



Insuffisance hépatique et chaîne respiratoire

Emmanuel Gonzalès – Abdel Slama

Hépatologie et Transplantation Hépatique Pédiatriques

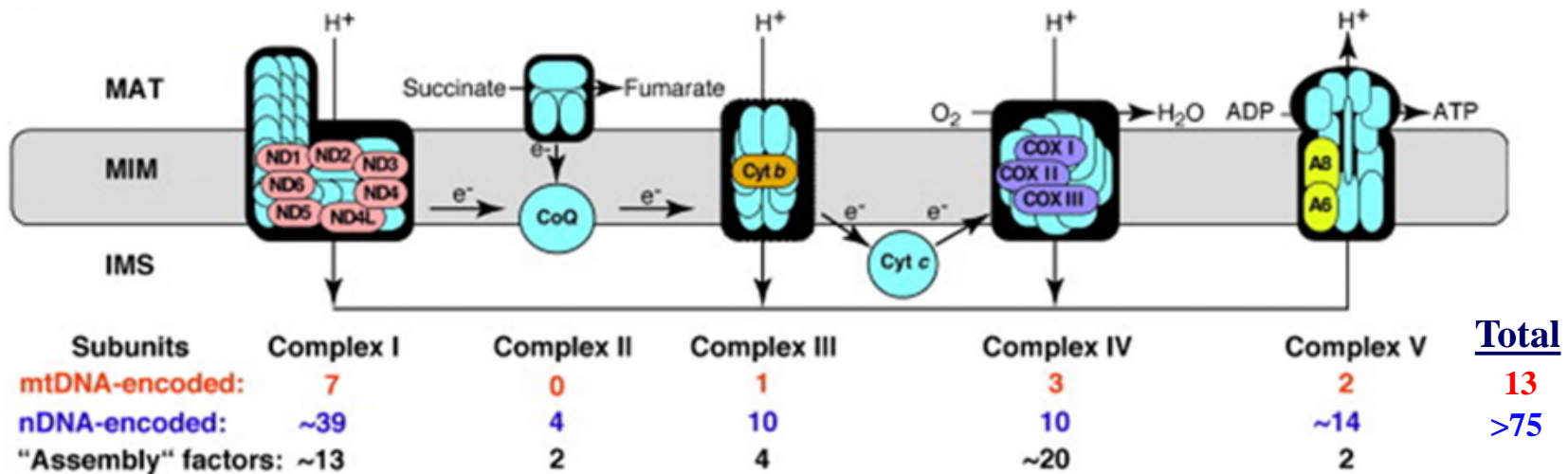
Biochimie

*Centre de Référence associé pour les Maladies Mitochondriales de l'Enfant à l'Adulte
(CARAMMEL)*

CHU Bicêtre, AP-HP, INSERM UMRS-757, Université Paris-Sud 11, Paris, France

Maladies mitochondriales et Foie

- **Primitives :**
- anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale



- autres : oxydation des AG, cycle de l'urée, déficit en citrine, PEP carboxykinase, ...

