



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Déficit en 3-beta-hydroxy-delta-5-C27-stéroïde oxydoréductase : description
de 6 patients suivis à Marseille et mise en évidence de 3 nouvelles mutations**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 21 Octobre 2021

Par Madame Weronika EVESQUE

Née le 18 avril 1992 à Aix-En-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PEDIATRIE NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur FABRE Alexandre

Président

Madame le Docteur DE LEUSSE Cécile

Assesseur

Madame le Docteur MORAND Aurélie

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke détachement

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU-PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

PHYSIOLOGIE 4402

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH) surnombre

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

A Monsieur le Président du Jury et Directeur de thèse, le Professeur Fabre :

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'être à la fois mon Directeur mais également le Président de mon jury de thèse. Tu n'as pas hésité à m'accompagner dans ce travail qui ne concernait ni tes patients ni ton domaine de prédilection. Tu n'as pas pris peur devant mes nombreux retards, bien au contraire tu m'as toujours rassurée. Je te remercie pour ta pédagogie au cours de ce travail de thèse mais également dans le service de Pédiatrie Multidisciplinaire. Je te remercie pour ta patience et ton aide précieuse.

A Madame le Docteur Cécile De Leusse :

Je te remercie d'avoir accepté que ma thèse soit la première à laquelle tu assistes en temps que Jury. Je te remercie pour ton encadrement dans le service de Pédiatrie Multidisciplinaire, pour ta bienveillance et ton aide. Tu as été un véritable soutien pendant ces sept mois de stage et un vrai modèle.

A Madame le Docteur Aurélie Morand :

Je n'ai pas eu la chance de travailler dans le même service que vous, mais mes co-internes ne tarissent pas d'éloge à votre égard. Je suis donc profondément honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon Jury.

A Monsieur Philippe Maret, directeur général du laboratoire CTRS,
A Mesdames Lucie Albinet et Virginija BAMBALAITÉ du laboratoire CTRS :
Merci de m’avoir fourni des données et des documents pour m’aider dans mon travail.
Merci pour votre patience, votre intérêt et vos réponses rapides.

A Madame le Docteur Anne Spraul du laboratoire de biochimie de l’hôpital de Bicêtre:
Merci pour votre aide concernant les analyses génétiques.

A Madame le Docteur Sophie Laplanche, Responsable du Département de Biologie Médicale du Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph :
Merci pour votre aide concernant les analyses des chromatographies des acides biliaires. Merci pour votre patience devant mes multiples questions parfois étonnantes. Merci pour les documents que vous m’avez fournis.

A Mesdames les Docteurs Alexia Dabadie, Harmony Pico et Nathalie Colavolpe du service de Radio-pédiatrie de la Timone AP-HM :
Merci pour votre patience et votre aide concernant les techniques d’élastographie et les appareils utilisés.
Merci pour les examens réalisés.

A Messieurs les Docteurs Etienne DOUGY et Hugo NIHOUS, anatomopathologistes, laboratoire CRB de l’AP-HM :
Merci pour votre aide concernant les analyses histologiques. Merci pour les documents que vous m’avez fournis

A Halima et Corinne, secrétaires dans le service de Pédiatrie Multidisciplinaire de la Timone AP-HM :
Merci pour votre patience, votre aide et votre disponibilité.

A Monsieur le Docteur Bertrand Roquelaure :

Un grand merci pour tout ce que tu m'as apporté pendant ce stage en pédiatrie Multidisciplinaire mais aussi pendant cette thèse. Merci de m'avoir fait confiance pour présenter cette maladie et les patients que tu suis depuis tant d'années. Merci pour ton aide et tes contacts qui m'ont permis de faire avancer ce travail. Et surtout merci pour ta bonne humeur et ton exubérance qui ont animé (à Melaine, Fanny et moi) notre séjour au 16^{ème} !

Aux familles et aux patients :

Merci de m'avoir autorisée à raconter dans ma thèse votre parcours médical. Merci pour votre patience et votre aide pour retrouver les informations utiles à mon travail. Merci pour votre gentillesse et votre volonté d'aider d'autres familles à progresser dans le diagnostic de leur maladie.

Aux services de Pédiatrie et de Néonatalogie de l'hôpital d'Avignon

Au service de Néonatalogie de l'hôpital Nord, AP-HM.

Au service d'oncohématologie de la Timone, AP-HM.

Aux services de Pédiatrie et de Néonatalogie de l'hôpital d'Aix en Provence.

Au service de Pédiatrie Multidisciplinaire de la Timone AP-HM.

Aux services de Néonatalogie et réanimation néonatale de la Conception AP-HM.

Au service de réanimation pédiatrique de la Timone, AP-HM.

Au service d'Urgences pédiatriques de l'hôpital Nord, AP-HM.

A l'équipe du SMUR pédiatrique.

A mes co-internes et notamment :

Melaine, Fa, et Sma avec qui j'ai tellement ris !!! Merci d'avoir bravé ma bizarrerie. Vous êtes en tout objectivité les meilleurs des pédiatres ! Bon vent les filles !

Mes premières co-internes : **Jessica et Laura**. On pourra dire qu'on a presque vécu l'enfer ensemble mais qu'on y a réchappé ! Bonne continuation à Marseille.

A Tatiana et Marion qui m'ont aidé à rire dans ce service de réanimation.

A Marie, ma plus belle découverte à Avignon. Merci de m'avoir soutenu pendant ce premier semestre.

A mes parents :

Pap', merci de m'avoir convaincue que l'important était d'aimer son métier. Merci de m'avoir appris à ne pas m'attacher au matériel et au financier. Merci de m'avoir appris le respect, l'humanité et la générosité. Tu as toujours été derrière moi, de la maternelle que tu avais peur que je redouble jusqu'à cette fameuse thèse. « Passe ta thèse et on verra ». Voilà Pap', c'est fait ! Tu ne me croiras sûrement pas mais tu es mon modèle. Je t'aime.

Muszette, Jesteś najsilniejszą osobą, jaką znam. Opuściłaś swój kraj, swoją rodzinę, swoich przyjaciół, gdy ledwo przekroczyłaś dwudziestkę. Nauczyłaś się żyć w nowej kulturze, w nowym języku, tysiąc kilometrów od Twojej rodziny. Dziękuję za wszystko, co dla mnie zrobiłaś. Dziękuję za niesłabnące wsparcie od przedszkola do teraz, przez słynny okres gimnazjum albo jeszcze okres klasy BCPST. Dziękuję, że jesteś niesamowitą mamą. Mój sukces to Twój. Kocham cię.

A mes frères :

Titi, tu as vécu (survécu?) 14ans avec moi. Je t'ai entraîné dans mes quatre cents coups : les fameux 'sauvetages' pour l'A.N.A.B., les cabanes qu'on construisait, les folles histoires que j'inventais... Merci de n'avoir jamais refusé. Je suis frère de toi et de ta réussite. Je te souhaite une belle vie, plus vers la Bretagne que vers Paris. Une vie sentimentale épanouie. Un beau métier, aussi passionnant que tu es passionné. Et merci de ton aide pour ce travail.

Babou, tu resteras mon premier bébé. Il est loin le temps où tu voulais toujours dormir avec Racine et moi. Ce temps où tu étais passionné de dinosaures et où tu me dessinais de drôles de monstres au sourire ravageur. Tu as bien grandi depuis et tu es devenu un superbe jeune homme. Tu es passionnant et tu mérites qu'on apprenne à te découvrir.

A mes grands-parents :

Mon Papi, tu es le premier à être parti. Ton obsession ? qu'on réussisse à l'école. J'espère que tu es frère de moi. Je n'ai pas fait de carrière dans les mathématiques mais je pense qu'une carrière en médecine te plairait aussi.

Ma petite Mamy, je ne t'ai pas assez souvent dit merci. Merci pour nos soirées Tisane-Ivanhoë, merci pour nos parties de jeux de sociétés, merci pour ces vacances à Caro, merci pour ces samedis midi à nous raconter ta vie. Et merci pour ton conseil qui a porté ses fruits : « Pas maintenant, Profite de la vie ». Tu me manques.

Dla Babci : Dziękuję za wszystko co dla mnie zrobiłaś. Za historie które nam opowiadałaś, za swetry które mi robiłaś, za wakację które organizowałaś. Szczególnie dziękuję za milion trzysta tysięcy pierogów . W końcu nie jesteś BILAINE i kocham cię

Dla Dziadziusia : Kocham cie tak mocno i to od dzieciństwa. « Dadusza kocha ». Dzięki, że oddał byś dla mnie wszystko, aż do ostatniej koszuli. Dziękuję za Twoją miłość. Bądź zdrowy, potrzebuję cię.

A Tamone : Je pense aussi fort à toi.

A ma marraine : merci d'avoir toujours été à mon écoute et de m'avoir toujours soutenue. Merci pour toutes tes cartes postales, pour tous tes souvenirs de vacances. Merci d'être venue me voir jusqu'à Clermont et d'avoir toujours été présente pour moi.

A mes cousins et notamment :

Ju : Tu es littéralement la personne avec qui j'ai grandi et qui m'a fait grandir. Il y a eu des hauts et des bas, mais finalement tu étais toujours là. Tu étais ma cousine, ma confidente, ma relookeuse, mon amie... Toutes tes annonces commençaient par « Ma couz, assis toi ! » Eh bien aujourd'hui ma couz assis toi, j'ai aussi une annonce « je crois que je vais être Docteur ».

Ashkol Glupol : Spędziliśmy każde lato i to były moje najlepsze wakacje. Pomysłów nigdy nie brakowało: szycie, polowanie na dzika, piosenki, diddle, trolle, wyspa, jazda na patyku,, zupa z trawy Galerie... Nawet tysiące kilometrów nas nie rozdzielała, bo Jesteś na zawsze moją Kuzdynką.

Wojtek : Kiedy byliśmy mali, nie kochaliśmy się. Może plastelina we włosach nie pomogła. Ale dzisiaj nie widzę swojego życia bez ciebie.

A mes oncles et tantes : *Pat'* (merci d'avoir toujours été un soutien, pour tout), *Tonton Alain* (merci pour toutes ces tellines), *Wujek Jacek* (Dziękuję za wszystko, zwłaszcza za fatalnego Indyka), *Ciocia Kasia*, *Ciocia Irka*, *Gigi*, *JP*, ...

A Jessica et Agathe :

Ma Zumelle, par où commencer ? Le début peut être. Merci de m'avoir laissé ma chance après cette année de 6^{ème}, je pense que ça valait le coup, non ?! C'est tout toi, tu pardonnes à tous et tu finis par aimer tout le monde. J'aimerais pouvoir faire de même. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Merci d'avoir toujours été là. Merci pour toutes ces soirées (même les soirées visio), tous ces cinés (je te dois des sous d'ailleurs), toutes ces sorties... Tu es vraiment ma sœur. Et Merci d'avoir fait de moi une marraine.

Gathious, nos premières aventures remontent à loin et elles étaient nombreuses... Les rallyes, les soirées, Barcelone, le vélo de descente, les calanques, un certain printemps de Bourges, nos soirées tapas... Tu es celle qui m'a toujours comprise et à qui je pouvais tout confier sans filtre. Merci pour toutes ces années passées à mes côtés et pour toutes ces aventures. Et Merci d'avoir fait de moi ta témoin. Il me tarde de t'aider à préparer ce jour magique.

A Chiara et Lou :

Chiara, ma puce, tu es une grande fille belle, forte et intelligente. Merci pour tout ce que tu m'apportes. Merci pour ton rire et tes histoires. Merci pour ta gentillesse et ta douceur. Reste comme tu es, tu es parfaite. Je suis fière d'être ta marraine.

Loulou, merci pour tes belles coiffures (et l'arrachages de cheveux qui va avec). Tu es une petite fille géniale, très intelligente et je suis sûre que tu feras des merveilles. Hâte de suivre tes péripéties.

A William, Wando, on a vécu tellement de chose. Pas toujours joyeuses. Merci d'avoir été là depuis la P2. Merci pour ton aide pendant ces six années d'externat et surtout pour les ECN. Ton courage et ta force m'ont toujours impressionnée. Tes valeurs sont magnifiques et celle qui te les as transmises serait fière. Je te souhaite de trouver un moyen d'exercer qui te rendra heureux et surtout je te souhaite d'être heureux dans ta vie personnelle.

A Christiane : merci pour ta dévotion envers tous les enfants de Bel-Air, merci d'avoir toujours été là, d'avoir toujours pensé à moi et cru en moi. Tu es pour moi comme un parent.

A Pauline : merci pour ce que tu fais pour mon frère, ma famille et moi.

A ma dream team du Lycée :

Le Matth, je t'en ai fait voir de toutes les couleurs. Tu es si important pour moi. Merci pour tout, merci d'être là. Tu es formidable.

Tibs, je suis tellement contente de t'avoir retrouvé. Nos délires, nos discussions... Tu m'avais manqué !

Baobab, tu n'es jamais parti et je sais que (une fois que tu as répondu) je peux toujours compter sur toi.

Et à tous les autres Salonais : Xa, Caro, Claudiu, Mel (Je retiens pour Disney), **Dei, Florent ...**

A mes Co-locatrices :

Ma coloc del Amor, Hanna, merci pour ces deux presque trois années de vie commune. Pour ces soirées films ou plutôt soirées zapette, pour ces soirées débrief, ces soirées remontage de moral, ces soirées philo...

A ma DT-étris del Amor (aussi), Cécilou, tu es celle qui a eu la chance de me supporter sur cette fin de préparation de thèse. Merci pour cette fin de coloc, pour ta patience et ton réconfort. Merci pour ces week-ends, ces vacances de l'enfer, ces soirées improbables... Tu m'impressionnes, ton énergie et ta force sont une source d'inspiration.

A mes autres colocs :

Faaa-pas-Fafa, merci pour ces soirées Koh-Lanta, pour ta motivation (presque sans faille) pour la course, pour ces fameuses courses-débrief, pour ces soirées papotages. J'espère que tu vas t'épanouir à Chambéry, en tout cas tu me manques déjà.

DubDub dit la Daronne, merci pour ta folie d'artiste, pour tes créations, pour ta sagesse (oui, oui !) et pour ton rire. Team écureuil !!!

A la team Scouts-Marseillais (ou presque Marseillais ou presque Scouts, ou... bref aux autres) :

Les Clem et Abi : merci pour votre générosité, pour votre soutien et votre temps. On peut toujours compter sur vous et ça fait du bien. **Abi** merci pour tes sourires.

Loulou et Boubou, Tomtom et Anne-Flo : merci pour toutes ces vacances, ces soirées et ces rigolades. Vous êtes génialement fous et on ne s'en lasse pas.

Et tous les autres : Nico, So, Marie H, Marie D, Ingrid, Martin, ...

Mais aussi :

A Mylène : merci pour le décompte ! Jour-J !!! Hâte de faire de te voir plus souvent.

A Cindy : merci pour ta folie et ta bonne humeur qui ne t'ont pas quittées depuis ta tendre enfance.

Mitchull : merci pour les cours de mathématiques, merci pour cette aventure sur un « coup de tête » en Lozère, merci d'être toujours là.

La famille Fonlup et notamment **Marius**.

Co.
Tu as toujours été là.
Tu as toujours veillé sur moi et j'ai toujours pu compter sur toi.
Plus j'y pense, plus je me dis que c'était une évidence. C'était à portée de main.
Merci pour cette première année officiellement à tes côtés. Merci d'être qui tu es.
Merci pour ta patience, ton investissement, ton aide précieuse et ton soutien sans faille pendant cette thèse.
Je ne sais pas ce que l'avenir me réserve, mais j'espère que tu ne seras jamais bien loin.
Je t'aime.

Table des matières

Abréviations	3 -
I. Introduction	4 -
II. Matériel et méthode	7 -
1. Présentation de l'étude	7 -
2. Case report	7 -
Famille A :.....	7 -
Famille B.....	20 -
Famille C :.....	31 -
Famille D :.....	36 -
III. Résultats	44 -
1. Général	44 -
2. Clinique	45 -
3. Résultats échographiques.....	48 -
4. Atteinte hépatique	48 -
5. Bilans biologiques.....	50 -
6. Perception de la qualité de vie par les patients ou leurs parents	59 -
IV. Discussion	60 -
1. Suivi et traitements.	60 -
2. Clinique.....	63 -
3. Echographies et atteinte hépatique.....	65 -
4. Bilans biologiques.....	66 -
5. Des phénotypes variables.....	68 -
6. Décès et transplantation hépatique.....	69 -
7. Qualité de vie	70 -
V. Conclusion	71 -
VI. Conflit d'intérêt	71 -
VII. Bibliographie	72 -
VIII. Annexes	74 -
Annexe 1 : Synthèse des acides biliaires.	74 -
Annexe 2 - 2.1 et 2.2 : Questionnaires subjectif de l'impact du traitement et de la maladie sur les patients	75 -
Annexe 3 : Exemple de chromatographie des acides biliaires urinaires dans un contexte de déficit en 3 β HSD.....	77 -
Annexe 4 - 4.1 à 4.6 :Chromatographie des acides biliaires sanguins et urinaires des patients	78 -
Annexe 5 : Valeurs normales de rigidité hépatique selon la méthode utilisée.....	84 -
Annexe 6 : Valeurs de différentes données biologiques.....	84 -
Annexe 7 : Box plots des valeurs d'élastométrie suivant le groupe d'âge.....	84 -

Liste des figures :

Figure 1: Chromatographie des acides biliaires urinaires du patient B1 avant mise sous AC	- 9 -
Figure 2: Biopsie hépatique de 2007 du patient A1 avant mise sous acide cholique.	- 10 -
Figure 3: Suivi du rapport U/EI sanguin au cours du temps pour le patient A1.	- 12 -
Figure 4: Suivi du rapport U/EI urinaire au cours du temps pour le patient A1.	- 12 -
Figure 5: Courbe de croissance staturo-pondérale du patient A1.	- 13 -
Figure 6: Courbe d'IMC du patient A1.	- 14 -
Figure 7: Suivi du rapport U/EI sanguin au cours du temps pour la patiente A2.....	- 17 -
Figure 8 : Suivi du rapport U/EI urinaire au cours du temps pour la patiente A2.....	- 17 -
Figure 9: Courbe de croissance staturo-pondérale de la patiente A2.....	- 19 -
Figure 10 : Biopsie hépatique de 2005 du patient B1 avant mise sous acide cholique.	- 22 -
Figure 11: Suivi du rapport U/EI sanguin au cours du temps pour le patient B1.....	- 23 -
Figure 12: Suivi du rapport U/EI urinaire au cours du temps pour le patient B1.....	- 24 -
Figure 13: Courbe de croissance staturo-pondérale du patient B1.	- 26 -
Figure 14: Suivi du rapport U/EI sanguins au cours du temps pour le patient B2	- 28 -
Figure 15: Suivi du rapport U/EI urinaire au cours du temps pour le patient B2.....	- 28 -
Figure 16: courbe de croissance staturo-pondérale du patient B2.	- 30 -
Figure 17: Suivi du rapport U/EI sanguins au cours du temps pour la patiente C	- 33 -
Figure 18: Suivi du rapport U/EI urinaire au cours du temps pour la patiente C.....	- 33 -
Figure 19: courbe de croissance staturo-pondérale de la patiente C.	- 35 -
Figure 20: Suivi du rapport U/EI sanguin au cours du temps pour le patient D.	- 38 -
Figure 21: Suivi du rapport U/EI au cours du temps pour le patient D.	- 38 -
Figure 22: Courbe de croissance staturo-pondérale du patient D.....	- 40 -
Figure 23: Dosage des ALAT (N) avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.	- 52 -
Figure 24: Dosage des ASAT (N) avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.....	- 52 -
Figure 25: Dosage de la bilirubinémie avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.....	- 53 -
Figure 26: Dosage de la vitamine A avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.	- 54 -
Figure 27: Dosage de la vitamine E avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.	- 54 -
Figure 28: Dosage de la vitamine D avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.	- 55 -
Figure 29: Dosage du TP avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.....	- 56 -
Figure 30: Dosage de l'AFP mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.....	- 57 -
Figure 31: Comparaison de l'évolution des rapport U/EI sanguin et urinaire chez le patient A1.....	- 58 -
Figure 32: Comparaison de l'évolution des rapport U/EI sanguin et urinaire chez le patient D.....	- 58 -

Liste des tableaux

Tableau 1: caractéristique des patients en période néonatale et lors de la première consultation	- 41 -
Tableau 2: traitements, caractéristiques cliniques et échographiques des patients au cours du suivi.	- 42 -
Tableau 2: traitements, caractéristiques cliniques et échographiques des patients au cours du suivi.	- 43 -
Tableau 3: dose moyenne d'acide cholique suivant le nombre d'années de traitement.	- 44 -
Tableau 4: caractéristiques génétiques des patients.....	- 45 -
Tableau 5: Comparaison des déviations standards de la taille des patients de moins de 21ans à différentes	- 47 -
Tableau 6: Comparaison du percentile des poids des patients de moins de 21ans.	- 48 -
Tableau 7: Résultats des biopsies hépatiques et des élastographies hépatiques des patients.....	- 50 -
Tableau 8: Dosage des transaminases avant mise sous acide cholique.....	- 51 -

Abréviations.

AB : acides biliaires

AC : acide cholique

ACDC : acide chénodésoxycholique

AFP : α -foetoprotéine

AG : âge gestationnel

AUDC : acide ursodésoxycholique

DS : dérivation standard

EI : étalon interne

GGT : gamma-glutamyl-transpeptidases

N : normale

PAL : phosphatases alcalines

PN : poids de naissance

PNDS : protocole nationale de diagnostic et de soins

TN : taille de naissance

3 β HSD : 3- β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase

Δ^4 oxoR : Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -reductase

I. Introduction

Les déficits de synthèse en acides biliaires (AB) primaires sont des pathologies rares héréditaires autosomiques récessives. Ils représentent 1 à 2% des cholestases de l'enfant (1). Ils sont dus à des mutations des gènes codant les enzymes responsables de la synthèse d'acide cholique (AC) et d'acide chénodésoxycholique (ACDC). Parmi les 10 déficits enzymatiques primitifs actuellement décrits le déficit en 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-stéroïde oxydoréductase (3β HSD) est le plus fréquent. Il est dû à la mutation du gène HSD3B7. Ce déficit a été décrit pour la première fois en 1987 par Clayton et al (2). L'étude de Jahnel et al de 2017 (3) avait pour objectif de déterminer la prévalence des deux déficits de synthèses des AB primaires les plus fréquents le déficit en 3β HSD et celui en Δ^4 -3-oxostéroïde-5 β -reductase. Parmi les 39 centres acceptant l'étude, 17 centres avaient des patients présentant un de ces déficits. Ils ont ainsi recensé 55 patients avec un déficit en 3β HSD. La prévalence des deux déficits combinés est estimée à 1,13 cas pour 10 millions d'habitants et celle du déficit en 3β HSD à 0,99 cas pour 10 millions. Les pays avec la plus forte prévalence étaient la France, l'Italie et le Royaume Unis. Dans la littérature, 10 français porteur du déficit en 3β HSD sont décrits (4–6).

La synthèse des acides biliaires primaires fait intervenir plus de vingt enzymes via deux voies métaboliques : la voie classique (neutre) et la voie alternative (acide). La voie classique est la voie principale, elle est la mieux connue. Cette synthèse se déroule en 4 étapes : hydroxylation du cholestérol, modification du noyau stérol, oxydation et raccourcissement de la chaîne latérale et conjugaison avec un acide aminé (glycine ou taurine). L'enzyme 3β HSD participe à la modification du noyau stérol dans le réticulum endoplasmique de l'hépatocyte. Elle intervient dans la deuxième étape de la formation des AB primaires dans la voie classique en permettant la transformation du 7α -hydroxycholestérol en 7α -hydroxy-4-cholestène-3-one, et intervient dans la voie alternative en catalysant la transformation de l'acide $3\beta,7\alpha$ -dihydroxy-5-cholesténoïque en acide 3-oxo- 7α -hydroxy-4-cholesténoïque. En cas de déficit en 3β HSD, il existe une accumulation de ces précurseurs toxiques et cholestatiques dans l'hépatocyte et une absence de synthèse d'acides biliaires primaires (AC et ACDC).

Les acides biliaires font partie des constituants principaux de la bile avec la bilirubine, le cholestérol et les phospholipides. Ils sont indispensables à l'absorption intestinale des graisses et des vitamines liposolubles et constituent la principale voie de catabolisme du cholestérol. Chez l'adulte le pool d'AB est de 2 à 3g. L'essentiel des AB est réabsorbé via le cycle entéro-hépatique et la production de novo correspond uniquement à la part excrétée dans les selles soit 500mg/J. Les AB stimulent l'hépatocyte par pression osmotique et permettent la sécrétion de la bile, en cas de déficit on assiste à une diminution du flux biliaire. Les AB exercent un rétrocontrôle négatif via le récepteur nucléaire farnesoïd X receptor (FXR) sur l'enzyme cholestérol 7 α hydroxylase (7) (Annexe1), en cas de déficit en AB on assiste à une production incontrôlée de métabolites toxiques. Au total, le déficit en 3 β HSD conduit à une destruction des hépatocytes par accumulation de métabolites toxiques sans rétrocontrôle possible, une cholestase par diminution de flux biliaire (métabolites cholestatiques, et absence d'acides biliaires cholérétiques) et un syndrome de malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles (1,6).

Le plus souvent la première manifestation de cette maladie est une cholestase néonatale qui non traitée évolue vers la cirrhose et peut nécessiter une transplantation hépatique. Mais d'autres situations cliniques sont possibles (ictère cholestatique chronique, hépatopathie non étiquetée, syndrome de malabsorption lipidique, cassure staturo-pondérale, syndrome hémorragique...). Les formes cliniques sont diverses et il n'y a pas corrélation entre génotype et phénotype. Subramaniam et al (8) ont en 2010 décrit des fratries qui présentaient les mêmes anomalies moléculaires sans avoir les mêmes atteintes cliniques. De ce fait le diagnostic peut être tardif voire être fait à l'âge adulte, c'est le cas par exemple d'une patiente décrite par Kobayashi et al en 2000, diagnostiquée au Japon à l'âge adulte (9). Plusieurs études font le constat que cette maladie est mal connue et donc sous diagnostiquée (3) Un des traits caractéristiques est l'absence de prurit, une concentration normale de GGT et une concentration basse ou normale d'acide biliaire sérique (10) Le diagnostic est fait sur la chromatographie des acides biliaires urinaires et l'identification de la mutation génétique.

Les AB primaires regroupent l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique. L'AC est l'acide primaire majoritaire chez l'homme (2/3). L'ACDC est plus détergent que l'AC, tératogène et son métabolite l'acide lithocholique est hépatotoxique à forte dose.

De ce fait le traitement de référence est l'acide cholique, car moins hépatotoxique, non tératogène, sûr et efficace (1,4,11). Il restaure un flux biliaire et régule la synthèse biliaire par rétrocontrôle négatif sur la 7- α -hydroxylase. Il permet une normalisation clinique et biologique et une espérance de vie normale.

En France le premier patient a été traité en 1993 (6). Le traitement par acide cholique a obtenu l'AMM en 2013 en France et en Europe (1) et est commercialisé sous le nom d'ORPHACOL[®] par le laboratoire CTRS (Boulogne-Billancourt, France). Actuellement 17 patients sont traités par ORPHACOL[®] en France (Communication personnelle du laboratoire CTRS) et 60 dans le monde (Etats-Unis exclus, traitement par CHOLBAM[®], Laboratoire Travers therapeutic)

Devant ce déficit rare et mal connu, le diagnostic et la mise en place du traitement peuvent être retardé et conduire à une destruction hépatique voire au décès. Dans cette série clinique nous nous attachons à décrire 6 enfants français issus de 4 fratries suivis à l'AP-HM et traités par acide cholique.

II. Matériel et méthode :

1. Présentation de l'étude.

Nous avons inclus tous les patients présentant un déficit en 3 β HSD suivis à Marseille depuis 2005. Pour chacun nous avons inclus les paramètres biologiques, cliniques, échographiques et anthropométriques. Pour chacun nous sommes également intéressés à leur situation scolaire et professionnelle et leurs impressions ou celles de leurs parents vis-à-vis du traitement ou de la maladie (Annexe 2). Nous avons recueilli ces données jusqu'en septembre 2021.

Notre cohorte est composée de 6 patients actuellement âgés de 3 à 29 ans. Ils sont issus de quatre familles différentes dont deux sont consanguines. Les enfants sont d'origine tunisienne (A1 et A2), algérienne (B1 et B2), marocaine (C) et guadeloupéenne (D).

Le diagnostic était fait par chromatographie des acides biliaires sanguins et urinaires (réalisés au laboratoire l'hôpital Saint Joseph à Paris) et par étude génétique (réalisée à l'hôpital Bicêtre à Paris via la méthode de séquençage SANGER). Le traitement mis en place après obtention du diagnostic était l'acide cholique ainsi qu'une supplémentation vitaminique.

Les patients ou leurs tuteurs légaux ont signé un formulaire de consentement autorisant le recueil de leurs données et la description clinique dans le cadre d'un projet de thèse et d'article scientifique.

2. Case report :

Famille A :

Cette famille compte 4 enfants :

- Une première fille, née en 1991 et décédée à 9 mois de vie.
- Le patient A1, né en 1992, atteint.
- Un garçon, né en 2005, sain.
- La patiente A2, née en 2007, atteint.

Patient A1, né en 1992.

Le patient est né à terme en Tunisie avec un poids de naissance de 2900g. Les parents sont consanguins, cousins germains. La première fille du couple, née 1 an avant le patient, est décédée à 9 mois de vie. Elle présentait un abdomen ballonné d'aggravation constante, un ictère, et des diarrhées graisseuses. Aucun diagnostic n'avait été posé et la cause du décès n'est pas connue. Le patient A1 présentait dès la période néonatale des symptômes identiques à ceux de sa sœur. Dans cette période il a été hospitalisé plusieurs fois en Tunisie pour des épisodes infectieux. Il souffrait également de convulsions fébriles. Il présentait un retard staturo-pondérale important, une aréflexie ostéo-tendineuse ainsi qu'une légère ataxie. Une hypocholestérolémie avait été découverte au cours des bilans réalisés en Tunisie (2/11/1998 : Cholestérol : 2.14mmol/L (N : 3.9-6.7), Triglycéride : 1.02 mmol/L (N : 0.68-1.92)) ainsi qu'un déficit en vitamines liposolubles. La supplémentation IV en vitamines ne pouvant être réalisée en Tunisie, les parents consultent en France.

Il est initialement pris en charge à l'hôpital de Cannes à ses 8ans (2000). Lors de la première consultation il présente une hépatosplénomégalie, on retrouve l'aréflexie ostéotendineuse ainsi que la légère ataxie. Il existe un prurit qui disparaît rapidement. Sur le bilan sanguin il existe une fonction hépatique normale hormis des phosphatases alcalines à 2,2N, une hypocholestérolémie à 0,62g/L, la vitamine A est normale, la vitamine E franchement abaissée à 1, 22mg/L (N : 4,3-9,05mg/L) et le TP est abaissé à 66%. On introduit une supplémentation vitaminique (A, D, E et K), un régime pauvre en graisse, ainsi qu'un traitement par acide ursodésoxycholique DELURSAN[®](AUDC) devant cette hépatosplénomégalie. Les diarrhées s'amendent et la croissance reprend. L'hépatosplénomégalie persiste.

Il est suivi régulièrement en hôpital de jour à Cannes. Dans le même temps apparaissent de nombreuses absences cliniques objectivées par un EEG montrant un petit mal absence. On rajoute dans les traitements de la Dépakine qui est un succès et pourra être arrêtée plus tard. Les examens ophtalmiques réalisés pour des épisodes de flou visuel retrouvent au fond d'œil un reflet maculaire modifié par une surcharge et une baisse de l'acuité visuelle (Mesurée à 4/10 pour les deux yeux). Malgré les supplémentations vitaminiques régulières, la vitamine E reste toujours abaissée à 1 an de la prise en charge.

