

CHOLESTASE EN PRATIQUE PÉDIATRIQUE: QUELLES AVANCÉES DANS LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME D'ALAGILLE ?

www.medscape.org/roundtable/pruritus-jaundice-alagille-syndrome-french

Dr Richard Thompson, BA, BM BCh, Médecine : Bonjour, je suis Richard Thompson. Je suis professeur d'hépatologie moléculaire au King's College de Londres et consultant honoraire et hépatologue pédiatrique au King's College Hospital. Le programme que nous allons aborder aujourd'hui s'intitule « La cholestase dans la pratique pédiatrique » et se concentre sur les avancées en matière de diagnostic et de prise en charge du syndrome d'Alagille.

Je suis ravi d'accueillir deux amis et confrères dans le panel aujourd'hui. Tout d'abord, voici à mes côtés Binita Kamath, cheffe de division par intérim du service de gastro-entérologie, d'hépatologie et de nutrition de l'Hôpital pour enfants malades de Toronto, au Canada. En ligne, nous avons Lorenzo D'Antiga, qui est le directeur du Centre de santé infantile en hépatologie et gastro-entérologie pédiatriques et en transplantation à l'hôpital Papa Giovanni XXIII de Bergame en Italie. Je suis vraiment heureux d'être ici et d'être en compagnie de deux confrères pour discuter de ces sujets qui nous tiennent à cœur.

Aujourd'hui, nous voulons vraiment aborder les questions importantes que soulève la cholestase hépatique et ce que cela représente non seulement pour nous, mais surtout pour les patients et leurs familles. Comme je l'ai déjà dit, nous voulons nous concentrer sur le syndrome d'Alagille, sur certaines des caractéristiques cliniques de la maladie hépatique et d'autres aspects de la maladie, ainsi que sur leur impact sur les familles. De plus, il ne s'agit pas seulement d'établir des diagnostics, mais bien sûr, et c'est important, de savoir comment l'établissement du diagnostic peut conduire à une amélioration des soins. Et ce qui est remarquable, de notre point de vue, c'est que nous disposons maintenant de choix dans la manière de prendre en charge ces patients.

Mais pour commencer, nous devons replacer certains aspects dans leur contexte, et la cholestase hépatique signifie probablement différentes choses pour différentes personnes. Ce qui nous intéresse, c'est la cholestase chez les enfants, et la grande majorité d'entre eux présentent une jaunisse dans les premiers mois de la vie. Nous concentrons principalement nos recherches sur l'établissement d'un

diagnostic ou l'exclusion d'une atrésie des voies biliaires, pour la simple raison qu'il existe de bonnes données qui suggèrent qu'une intervention chirurgicale précoce modifie l'histoire naturelle de l'atrésie des voies biliaires.

Beaucoup de nos recherches, et elles varient d'un centre à l'autre, se concentrent sur l'exclusion de l'atrésie des voies biliaires, mais une fois que nous l'avons fait, nous sommes face à un éventail de diagnostics. L'important groupe de maladies dont nous parlons est celui des maladies cholestatiques, telles que les cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC) et le syndrome d'Alagille. Comme la plupart des gens le savent j'en suis sûr, il s'agit de diagnostics génétiques mais ils sont très différents, et heureusement, il existe des caractéristiques cliniques qui nous permettent de les distinguer, ce dont Binita va nous parler dans une minute.

Pour essayer de replacer les choses dans leur contexte, l'incidence mondiale de l'atrésie des voies biliaires se situe entre 1 sur 10 000 et 1 sur 15 000. Pour les PFIC, qui sont un ensemble de différentes maladies, globalement environ 1 nourrisson sur 50 000 sera atteint d'une forme de PFIC. Mais aujourd'hui, nous allons nous concentrer sur le syndrome d'Alagille et encore une fois, en fonction des critères de diagnostic que vous utilisez, vous verrez différentes incidences dans la population. Mais nous pensons qu'entre 1 sur 30 000 et 1 sur 50 000 nourrissons présentent ce que nous reconnaissons classiquement comme le syndrome d'Alagille.

Aujourd'hui, nous ne voulons pas seulement penser aux détails sur les diagnostics et les médicaments, mais nous voulons vraiment nous concentrer sur ce que cela signifie pour les familles, comment cela affecte leur qualité de vie, quelles sont les questions vraiment importantes pour elles, et pas seulement pour les médecins qui s'occupent de ces maladies. Je vais donc vous montrer une courte vidéo d'une famille qui a été affectée par le syndrome d'Alagille.

