

## Matériel Éducationnel

### Informations de sécurité concernant Orphacol® (acide cholique)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Ce matériel éducationnel s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR) d'Orphacol®.

Le PGR est une obligation réglementaire pour le titulaire de l'AMM d'Orphacol®. Il participe à l'utilisation sûre et efficace de ce médicament dans le traitement des erreurs congénitales de la synthèse des acides biliaires primaires dues à un déficit en 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-stéroïde oxydoréductase [3 $\beta$ -HSD] ou en  $\Delta^4$ -3-oxostéroïde-5 $\beta$ -réductase [ $\Delta^4$ -3oxoR] chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes. À cet effet, il comprend diverses actions, dont la mise en place d'un programme de formation destiné aux médecins visant à leur fournir du matériel de formation.

#### Le contenu de ce matériel concerne :

- **le diagnostic correct et la gestion thérapeutique du traitement des déficits en 3 $\beta$ -HSD ou en  $\Delta^4$ -3oxoR**
- **les risques attendus et potentiels lors de l'utilisation du médicament, en particulier la prescription d'une dose suprathérapeutique et le risque de calculs biliaires.**

Le PGR prévoit également que le titulaire de l'AMM s'engage à **surveiller la sécurité et l'efficacité du médicament chez les patients à partir d'une base de données de surveillance des patients traités par Orphacol®.**

Nous recueillons donc des informations sur le traitement de ces patients dans une base de données centralisée. Les objectifs de ce programme de surveillance sont d'améliorer les connaissances sur ces pathologies ainsi que sur l'efficacité et la sécurité du médicament.

Nous vous remercions de nous aider en participant à ce recueil en intégrant les données concernant vos patients dans cette base. Vous aurez la possibilité d'accéder et d'utiliser vos données saisies à tout moment.

**Si vous avez identifié un patient ayant un déficit en 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-stéroïde oxydoréductase ou un déficit en  $\Delta^4$ -3-oxostéroïde-5 $\beta$ -réductase, ou si vous traitez un patient avec Orphacol®, merci de nous contacter afin que vous puissiez accéder à la base de données.**

## 1. Que sont les déficits en 3β-hydroxy-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-stéroïde oxydoréductase et en déficit en Δ<sup>4</sup>-3-oxostéroïde-5β-réductase ?

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

Le développement de **nouvelles techniques d'analyse des acides biliaires urinaires** par **spectrométrie de masse** (FAB-MS et GC-MS) a permis d'identifier deux types principaux d'anomalies de synthèse des acides biliaires primaires(9,10). Ces deux entités sont caractérisées par un **déficit** soit en **3β-hydroxy-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-stéroïde oxydoréductase** [3β-HSD] (enzyme microsomale) soit en **Δ<sup>4</sup>-3-oxostéroïde-5β-réductase** [Δ<sup>4</sup>-3-oxoR] (enzyme cytosolique). Ces deux enzymes interviennent très précocement dans la voie de synthèse des acides biliaires en modifiant le noyau stéroïde du cholestérol(11,12). Les **conséquences** de ces anomalies enzymatiques sont **l'absence de synthèse d'acides biliaires primaires et l'accumulation de précurseurs des acides biliaires**, toxiques pour le foie, en amont du déficit enzymatique. Il en résulte l'apparition d'une cholestase puis d'une insuffisance hépatique progressive irréversible en l'absence de prise en charge thérapeutique.

Le **caractère familial** de ces affections **est facile à évoquer** lorsque **plusieurs enfants de la même fratrie** sont atteints, et/ou lorsqu'il existe une **consanguinité chez les parents**, suggérant un **mode de transmission autosomique récessif**(5,8). Le clonage des gènes codant pour ces enzymes et l'identification de mutations au sein de ces gènes chez les patients présentant un profil biochimique évocateur d'un déficit, ont permis d'établir formellement le caractère primitif et héréditaire de ces déficits. Ainsi les déficits en **3β-hydroxy-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-stéroïde oxydoréductase** et en **Δ<sup>4</sup>-3-oxostéroïde-5β-réductase** sont liés respectivement à une **mutation du gène HSD3B7** (chromosome 16)(13,14) et **AKR1D1** (chromosome 7)(15-18). Ces maladies ont été essentiellement rapportées chez l'enfant, mais peuvent être diagnostiquées chez l'adulte(19,20).