Dans ce contexte l'hypothèse diagnostique s'oriente vers une hypo bêta lipoprotéinémie ou un syndrome d'Anderson, infirmé toutefois par la biopsie intestinale réalisée en 2003. Cette biopsie montre des aspects caractéristiques des troubles de l'absorption intestinale comme la présence focale de zones anormales de la bordure en brosse : microvilosités de petite taille, altérées, très dispersées voire absente et la présence dans la région apicale du cytoplasme sous la bordure en brosse de structures denses aux électrons de type lysosomal.

Sa sœur qui naît en 2007 (A2) présente en période néonatale une cholestase clinique avec hépatosplénomégalie pour lesquels son pédiatre l'adresse pour un avis au Dr Roquelaure à Marseille. Le bilan réalisé permet le diagnostic de déficit en 3 β HSD et permet de reprendre les investigations chez son frère. A ce moment-là le bilan biologique retrouve des transaminases normales, une bilirubinémie totale subnormale à 20 μ mol/L, un TP limite bas à 67%, une vitamine A normale, une vitamine E abaissée à 3,6mg/L et une α -foetoprotéine (AFP) à 50ng/mL. La vitamine D n'avait pas été dosée. L'échographie hépatique était normale.

Le diagnostic est réalisé en début d'année 2008 par chromatographie des AB urinaires (Figure 1) et recherche génétique. L'analyse génétique retrouve une mutation homozygote dans le gène HSD3B7 identique à celle de sa sœur : c999 T > A (p.N233K) dans l'exon 6.

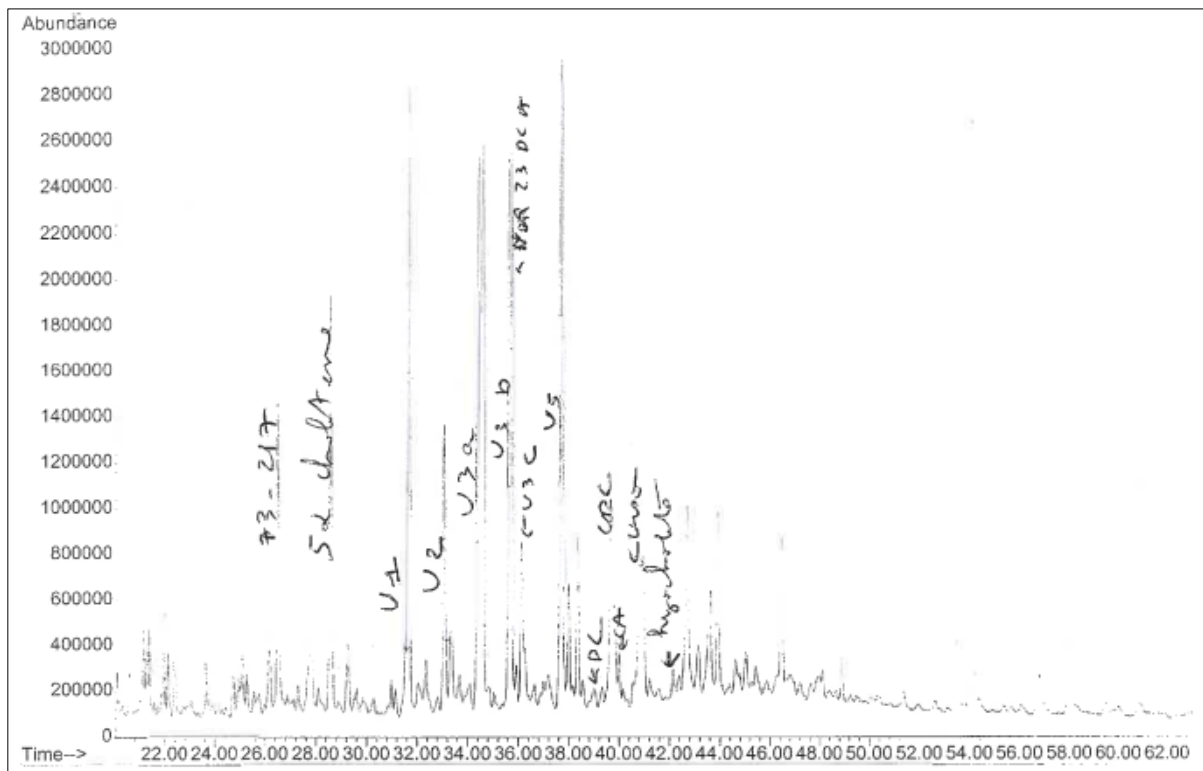


Figure 1: Chromatographie des acides biliaires urinaires du patient B1 avant mise sous AC.

Le traitement par acide cholique est débuté en février 2008 soit à 15,5 ans à la dose initiale de 5,7mg/kg/J. Le dosage sera progressivement augmenté jusqu'à 9,5mg/kg/J en fin de suivi. Une biopsie hépatique est réalisée et retrouve un parenchyme hépatique de morphologie sensiblement normale (Figure 2)

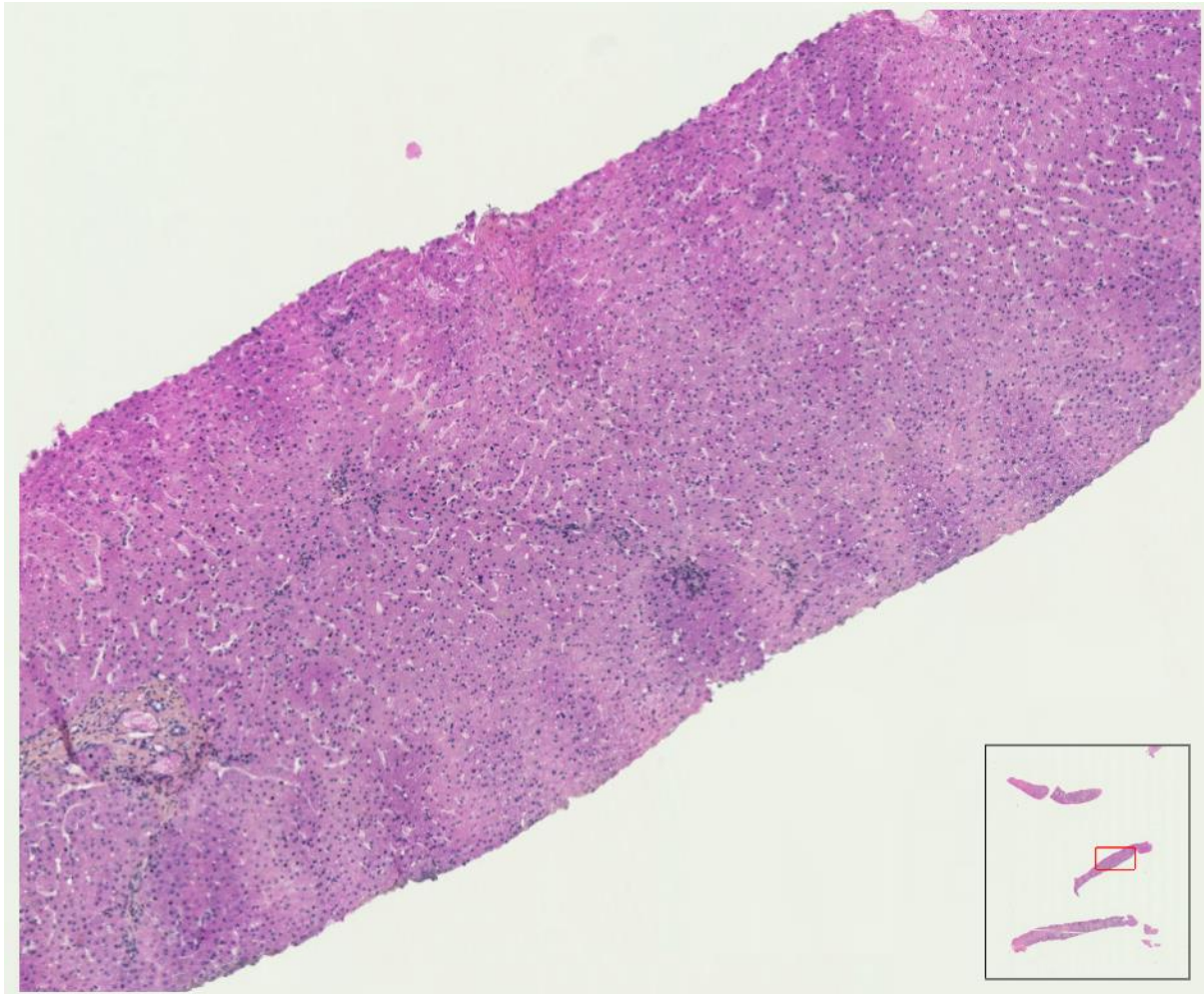


Figure 2: Biopsie hépatique de 2007 du patient A1 avant mise sous acide cholique.
Document fourni par le Dr DOUGY chef de projet et valorisation du CRB AP-HM

Le dosage des acides biliaires totaux au diagnostic est de 1 μ mol/L (N<6 μ mol/L) avec la méthode enzymatique et 1,34 μ mol/L par chromatographie. Les premières chromatographies des acides biliaires sanguins et urinaires ont été réalisées en novembre 2007. Ces chromatographies confirment le diagnostic en retrouve les pics caractéristiques des métabolites toxiques (Annexe 3) et l'absence d'acides biliaires primaires, secondaires et tertiaires (Annexe 4 -1). On note toutefois la présence d'acide ursodésoxycholique témoin du traitement par DELURSAN (1,24 μ mol/L dans le sang et 19,7 μ mol/L dans les urines).

Le suivi des métabolites toxiques se fait via le rapport U/Etalon interne avec U qui correspond au métabolite toxique soit sur la chromatographie des acides biliaires urinaires soit sur la chromatographie des acides biliaires sanguins (Figure 3 et 4). On constate des fluctuations de ce rapport au cours du temps mais restant inférieur à 0,45 pour le sang et les urines. La dernière chromatographie sanguine présente un rapport à 0,13.

A 1 an post traitement il y a une disparition de l'hépatosplénomégalie et une persistance de l'aréflexie ostéotendineuse. L'AFP a diminué. Les transaminases sont restées stables. Les vitamines E et D sont basses, la vitamine A est normale. Et la bilirubinémie totale est subnormale à 20 μ mol/L. On note toutefois une hépatomégalie clinique à l'examen des 10ans post traitement qui ne sera pas retrouvée à l'examen en fin de suivi. A la fin du suivi, les bilans sanguins sont normaux (hormis une bilirubinémie totale subnormale à 22 μ mol/L), l'aréflexie ostéo tendineuse est toujours présente et les problèmes visuels s'aggravent. Le dernier bilan ophtalmologique (août 2021) retrouve une dystrophie des cônes, un ERG a été prescrit.

L'échographie après 1 an de traitement était normale. La dernière échographie dont nous disposons a été réalisée 10 ans après le début du traitement et est normale. Une échographie de contrôle avec élastographie sera réalisée prochainement.

Le patient présentait un retard staturo-pondéral en Tunisie, que nous ne pouvons décrire par manque des courbes de cette période. La croissance staturale depuis l'arrivée en France est régulière de ses 11ans à ses 17 ans entre -1 et - 2DS puis il existe une stagnation avec une taille à l'âge adulte à -3DS. La croissance pondérale est régulière à -1DS puis à partir de 16ans il existe des fluctuations entre -1 et -2DS. Son IMC à partir de 20ans varie entre 19,4kg/m² et 24kg/m² (Figure 5 et 6)

Le patient a fait un apprentissage de cuisine et est actuellement auto-entrepreneur. Il considère avoir une bonne qualité hormis ses problèmes oculaires. Il est reconnaissant d'avoir un diagnostic et ne craint pas pour sa vie. L'observance est bonne en grande majorité, il admet cependant quelques oublis (Annexe 2.1).

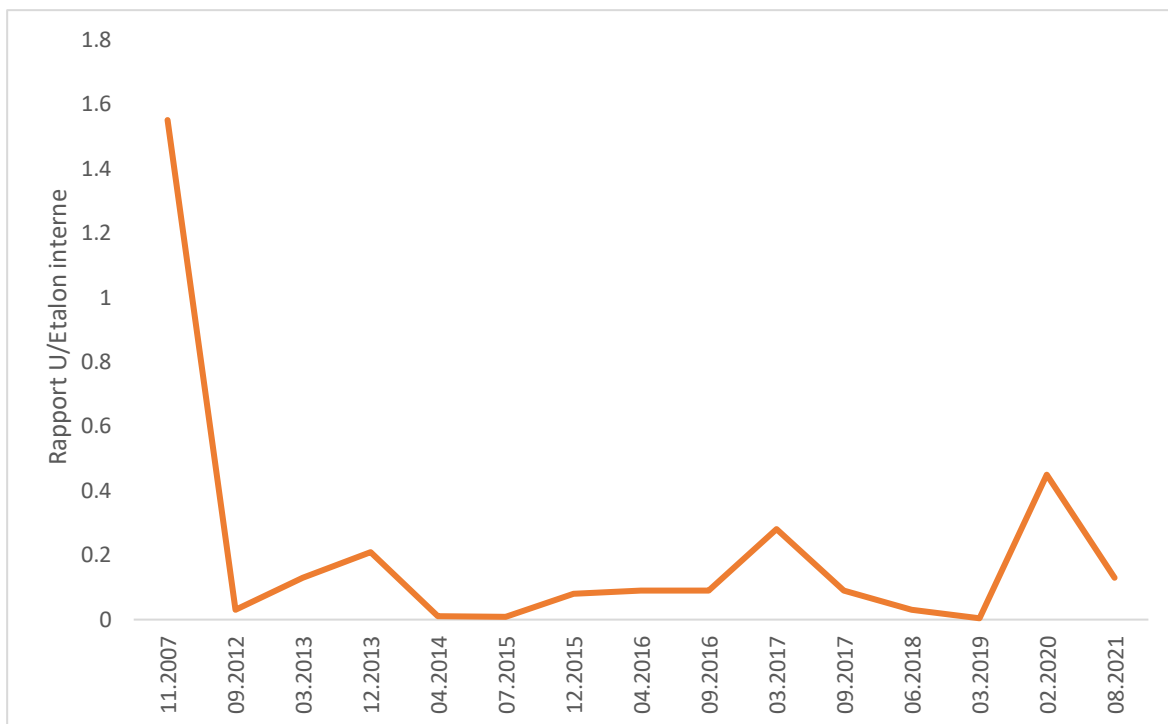


Figure 3: Suivi du rapport U/EI sanguin au cours du temps pour le patient A1.

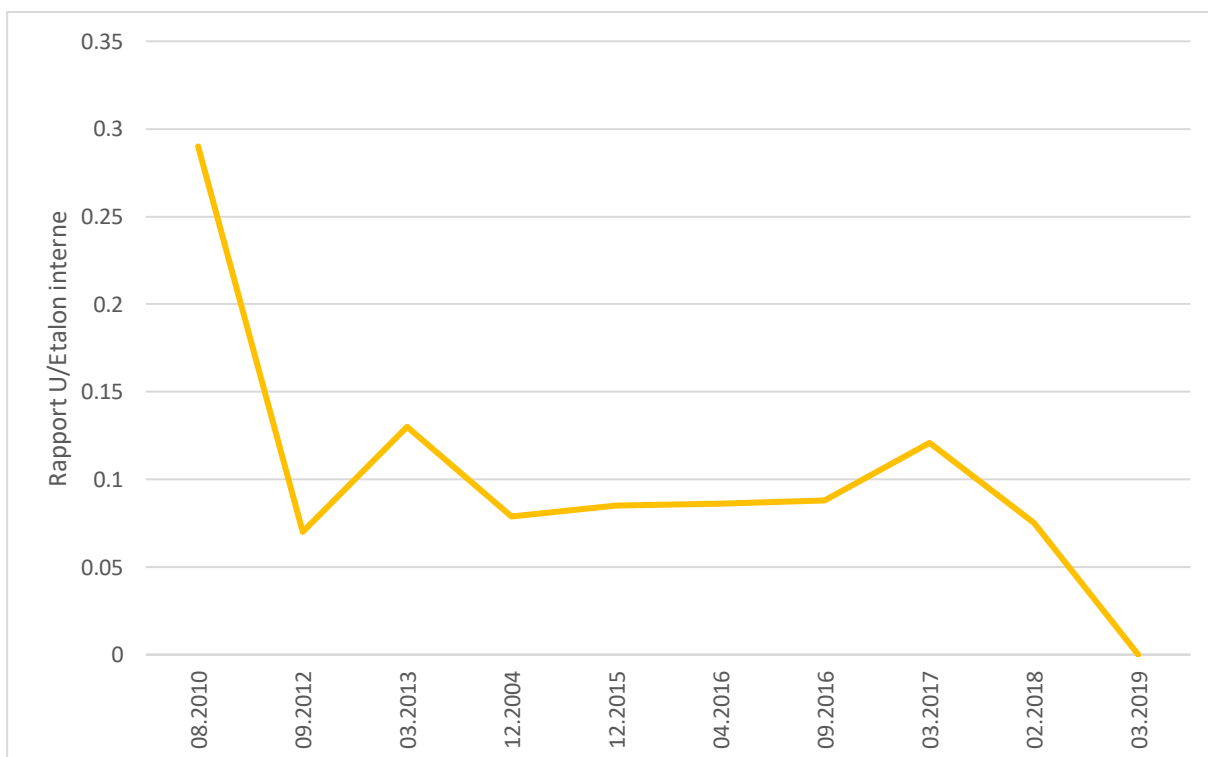


Figure 4: Suivi du rapport U/EI urinaire au cours du temps pour le patient A1.

Dossier n°	Nom	Prénom	Date de naissance	Sexe
			1992	Garçon ♂

Itinéraires staturo-pondéraux de la naissance à 21 ans

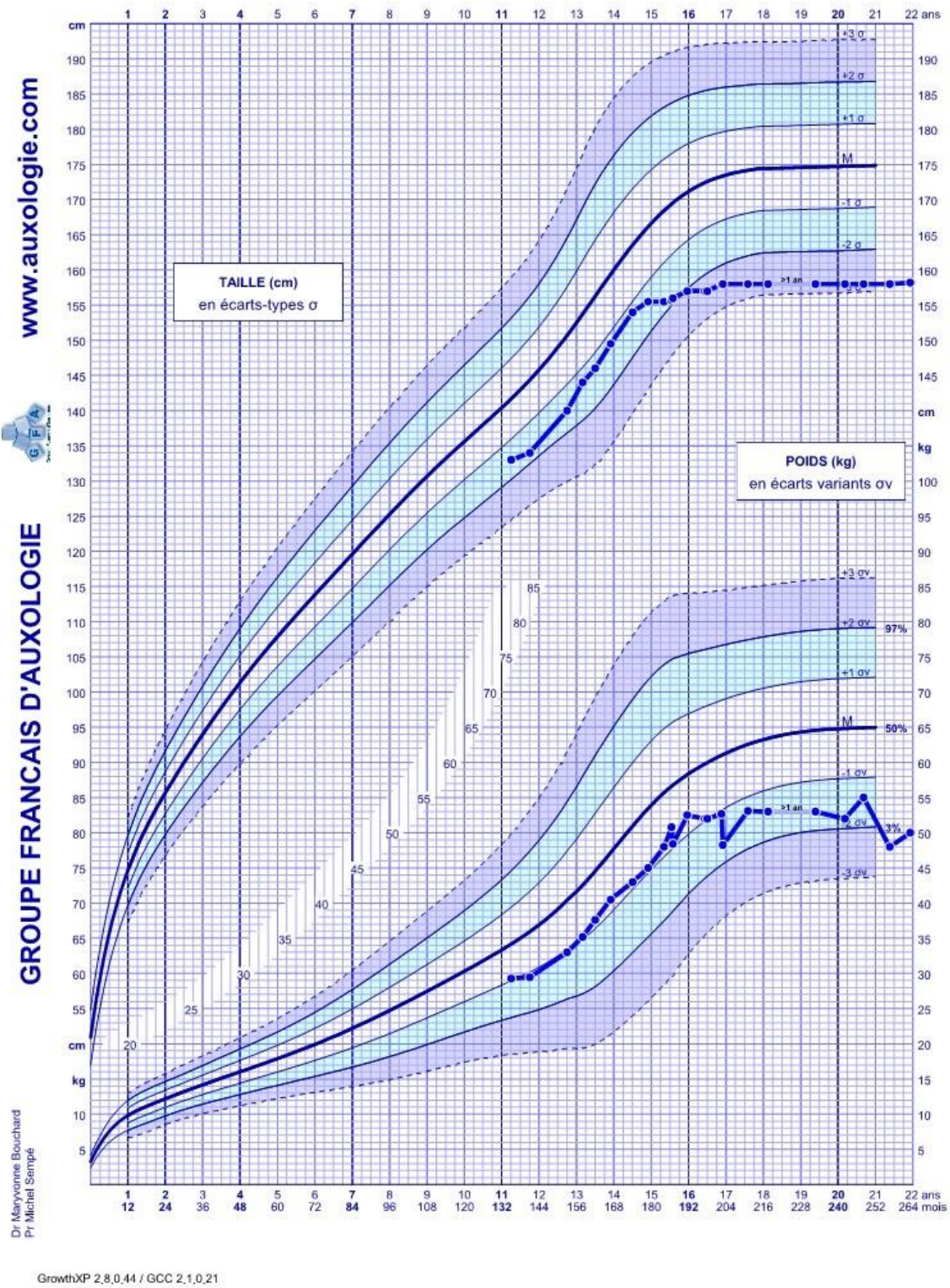
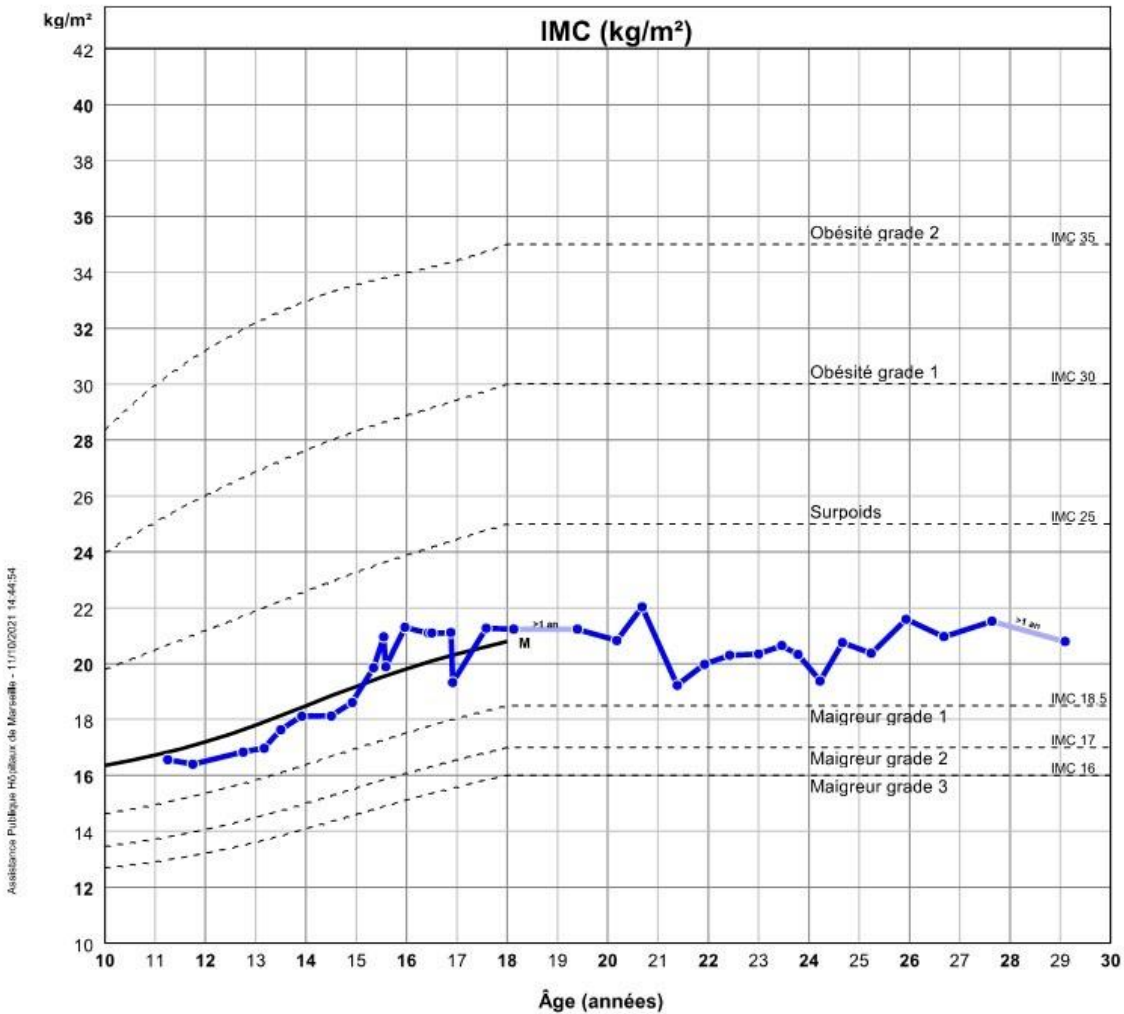


Figure 5: Courbe de croissance staturo-pondérale du patient A1.

Dossier n°	Nom	Prénom	Date de naissance 1992	Sexe Garçon ♂
------------	-----	--------	----------------------------------	-------------------------



Dix premières visites:

Date	Âge	IMC (kg/m ²)	DS
01/10/2003	11a 3m	16,6	-0,16 P44
01/04/2004	11a 9m	16,4	-0,39 P35
01/04/2005	12a 9m	16,8	-0,44 P33
01/09/2005	13a 2m	17,0	-0,51 P31
01/01/2006	13a 6m	17,6	-0,26 P40
01/06/2006	13a 11m	18,1	-0,16 P44
01/01/2007	14a 6m	18,1	-0,36 P36
01/06/2007	14a 11m	18,6	-0,25 P40
04/11/2007	15a 4m	19,9	0,20 P57
17/01/2008	15a 6m	21,0	0,62 P73

Dix dernières visites:

Date	Âge	IMC (kg/m ²)	DS
01/07/2015	23a	20,3	-0,65 P26
16/12/2015	23a 5m	20,6	-0,51 P31
13/04/2016	23a 9m	20,3	-0,65 P26
21/09/2016	24a 2m	19,4	-1,11 P14
01/03/2017	24a 8m	20,8	-0,46 P33
27/09/2017	25a 2m	20,4	-0,64 P26
07/06/2018	25a 11m	21,6	-0,10 P46
07/03/2019	26a 8m	21,0	-0,37 P36
20/02/2020	27a 7m	21,5	-0,13 P45
05/08/2021	29a 1m	20,8	-0,44 P33

Cole T.J, Lobstein T; *Pediatr Obes* 2012; 7: 284-94
Rolland-Cachera MF, Cole T.J, Sempé M, et al; *Eur J Clin Nutr* 1991;45:13-21

GrowthXP 2,8,0,44 / GCC 2,1,0,21

Figure 6: Courbe d'IMC du patient A1.

Patiente A2, née en 2007.

La patiente est née en France à 38SA +1. Son poids de naissance était de 3080g (56ème percentile). La grossesse et l'accouchement était sans particularité. Elle a une sœur décédée à 9 mois en Tunisie et son frère aîné (patient A1) est traité initialement à Cannes comme une hypo bêta lipoprotéïnémie.

Elle présente à la naissance un ictère à bilirubine libre. Un sub-ictère est constaté au cours des premières consultations à la PMI. A 2 mois et demi de vie, elle consulte son pédiatre traitant devant une cholestase clinique avec des urines foncées et des selles décolorées. A l'examen clinique il y a une hépatosplénomégalie. Le bilan sanguin retrouve une NFS normale hormis une éosinophilie à 1090G/L, un ionogramme normal, une hyperbillirubinémie à 125µg/L (dont 78µmol/L de bilirubine conjuguée), des GGT normales et une cytolyse hépatique avec des transaminases à 4N (ASAT = 207UI/L et ALAT =396UI/L). Le TP est abaissé à 62% avec un FV à 84% et un FX à 64%. Elle est alors adressée à Dr Roquelaure et est hospitalisée à Marseille en septembre 2007 pour ictère cholestatique et cytolysé hépatique.

A l'examen d'entrée elle présente une hépatomégalie, pas de splénomégalie, les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques, les selles sont mastics. Le développement psychomoteur est normal.

Le bilan de contrôle retrouve des transaminases 14N pour les ALAT et 9,3N pour les ASAT, des GGT normales et des phosphatases alcalines à 2,2N. Le TP est abaissé à 52%, les vitamines A et D limite basses (0,32mg/L et 51nmol/L) et la E abaissée à 4,6 mg/L (N : 7-11). L'AFP est augmentée à 23870ng/mL. Elle est traitée initialement par acide ursodésoxycholique et vitaminothérapie.

La biopsie hépatique (9/10/2007) montre des lésions complexes et d'interprétation difficile avec des images de cholestase, de réaction inflammatoire, il existe également une atteinte des canaux biliaires. Les examens visant à éliminer d'autres diagnostics reviennent normaux (Bilan thyroïdien, électrophorèse des protéines, dosage de l'alpha 1 antitrypsine, test de la sueur, recherche des anomalies vertébrales à la radiographie thoracique, recherche d'embryotoxon au FO). L'échographie abdominale réalisée à 3 mois de vie (28/09/2007) est normale.

Le résultat est posé en janvier 2008 grâce à la chromatographie des acides biliaires urinaires et l'étude génétique. On identifie la même mutation homozygote dans le gène HSD3B7 que son frère (c999 T > A (p.N233K) dans l'exon 6. Le traitement débute en février 2008 à la dose de 5,1mg/kg/J. Cela permet de mettre également en évidence le diagnostic chez son frère (A1).

Le dosage des acides biliaires totaux en octobre 2007 est de 38µmol/L (N<6µmol/L) avec la méthode enzymatique et 38,55µmol/L par chromatographie, sur le prélèvement de contrôle de novembre 2007 il sera de 7,85µmol/L pour la méthode enzymatique et 3µmol/L par chromatographie.

Sur la première chromatographie réalisée en octobre 2007 on retrouve une majorité d'acides biliaires normale pour l'âge et la présence d'AUDC. On constate la présence de tous les métabolites anormaux spécifiques du déficit en 3βHSD mais de manière modérée (rapport U/EI à 0,14) probablement du fait du traitement par AUDC, le dosage de ce dernier est à 25,7µmol/L.

La confirmation est faite sur la chromatographie réalisée en novembre 2007 avec un dosage d'acide cholique sanguin et urinaire abaissé (0,32µmol/L et 1,14µmol/L) et un rapport U/EI sanguin élevé (0, 47). L'AUDC est mesuré à 6,59µmol/L dans le sang et 90µmol/L dans les urines.

Le suivi des métabolites toxiques se fait via le rapport U/EI (Figure 7 et 8). On constate des fluctuations de ce rapport au cours du temps mais restant inférieur à 0,12 pour le sang et 0,11 pour les urines. La dernière chromatographie sanguine présente un rapport à 0, 02. La posologie d'acide cholique est adaptée aux résultats des chromatographies des acides biliaires ainsi qu'au bilan hépatique. Le dosage en fin de suivi est de 8,9mg/kg/J.