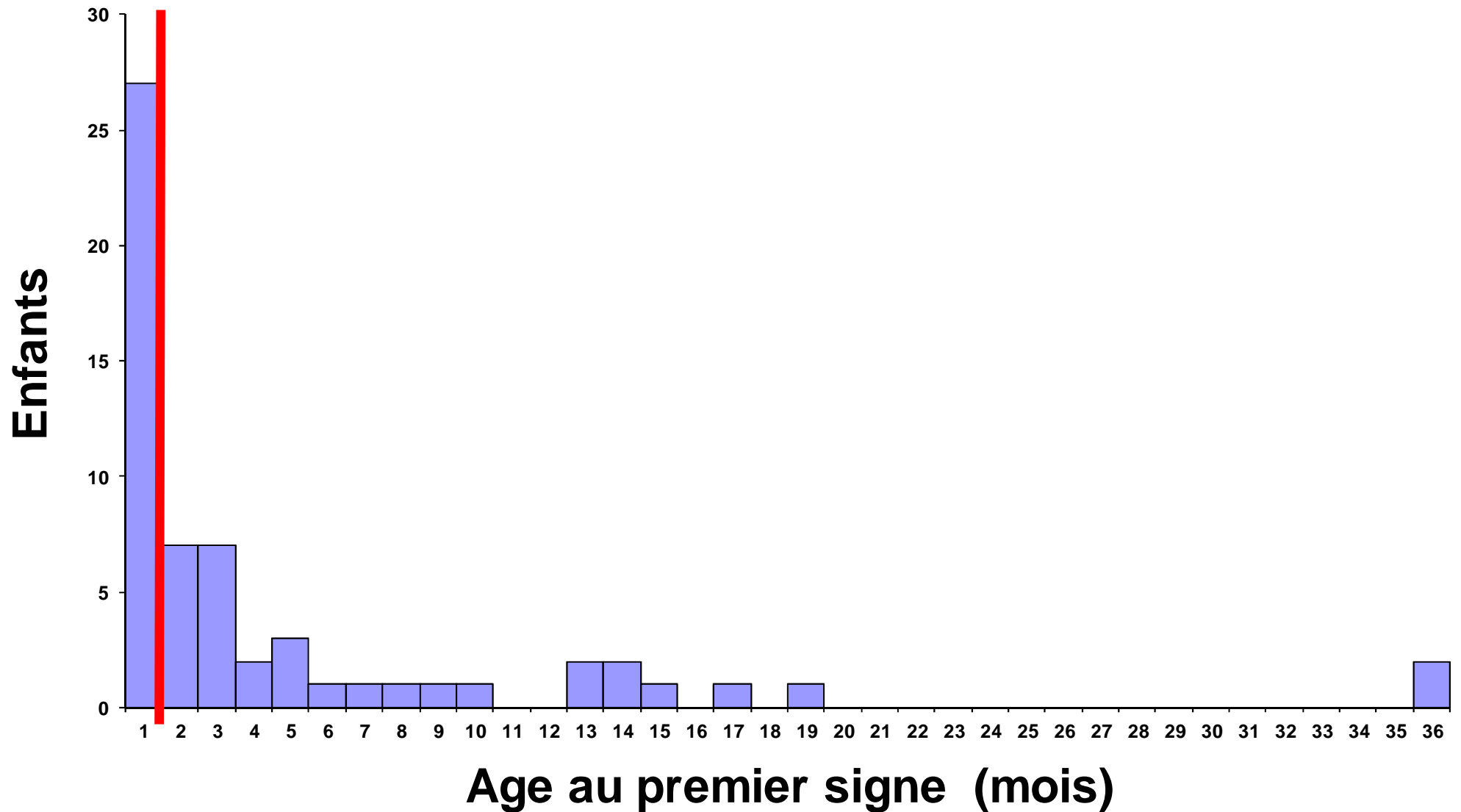
- **Secondaire :**

- autres hépatopathies responsables d'insuffisance hépatique et/ou de cholestase néonatale : hémochromatose néonatale, tyrosinémie, galactosémie, PFIC2 ...
- >1 mois : PFIC2, fructosémie, Wilson ...
- toxique : valproate, aspirine (Sd Reye), analogue nucléosidique ...
- infections virales

Atteintes du foie au cours des cytopathies mitochondriales : mode de présentation (63 enfants)

- **Insuffisance hépatocellulaire néonatale** **20**
Temps de Quick < 40 % avant J8
- **Insuffisance hépatocellulaire secondaire** **21**
Temps de Quick < 70% entre 1 et 16 mois
- **Cholestase précoce (< 2m)** **13**
- **Fortuite** **9**
 - Hépatomégalie 5
 - Élévation des transaminases 4

Atteintes du foie au cours des cytopathies mitochondriales : mode de présentation (63 enfants)



Atteintes du foie au cours des cytopathies mitochondriales : signes cliniques au diagnostic