**Nous collectons les informations de traitement dans une base de données centrale appelée Orphabase. Vous êtes invités à participer à cet effort collaboratif en entrant les données de vos patients ayant un déficit en 3β-hydroxy-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-stéroïde oxydoréductase ou un déficit en Δ<sup>4</sup>-3-oxostéroïde-5β-réductase. Vous serez ensuite en mesure d'accéder à ces données et de les utiliser à tout moment. Si vous êtes intéressés pour participer à cette étude ou souhaitez avoir plus d'informations, merci de contacter Theravia.**

## 2. Comment diagnostiquer les déficits en 3β-hydroxy-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-stéroïde oxydoréductase et en Δ<sup>4</sup>-3-oxostéroïde-5β-réductase ?

Qu'il s'agisse du déficit en 3β-HSD ou du déficit en Δ<sup>4</sup>-3-oxoR, les signes qui permettent d'évoquer le diagnostic sont les suivants(1,21,22):

### Signes cliniques

- Cholestase et/ou insuffisance hépatocellulaire dès les premiers mois de vie ou dans l'enfance,
- Et/ou syndrome de malabsorption (stéatorrhée, signes cliniques associés aux carences en vitamines liposolubles),
- Et/ou cirrhose ou hépatomégalie,
- Associés à une absence de prurit.

### Signes biologiques

- Hyperbilirubinémie conjuguée
- Hypertransaminasémie isolée,
- Activité gamma-glutamyl transférase (GGT) sérique normale,
- Acides biliaires totaux sériques normaux ou effondrés.

### Signes histologiques hépatiques

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

### Confirmation du diagnostic

La confirmation initiale du diagnostic se fait par l'analyse des acides biliaires urinaires et sériques en chromatographie gazeuse couplée à une spectrométrie de masse (GC-MS) et/ou par ionisation par Electrospray associée à une Spectrométrie de Masse (ESI-MS) ou par une technologie équivalente couplée à la spectrométrie de masse (telle que la spectrométrie de masse à ions

secondaires en phase liquide)(1,23). Cette analyse met en évidence un profil typique pour chaque déficit, signant le diagnostic. L'étude des gènes HSD3B7 ou AKR1D1 permet aussi de confirmer le diagnostic dans un deuxième temps(13,14,17,18).

L'analyse des acides biliaires urinaires et sériques par Chromatographie Gazeuse couplée à une Spectrométrie de Masse (GC-MS) et/ou par ionisation par Electrospray associée à une Spectrométrie de Masse (ESI-MS) nécessite des laboratoires analytiques hautement spécialisés et expérimentés.

Merci de vous référer à la liste au point 6.

#### Diagnostics différentiels :

- Cholestase intrahépatique progressive familiale,
- Maladies avec cholestase néonatale (atrésie des voies biliaires, syndrome d'Alagille, déficit en alpha-1 antitrypsine, mucoviscidose, tyrosinémie de type 1, galactosémie, intolérance au fructose et autres maladies métaboliques),
- Autres causes de malabsorption des vitamines liposolubles et des lipides. (24–25)

Un arbre décisionnel de démarche diagnostique est présenté à la fin de ce document.

### 3. Quelle est la posologie recommandée et comment l'ajuster ?

La dose quotidienne pour les déficits en  $3\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -stéroïde oxydoréductase et en  $\Delta^4$ -3-oxostéroïde-5 $\beta$ -réductase se situe entre 5 et 15 mg/kg chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes. Dans tous les groupes d'âge, la dose minimale est de 50 mg et la dose est ajustée par paliers de 50 mg. Chez les adultes, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 500 mg. La dose quotidienne peut être divisée si elle comprend plus d'une gélule.

