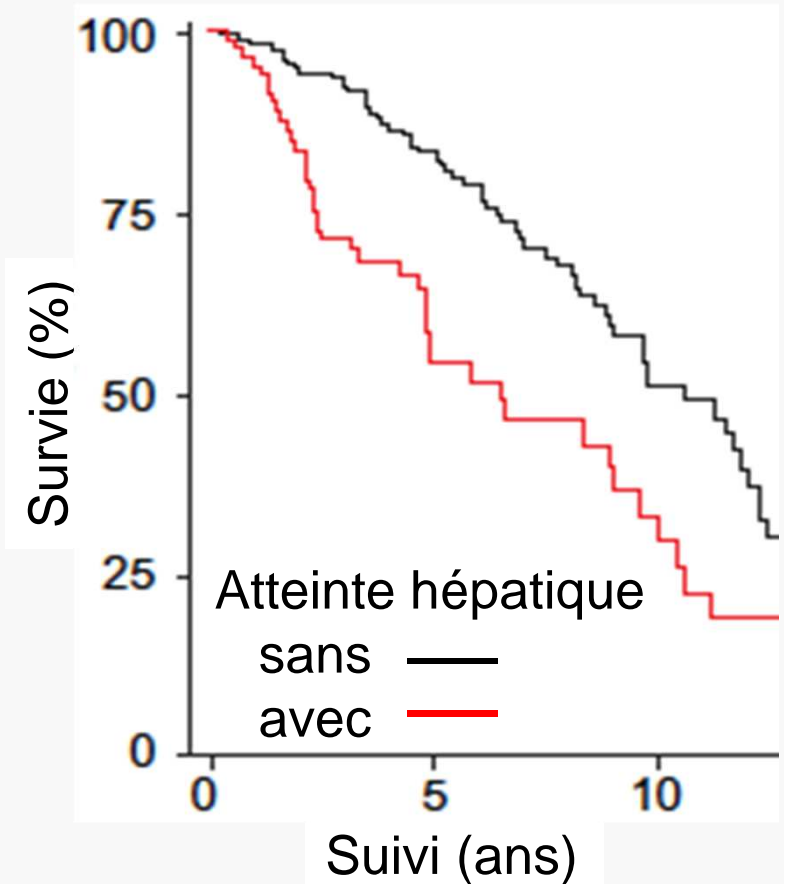
# Chez les patients adultes, l'atteinte hépatique est associée au pronostic

- 285 patients adultes (CRCM Cochin) – suivi  $4,8 \pm 3,6$  ans
- 90 avec atteinte hépatique dont 23 avec suspicion de cirrhose

## Facteurs associés à la survie ou transplantation pulmonaire (méta-analyse)

- IMC basal (HR 0.90)
- FEV1 basal (HR 0.98)
- Cures d'ATB IV/an (HR 1.17)
- Atteinte hépatique basal (HR 1.66)

Chryssostalis A. et al. J Hepatol 2011



# Questions

---

1. Quels sont la fréquence et le pronostic de l'atteinte hépatique au cours de la mucoviscidose ?
2. Comment reconnaître la présence et la sévérité de l'atteinte hépatique ?
3. Quelles sont les indications respectives des transplantations hépatiques ou combinées poumon-foie en cas d'atteinte hépatique ?

# Questions

---

- 1. Quels sont la fréquence et le pronostic de l'atteinte hépatique au cours de la mucoviscidose ?**
2. Comment reconnaître la présence et la sévérité de l'atteinte hépatique ?
3. Quelles sont les indications respectives des transplantations hépatiques ou combinées poumon-foie en cas d'atteinte hépatique ?

# Fréquence de l'atteinte hépatique au cours de la mucoviscidose

## Études rétrospectives :

- Enfants : 4 – 8 %
- Adultes : 24 – 32 %

Feigelson et al. Arch Dis Child 1993

Nagel et al. Lancet 1989

## Études anatomo-pathologiques :

- Enfants > 12 mois : 27 %
- Adultes > 24 ans : 72 %

Oppenheimer J et al. Pediatrics 1975

Vawter et al. Pathol Annu 1979

Fréquence variable en fonction :