Parfois RCIU, hypotrophie

n=	IHC NN 20	IHC 2re 21	Cholestase 13	Fortuit 9	Total 63
Ictère	19	19	13	0	51
HMG	18	16	10	6	50
SMG	10	5	5	2	22
Ascite	7	1	1	0	9
Tr neuro	?	4	4	2	10

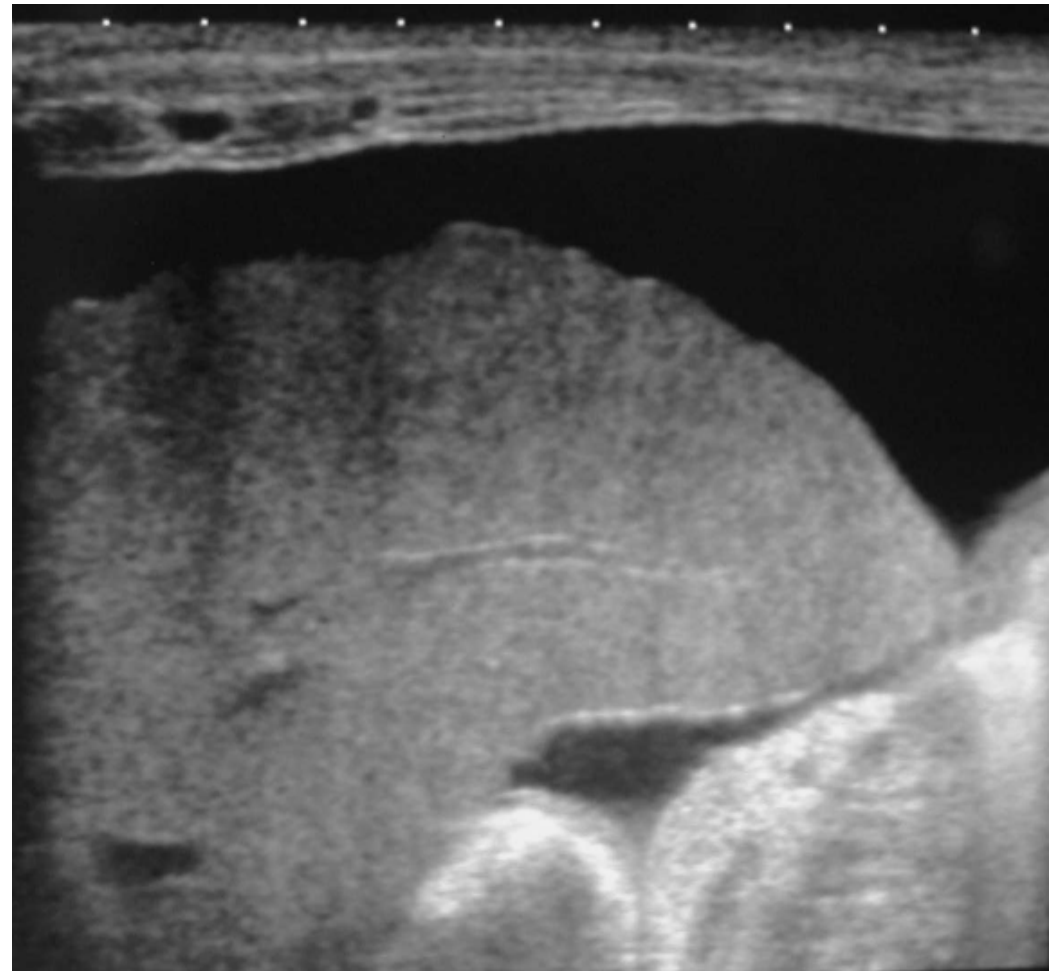
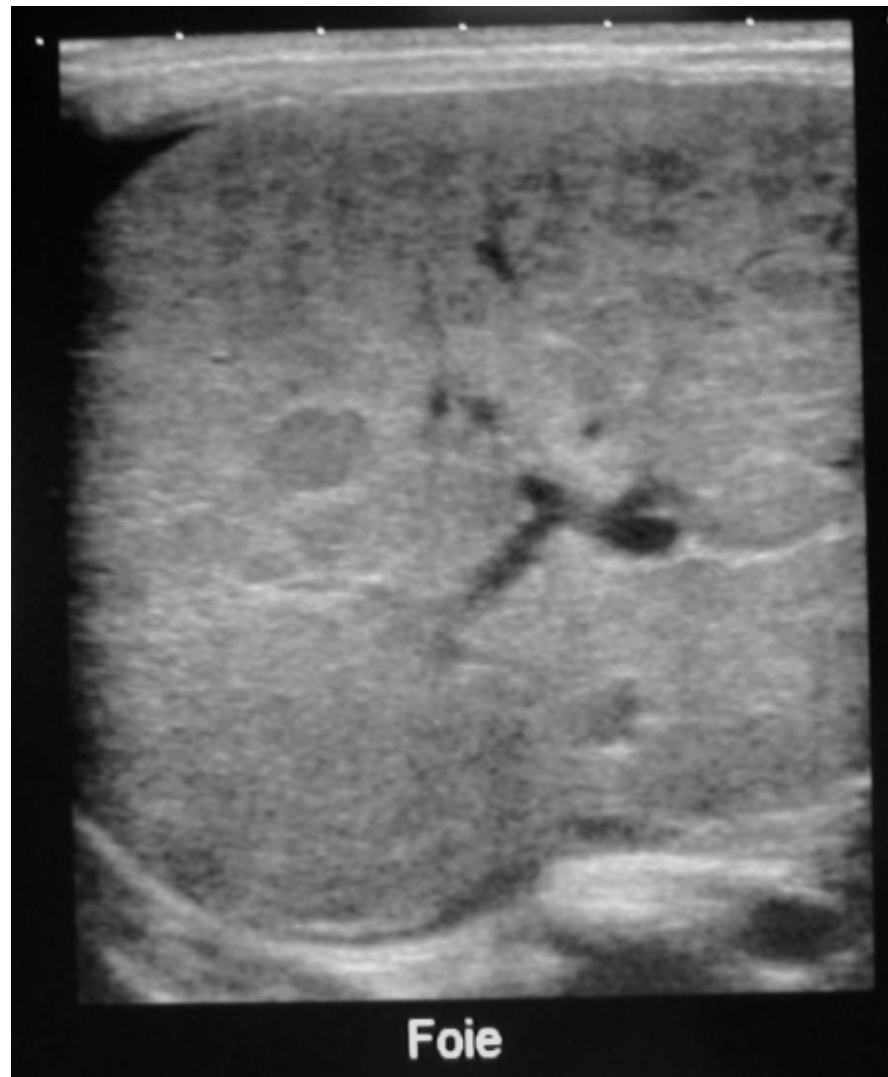
Atteintes du foie au cours des cytopathies mitochondriales : biologie au diagnostic