Le tableau ci-dessous donne une indication du nombre estimé de gélules de 50mg à administrer pour les patients pédiatriques :

Poids (kg)	Dose en mg/kg										
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
4	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
6	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
7	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2
8	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
9	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3
10	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3
11	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3
12	1	1	2	2	2	2	3	3	3	4	4
13	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4
14	1	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4
15	2	2	2	2	3	3	3	4	4	4	1 x 250 mg
16	2	2	2	3	3	3	4	4	4	4	1 x 250 mg
17	2	2	2	3	3	3	4	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg
18	2	2	3	3	3	4	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 250 mg
19	2	2	3	3	3	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 50 mg + 1 x 250 mg
20	2	2	3	3	4	4	4	1 x 250 mg	1 x 250 mg	1 x 50 mg + 1 x 250 mg	1 x 50 mg + 1 x 250 mg

Pendant l'instauration du traitement par **Orphacol®** et l'ajustement de la dose, les taux sériques et/ou urinaires d'acides biliaires doivent être surveillés intensivement (au moins tous les trois mois pendant la première année de traitement, tous les six mois pendant la seconde année), en utilisant la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-SM) ou une technique équivalente couplée à la spectrométrie de masse. Les patients qui ont été traités auparavant par d'autres acides biliaires ou d'autres préparations d'acide cholique doivent être étroitement surveillés de la même manière.

Les concentrations des métabolites anormaux des acides biliaires synthétisés dans le déficit en  $3\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ - $C_{27}$ -stéroïde oxydoréductase (acides  $3\beta$ ,  $7\alpha$ -dihydroxy- et  $3\beta$ ,  $7\alpha$ ,  $12\alpha$ -trihydroxy-5-cholénoïques) ou dans le déficit en  $\Delta^4$ -3-oxostéroïde-5 $\beta$ -réductase (acides 3-oxo- $7\alpha$ -hydroxy- et 3-oxo- $7\alpha$ ,  $12\alpha$ -dihydroxy-4-cholénoïques) doivent être déterminées. À chaque examen, il

convient d'évaluer la nécessité d'un ajustement de la dose et de choisir la dose la plus faible d'**Orphacol**<sup>®</sup> qui réduit efficacement les métabolites des acides biliaires jusqu'à un taux le plus proche possible de zéro.

Une augmentation simultanée de la gamma-glutamyltransférase sérique (GGT), de l'alanine aminotransférase (ALT) et/ou des acides biliaires sériques au-delà des taux normaux peut indiquer un surdosage. Des augmentations transitoires des transaminases lors de l'instauration du traitement par l'acide cholique ont été observées et n'indiquent pas de nécessité de réduire la dose, si le taux de GGT n'est pas augmenté et si les taux sériques d'acides biliaires chutent ou se situent dans l'intervalle normal.

Après la phase d'instauration, les acides biliaires sériques et/ou urinaires (à l'aide de la technique de spectrométrie de masse) et les paramètres hépatiques doivent être déterminés au moins une fois par an et la dose sera ajustée en conséquence. Des analyses complémentaires ou plus fréquentes doivent être réalisées pour surveiller le traitement pendant les périodes de croissance rapide, une maladie concomitante et la grossesse.

Le traitement par **Orphacol**<sup>®</sup> doit être interrompu si la fonction hépatocellulaire anormale, telle que mesurée par le temps de prothrombine, ne s'améliore pas dans les trois mois qui suivent l'instauration du traitement par **Orphacol**<sup>®</sup>. Il doit être observé une baisse concomitante des acides biliaires totaux dans l'urine. Le traitement doit être interrompu plus tôt s'il existe des indicateurs clairs d'insuffisance hépatique sévère.

En cas d'absence persistante de réponse thérapeutique à la monothérapie par **Orphacol**<sup>®</sup>, d'autres options de traitement doivent être envisagées.

(Pour plus de précisions se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) :

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001250/WC500150993.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001250/WC500150993.pdf) )

#### 4. Comment administrer Orphacol<sup>®</sup> ?

Orphacol<sup>®</sup> gélules doit être pris au cours d'un repas chaque jour à peu près à la même heure, le matin et/ou le soir. Le patient doit avaler les gélules entières avec de l'eau, sans les mâcher.

Chez les nourrissons et les enfants qui ne peuvent pas avaler des gélules, les gélules peuvent être ouvertes et le contenu ajouté à du lait maternisé ou à du jus de fruit. D'autres aliments comme de la compote de fruits ou du yaourt peuvent convenir pour l'administration, mais aucune donnée n'est disponible sur la compatibilité ou la palatabilité.