Patiente : Bonjour, je m'appelle Katie, j'ai 25 ans et je suis atteinte du syndrome d'Alagille. J'ai été diagnostiquée quand j'étais bébé. Ma mère va donc vous expliquer comment le diagnostic a été posé et comment j'ai vécu pendant ma petite enfance avec le syndrome d'Alagille.

Mère : Katie est née en août 1997. Nous l'avons ramenée à la maison à l'âge de 36 heures, elle n'avait donc pas encore passé d'examen de contrôle pédiatrique. J'ai remarqué l'apparition d'une jaunisse l'après-midi même de son retour à la maison, et au fil de la semaine, elle est devenue de plus en plus jaune. Au cinquième jour, j'ai demandé à la sage-femme communautaire de vérifier son taux de bilirubine sérique. Ce soir-là, j'ai reçu un appel téléphonique qui nous a dévastés, mon mari et moi, et notre monde s'est effondré. On nous a informés qu'elle était au stade de l'échange transfusionnel et qu'il fallait l'emmener rapidement à l'hôpital.

En quelques heures, nous avons su que Katie souffrait d'une maladie du foie et d'une importante maladie cardiaque également. Au cours de ce processus, nous avons ensuite été transférés dans l'unité spécialisée dans les maladies du foie à Birmingham lorsque Katie avait 2 semaines et demie, et à ce moment-là le diagnostic de la maladie d'Alagille a été confirmé ; elle en avait toutes les caractéristiques : traits du visage, vertèbres en papillon, endotoxines dans les yeux, embryotoxon dans les yeux, cholestase hépatique, sténose pulmonaire et sténose pulmonaire périphérique.

C'est ainsi qu'a commencé notre long et difficile parcours avec le syndrome d'Alagille. Nous avons passé la première année à faire des allers-retours dans des cliniques et des hôpitaux. Le taux de bilirubine a fini par revenir à la normale, alors que l'attente et le diagnostic avaient indiqué qu'elle ne passerait pas sa

première année sans une transplantation du foie. À l'âge de 19 mois, nous avons découvert que Katie présentait une hypertension intracrânienne bénigne, une caractéristique du syndrome d'Alagille, qui n'a été décrite que plus tard dans la littérature.

À 3 ans, ils envisageaient une transplantation élective du foie. Katie a fait l'objet d'une évaluation et d'analyses et heureusement, à la fin de cette semaine d'exams, ils ont décidé de la laisser tranquille et de voir comment son état allait évoluer. À l'âge de 7 ans et demi, les difficultés cardiaques sont devenues problématiques et une chirurgie palliative a été réalisée, au cours de laquelle Katie a subi une plastie pulmonaire et sa communication interventriculaire (CIV) a été refermée. Malheureusement, la fermeture de la CIV a entraîné des problèmes qui ont mis sa vie en danger et ils ont dû retirer le patch qu'ils avaient placé par-dessus, car sa CIV modérée s'était élargie. Le rétablissement après la chirurgie a été problématique et elle a développé des épanchements pleuraux importants. Katie avait de multiples problèmes, et nous pensons que nous nous dirigeons vers une transplantation cœur-poumon.

Les caractéristiques chroniques de la maladie du foie ont refait surface, le prurit et la malabsorption sont redevenus des caractéristiques importantes et nous avons lentement continué de cette manière jusqu'aux 13 ans de Katie. Elle est allée passer un scanner et ils ont découvert que des nodules de régénération étaient présents dans son foie, ce qui a fait prendre un nouveau virage à notre famille car, dans le cadre du syndrome d'Alagille, ils sont souvent concomitants avec un cancer hépatocellulaire. L'événement majeur suivant, je suppose, a été la question des maladies vasculaires quelques années plus tard, car ils ont alors découvert qu'en gros, toutes les artères du corps de Katie avaient un diamètre deux fois plus petit que la normale. Mais malgré cela, elle a accompli beaucoup de choses, toujours pleine de motivation, Miss Indépendance, et elle est ici pour raconter sa propre histoire aujourd'hui.

Katie : Avec tout ça, je pense que le problème du syndrome d'Alagille le plus gênant pour moi est le prurit, pare qu'il est constant... Quand il est là, il ne fait pas semblant de l'être. C'est souvent assez fréquent la nuit et s'il fait chaud. Donc partir dans des pays chauds par exemple n'a jamais été vraiment une bonne idée, mes démangeaisons auraient été trop insupportables.

