

Quizz clinique : autour du prurit cholestatique

Dr Nicolas Goossens (CHBP et Gastroentérologie et Hépatologie)

Symposium AGeMIG et CHBP

20 mars 2025

Cas clinique

- Patiente de 17 ans, sans antécédents notables
- Présentation en aout 2023 avec ictère, prurit ++ et épigastralgies

Complément anamnèse:

- Pas de consommation d'alcool à risque
- Pas de prise de médicaments (hormis une contraception orale)
- Pas de phytothérapie
- Absence de facteurs de risque d'hépatite virale

Status:

- Signes vitaux ok, afébrile, IMC 22kg/m²
- Lésions de prurit



Cas clinique

Laboratoire:

- Bilirubine totale : 324 $\mu\text{mol/L}$ ($N < 17$), dont directe 246,5 $\mu\text{mol/L}$
- ASAT : 80 U/L ($N < 35$)
- ALAT : 131 U/L ($N < 35$)
- Phosphatases alcalines : 357 U/L ($N : 35-104$)
- Gamma-GT : 12 U/L ($N: 16-50$)

- Hépatites A, B, C, E, EBV, CMV : Négatives
- US abdominal: sans particularité, voies biliaire non dilatées, pas de lithiase, vésicule biliaire sp

Prochaine étape?

1. Echo-endoscopie biliaire
2. Cholangio-IRM
3. Compléter le bilan d'hépatopathie
4. Compléter l'anamnèse
5. Contacter centre-hepatobiliaire-pancreatique@hug.ch

Prochaine étape?

1. Echo-endoscopie biliaire
2. Cholangio-IRM
- 3. Compléter le bilan d'hépatopathie**
- 4. Compléter l'anamnèse**
5. Contacter centre-hepatobiliaire-pancreatique@hug.ch

Cas clinique

Complément anamnèse:

- Début d'une contraception orale (Éthinylestradiol/Lévonorgestrel - Elyfem) en juin 2023.
- Sinon pas de voyages, phytothérapie, tisanes, autres médicaments etc..

Complément bilan:

- IgG normaux, Anticorps antinucléaires : 1/40
- Anticorps antimitochondries (M2) : Négatifs
- Autres anticorps (GP 210, SP100, ALKM1, LC1, SLA, F actine) : Négatifs
- Bilan ferrique sp, cuprurie et céruloplasmine négative

Bilan morphologique

Echo-endoscopie biliaire:

- Voies biliaires très discrètement ectasiques, sinon sp

Cholangio-IRM:

- Aspect normal des voies biliaires et de la vésicule biliaire
- Pas d'anomalie morphologique hépatique



Suite...

Biopsie hépatique: tableau de cholestase intralobulaire isolée évoquant en première hypothèse une étiologie médicamenteuse (Elyfem ®). Pas de stéatose ou de fibrose

Hypothèse: Hépatotoxicité à la contraception oestro-progestative

Pendant ce temps la patiente continue à se gratter...

Quel médicament proposeriez-vous comme premier choix pour le prurit cholestatique?