#### 5. De quoi faut-il tenir compte pour une utilisation sûre d'Orphacol<sup>®</sup> ?

##### Contre-Indications

- Hypersensibilité à l'acide cholique ou à l'un des composants (lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, gélatine, dioxyde de titane (E171), bleu carmin (E132) ou, pour les gélules de 250 mg seulement, oxyde de fer jaune (E172)).
- Utilisation concomitante de phénobarbital ou de primidone avec de l'acide cholique.

##### Précautions

Aucune expérience de traitement n'existe pour les patients présentant une insuffisance hépatique due à une cause autre qu'un déficit en 3 $\beta$ -HSD ou en  $\Delta^4$ -3-oxoR. Aucune recommandation de dose ne peut être donnée. Les patients insuffisants hépatiques doivent être étroitement surveillés.

Des cas d'hépatotoxicité sévère, dont certains ayant une issue fatale, ont été rapportés lors de l'utilisation de l'acide cholique. Le traitement par l'acide cholique chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante doit être administré sous surveillance étroite et il doit être interrompu pour tous les patients si la fonction hépatocellulaire anormale, telle que mesurée par le temps de prothrombine, ne s'améliore pas dans les trois mois qui suivent l'instauration du traitement par l'acide cholique. Il doit être observé une baisse concomitante des acides biliaires totaux dans l'urine. Le traitement doit être interrompu plus tôt s'il existe des indicateurs clairs d'insuffisance hépatique sévère.

##### Interactions avec d'autres médicaments

- Le phénobarbital et la primidone, qui est partiellement métabolisée en phénobarbital, exercent un effet antagoniste de celui de l'acide cholique. L'utilisation de phénobarbital ou de primidone chez les patients présentant un déficit en 3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -C<sub>27</sub>-stéroïde oxydoréductase ou un déficit en  $\Delta^4$ -3-oxostéroïde-5 $\beta$ réductase traités par l'acide cholique est contre-indiquée (26-28)

- Ciclosporine : modification des propriétés pharmacocinétiques de l'acide cholique. La co-administration de ciclosporine doit être évitée. Si l'administration est jugée nécessaire, les taux sériques et urinaires des acides biliaires doivent être étroitement surveillés.
- Séquestrants des acides biliaires et certains anti-acides : médicaments susceptibles de réduire l'effet de l'acide cholique. Les administrations de ces médicaments et d'Orphacol® doivent être séparées par un intervalle de 5 heures minimum.
- L'acide ursodésoxycholique inhibe de façon compétitive l'absorption de l'acide cholique, et le remplace dans le pool entérohépatique, ce qui réduit l'efficacité de la rétroinhibition négative sur la synthèse des acides biliaires générée par l'acide cholique oral. L'administration concomitante à l'acide cholique doit être évitée ou si nécessaire, l'administration de ces médicaments doit être espacée de plusieurs heures (29-32)

#### **Effets Indésirables**

- Augmentation des transaminases.
- Le développement d'un prurit et/ou de diarrhées a été observé pendant le traitement par Orphacol®. Ces réactions se sont atténuées après une réduction de la dose et suggèrent un surdosage. Chez les patients présentant un prurit et/ou une diarrhée persistante, il convient de rechercher un éventuel surdosage par détermination du taux sérique et/ou urinaire d'acides biliaires.
- Des calculs biliaires ont été rapportés après un traitement à long terme. Leur cause de survenue, résultat de la maladie ou du traitement par l'acide cholique, n'est pas connue. Toute observation de calculs biliaires doit être déclarée comme un effet indésirable à Theravia ou au CRPV dont vous dépendez.

**Tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) ou dans le Dictionnaire Vidal®).**

#### **Surdosage**

- Des épisodes de surdosage symptomatique ont été rapportés, notamment de surdosage accidentel. Les caractéristiques cliniques se limitaient à un prurit et une diarrhée. Des analyses de laboratoire ont montré une augmentation de la gamma-glutamyltransférase (GGT) et des transaminases sériques, ainsi que des concentrations sériques des acides biliaires. Une réduction de la dose a permis la résolution des signes cliniques et la correction des paramètres de laboratoire anormaux.
- En cas de surdosage accidentel, le traitement doit être poursuivi à la dose recommandée, après la normalisation des signes cliniques et/ou des anomalies biologiques.

