



# **FILFOIE**

**Filière de Santé Maladies Rares du Foie de l'Adulte et de l'Enfant**

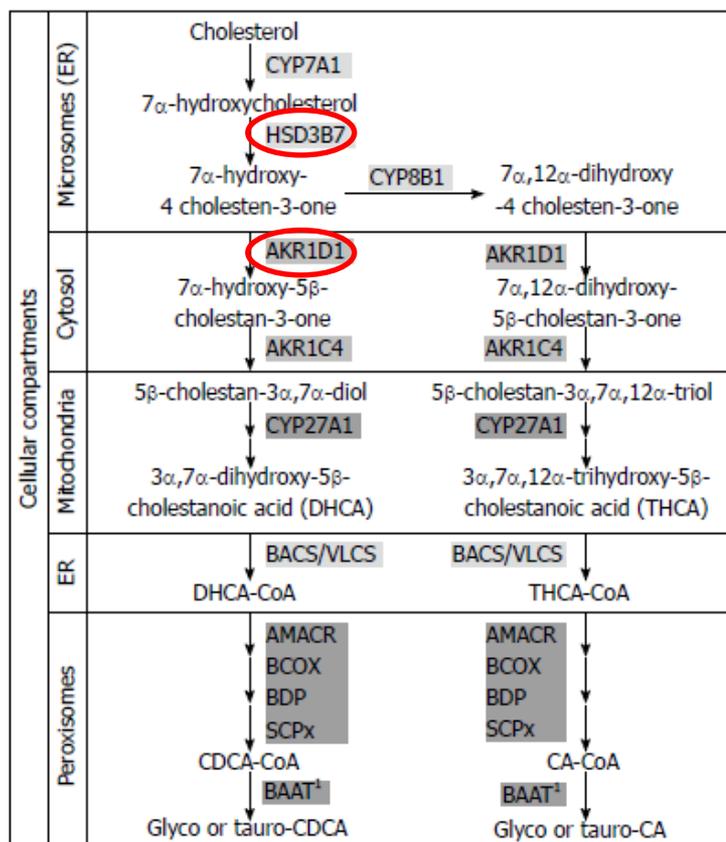
**Atrésie des voies biliaires et cholestases génétiques  
Sélection de publications marquantes en 2018  
P Broué - Toulouse**



# Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood

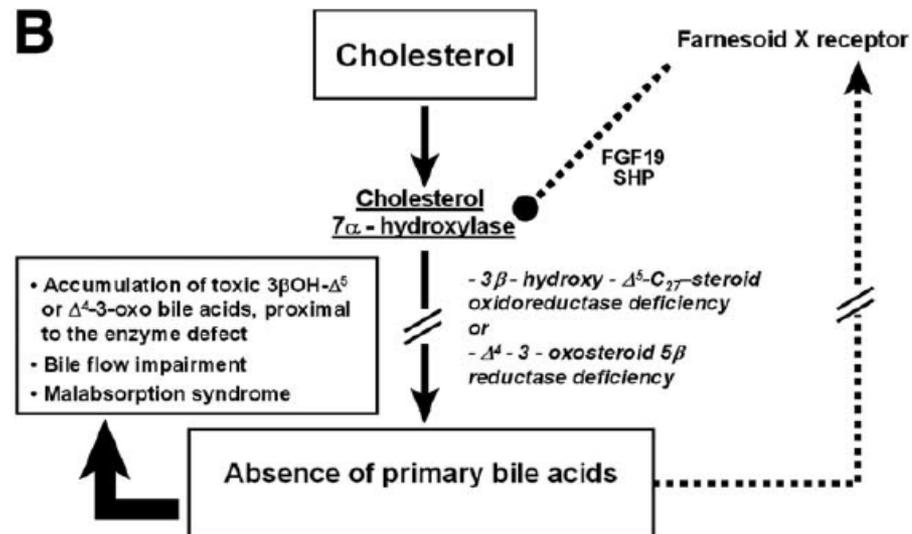
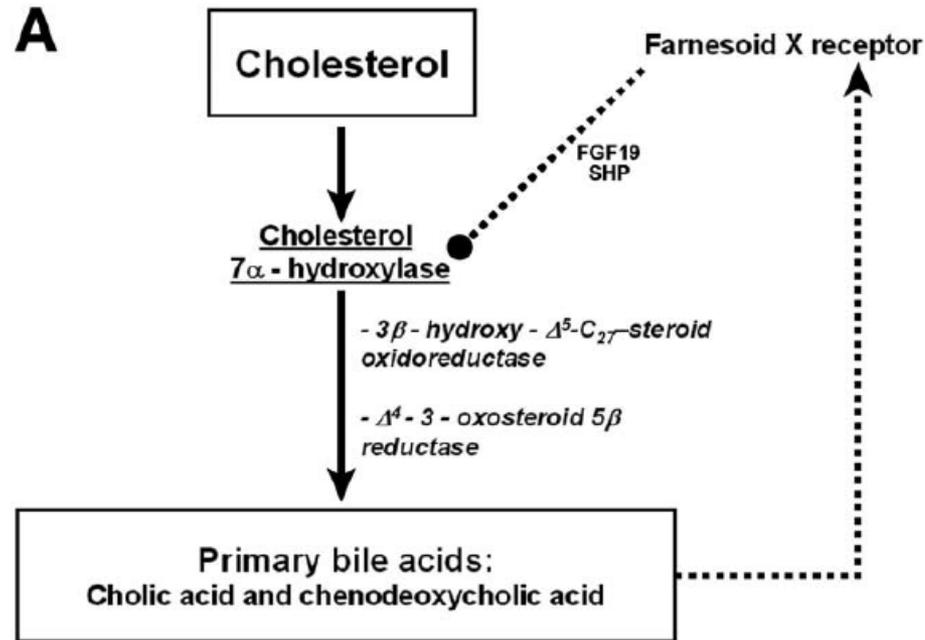
Emmanuel Gonzales<sup>1,2,3,11†</sup>, Lorenza Matarazzo<sup>4†</sup>, Stéphanie Franchi-Abella<sup>2,5</sup>, Alain Dabadie<sup>6</sup>, Joseph Cohen<sup>1</sup>, Dalila Habes<sup>1</sup>, Sophie Hillaire<sup>7</sup>, Catherine Guettier<sup>2,8</sup>, Anne-Marie Taburet<sup>9</sup>, Anne Myara<sup>10</sup> and Emmanuel Jacquemin<sup>1,2,3\*</sup> 