L'autre élément serait la fatigue. Je pense qu'à l'adolescence, je me suis rendue compte que je n'étais pas toujours capable de suivre le rythme de mes amis parce que je n'avais pas la même énergie qu'eux. J'étais constamment fatiguée. À l'école, c'était la concentration et le fait de ne pas pouvoir me focaliser trop longtemps sur une tâche, de passer constamment d'une chose à l'autre. J'ai eu la chance de bénéficier d'un grand soutien qui m'a aidée à surmonter tout cela. Je suis maintenant éducatrice qualifiée, je travaille avec des jeunes qui ont des difficultés d'apprentissage. Malgré tous les diagnostics dont j'ai pu faire l'objet, je pense avoir parcouru un long chemin. Je fais de mon mieux et je connais mes limites. Ce n'est pas parce que j'ai le syndrome d'Alagille que cela va m'empêcher de faire tout ce que je veux.

Dr Thompson : Avant de nous plonger dans les détails du processus de diagnostic, je veux encore une fois souligner l'impact considérable de ces maladies. Quelles sont les questions clés auxquelles nous devons réfléchir, Binita ?

Binita M. Kamath, MBB Chir, MRCP, MTR : Le prurit ou les démangeaisons peuvent sembler des symptômes sans importance, mais en fait, ce que nous savons, c'est qu'ils ont un impact dévastateur à la fois sur les patients et sur toute la famille. Il est très important de comprendre qu'il s'agit d'un problème qui touche toute la famille, car lorsque les enfants présentent un prurit, ils ne dorment pas. Ils se grattent toute la nuit. Leurs parents sont obligés d'entrer dans leur chambre ou de dormir dans la même chambre.

Ils doivent apaiser leur enfant, qui se réveille plusieurs fois par nuit, et cela a un impact sur la capacité des parents à dormir, sur leur propre sommeil, sur leur capacité à bien fonctionner le jour suivant, sur leur capacité à occuper un emploi. Vous pouvez imaginer que c'est plus qu'un simple symptôme qui affecte l'enfant. C'est un problème qui touche toute la famille.

Dr Thompson : Lorenzo, avez-vous d'autres réflexions sur les caractéristiques cliniques et leur impact sur la vie de nos patients et de leurs familles ?

Lorenzo D'Antiga, MD, FEBT : Oui Richard, merci beaucoup. Il est très important de se rappeler qu'il s'agit d'une maladie autosomique dominante. Par conséquent, chez de nombreux patients, la maladie est infraclinique et je pense qu'il est très pertinent de tenir compte qu'il arrive que l'un des parents soit affecté par cette maladie sans en avoir conscience. C'est vraiment dévastateur parce que parfois, au moment du diagnostic du syndrome d'Alagille chez l'enfant, ce même diagnostic est également posé pour l'un des parents. Cela a un impact psychologique très fort sur la famille.

Dr Thompson : Merci Lorenzo. Il y a un véritable impact psychologique sur toute la famille, le diagnostic, le fait qu'ils aient un syndrome, le fait que plusieurs personnes dans la famille puissent également être touchées.

Plongeons dans le vif du sujet, Binita, et réfléchissons au parcours de recherche, aux principales caractéristiques cliniques et aux principaux outils dont nous disposons qui nous permettront généralement de poser un diagnostic de syndrome d'Alagille, si vous voulez bien.

Dr Kamath : Oui, absolument. Bien sûr, le problème clé du syndrome d'Alagille est qu'il s'agit d'un trouble multisystémique. Nous savons que la maladie est présente dans jusqu'à 7 systèmes organiques différents. On a la cholestase hépatique, les anomalies squelettiques, les anomalies ophtalmologiques, il peut y avoir des problèmes vasculaires, une atteinte rénale, des problèmes cardiaques et des traits faciaux caractéristiques.

