

CHOLESTASES INTRAHEPATIQUES, 2006

A.P.Geubel. Service de Gastro-entérologie. Cliniques Universitaires St Luc. 1200 Bruxelles

1. CHOLESTASE OU CHOLOSTASE ?

Cholestase puisque dérivé du grec *Χολη* (pour « bile ») et *στασιζ* (pour « arrêt »), le terme semble avoir été introduit par Roessle en 1930.

2. LES VOIES BILIAIRES, DE QUOI PARLONS-NOUS ?

La partie initiale des voies biliaires est constituée par une petite structure canalaire formée par l'accolement de deux travées hépatocytaires, le canalicule. Celui-ci s'ouvre dans une structure jonctionnelle constituée de quelques cholangiocytes situés « à cheval » sur le lobule et l'espace porte, le passage de Hering des pathologistes, qui s'ouvre à son tour dans une structure canalaire de plus grand diamètre, le ductule (ou cholangiole). Les ductules s'ouvrent dans des canaux biliaires interlobulaires situés dans les espaces portes au côtés d'une veinule portale et d'une ramification de l'artère hépatique et entourés d'un fin plexus capillaire « péricanalaire ». Ils s'ouvrent dans des voies biliaires de calibres croissants, septales puis segmentaires qui elles-mêmes aboutissent dans les canaux hépatiques gauche et droit (1).

3. COMMENT S'EFFECTUE LA SECRETION BILIAIRE ?

Le foie est capable « d'extraire » de multiples composants sanguins (sels biliaires, bilirubine, acides gras, anions organiques, ...) de manière très efficace, certains même au premier passage circulatoire (composés à « haute extraction ») et ce, grâce à la fixation à des protéines dotées de capacités de liaison et de transport. La liste des transporteurs responsables identifiés au niveau de la membrane hépatocyttaire sinusoïdale s'allonge régulièrement (transporteurs du taurocholate, des anions organiques, des cations organiques, des prostaglandines, des acides aminés,...). Le trafic intra-cellulaire de protéines, lipides, vésicules, molécules organiques est intense. Beaucoup de composés sont métabolisés (phases I et II) et sont donc transportés vers le réticulum endoplasmique (RE, cytochromes) puis du RE vers le pôle canaliculaire où ils sont excrétés par des transporteurs dépendants de l'ATP. Les plus importants de ces transporteurs sont la « BSEP » (« Bile-salt Export Pump »), le translocateur de la phosphatidylcholine (« MDR 3 » pour « MultiDrug Resistance-associated protein 3 »), le transporteur anionique de la bilirubine et du glutathion « MRP2 » (« Multidrug Resistance-associated Protein 2 ») et le transporteur cationique « MDR1 ». L'excrétion de

la bilirubine et des acides biliaires suivent des voies différentes tout comme celle du cholestérol et des endotoxines microbiennes (2).

La bile parvenue au niveau du canal biliaire est enrichie de la sécrétion cholangiocytaire de chlore et de bicarbonate via « CFTR » (« Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator ») et en eau (aquaporines).

4. QUELLE IMPORTANCE DANS LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ET LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES CHOLESTASES ET DES HYPERBILIRUBINEMIES ?

Les recherches génétiques menées ces dix dernières années ont permis d'identifier diverses mutations responsables de cholestases chroniques entraînant une insuffisance hépatique terminale dans l'enfance, l'adolescence ou plus rarement à l'âge adulte et regroupées sous le terme « PFIC » (pour « Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis »). PFIC est responsable de 10% à 15% des cholestases pédiatriques et de 10% des indications de transplantation hépatique pédiatrique.

- *PFIC 1* (pour « Progressive Familial Intrahepatic cholestasis type 1 »). L'affection, mieux connue sous le terme de « maladie de Byler » est liée à des mutations de FIC1, une ATP-translocase exprimée au niveau de la membrane canaliculaire d'hépatocyte. La cholestase est probablement liée à une absorption accrue des acides biliaires au niveau iléal ainsi qu'à une réduction de la sécrétion biliaire via BSEP. Toutes deux sont liées à une réduction d'expression d'un récepteur nucléaire dit « FXR » elle même influencée par la perte de FIC1. Vu la réduction d'excrétion des acides biliaires et donc de leur effet détergent au niveau des canaux biliaires, les γ -GT restent normales. La cholestase récidivante bénigne (« BRIC 1 ») constitue probablement et malgré une hétérogénéité génétique plus grande, une forme d'expression phénotypique moins sévère de l'affection. Le mécanisme physiopathologique de l'affection explique pourquoi tant dans la maladie de Byler que dans la cholestase récidivante bénigne, la diversion biliaire chirurgicale ou le drainage naso-biliaire endoscopique entraînent fréquemment un effet thérapeutique favorable (3,4).
- *PFIC 2* (et *BRIC 2*) est causée par des mutations du gène BSEP. L'accumulation de acides biliaires dans l'hépatocyte est la source de l'atteinte hépatique, les γ -GT sont également normales.
- *PFIC 3* (et *BRIC 3*) également appelée « déficit en MDR3 » est liée à un déficit génétique entraînant une réduction de l'excrétion biliaire de phospholipides (phosphatidylcholine) qui n'exercent donc plus leur effet anti-détergent vis-à-vis des acides biliaires. Leur toxicité vis-à-vis des membranes cholangiocytaires entraîne une élévation des γ -GT. De plus, l'absence de phospholipides déstabilise les micelles et accroît la lithogénicité de la bile et la cristallisation du cholestérol. Il n'est donc pas surprenant que des mutations de MDR3 ont également été mises en évidence dans chez des patients atteints de lithiase biliaire intra-hépatique à cholestérol. Des