- du type d'étude (de la méthode utilisée)
- de l'âge des patients

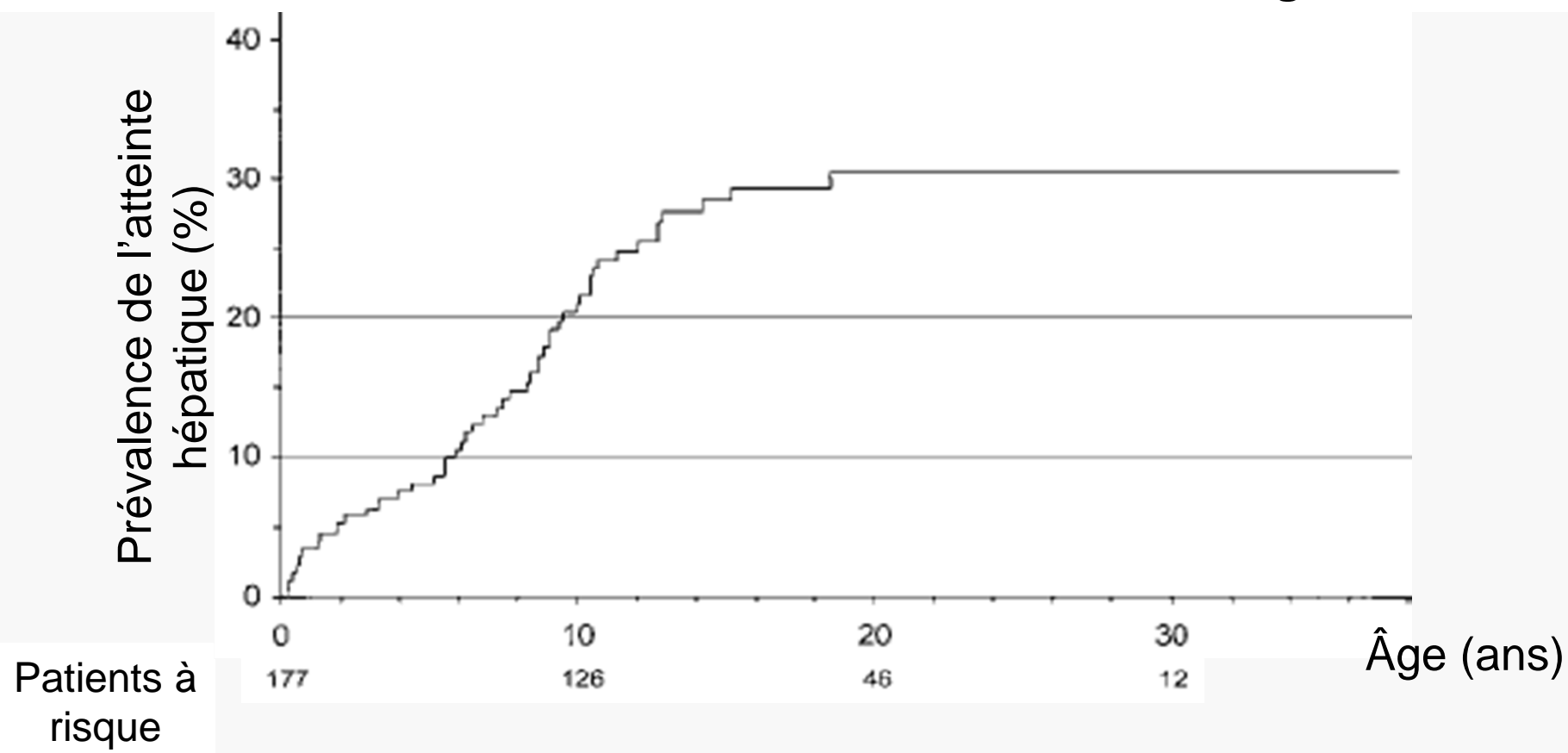
# Fréquence de l'atteinte hépatique au début du suivi dans les unités adultes

	Total	Atteinte hépatique	Cirrhose ou hypertension portale
Desmond et al. 2007	278	27 (10%)	?
Nash et al. 2008	154	43 (28%)	29 (19%)
Hôpital Cochin	285	90 (32%)	23 (8%)