On peut avoir n'importe quelle combinaison différente de ce modèle de maladie pour poser un diagnostic de syndrome d'Alagille. Certains exemples, parmi les plus subtils auxquels Lorenzo faisait référence précédemment, pourraient être un enfant atteint de tétralogie de Fallot et de vertèbres en papillon, donc une combinaison cœur-squelette, ou un enfant atteint de la maladie de Moyamoya avec des convulsions répétées et des caractéristiques faciales inhabituelles. On peut aussi ajouter à cela un adulte atteint de prurit permanent et d'un problème cardiaque tel qu'une coarctation de l'aorte réparée dans l'enfance. La liste est longue. On peut combiner ces différents schémas et aboutir à différentes constellations de symptômes et de signes qui peuvent conduire au diagnostic de syndrome d'Alagille, mais le schéma classique que nous connaissons, qui se présente à nous la plupart du temps dans notre pratique clinique, est celui d'un nourrisson présentant une cholestase avec GGT élevée, une jaunisse et souvent un souffle. Le souffle étant l'une des caractéristiques les plus pénétrantes.

Après avoir accepté qu'il existe une grande variabilité dans le type d'organes impliqués et dans la sévérité de l'implication des organes, nous allons nous concentrer sur la présentation classique, à savoir un nourrisson atteint de cholestase avec GGT élevée, et sur la manière dont nous suivons la voie diagnostique pour envisager un syndrome d'Alagille.

Dr Thompson : Évidemment, comme l'a dit Lorenzo, toutes ces autres caractéristiques ont un impact sur la qualité de vie et certainement des impacts psychologiques majeurs parfois, mais les véritables caractéristiques cliniques qui déterminent la prise en charge sont la cholestase et la maladie cardiaque.

Dr Kamath : Absolument, elles ont l'impact le plus important. L'implication du foie et du cœur détermine réellement complètement la mobilité et bien évidemment la mortalité, ce qui est essentiel bien sûr. Lorsque nous considérons un nourrisson présentant une cholestase à GGT élevée, donc une cholestase avec ictère associée à une GGT élevée, le premier diagnostic que nous essayons d'exclure et dont vous avez déjà parlé, Richard, est l'atrésie des voies biliaires. Il est clair que c'est un diagnostic urgent qui doit être posé. En dehors de cela, la cause très certainement la plus fréquente de cholestase à GGT élevée après l'atrésie des voies biliaires est le syndrome d'Alagille. Ensuite, il y a une foule d'autres pathologies, telles qu'un kyste du cholédoque, un déficit en MDR3, la mucoviscidose et même, dans de rares cas, une cholangite sclérosante néonatale, et il existe une multitude d'autres affections plus rares. Mais ce sur quoi nous allons vraiment nous concentrer, c'est comment suspecter un syndrome d'Alagille et comment parvenir à ce diagnostic ?

Quels sont les signes qui pourraient indiquer qu'il s'agit du syndrome d'Alagille ? Un souffle, et en particulier un souffle qui irradie du précordium jusqu'à l'aisselle, qui évoque une sténose pulmonaire périphérique, est une présentation très classique du syndrome d'Alagille. Cela doit vraiment faire pencher la balance vers un tel diagnostic. La recherche de vertèbres en papillon, qui sont présentes chez environ 45 à 50 % des enfants atteints du syndrome d'Alagille, est un autre indice vraiment utile, et ce diagnostic peut être posé avec une simple radiographie de la colonne vertébrale. Cela prend environ 10 minutes.

Dr Thompson : Elles n'ont pas nécessairement une forme de papillon complet non plus. Elles peuvent simplement présenter une encoche du corps vertical, ce qui est anormal, même s'il ne s'agit pas des caractéristiques classiques des vertèbres en papillon.

Dr Kamath : C'est exact. Une fente ou une encoche peut être très utile au diagnostic. Nous enverrons presque toujours nos nourrissons chez un ophtalmologiste pour un examen biomicroscopique à la lampe à fente. Encore une fois, on peut voir un embryotoxon postérieur comme l'une des caractéristiques classiques chez environ 50 % des enfants, et nous devons nous rappeler qu'il est également présent chez 8 à 15 % de la population normale. Je trouve ça utile quand il est présent et s'il ne l'est pas, alors nous ne sommes pas très avancés.

Dr Thompson : Oui, ces signes sont assez sensibles mais pas du tout spécifiques.

Dr Kamath : Exactement. Je pense qu'il s'agit de tests simples que nous pouvons effectuer d'un point de vue clinique et qui devraient vraiment nous indiquer que ce nourrisson pourrait être atteint du syndrome d'Alagille. Bien entendu, dans notre pratique clinique, nous réalisons une échographie abdominale chez tout enfant atteint de cholestase avec jaunisse. Il n'y a pas de caractéristiques spécifiques au foie qui soient classiques pour le syndrome d'Alagille, mais si vous découvrez une anomalie rénale, en particulier un signe plutôt évident comme un rein en fer à cheval, ce signe sera vraiment en faveur du syndrome d'Alagille.