n=	IHC NN 20	IHC 2re 21	Cholestase 13	Fortuit 9	Total 63
Hypoglycémie	9	7	7	2	25
ASAT/ ALAT >1	20	18	13	6	57
L/P >20	12	12	9	3	36
alphaFP	56000	4000	84000	145	

Atteintes du foie au cours des cytopathies mitochondriales : échographie du foie au diagnostic

n=	IHC NN 20	IHC 2re 19	Cholestase 13	Fortuit 9	Total 61
Normale	0	4	3	1	8
HMG homogène	7	8	10	3	28
Hyperéchogène	5	6	0	4	15
Nodulaire	8	1	0	1	10

Atteintes du foie au cours des cytopathies mitochondriales : échographie du foie



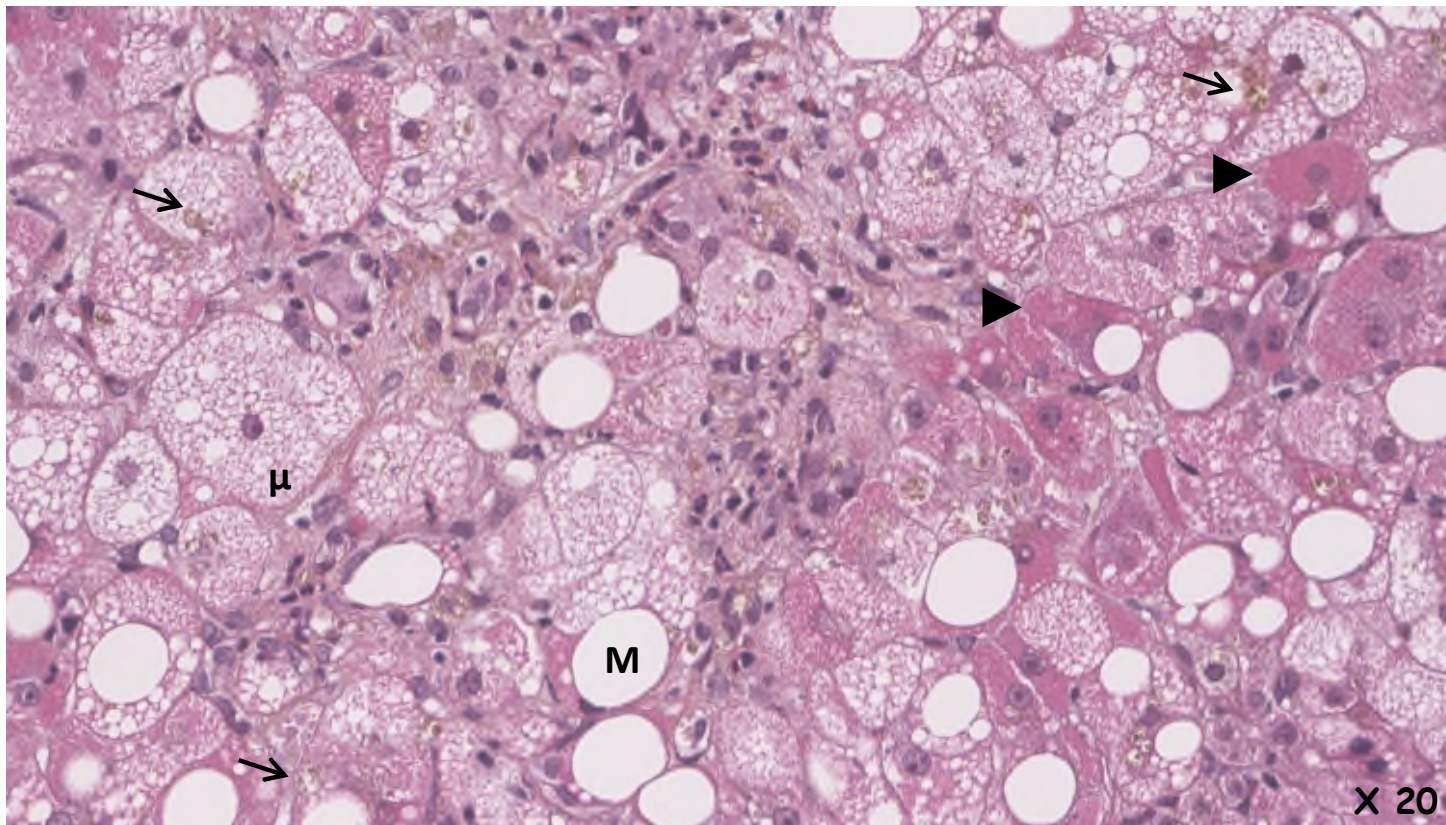
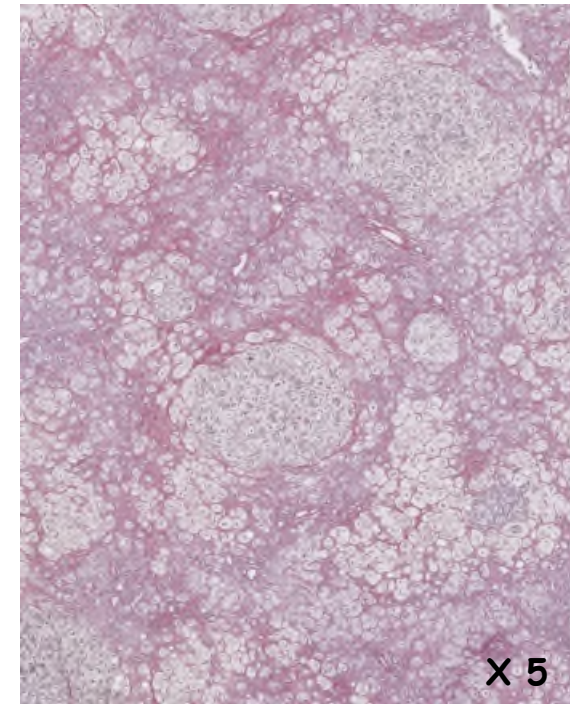
Foie multinodulaire, stéatose et ascite