# Prévalence de l'atteinte hépatique (1)

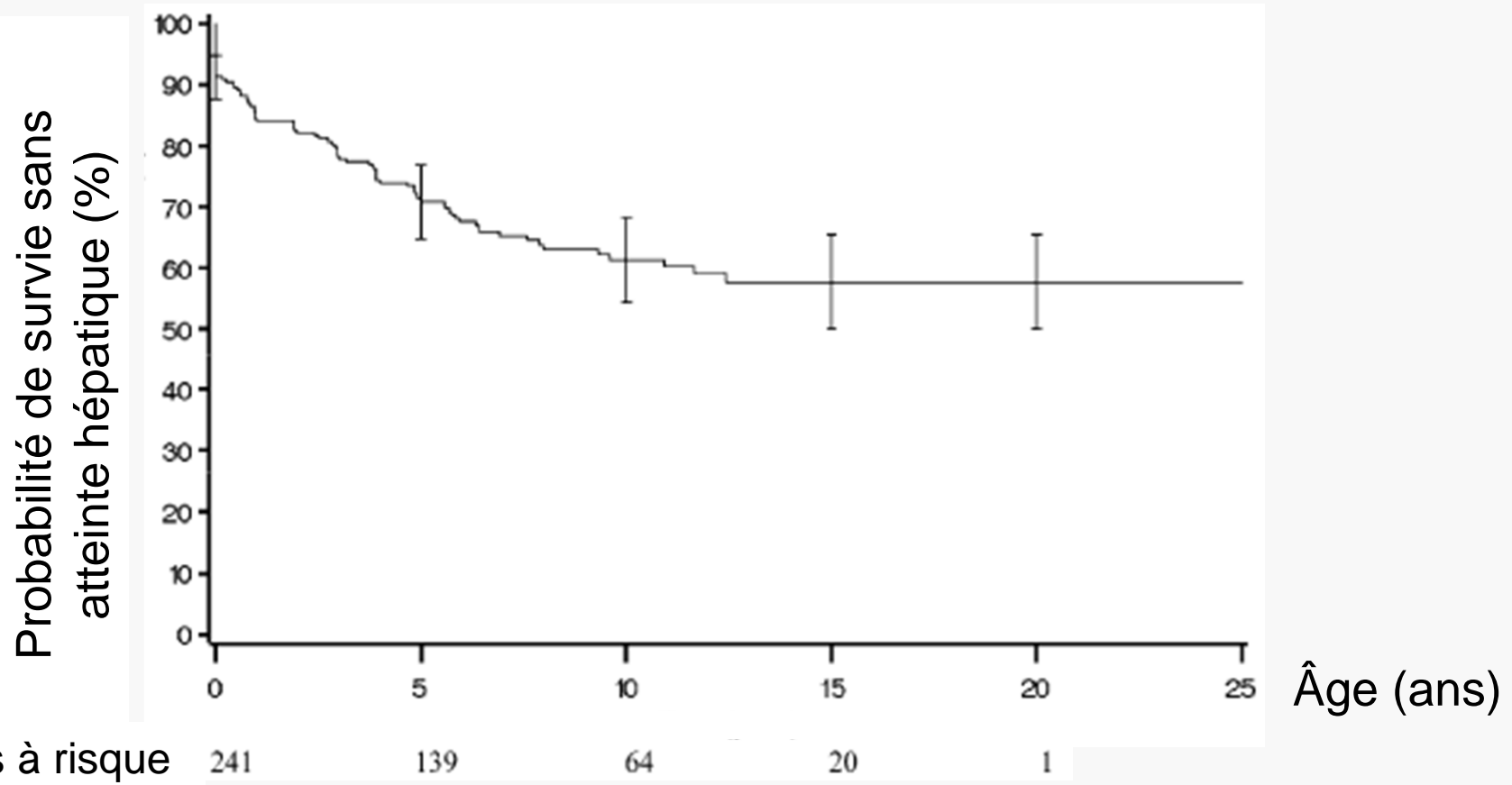
La prévalence de l'atteinte hépatique de la mucoviscidose augmente dans l'enfance et l'adolescence mais reste stable à l'âge adulte



Colombo et al. Hepatology 2002

# Prévalence de l'atteinte hépatique (2)

La prévalence de l'atteinte hépatique de la mucoviscidose augmente dans l'enfance et l'adolescence mais reste stable à l'âge adulte



# Pronostic de l'atteinte hépatique de la mucoviscidose chez l'adulte (1)

Suivi moyen : 4,8 ans âge au début de suivi : 24 ± 7 ans (16 – 56)	Atteinte hépatique (n = 90)		Sans atteinte hépatique (n = 195)
	Avec cirrhose (n = 23)	Sans cirrhose (n = 67)	
Hypertension portale (VO)	74 %	0	0
Complications hépatiques	39 %	0	0
Tx hépatique seule	3*	0	0
Tx foie + poumon	5	1	0