Maintenant, ce que je trouve très intéressant, c'est que certains tests ne sont tout simplement pas aussi utiles qu'on pourrait le croire. On dit que les traits du visage sont une caractéristique très pénétrante du syndrome d'Alagille, et c'est le cas, mais je pense qu'ils sont assez difficiles à déterminer chez un nourrisson. Je ne pense donc pas que l'on puisse vraiment se fier à cela dans la petite enfance.

Maintenant, il y aura certainement, d'un point de vue algorithmique, des méthodes spécifiques à chaque établissement pour la prise en charge d'un enfant cholestatique. Je vais cependant faire quelques commentaires à ce sujet qui ne sont peut-être pas spécifiques à l'établissement mais généraux, à savoir, je pense que le scanner HIDA n'est généralement pas utile pour poser un diagnostic de syndrome d'Alagille parce qu'il peut être non drainant à la fois dans l'atrésie biliaire et dans le syndrome d'Alagille ; par conséquent, il n'est pas vraiment utile pour différencier les deux pathologies.

Ensuite, je pense qu'il y a un point vraiment intéressant concernant la biopsie du foie, dont nous pourrions peut-être discuter. Quelle est la valeur réelle d'une biopsie du foie lorsque nous essayons de diagnostiquer le syndrome d'Alagille ? Une biopsie du foie sera réalisée chez bon nombre de nos nourrissons atteints de cholestase et ce que nous recherchons le plus souvent, ce sont des caractéristiques d'obstruction du gros canal qui sont évocatrices d'une atrésie des voies biliaires. Cependant, grâce à certaines de nos données les plus récentes sur les nourrissons atteints du syndrome d'Alagille, nous savons que près de 25 % d'entre eux peuvent présenter des caractéristiques d'obstruction biliaire avant l'âge de 6 mois. La constatation histopathologique classique de rareté des voies biliaires est rarement présente chez les nourrissons atteints du syndrome d'Alagille.

Dr Thompson : Je pense que c'est extrêmement important, n'est-ce pas ? Il est maintenant bien documenté qu'au début, ils peuvent présenter cette prolifération biliaire qui peut tout à fait ressembler à une atrésie des voies biliaires.

Dr Kamath : Exactement. Je ne suggère donc pas que nous ne fassions pas de biopsies du foie. Je suggère que nous ne devrions toutefois pas nous fier aux biopsies du foie pour poser un diagnostic de syndrome d'Alagille.

Dr Thompson : Heureusement, nous avons d'autres outils.

Dr Kamath : Exactement. Et donc, ceci nous amène à la question de savoir sur quoi nous nous appuyons vraiment, à savoir un diagnostic moléculaire. Je pense que c'est extrêmement important, n'est-ce pas ? Parce que c'est une maladie dominante, par opposition à une maladie récessive, ce que sont la plupart des maladies rares dont nous nous occupons. Dans le cas d'une maladie dominante, il est assez simple d'établir un diagnostic moléculaire. Êtes-vous d'accord ?

Dr Thompson : Encore une fois, le problème est qu'il est sensible mais pas complètement spécifique. Je pense que nous devrions toujours commencer par le phénotypage et trouver les caractéristiques qui suggèrent un syndrome d'Alagille, puis nous tourner vers la génétique pour le confirmer, plutôt que de nous fier à la génétique comme outil principal pour établir un diagnostic.

Dr Kamath : Absolument. Ici, nous commençons tout juste avec le nourrisson cholestatique, et donc je pense qu'une fois que nous avons un nourrisson cholestatique probablement avec au moins deux des caractéristiques phénotypiques supplémentaires dont nous avons discuté, c'est vraiment de cette manière qu'on va pouvoir discerner un diagnostic.

Je voulais également faire quelques autres remarques. L'une d'elles est qu'aujourd'hui il n'est pas nécessaire d'effectuer une biopsie du foie pour poser un diagnostic de syndrome d'Alagille. En présence d'une cholestase avec GGT élevée en association avec d'autres caractéristiques phénotypiques et une mutation qui a été identifiée, il n'est plus nécessaire d'effectuer une biopsie du foie simplement pour documenter la rareté des voies biliaires.

Dr Thompson : Y a-t-il quelque chose que vous vouliez ajouter en termes de style de diagnostic, Lorenzo ?