1. Cholestyramine (Quantalan®)
2. Acide ursodesoxycholique (ex Ursofalk®)
3. Bezafibrate (Cedur®)
4. Anti-histaminique

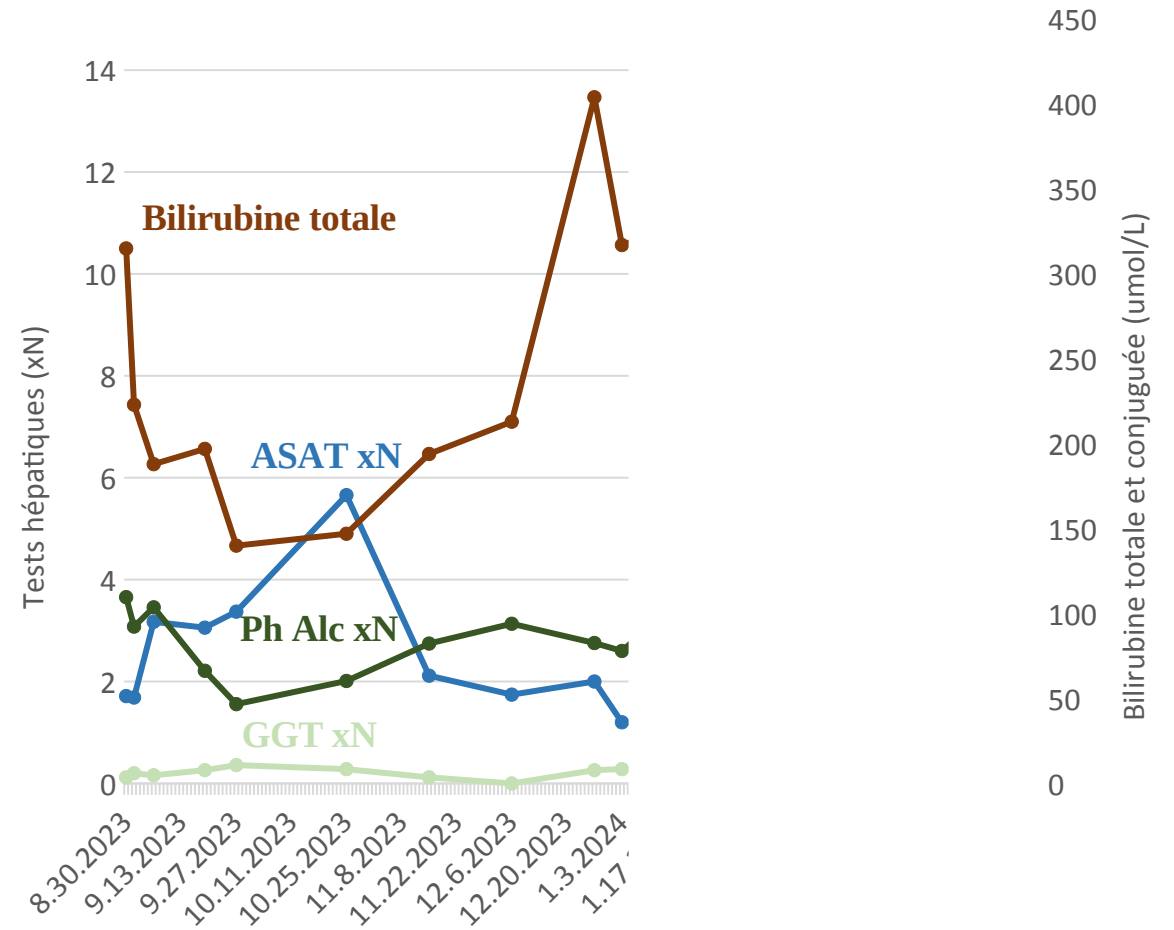
Pendant ce temps la patiente continue à se gratter...

Quel médicament proposeriez-vous comme premier choix pour le prurit cholestatique?

- 1. Cholestyramine (Quantalan®)**
- 2. Acide ursodesoxycholique (ex Ursofalk®)**
- 3. Bezafibrate (Cedur®)**
4. Anti-histaminique

Fin 2023

- Mise sous Ursofalk 14mg/kg interrompu ensuite par la patiente, corticoïdes (1 mg/kg/j) + N-acétylcystéine (NAC)
- Les corticoïdes ont été rapidement diminués faute de bénéfice marqué.
- Baisse initiale de la bilirubine totale de 324 à 198 $\mu\text{mol/L}$.
- Persistance d'une hyperbili (147 $\mu\text{mol/L}$) avec prurit important puis réascension de la bilirubine à $> 400 \mu\text{mol/L}$.
- → Demande avis HUG fin 2023



Consultation HUG

Anamnèse:

- Perte de 8 kg depuis aout 2024 (61 → 53 kg)
- Arrêt de l'école, prurit extrêmement invalidant
- Pas d'antécédents familiaux d'hépatopathie, de cholestase gravidique ou autre

Labo: Bilirubine totale 324umol/L, ASAT 42, ALAT 34, PhAlc 134, GGT 14

Propositions:

- Bilan nutritionnel, substitutions vitamines ADEK
- Relecture biopsie hépatique
- Prurit?

Quelles propositions pour prendre en charge ce prurit refractaire

Quel médicament proposeriez-vous comme prochain choix pour le prurit cholestatique? A noter échec cholestyramine, bezafibrate, urso.

1. Anti-histaminique
2. Drain naso-biliaire
3. Rifampicine
4. Naltrexone
5. Emollients

Quelles propositions pour prendre en charge ce prurit refractaire

Quel médicament proposeriez-vous comme prochain choix pour le prurit cholestatique? A noter échec cholestyramine, bezafibrate, urso.