**Pas de décès directement lié au foie**

# Pronostic de l'atteinte hépatique de la mucoviscidose chez l'adulte (2)

Patients avec cirrhose (n=23)

4,8 ans

Complications hépatiques (39%)

- Hémorragie digestive (n = 8)
- Hémorragie digestive + ascite + ictère (n = 1)

Complications liées à l'hypertension portale

# Questions

---

1. Quels sont la fréquence et le pronostic de l'atteinte hépatique au cours de la mucoviscidose ?
- 2. Comment reconnaître la présence et la sévérité de l'atteinte hépatique ?**
3. Quelles sont les indications respectives des transplantations hépatiques ou combinées poumon-foie en cas d'atteinte hépatique ?

# Manifestations hépato-biliaires de la mucoviscidose

## Spécifiques et habituelles

- Cirrhose biliaire focale
- Cirrhose biliaire multilobulaire

## Spécifiques et rares

- Cholangite sclérosante
- Maladie vasculaire du foie

## Non-spécifiques

- Stéatose (dénutrition, sepsis, inflammation...)
- Hépatotoxicité médicamenteuse
- Lithiase biliaire ou vésicule atrophique
- Insuffisance cardiaque droite (HTAP)

# Diagnostic de l'atteinte hépatique associée à la mucoviscidose

---

Critères composites avec au moins 2 des critères sur 3 :

- Examen clinique anormal

- Hépatomégalie (> 12 cm sur la ligne médio-claviculaire) ou
- Splénomégalie confirmée à l'échographie (> 13 cm)

- Biologie anormale

- ↻ ↗ transaminases et gGT > LSN à 3 examens consécutifs en 12 mois sans autre cause retrouvée

- Echographie anormale

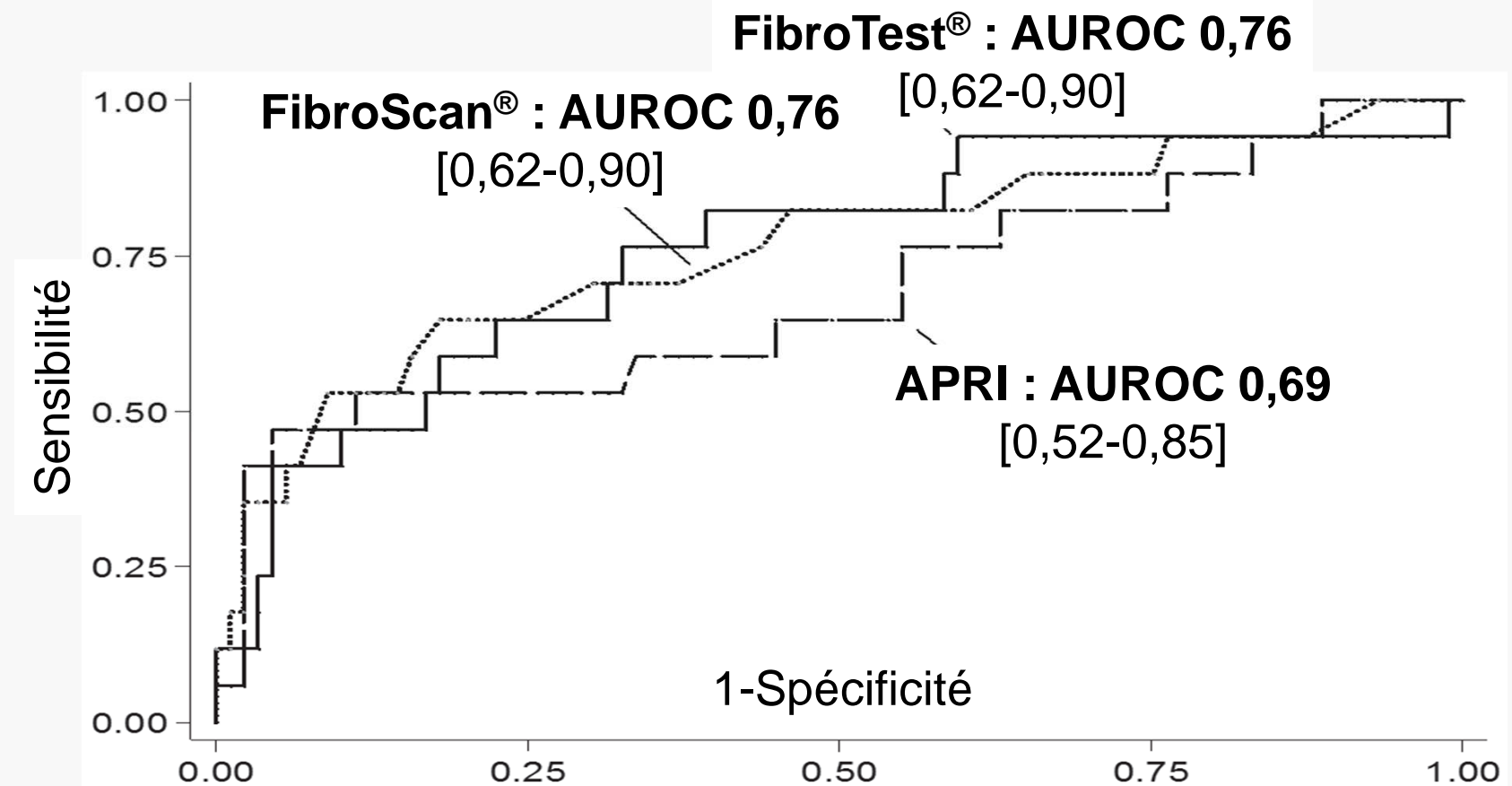
- Signes indirects de maladie chronique du foie ou d'hypertension portale (stéatose exclue ?)