Dr D'Antiga : Oui, je suis tout à fait d'accord avec ce que vous avez dit. Je peux juste dire quelle serait la présentation typique d'un nourrisson atteint du syndrome d'Alagille et comment nous poserions le diagnostic dans notre centre, qui reflète exactement ce que vous avez dit.

Pour nous, le premier point, comme vous le mentionniez, serait de différencier la maladie d'une atrésie des voies biliaires. Si l'enfant présente, par exemple, des selles pigmentées ou des caractéristiques phénotypiques claires du syndrome d'Alagille, alors nous avons des indices utiles. Comme le disait Binita, nous ne ferions pas de biopsie du foie. Nous aurions de la chance qu'il ne s'agisse pas d'une atrésie des voies biliaires. La prise en charge serait donc d'abord médicale, et les tests génétiques viendraient ensuite. Dans le cas plus délicat où les selles de l'enfant sont hypocoliques ou acholiques, le processus serait celui que nous suivons pour l'atrésie des voies biliaires.

Dr Thompson : Bien sûr. Très bien. L'intérêt de poser un diagnostic définitif est qu'il est utile pour les familles car nous leur donnons une idée du pronostic et de ce que l'avenir pourrait leur réserver. Nous pouvons maintenant commencer à essayer d'instaurer une série logique de mesures de prise en charge qui, nous l'espérons, changeront l'issue de la maladie, tout en gérant les symptômes dont nous avons parlé au début.

Lorenzo, pouvez-vous nous guider à partir d'ici en nous expliquant certaines des informations dont nous disposons pour nous aider une fois le diagnostic de syndrome d'Alagille posé.

Dr D'Antiga : Merci beaucoup Richard. Oui, je pense que nous avons la chance d'avoir en réalité une histoire naturelle, disons clinique, bien définie du syndrome d'Alagille grâce à l'étude GALA, une grande étude multicentrique dirigée par Binita. Les éléments pertinents ici concernant ce à quoi nous nous attendons dans l'histoire naturelle est que malheureusement, l'issue pour les enfants et les nourrissons présentant une cholestase est généralement mauvaise.

Si un enfant présente une cholestase tôt dans sa vie, il a probablement 50 % de chances d'avoir été transplanté quand il atteint l'âge adulte, donc avant l'âge de 18 ans. On peut aussi diviser cette information en différents degrés de cholestase. Si la bilirubine de l'enfant est supérieure à 10 milligrammes par décilitre, les chances d'être transplanté avant l'âge de 18 ans sont en fait de 70 à 80 %. Il est important de commencer avec ces informations pour savoir à quel résultat s'attendre.

Bien sûr, nous disposons d'outils pour essayer d'améliorer la cholestase et donc, d'une certaine manière, d'avoir un impact sur la progression de la maladie du foie. Historiquement, et encore actuellement, nous utilisons l'acide ursodésoxycholique qui augmente le flux biliaire en général. Nous utilisons parfois la colestyramine qui fixe l'acide biliaire, je dois dire avec relativement peu de résultats, surtout chez les enfants atteints de cholestase sévère.

La rifampicine pourrait être très utile. Il s'agit d'un inducteur de cytochromes. Elle entraîne une augmentation de l'hydroxylation des acides biliaires, ce qui est très utile pour améliorer le prurit, dont vous disiez qu'il était le symptôme qui affectait le plus la qualité de vie ainsi qu'une indication pour la transplantation. Il est possible d'éliminer physiquement les acides biliaires et la bilirubine par une thérapie de remplacement rénal continue par MARS, qui est une sorte d'hémodialyse. Mais comme vous pouvez

l'imaginer, cela a un effet temporaire. D'autres médicaments comme l'ondansétron, la naloxone, la naltrexone sont moins utilisés, et je dois dire sans impact majeur sur la cholestase.

Dr Thompson : Ce qui est vraiment important, Lorenzo, c'est que ces médicaments et ces mécanismes sont évidemment utilisés depuis longtemps. Mais aucun d'entre eux n'a jamais fait l'objet d'essais contrôlés randomisés, il s'agit donc de traitements très empiriques. Nous pensons de manière anecdotique qu'ils ont un impact, mais il est clair qu'ils ne résolvent pas le problème, n'est-ce pas ?

Dr D'Antiga : Oui, sans aucun doute. Oui. Leur efficacité n'est pas prouvée. Une autre stratégie qui a été utilisée est la diversion biliaire. Nous parlons de diversion biliaire chirurgicale, qui en réalité utilise différentes voies, externes ou internes. Il peut s'agir d'une dérivation biliaire partielle ou totale. Cela entraîne une perturbation de la circulation entéro-hépatique et une réduction d'une certaine manière du pool d'acides biliaires.