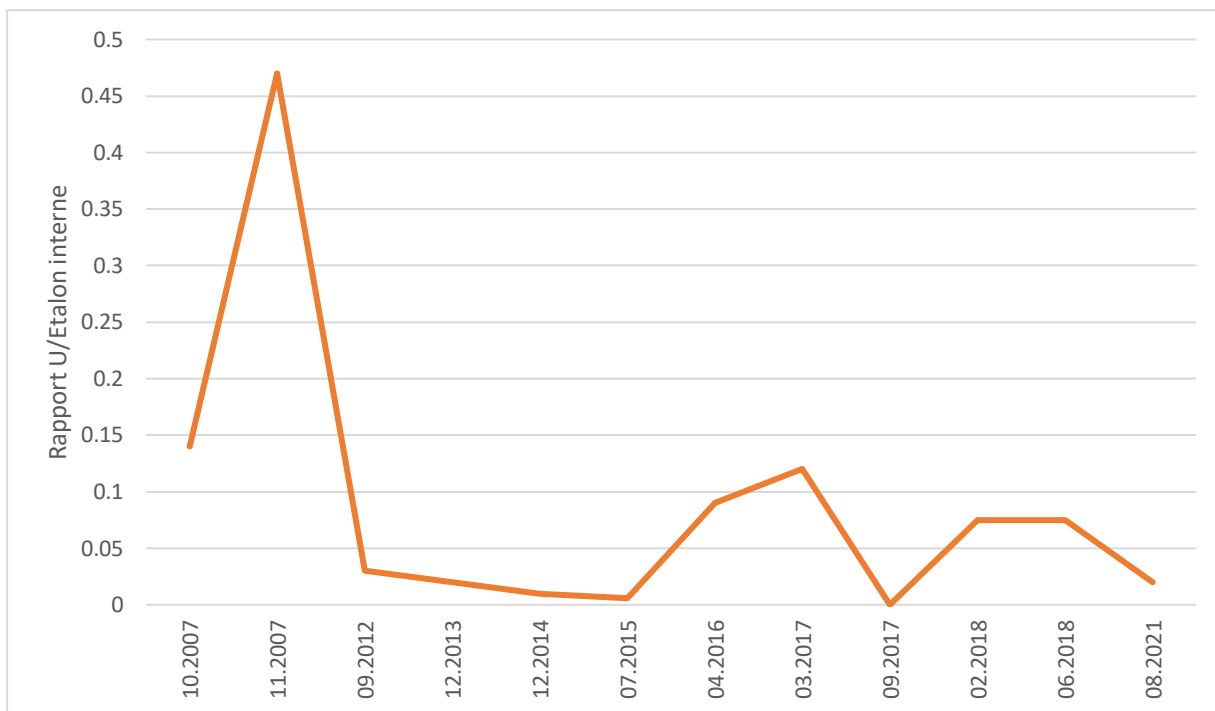


Figure 7: Suivi du rapport U/EI sanguin au cours du temps pour la patiente A2

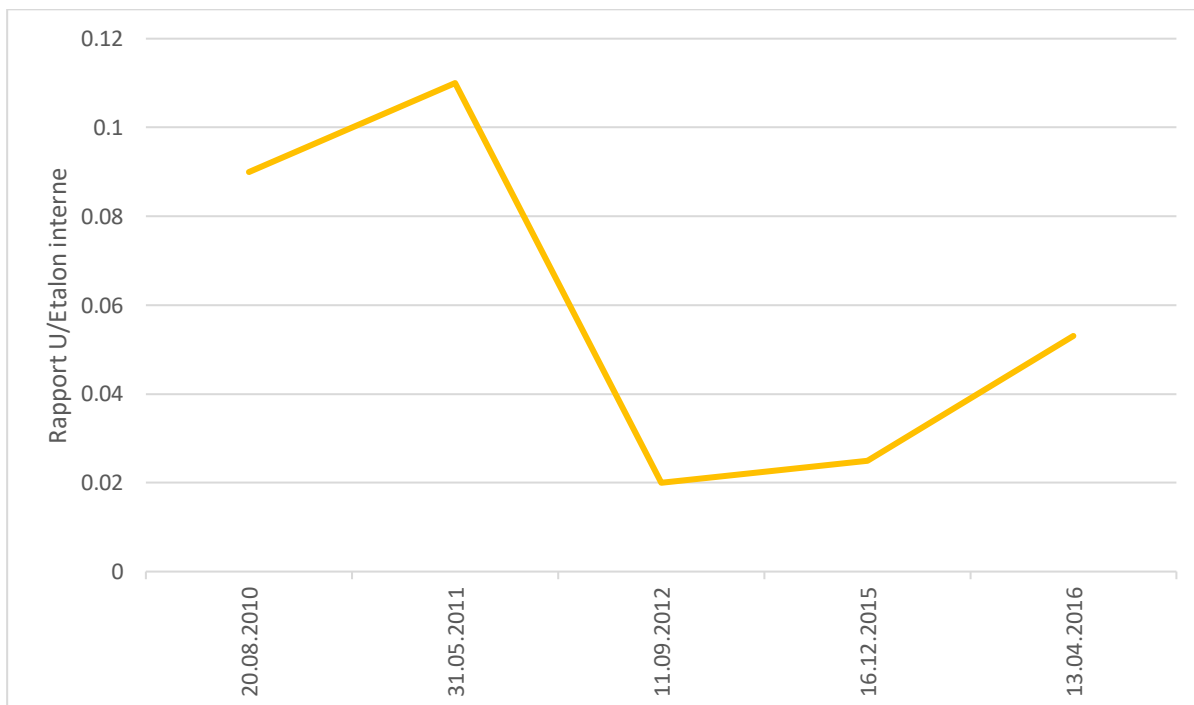


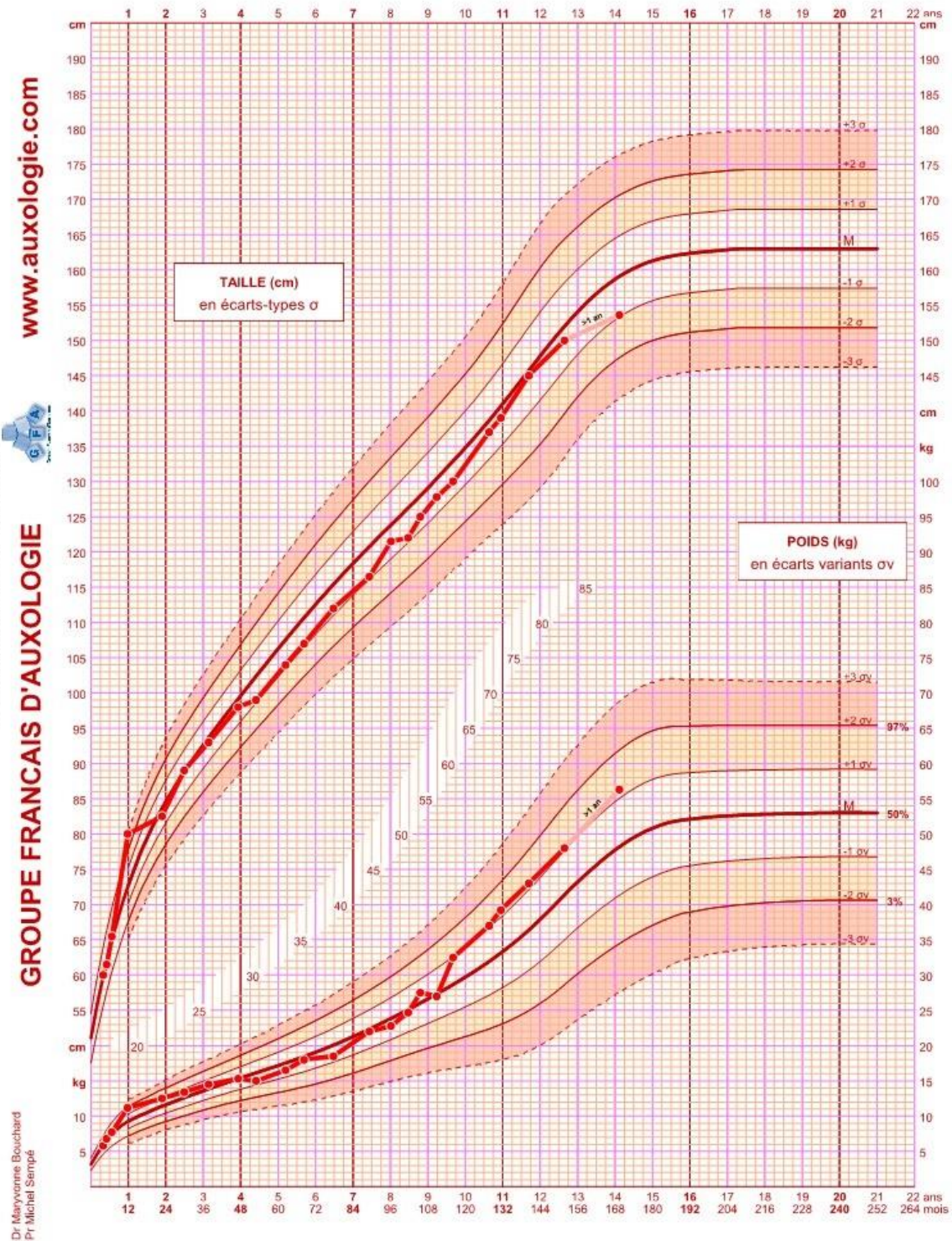
Figure 8 : Suivi du rapport U/EI urinaire au cours du temps pour la patiente A2.

L'échographie réalisée après 10 ans de traitement est normale. La dernière échographie réalisée à 14ans est normale ainsi que l'élastographie hépatique (entre 4-7kPa). La croissance staturale est régulière entre -1DS et la médiane et la croissance pondérale entre la médiane et +1DS (Figure 9) La clinique et la biologie sanguine se normalisent dès la première année (hormis une vitamine D basse à 50nmol/L et une cytolyse modérée à 1,38 sur les ASAT) après le traitement. Les résultats biologiques et la clinique sont normaux en fin de suivi.

Les parents et la patiente considèrent avoir une bonne qualité de vie. Les parents sont tout de même plus inquiets pour la santé de leurs enfants atteints (A1 et A2) que pour leur enfant sain. L'observance est bonne et le traitement n'est pas considéré comme contraignant (Annexe 2.2) . Elle est collégienne et souhaiterait devenir esthéticienne.

Dossier n°	Nom	Prénom	Date de naissance	Sexe
			2007	Fille ♀

Itinéraires staturo-pondéraux de la naissance à 21 ans



GrowthXP 2.8,0.44 / GCC 2.1,0.21

Figure 9: Courbe de croissance staturo-pondérale de la patiente A2.

Famille B

La famille compte 2 enfants :

- Le patient B1, né en 2001, atteint.
- Le patient B2, né en 2006, atteint.

Patient B1, né en 2001 :

Le patient est né à 41 SA +2 en Algérie. Le poids de naissance était de 3kg (6,32^{ème} percentile). La grossesse et l'accouchement était normaux. Les parents ne sont pas consanguins. En période néonatale, il présente un ictère associé à une hépatomégalie, des épisodes d'hypoglycémie et des diarrhées graisseuses. Les diarrhées persistent jusqu'à l'âge de 2ans.

A 2 mois il est hospitalisé pour une infection néonatale.

A 9 mois une décoloration des selles et d'un ictère apparaissent. De plus il existe plusieurs épisodes infectieux à partir de 9 mois.

Les parents constatent dans la petite enfance par comparaison avec ses cousins une faiblesse musculaire, des chutes plus fréquentes et une démarche ébrieuse. Nous n'avons pas de données médicales de cette période, seules les informations transmises rétrospectivement par les parents sont transcrites.

A 26 mois il consulte en Algérie. L'examen retrouve un ictère cutanéomuqueux et une hépatomégalie. Le bilan présente une cytolysé hépatique. Une biopsie est réalisée et retrouve une architecture hépatique montrant des bandes de fibroses avec nodules de régénération. Ces bandes de fibrose sont le siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe avec néogénèse ductulaire et thrombi biliaire. Les hépatocytes sont élargis siège d'une dégénérescence granulaire avec parfois des thrombi biliaires. Au total la biopsie présente un aspect de cirrhose active avec signe de cholestase. Une maladie de Byler est suspectée devant une cholestérolémie normale et des GGT normales. Une substitution vitaminique est alors débutée en vitamines A, D, E et vitamine K.

Il arrive en France à 4ans, en 2005. Il consulte initialement Médecins Sans Frontière. Une première échographie est alors réalisée et retrouve de multiples kystes rénaux et une hépatomégalie homogène sans signes en faveur d'une fibrose hépatique congénitale. Le bilan hépatique est normal.

Il est adressé au Dr Roquelaure en novembre 2005 et est hospitalisé pour bilan étiologique en décembre. Il n'y a ni ictère, ni prurit, ni décoloration des selles.

Il existe une hépatomégalie de consistance ferme à 5cm sous la ligne mamelonnaire droite et 4cm sous la xyphoïde. Il n'y a pas de splénomégalie. Il n'y a pas de signe en faveur d'une hypertension portale ou d'une insuffisance hépatocellulaire. Les réflexes ostéotendineux sont abolis. Il y a un strabisme ainsi qu'une amblyopie strabique gauche.

Le bilan hépatique est subnormal (Bilirubinémie = 20 μ mol/L (N < 17 μ mol/L), PAL = 349UI/L (N < 302U/L), ASAT = 52UI/L (N < 35UI/L), ALAT = 38 (N < 45UI/L), GGT = 17UI/L (N < 55UI/L). L'AFP est subnormale 8.6UI/mL (N < 6), le TP à 71%. Un dosage des vitamines réalisé en janvier 2006 retrouve une vitamine E indosable, une vitamine D abaissée (20nmol/L) et une vitamine A normale.

L'échographie alors réalisée retrouve un foie augmenté de volume de façon global, d'échostructure homogène, avec capsule normale, absence d'anomalie focale parenchymateuse, pas de dilatation intra ou extra hépatiques des voies biliaires ni anomalie de la vésicule biliaire. L'ensemble du système porte est perméable circulant de façon hépatopète. Le calibre du tronc porte est normal. Il existe de multiples formations ganglionnaires hépatiques de taille variant de 5mm à 1cm. La rate est de volume et d'échostructure normaux. Il n'y a pas d'ascite. Les reins sont discrètement augmentés de volume, mesurés à droite à environ 7cm et à gauche à 7.6cm, ils sont le siège de multiples formations kystiques périphériques.

La biopsie hépatique réalisée en décembre 2005 retrouve une cirrhose hépatique micronodulaire avec signes d'activité discrète à classer en A1F4 suivant le score METAVIR (Figure 10).

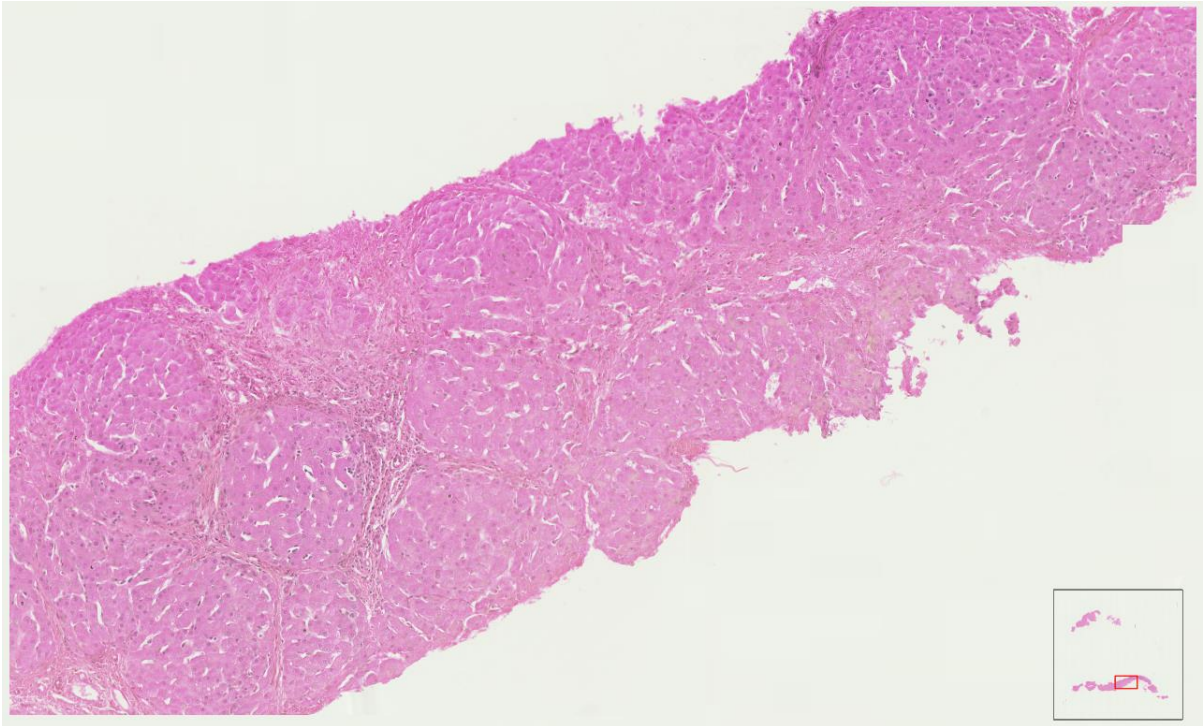


Figure 10.1: Biopsie hépatique de 2005 du patient B1 avant mise sous acide cholique.

Document fourni par le Dr DOUGY, chef de projet et valorisation du CRB AP-HM

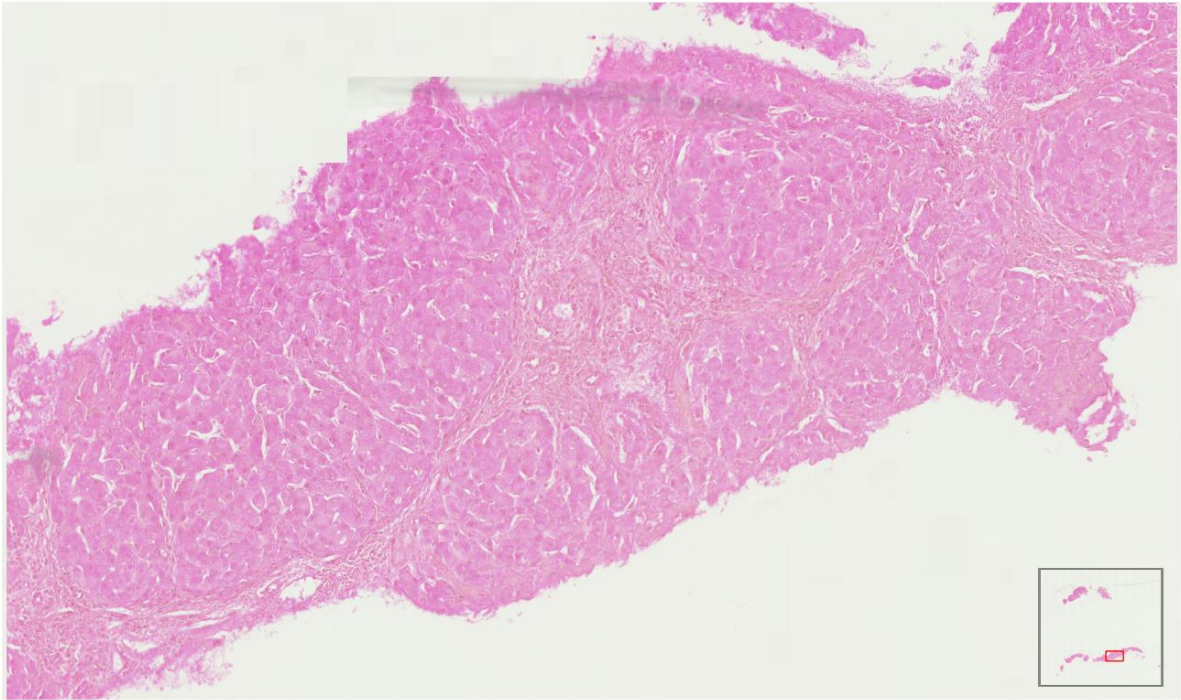


Figure 10.2 : Biopsie hépatique de 2005 du patient B1 avant mise sous acide cholique.

Document fourni par le Dr DOUGY, chef de projet et valorisation du CRB AP-HM

Le diagnostic est fait par chromatographie des acides biliaires (sanguins et urinaires) et par recherche génétique qui retrouve une mutation homozygote dans le gène HSD3B7 c439G->A (Glu147Lys) dans l'exon 4. Cette mutation est retrouvée à l'état homozygote chez le frère B2 et à l'état hétérozygote chez les parents. Le traitement est débuté à la fin de l'année 2005, à la dose de 5mg/kg/J. La dose après 5ans était de 13,6mg/kg/J et de 7,7mg/kg/j en fin de suivi. Le dosage par chromatographie des acides biliaires totaux au diagnostic est de 4,4 μ mol/L. Le diagnostic est réalisé sur la chromatographie des acides biliaires urinaires de janvier 2006 qui retrouve la présence des métabolites toxiques avec un rapport U/EI à 1,84 et l'acide cholique abaissé à 0,88 μ mol/L (Annexe 4 - 3). Par la suite, l'efficacité du traitement est suivie soit sur la chromatographie des AB urinaires soit sur la chromatographie des AB sanguins (Figure 11 et 12). Le rapports sanguins et urinaires resteront bas tout au long du suivi jusqu'en fin d'année 2020 où on observe une augmentation du rapport pour la chromatographie des AB sanguins à 0,34. A cette période, le patient quitte le domicile familial ce qui entraine une mauvaise observance avec des oublis répétés. Le rapport sanguin diminue en février 2021 à 0,01.

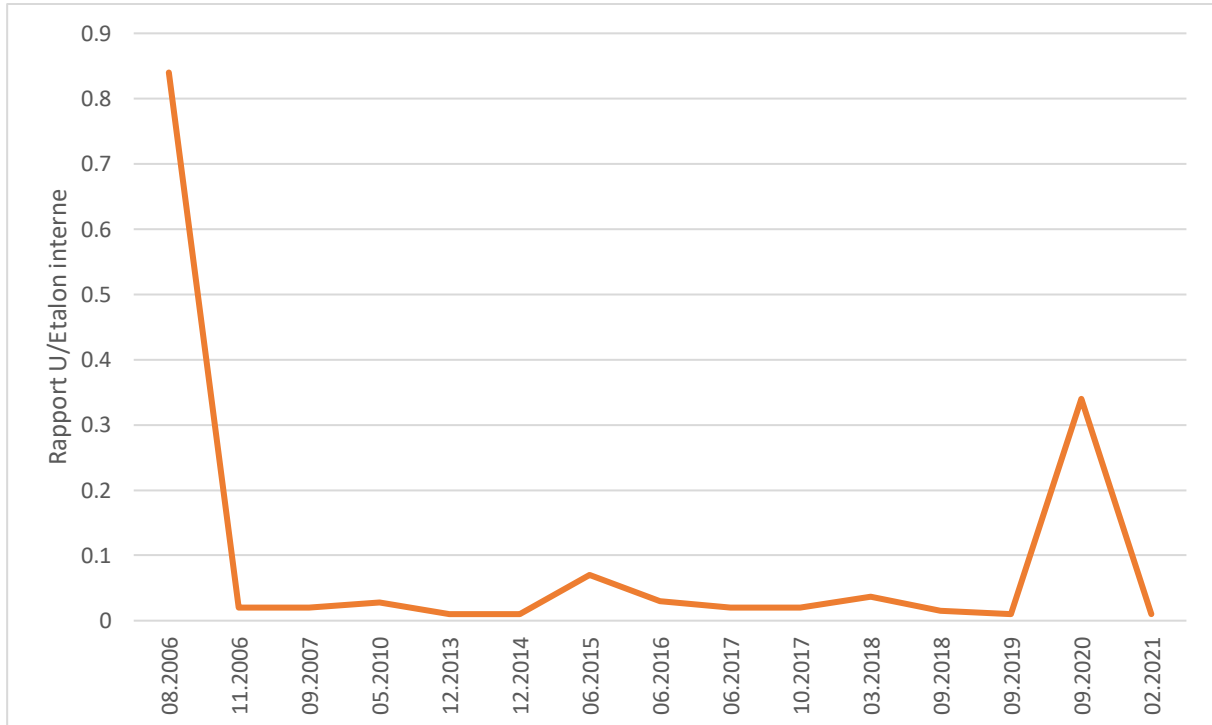


Figure 11:Suivi du rapport U/EI sanguin au cours du temps pour le patient B1

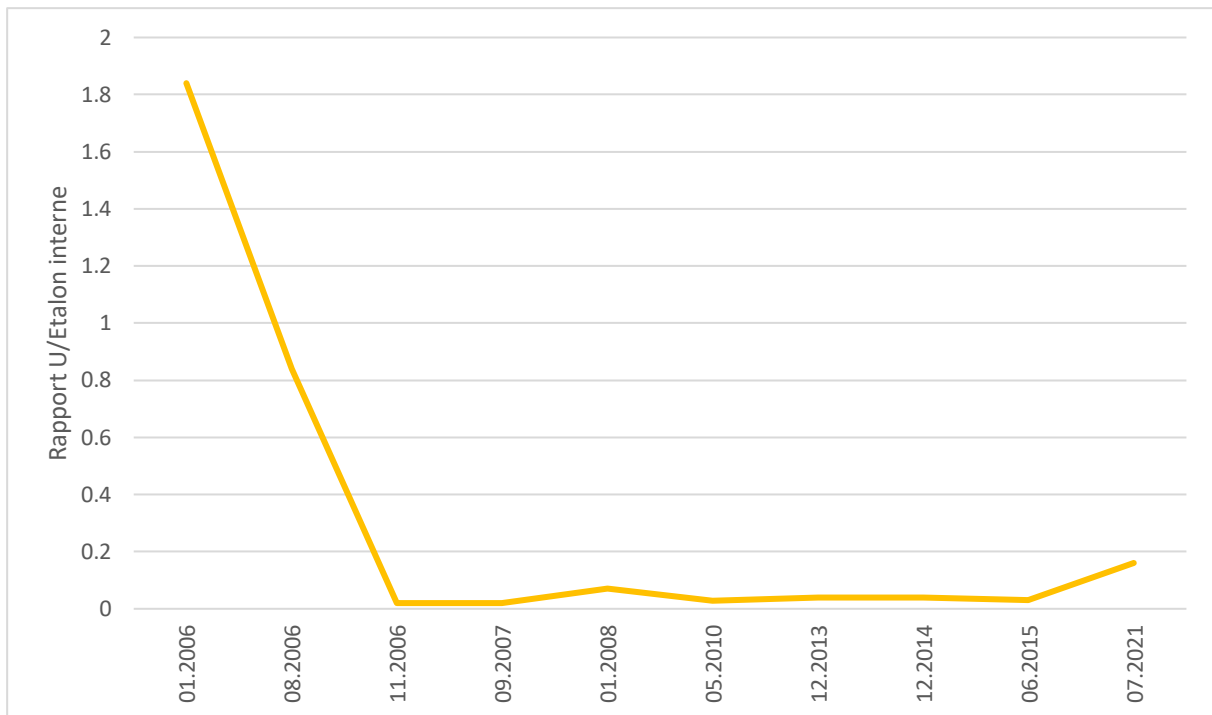


Figure 12: Suivi du rapport U/EI urinaire au cours du temps pour le patient B1.

Depuis l'introduction du traitement, la clinique s'est normalisée hormis l'aréflexie ostéotendineuse. On note toutefois une hépatomégalie clinique à l'examen des 10ans post traitement qui ne sera par retrouvée par la suite. Le bilan biologique est resté normal et stable excepté une cytolyse minime sur les ALAT (2,4N) en février 2021.

A l'échographie abdominale l'hépatomégalie et les kystes rénaux ont été retrouvés jusqu'à 5ans après le début du traitement, puis n'était plus présents après 10ans de suivi. L'échographie de fin de suivi est normale.

Après mise sous acide cholique on constate un changement de couloir pour la taille avec qui passe de la médiane à +2DS. Entre 5ans et 14ans la croissance staturale est entre +2 à +3DS puis il y a de nouveau un changement de couloir avec une stagnation pondérale sur la médiane. La croissance pondérale est régulière entre +2 et +3DS (Figure 13)

Le patient est actuellement étudiant en médecine. Il trouve son traitement assez contraignant et a vécu une période de mauvaise observance après avoir quitté le domicile familial en fin d'année 2020, début d'année 2021 (Annexe 2.2). A cette période le patient oublie régulièrement son traitement avec une période maximal de 7 jours successifs sans prise de traitement. Il existe de manière simultanée sur la chromatographie de septembre 2020 des AB sanguins une augmentation des métabolites toxiques (rapport à 0,34 contre < à 0,01 en septembre 2019) et une diminution de l'acide cholique (0,45 μ mol/L contre 2,16 en septembre 2019). On constate également une augmentation des ALAT à 2.4N en février 2021 alors que jusque-là le bilan hépatique était resté stable. Au cours de la dernière consultation en juillet 2021, il assure d'une bonne observance. L'examen clinique reste stable et le bilan hépatique est de nouveau normal.

Dossier n°	Nom	Prénom	Date de naissance	Sexe
			2001	Garçon ♂

Itinéraires staturo-pondéraux de la naissance à 21 ans

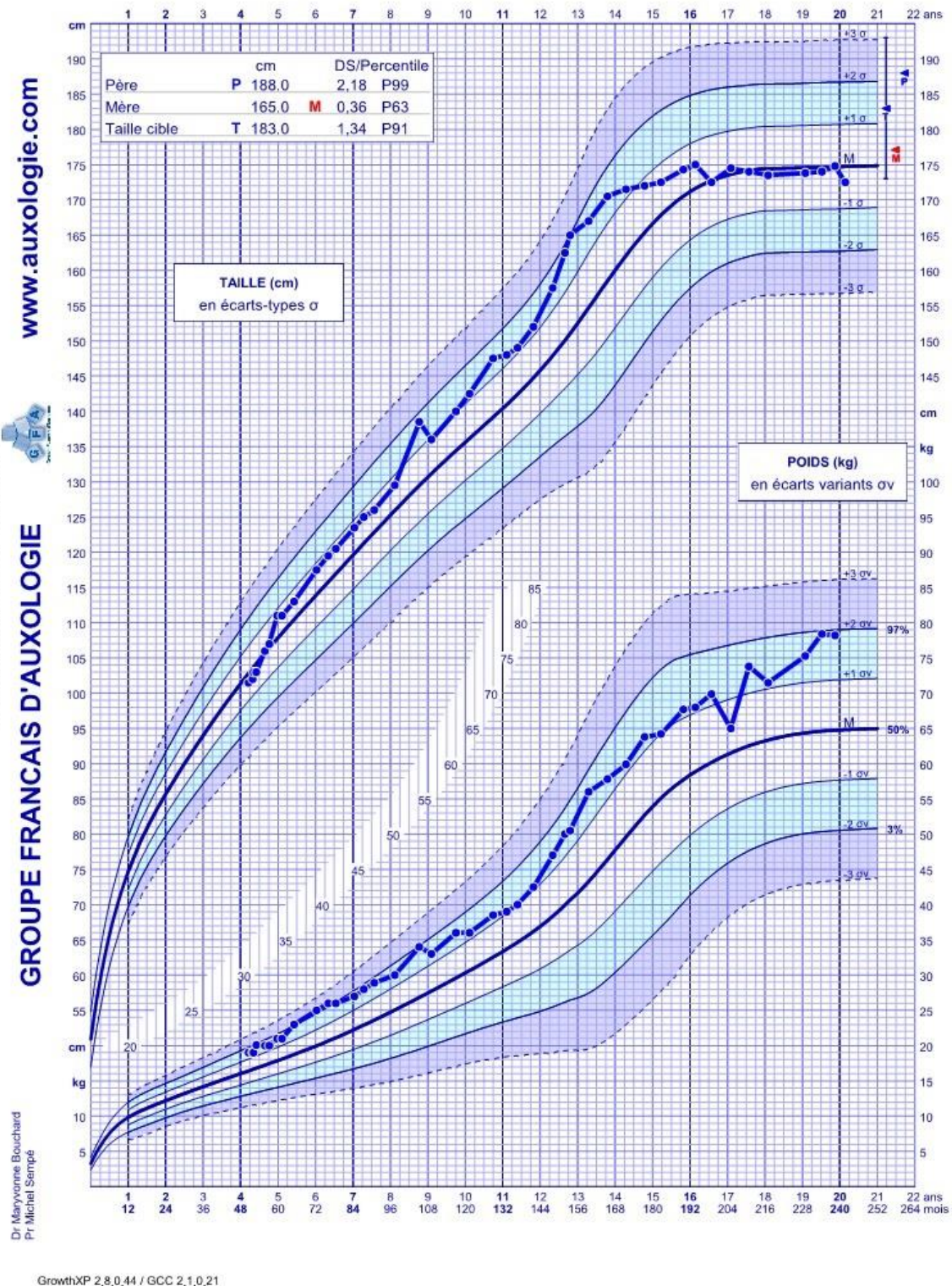


Figure 13: Courbe de croissance staturo-pondérale du patient B1.