Colombo C et al. Hepatology 2002

Debray D et al. J Cyst Fibros 2011

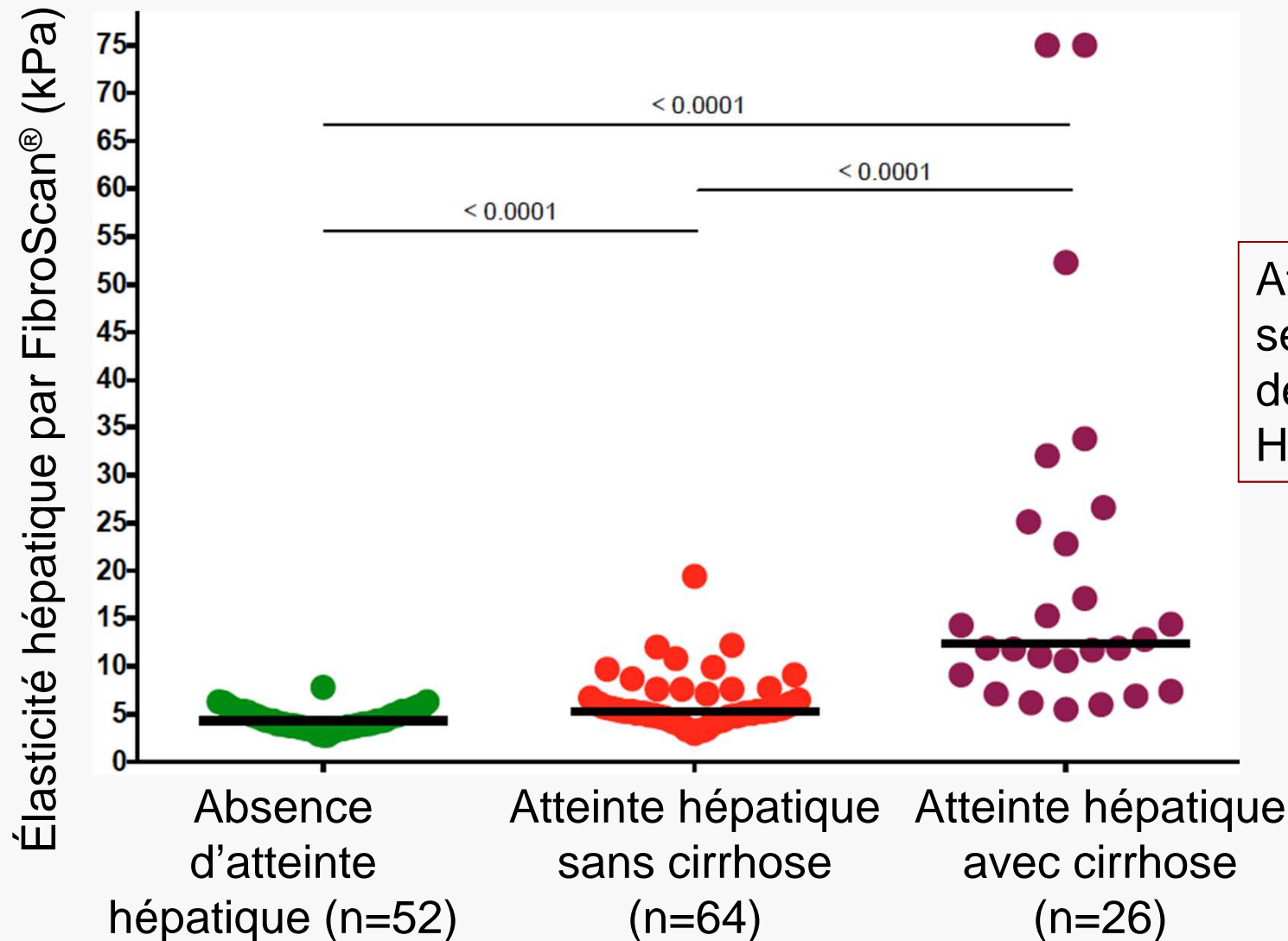
# Tests non-invasifs de fibrose (1)