Il est important de savoir qu'heureusement, nous disposons maintenant de nouveaux médicaments qui pourraient, avec leur mécanisme d'action, remplacer la diversion biliaire, à savoir les inhibiteurs de l'IBAT, les inhibiteurs du transporteur iléal des acides biliaires. Ces inhibiteurs de l'IBAT se lient au transporteur des acides biliaires et perturbent leur circulation entéro-hépatique, ce qui réduit le taux d'acide biliaire sérique dans le sang et augmente leur excrétion dans les selles. Le résultat final est une réduction de la circulation entéro-hépatique des acides biliaires avec réduction de la cholestase.

Le médicament qui a été enregistré aux États-Unis pour cette affection, l'inhibiteur de l'IBAT pour lequel nous avons une approbation aux États-Unis et également dans l'UE, est le maralixibat. Il s'est avéré très efficace dans l'essai multicentrique de phase 2 contrôlé par placebo avec une conception particulière, qui est une étude randomisée de retrait du médicament. En gros, après 18 semaines de traitement, les patients sont randomisés, puis entre la semaine 18 et la semaine 22, pendant 1 mois, il y a une période de retrait contrôlée par placebo.

Pendant ce sevrage, il est tout à fait clair que le patient prenant le placebo présente une perte d'efficacité qui se traduit par une augmentation rapide des acides biliaires sériques, qui finit par répondre à la reprise du traitement. Il en va de même pour le prurit. Lors du retrait du médicament et du placebo au cours des semaines 18 et 22 de l'étude publiée dans le Lancet l'année dernière, on constate une nette perte d'efficacité dans le bras prenant le placebo. Cela démontre que le médicament est assez efficace à la fois sur l'acide biliaire et sur le prurit.

Un autre médicament à l'étude dans le traitement du syndrome d'Alagille, qui est également un inhibiteur de l'IBAT, est l'odéxivibat. Ce médicament est approuvé aux États-Unis et en Europe pour le traitement des PFIC. Cette étude est en cours d'investigation dans le syndrome d'Alagille. Il existe une étude qui a été présentée récemment, mais les résultats sont encore préliminaires. Même dans cet essai, les résultats sont assez prometteurs en termes de réponse, le niveau d'acides biliaires et le prurit diminuent pendant le traitement chez les patients atteints du syndrome d'Alagille.

Ces inhibiteurs de l'IBAT sont des médicaments assez bien tolérés car ils sont peu absorbés, ou pas du tout, par le système gastro-intestinal. Par conséquent, les seuls effets indésirables légers se sont traduits par un certain inconfort gastro-intestinal et de la diarrhée liés aux médicaments qui affectent entre 5 et 10 % des patients. Ils sont généralement réversibles et n'entraînent pas vraiment l'arrêt du médicament. Ils ont été très bien tolérés.

Ce sont les principaux traitements dont nous disposons pour le syndrome d'Alagille. J'ai envie de dire, et je suis curieux d'entendre vos commentaires à ce sujet, que nous avons ces nouveaux médicaments qui sont assez prometteurs et qui pourraient changer l'histoire naturelle de la maladie.

Dr Thompson : Je pense que c'est formidable que ces médicaments soient disponibles aujourd'hui. Comme vous le dites à juste titre, l'un d'entre eux est autorisé pour le traitement du prurit dans le syndrome d'Alagille. Nous avons obtenu des changements très significatifs dans le prurit et les acides biliaires avec ces deux médicaments.

Pour l'instant, nous ne nous basons que sur les changements biochimiques et symptomatiques, mais comment voyez-vous leur utilisation à l'avenir, Binita ? Pensez-vous que ces médicaments vont devenir des médicaments de première ligne ou pensez-vous que nous allons les utiliser en association avec d'autres médicaments ? Nous n'avons pas encore cette information, n'est-ce pas ?

Dr Kamath : Non, en effet. Nous n'avons pas encore d'informations à ce sujet. Je voulais juste faire un commentaire avant de répondre spécifiquement à votre question, Richard. Cela nous ramène à la réflexion concernant l'impact sur les familles. Si je pense à ce que les familles me disent au cabinet médical, c'est que lorsque ces médicaments sont efficaces, elles ont l'impression d'avoir un nouvel enfant. Je pense que c'est assez extraordinaire et encourageant.