Atteintes du foie au cours des cytopathies mitochondriales : histologie hépatique

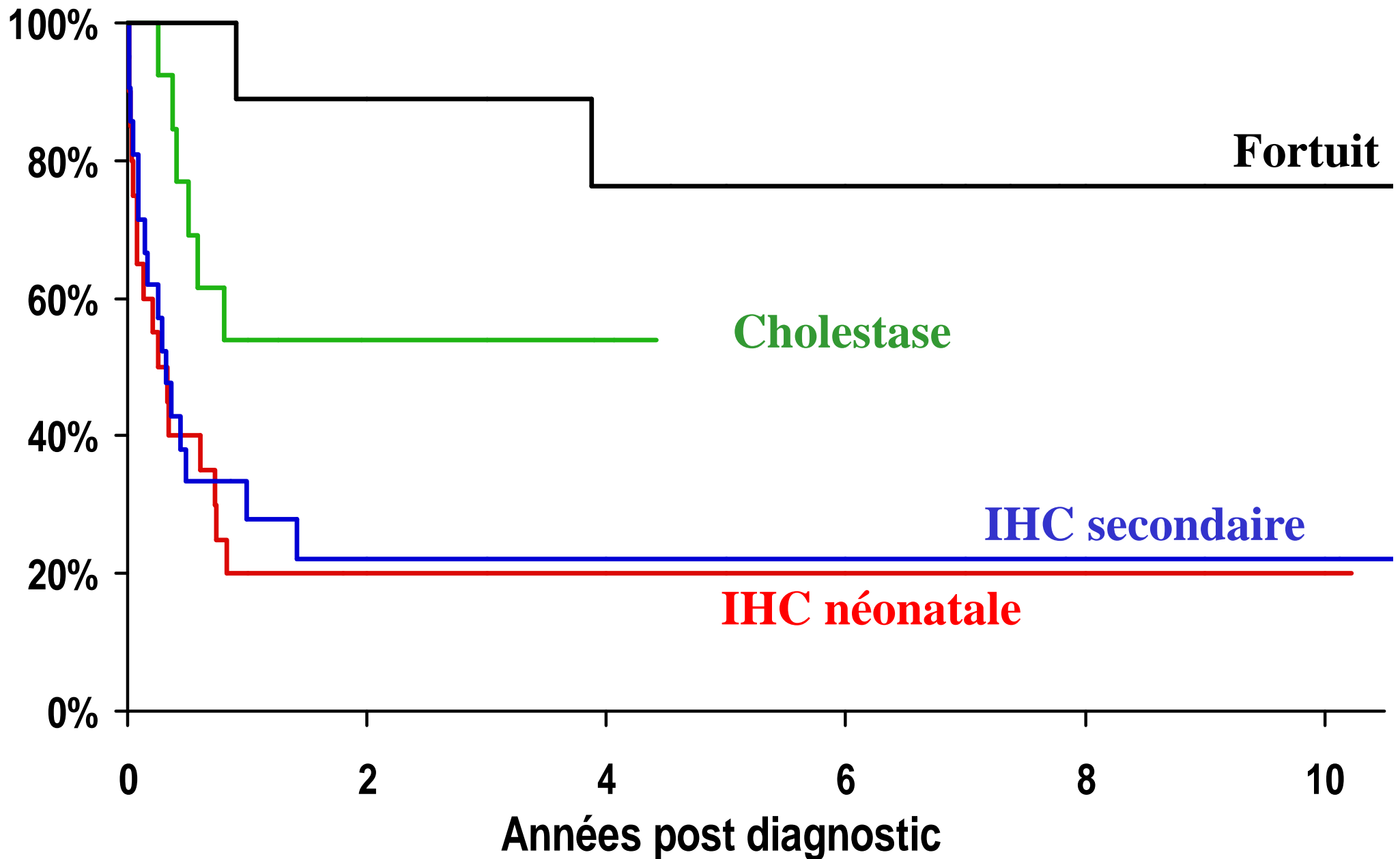
Fibrose portale/lobulaire - Cirrhose

- ▶ **Aspect oncocyttaire** des hépatocytes
- ➔ **Cholestase** hépatocyttaire et canaliculaire