- 104 patients adultes atteints de mucoviscidose (Canada)
- Diagnostic de l'atteinte hépatique sur critères de Colombo





# Tests non-invasifs de fibrose (2) (cohorte adulte – CRCM Cochin)



Atteinte hépatique selon les critères de Colombo et al. Hepatology 2002

# Intérêt des tests non-invasifs de fibrose dans la mucoviscidose

---

- Intérêt pour le diagnostic positif de l'atteinte hépatique
- Intérêt pour le diagnostic de gravité de l'atteinte hépatique

# Intérêt des tests non-invasifs de fibrose dans la mucoviscidose

---

- Intérêt pour le diagnostic positif de l'atteinte hépatique
- **Intérêt pour le diagnostic de gravité de l'atteinte hépatique**
- ➔ **Diagnostic de l'hypertension portale ?**

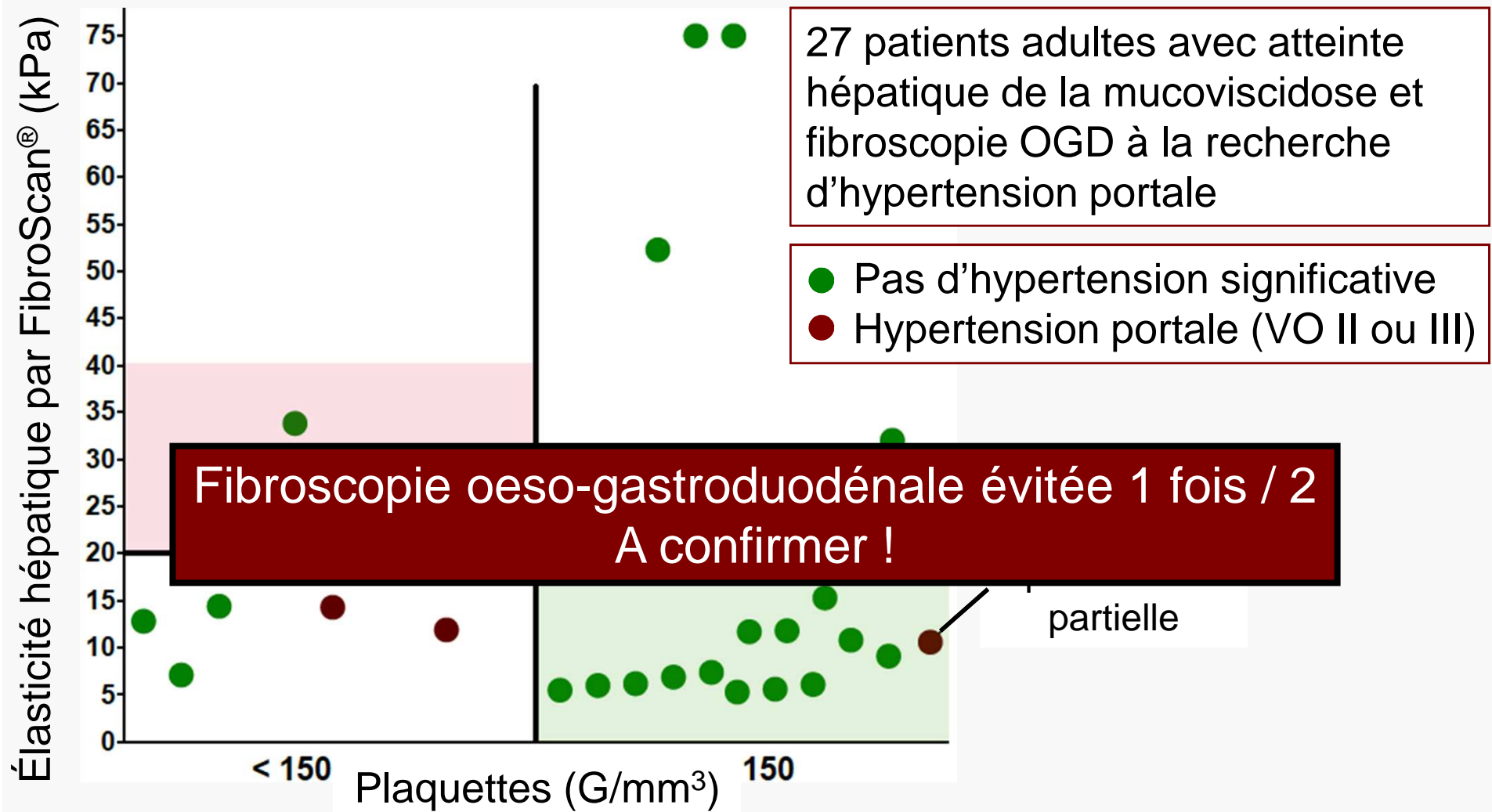
Hypertension portale prédominante  
Diagnostic facile de l'insuffisance hépatocellulaire  
Carcinome hépatocellulaire très rare