1. Anti-histaminique
2. Drain naso-biliaire
- 3. Rifampicine**
4. Naltrexone
5. Emollients

Début 2024

DIAGNOSTIC :

Relecture
histologique Prof
Rubbia:

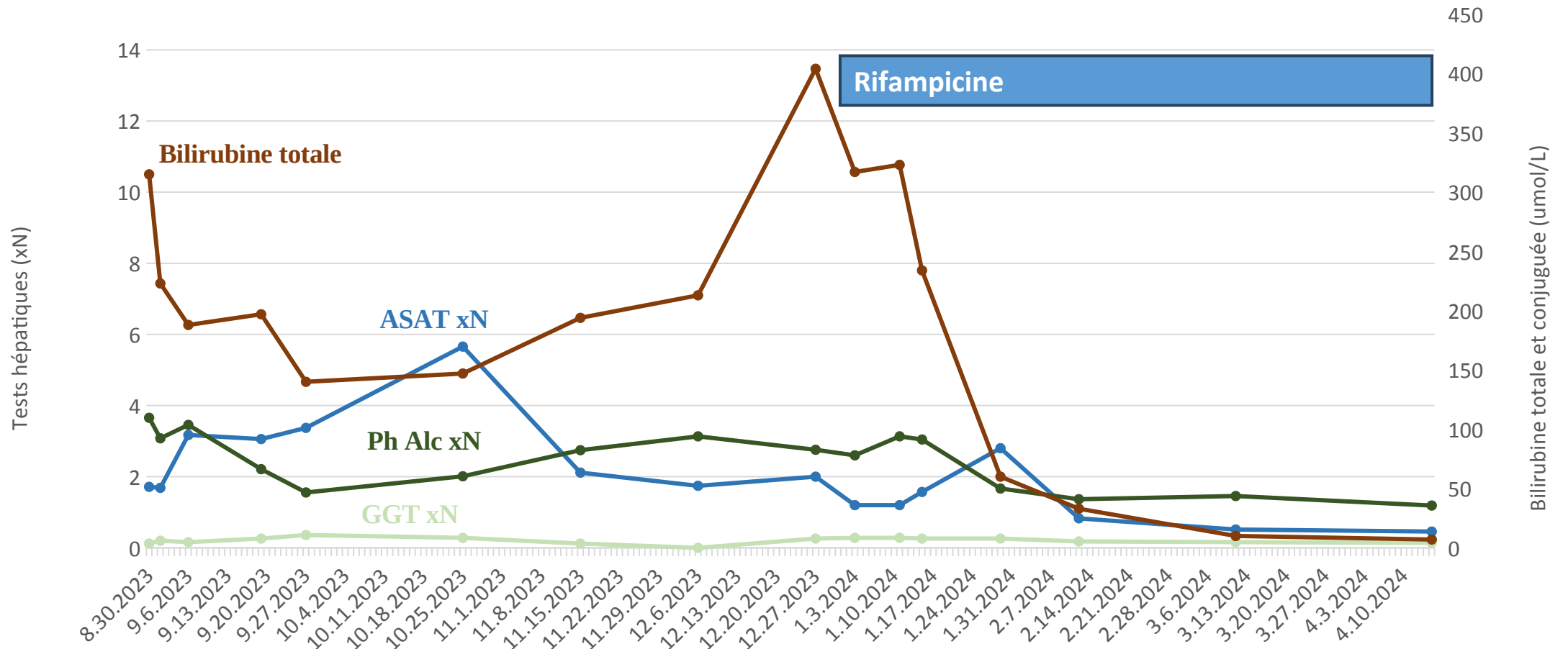
Ponction biopsie hépatique :
– cholestase principalement canaliculaire.

Commentaire : le tableau histologique ne montre pas d'hépatopathie chronique au vu de l'absence de fibrose. Ils ne montrent pas d'atteinte inflammatoire. Cette cholestase ne s'accompagne pas de souffrance hépatocytaire. Elle peut être en lien avec une atteinte médicamenteuse notamment la pilule contraceptive. Elle soulève également la question d'un possible BRIC, possiblement étayer par une étude génétique constitutionnelle.

Hypothèse diagnostique: Toxicité hépatique choléstatique sur prise d'oestrogènes, possible association avec mutations transporteurs biliaires (BSEP, ABCB11).