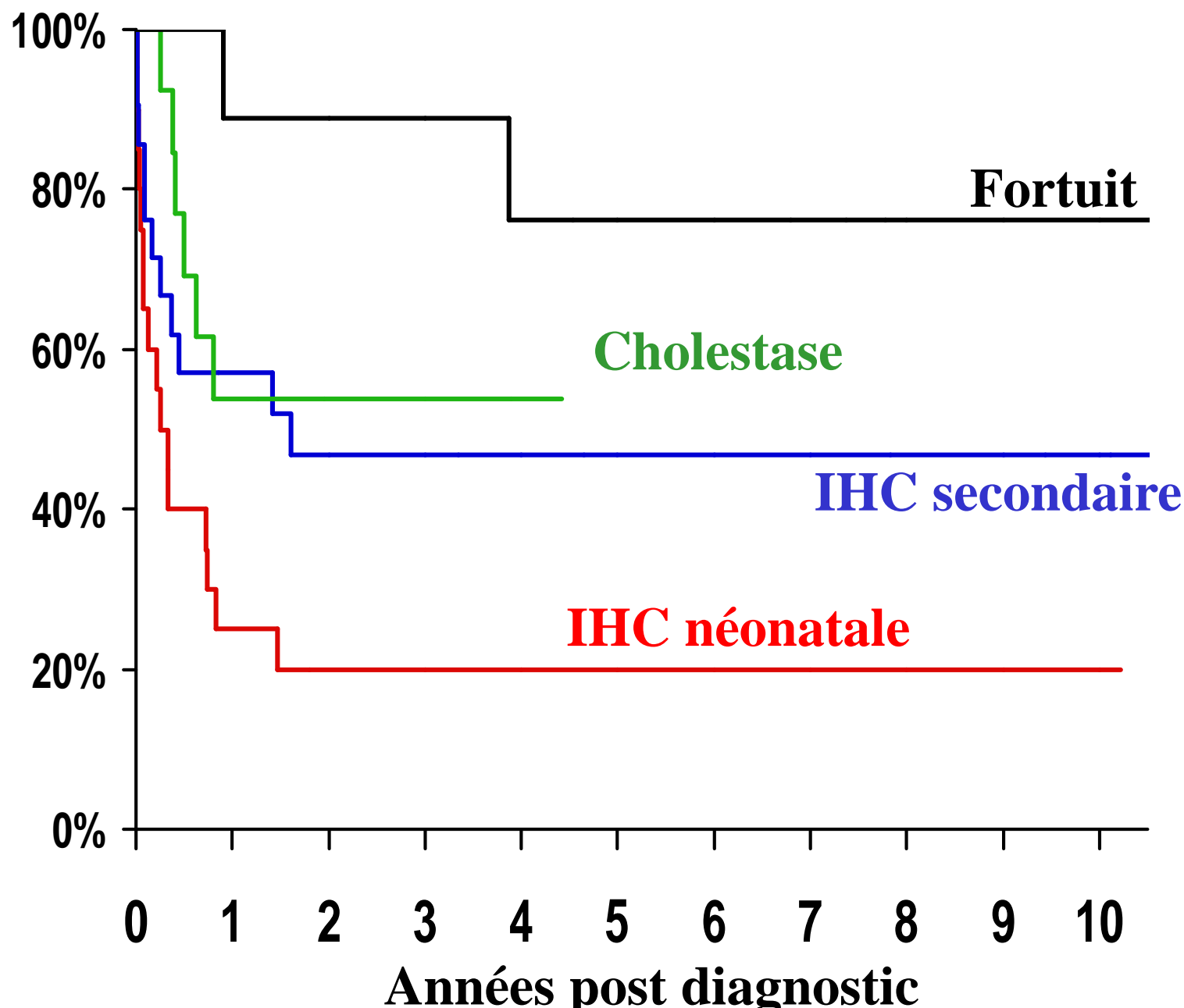
M/μ **Stéatose**



Atteintes du foie au cours des cytopathies mitochondriales : survie avec foie natif



Atteintes du foie au cours des cytopathies mitochondriales : survie globale



En vie	Neuro
7/9	2
6/13	0
11/21	4
4/20	1
28/63	7

Atteintes du foie au cours des cytopathies mitochondriales : pronostic

Présentation

Survie

spontanée

transplantation

20 IHC néonatale

4

0/1

21 IHC secondaire (1.5-8mois)

4

7/9

13 cholestases < 2mois

6

0/1

9 fortuites (ALAT, hépatomégalie)

7

-

21

7

28 survivants sur 63 patients

atteinte secondaire du SNC

7

survie avec cirrhose

8

hépatocarcinome

2

Pas de traitement spécifique efficace documenté

Atteintes du foie au cours des cytopathies mitochondriales : évaluation initiale

- **Diagnostic urgent par biopsie hépatique (chir/TJ)**
- **Recherche attentive d'une atteinte neurologique**
Clinique, IRM, spectroRM, PEV, PEA
LCR protéines >1g/l, lactates >3mM, L/P > 20
- **Autres atteintes : cardiaque, rénale ...**
- **Insuffisance hépatique et Valproate**