## Déficit de synthèse en acides biliaires primaires



**Figure 3 Schematic representation of bile acid synthesis by the classical neutral pathway.** AKR1C4: 3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase; AKR1D1:  $\Delta^4$ -3-oxosteroid-5 $\beta$ -reductase; AMACR: Alpha methylacyl-CoA racemase; BAAT: Bile acid; CoA: Amino acid N-acyltransferase (<sup>1</sup>A minor cytosolic fraction does also exist); BACS: Bile acid CoA synthetase; BCOX: Branched-chain acyl CoA oxidase; BDP: D-bifunctional protein hydratase; CYP27A1: Sterol 27-hydroxylase; CYP7A1: Cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase; CYP8B1: Sterol 12 $\alpha$ -hydroxylase; HSD3B7: 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C27-steroid dehydrogenase/isomerase; SCPx: Sterol carrier protein X; VLCS: Very long-chain acyl CoA synthetase; ER: Endoplasmic reticulum.

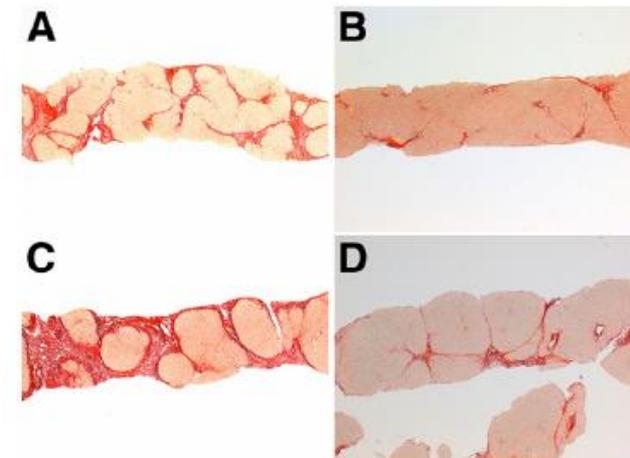
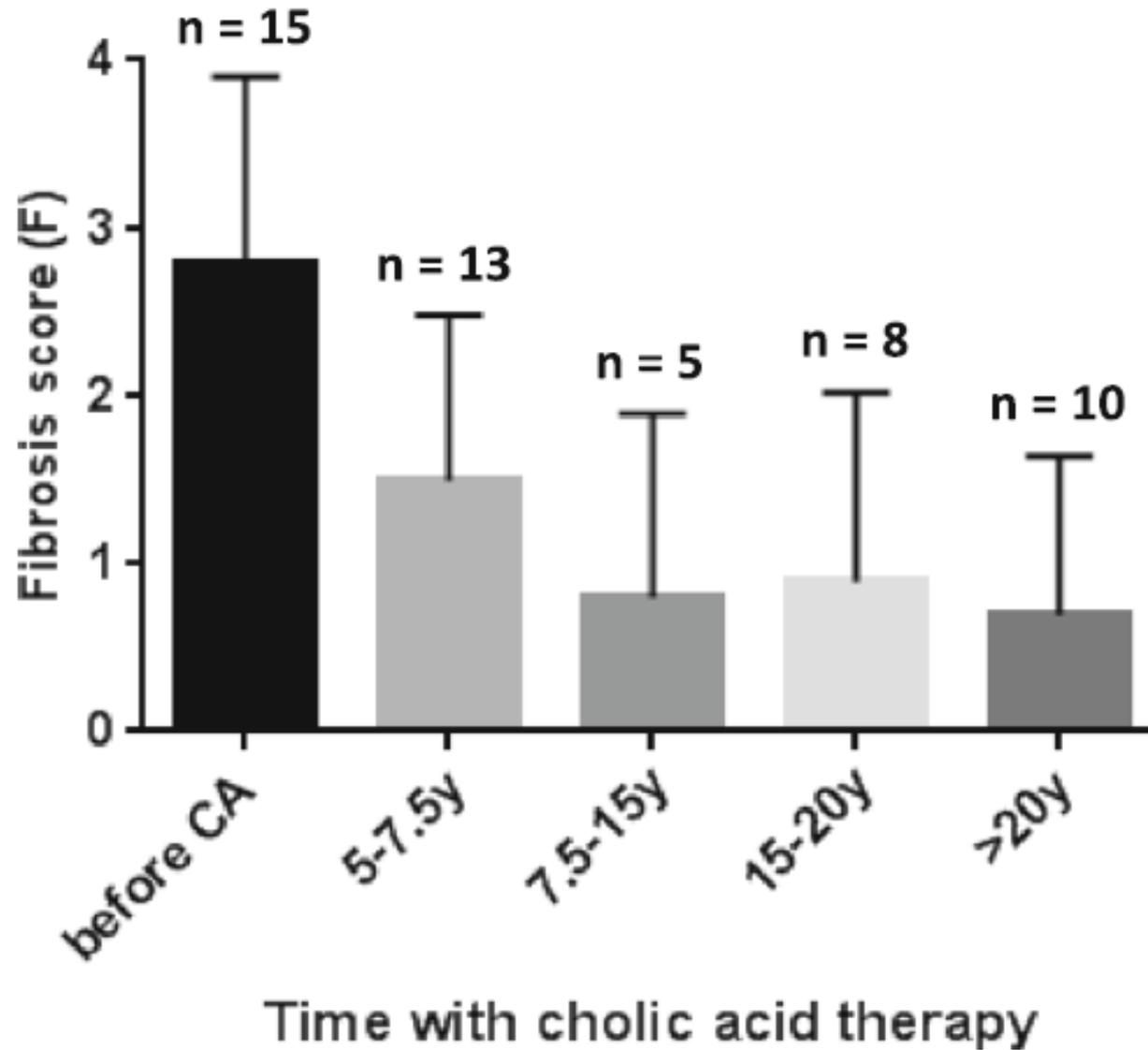
# Rétrocontrôle synthèse en acides biliaires primaires



- 15 patients 1993-2017
  - Suivi prospectif : médiane 21.4 ans (14.6–24.1)
  - 13 déficits en 3 $\beta$ -HSD; 2 déficits en  $\Delta$ 4–3-oxo-R
  - Age médian 24,3 ans (15.3–37.2)
- Traitement :
  - Acide cholique 6,9 mg/kg/j (1 UDCA -  $\Delta$ 4–3oxo-R)
  - Adaptation individuelle doses : bilan hépatique & Chromatographie acides biliaires urinaires (GC-MS)
  - Dose maximale 500 mg/jour (synthèse quotidienne d'ac biliaire I chez adulte sain).

- Croissance poids et taille normale
- Examen clinique normal (Aréflexie n= 4)