Patient B2, né en 2006.

Le patient est né par voie basse à 41 SA +1 en France. Le poids de naissance est de 4100g (86ème percentile). Il est d'origine algérienne. Ce patient est suivi depuis la naissance devant le diagnostic de déficit de synthèse des acides biliaires chez son frère (patient B1). Une vitaminothérapie substitutive par vitamine A, D, E et K est introduit dès la période néonatale. Le diagnostic est fait sur le 3ème prélèvement réalisé à l'âge de 2 mois (présence de tous les métabolites anormaux spécifiques d'un déficit en 3 β HSD avec un rapport U/EI à 0.087. Le traitement par acide cholique est introduit à 3 mois le 12/02/2007 à la dose de 8,33mg/kg/J. L'examen clinique avant l'introduction du traitement ne retrouve ni ictère ni selles décolorées. Il existe une splénomégalie à 3cm par rapport au rebord costal et un débord hépatique. A 6 mois de vie, le premier bilan sanguin est normal à l'exception d'une carence en vitamine E (3.1mg/L), la biopsie hépatique met en évidence un processus hépatitique associant lésions de portite et néogenèse ductulaire portale de moyenne intensité. Il n'y a pas d'image histologique évocatrice d'une cholestase. L'échographie retrouve une discrète hépatosplénomégalie ainsi que des kystes rénaux.

Le dosage des acides biliaires totaux en décembre 2006 est de 8 μ mol/L (N< 6 μ mol/L) mesuré par méthode enzymatique et de 7,8 μ mol/L mesuré par chromatographie. Les premières chromatographies (29 décembre 2006) des acides biliaires sanguins et urinaires ont été réalisées dans le cadre d'un bilan de fratrie et ont mis en évidence un probable déficit en acide biliaire. Le taux d'acide cholique était de 7,27 μ mol/L sur la chromatographie des acides biliaires sanguins (0,92 μ mol/L en urinaire) et on notait des traces de métabolites anormaux. La confirmation a été faite sur la chromatographie des acides biliaires urinaires de janvier 2007 qui retrouvait un taux d'acide cholique diminué à 0,69 μ mol/L et un rapport U/EI à 0,087 (Annexe 4 - 4). Le rapport sur la chromatographie des acides biliaires urinaires à la fin du suivi était de 0,06. Ce patient n'a jamais été traité par AUDC. Il existe plusieurs variations des rapports U/EI des chromatographies des AB sanguins et urinaires (Figures 14 et 15). Le traitement doit être augmenté à plusieurs reprises devant des augmentations des métabolites anormaux : en janvier 2008 (sanguin et urinaire), en décembre 2008 (urinaire), en février 2011 (urinaire), en septembre 2020 (sanguin). En fin de suivi le traitement est à 7,5mg/kg/J.

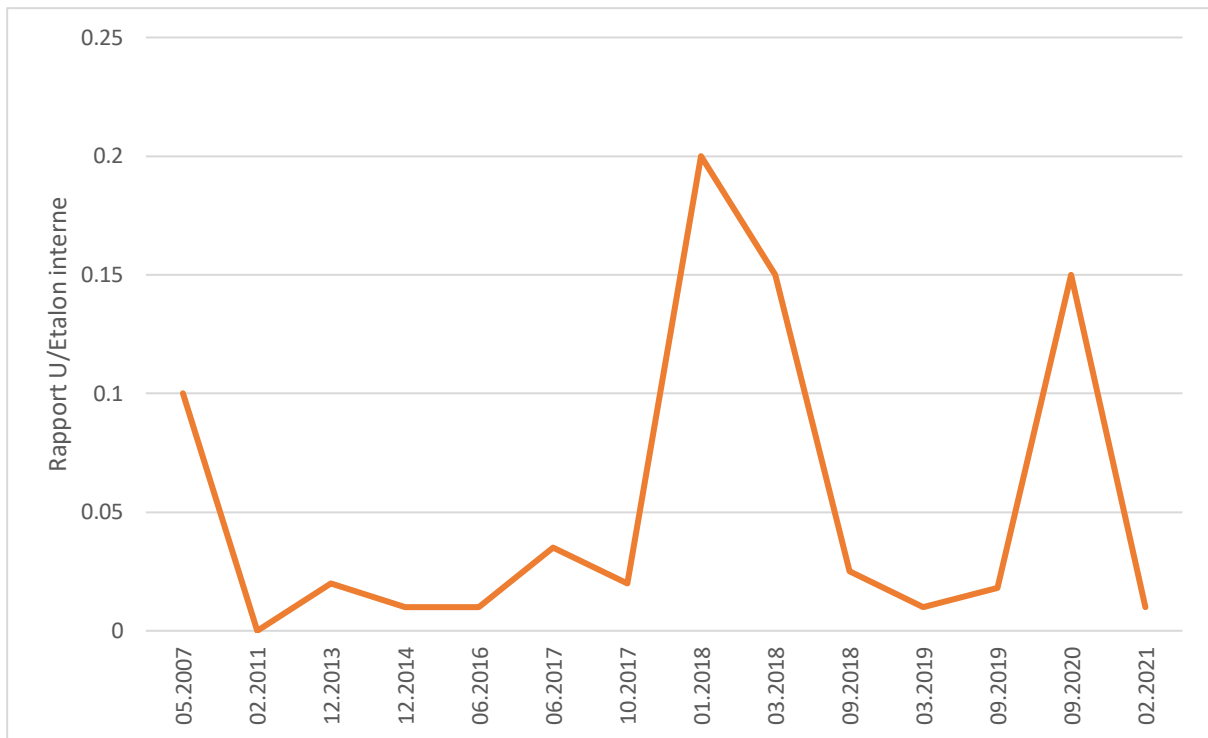


Figure 14: Suivi du rapport U/EI sanguins au cours du temps pour le patient B2

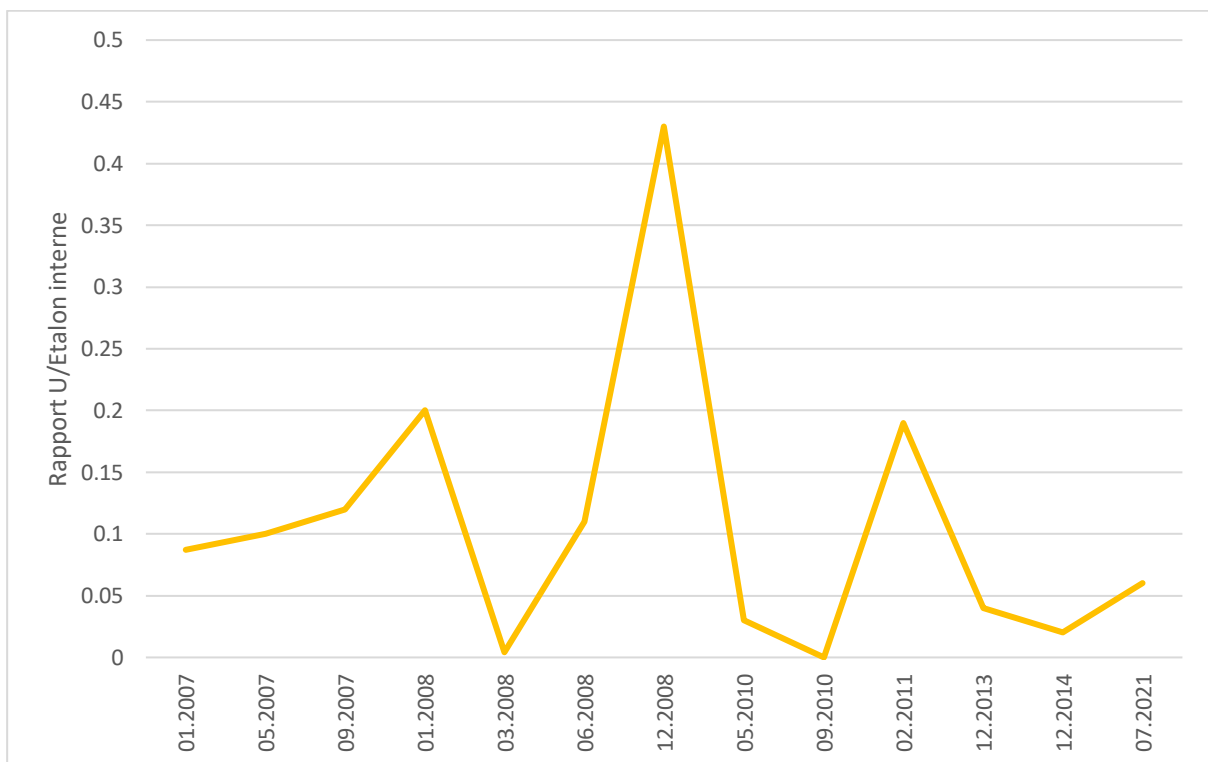


Figure 15: Suivi du rapport U/EI urinaire au cours du temps pour le patient B2.

Après un an de traitement l'échographie est toujours anormale avec des kystes rénaux en diminution mais présents, et une hépatosplénomégalie. Sur l'échographie réalisée 5ans après le début du traitement, l'hépatosplénomégalie est toujours présente mais les kystes rénaux ont disparu. L'échographie est normale à 10ans de suivi et la dernière échographie (16/09/2020) montre uniquement un débord hépatique. La première élastographie a été réalisée à l'âge de 12 ans et montre des valeurs normales avec 5-6kPa pour le foie. La dernière élastographie hépatique (16/09/2020) retrouve des valeurs moyennes entre 6 et 7kPa.

Le patient avait été hospitalisé pour une pyélonéphrite aiguë à Klebsielle Pneumoniae (Mars 2007), une bronchiolite à VRS (janvier 2007), un abcès de la marge anale opéré (janvier et mars 2007) ainsi que pour énurésie de résolution spontanée. Le bilan immunitaire était normal.

La croissance staturopondérale est normale et régulière, située à partir de 1an entre +2 et +3DS pour la taille et pour le poids. En fin de suivi, soit à 14ans, il atteint sa taille cible, il existe une perte de poids avec un poids à + 1,5DS (Figure 16)

Les parents et le patient considèrent leur qualité de vie comme bonne. Le patient est âgé de 14ans à la fin du suivi, ses parents et lui-même ne trouvent pas le traitement contraignant et l'observance est bonne. Les parents restent toutefois inquiets pour la santé de leur enfant sur le long terme par rapport à cette maladie (Annexe 6.1).

Dossier n°	Nom	Prénom	Date de naissance	Sexe
			2006	Garçon ♂

Itinéraires staturo-pondéraux de la naissance à 21 ans

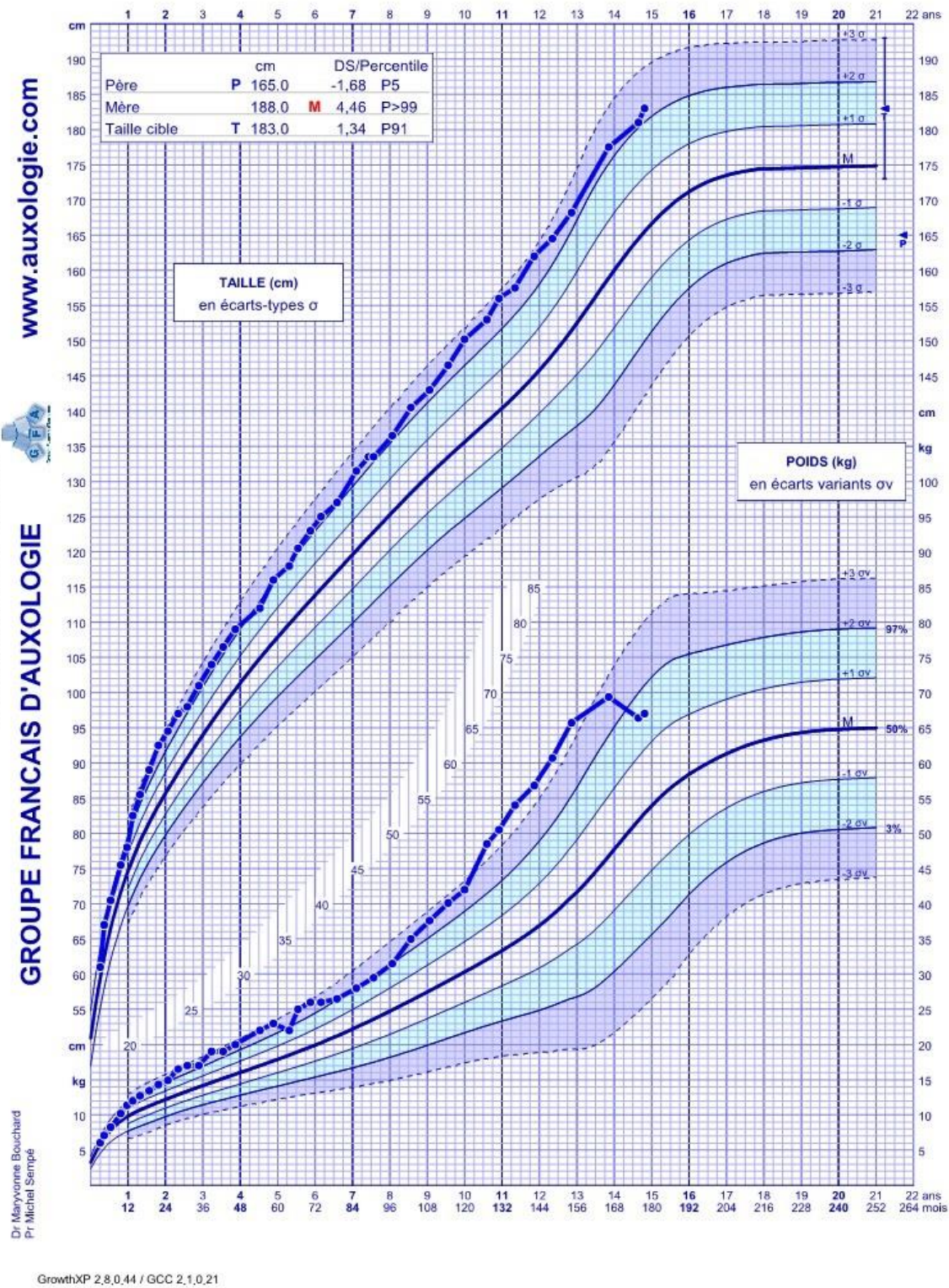


Figure 16: courbe de croissance staturo-pondérale du patient B2.

Famille C :

La famille compte 3 enfants :

- Un garçon, né en 2014, sain, ayant présenté une hyperphosphatémie transitoire bénigne
- La patiente C, né en 2016, atteinte
- Une fille, née en 2018, saine, ayant présentée augmentation isolée et spontanément résolutive des transaminases.

A noter que le père a eu 3 enfants en bonne santé d'un précédent mariage

Patiente C, née en 2016.

La patiente est née à 38 SA + 6 en France. Le poids de naissance est de 3280g (73ème percentile). Elle est la deuxième enfant d'une fratrie de 3 enfants (un grand frère et une petite sœur). Les parents, ont 36ans d'écart, sont d'origine Marocaine non consanguin. L'allaitement maternel est exclusif jusqu'au 5ème mois, la diversification commence entre 5 et 6mois. Les selles sont normocolorées en période néonatale et le transit normal. Vers 11 mois de vie, une constipation chronique s'installe et les examens cliniques retrouvent un abdomen ballonné. Un sub-ictère apparait à l'âge de 1an.

A 15 mois elle est adressée en consultation au Dr Roquelaure pour une hépatomégalie avec perturbation du bilan hépatique (élévation des transaminases à deux fois la normale et de la bilirubinémie conjuguée). L'examen clinique retrouve une hépatomégalie à 5-6cm, des réflexes ostéotendineux faibles mais présents. Le bilan biologique à la consultation retrouve des transaminases subnormales (ASAT à 59UI/L et ALAT à 62UI/L), des PAL à 2,4N et des GGT et une bilirubinémie normale, le TP est effondré à 7% (Facteur V à 1.31UI/mL, FII à 0.04UI/mL, et FX à 0.04UI/mL), les vitamines D et A sont basses (13nmol/L et 0.15mg/L) et la vitamine E est indosable. L'AFP est normale.

Elle est alors hospitalisée en urgence dans le service du 07/02 au 16/02/2018 pour supplémentation vitaminique avec notamment injection de vitamine K IV. Il existe des troubles du métabolisme phospho-calcique avec une hypocalcémie et une hypophosphorémie profonde en lien avec la carence d'absorption en vitamine D, une hyperparathyroïdie secondaire avec une PTH élevée à 38pmol/L (N < 6,9pmol/L).

Les hypothèses évoquées sont une tyrosinémie ou un déficit de synthèse des acides biliaires. Les chromatographies sanguine et urinaire des acides aminés sont normales et exclues la tyrosinémie.

La chromatographie des AB urinaires conclue à un déficit en 3 β HSD en février 2018. La recherche génétique retrouve un variant faux sens à l'état homozygote dans le gène HSD3B7. Les parents sont hétérozygotes pour cette anomalie. La première échographie (février 2018) est normale. La première élastographie est réalisée 1 an plus tard retrouve des valeurs entre 1.6 et 8.6kPa (N< 6,58kPa selon l'article du Dr Chapelière (12)).

Le traitement par acide cholique est commencé en mars 2018 à 11mg/kg/J. A la fin du suivi le dosage est à 5,5mg/kg/J. L'évolution se fait vers une normalisation clinique et biologique.

Le dosage des acides biliaires totaux par chromatographie au diagnostic est de 2,32 $\mu\text{mol/L}$ (N<6 $\mu\text{mol/L}$). La chromatographie des acides aminés sanguins de février 2018 permet de poser le diagnostic en mettant en évidence les pics caractéristiques du déficit en 3 β HSD et l'absence d'acides biliaires (hormis une faible concentration d'ACDC, Annexe 4-5). Au diagnostic le rapport U/EI est de 0,6 pour la chromatographie des acides biliaires sanguin, puis diminue jusqu'à être nul en mai 2019 (Figure 17). On note une augmentation à 0,1 en juin 2021 qui n'est pas retrouvée pour le rapport sur la chromatographie des AB urinaires (Figure 18). Au diagnostic le dosage urinaire par chromatographie du métabolite toxique principal, l'acide 3 β ,7 α -dihydroxy-cholénoïque est de 243 $\mu\text{mol/L}$ et en fin de suivi de 36,45 $\mu\text{mol/L}$ (juin 2021). La patiente ne sera pas traitée par AUDC.

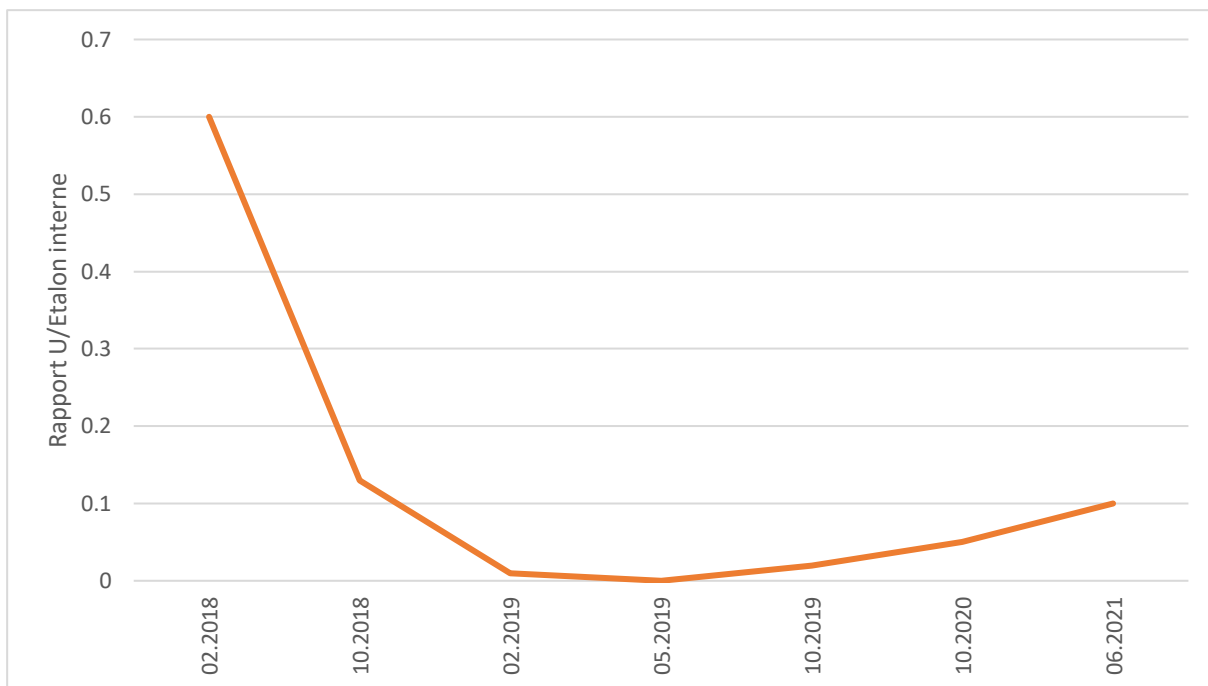


Figure 17: Suivi du rapport U/EI sanguins au cours du temps pour la patiente C

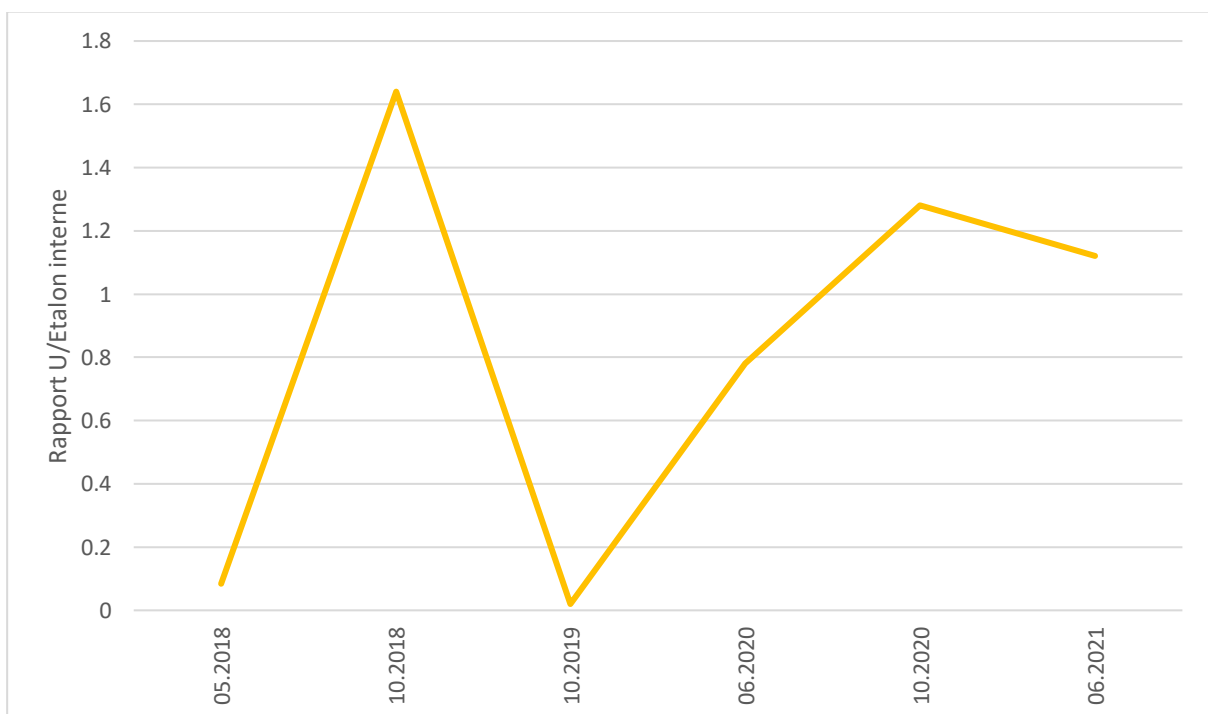


Figure 18: Suivi du rapport U/EI urinaire au cours du temps pour la patiente C.

L'échographie à 1an de traitement retrouve une hépatomégalie qui sera toujours présente à la dernière échographie à 4ans (20/10/2020) soit après 2ans et 7 mois de traitement. Les valeurs de l'élastographie en fin de suivi sont basses à 5kPa.

Il existe plusieurs changements de couloir pour le poids entre 16mois et 36mois avec un passage de -1DS à +2DS. Par la suite la croissance pondérale est régulière à -2DS. La croissance staturale augmente progressivement de -2DS à +2DS entre 16mois et 4ans et demi (Figure 19) Le développement psychomoteur est normal.

La qualité de vie est considérée comme bonne par le papa. L'observance du traitement est bonne et la famille ne trouve pas cela contraignant (Annexe 2.2)

Dossier n°	Nom	Prénom	Date de naissance	Sexe
			2016	Fille ♀

Itinéraires staturo-pondéraux de la naissance à 21 ans

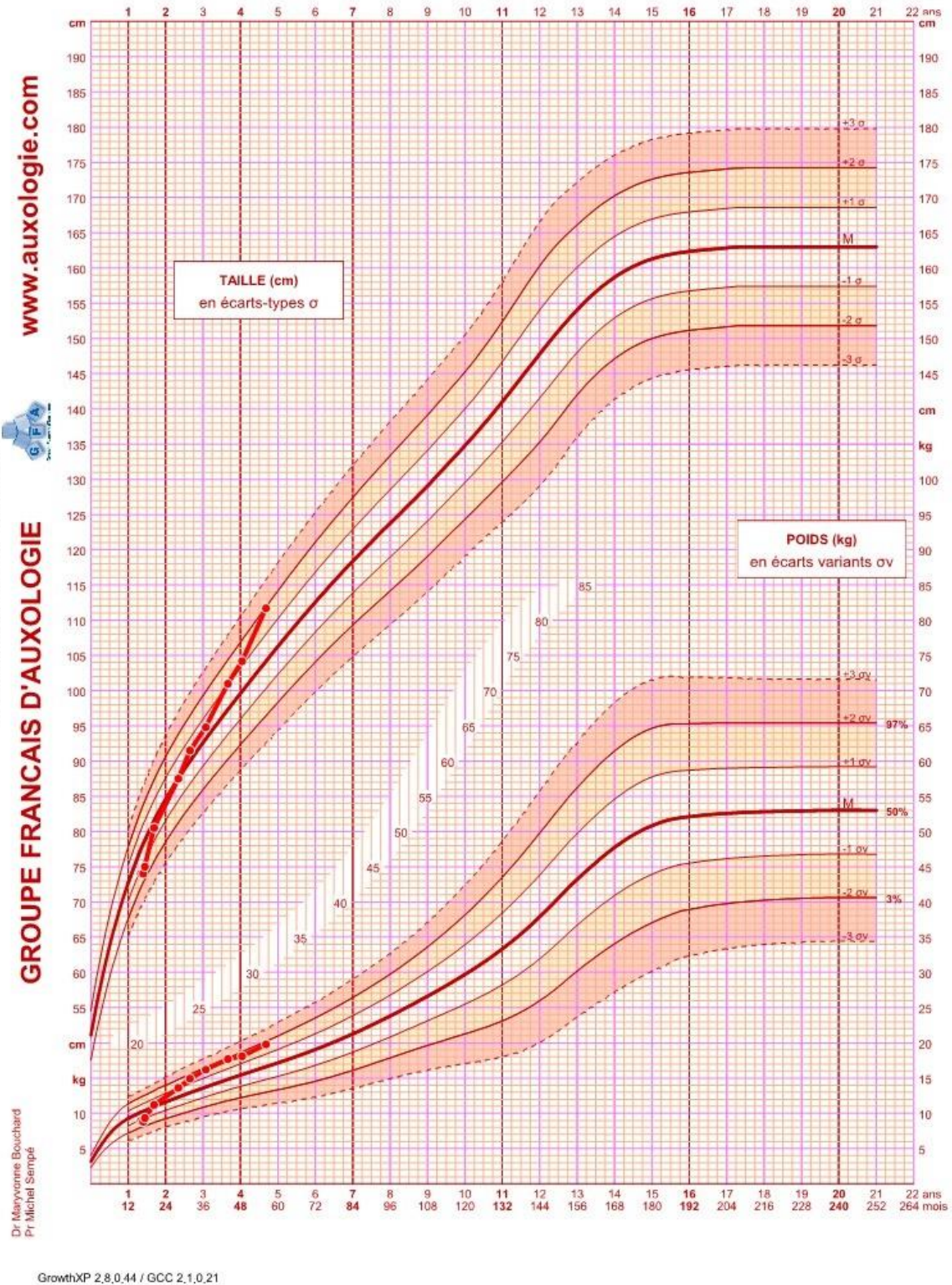


Figure 19: courbe de croissance staturo-pondérale de la patiente C.

Famille D :

La famille compte un enfant :

- Le patient D, né en 2018, atteint

Patient D, né en 2018.

Le patient est né à Tahiti à 41SA + 1 par voie basse. Le poids de naissance est à 4430g (>95ème percentile). Les arrière-arrière-grands-pères du patient, étaient cousins germains d'origine guadeloupéenne. Il a été allaité au lait de mère jusqu'à 3mois. Il présentait un ictère cutanéomuqueux néonatal qui n'a pas nécessité de photothérapie et s'est résolu spontanément. Les selles étaient de coloration normale. Il n'y avait pas d'hépatomégalie. Il présente une constipation chronique traitée par Macrogol.

Vers 10 mois un ictère cutanéomuqueux apparait concomitant d'une décoloration des selles ainsi qu'une stagnation pondérale. Il est alors adressé par son pédiatre à Dr Roquelaure. Lors de la consultation en décembre 2019 on constate l'ictère, une hépatomégalie ferme de 1,5cm et pas de splénomégalie. Le bilan retrouve une hyperbilirubinémie avec bilirubinémie totale à 129 μ mol/L dont 90 de bilirubinémie conjuguée, une cytolyse hépatique avec des transaminases à plus de 14 fois la normale sur les ASAT (707UI/L) et plus de 17 fois la normale sur les ALAT (880UI/L), des GGT normales, un TP bas à 62% avec un facteur V à 66%, un facteur II à 58% et un facteur X à 59% ; des vitamines liposolubles diminuées avec la vitamine A à 0.30mg/L (N : 0.33-0.49), la vitamine E à 0.5mg/L (N : 7-10) et la vitamine D à 63nmol/L (N 75-250), le bilan lipidique était subnormal. Il n'y avait pas de prurit.

La première échographie à 13mois retrouve une hépatomégalie avec discrets signes d'hépatopathie, pas de signes d'hypertension portale, des ganglions dédifférenciés du hile hépatique et des microkystes intra-médullaires rénaux bilatéraux. L'élastographie est pathologique. (29 à 40kPa au niveau hépatique pour une norme à 6,58kPa). Aucune biopsie n'est réalisée. Le bilan étiologique recherche les causes de cholestase à GGT normales (mucoviscidose, PFIC 1-6, tyrosinémie) et notamment le déficit des synthèses en acide biliaires. La chromatographie des AB sanguins et urinaires retrouve l'absence d'AB et la présence de pics caractéristiques du déficit en 3 β HSD.

Le diagnostic est posé définitivement fin décembre 2019 lors de l'obtention du résultat de la recherche génétique qui retrouve un variant faux sens très rare, pathogène à l'état homozygote, dans le gène HSD3B7. Le traitement est débuté en hospitalisation le 10/01/2020 à la dose de 5.3 mg/kg/J. Le dosage à la fin du suivi est de 3,2mg/kg/J.

Le dosage des acides biliaires totaux par méthode enzymatique au diagnostic est de 1,1 $\mu\text{mol/L}$ ($N < 6\mu\text{mol/L}$). La chromatographie des acides aminés sanguins de décembre 2019 permet de poser le diagnostic en mettant en évidence les pics caractéristiques du déficit en $3\beta\text{HSD}$ et l'absence d'AB (hormis une faible concentration d'acide chénodésoxycholique). Au diagnostic le rapport U/EI est de 0,02 sur chromatographie des acides biliaires sanguins, il diminuera jusqu'à 0,01 (Figure 20). Au diagnostic le dosage urinaire par chromatographie du métabolites toxiques principales, l'acide $3\beta,7\alpha$ -dihydroxycholénolique est de 7,2 $\mu\text{mol/L}$ (Annexe 4-6). On constate en juin 2021 une augmentation rapport sanguin à 0,1 corrélé avec une augmentation du rapport urinaire à 0,18 (Figure 21) et une ré-ascension de l'acide $3\beta,7\alpha$ -dihydroxycholénolique à 4,03 $\mu\text{mol/L}$ (contre 0,42 $\mu\text{mol/L}$ en février 2021), la posologie d'AC sera donc augmentée de 3,2mg/kg/J à 6,8 mg/kg/J en septembre 2021 et un contrôle des chromatographies, dont nous attendons les résultats, sera réalisée.

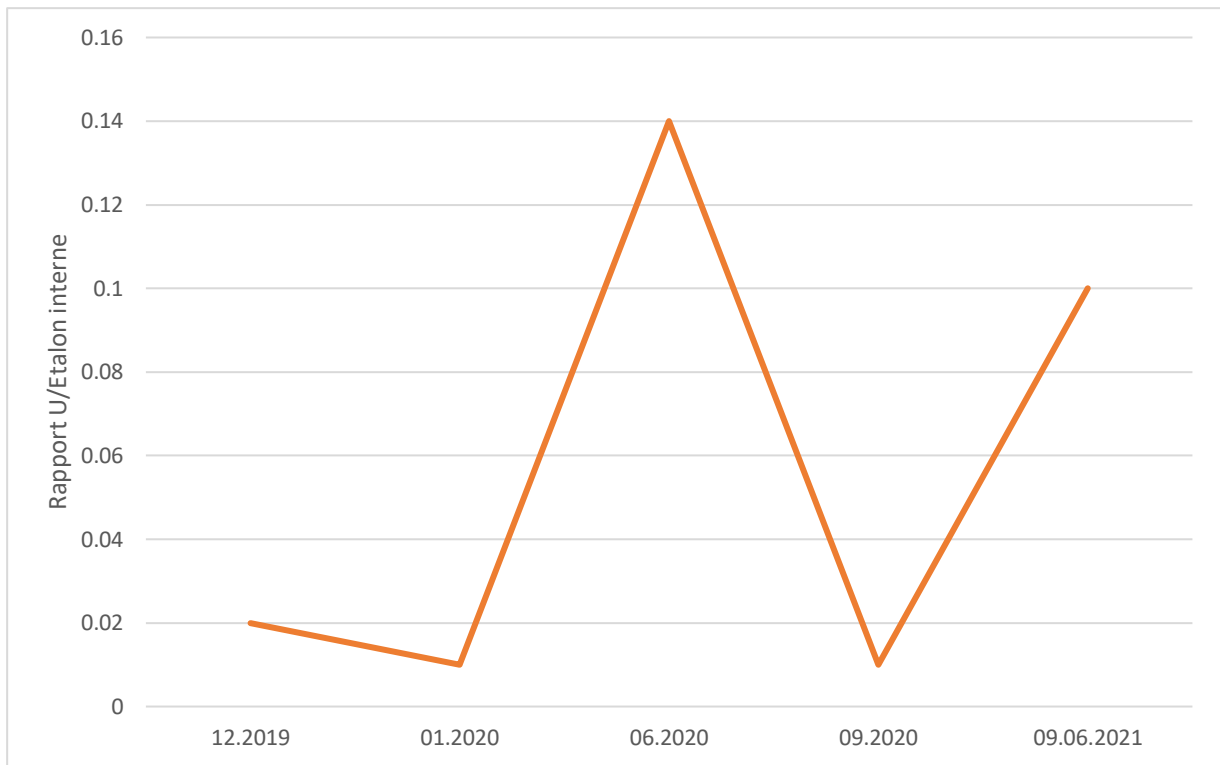


Figure 20: Suivi du rapport U/EI sanguin au cours du temps pour le patient D.

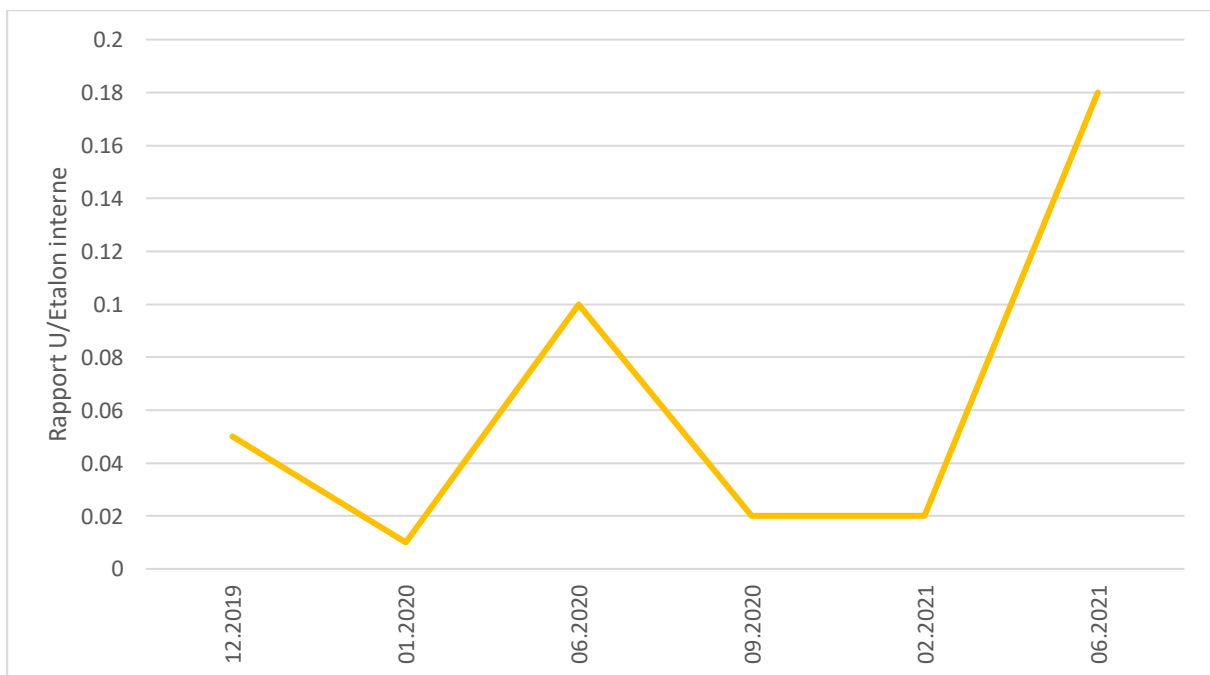


Figure 21: Suivi du rapport U/EI au cours du temps pour le patient D.

L'évolution sous traitement se fait vers une amélioration clinique, biologique et échographique. A 1 an post traitement et lors de la dernière consultation l'hépatomégalie est toujours présente. Le reste de l'examen clinique est normal à 1an et en fin de suivi. Le bilan biologique est normalisé dès 1 an de traitement et reste stable par la suite.

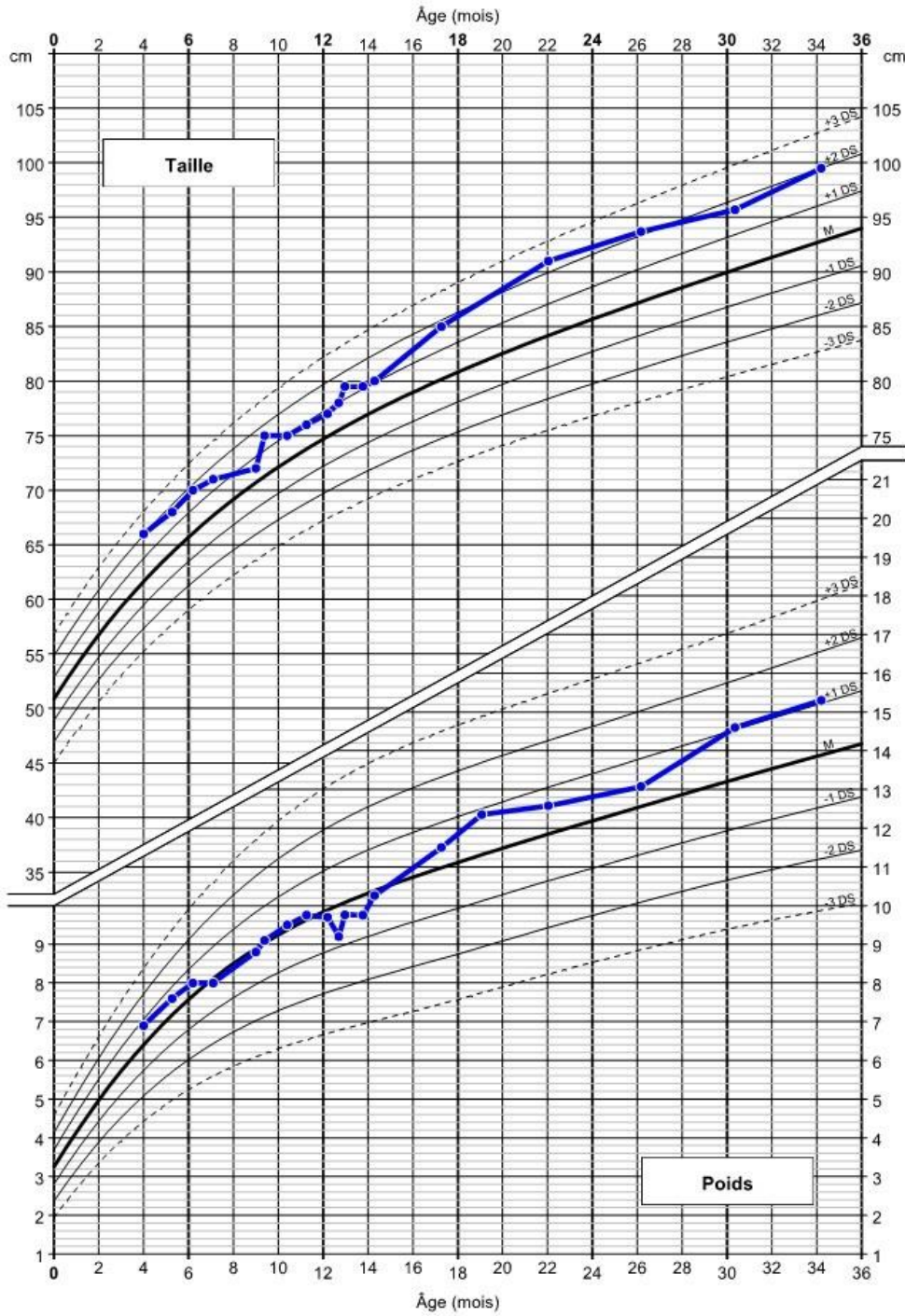
A l'échographie à 26 mois le foie et la rate sont de taille normale, les microkystes rénaux ont disparus, les valeurs de l'élastographie hépatique a diminué (8-11kPa pour une norme à 6,58kPa). L'échographie en fin de suivi (4/10/2021) retrouve une hépatomégalie hyperéchogène et l'élastographie est considérée comme normale à 6,4kPa.

Concernant la croissance pondérale, il existe une stagnation entre 6 et 7 mois, puis entre 11 et 14mois. La croissance pondérale reprend après le 14^{ème} mois et sera régulière autour de +1DS. La croissance staturale est à +1DS de ses 4mois à ses 14mois puis atteindra à 17 mois les +2DS et restera stable et régulière à +2DS (Figure 22)

La maladie avait un impact sur la vie de la famille au début du diagnostic. Un PAI avait été mis en place initialement. Lors de la dernière consultation, les parents considèrent avoir une qualité de vie respectée. L'observance est bonne. Ils rapportent des problèmes organisationnels pour les voyages hors métropole, ne pouvant avoir plus de 1 mois de préparation magistrale délivrée. La maladie a ajouté une peur supplémentaire pour la vie de leur enfant (Annexe 2.2)

Dossier n°	Nom	Prénom	Date de naissance	Sexe
			2018	Garçon ♂

Taille et poids 0-36 mois



Assistance Publique Hôpitaux de Marseille - 11/10/2021 14:00:58

Auxologie, méthodes et séquences,
Sempé M, Péron G, Roy-Perrot MP,
Theraplix, Paris 1979

GrowthXP 2,8,0,44 / GCC 2,1,0,21

Figure 22: Courbe de croissance staturo-pondérale du patient D.

	A1 (*)	A2	B1	B2	C	D	Total/Moy	
Sexe	M	F	M	M	F	M	4M/2F	
Consanguinité	oui	oui	non	non	non	oui	3/6	
Gène	c.699 T > A (p.N233K) Exon 6	c.699 T > A (p.N233K) Exon 6	c.439 G > A (Glu147Lys) Exon 4	c.439 G > A (Glu147Lys) Exon 4	c.698A>G (p.Asn233Ser) Exon 7	769 T > G (Tyr257Asp) Exon 7		
Age début du traitement	15,5 ans (01/2008)	6 mois (01/2008)	4,3 ans (12/2005)	4 mois (03/2007)	17 mois (03/2018)	14 mois (01/2020)	4,6ans	
Dose initiale (mg/kg/j)	5.7	5.1	5	8.33	10.8	9.1	7,3	
Age en fin de recueil	29,25 ans	14, 16 ans	20 ans	14,9 ans	5 ans	2,8 ans	14,3 ans	
Période néonatale	AG (SA)	A terme	38 +1	41+2	41+1	38 +6	41 + 1	
	PN (g) - percentile	2900	3080 (56 ^{ème})	3000 (6 ^{ème})	4100 (87 ^{ème})	3280 (57 ^{ème})	4430 (57 ^{ème})	52 ^{ème}
	TN (cm) - percentile	49	49 (63 ^{ème})	50 (27 ^{ème})	52(69 ^{ème})	50 (68 ^{ème})	53 (85 ^{ème})	62 ^{ème}
	Ictère	oui	oui	oui	non	non	oui	4/6
	HMG	oui	oui	oui	non	non	non	3/6
	Selles	Graisseuses	Graisseuses	Graisseuses	N	N	N	3/6
	Autres	Mastics	Mastics	Mastics				
Première consultation, données pré-traitement.	Age	15ans (*)	4mois	4ans	3 mois	16 mois	13 mois	4ans
	Ictère	oui	oui	non	non	non	oui	3/6
	Prurit	oui	non	non	non	non	non	1/6
	HMG	oui	oui	oui	oui	oui	oui	6/6
	SMG	oui	non	non	oui	non	non	2/6
	Selles	Mastics	Mastics	N	N	N	Mastics	3/6
		Graisseuses	Graisseuses					
	Rachitisme	non	non	non	non	non	non	0/6
	Hyporeflexie	oui	non	oui	non	non	non	2/6
	Ataxie C	non	non	non	non	non	non	0/6
	Signe hémorragique	non	non	non	non	non	non	0/6
	Anomalie oculaire	↘ AV	non	Strabisme	non	non	non	2/6
	Taille cm (DS)	155 (-1,5DS)	61(M)	101 (M)	61 (M)	74 (-1DS)	78 (+1DS)	-0,25DS
	Poids kg(percentile)	48 (-1DS)	5.800 (M)	19 (+1,5DS)	6.04 (M)	8,9 (-1DS)	9,2 (-1DS)	-0,25DS
Echographie	N	N	HMG, GG foie	HSMG	N	HMG	3/6	
			Kystes rénaux	Kystes rénaux		Kystes rénaux		

Tableau 1: caractéristique des patients en période néonatale et lors de la première consultation et avant traitement (Moy : AG : âge gestationnel, AV : acuité visuelle, CCH : crises convulsives hyperthermiques, DS : déviation standard moyenne, GG : ganglions, HMG : hépatomégalie, HSMG : hépatosplénomégalie, N : normale, PN : poids de naissance, SA : semaine d'aménorrhée, TN : taille de naissance) (*) traitement par AUDC au moment de la consultation.

		A1	A2	B1	B2	C	D	Total/Moy
Suivi à 1 an post traitement	Age	17ans	1,7ans	5ans	1,3ans	2,3ans	2,16 ans	4,9ans
	Ictère	non	non	non	non	non	non	0/6
	HMG	non	non	non	oui	non	oui	2/6
	SMG	non	non	non	non	non	non	0/6
	Selles	N	N	N	N	N	N	0/6
	Hyporeflexie	oui	non	oui	non	non	non	2/6
	Anomalie oculaire	∩ AV	non	Myopie	non	non	non	2/6
	Taille cm (DS)	158 (-2,5DS)	82.5 (M)	111 (+1DS)	85.5 (+2DS)	87.5 (M)	93.7 (+2DS)	+0,41DS
	Poids kg(percentile)	52.7 (-1,5DS)	12.5 (+1DS)	21 (+1,5DS)	12.7 (+1DS)	13.6 (+1DS)	13 (0,5DS)	+0,58DS
	Echographie	N	/	HMG Kyste rénaux	HSMG stable ∩ Kystes R	HMG	N	
	Elastographie H (kPa)	/	/	/	/	4.4-10.4(*)	8-11(*)	
	TTT (mg/kg/J)	5.6	8	8.6	7.8	7.3	3.8	6,85
Suivi à 5ans post traitement	Age	21ans	5,75 ans	9ans	5ans			10 ans
	Ictère	non	non	non	non			0/4
	HMG	non	non	non	non			0/4
	SMG	non	non	non	non			0/4
	Selles	N	N	N	N			0/4
	Hyporeflexie	oui	non	oui	non			2/4
	Anomalie oculaire	∩ AV	non	Myopie	non			2/4
	Taille cm (DS)	158 (-2,5DS)	107 (-1DS)	136 (+1DS)	118 (+2DS)			-0,12DS
	Poids kg(percentile)	48 (-2,5DS)	18 (M)	33 (+1,5DS)	26 (+3DS)			+0,5DS
	Echographie	/	/	HMG Microkyste R	HSMG			
	TTT (mg/kg/J)	6.25	8,3	6	11,5			8
Suivi à 10ans post traitement	Age	26ans	10,6ans	14,3ans	10ans			15,2 ans
	Ictère	non	non	non	non			0/4
	HMG	oui	non	oui	non			2/4
	SMG	non	non	non	non			0/4
	Selles	N	N	N	N			0/4
	Hyporeflexie	oui	non	oui	non			2/4
	Anomalie oculaire	∩ AV	non	Myopie	non			2/4
	Taille cm(DS)	159 (-2,5DS)	137 (M)	171.5 (+1DS)	150 (+2,5DS)			+0,25DS
	Poids kg(percentile)	62 (M)	37 (+1DS)	60 (+1DS)	42 (+3DS)			+1,25DS
	Echographie	N	N	N	N			0/4
	TTT (mg/kg/J)	9.6	13,5	6,6	11.9			10,4

Tableau 2: traitements, caractéristiques cliniques et échographiques des patients au cours du suivi.

	A1	A2	B1	B2	C	D	Total/Moy	
Suivi à la fin du recueil	Age	29,25ans	14, 16ans	20ans	14,9ans	5ans	2,8ans	14,3ans
	Ictère	non	non	non	non	non	non	0/6
	HMG	non	non	non	non	non	non	0/6
	SMG	non	non	non	non	non	non	0/6
	Selles	N	N	N	N	Constipation	N	1/6
	Hyporeflexie	oui	non	oui	non	non	non	2/6
	Anomalie oculaire	Dystrophie des cônes	non	Myopie	non	non	non	2/6
	Taille cm (DS)	159.2 (-2,5DS)	153.6 (-1DS)	174.8 (M)	181 (+2.5DS)	111,7 (+2DS)	99,5 (+2DS)	M
	Poids kg(percentile)	52.7 (-1,5DS)	56.3 (+1DS)	78 (+2DS)	66.4 (+1,5DS)	19,8 (+2DS)	15,3 (+1DS)	+1DS
	Echographie	/	Normale	Normale	Débord H	HMG	HMG	3/5
	Elastographie H (kPa)	/	4-7(*)	8-13(*)	6-8(*)	7(*)	6,4(*)	
	TTT (mg/kg/J)	9.4	8.9	7.7	7.5	5.5	6,8	7,65

Tableau 3: traitements, caractéristiques cliniques et échographiques des patients au cours du suivi.

(Moy : AV : acuité visuelle, DS : déviation standard moyenne, E : élastographie hépatique, GG : ganglions, H : hépatique, HMG : hépatomégalie, HSMG : hépatosplénomégalie, N : normale, PN : poids de naissance, SA : semaine d'aménorrhée, R : rénaux, TN : taille de naissance) (**)Normes d'élastographie < 6,58kPa validées pour l'appareil Aixplorer Supersonic Imagine (12) et étendue aux appareils Canon Aplio 1800 ou A450.

III. Résultats :

1. Général.

L'âge médian à l'initiation du traitement était de 1,2 ans (écart : 4mois-16ans). La moyenne de suivi était de 10,5ans (médiane 14ans, écart : 2-16ans) et l'âge médian à la fin du suivi est de 14,5 ans (écart : 2,8-29,25ans). La dose moyenne d'initiation de l'acide cholique était de 7.33 mg/kg/J. Par la suite les doses moyennes de traitement variaient entre 6.85mg/kg/J et 10,4mg/kg/J. Deux patients ont été traités par acide ursodésoxycholique. Le patient A1 a été traité pendant 8ans, et la patiente A2 pendant 4 mois.

	Diagnostic	1an	5ans	10 ans	Fin du suivi
Dose moyenne (mg/kg/J)	7.33	6.85	8	10,4	7.65

Tableau 4: dose moyenne d'acide cholique suivant le nombre d'années de traitement.

Chaque famille a une mutation différente. Les fratries possèdent la même mutation mais leur phénotype est différent. Nous avons mis en évidence 3 nouvelles mutations qui sont :

- Mutation homozygote c.699 T > A (p.N233K) dans l'exon 6
- Mutation homozygote c.698A>G (p.Asn233Ser) dans l'exon 7
- Mutation homozygote c. 769 T > G (Tyr257Asp) dans l'exon 7

	Gène	Locus	Exon	Nomenclature nucléique	Nomenclature protéique	Classe	Fréquence GnomAD	Prédiction in silico
A1	HSD3B7 (NM_025193.4)	16p11.2	Exon 6	c.699 T > A	p.N233K p.Asn233Lys	3		M-CAP et MutationTaster prédisent un effet délétère BayesDel_addAF, DANN, EIGEN, FATHMM-MLK, LIST-S2, MVP et SIFT prédisent un effet bénin
A2								
B1	HSD3B7	16p11.2	Exon 4	c.439 G > A	p.Glu147Lys	3		ClinVar, UniProt BayesDel_addAF, DANN, DEOGEN2, EIGEN, FATHMM-MKL, LIST-S2, M-CAP, MVP, Mutation Assessor, MutationTaster, SIFT prédisent un effet délétère PrimateAI prédit un effet bénin
B2								
C	HSD3B7 (NM_025193)	16p11.2	Exon 7	c.698A>G	p.Asn233Ser	Pathogénicité inconnue		SIFT, Mutation Taster, Polyphen2 prédisent un effet délétère
D	HSD3B7 (NM_025193)	16p11.2	Exon 7	c. 769 T > G	Tyr257Asp	4 Probablement pathogène	0.0004%	DANN, DEOGEN2, EIGEN, FATHMM-MKL, M-CAP, MutationAssessor, MutationTaster, PrimateAI, REVEL, SIFT prédisent un effet délétère

Tableau 5: caractéristiques génétiques des patients.

2. Clinique :

En période néonatale 4 patients sur 6 présentaient un ictère (66%) et 3 (50%) une hépatomégalie avec des selles mastics et d'aspect grasseuses. La stéatorrhée n'avait pas été mesurée.

Au diagnostic les phénotypes étaient variés. Seul un patient présentait un prurit qui a disparu rapidement et qu'on n'explique pas. L'hépatomégalie était constante, la splénomégalie présente chez 2 patients sur 6 (33%). Trois (50%) patients avaient des selles mastiques, 2 (33%) un ictère, 2 une hyporéflexie (33%). Aucun patient ne souffrait de rachitisme ou ne présentait de signes hémorragiques.

Deux patients semblaient présenter une ataxie d'après les descriptions faites rétrospectivement par les parents : A1 et B1. Pour le patient B1 cette ataxie n'a jamais été constatée par le corps médical. Concernant le patient A1 l'ataxie était présente mais modérée au cours de l'examen fait à Cannes, elle était absente lors de la consultation dans nos services.

2 patients sur 6 soit 33% des patients ont une clinique normale après 1 an de traitement (A2 et C). Les anomalies persistantes à 1 an de l'introduction de l'acide cholique sont l'aréflexie pour 2 patients (33%, A1 et B1), une hépatomégalie pour 2 autres patients (33%, B2 et D).

Pour les patients suivis jusqu'à 5ans après le diagnostic, en excluant l'anomalie des réflexes ostéotendineux, on constate un examen clinique normal à 5 et 10ans pour 3 patients sur 4. L'anomalie des réflexes ostéotendineux n'est pas corrigée par le traitement, c'est le cas des patients A1 et B1 qui présentent toujours une aréflexie après respectivement 14ans et 16ans de suivi. De nombreux examens ophtalmologiques sont réalisés pour le patient A1 depuis son arrivée en France pour des flous visuels. Les premiers examens ophtalmologiques réalisés objectivent une baisse de l'acuité visuelle et un remaniement maculaire. Le traitement sera optique. Devant une aggravation de la symptomatologie un nouvel examen est réalisé en août 2021 retrouve une dystrophie des cônes (cone rod dystrophy). La myopie du patient B1 n'est pas considérée comme en lien avec le déficit.

Le poids de naissance moyen était au 52^{ème} percentile et la taille de naissance moyenne au 62^{ème}. Au diagnostic le poids moyen et la taille moyenne étaient à -0,25DS. Après 1 an de traitement le poids moyen était à +0,58DS et la taille à + 0, 41DS et en fin de suivi le poids moyen était à +1DS et la taille sur la médiane.

Le patient A1 avait été adressé à l'hôpital de Cannes pour cassure staturo pondérale, le manque de données ne nous permet pas de décrire la croissance avant ses 12ans. On constate une croissance staturale régulière depuis la prise en charge jusqu'à ses 16ans entre -2DS et -1DS mais il existe un arrêt de croissance à 17 ans à -3DS. La croissance pondérale se fait régulière à -1DS jusqu'à ses 16 puis il existe des fluctuations entre -2 et -1DS. Sa sœur, la patiente A2 a une croissance staturo pondérale régulière.

Depuis ses 4ans le patient B1 présente une croissance pondérale régulière. Après ses 5ans la croissance staturale est régulière entre +1DS et +2DS jusqu'à ses 14ans puis il existe une stagnation qui entraine un changement de couloir. La taille définitive est sur la médiane mais est situé à moins de 1DS de sa taille cible (183cm). Nous n'avons pas de données concernant sa croissance avant 4ans. Son frère, le patient B2, a une croissance staturo-pondérale régulière entre + 2 et + 3DS et a atteint sa taille cible à 14ans. Le poids en fin de suivi diminue de +2,5DS à +1,5DS, cette perte de poids n'a pas été voulu par le patient. Le patient est un grand sportif et il a également augmenté l'intensité de ses entrainements sans augmenter ses prises alimentaires ce qui pourrait expliquer cette perte pondérale.

Les patients A1 et B1 ont été traité tardivement à respectivement 16ans et 4ans alors que les premiers symptômes avaient commencé en période néonatale. Les patients A2 et B2 ont été traité à respectivement 6 et 4mois.

Lors de la première consultation la patiente C a un poids et une taille à -1DS. Après introduction de l'acide cholique la croissance augmente et atteinte +2DS pour la taille et le poids.

Le patient D avait avant le diagnostic une croissance staturale régulière entre +1DS et +2DS mais une croissance pondérale irrégulière. Il existe une première stagnation pondérale entre 6 et 7mois, puis une prise de poids puis une nouvelle stagnation de ses 11 mois à ses 14mois. La croissance pondérale reprend à partir du 14^{ème} mois, après mise sous acide cholique.

	A2	B1	B2	C	D
1 ^{ère} Consultation	M	M	M	-1DS	+1DS
1 an	M	+1DS	+2DS	M	+2DS
5ans	-1DS	+1DS	+2DS		
10ans	M	+1DS	+2,5DS		
Fin du suivi	-1DS	M	+2,5DS	+2DS	+ 2DS

Tableau 6: Comparaison des déviations standards de la taille des patients de moins de 21ans à différentes périodes du suivi.

	A2	B1	B2	C	D
1 ^{ère} Consultation	M	+1,5DS	M	-1DS	-1DS
1 an	1DS	+1,5DS	+1DS	+1DS	0,5DS
5ans	M	+1,5DS	+3DS		
10ans	+1DS	+1DS	+3DS		
Fin du suivi	+1DS	+2DS	+1,5DS	+2DS	+1DS

Tableau 7: Comparaison du percentile des poids des patients de moins de 21ans à différentes périodes du suivi.

3. Résultats échographiques

3 patients (50%) ont une échographie anormale au diagnostic. Les anomalies alors retrouvées sont une hépatomégalie (100%), des kystes rénaux (100%), une splénomégalie (25%), des ganglions hépatiques (25%). Les anomalies échographiques semblent se corriger plus lentement que les examens cliniques, en effet sur ces 3 patients, seul 1 patient (D) a une échographie normale à 1an post traitement. Les deux autres patients (B1 et B2) ont des anomalies à l'échographie réalisée à 5ans post traitement. Pour les patients suivis jusqu'à 10ans (A1, A2, B1, B2) les échographies sont normales. En fin de suivi 2 patients ont des échographies normales (A2, et B1), et 2 patients présentent une hépatomégalie. Le patient A1 n'a pas encore réalisée d'échographie au cours de l'année 2021.

4. Atteinte hépatique :

L'examen de référence pour le diagnostic et le classement de la fibrose hépatique chez l'enfant est la biopsie. La rigidité hépatique qu'on estime résulter de la fibrose hépatique peut être mesurée de manière non invasive par l'élastographie ultrasonore et permet donc d'estimer la fibrose. Pour nos patients la fibrose hépatique est difficilement comparable aussi bien inter patient que intra. En effet des biopsies hépatiques qui étaient réalisées pour les patients les plus âgés ont rapidement été remplacées par l'élastographie. De plus les appareils d'élastographie du CHU ont été changé en 2020.

