Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Déficits de synthèse des acides biliaires primaires

Novembre 2019

**Centre de Référence Coordonnateur de l'Atrésie des Voies Biliaires et des
Cholestases Génétiques**

Synthèse à destination du médecin traitant

Les déficiences de synthèse des acides biliaires primaires sont des maladies héréditaires autosomiques récessives. Il s'agit de causes rares de maladie du foie chez l'enfant, qu'il faut savoir évoquer quel que soit l'âge de l'enfant (du nouveau-né à l'adolescent). Le mode de présentation est le plus souvent celui d'un ictère cholestatique et/ou d'une insuffisance hépatique. Une des caractéristiques principales est que la cholestase s'accompagne d'une absence de prurit, d'une activité normale de la gamma-glutamyl transférase (GGT) sérique et d'une concentration d'acides biliaires totaux sériques normale ou effondrée. Il est important d'identifier rapidement ces maladies, car un traitement médical efficace est disponible, permettant d'éviter une transplantation hépatique.

Les deux déficiences de synthèse des acides biliaires primaires les plus fréquentes responsables d'une maladie chronique du foie sont le déficit en 3 β -hydroxy-C27-stéroïde déshydrogénase/isomérase (3 β HSD ; enzyme microsomale) et le déficit en Δ 4-3 oxostéroïde 5 β -réductase (Δ 4-3-oxo-R ; enzyme cytosolique). Ces deux enzymes interviennent dans les premières étapes de la voie de synthèse des acides biliaires en modifiant le noyau stéroïde du cholestérol. Les conséquences de ces anomalies enzymatiques sont l'absence de synthèse d'acides biliaires primaires (acide cholique et acide chénodésoxycholique), indispensables pour promouvoir la sécrétion biliaire, et l'accumulation de précurseurs des acides biliaires, toxiques pour le foie, en amont du déficit enzymatique. En l'absence de prise en charge thérapeutique, ces déficiences sont responsables d'une cholestase chronique évoluant vers la cirrhose et/ou une insuffisance hépatocellulaire (IHC). Les déficiences en 3 β HSD et en Δ 4-3-oxo-R sont liées respectivement à un déficit bi-allélique des gènes *HSD3B7* et *AKR1D1*. Ces maladies ont été essentiellement rapportées chez l'enfant, mais elles peuvent être diagnostiquées chez l'adulte.

Qu'il s'agisse du déficit en 3 β HSD ou du déficit en Δ 4-3-oxo-R, les signes qui permettent d'évoquer le diagnostic sont les suivants :

- Un ictère cholestatique (décoloration des selles, augmentation de la bilirubine conjuguée) et/ou insuffisance hépatocellulaire des premiers mois de vie ou dans l'enfance,
 - Ou un syndrome de malabsorption lipidique (stéatorrhée, signes cliniques associés aux carences en vitamines liposolubles),
 - Ou une cirrhose,
 - Ou une augmentation isolée des transaminases,
- Une absence de prurit.

Les signes biologiques principaux sont :

- Des transaminases modérément augmentées,
- Une activité GGT sérique normale,
- Une concentration sérique d'acides biliaires totaux normale (10 μ mol/L).

Ces signes doivent faire adresser l'enfant sans délai vers un centre spécialisé pour identifier la cause précise de la maladie du foie.

La confirmation du diagnostic se fait dans un premier temps par l'analyse des acides biliaires urinaires et sériques en spectrométrie de masse. Cette analyse met en évidence une absence d'acides biliaires primaires et la présence de précurseurs anormaux d'acides biliaires spécifiques du type de déficit. Cela permet de débiter un traitement par un acide biliaire primaire. L'étude des gènes *HSD3B7* ou *AKR1D1* permet de confirmer le diagnostic dans un deuxième temps.

En l'absence de traitement, la maladie évolue vers la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire.

Le rationnel d'un traitement médicamenteux des déficiences héréditaires de synthèse des acides biliaires primaires par les acides biliaires primaires repose sur :

- Un rétablissement de la composante du flux biliaire dépendante des acides biliaires permettant de restituer la sécrétion biliaire et l'élimination biliaire de métabolites toxiques ;
- Une inhibition de la production des précurseurs anormaux des acides biliaires primaires hépatotoxiques et cholestatiques par la restauration du rétrocontrôle négatif qu'exercent les acides biliaires sur la cholestérol 7 α -hydroxylase qui est une enzyme-clé dans la voie de synthèse des acides biliaires ;
- Une amélioration de la croissance de l'enfant en corrigeant la malabsorption intestinale des graisses et des vitamines liposolubles.

Les patients atteints de ces déficiences peuvent bénéficier d'un traitement par un acide biliaire primaire. Parmi les acides biliaires primaires, il est fortement recommandé d'utiliser l'acide cholique plutôt que l'acide chénodésoxycholique. L'acide cholique est l'acide biliaire primaire majoritaire chez l'homme et l'acide chénodésoxycholique, plus détergent que l'acide cholique, est hépatotoxique à forte dose. Aussi, seul l'acide cholique (ORPHACOL®)1 bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché en France et en Europe dans ces deux maladies.

Le traitement doit être débuté en milieu spécialisé, ainsi que la surveillance initiale sous traitement. Entre les visites auprès du médecin spécialiste du centre de référence, le pédiatre ou le médecin généraliste traite les pathologies intercurrentes en relation avec le médecin spécialiste du centre de référence.

Le traitement par acide cholique permet de surseoir à la transplantation hépatique et d'améliorer très significativement l'ensemble de la symptomatologie, de normaliser la biologie et d'améliorer les lésions histologiques hépatiques (cholestase, fibrose). Sous traitement par l'acide cholique, l'analyse des urines en spectrométrie de masse montre la présence d'acide cholique et une diminution très importante, voire une disparition des précurseurs anormaux des acides biliaires, témoignant ainsi de la restauration d'un rétrocontrôle négatif sur la voie de synthèse des acides biliaires et d'un bon équilibre métabolique. Dans le sang, l'acide cholique apparaît alors à une concentration normale.

La dose d'acide cholique recommandée pour traiter les déficiences en 3 β HSD ou en Δ 4-3-oxo-R est de 5 à 15 mg mg.kg⁻¹.j⁻¹. La posologie doit être adaptée aux résultats biochimiques, en particulier l'analyse des acides biliaires urinaires et sériques en spectrométrie de masse. La dose maximale quotidienne d'acide cholique recommandée est de 500 mg (répartie en 2 prises), ce qui correspond à la quantité d'acides biliaires synthétisée physiologiquement chez l'adulte.

Les contacts utiles :

Le site du centre de référence : <http://www.atresievoiesbiliaires.com/index.php>

Le site de l'association: <http://www.amfe.fr/>

Le site orphanet : <http://www.orphanet.net>

Le site de la filière de santé maladies rares FILFOIE : <https://www.filfoie.com/>