Comment allons-nous les utiliser à l'avenir ? Eh bien, je pense que nous les utiliserons certainement dans le traitement du prurit, qui, nous le savons, est la principale indication pour la transplantation hépatique dans le syndrome d'Alagille. Maintenant, gardons à l'esprit qu'il s'agit généralement d'une décision composite. Il ne s'agit pas seulement de biochimie, de retard de croissance, peut-être de xanthomes prurigineux. Mais le prurit est vraiment répertorié comme l'un des indicateurs clés chez la plupart de nos patients, donc si nous traitons le prurit plus efficacement, pourrions-nous changer le moment de la transplantation hépatique ? Pourrions-nous retarder, voire éviter la nécessité d'une transplantation hépatique chez certains patients ?

Je pense que c'est vers cela que nous devrions nous tourner pour l'avenir. Le concept de l'association de ces médicaments est très séduisant. Il s'agit de médicaments non absorbables et nous devrions donc penser à diverses cibles dans le foie qui pourraient être utilisées en association. Nous vivons une époque passionnante dans le domaine de la cholestase pédiatrique.

Dr Thompson : Évidemment actuellement, ils sont utilisés en association avec l'acide ursodésoxycholique et la rifampicine, ce que Lorenzo a mentionné. Étant donné que les mécanismes d'action sont assez différents, il se pourrait bien que nous continuions à le faire. Lorenzo, qu'en pensez-vous ?

Lorenzo D'Antiga : Oui, sans aucun doute. Nous continuerons à utiliser également l'acide ursodésoxycholique et la rifampicine. Je pense que c'est une période très excitante, mais nous avons encore beaucoup à apprendre. Je pense qu'à la fin, nous devons voir si même les patients atteints de la pire cholestase tireront des bénéfices du traitement, car plus la cholestase est grave, moins l'excrétion d'acides biliaires est importante. Les médicaments que nous utilisons jusqu'ici, notamment la rifampicine, seront toujours disponibles pour les prestataires.

Dr Thompson : Oui, merci. C'est vraiment un bon point. Binita, Lorenzo, merci beaucoup pour vos contributions exceptionnelles. J'espère qu'il est clair que nous sommes dans une position privilégiée

aujourd'hui par rapport à quelques années en arrière, concernant le type d'outils diagnostiques dont nous disposons face au syndrome d'Alagille, même si nous nous appuyons toujours sur les caractéristiques cliniques clés de base pour nous aider à atteindre ce diagnostic.

Mais le diagnostic génétique est utile et nous disposons maintenant des données de l'étude GALA par exemple, qui nous montrent beaucoup plus de détails sur le pronostic, et nous avons des caractéristiques biochimiques précoces que Lorenzo nous a montrées. Même quelque chose d'aussi simple que la bilirubine au cours des premières années de la vie peut nous donner des informations sur l'impact à long terme de la maladie.

Nous avons ensuite parlé de certains des médicaments que nous utilisons dans le passé, qui sont hors AMM et n'ont encore jamais fait l'objet d'essais contrôlés randomisés, ainsi que des interventions chirurgicales. Nous disposons à présent de médicaments dont l'impact sur le prurit et les caractéristiques biochimiques a été démontré. Nous sommes optimistes quant au fait que ceux-ci vont se traduire par des modifications de l'histoire naturelle de ces maladies, et du syndrome d'Alagille en particulier.

Merci encore, Binita, Lorenzo. J'ai trouvé ces échanges passionnants et j'espère que cela a été instructif pour notre public. Merci de bien vouloir continuer afin de répondre aux questions qui vont suivre et remplir l'évaluation.

Il s'agit d'une transcription qui n'a pas été révisée.

Avis de non-responsabilité

Ce document n'est fourni qu'à titre éducatif. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera accordé pour la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, rendez-vous sur www.medscape.org/viewarticle/988503.

Pour toute question concernant le contenu de cette activité, veuillez contacter le prestataire responsable de cette activité éducative à l'adresse CME@medscape.net.

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse CME@medscape.net.

L'activité pédagogique présentée ci-dessus peut impliquer des scénarios de cas simulés. Les patients représentés dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec un patient réel quel qu'il soit n'est voulue ni ne doit être présumée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas nécessairement l'opinion de Medscape, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur medscape.org. Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis et des utilisations hors AMM de produits approuvés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC