

Les déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires primaires

- Docteur Emmanuel Gonzales⁽¹⁾
- Docteur Marie-Françoise Gerhardt⁽²⁾
- Professeur Emmanuel Jacquemin⁽¹⁾

1- Hépatologie Pédiatrique, Centre de référence national de l'atrésie des voies biliaires, CHU Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Paris Sud 11, Le Kremlin-Bicêtre, France

2- Laboratoire de Biologie, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, site Notre Dame de Bon Secours, Paris, France

Les déficits de synthèse des acides biliaires primaires sont des maladies héréditaires autosomiques récessives bien identifiées depuis une quinzaine d'années. Auparavant, elles étaient probablement confondues avec d'autres maladies du foie regroupées sous l'appellation «**cholestases intrahépatiques familiales progressives**» retrouvées dans la littérature anglo-saxonne sous les termes de : «**progressive familial cholestatic cirrhosis**», «**fatal familial intrahepatic cholestasis**», «**Byler syndrome**», «**Byler's disease**», et «**progressive familial intrahepatic cholestasis**»⁽¹⁻⁸⁾.

Le développement de **nouvelles techniques d'analyse des acides biliaires urinaires** par **spectrométrie de masse** (FAB-MS et GC-MS) a permis d'**identifier deux types principaux d'anomalies de synthèse** des acides biliaires primaires^(9, 10). Ces deux entités sont caractérisées par **un déficit** soit en **3 β -hydroxy-C₂₇-stéroïde déshydrogénase/isomérase** [3 β HSD] (enzyme microsomale) soit en **Δ^4 -3 oxostéroïde 5 β -réductase** [Δ^4 -3-oxoR] (enzyme cytosolique). Ces deux enzymes interviennent très précocement dans la voie de synthèse des acides biliaires en modifiant le noyau stéroïde du cholestérol^(11, 12). Les **conséquences** de ces anomalies enzymatiques sont **l'absence de synthèse d'acides biliaires primaires et l'accumulation de précurseurs des acides biliaires**, toxiques pour le foie, en amont du déficit enzymatique. Il en résulte l'apparition d'une cholestase puis d'une insuffisance hépatique progressive irréversible en l'absence de prise en charge thérapeutique.

Le **caractère familial** de ces affections **est facile à évoquer** lorsque **plusieurs enfants de la même fratrie** sont atteints, et/ou lorsqu'il existe une **consanguinité chez les parents**, suggérant un **mode de transmission autosomique récessif**^(5, 8). Le clonage des gènes codant pour ces enzymes et l'identification de mutations au sein de ces gènes chez les patients présentant un profil biochimique évocateur d'un déficit ont permis d'établir formellement le caractère primitif et héréditaire de ces déficits. Ainsi les déficits en **3 β -hydroxy-C₂₇-stéroïde déshydrogénase/isomérase** et en **Δ^4 -3 oxostéroïde 5 β -réductase** sont liés respectivement à une mutation du gène *HSD3B7* (chromosome 16)^(13,14) et *AKR1D1* (chromosome 7)⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Ces maladies ont été essentiellement rapportées chez l'enfant, mais peuvent être diagnostiquées chez l'adulte^(19, 20).

diagnostic

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

Signes cliniques :

- **Cholestase et/ou Insuffisance hépatocellulaire des premiers mois de vie ou dans l'enfance,**
- Ou **syndrome de malabsorption** (stéatorrhée, signes cliniques associés aux carences en vitamines liposolubles),
- Ou **cirrhose,**
- Ou **hypertransaminasémie isolée.**
- En association avec une **absence de prurit.**

Signes biologiques :

- **Activité gamma-glutamyl transférase (GGT) sérique normale,**
- **Acides biliaires totaux sériques** normaux ou effondrés.