On constate tout de même que sur les 4 enfants ayant eu des biopsies hépatiques (A1, A2, B1 et B2), 75% ont des atteintes. Ces atteintes sont différentes : lésions de portite et néogenèse ductulaire, cholestase ou cirrhose. Le patient A1 qui a été diagnostiqué et traité par acide cholique tardivement présente une biopsie hépatique subnormale à 15ans, il était traité par AUDC et le traitement par acide cholique n'avait été commencé. Sa sœur (A2) présente des images de cholestase à 3 mois de vie. La différence entre les deux étant que nous n'avons pas de biopsie antérieure à titre de comparaison pour le patient A1 et qu'il a été traité plusieurs années par AUDC avant la réalisation de la biopsie présentée.

Dans le service de radiologie de notre CHU les appareils d'élastographie ont changé. Jusqu'à l'été 2020 l'appareil utilisé était un Aixplorer Supersonic Imagine pour lequel des seuils pathologiques ont été défini (13) (Annexe 5).

Les appareils actuels sont des échographes Canon Aplio I800 ou A450 pour lequel les seuils de fibrose ne sont pas encore définis mais qui est utilisé pour suivre la cinétique des mesures. Nous avons pour cette étude décidé d'appliquer aux appareils Canon les seuils de l'Aixplorer Supersonic Imagine, en spéculant que les normes entre ces deux appareils seraient similaires. Ainsi en fin de suivi les valeurs d'élastographie sont normales ou subnormales pour 3 patients (A2, C et D), légèrement augmentées pour le patient B2 et anormale pour le patient B1. Les valeurs élevées pour le patient B1 sont compatibles avec la cirrhose qu'il présentait à 4ans et les valeurs pour les patients A2, C et D cohérentes dans un contexte de diagnostic précoce. Le patient D dont les mesures des 12 et 18 mois ont été réalisées avec l'Aixplorer Supersonic Imagine montre une évolution majeure et favorable avec une élastométrie passant de 24-32kPa à 9-11kPa mais restant pathologique (12). A la fin du suivi il présente avec l'échographe Canon une élastographie à 6,8kPa ce que l'on considère comme normale.

Biopsie	Elastographie (sonde convexe)
A1 15ans : Parenchyme de morphologie sensiblement normale.	
A2 3 mois : Images de cholestase, réaction inflammatoire, atteinte des canaux biliaires.	14ans : entre 4 et 7kPa
B1 26mois : Cirrhose active avec signe de cholestase 4ans : Cirrhose hépatique micronodulaire avec signes d'activité discrète à classer en A1F4 (score METAVIR)	19ans : entre 8 et 13 kPa
B2 7 mois : processus hépatitique associant lésions de portite et néogenèse ductulaire portale de moyenne intensité. Pas d'image évocatrice de cholestase.	<i>12ans : entre 5 à 6 kPa</i> 13ans: entre 7.5 et 8 kPa 14ans : entre 6 et 7 kPa
C	<i>28 mois : entre 1.6 et 8.6kPa</i> <i>3ans : entre 4,4 et 10,4 kPa</i> 4ans : 6 kPa
D	<i>12mois : entre 24 et 32 kPa</i> <i>18mois : entre 9 et 11 kPa</i> 26mois : entre 8 et 11 kPa 34 mois : 6,4kPa

Tableau 8: Résultats des biopsies hépatiques et des élastographies hépatiques des patients.

Appareils utilisés :

De 2018 à 2020 : Aixplorer Supersonic Imagine – Norme < 6,58kPa

Depuis 2020 : Echographe Canon Aplio I800 ou A450 (Norme non validées, pour cette étude nous utilisons le même seuil que pour l'Aixplorer Supersonic Imagine N<6,58kPa)

5. Bilans biologiques

Pour 66% des patients, la cytolysse hépatique n'est pas très importante comme on pourrait s'y attendre dans une maladie hépatique (Figure 23 et 24, Annexe 6). Pour le dosage des transaminases avant traitement les valeurs pouvaient fluctuer pour certains patients entre le bilan lors de la première consultation, le bilan de suivi et le bilan au diagnostic. Nous avons décidé de calculer les médianes sur la moins bonne valeur notée entre le moment de la première consultation et le moment du diagnostic. La médiane avant traitement est à 1.58N pour les ASAT (écart : 0,91-21,64) et 2,6N pour les ALAT (écart : 0,68-22,16N).

Deux patients présentent une cytolysse majeure, le patient A2 (ASAT = 15N/ALAT = 21,3N) et le patient D (ASAT = 21,6N/ALAT = 22,1N).

La patiente C présente une cytolysse sur les ALAT à 4,1N avec des ASAT à 1,68N. Pour ces trois patients la cytolysse est plus importante pour les ALAT. Les autres patients présentent des transaminases inférieures à deux fois la normale. Après 1 an de traitement, la cytolysse hépatique régresse pour tous les patients et ces résultats se maintiennent dans le temps. A noter toutefois qu'un patient (B1) a présenté au cours du mois de février 2021 une augmentation isolée des ALAT (2,42N) dans un contexte de mauvaise observance du traitement.

4 patients (A1, A2, C et D) ont eu plusieurs contrôles du bilan hépatique avant mise sous acide cholique (Tableau 8). Ces patients présentent des fluctuations des transaminases. Pour le patient A1, tous les résultats sont obtenus sous AUDC, les transaminases sont normales. Pour la patiente A2 on note une amélioration, la pire valeur retrouvée étant le jour du premier bilan hépatique. Ce premier bilan hépatique avait été réalisé avant mise sous AUDC, pour les bilans suivants la patiente était sous AUDC. Pour la patiente C, la moins bonne valeur est retrouvée au cours d'un bilan réalisé entre la première consultation et le jour de début de l'acide cholique. Pour le patient D, la pire valeur concerne le bilan le jour de l'introduction d'AC.

	ALAT (N)			ASAT (N)		
	1 ^{ère} consultation	Début de l'AC	Pire valeur	1 ^{ère} consultation	Début de l'AC	Pire valeur
A1	0,46	0,68	0,68	0,52	0,91	0,91
A2	21,29	6,2	21,29	15	4,25	15
B1	0,84	0,84	0,84	1,48	1,48	1,48
B2	1,13	1,13	1,13	1,37	1,37	1,37
C	1,24	0,84	4,14	1,18	1	1,68
D	16,6	22,16	22,16	12,48	21,64	21,64

Tableau 9: Dosage des transaminases avant mise sous acide cholique, comparaison entre les premières valeurs et les valeurs au jour du diagnostic

Valeurs sous AUDC

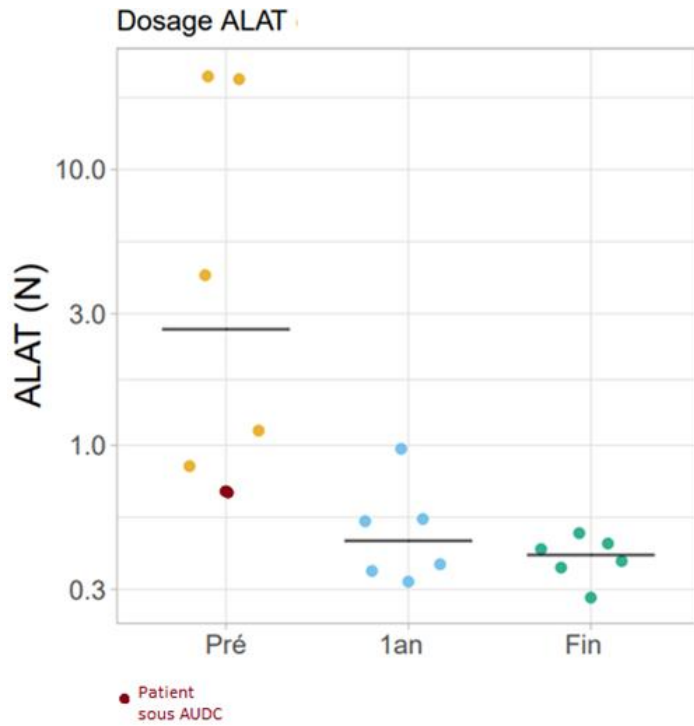


Figure 23: Dosage des ALAT (N) avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.

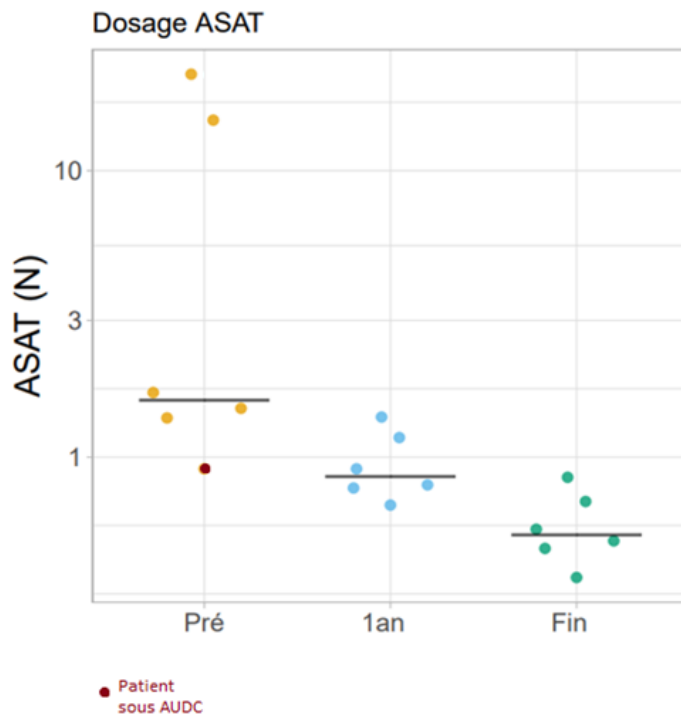


Figure 24: Dosage des ASAT (N) avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.

Concernant la cholestase biologique, les GGT de ces patients ne sont pas augmentées. On retrouve une hyperbilirubinémie à plus de $20\mu\text{mol/L}$ pour 3 patients (50%) au moment du diagnostic avec une médiane de $19\mu\text{mol/L}$ pour l'ensemble des patients (écart : $10\text{-}130\mu\text{mol/L}$) La médiane diminue au cours du suivi, $10.5\mu\text{mol/L}$ (écart : $3\text{-}20\mu\text{mol/L}$) à 1an du début du traitement et $6\mu\text{mol/L}$ (écart : $4\text{-}22\mu\text{mol/L}$) à la fin du suivi (Figure 25) Le patient A1 garde une bilirubinémie subnormale autour de $20\mu\text{mol/L}$ tout au long du suivi.

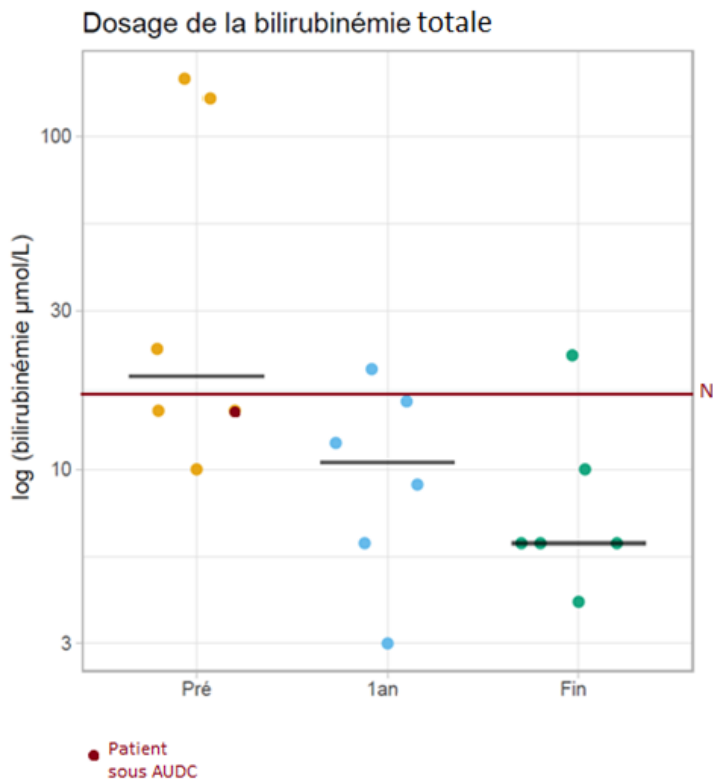


Figure 25: Dosage de la bilirubinémie avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.

Concernant les vitamines liposolubles, la vitamine E est abaissée pour la totalité des patients (Figure 26), et la vitamine A est abaissée pour 3 patients (Figure 27). A 1 an post traitement, seul un patient a une carence en vitamine E et 3 patients ont une vitamine A subnormale. En fin de suivi, aucun patient ne présente de carence en vitamine E, et les dosages en vitamine A sont normaux ou subnormaux.

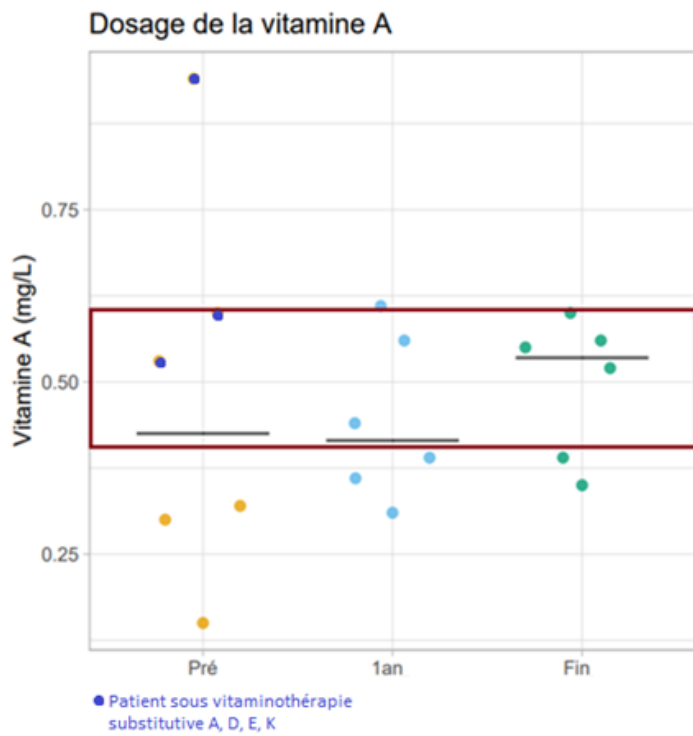


Figure 26: Dosage de la vitamine A avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.

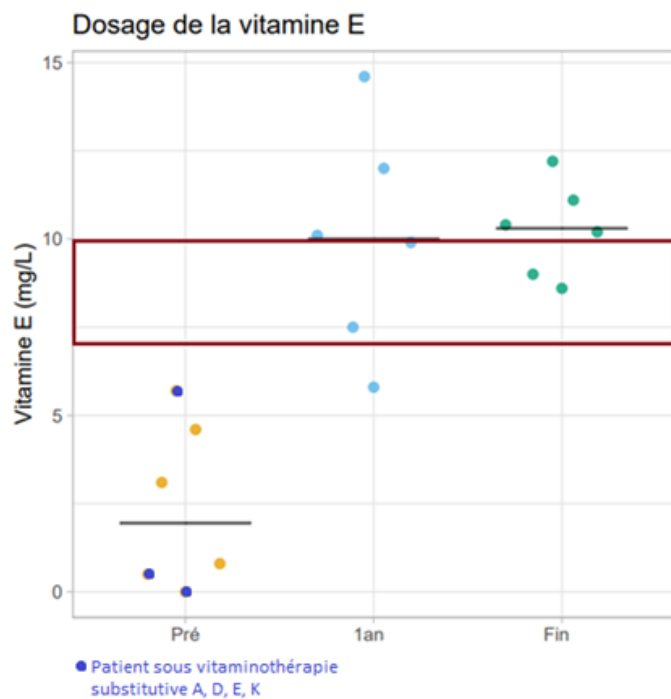


Figure 27: Dosage de la vitamine E avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.

Pour la vitamine D (Figure 28), il existe plus de données manquantes notamment au diagnostic et à 1 an. On note toutefois qu'elle est indosable au diagnostic chez la patiente C et limite basse pour les patients A1, B1 et D. En fin de suivi, les valeurs sont normales. Pour la patiente C la carence en vitamine D a entraîné des troubles du métabolisme phospho-calcique avec une hypocalcémie et une hypophosphorémie profonde et hyperparathyroïdie secondaire avec une PTH élevée à 38pmol/L (N < 6,9pmol/L). En fin de suivi aucun patient n'a de carence.

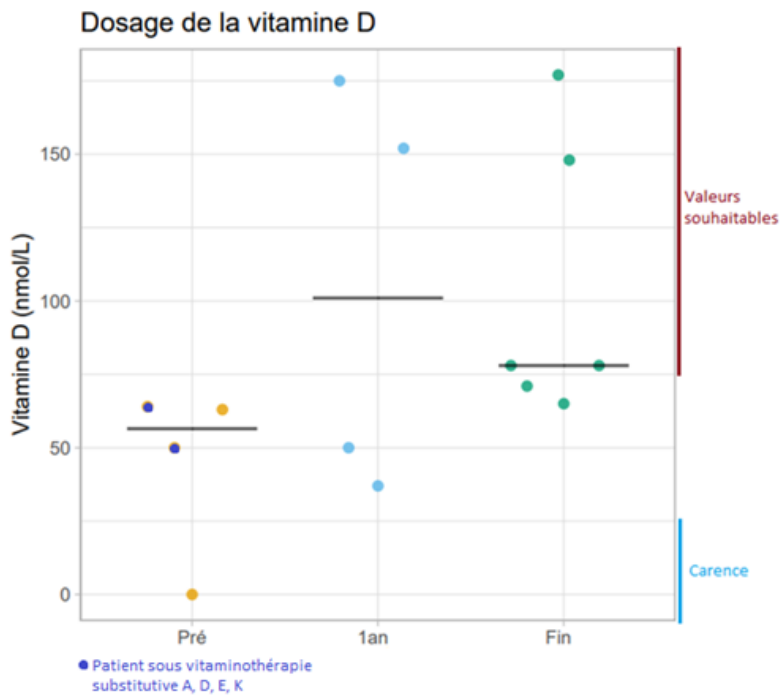


Figure 28: Dosage de la vitamine D avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.

Le TP avant mise sous acide cholique est fortement abaissé pour la patiente C (7%), bas pour les patients A1 (67%), A2 (52%) et D (62%), normal pour les patients B1 et B2 (Figure 29). Le dosage du TP chez les patients A2, C et D est réalisé avant supplémentation en vitamine K (administration de vitamine K protocolaire et néonatale exclue). Les patients A1 et B1 avaient été supplémentés avant d'arriver en France. Le patient B2, avait été supplémenté en préventif devant les antécédents de son frère. Le TP est normal à 1an post traitement pour tous les patients et le restera à la fin du suivi.

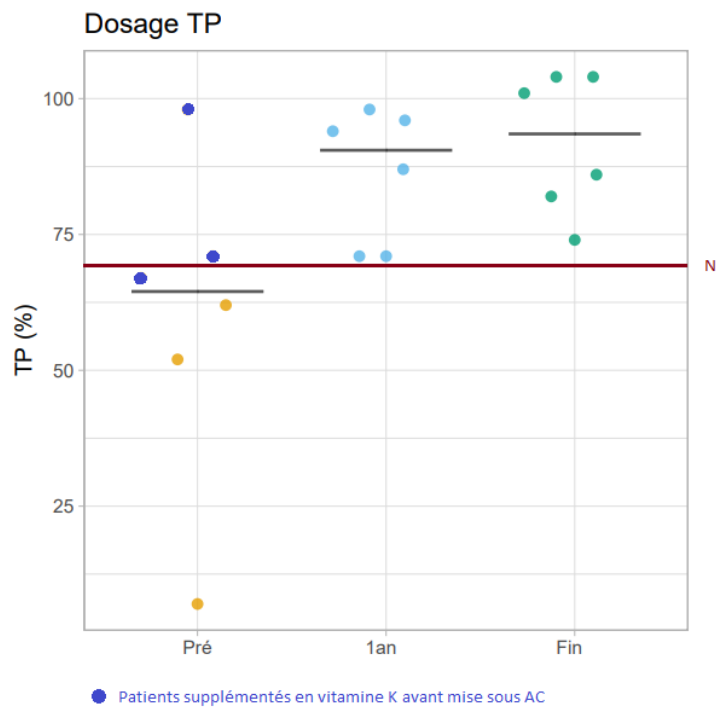


Figure 29: Dosage du TP avant mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.

Un dosage systématique de l'AFP a été réalisé chez nos patients et retrouvent des valeurs augmentées avant mise sous AC (Figure 30, Annexe 6). En effet 3 patients (50%) ont des valeurs anormales et avec des doses fortement augmentées pour B2 (28370ng/mL) et D(1353ng/mL). La valeur médiane au diagnostic est donc de 701.5ng/mL (écart : 1,33 – 28370ng/mL), et elle diminue avec une valeur à 4,4ng/mL à 1 post traitement (écart : 0,87 - 11,8ng/mL) et 2.82ng/mL (écart : 1,43 – 11,4ng/mL) en fin de suivi.

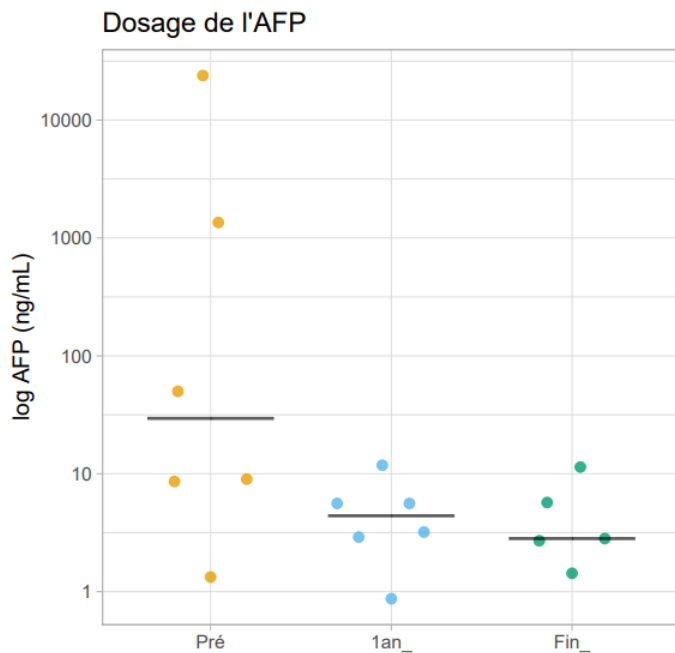


Figure 30: Dosage de l'AFP mise sous acide cholique, à 1an post traitement et en fin de suivi.

Les chromatographies des acides biliaires urinaires et sanguins (Figures 31 et 32) montrent pour les patients A1, A2, B1, B2 et C une diminution des métabolites toxiques suite à l'introduction du traitement. Pour les patients A1 et A2 des augmentations des métabolites au cours du suivi ont nécessité des ajustements de posologie. Pour le patient B1 on constate une augmentation des métabolites sanguins en septembre 2020 (urinaires non dosés) ce qui correspond à la période de mauvaise observance. La posologie n'a pas été modifiée, un rappel concernant l'importance du traitement a été fait. Pour le patient B2, il existe 4 augmentations du dosage des métabolites qui ont été pris en charge par modification des posologies. Au cours de l'année 2021 les dosages sanguins et urinaires tendent vers 0 (0,01 en sanguin en février 2021 et 0,06 en urinaire en juillet 2021) avec 7,5mg/kg/j d'acide cholique. Pour le patient D sous traitement depuis 1an et 10 mois à la fin du suivi, le traitement n'est pas équilibré et une augmentation en fin de suivi a été réalisée.

Nous nous sommes intéressés à la cinétique d'évolution des rapports U/Etalon interne sanguins et urinaires pour 2 patients. La cinétique est comparable pour chacun de ces patients (Figures 31 et 32).

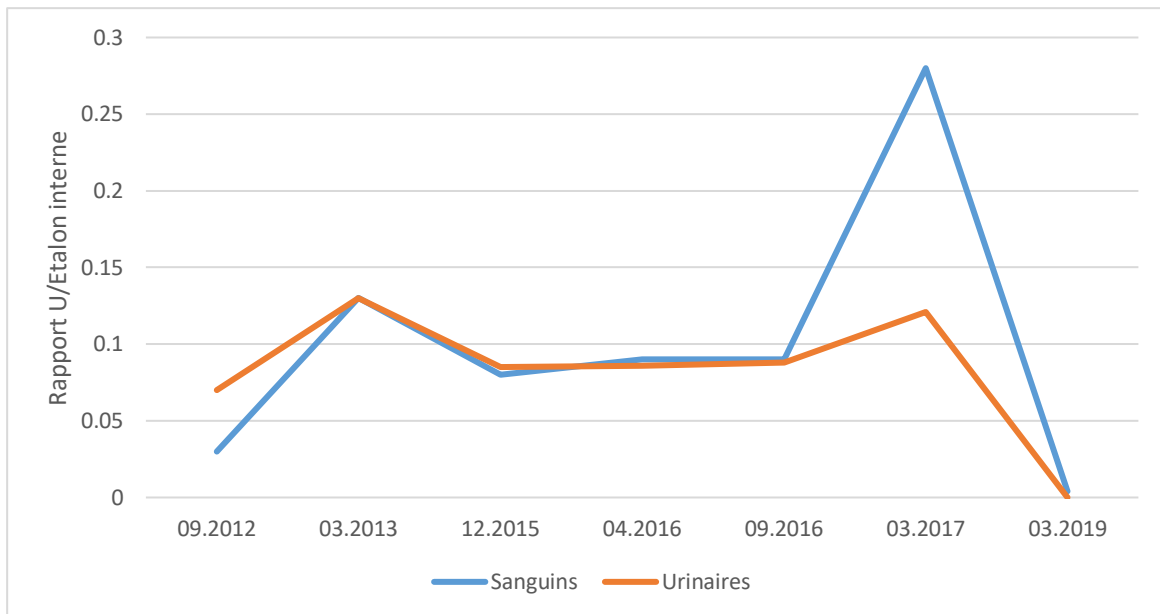


Figure 31: Comparaison de l'évolution des rapport U/EI sanguin et urinaire chez le patient A1.

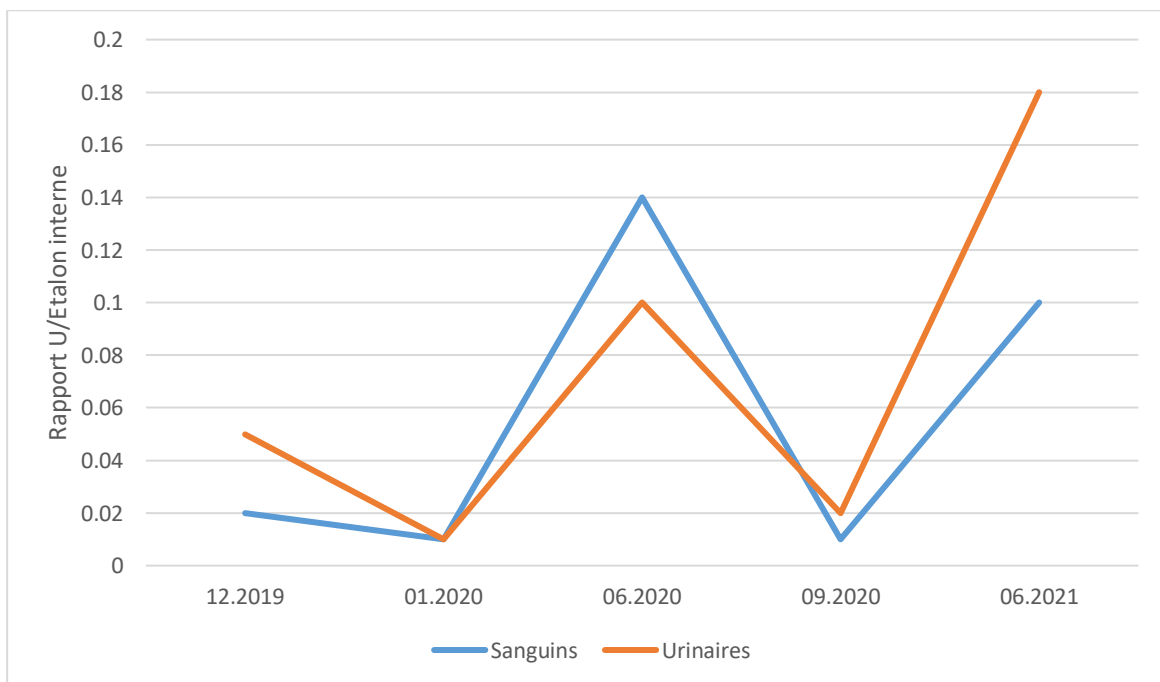


Figure 32: Comparaison de l'évolution des rapport U/EI sanguin et urinaire chez le patient D.

6. Perception de la qualité de vie par les patients ou leurs parents :

Les patients considèrent globalement avoir une qualité de vie correcte. Le traitement est perçu comme contraignant par les patients ayant atteint la majorité et gérant seul leur traitement (A1 et B1). Les patients mineurs via leurs parents sont plus observants, et les parents ne se plaignent pas des contraintes quotidiennes éventuelles du traitement. A noté cependant qu'une famille (D) se trouve contrainte pour la gestion du traitement hors métropole lors des vacances. L'ensemble des parents interrogés restent inquiets pour la santé de leur enfant par rapport à la maladie et un des patients majeurs (B1) est préoccupé par l'absence de recul sur cette maladie. L'insertion sociale de ces patients est bonne.

Les patients ne rapportent pas d'effets secondaires du traitement.

Les résultats de ce questionnaire sont présentés dans l'Annexe 2.

IV. Discussion :

1. Suivi et traitements.

Le déficit de synthèse en acide biliaire est une maladie héréditaire rare, et chaque cas décrit apporte des informations qui pourront être une aide à des diagnostics ultérieurs. Dans l'étude de Jahnle et al, la France est le pays recensant le plus grand nombre de cas (3). En France 17 patients sont traités au total et seulement 10 ont été décrits dans la littérature notamment dans la thèse du Pr Gonzales (6) et dans l'étude sur l'efficacité et la sécurité de l'acide cholique qu'il a également co-écrit (4,5). Dans le service de Pédiatrie Multidisciplinaire de l'hôpital de la Timone à Marseille (AP-HM), 6 patients sont suivis et n'ont jamais été décrits dans la littérature. Notre série représente ainsi 35% des patients français sous ORPHACOL® et la description de ces patients est utile pour enrichir la base de données scientifiques. Quatre familles sur 3 présentent des mutations génétiques non décrites dans la littérature. La famille B présente une mutation qui a été décrite chez 3 patients français gitans dans l'article de Gonzales et al (4).

L'âge médian à l'initiation du traitement était inférieur par rapport entre autres à celui des études de Gonzales et al, de Heubi et al et de Riello et al. Dans la thèse du Pr Gonzales (6) et dans son étude de 2018 sur l'efficacité de l'acide cholique (5) on retrouvait un âge médian de début de traitement à respectivement 3, 2ans (écart 0,1-6,1) et 4,3ans (0,3-13,1). Dans l'étude de phase 3 de Heubi et al (11) sur la sûreté et l'efficacité de l'acide cholique, l'âge médian au diagnostic était de 55mois soit 4,5ans. Dans l'étude de Riello et al (14) 5 patients étaient diagnostiqués à un âge médian de 2,5ans (écart : 0,1-5,5). Cette différence peut s'expliquer par le fait que sur nos 6 patients, 4 ont été diagnostiqués et traités rapidement : 2 (A2 et B2) car ils avaient des frères aînés atteints, et 2 autres patients (C et D) car nés récemment alors que la connaissance de la maladie est meilleure et les publications plus nombreuses. En effet dans la thèse du Pr Gonzales (6), les patients étaient nés entre 1980 et 2002. De plus les études portent sur des patients de nationalités différentes et dans certains pays la connaissance de la maladie peut être moins bonne qu'en France du fait par exemple d'une prévalence moins élevée comme au Japon (9).