# Critères de Baveno VI

---

- Définition de maladie chronique compensée avancée du foie (« compensated advanced chronic liver disease ») incluant des patients asymptomatiques avec une fibrose sévère ou une cirrhose
- Les patients avec un FibroScan<sup>®</sup> < 20 kPa et un taux de plaquettes > 150.000 ont un risque très faible d'avoir des varices nécessitant un traitement préventif et peuvent éviter d'avoir une endoscopie digestive de dépistage (1b;A)
- Ces patients doivent avoir annuellement un FibroScan<sup>®</sup> et une mesure du taux de plaquettes (5;D)

# Critères de Baveno VI\* (cohorte adulte – CRCM Cochin)



CRCM Cochin (en cours de publication)

\*de Franchis et al. J Hepatol 2015

# Questions

---

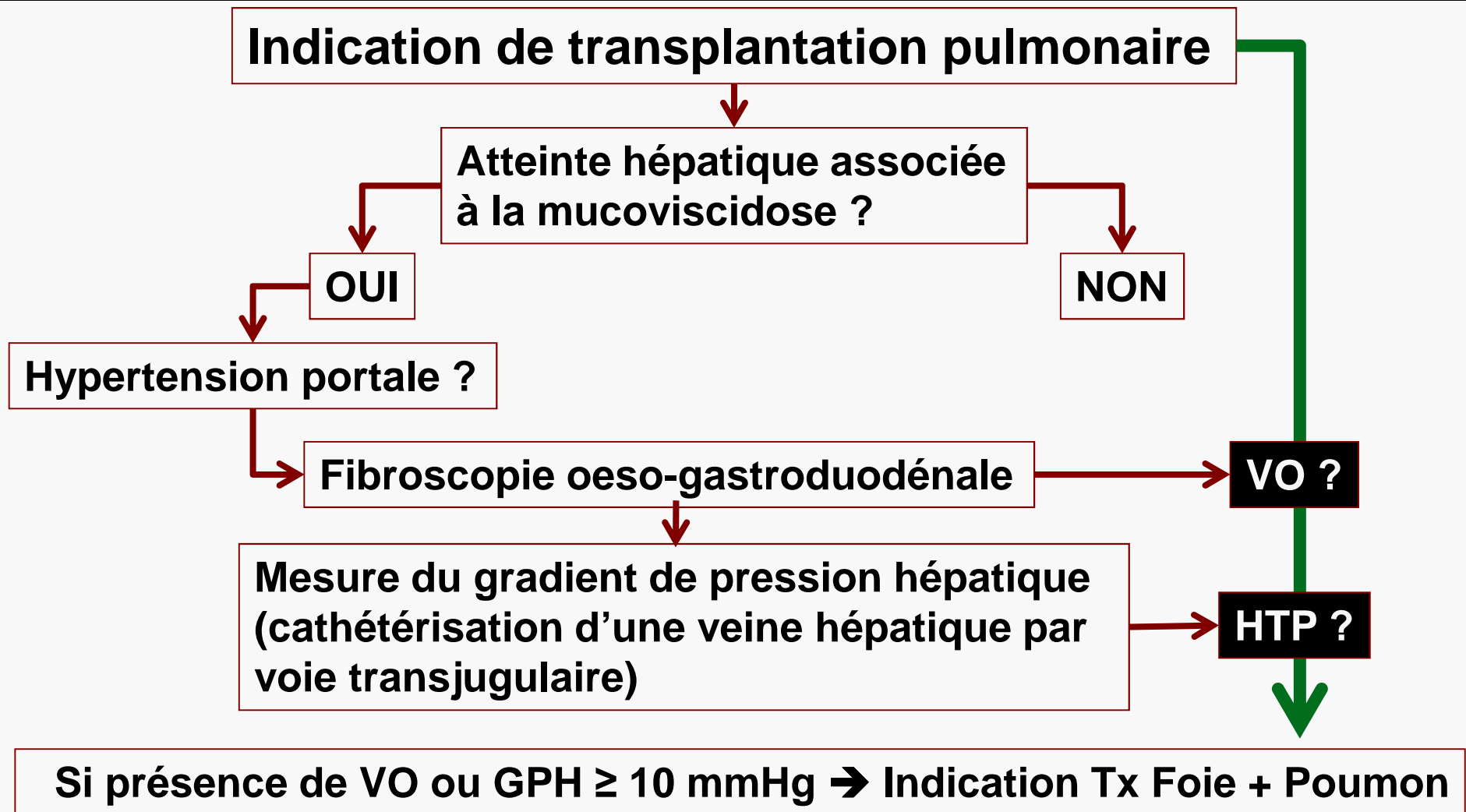
1. Quels sont la fréquence et le pronostic de l'atteinte hépatique au cours de la mucoviscidose ?
2. Comment reconnaître la présence et la sévérité de l'atteinte hépatique ?
3. **Quelles sont les indications respectives des transplantations hépatiques ou combinées poumon-foie en cas d'atteinte hépatique ?**

# Si indication de transplantation pulmonaire

---

- L'atteinte hépatique n'est pas une contre-indication à la transplantation pulmonaire
- L'atteinte hépatique n'est pas une indication systématique à une transplantation combinée foie-poumon
- L'atteinte hépatique avec hypertension portale est une contre-indication à la transplantation pulmonaire seule