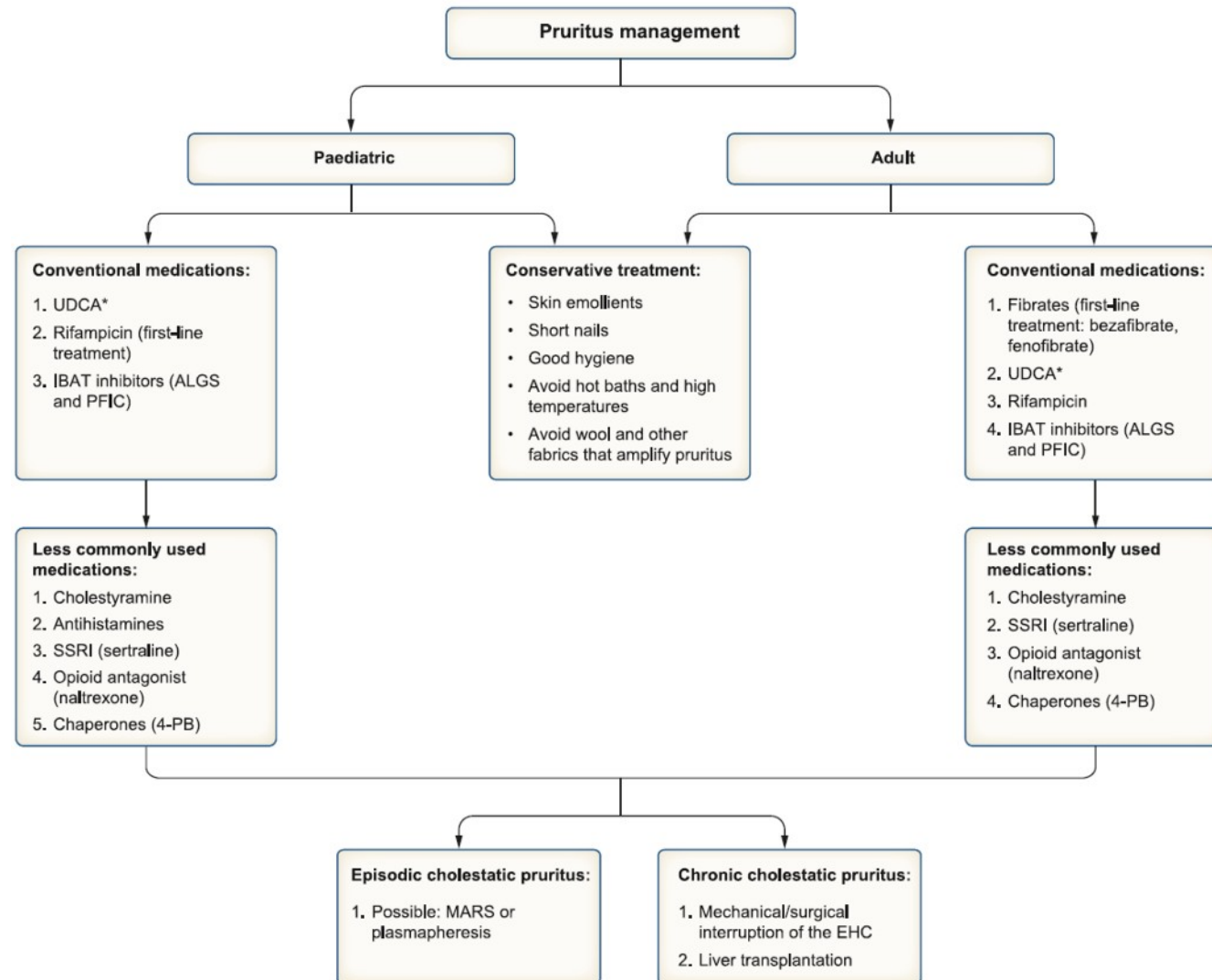
Introduction rifampicine à faibles doses (150mg/j)

Evolution



Normalisation de la bilirubine, disparition du prurit et reprise de l'école!

Prise en charge du prurit choléstatique



Principales stratégies thérapeutiques

Nom	Cible et mécanisme d'action	Effet	Efficacité sur le prurit
Cholestyramine (ex Quantalan)	Sels biliaires: Les résines échangeuses d'anions se lient aux acides biliaires dans l'intestin, interrompant ainsi la CEH.	Diminution du prurit cholestatique	Marginale
Acide ursodésoxycholique (ex Ursofalk etc..)	Composition des acides biliaires : Modification de la composition des acides biliaires, passant d'hydrophobes à plus hydrophiles	Diminution du prurit cholestatique ; diminution de la cholestase, réduction de la toxicité des acides biliaires, réduction et prévention de la lithiase biliaire.	Globalement faible Faible dans la déficience en FIC1 et BSEP ; variable de nul à élevé dans la déficience en MDR3.
Rifampicine	Diminution du prurit cholestatique, mécanisme inconnu, peut-être par l'activation de PXR qui entraîne également la détoxification des acides biliaires et autres pruritogènes potentiels.	Diminution du prurit cholestatique	Modérée
Bézafigurate (ex Cedur)	Régule l'expression et l'inflammation des transporteurs biliaires, mécanisme d'action pas entièrement compris.	Diminution du prurit cholestatique	Intermédiaire
Inhibiteurs de l'IBAT (Maralixibat)	IBAT : Interruption de la CEH des acides biliaires par inhibition de la réabsorption des acides biliaires dans l'iléon terminal par l'IBAT.	Diminution du prurit cholestatique et/ou des acides biliaires circulants	Variable de nul à élevé dans la PFIC, selon le type de PFIC et partiellement selon le génotype.