Une étude de Subramaniam et al de 2010 (8) a retrouvé pour 18 patients anglais un âge médian identique à celui de notre étude soit de 1,35 années (écart : 8 semaines – 11 ans). Le Royaume Uni et l'Italie sont dans l'étude de Jahnel et al (3) les deux pays avec la France à avoir la plus grande prévalence de patient porteur du déficit en 3 β HSD et donc peut-être ont une meilleure connaissance de ce déficit.

Les articles avec un suivi à long terme des patients présentant un déficit en 3 β HSD sont rares. Le suivi médian de nos patients était de 14 ans (écart : 2 - 16 ans). Excepté l'étude de Gonzales et al de 2018 (5) qui présente un suivi médian de 24.3 ans (écart: 15. 3–37.2 ans) les deux autres études où apparaît la durée de suivi médian présentent des durées inférieures à celle de notre étude. Dans l'étude de Subramaniam de 2010 (8) il est de 5.5 ans (écart 1–17 ans) et dans l'étude de Al-Hussaini de 2017 (15) qui étudie notamment l'efficacité de l'acide cholique chez des enfants arabes qui présente un déficit de synthèse des AB ce suivi est de 4.5 ans (écart, 1 - 11.5 ans).

La transition vers les équipes adultes est un enjeu important. Le collectif FILFOIE a proposé en 2016 des recommandations visant à aider à la transition (16), pour les 4 patients qui sont encore mineurs il serait intéressant de s'appuyer sur ces recommandations pour faciliter le passage dans un service adulte.

Concernant la dose d'introduction d'acide cholique, les recommandations américaines s'appuyant sur l'étude de 2020 de Heubi et al sont de 10 à 15 mg/kg/J (11). Dans cette étude la dose moyenne initiale était de 13 mg/kg/J et la dose en fin de suivi de 6 mg/kg/J. Le laboratoire commercialisant l'acide cholique aux Etats-Unis (Laboratoire Travers Therapeutics, Etats-Unis, CHOLBAM®) n'est pas le même que pour l'Europe (Laboratoires CTRS, France, ORPHACOL®). Le laboratoire CTRS conseille des doses de 5 à 15 mg/kg/J en s'appuyant sur l'étude du Pr Gonzales de 2009 (4). Les doses initiales de ces patients étaient entre 5 mg/kg/J et 17 mg/kg/J et la dose initiale moyenne de 14,2 mg/kg/J. A la fin du suivi la dose moyenne était de 6,3 mg/kg/J. Pour nos patients la dose moyenne d'initiation était de 7.33 mg/kg/J (doses entre 5 et 10,8 mg/kg/J) ce qui reste conforme aux recommandations du laboratoire et par la suite les doses moyennes variaient entre 6.8 mg/kg/J et 10,4 mg/kg/J avec des extrêmes entre 3,2 et 13,5 mg/kg/J.

Dans la littérature les doses d'entretien varient de 3 à 12mg/kg/J (1,17). Ces doses étaient adaptées suivant les résultats des bilans biologiques notamment de la chromatographie des acides biliaires urinaires et du bilan hépatique. Nous avons également constaté avec nos patients comme décrit dans la littérature (1) qu'il n'y a pas de corrélation entre la posologie et l'efficacité sur la production de métabolites toxiques. Ainsi pour certains patients de nombreux ajustements sont nécessaires. Certains patients dans la littérature ont été traités comme certains de nos patients initialement par de l'acide ursodésoxycholique (17) voire par la suite par une association d'acide ursodésoxycholique et d'acide cholique.

L'acide ursodésoxycholique est utilisé dans de nombreux cas de cholestase intra hépatique pour son activité cholérétique, il permet ainsi de drainer les métabolites toxiques (1) de plus il diminue la réabsorption iléale des AB potentiellement toxiques. Les patients traités par AUDC dans la littérature comme certains patients de notre étude (patient A1, patient A2) avaient des bilans hépatiques qui s'amélioraient voire se normalisaient (4) ainsi que parfois une amélioration de la clinique (18). Ce traitement ne suffit pas pour les patients présentant un déficit en 3 β HSD en effet il ne supprime pas totalement la synthèse des acides biliaires atypiques car il n'exerce pas de rétrocontrôle négatif sur la 7 α hydroxylase. Chez certains patients dans la littérature il n'y a pas eu d'effets de l'AUDC (9). L'AUDC ne doit pas être utilisé en association avec l'acide cholique, car l'AUDC inhibe de manière compétitive l'absorption de l'AC et donc compromet son efficacité thérapeutique (4). Dans l'étude de Gonzales de 2009 la fibrose se stabilisait ou continuait de s'aggraver sous combinaison de AC et de AUDC (4). Dans notre étude l'acide chénodésoxycholique n'a jamais été utilisé, dans les études précédentes l'acide chénodésoxycholique a montré une efficacité mais au prix d'une hépatotoxicité en cas de posologie élevée via notamment à son métabolite l'acide lithocholique (1,8) Dans l'étude de Huidekoper sur le traitement d'un nouveau-né souffrant d'un xanthomatose cérébrotendineuse le traitement par acide chénodésoxycholique à la dose de 15mg/kg/J semblait hépatotoxique et avait dû être baissée à 5mg/Kg/J (19). Bien que recommandée par de nombreux experts (11) l'acide cholique n'est pas utilisé par tous les centres en première intention. Dans l'étude de 2017 de Jahnel seulement 8 centres sur 17 utilisent l'AC en monothérapie, l'ACDC est utilisé par 3 centres, une combinaison d'ACDC et de AUDC dans 2 centres, 1 centre avec une combinaison de AC et d'ACDC et enfin 2 centres combinent l'ACDC avec l'AUDC (3)

2. Clinique

Sous acide cholique, nous observons une normalisation de l'examen clinique hormis pour l'hypo ou l'aréflexie tendineuse et l'atteinte ophtalmique du patient A1. L'atteinte des réflexes ostéotendineux dans les suites d'un déficit prolongé en vitamine E semble souvent irréversible. Deux de nos patients avaient une aréflexie tendineuse non résolutive : A1 et B1. Le diagnostic était retardé pour ces patients et malgré une supplémentation précoce en vitamine E, ils étaient en carence lors du diagnostic et donc ont eu une carence prolongée. Dans l'article de 2009 de Gonzales et al (4), sur 7 patients présentant une aréflexie ou hyporéflexie au diagnostic 4 l'auront toujours à la fin du suivi.

Nos patients A1 et B1 présentaient également une ataxie et une faiblesse musculaire pour le patient B1 qui peuvent être liées au déficit en vitamine E. En effet, le déficit en vitamine E peut être responsable d'une atteinte neurologique (ataxie spinocérébelleuse, hypo ou aréflexie ostéotendineuse, faiblesse musculaire, diminution de la sensibilité proprioceptive, trouble de l'oculomotricité ...), d'une atteinte immunitaire, d'une atteinte hématologique (anémie hémolytique modérée) et d'une atteinte ophtalmologique (rétinopathie pigmentaire). Dans son article Guggenheim et al constate une amélioration partielle des signes neurologiques (21). Il serait intéressant d'étudier la réversibilité de l'atteinte neurologique due à une carence en vitamine E chez les patients avec déficit en 3 β HSD.

Dans notre étude le patient A1 présentait une baisse progressive de l'acuité visuelle qui avait été explorée dès son arrivée en France et qui s'est aggravée récemment. Les carences en vitamines A et E peuvent donner des atteintes ophtalmiques. Alvarez et al (22) présentait différentes atteintes ophtalmiques retrouvées chez des patients qui avaient des carences en vitamines A et E mais qui ne ressemblaient pas à celle de notre patient. La symptomatologie ophtalmique dans un contexte de déficit en vitamine A est graduellement : une héméralopie, une xérose conjonctivale, une tache de Bitot, une xérose cornéenne, une ulcération de la cornée et pour finir une kératomalacie (23). Pour notre patient, devant la persistance de l'atteinte ophtalmique et la normalisation des concentrations sériques en vitamine A et E, nous ne retenons pas l'hypothèse de troubles ophtalmiques suite à une carence vitaminique.

En août 2011 on caractérise l'atteinte comme une dystrophie des cônes. La dystrophie des cônes (cone rod dystrophy) est une dystrophie rétinienne héréditaire caractérisée par une atteinte initiale des cônes ce qui l'oppose à la rétinite pigmentaire (rod cone dystrophy). Les symptômes sont une baisse d'acuité visuelle, un défaut de vision des couleurs, une photophobie, avec tardivement une perte progressive de la vision périphérique et une héméralopie. La dystrophie des cônes est généralement non syndromique mais peut faire parfois partie de syndrome (24) Dans la dystrophie des cônes, le fond d'œil peut être normal au stade débutant (25) ce qui est compatible avec les premiers examens de notre patient. Dans la littérature aucune atteinte ophtalmique n'est rapportée pour les patients souffrant d'un déficit en 3β HSD. Nous nous demandons quels sont les mécanismes qui conduisent à cette atteinte ? D'autres syndromes avec atteinte hépatique comme le syndrome d'Alagille ou le syndrome cérébro-hépatorenal de Zellweger présentent des atteintes ophtalmiques à type de rétinoopathies pigmentaires (26). Ils seraient intéressants de réaliser des études supplémentaires sur cette atteinte et sa cause potentielle.

L'absence d'acide biliaire peut entraîner une malabsorption des graisses et des vitamines liposolubles elle-même responsable d'une mauvaise prise pondérale. Suite à l'introduction d'acide cholique il existe dans notre série une augmentation de la taille et du poids moyens. Dans l'étude de Gonzales et al, le poids passe en moyenne de $-0,25DS$ à $+1DS$ et la taille de $-0,50DS$ à $+1DS$ (4). Le patient décrit dans le case report de Bossi et al (17) avait un poids inférieur au 3^{ème} percentile avant mise sous AC et supplémentation vitaminique, par la suite il retrouve une croissance statur pondérale normale. Dans l'étude de Heubi et al, l'acide cholique augmentait le poids et la taille chez les patients avec déficit de synthèse (3β HSD et Δ^4 oxoR) mais cette augmentation n'était significative que sur le poids (27). Dans notre série l'augmentation semble plus importante sur le poids que sur la taille. Les croissances statur pondérales de nos patients sont régulières pour les patients mineurs (A2, B2, C et D). Les patients majeurs A1 et B1 pour lequel il y avait eu un retard diagnostique, on constate une stagnation de la croissance staturale à respectivement 15 et 14ans.

3. Echographies et atteinte hépatique

Dans notre série, 3 patients avaient des échographies normales à la première consultation. Dans la littérature lorsque des échographies ont été réalisées elles sont anormales avec des hépatomégalies, des splénomégalies, ou encore des kystes rénaux (4,5). Pour nos patients on constate la présence de kystes rénaux chez trois d'entre eux : B1, B2 et D. C'est également le cas pour 5 patients sur 13 dans l'étude de 2018 de Gonzales et al (5). Dans son article Bossi et al suggère que dans un contexte clinique évocateur des kystes rénaux sont un arguments supplémentaires (17) pour un déficit de synthèse en AB. Il émet l'hypothèse que ces kystes pourraient être la conséquence de l'accumulation des métabolites toxiques. Le patient B1 présentait à l'échographie avant mise sous AC des ganglions hépatiques qui ont disparus sur les échographies suivantes. A notre connaissance cette anomalie n'a pas été retrouvée chez d'autres patients présentant un déficit en 3β HSD.

Nous n'avons pas pu utiliser le même moyen de suivi de la fibrose hépatique pour chaque patient. Cela s'explique par la différence importante d'âge entre nos patients (de 2 à 29ans) et les progrès techniques. Il a été montré sur les analyses histologiques dans l'étude de Heubi et al (11) que chez certains patients atteint d'un déficit unique d'enzyme, le traitement par acide cholique stabilisait voire diminuait l'inflammation et la fibrose hépatique. Nous constatons pour nos patients que la rigidité hépatique, reflet de la fibrose, évaluée par élastographie s'améliore sous traitement et est normale ou subnormale pour 4 enfants évalués sur 5. Si la biopsie n'est pas nécessaire au diagnostic de déficit de synthèse en AB, le PNDS conseille tout de même dans ses modalités de suivi une biopsie avant mise sous traitement et 5 ans après l'introduction du traitement (1). L'élastographie peut être, encore selon le PNDS, utilisée pour le suivi au long cours de la fibrose. Des biopsies hépatiques ont été réalisées pour 4 de nos patients qui sont actuellement âgés de plus de 14ans, les 2 patients plus jeunes (moins de 4ans) n'ont pas eu de biopsie. Cette tendance nouvelle de suivre la fibrose par l'élastographie se voit dans les études de Gonzales et al (4,5). Si dans son étude de 2009, sur 13 patients avec un déficit en 3β HSD, seulement 1 avait été évalué par élastographie, dans son étude en 2018 portant sur les mêmes patients mais suivis à plus long terme (24,3ans contre 12,4ans) 12 avaient été évalué au moins une fois par élastométrie. Quatre patients avaient été évalué par élastographie 7 à 15 ans après le début du traitement, 6 après 15 à 20ans et 7 après 20ans.

L'élasticité du tissu hépatique de nos patients avait été mesurée soit par l'appareil Aixplorer Supersonic Imagine (avant été 2020) soit par l'élastomètre de l'échographe Canon Aplio I800 ou A450 (depuis été 2020). Pour l'Aixplorer Supersonis Imagine une publication pédiatrique de Franchi Abella et al (13) a défini des valeurs normales d'élastographie hépatique. Dans cette étude le groupe contrôle avait une élastométrie moyenne de 5.96 kPa +/- 1.31 ou 6.94 kPa +/- 1.42 suivant le transducteur échographique (respectivement SL15-4 et SC6-1). Cette moyenne avait tendance à augmenter avec l'âge (Annexe 7). Dans le document du Dr Sophie Chapelière sur l'élastographie hépatique en pédiatrie, elle propose une valeur normale d'élastographie de 6.58kPa pour les techniques Supersonic Imagine (+/- 1,46) (12). Nos patients depuis 2020 sont suivis en élastographie via l'appareil Canon, la cinétique des valeurs obtenues à chaque examen est un reflet de l'efficacité du traitement et utile pour le suivi mais il n'existe cependant pas de valeurs seuils validées. Pour notre étude nous avons pris la décision d'extrapoler les valeurs normales de l'élastographie par l'Aixplorer Supersonic Imagine à l'élastographie par les appareils Canon Aplio I800 et A450. Ils seraient intéressants de réaliser des études sur ces appareils pour définir et valider des valeurs seuils.

Dans le déficit en 3 β HSD les phénotypes sont variables mais il en est de même pour les bilans biologiques. Dans ce déficit, les GGT sont normales et les acides biliaires totaux sont normaux ou effondrés (1), c'était vrai pour nos patients hormis pour la patiente A2 et le patient B2 qui présentaient des acides biliaires augmentés à respectivement 38 μ mol/L et 8 μ mol/L pour une norme inférieure à 6 μ mol/L. La cholestase et la cytolyse hépatique ne sont pas toujours présentes (17) et notre série de patients en est l'exemple type avec certains patients qui présentaient une cytolyse et cholestase majeure (A2, D) et d'autres peu (B1, B2) ou pas (A1).

4. Bilans biologiques

Les carences vitaminiques liposolubles sont fréquentes et notamment celle en vitamine E. Tous nos patients avaient une carence en vitamine E, c'est également le cas de la cohorte de Gonzales et al de 2009 (4). Dans l'étude de Subramaniam 50% des patients avaient une carence en vitamine E et 37,5% en vitamine A (8)

Le fait que le TP soit normal ou subnormal avant le traitement chez une majorité des patients peut s'expliquer par l'administration rapide de vitamine K IV dès les premiers symptômes et avant même l'obtention d'un diagnostic. En France les recommandations sont d'administrer la vitamine K IV en période néonatale lorsqu'il existe un risque de maladie hémorragique du nouveau-né comme une cholestase (28).

Dans la littérature, très peu de dosage d'AFP sont réalisés et il existe peu de données sur l'intérêt de ce dosage dans les déficits en 3 β HSD. Nous nous demandons s'il serait utile de doser l'AFP systématiquement pour étudier l'atteinte hépatique au diagnostic puis au cours du suivi. On peut noter que devant le risque à long terme d'hépatocarcinome dans les déficits de synthèse en AB, Heubi et al (29) proposent de mesurer le taux d'AFP entre-autre 5ans après l'instauration du traitement. Dans l'étude prospective de 2018 de Gonzales et al (5) sur la sécurité et l'efficacité de l'acide cholique, le dosage d'AFP est normal au cours du suivi. Les valeurs initiales ne sont cependant pas présentées. Il n'y a pas à notre connaissance d'autres séries qui présentaient systématiquement le dosage d'AFP au diagnostic et le comparaient aux valeurs obtenues après la mise sous AC et au cours du suivi.

Quatre de nos patients ont une concentration normale ou abaissée en acide biliaire totaux comme rapporté dans la littérature (1,6) avant mise sous AC, le patient B2 a un dosage subnormal et la patiente A2 a un dosage fortement augmenté à 38 μ mol/L cependant il est corrélé au taux d'AUDC, reflet de son traitement par DELURSAN[®], qui est à 25,7 μ mol/L. En effet la technique utilisée pour le dosage des AB totaux dose les AB physiologiques mais également l'AUDC. Nos suivis des métabolites toxiques se sont faits sur les chromatographies urinaires ou sanguines. Les recommandations sont de réaliser le suivi sur la chromatographie des acides biliaires urinaires (1). Nos patients avaient parfois uniquement une chromatographie sanguine, cela peut s'expliquer par la difficulté à obtenir des urines sur demande chez les plus jeunes et la facilité, bien que cela soit invasif, à obtenir un prélèvement sanguin lorsqu'un bilan complet est réalisé systématiquement. De plus lorsque l'on compare les variations des métabolites toxiques au niveau sanguins et urinaires on constate qu'elles semblent le plus souvent corrélées.

Que le prélèvement soit sanguin ou urinaire la cinétique sur le long terme montrait une diminution des métabolites toxiques avec parfois des variations rendant nécessaire des ajustements de posologies. Ces résultats étaient conformes aux données de la littérature.

5. Des phénotypes variables.

Notre étude, en décrivant 6 nouveaux patients dont 2 fratries, met en évidence ces phénotypes variables qui font que la maladie peut être difficile à diagnostiquer. Pour certains la cholestase clinique est au premier plan et pour d'autre c'est plutôt le syndrome de malabsorption des graisses. Cette clinique variable et la non ou la mauvaise connaissance de la maladie peuvent entrainer des diagnostics tardifs comme pour notre patient A1.

Dans la littérature certains patients ont été diagnostiqués à l'âge adulte (3,4,9,30). Dans son case report de 2007 Fischler et al (18) décrit un patient suédois qui est diagnostiqué à l'âge de 26ans et qui est issu d'une fratrie de 4 enfants dont 2 sont décédés à 11ans (hémorragie digestive, cirrhose) et 6mois (insuffisance hépatique sur cirrhose, hépatite à cellule géante à la biopsie). Ce patient avait présenté un épisode d'ictère néonatale concomitant d'une infection urinaire qui avait été traité, puis un retard de croissance qui s'était amélioré, des perturbations fluctuantes du bilan hépatique et un rachitisme qui s'était résolu sous substitution de vitamine D. Perdu de vue de ses 12ans à ses 26ans il avait finalement reconsulté devant une ré apparition d'une cholestase clinique. Dans son case report de 2012 Molho-Pessach et al, décrit une patiente Iranienne diagnostiquée et décédée à 24ans, il évoque un membre de la famille de 32ans porteur de la mutation mais ne présentant pas de signes cliniques (30). A notre connaissance il s'agit du seul cas asymptomatique à cet âge mentionné dans la littérature.

Un des intérêts principaux de cette étude est donc de décrire d'autres cas cliniques afin de sensibiliser les praticiens à rechercher un déficit de synthèse des AB devant des histoires qui traînent, des symptômes frustrés ou des présentations atypiques. En comparant deux fratries (famille A et B) on étaye l'hypothèse qu'il ne semble pas y avoir de corrélation entre génotype et phénotype et que l'expression du phénotype dépend de la vitesse de la dégradation hépatique qui serait d'influence multifactorielle (4,8,18).

Plusieurs hypothèses existent pour expliquer cette dégradation hépatique plus ou moins rapide et donc cette variabilité phénotypique. Une compensation de la perte de l'activité de l'enzyme déficiente par une autre enzyme. Des capacités différentes à métaboliser les substances hépatotoxiques et les AB cholestatiques notamment via des bactéries intestinales ou une capacité différente de réabsorption des AB dans le cycle entéro-hépatique (18,30)

6. Décès et transplantation hépatique.

Aucun de nos patients n'est à ce jour décédé. La sœur des patients A1 et A2 est décédée en Algérie à 9mois de vie. Les seuls éléments dont nous disposons était la description clinique de la maman à savoir des selles décolorées, un ictère et un ballonnement abdominal important. Probablement qu'elle était atteinte du même déficit de synthèse. On s'interroge sur la mort précoce de cet enfant et sur la cause, est-ce dû à une dégradation rapide du foie ou plutôt à une hémorragie sur une carence en vitamine K.

Dans la littérature nous avons retrouvé 6 enfants décédés d'un déficit en 3 β HSD diagnostiqué pour 4 enfants (8,15)et fortement suspecté devant les antécédents familiaux pour 2 enfants(18) . Parmi ces 6 enfants 5 sont décédés avant d'être traités et 1 enfant présentait une insuffisance hépatique au moment où avait été introduit l'AC (15).

Dans le case report de Fischler et al (18) la sœur et le frère du patient étudié sont décédés respectivement à 11ans d'hémorragie gastro-intestinale sur cirrhose et à 6 mois d'insuffisance hépatique.

Dans l'article de Subramaniam et al (8), 3 enfants sont décédés avant l'âge de 5ans et avant d'être traités : 1 enfant est mort à 3ans suite à une hémorragie digestive post biopsie, 1 autre enfant est mort également dans les suites d'une hémorragie digestive dans un contexte d'hépatite à cellule géante agressive et le 3^{ème} enfant est décédé d'une cirrhose terminale.

Dans l'article de Al-Hussaini et al (15), 1 enfant parmi 11 enfants porteur du déficit en 3 β HSD et traité est décédé à l'âge de 9mois d'une insuffisance hépatique présente avant mise en place du traitement.

Le traitement par acide cholique a permis de suppléer dans la majorité des cas à la transplantation hépatique. Tous nos patients vivent avec leur foie natif. Dans l'étude de Al-Hussaini et al (15), un enfant a été transplanté à 7 mois de vie, il avait une insuffisance hépatique au moment de l'introduction de l'AC et dans l'étude de Jahnel et al(3) un enfant a été transplanté avant que le diagnostic de déficit en 3β HSD ne soit posé. Dans les études de Gonzales et al (4,5) et de Heubi et al(11), comptant respectivement 13 et 35 cas de déficit en 3β HSD aucun patient n'a eu besoin de transplantation hépatique.

7. Qualité de vie.

Dans la littérature l'acceptabilité du traitement par les patients n'est pas étudiée. Notre étude est la première à s'intéresser aux perceptions des patients et de leurs familles par rapport au traitement et à leur qualité de vie. La limite étant que notre questionnaire est subjectif. Il serait intéressant pour des prochaines études d'utiliser un questionnaire de qualité de vie standardisé et objectif.

Aucun des patients de cette série ne se plaint d'effets secondaires. Dans les précédentes études les effets secondaires ayant possiblement un lien avec le traitement étaient des troubles gastro intestinaux à type de diarrhée ou douleurs abdominales, des neuropathies et des infections urinaires (11). L'effet secondaire le plus fréquent était les diarrhées. Aucun effet secondaire grave n'a été imputé au traitement par acide cholique.

V. Conclusion :

Le déficit en 3 β HSD est un déficit rare qui, anciennement, évoluait vers la cirrhose et l'insuffisance hépatique nécessitant le recours à une greffe. Le décès peut être dû à des hémorragies sur carences en vitamine K ou à une insuffisance hépatique terminale.

L'introduction du traitement par acide cholique a permis de suppléer à la greffe et de rétablir une espérance de vie normale. Le traitement des formes symptomatiques doit rapidement être mis en place devant une évolution qui peut certaine fois être rapidement fatale.

La non ou la mauvaise connaissance de ce déficit entraîne des retards diagnostics et des risques pour les enfants. Ce déficit peut évoluer à bas bruit et il est nécessaire de sensibiliser les professionnels de santé à cette maladie notamment en décrivant les différents phénotypes possibles.

Notre étude s'intéresse à 6 enfants qui n'ont jamais été intégrés dans des précédentes séries et permet d'enrichir la base de données médicales. Nous constatons des phénotypes variés, qui ne semble pas corrélé aux génotypes. Nous avons également constaté la sécurité et l'efficacité du traitement par acide cholique. Les patients que nous avons suivis ont une vie qu'ils considèrent comme normale et peu de contraintes liées au traitement.

De prochaines études pourraient s'intéresser davantage à la qualité de vie des patients avec des questionnaires standardisés. Deux de nos patients présentaient une aréflexie ostéotendineuse persistante et un patient était atteint d'une dystrophie des cônes, il serait intéressant d'étudier les atteintes neurologiques et ophtalmologiques liées à ce déficit ainsi que leur réversibilité.

VI. Conflits d'intérêts.

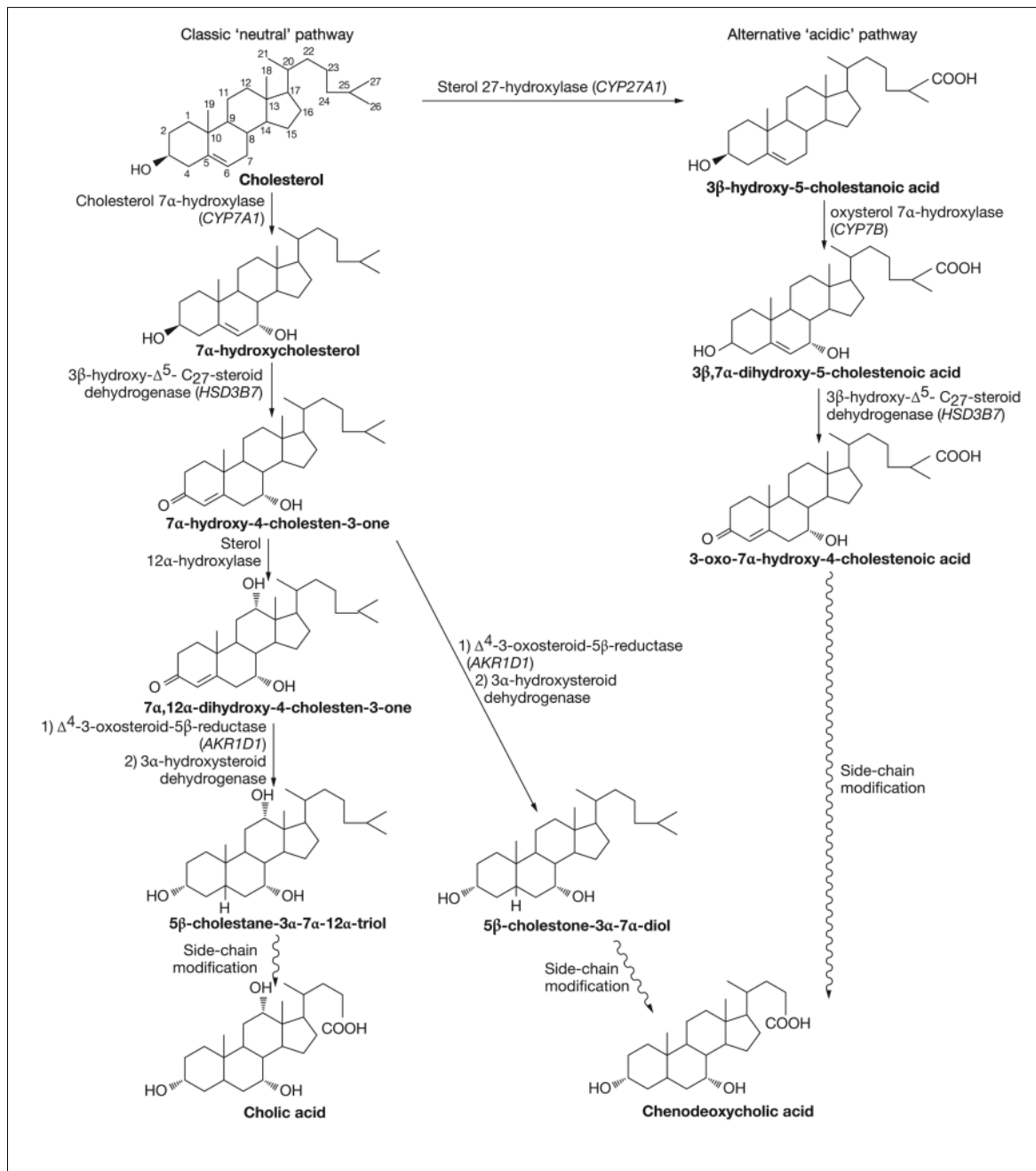
Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts avec le laboratoire commercialisant le traitement. Le laboratoire CTRS a fourni des données anonymisées et des articles.

VII. Bibliographie :

1. PNDS : Déficits de synthèse des acides biliaires primaires. https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/deficit_synthese_abp_argumentaire.pdf
2. Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM, Setchell KD, Andersson S, Egestad B, et al. Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3 beta, 7 alpha-dihydroxy-and 3 beta,7 alpha, 12 alpha-trihydroxy-5-cholenoic acids. *J Clin Invest.* 1 avr 1987;79(4):1031-8.
3. Jahnel J, Zöhrer E, Fischler B, D'Antiga L, Debray D, Dezsofi A, et al. Attempt to Determine the Prevalence of Two Inborn Errors of Primary Bile Acid Synthesis: Results of a European Survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juin 2017;64(6):864-8.
4. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KDR, Davit-Spraul A, Vincent I, et al. Oral Cholic Acid for Hereditary Defects of Primary Bile Acid Synthesis: A Safe and Effective Long-term Therapy. *Gastroenterology.* oct 2009;137(4):1310-1320.e3.
5. Gonzales E, Matarazzo L, Franchi-Abella S, Dabadie A, Cohen J, Habes D, et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2018;13(1):190.
6. Thèse du Pr Gonzales,2006.
7. Sundaram SS, Bove KE, Lovell MA, Sokol RJ. Mechanisms of Disease: inborn errors of bile acid synthesis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* août 2008;5(8):456-68.
8. Subramaniam P, Clayton PT, Portmann BC, Mieli-Vergani G, Hadžić N. Variable Clinical Spectrum of the Most Common Inborn Error of Bile Acid Metabolism—3 β -hydroxy- Δ 5-C27-steroid Dehydrogenase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* janv 2010;50(1):61-6.
9. Kobayashi M, Koike M, Sakiyama M, Okuda S, Okuda M, Tanaka T, et al. 3 β -Hydroxy- Δ 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman. :4.
10. Jacquemin E, Setchell KD, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J, et al. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 beta-hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr.* sept 1994;125(3):379-84.
11. Heubi JE, Setchell KDR. Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2020;70(4):423-9.
12. Applications cliniques de l'élastographie hépatique et splénique en pédiatrie *Chapeliere_SFIPPtoulouse_2017.pdf* [Internet]. [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: https://www.sfip-radiopediatrie.org/wp-content/uploads/2018/07/Chapeliere_SFIPPtoulouse_2017.pdf
13. Franchi-Abella S, Corno L, Gonzales E, Antoni G, Fabre M, Ducot B, et al. Feasibility and Diagnostic Accuracy of Supersonic Shear-Wave Elastography for the Assessment of Liver Stiffness and Liver Fibrosis in Children: A Pilot Study of 96 Patients. *Radiology.* févr 2016;278(2):554-62.
14. Riello L, D'Antiga L, Guido M, Alaggio R, Giordano G, Zancan L. Titration of Bile Acid Supplements in 3 β -Hydroxy- Δ 5-C27-Steroid Dehydrogenase/Isomerase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* juin 2010;50(6):655-60.
15. Al-Hussaini AA, Setchell KDR, AlSaleem B, Heubi JE, Lone K, Davit-Spraul A, et al. Bile Acid Synthesis Disorders in Arabs: A 10-year Screening Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* déc 2017;65(6):613-20.