Rôle de POLG1, CI à la TH, 100% mortalité post TH (médiane survie post TH 2.8mois)

Diagnostic moléculaire : stratégie

Enzymologie

Déficit combiné
I+IV+/-III

Déficit isolé

III
IV

ADNmt (qPCR)

Déplétion < 20%

Pas de déplétion

PCR chaîne longue
Séquençage

ADNn

POLG1
DGUOK
MPV17
TWINKLE (C10orf2)
+/- SUCLA2, SUCLG1, RRM2B

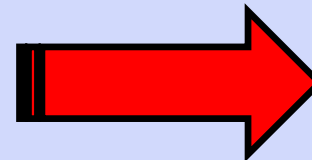
Traduction

TRMU, EFG1, EFTu

Stabilité des complexes

BCS1L (Gracile Sd)
SCO1

*Séquençage
moyen/haut débit*



Atteintes du foie au cours des cytopathies mitochondriales : conclusions

1- Anomalies de la chaîne respiratoire mitochondriale fréquente en cas d'insuffisance hépatique (<1mois ; 1mois-2ans)

2- Diagnostic difficile, manque de spécificité des investigations

DNAthèque, fibroblastes, foie et autres tissus, autopsie

Expertise (hémochromatose néonatale, Dg moléculaire)

3- Pas de traitement spécifique, TH avec prudence

4- Avenir : Diagnostic : études moléculaires (NGS)

Taylor RW et al, JAMA. 2014;312:68-77

Traitements : thérapies ciblée, cellulaire, génique