- Echographie normale
  - 2 foies hyperéchogènes, 1 lithiase vésiculaire
  - Disparition Kystes rénaux (n= 5)
- Bilan hépatique normal
- Regression de la fibrose hépatique

## Evolution fibrose sous Ac Cholique



- Chromatographie acides biliaires urinaire : traces métabolites atypiques
  - 0,064  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  créatinine - 1,81  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  créatinine
  - Ascension si mauvaise compliance
- Puberté normale chez tous
- 10 grossesses normales chez 5 femmes
- Satut social & professionnel = population générale
- Qualité de vie normale

- Pathologies rares létales sans transplantation
- TT par acides biliaires permet
  - Regression de la fibrose (cirrhose =0)
  - Normalisation clinique sauf séquelles
  - Normalisation bilan hépatique
  - Absence d'effet secondaire
  - Qualité de vie normale à l'âge adulte
  - AFP N et aucun cancer
- Récidive si mauvaise compliance

- Déficits synthèse ac biliaires I : maladie rare mais traitable
- Découverte à tout âge
  - Cholestase néonatale ou du jeune enfant
  - Insuffisance hépatocellulaire,
  - Hépatopathie chronique fibrosante et/ou cirrhose inexpliquée
  - Malabsorption sans pathologie digestive ou pancréatique
  - Perturbation isolée inexpliquée de la biologie hépatique ;
  - Asymptomatique : dépistage familial
- Orientation :
  - prurit=0; Hépatomégalie
  - GGT N, Ac biliaires sériques N, ↓Vit E,A...
- Diagnostic :
  - Chromato ac biliaires urinaire et sériques : profil caractéristique
  - Biologie moléculaire