mutations du même transporteur et/ou une réduction d'expression de BSEP liée à l'imprégnation oestro-progestéronique jouent probablement un rôle dans la cholestase récidivante de grossesse, dans certaines cholestases d'origine médicamenteuse et également, dans certaines hépatopathies chroniques cholestatiques de l'adulte. Des mutations de MRP2 sont responsables de l'hyperbilirubinémie conjuguée du syndrome de Dubin-Johnson (5,6).

5. QUELS SONT LES MECANISMES IMPLIQUES DANS LES CHOLESTASES INFECTIEUSES ET MEDICAMENTEUSES ?

Les cholestases d'origine infectieuse sont fréquentes, survenant le plus souvent dans un contexte septique d'origine extra-hépatique impliquant fréquemment, mais non exclusivement, un germe gram négatif. Différents éléments associés en favorisent la survenue (prématurité, alimentation parentérale, sévérité de l'infection, affection hépatique sous-jacente,...). La présence d'une cholestase biologique survient dans 65% des bactériémies mais l'hyperbilirubinémie est rare (6%). La cholestase est un indicateur de la sévérité du sepsis. La physiopathologie implique l'action, au niveau de différents transporteurs membranaires, des endotoxines et des lipopolysaccharides bactériens (LPS) ainsi que de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , interleukines) libérées par le parenchyme hépatique. Les transporteurs impliqués sont ceux de la membrane sinusoidale de l'hépatocyte mais surtout ceux du pôle canaliculaire (BSEP, MRP2) dont l'activité réduite est associée à une augmentation d'expression de transporteurs conférant une résistance aux cytokines et une protection de l'hépatocyte par l'accentuation de l'excrétion baso-latérale des anions organiques (Mrp1 et Mdr1b) (5, 7).

Les cholestases médicamenteuses peuvent relever de diverses causes, on les divise schématiquement en :

- cholestase « pure », telle que celle induite par les oestrogènes ou stéroïdes anabolisants ;
- cholestase d'accompagnement de lésions d'hépatite aiguë
- cholestase avec atteinte canalaire biliaire, voire, rarement, disparition des canaux (« vanishing bile-duct syndrome ») qui fait généralement suite à une atteinte mixte de type hépato-cholangiolite ou hépato-cholangite.

Dans la cholestase pure, la physiopathologie implique une inhibition des transporteurs canaliculaires, particulièrement BSEP et/ou MRP2, relevant probablement de mécanismes d'actions différents (*cis*-inhibition du transporteur par compétition [rifampicine, cyclosporine, glibenclamide,...], *trans*-inhibition après sécrétion dans le canalicule biliaire [oestro-progestatifs], modification de la composition biliaire, ...) (3,9). Dans les toxicités associées aux atteintes canalaires (10), l'existence d'un mécanisme immunologique de destruction des canaux est impliquée. Dans les atteintes canalaires liées à l'acide clavulanique, le rôle d'une prédisposition

génétique a été démontré (11), prédisposition également susceptible d'influencer le type d'atteinte hépatique observée (12).

6) QUELS SONT LES SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES HABITUELS DE CHOLESTASE ET LEUR FIABILITE ?

Les signes cliniques comportent évidemment ictère et/ou prurit. La variabilité du tableau est grande. Comme l'indique la sévérité du prurit souvent observé dans les formes anictériques de cirrhose biliaire primitive, il n'y a aucune corrélation entre la gravité de la cholestase et celle du prurit. L'origine même du prurit, classiquement attribuée au taux élevé de sels biliaires plasmatiques, reste débattue.

Les signes biologiques « classiques » de cholestase comportent l'élévation de la bilirubine, des γ -GT, des phosphatases alcalines, du cholestérol et des acides biliaires ainsi que la présence de bilirubine dans les urines. Les tableaux biologiques sont peu spécifiques et les anomalies observées dans de multiples affections hépatiques parenchymateuses peuvent mimer celles des obstacles biliaires extra-hépatiques (Tableau I). On connaît l'élévation inconstante des γ -GT dans des cholestases même sévères (voir supra), l'élévation des phosphatases alcalines d'origine osseuse, intestinale ou placentaire.