Signes histologiques hépatiques :

- **Cholestase** canaliculaire, sans prolifération ductulaire et avec parfois une image d'hépatite à cellules géantes
- **Fibrose** portale et lobulaire avec aspect de fibrose septale ou de cirrhose selon le stade évolutif

La confirmation initiale du diagnostic se fait par l'analyse des acides biliaires urinaires et sériques en chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (GC-MS). Cette analyse met en évidence un profil typique pour chaque déficit, signant le diagnostic. Cela permet de débiter un traitement par les acides biliaires. L'étude des gènes *HSD3B7* ou *AKR1D1* permet aussi de confirmer le diagnostic dans un deuxième temps.

DIAGNOSTIC

traitement

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

Les bases rationnelles d'un traitement des déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires primaires par les acides biliaires primaires sont :

- 1 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,
- 2 Une inhibition de la production des précurseurs des acides biliaires primaires hépatotoxiques et cholestatiques** par un rétro-contrôle négatif sur la 7α -cholestérol-hydroxylase qui est une enzyme-clé dans la chaîne de synthèse des acides biliaires,
- 3 Une amélioration de la croissance de l'enfant** en corrigeant la malabsorption intestinale des graisses et des vitamines liposolubles.

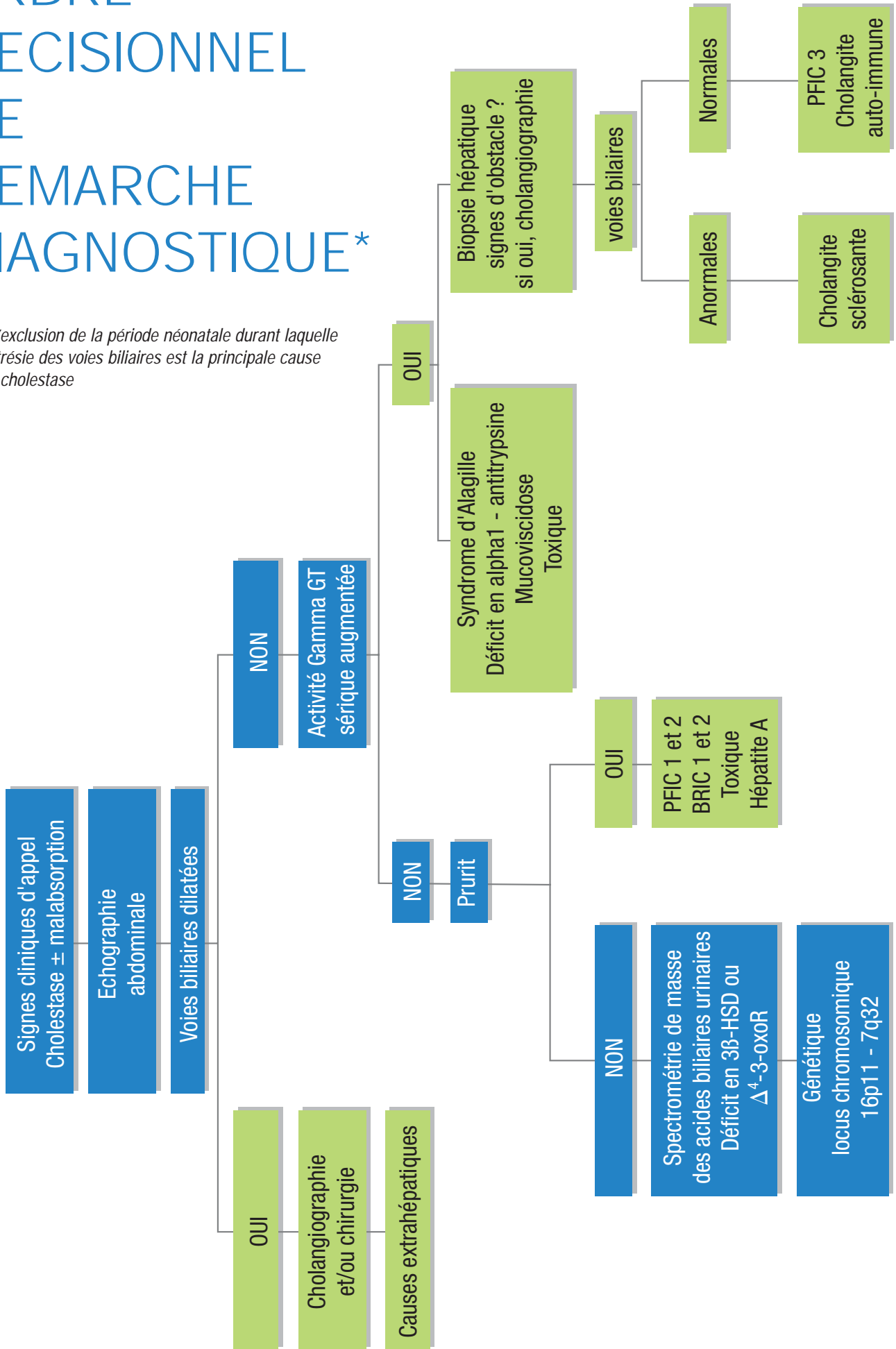
Les patients atteints de ces déficits peuvent bénéficier d'un traitement par un acide biliaire primaire. Parmi les acides biliaires primaires, il est fortement recommandé d'utiliser l'acide cholique plutôt que l'acide chénodésoxycholique. L'acide cholique est l'acide biliaire primaire majoritaire chez l'Homme et l'acide chénodésoxycholique est plus détergent que l'acide cholique et très hépatotoxique à forte dose.

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 ^(1, 21, 22). Sous 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 des acides biliaires, témoignant ainsi de la restauration d'un rétro-contrôle efficace de 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 posologie d'acide cholique recommandée pour traiter les *déficits en 3β -hydroxy- Δ^5 - C_{27} -stéroïde oxydoréductase*, ou en *Δ^4 -3-oxostéroïde 5β -réductase* est de 5 à 15 mg.kg⁻¹.j⁻¹ ^(21, 22). Cependant, cette posologie peut être adaptée en fonction des résultats biochimiques, en particulier l'analyse des acides biliaires urinaires et sériques en GC-MS. La dose maximale quotidienne d'acide cholique ne doit pas excéder 500 mg, répartie en 2 prises.

ARBRE DECISIONNEL DE DEMARCHE DIAGNOSTIQUE*

* à l'exclusion de la période néonatale durant laquelle l'atrésie des voies biliaires est la principale cause de cholestase



Principales caractéristiques des cholestases intrahépatiques familiales

	PFIC1 (Maladie de Byler)	PFIC2 (Déficit de BSEP)	PFIC3 (Déficit de MDR3)	Déficits de synthèse des acides biliaires primaires
Transmission	autosomique récessive	autosomique récessive	autosomique récessive	autosomique récessive
Prurit	sévère	sévère	modéré	absent
Activité sérique de la GGT	normale	normale	élevée	normale
Prolifération ductulaire	absente	absente	présente	absente
Acides biliaires primaires sériques	concentration très élevée	concentration très élevée	concentration élevée	concentration normale ou traces
Composition de la bile	concentration basse d'acides biliaires primaires	concentration très basse d'acides biliaires primaires	concentration basse de phospholipides biliaires	traces d'acides biliaires primaires
Locus chromosomique	18q21-22	2q24	7q21	16p11 7q32
Gène / protéine	FIC1 (ATP8B1)/ ATPase de type P	BSEP (ABCB11)/ BSEP	MDR3 (ABCB4)/ MDR3	- HSD3B7/3B-HSD - AKR1D1/ Δ^4 -3-oxostéroïde 5 β -réductase
Localisation hépatocytaire	membrane canaliculaire	membrane canaliculaire	membrane canaliculaire	- reticulum endoplasmique - cytoplasme
Anomalie de fonction	transport ATP dépendant des amino-phospholipides?	transport ATP dépendant des acides biliaires dans la bile	translocation ATP dépendante de la phosphatidylcholine dans la bile	synthèse des acides biliaires primaires

PFIC : Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis

BSEP : Bile Salt Export Pump

MDR3 : MultiDrug-Resistance-3 P-glycoprotein

GGT : Gamma-Glutamyl Transférase

3 β -HSD : 3 β -hydroxy-C₂₇-stéroïde déshydrogénase/isomérase.