16. Référentiel FILIFOIE : Recommandations visant à optimiser la prise en charge médicale globale des jeunes patients porteurs de maladies chroniques du foie ou transplantés hépatiques suivis en pédiatrie et arrivant à l'âge adulte.
17. Bossi G, Giordano G, Rispoli GA, Maggiore G, Naturale M, Marchetti D, et al. Atypical clinical presentation and successful treatment with oral cholic acid of a child with defective bile acid synthesis due to a novel mutation in the HSD3B7 gene. *Pediatr Rep.* 6 oct 2017;9(3):7266.
18. Fischler B, Bodin K, Stjernman H, Olin M, Hansson M, Sjövall J, et al. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *J Intern Med.* août 2007;262(2):254-62.
19. Huidekoper HH, Vaz FM, Verrips A, Bosch AM. Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with cerebrotendinous xanthomatosis: implications for treatment. *Eur J Pediatr.* 2016;175:143-6.
20. Publications INSERM, Besoins, carences et suppléments en vitamines et minéraux [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/190/expcol_1999_carences_03ch.pdf
21. Guggenheim MA, Jackson V, Lilly J, Silverman A. Vitamin E deficiency and neurologic disease in children with cholestasis: A prospective study. *J Pediatr.* avr 1983;102(4):577-9.
22. Alvarez F, Landrieu P, Laget P, Lemonnier F, Odièvre M, Alagille D. Nervous and Ocular Disorders in Children with Cholestasis and Vitamin A and E Deficiencies. *Hepatology.* 21 sept 2007;3(3):410-4.
23. Xérophtalmie (carence en vitamine A) - Clinical guidelines [Internet]. [cité 9 oct 2021]. Disponible sur: <https://medicalguidelines.msf.org/viewport/CG/francais/xerophthalmie-carence-en-vitamine-a-16689720.html>
24. Hamel CP. Cone rod dystrophies. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2007;2(1):7.
25. Rapport SFO 2018 : Dystrophies rétinienne et choroïdienne héréditaires - Rétine et vitré [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399000127.html>
26. Rapport SFO 2018: Dégénérescences rétinienne associées à des pathologies systémiques - Rétine et vitré [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399000139.html>
27. Heubi JE, Bove KE, Setchell KDR. Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* sept 2017;65(3):321-6.
28. Hascoet J-M, Picaud J-C, Lapillonne A, Boithias C, Bolot P, Saliba E, et al. > VITAMINE K - Mise à jour des recommandations : Schulte R. :2.
29. Heubi JE, Setchell KDR, Bove KE. Inborn Errors of Bile Acid Metabolism. *Clin Liver Dis.* nov 2018;22(4):671-87.
30. Molho-Pessach V, Rios JJ, Xing C, Setchell KDR, Cohen JC, Hobbs HH. Homozygosity mapping identifies a bile acid biosynthetic defect in an adult with cirrhosis of unknown etiology. *Hepatology.* avr 2012;55(4):1139-45.

VIII. Annexes :



Annexe 1 : Synthèse des acides biliaries.

Source : *Mechanisms of Disease: inborn errors of bile acid synthesis*, Sudaram et al (7), 2008.

Patient A1 :

Trouvez-vous votre traitement contraignant ?	Non
Avez-vous des effets secondaires de votre traitement ?	Non
Votre maladie limite t'elle certaines de vos activités ?	Non
Vous pensez-vous en bonne santé ?	Excepté les problèmes oculaires se sent relativement en bonne santé.
Vous arrive t'il oublier votre traitement ?	Oubli certaines prises (maximum 2-3 fois par semaine)
Avez-vous peur pour votre santé ?	Non. Rassuré par le fait d'avoir un diagnostic et un traitement.
Quel est votre niveau d'études ?	Niveau collège Apprentissage cuisine.
Quelle est votre profession ?	Auto-entrepreneur

Patient B1 :

Trouvez-vous votre traitement contraignant ?	Un peu. Difficile à gérer suivant les situations. Oubli fréquent notamment lorsqu'il a quitté le domicile. (Parti du domicile il y a 2ans)
Avez-vous des effets secondaires de votre traitement ?	Non
Votre maladie limite t'elle certaines de vos activités ?	Non
Vous pensez-vous en bonne santé ?	Oui
Vous arrive t'il oublier votre traitement ?	Oui notamment lors du passage à la vie adulte avec le changement de domicile et l'éloignement avec les parents.
Avez-vous peur pour votre santé ?	Peur sur le long terme car maladie récemment découverte.
Quel est votre niveau d'études ?	Baccalauréat Première année de médecine
Quelle est votre profession ?	Etudiant

Annexe 2.1 : Questionnaire subjectif de l'impact du traitement et de la maladie sur les patients majeurs

Patient A2 :

Trouvez-vous le traitement de votre enfant contraignant ?	Non
A-t-il des effets secondaires indésirables ?	Non
Votre enfant se plaint-il de son traitement ?	Non
Est-ce qu'un PAI a été mis en place ?	Non
La maladie empêche t'elle certaines activités ?	Non
La maladie a-t-elle un impact sur la vie de famille ?	Non
Avez-vous peur pour la santé de votre enfant par rapport à la maladie ?	Oui

Patient B2 :

Trouvez-vous le traitement de votre enfant contraignant ?	Non
A-t-il des effets secondaires indésirables ?	Non
Votre enfant se plaint-il de son traitement ?	Non
Est-ce qu'un PAI a été mis en place ?	Oui pour le début. Puis rapidement les parents l'ont arrêté .
La maladie empêche t'elle certaines activités ?	Non
La maladie a-t-elle un impact sur la vie de famille ?	Non
Avez-vous peur pour la santé de votre enfant par rapport à la maladie ?	Oui. Peur sur le devenir à long terme devant le manque de recul

Patient C :

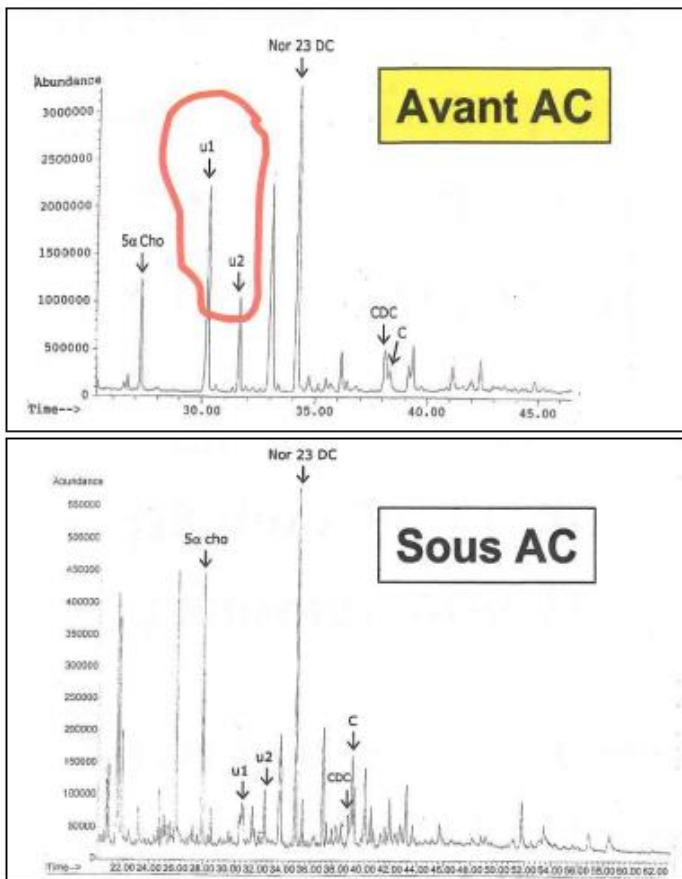
Trouvez-vous le traitement de votre enfant contraignant ?	Non
A-t-il des effets secondaires indésirables ?	Non
Votre enfant se plaint-il de son traitement ?	Non, elle y pense spontanément.
Est-ce qu'un PAI a été mis en place ?	Non
La maladie empêche t'elle certaines activités ?	Non
La maladie a-t-elle un impact sur la vie de famille ?	Non
Avez-vous peur pour la santé de votre enfant par rapport à la maladie ?	Oui

Annexe 2.2 : Questionnaire subjectif de l'impact du traitement et de la maladie sur les patients mineurs (questions posées aux parents).

Patient D :

Trouvez-vous le traitement de votre enfant contraignant ?	Non
A-t-il des effets secondaires indésirables ?	Non
Votre enfant se plaint-il de son traitement ?	Non
Est-ce qu'un PAI a été mis en place ?	Oui pour le début. Puis rapidement les parents l'ont arrêté
La maladie empêche t'elle certaines activités ?	Non
La maladie a-t-elle un impact sur la vie de famille ?	Au début oui. Difficultés pour les voyages hors métropole, par rapport à la stabilité du mélange, délivrance de la préparation pour 1 mois uniquement.
Avez-vous peur pour la santé de votre enfant par rapport à la maladie ?	Oui

Annexe 2.2 : Questionnaire subjectif de l'impact du traitement et de la maladie sur les patients mineurs (questions posées aux parents).



Annexe 3 : Exemple de chromatographie des acides biliaires urinaires dans un contexte de déficit en 3β HSD. Document fourni par Dr S. LAPLANCHE, Responsable du Département de Biologie Médicale du GHPSJ, Chef de service de Biologie Hôpital Saint Joseph

Annexe 4 – 1 :Chromatographie des acides biliaires sanguins et urinaires du patient A1

		07/11/07	11/09/12	18/12/13	03/02/14	02/07/15	16/12/15	13/04/16	21/09/16	01/03/17	27/09/17	07/06/18	07/03/19	20/02/20	16/08/21
AB IR	Ac. Cholique	0	1,48	1,15	10,85	1,46	4,16	2,57	0	5,89	4,96	0	2,44	0,55	0,22
	Ac. Chénodésoxycholique	0,1	0,39	0,43	1,64	0,06	0,47	0	0	0,26	0	0	0	0,26	0,25
AB IIR	Ac. Désoxycholique	0	0	0,03	0	0	0	0	0	0	0	0	0,42	0	0,14
	Ac. Litodésoxycholique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
AB IIIR	Ac. Ursodésoxycholique	1,24	0,22	0,42	0	0	0,91	0,45	0	0,34	0	0	0	0,38	0,61
	Ac. Hyocholique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ac. Hyodésoxycholique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chromato AB totaux		1,34	5,1	2,03	12,49	1,52	5,54	3,02	0	6,49	4,96	0	2,86	1,19	1,22
Enzymatique AB totaux		1	2,09	<1	12,5	5,2	10,9	5,7	2,5	9,4	9	2,4	6	1,2	1,5
Rapport U1/Etalon		1,55	0,03	0,21	0,01	0,008	0,08	0,09	0,09	0,28	0,09	0,030	0,004	0,45	0,13
Rapport cholate/chénodésoxycholique		0	3,79	2,67	6,62	24,33	8,85	/	/	22,65	/	/	/	2,12	0,88

Chromatographie des acides biliaires sanguins

		07/11/07	2009	20/08/10	11/09/12	15/03/13	03/12/04	16/12/15	13/04/16	16/12/16	21/09/16	01/03/17	15/02/18	07/03/19
AB IR	Ac. Cholique	0	/	6,2	2,69	1,3	7,56	5,73	2,12	2,12	1,09	1,27	9,67	1,62
	Ac. Chénodésoxycholique	2	/	0,92	0,9	8,58	0,34	0,35	0	0	0	0	0	0
AB IIR	Ac. Désoxycholique	0	/	0	0	0	0,08	0	0,23	0,23	0	2,52	9,96	2,42
	Ac. Litodésoxycholique	0	/	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,26
AB IIIR	Ac. Ursodésoxycholique	19,7	/	1,6	0,7	57,7	0,7	1,2	0,6	0,6	0	0	0	0
	Ac. Hyocholique	0,2	/	0	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ac. Hyodésoxycholique	0	/	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		22	/	8,7	4,42	67,6	8,7	7,25	2,91	2,91	1,09	8,9	14,3	6,3
Total/mmol créat		2,1	/	0,67	0,46	5,03	0,86	0,39	0,42	0,42	/	3,79	16,63	4,3
Ac. 3B7alpha diOH cholénoïque		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Ac diOHoxocholénoïque		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Rapport N		/	0,25	0,29	0,07	0,13	0,079	0,085	0,086	0,086	0,088	0,121	0,075	0

Chromatographie des acides biliaires urinaires

Annexe 4 -2 : Chromatographie des acides biliaires sanguins et urinaires du patient A2

		10/10/07	07/11/07	11/09/12	18/12/13	03/12/14	02/07/15	13/04/16	01/03/17	27/09/17	15/02/18	07/06/18	07/03/19	20/02/20	06/08/21
AB IR	Ac. Cholique	11,85	0,32	9	1,62	13,19	0,51	1,7	1,27	1,66	9.67	0	1.62	0.8	0,65
	Ac. Chénodésoxycholique	1	0,82	0,95	0,11	0,15	0,02	0	0	0	0	0	0	0.1	0
AB IIR	Ac. Désoxycholique	0	0	3,04	5,63	10,04	0,66	4,63	2,52	3,62	6.96	1.29	2.42	1.5	1,95
	Ac. Litodésoxycholique	0	0	0	0	0,14	0	0	0	0	0	0	0.26	0.1	0
AB IIIR	Ac. Ursodésoxycholique	25,7	6,59	0,25	0	0,14	0	4,64	0	0	0	0	0	0.7	0
	Ac. Hyocholique	0	0,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	/	0
	Ac. Hyodésoxycholique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	/	2,6
Chromato AB totaux		38,55	7,85	13,24	7,36	30,7	1,19	10	8,9	7,5	16.63	5.2	4.3	/	5,2
Enzymatique AB totaux		38	3	17,7	/	23,66	3,5	10,97	3,79	5,3	14.3	1.29	6.3	3.2	2,6
Rapport U1/Etalon		0,14	0,47	0,03	0,02	0,01	0,006	0.09	0.12	0.0	0.075	0.075	/	/	0,02
Rapport cholate/chénodésoxycholique		11,85	0,39	9,47	14,73	/	25,5	/	/	/	/	/	/	/	/

Chromatographie des acides biliaires sanguins

		10/10/07	07/11/07	20/08/10	31/05/11	11/09/12	16/12/15	13/04/16
AB IR	Ac. Cholique	4,05	1,14	5,39	3,03	0,53	0,63	0,78
	Ac. Chénodésoxycholique	0,71	2,58	0,48	0,29	0,29	0	0
AB IIR	Ac. Désoxycholique	0	0	8,79	2,77	0,74	6,85	3,99
	Ac. Litodésoxycholique	0	0	0,51	0,13	0	0	0
AB IIIR	Ac. Ursodésoxycholique	3,3	90	0,7	0	0,3	0	0
	Ac. Hyocholique	0	0,6	0	0	0	0	0
	Ac. Hyodésoxycholique	0	0	0	0	0	0	0
Total		8	94	15,82	6,22	1,81	7,48	4,77
Total/mmol créat		5,3	39,2	2,59	1,15	0,95	2,08	1,4
Rapport N		/	/	0,09	0,11	0,02	0,025	0,053

Chromatographie des acides biliaires urinaires.

Annexe 4 – 3 : Chromatographie des acides biliaires sanguins et urinaires du patient B1

		12/01/06	11/04/06	17/08/06	29/11/06	05/09/07	04/01/08	06/10/09	26/05/10	04/02/11	14/01/13	18/12/13	03/12/14	03/06/15	01/06/16	14/06/17	11/10/17	14/03/18	19/09/18	18/09/19	16/09/20	25/02/21	01/07/21
AB IR	Ac. Cholique	2,27	5,11	2,07	2,88	1,77	2,93	1,26	0,05	1,21	0,92	2,34	1,88	1,37	0,95	2,51	1,09	3,39	0	2,16	0,45	0,91	0,71
	Ac. Chénodésoxycholique	2,12	1,13	0,42	0	0,28	0	0	0	0	0	0,29	0,02	0,03	0	0	0	0	0	0	0,19	0	0
AB IIR	Ac. Désoxycholique	0	0,52	0,38	0,91	0,72	1,25	0,2	0,39	1,2	0,52	2,38	0,84	2,1	3,47	2,19	0,8	1,42	1,08	1,28	0,20	0	0
	Ac. Litodésoxycholique	0	0	0	0	0,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	/
AB IIIR	Ac. Ursodésoxycholique	0	0,6	0	0	0,22	0	0	0	0	0	0	0,07	0	0	0	0	0	0	0	0,18	0	0
	Ac. Hyocholique	/	/	/	/	0,14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ac. Hyodésoxycholique	/	/	/	/	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	/	0	0
Chromato AB totaux		4,4	7,4	2,9	3,8	3,25	4,18	1,46	0,44	2,41	1,44	5,01	2,81	3,5	4,42	4,7	1,89	4,81	1,08	3,44	1,03	0,91	0,71
Enzymatique AB totaux		/	/	/	/	3	3	2	1	4	<1	2,3	4	4,8	4,7	7	1,1	5,2	1,5	4,1	1,4	5,6	1,5
Rapport U1/Etalon		/	/	0,84	0,02	0,02	0	/	0,028	/	/	0,01	0,01	0,07	0,03	0,02	0,02	0,037	0,015	0	0,34	0	/
Rapport cholate/chénodésoxycholique		1,07	4,52	4,93	/	6,32	/	/	/	/	/	8,07	94	45,67	/	/	2,37	/	/	/	/	/	/

Chromatographie des acides biliaires sanguins.

		12/01/06	25/01/06	11/04/06	17/08/06	29/11/06	05/09/07	03/12/08	04/01/08	26/05/10	28/09/10	04/02/11	14/01/13	18/12/13	03/12/14	03/06/15	01/07/21
AB IR	Ac. Cholique	10,7	0,88	3,19	0,45	5,95	2,52	1,87	3,5	1,32	0,62	0,85	2,54	0,53	2,12	4,06	0,38
	Ac. Chénodésoxycholique	8,2	4,19	0,69	0,65	0,36	0	0,33	0	0,08	0	0	0,51	0,14	0,09	0,12	0
AB IIR	Ac. Désoxycholique	0,26	0,12	0,13	0	1,88	1,55	0	2,96	1,22	0,18	1,57	2,34	1,82	2,21	2,77	0,24
	Ac. Litodésoxycholique	0,31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,05	0	0,3
AB IIIR	Ac. Ursodésoxycholique	3,8	1,76	1,1	1,31	0,43	0	0	0	0	0	0	0	0	0,1	0	0
	Ac. Hyocholique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ac. Hyodésoxycholique	1,24	0,9	0,25	0	0,16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	/
Total		24,51	7,85	5,36	2,41	8,78	4	2,2	6	2,62	0,8	2,42	5,39	2,49	4,57	6,95	0,89
Total/mmol créat		3,6	1,15	0,71	0,42	0,73	0,7	0,29	0,5	0,24	0,14	0,31	0,62	0,3	0,4	0,54	0,06
Ac. 3B7alpha diOH cholénoïque		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	5,87
Ac diOHoxocholénoïque		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	0
Rapport N		/	1,84	/	0,84	0,02	0,02	/	0,07	0,028	/	/	/	0,04	0,04	0,031	0,16

Chromatographie des acides biliaires urinaires.

Annexe 4 – 4 : Chromatographie des acides biliaires sanguins et urinaires du patient B2.

		29/12/06	30/05/07	05/09/07	04/01/08	11/03/08	06/10/09	21/05/10	04/02/11	18/12/13	03/12/14	01/06/16	09/11/16	14/06/17	11/10/17	14/03/18	19/09/18	15/03/19	18/09/19	16/09/20	24/02/21	01/07/21
AB IR	Ac. Cholique	7,27	5,12	1,9	11,45	3,81	3,19	0,89	0,96	2,95	3,28	1,05	0	1,87	1,51	3,09	0	1,47	3,24	0,11	0,49	3,21
	Ac. Chénodésoxycholique	0,56	0,18	0,5	0,98	0,28	0	0	0	0	0,02	0	0	0	0	0	0	0	0	0,03	0	0
AB IIR	Ac. Désoxycholique	0	0,22	0,26	0	0,78	0,1	1,17	0	2,61	1,33	6,97	0,85	1,53	0,75	1,91	0	1,34	1,09	0,34	0,66	1,81
	Ac. Litodésoxycholique	0	0	0	0	0,01	0	0	0,99	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AB IIIR	Ac. Ursodésoxycholique	0	0	0,21	0	0	0,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2,9	0,07	0	1,31
	Ac. Hyocholique	7,8	0,07	0,11	0	0	0	0	0	0	0,02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ac. Hyodésoxycholique	/	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chromato AB totaux		12,98	5,59	2,98	12,43	4,88	3,39	2,06	1,95	5,56	4,65	8,02	0,85	3,4	2,26	5	0	2,81	7,23	0,55	1,15	6,33
Enzymatique AB totaux		8	4,6	2	insuffisant	6	3	2	3	8,8	164	9,5	3,6	6,2	2,2	7,2	<1	1,8	2,8	<1	6,2	3,2
Rapport U1/Etalon		/	0,1	/	/	/	/	/	0	0,02	0,01	0,01	0,094	0,035	0,02	0,15	0,025	0,01	0,018	0,15	0,01	/
Rapport cholate/chénodésoxycholique		12,98	28,44	3,8	11,68	13,61	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	3,67	/	/

Chromatographie des acides biliaires sanguins.

		29/12/06	26/01/07	30/05/07	05/09/07	04/01/08	11/03/08	12/06/08	10/12/08	30/09/10	04/02/11	18/12/13	03/12/14	26/05/10	01/07/21
AB IR	Ac. Cholique	0,92	0,69	9,16	/	1,42	0,61	1,49	0,85	1,09	1,05	0,43	2,12	0,23	1,33
	Ac. Chénodésoxycholique	0,26	0,79	0,76	0	0,24	0	0,44	0,9	0	0	0,24	0,07	0	0
AB IIR	Ac. Désoxycholique	0	0	0	0,36	0,28	0,08	0,45	0,9	0,07	1,62	3	3,15	1,02	1,36
	Ac. Litodésoxycholique	0	0	0	0	0	0	0,08	0	0	0	0	0	0	/
AB IIIR	Ac. Ursodésoxycholique	0	0	9,2	0	0	0,2	1,2	1,4	0	0	0	0,2	0	0
	Ac. Hyocholique	0	0	0	0	0	0	0,3	0	0	0	0	0	0	0
	Ac. Hyodésoxycholique	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total		1,18	1,48	19	2	2	1	4	4,04	1,16	2,67	3,67	5,58	1,25	2,69
Total/mmol créat		1,69	1,35	7	0,4	0,4	1,4	1	0,36	0,16	0,37	0,5	0,63	0,11	0,15
Ac. 3B7alpha diOH cholénoïque		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Ac diOHoxocholénoïque		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Rapport N		/	0,087	0,1	0,12	0,2	0,004	0,11	0,43	0	0,19	0,04	0,02	0,03	0,06

Chromatographie des acides biliaires urinaires.

Annexe 4 – 5 : Chromatographie des acides biliaires sanguins et urinaires de la patiente C.

	Date		07/02/18	10/10/18	06/02/19	29/05/19	30/10/19	03/06/20	20/10/20	09/06/21
AB IR	Ac. Cholique		0	1.75	7.75	4.17	/	0,16	0.18	0,24
	Ac. Chénodésoxycholique		2.32	1.06	0.28	0.1	/	0.06	0.08	0
AB IIR	Ac. Désoxycholique		0	0	0	0.79	/	/	0	0,24
	Ac. Litodésoxycholique		0	0	0	0	/	/	0	
AB IIIR	Ac. Ursodésoxycholique		0	0	0	0.14	/	/	0	0,14
	Ac. Hyocholique		0	0	0	0	/	/	0	0
	Ac. Hyodésoxycholique		0	0	0	0	/	/	0	0
Chromato AB totaux			2.32	2.81	8.03	5.2	/	/	0.26	0,62
Enzymatique AB totaux			/	4.4	5.9	6.9	4.6	<1	<1	1,2
Rapport U1/Etalon			0.6	0.130	0.01	0	0.02	/	0,05	0,1
Rapport cholate/chénodésoxycholique			0	1.65	27.68	41.7	/	/	2.25	/

Chromatographie des acides biliaires sanguins.

			14/05/18	10/10/18	30/10/19	03/06/20	20/10/20	09/06/21
AB IR	Ac. Cholique		2.75	6.57	3.34	1.56	0.36	2,17
	Ac. Chénodésoxycholique		0	1.83	0	0.15	0.3	0,27
AB IIR	Ac. Désoxycholique		0	0.92	0	0	0	0,91
	Ac. Litodésoxycholique		0	0.4	0	0	0	/
AB IIIR	Ac. Ursodésoxycholique		0	1.3	0	0.3	0	0,6
	Ac. Hyocholique		0	0	0	0.1	0	0
	Ac. Hyodésoxycholique		0	0	0	0	0	0
Total			2.75	10.98	3.34	2.06	0.66	3,99
Total/mmol créat			/	1.44	1.73	0.67	0.19	0,32
Ac. 3B7alpha diOH cholénoïque			/	243.88	2.53	29.44	49.42	36,45
Ac diOHoxocholénoïque			/	0.89	0	0	0	0
Rapport N			0.084	1,64	0,02	0,78	1,28	1,12

Chromatographie des acides biliaires urinaires.

Annexe 4 – 6 : Chromatographie des acides biliaires sanguins et urinaires du patient D

		19/12/19	10/01/20	21/01/20	06/02/20	06/05/20	30/06/20	29/09/20	02/02/21	09/06/21
AB IR	Ac. Cholique	0	13,87	/	38,2	/	8,15	0,61	1,73	0,77
	Ac. Chénodésoxycholique	0,36	0,41	/	0,4	/	0,97	0	0,11	0,11
AB IIR	Ac. Désoxycholique	0	0	/	<0,1	/	0	0	0,08	0,26
	Ac. Litodésoxycholique	0	0	/	0,3	/	0	0	0	/
AB IIIR	Ac. Ursodésoxycholique	0	0	/	0,8	/	0,29	0	0,31	0
	Ac. Hyocholique	0	0	/	/	/	0	0	0	0
	Ac. Hyodésoxycholique	/	0	/	/	/	0	0	0	0
Chromato AB totaux		/	14,28	/	/	/	9,41	0,61	2,23	1,14
Enzymatique AB totaux		1,1	7,4	64	36,9	12	7,6	2,3	1,7	<1
Rapport U1/Etalon		0,02	0,01	/	/	/	0,14	0,01	/	0,1
Rapport cholate/chénodésoxycholique		0	33,83	/	/	/	8,4	/	15,73	7

Chromatographie des acides biliaires sanguins.

		19/12/19	10/01/20	30/06/20	29/09/20	02/02/21	09/06/21
AB IR	Ac. Cholique	4,04	13,87	0,57	0,17	0,26	0,96
	Ac. Chénodésoxycholique	0,62	0,41	0,1	0	0	0
AB IIR	Ac. Désoxycholique	0	0	0	/	0	0,35
	Ac. Litodésoxycholique	0	0	0	0	0	/
AB IIIR	Ac. Ursodésoxycholique	0	0	0,2	0,1	0	0
	Ac. Hyocholique	0	0	0,1	0	0	0
	Ac. Hyodésoxycholique	0	0	0	0	0	0
Total		4,66	14,28	0,87	0,25	0,26	1,31
Total/mmol créat		4,24	/	0,62	0,14	0,04	0,15
Ac. 3B7alpha diOH cholénoïque		7,2	/	3,91	0,29	0,42	4,03
Ac diOHoxocholénoïque		0	/	0	0	0	0
Rapport N		0,05	0,01	0,1	0,02	0,02	0,18

Chromatographie des acides biliaires urinaires

	Fibroscan TE *	ARFI**	sSWE***
Valeurs normales	4.40-5.1 kPa	1.12 m/s	6.58 kPa (+/- 1.46)

Annexe 5 : Valeurs normales de rigidité hépatique selon la méthode utilisée.

Documents extrait de l'article du Dr Sophie Chapelière sur l'applications cliniques de l'élastographie hépatique et splénique en pédiatrie (12)

	AFP (ng/mL)			Vitamine D (nmol/L)			Vitamine A (mg/L)			Vitamine E (mg/L)			Bilirubinémie totale/ conjuguée(μmol/L)			TP (%)			
	Pré	1an	Fin	Pré	1an	Pré	Pré	1an	Fin	Pré	1an	Fin	Pré	1an	Fin	Pré	Pré	1an	Fin
A1	50	11,8	11,4	64	37	15	0,94	0,56	0,52	5,7	5,8	10,2	15	20	22/8	/	79	71	74
A2	23870	0,87	1,43	/	20	149	0,32	0,31	0,35	4,6	7,5	8,6	149/99	12	6	99	71	71	82
B1	8,6	5,6	5,7	50	/	23	0,6	0,36	0,6	0	9,9	11,1	23	9	6	/	74	87	104
B2	1,33	5,6	2,7	/	/	10	0,53	0,61	0,56	3,1	10,1	9	10	16	10	/	98	94	86
C	9	2,9	/	0	175	15	0,15	0,39	0,55	0,8	12	12,2	15	3	6	/	7	98	101
D	1353	3,2	2,82	63	152	130	0,3	0,44	0,39	0,5	14,6	10,4	130/108	6	4	108	62	96	104

Annexe 6 : Valeurs de différentes données biologiques, avant mise sous acide cholique, 1an après l'introduction et à la fin du suivi.

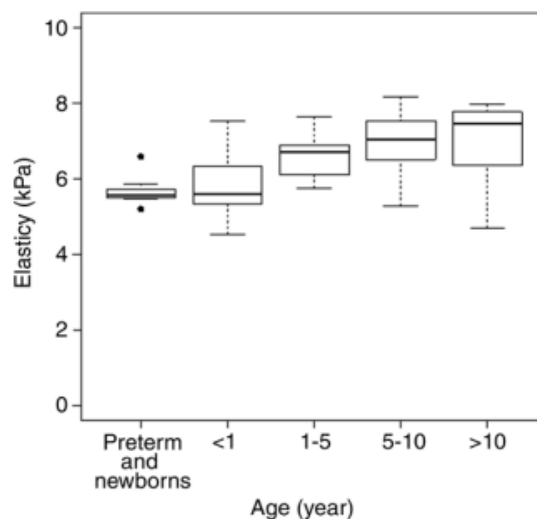


Figure 3: Box plots show SSWE measurements for each age group. The bottom and top of the box are the first and third quartiles, and the band inside the box is the second quartile (the median). The top and bottom of the whiskers represent the highest and lowest data within 1.5 interquartile range of the upper and lower quartiles, respectively.

Annexe 7 : Box plots des valeurs d'élastométrie suivant le groupe d'âge.

Figure 3 de l'article de 2016 de Franchi-Abella et al (13)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.