- L'atteinte hépatique avec hypertension portale est une indication à la transplantation pulmonaire combinée foie-poumon

# Indication de transplantation pulmonaire → transplantation hépatique ?





# Conclusion

---

- A l'âge adulte, la prévalence de l'atteinte hépatique est stable mais les complications sont fréquentes en cas de cirrhose
- Questions pertinentes chez l'adulte :
  - Présence ou non d'une atteinte hépatique
  - Si oui, présence ou non d'une hypertension portale
- Intérêt des critères composites pour faire le diagnostic de l'atteinte hépatique associée à la mucoviscidose et des tests non-invasifs de fibrose pour en évaluer la gravité
- Évaluation régulière de l'atteinte hépatique :
  - Clinique, biologie et échographie / 6 mois si cirrhose
  - Dépistage et prévention des complications (VO)
  - Discussion respective de l'indication de Tx hépatique ou pulmonaire

# Axes de recherche ?

---

1. Explorer et comprendre les formes spécifiques inhabituelles :
  - Cholangite sclérosante (avec calculs intra-hépatiques)
  - Maladie vasculaire du foie
2. Valider les marqueurs non-invasifs de fibrose pour éliminer une hypertension portale significative (et éviter des fibroscopies oeso-gastroduodénales inutiles) : ex. critères de Baveno VI ?
3. Valider un algorithme de décision pour transplantation hépatique : ex. GPH / FibroScan®
4. Intérêt des traitements futures agissant sur CFTR : bénéfique dans l'atteinte hépatique ?

**Merci pour votre attention**

**Merci aux membres du CRCM Cochin**