- 1 - Setchell KDR, O'Connell N. Disorders of bile acid synthesis and metabolism: a metabolic basis for liver disease. In: Liver disease in children . Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF eds., Cambridge University Press 2007; 736-766.
- 2 - Balow M, Margolis CZ, Schachtel B et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatrics* 1973;51: 998-1007.
- 3 - Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH et al. Byler disease: fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am J Dis Child* 1969; 117:112-124.
- 4 - Linarelli LG, Williams CN, Phillips MJ. Byler's disease: fatal intrahepatic cholestasis. *J Pediatr* 1972;81:484-492.
- 5 - Riely CA. Familial intrahepatic cholestatis syndromes. In: Suchy FJ, eds. *Mosby Year Book* 1994,443-459.
- 6 - Whittington PF, Freese DK, Alonso EM et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1994;18:134-141.
- 7 - Williams CN, Kaye R, Baker L et al. Progressive familial cholestatic cirrhosis and bile acid metabolism. *J Pediatr* 1972;81:493-500.
- 8 - Jacquemin E, Setchell KDR, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J, Hadchouel M, Bernard O. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3beta hydroxy-C₂₇.steroid-dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994;125:379-384.
- 9 - Setchell KDR, Matsui A. Serum bile acid analysis. The application of liquid-gel chromatographic techniques and cappillary column gas chromatography and mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 1983;127:1-17.
- 10 - Sjövall J, Lawson AM, Setchell KDR. Mass spectrometry of bile acids. In: Law JH, Rilling HC, eds. *Methods and Enzymology*. London: Vol 1. Academic press, 1985:63-113.
- 11 - Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM et al. Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3β, 7α-dihydroxy-and 3β, 7α, 12α-trihydroxy-5-cholenic acids. *J Clin Invest* 1987;79:1031-1038.
- 12 - Setchell KDR, Suchy FJ, Welsh MB et al. Δ⁴-3 oxosteroid 5β-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J. Clin Invest.* 1988;82:2148-2157.
- 13 - Schwarz M, Wright AC, Davis D et al. The bile acid synthetic gene 3β-hydroxy-Δ⁵-C₂₇-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2000;106:1175-1184.
- 14 - Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M et al. Molecular genetics of 3β-hydroxy-Δ⁵-C₂₇-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1833-41.
- 15 - Charbonneau A, Luu-the V. Assignment of steroid 5β-reductase (SRD5B1) and its pseudogene (SRD5BP1) to chromosome bands 7q32-q33 and 1q23-q25, respectively, by in situ hybridization. *Citogenet Cell Genet* 1999;84:105-106.
- 16 - Kondo KH, Kai MH, Setoguchi YS et al. Cloning and expression of cDNA of human Δ⁴-3 oxosteroid 5β-reductase and substrate specificity of the expressed enzyme. *Eur J Biochem* 1994;219:357-363.
- 17 - Gonzales E, Cresteil D, Baussan C et al. SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in Δ⁴-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency : evidence for primary genetic defect. *J. Hepatol.* 2004,40,716-718.
- 18 - Lemonde HA, Custard EJ, Bouquet J et al. Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. *Gut.* 2003 October; 52(10):1494-1499.
- 19 - Kobayashi M, Koike M, Sakiyama M et al. 3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman. *Pediatr Int* 2000; 42:685-688.
- 20 - Fischler B, Bodin K, Sterjnman H et al. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *J Intern Med* 2007;262:254-262.
- 21 - Daugherty CC, Setchell KD, Heubi JE et al. Resolution of liver biopsy alterations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency). *Hepatology.* 1993;18:1096-1101.
- 22 - Jacquemin E, Gerhardt M, Cresteil D et al. Long term effects of bile acid therapy in children with defects of primary bile acid synthesis. In *Biology of bile acids in health and disease* ; In Paumgartner G, Keppler D, Leuschner U, Stiehl A, GP van Berge Henegouwen editors. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, 278-284.