Composante génétique?

Clinical phenotypes suggesting that genetic testing would be helpful

Cholestasis in infants and children

Clinical features:

- Jaundice with normal or elevated GGT
- Elevated serum bile acids
- Pruritus can be severe
- Histology depends on affected protein



When to test:

- After exclusion of surgical causes (including biliary atresia) and autoimmune liver disease (in older children)

Acute cholestasis in children and adults

Clinical features:

- Can be precipitated by environmental factors
- May be underlying chronic liver disease
- Acute lobular injury on histology



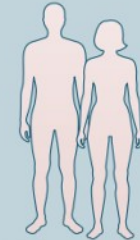
When to test:

- Severe (serum bile acids $\geq 40 \mu\text{mol/L}$) or early onset (≤ 32 weeks gestation) ICP
- Severe or recurrent DILI (cholestatic and hepatic)
- Severe or recurrent unexplained episodes.

Chronic cholestasis in adults

Clinical features:

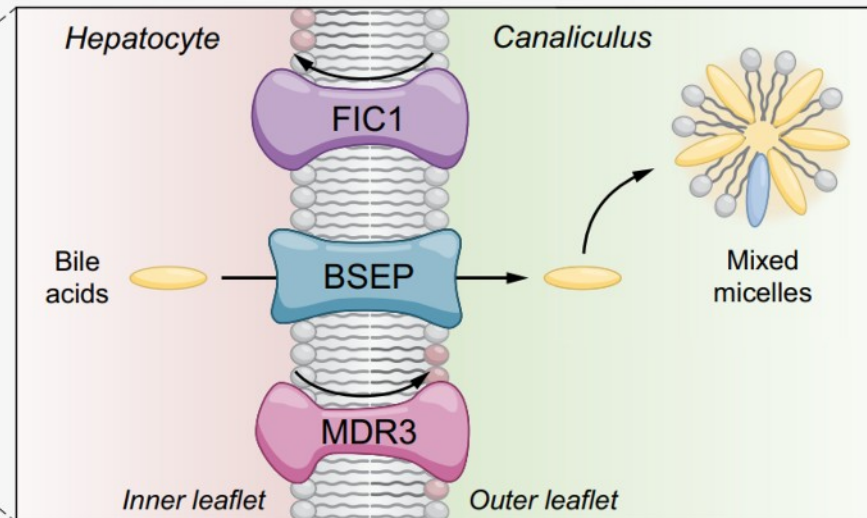
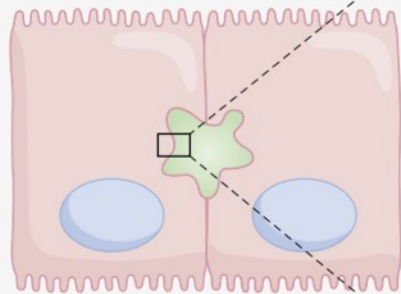
- Cryptogenic cholestasis (typically elevated GGT, chronic biliary disease on histology)
- History of early-onset gallstones (LPAC)
- Family history of liver disease



When to test:

- After exclusion of PBC (auto-antibody) and PSC (MRCP)
- Atypical autoimmune liver disease (e.g., AMA/ANA negative PBC, small duct PSC)

Hepatobiliary transporters



FIC1: 'Flips' phosphatidylserine from outer to inner leaflet

GGT ↓

BSEP: Transports bile acids from hepatocyte to canaliculus

GGT ↓

MDR3: 'Flops' phosphatidylcholine from inner to outer leaflet

GGT ↑

Conclusion

- **Prurit cholestatique**: y penser devant un prurit sans lésion dermatologique primaire. Bilan initial par tests hépatiques simples.
- **Prise en charge du prurit choléstatique** séquentielle. Avis spécialisé si nécessaire. Place du bezafibrate en première intention.
- En cas de GGT basse, choléstase prolongée ou récidivante évoquer une **cause génétique**
- Prise en charge diagnostique et thérapeutique **multidisciplinaire**
++

Merci pour votre attention !



nicolas.goossens@hug.ch



Hôpitaux
Universitaires
Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE