

Les risques d'hépatopathie chez les patients atteints de mucoviscidose

17/05/2025

Charlotte Mouliade

Cheffe de Clinique
Service d'hépatologie

Charlotte.mouliade@aphp.fr

DÉPARTEMENT D'HÉPATOLOGIE
ET D'ADDICTOLOGIE



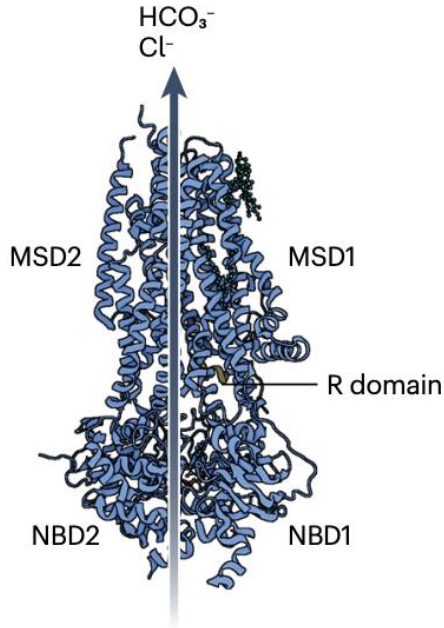
AP-HP Centre-Université Paris Cité
Hôpital Cochin



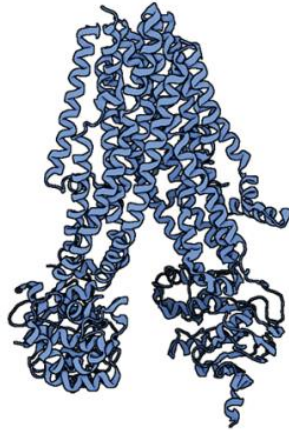
Hôpital Cochin
Port-Royal
AP-HP

La mucoviscidose

a Wild-type CFTR



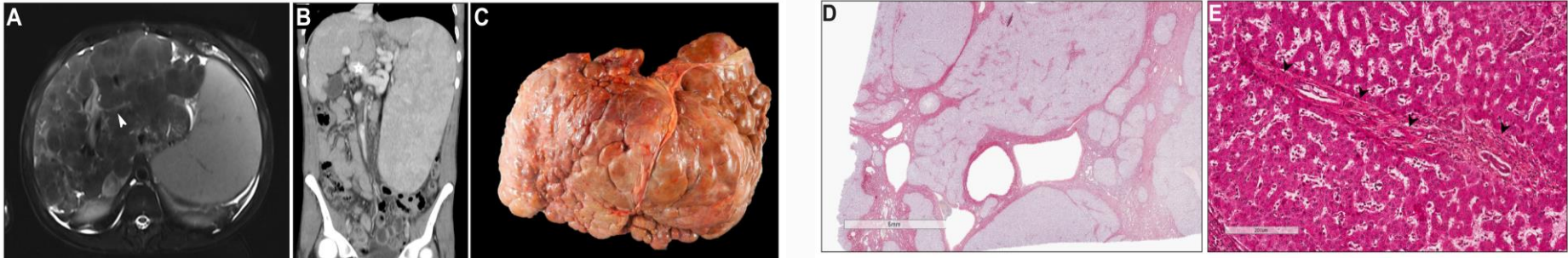
b F508del



- Autosomique récessive
- Repliement incorrect de CFTR
- Déséquilibre eau/électrolytes à la surface des cellules épithéliales

Atteintes hépatiques en lien avec la mucoviscidose

- CFTR est exprimée par les cholangiocytes
- 20-40% des patients atteints de mucoviscidose
- Jeunes adultes
- 5-10% peuvent progresser vers une hypertension portale ou une cirrhose décompensée



Atteintes hépatiques en lien avec la mucoviscidose

Cirrhose

- Cirrhose biliaire focale
- Cirrhose biliaire multilobulaire

Hypertension portale non cirrhotique

- Maladie vasculaire du foie (MVPS)

Non-spécifiques

- Stéatose (dénutrition, sepsis, inflammation...)
- Lithiase biliaire ou vésicule atrophique
- Ictère néonatal
- Cholangite sclérosante

Sévérité / mortalité associées à l'atteinte hépatique

La sévérité de l'atteinte hépatique associée à la mucoviscidose dépend surtout de la présence d'une hypertension portale

ET

L'atteinte hépatique est un facteur indépendant associé à la mortalité

MAIS

La mortalité est due essentiellement aux complications extra-hépatiques et majoritairement pulmonaires

Dépistage

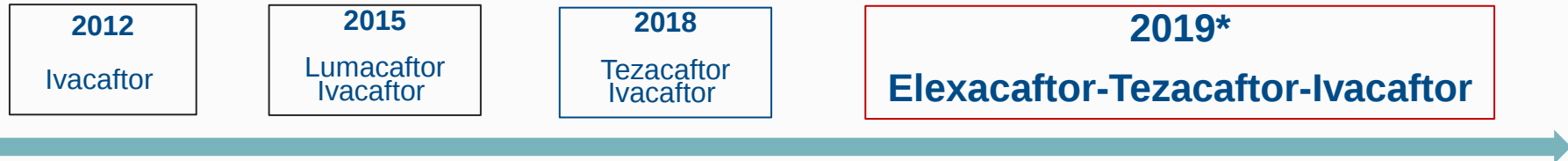
- Biologie hépatique + examen clinique annuel
- Echographie hépato-biliaire / 2 ans
- Ne pas hésiter à réaliser une bili-IRM devant toute cholestase, douleurs évocatrices de migration

Prise en charge en 2025

- AUDC : non recommandé
- Prise en charge “classique” de l’hypertension portale / cirrhose
- Transplantation hépatique ou double greffe

La révolution thérapeutique dans le traitement de la mucoviscidose

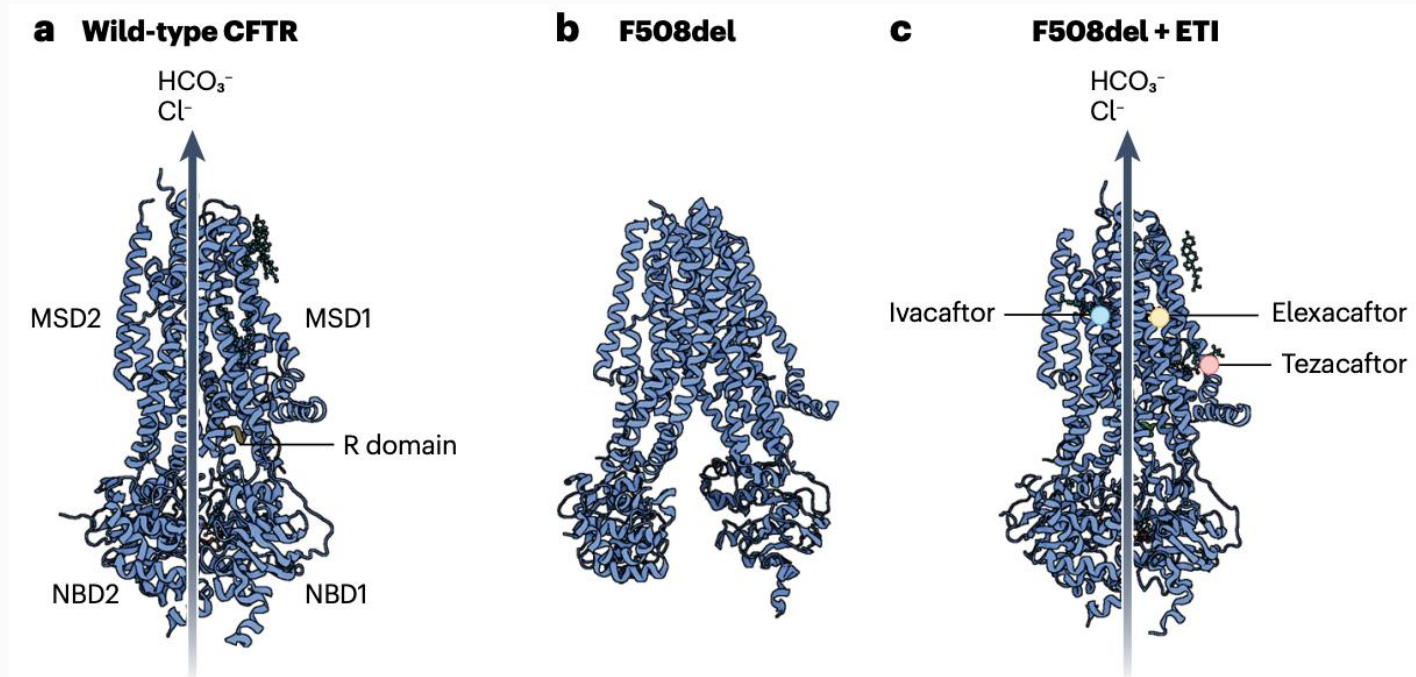
Depuis 2012 : molécules capables de modifier la structure 3D de la protéine CFTR :
modulateurs de CFTR



Accurso FJ, et al. **N Engl J Med.** 2010;363(21):1991-2003
Wainwright CE, et al **N Engl J Med.** 2015;373(18):1783-4.
Davies JC, et al. **N Engl J Med.** 2018;379(17):1599-611.
Keating D, et al. **N Engl J Med.** 2018;379(17):1612-20.
Middleton PG, Mall MA, et al. **N Engl J Med.** 2019;381(19):1809-19.
Barry PJ, Mall MA, et al. **N Engl J Med.** 2021;385(9):815-25.

*Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor (ETI) disponible en France depuis Decembre 2019 (usage compassionnel)

Les modulateurs de CFTR

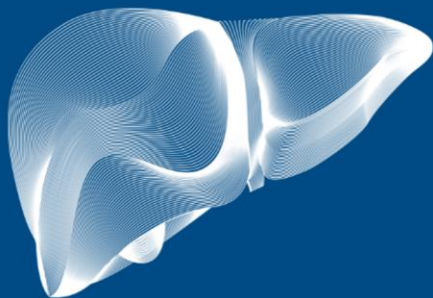


La triple combinaison Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor aide à améliorer la structure et donc la fonction du canal

Les modulateurs de CFTR et la maladie hépatique en lien avec la mucoviscidose

- L'impact des modulateurs de CFTR est prouvé sur les complications pulmonaires
- Aucune donnée concernant leur impact sur la progression de l'atteinte hépatique

→ Les recommandations actuelles ne se prononcent ni en faveur ni en défaveur



 **EASL** CONGRESS

7-10 May 2025

Amsterdam, the Netherlands

Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor and Cystic Fibrosis Liver Disease Progression

Charlotte Mouliade, Lucia Parlati, Stylianos Tzedakis, Mathis Collier, Samir Bouam, Anais Vallet-Pichard, Valérie D'Halluin-Venier, Reem Kanaan, Stanislas Pol, Philippe Sogni, Pierre-Régis Burgel, Vincent Mallet for the Demosthenes research group



Objectif

Évaluer l'incidence de la progression de l'atteinte hépatique liée à la mucoviscidose avant et après l'introduction du traitement par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor en France



Patients



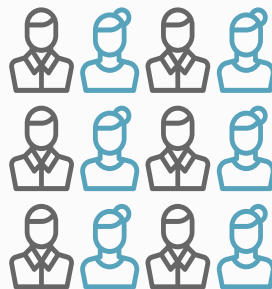
Étude de cohorte longitudinale
rétrospective française

2014

2023

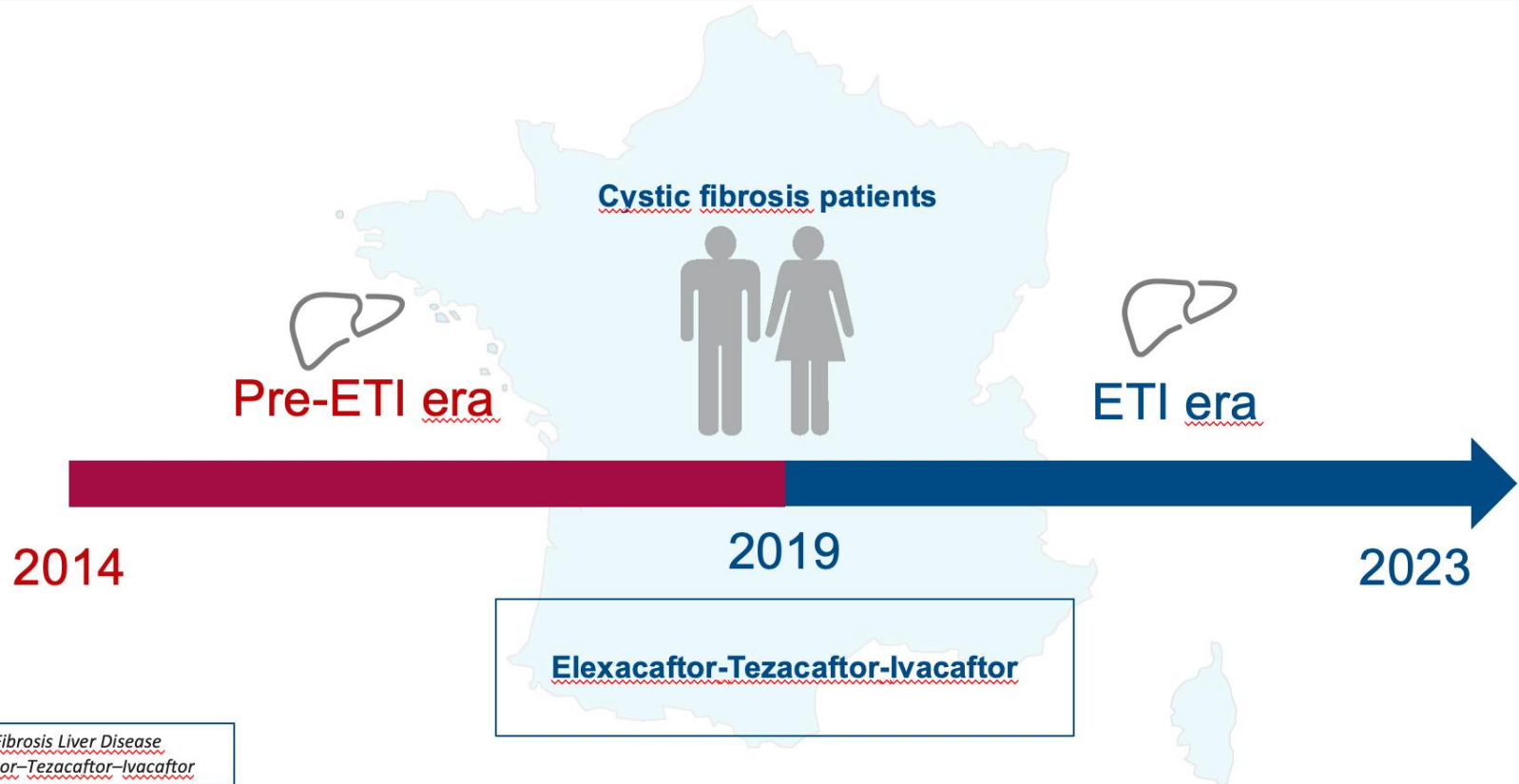
Données du PMSI

INCLUSION



Patients avec mucoviscidose (≥ 12 ans)

Méthode



Critères de jugement

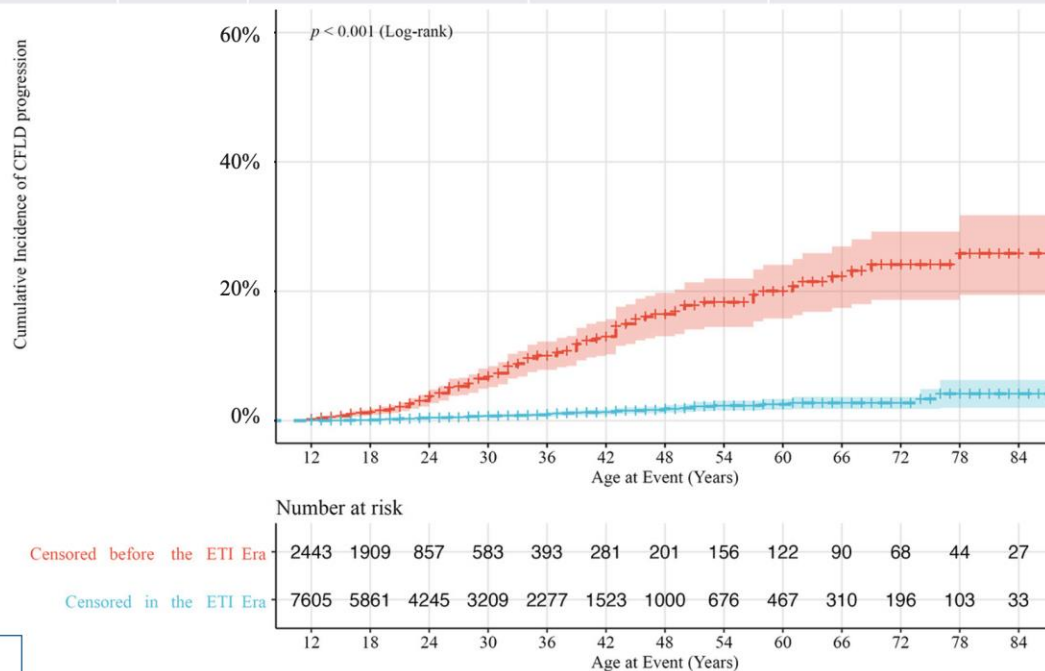
Critère de jugement principal : progression de la maladie hépatique

- Cirrhose décompensée
(ascite, encéphalopathie hépatique ou ictère non obstructif)
- Hémorragie due à l'hypertension portale
- Cancer primitif du foie

Critère de jugement secondaire : mortalité toutes causes confondues

Incidence cumulée pour la progression de l'atteinte hépatique liée à la mucoviscidose

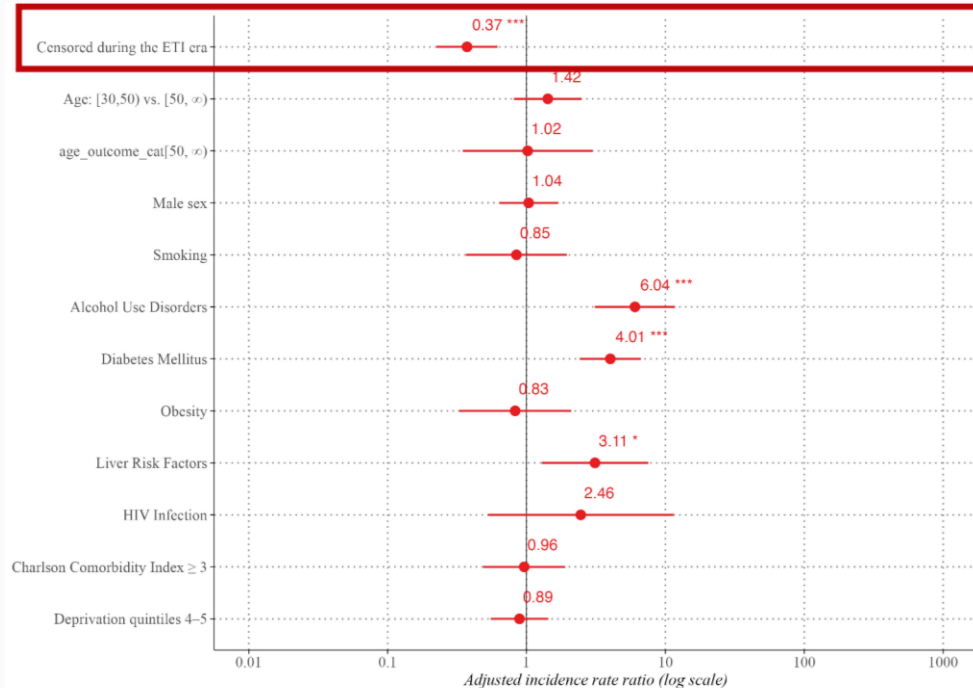
Counts, Incidence Rates (per 1,000 Person-Years), and Adjusted Incidence Rate Ratios for CFLD Progression					
Event	Overall	Pre-ETI Era incidence	ETI Era incidence	Adjusted IRR* (95% CI)	p value
CFLD progression	191 (3.2)	130 (20.74)	61 (1.14)	0.07 (0.05–0.1)	<0.001



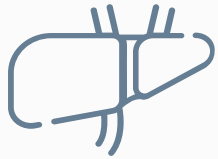
CFLD : Cystic Fibrosis Liver Disease
ETI : Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor

*Adjusted for age, sex, smoking, alcohol use disorders, liver and metabolic risk factors, major comorbidities, and social deprivation

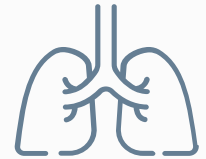
Rapports d'incidence ajustés pour la progression de l'atteinte hépatique liée à la mucoviscidose



Adjusted incidence rate ratios were derived from a weighted multivariable Poisson regression model evaluating the association between censoring before or after the introduction of ETI (December 15, 2019) CFLD progression. Time at risk was included as a log-transformed offset term. Results are based on propensity score-matched and weighted data



Conclusion



- Atteintes hépatiques en lien avec la mucoviscidose : HTP non cirrhotique, cirrhose biliaire, maladie lithiasique
- L'atteinte hépatique est un facteur indépendant associé à la mortalité : à rechercher
- La révolution des modulateurs de CFTR s'étend aux atteintes hépatiques
- Le traitement par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor : réduction de plus de 60% du risque de progression de l'atteinte hépatique liée à la mucoviscidose