7) QUEL TRAITEMENT POUR LE PRURIT CHOLESTATIQUE ?

Le traitement du prurit cholestatique reste difficile, la cholestyramine étant fréquemment inefficace. La rifampicine est souvent efficace, particulièrement dans la cirrhose biliaire primitive. Son mode d'action ferait intervenir une modulation d'activité de BSEP via le récepteur nucléaire « PXR » (« Pregnane X Receptor »). Le phénobarbital aurait un mode d'action similaire. Dans les cas de prurit violent et réfractaire, on a parfois recours à la naloxone, au propofol...ou à la transplantation hépatique.

8) QUEL ESPOIR DANS LE TRAITEMENT DES CHOLESTASES INTRAHEPATIQUES ?

Beaucoup d'atteintes hépatiques sont liées ou aggravées par la toxicité des acides biliaires et l'efficacité du traitement par l'acide ursodéoxycholique est limitée. La découverte des récepteurs nucléaires des acides biliaires, tel FXR, a révolutionné notre compréhension de la sécrétion biliaire et de son altération dans diverses circonstances pathologiques. Des travaux expérimentaux suggèrent l'effet hépatoprotecteur d'un agoniste de FXR vis-à-vis de la toxicité des acides biliaires, effet lié à une induction de MDR2, BSEP et MRP2, la suppression des enzymes impliqués dans la synthèse des acides biliaires et une réduction des récepteurs pro-apoptotiques (13).

En conclusion, cette dernière décennie a vu de grands progrès réalisés dans notre compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans diverses formes d'affections hépatiques cholestatiques. Le rôle joué par des anomalies génétiques apparaît important tant en ce qui concerne la pathogénie de certaines affections que de la prédisposition aux agressions médicamenteuses. Ces nouvelles connaissances ouvrent la voie à une recherche thérapeutique passionnante.

REFERENCES

1. Roskams TA, Theise ND, Balabaud C, Bhagat G, Bhathal PS, Bioulac-Sage P et al. : Nomenclature of the finer branches of the biliary tree : canals, ductules, and ductular reactions in human livers. *Hepatology* 2004 ; **39(6)** : 1739-45.
2. Jansen PL : Foreword : from classic bile physiology to cloned transporters. *Semin Liver Dis* 2000 ; **20(3)** : 245-50.
3. Pauli-Magnus C, Stieger B, Meier Y, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Enterohepatic transport of bile salts and genetic of cholestasis. *J Hepatol* 2005 ;43 : 342-357.
4. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LWJ, Venneman NG, Schwartz TP, Van Berge Henegouwen GP, Devlin J, van Nieuwkerk CMJ, Knisely AS, Houwen RHJ. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatol* ;2006 ; 43 : 51-53.
5. Thompson R, Jansen PL : Genetic defects in hepatocanalicular transport : *Semin Liver Dis* 2000 ; **20(3)** : 365-72.
6. Baussan C, Cresteil D, Gonzales E, Raynaud N, Dumont M, Bernard O et al. : Genetic cholestatic liver diseases : the example of progressive familial intrahepatic cholestasis and related disorders. *Acta Gastroenterol Belg* 2004 ; **67(2)** : 179-83.
7. Vos Ta, Hooiveld GJE, Konong H, Childs S, Meijer DKF, Mashage H, Jansen Plm, Muller M. Up-regulation of the multidrug resistance Gnes, Mrp1 and Mdr1b, and down regulation of the organic anion transporter, Mrp2, and the bile salt transporter, Spgp, in endotoxemic rat liver. *Hepatol* 2006 ; 43 N°2, suppl.1 : S9-S11.
8. Gilroy RK, Mailliard ME, Gollan JL : Gastrointestinal disorders of the critically ill. Cholestasis of sepsis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003 ; **17(3)** : 357-67.
9. Bohan A, Boyer JL : Mechanisms of hepatic transport of drugs : implications for cholestatic drug reactions. *Semin Liver Dis* 2002 ; **22(2)** : 123-36.
10. Geubel AP, Sempoux C, Rahier J : Bile duct disorders . *Clin Liver Dis* 2003 ; **7(2)** : 295-309.
11. Hautekeete ML, Horsmans Y, Van Waeyenberge C, Demanet C, Henrion J, Verbist L et al. : HLA association of amoxicillin-clavulanate-induced hepatitis. *Gastroenterology* 1999 ; **117(5)** : 1181-6.
12. Andrade RJ, Lucena MI, Alonso A, Garcia-Cortes M, Garcia-Ruiz E, Benitez R et al. : HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. *Hepatology* 2004 ; **39(6)** : 1603-12.
13. Liu Y, Binz J, Numerick MJ, Dennis S, Luo G, Desai B et al. : Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra- and extrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2003 ; **112(11)** : 1678-87.