## **6. Laboratoires d'analyses**

### **Laboratoire de Biologie**

Hôpital Saint Joseph  
 c/o Chef du Service de biologie  
 185, rue Raymond Losserand  
 75014 Paris  
 Tél : +33 1 44 12 34 54

## 7. Bibliographie

1. Setchell KDR, O'Connell N. Disorders of bile acid synthesis and metabolism: a metabolic basis for liver disease. In: Liver disease in children. Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF eds., Cambridge University Press 2007; 736-766.
2. Balow M, Margolis CZ, Schachtel B et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatrics* 1973; 51: 996-1007.
3. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH et al. Byler disease: fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am J Dis Child* 1969; 117: 112-124.
4. Linarelli LG, Williams CN, Phillips MJ. Byler's disease: fatal intrahepatic cholestasis. *J Pediatr* 1972; 81: 484-492.
5. Riely CA. Familial intrahepatic cholestasis syndromes. In: Suchy FJ, eds. Mosby Year Book 1994: 443-459.
6. Whittington PF, Freese OK, Alonse EM et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.* 1994; 18: 134-141.
7. Williams CN, Kaye R, Baker L et al. Progressive familial cholestatic cirrhosis and bile acid metabolism. *J Pediatr* 1972; 61: 493-500.
8. Jacquemin E, Setchell KDR, O'Connell NC, Estrada A, Maggiore G, Schmitz J, Hadchouel M, Bernard O. A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3beta hydroxy-C<sub>27</sub>-steroid-dehydrogenase/isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 379-364.
9. Setchell KDR, Matsui A. Serum bile acid analysis. The application of liquid-gel chromatographic techniques and capillary column gas chromatography and mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 1-17.
10. Sjövall J, Lawson AM, Setchell KDR. Mass spectrometry of bile acids. In: Law JH, Rilling HC, eds. *Methods and Enzymology*. London: Vol 1. Academic Press, 1985: 63-113.
11. Clayton PT, Leonard JV, Lawson AM et al. Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3β, 7α-dihydroxy-and 3β, 7α, 12α-trihydroxy-5-cholenoic acids. *J Clin Invest* 1987; 79: 1031-1038.
12. Setchell KDR, Suchy FJ, Welsh MB et al. Δ<sup>4</sup>-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis. *J. Clin Invest.* 1988; 82: 2148-2157.
13. Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M et al. Molecular genetics of 3β-hydroxy-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-steroidoxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 66: 1633-41.
14. Schwarz M, Wright AC, Davis D et al. The bile acid synthetic gene 3β-hydroxy-Δ<sup>5</sup>-C<sub>27</sub>-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *J Clin Invest* 2000; 106: 1175-1184.
15. Charbonneau A, Luu-the V. Assignment of steroid 5β-reductase (SRD5B1) and its pseudogene (SRD5BP1) to chromosome bands 7q32-q33 and 1q23-q25, respectively, by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1999; 64: 105-106.
16. Kondo KH, Kai MH, Setoguchi VS et al. Cloning and expression of cDNA of human Δ<sup>4</sup>-3 oxosteroid 5β-reductase and substrate specificity of the expressed enzyme. *Eur J Biochem* 1994; 219: 357-363.
17. Gonzales E, Cresteil O, Baussan C et al. SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in Δ<sup>4</sup>-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency: evidence for primary genetic defect. *J. Hepatol.* 2004; 40: 716-718.
18. Lemonde HA, Custard EJ, Bouquet J et al. Mutations in SRD5B1 (AKR101), the gene encoding delta(4)-3oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. *Gut.* 2003 October; 52(10): 1494-1499.
19. Kobayashi M, Koike M, Sakiyama M et al. 3beta-hydroxy-delta5-C<sub>27</sub>-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman. *Pediatr Int* 2000; 42: 685-688.
20. Fischler B, Bodin K, Sterjnman H et al. Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis. *J Intern Med* 2007; 262: 254-262.
21. Gonzales E., Jacquemin E. Cholestases néonatales. EMC (Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie 2006; 4-060-A-15.

22. Daugherty CC, Setchell KDR, Heubi JE et al. Resolution of liver biopsy alterations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (delta4-3-oxosteroid 5beta-reductase deficiency). *Hepatology*. 1993; 16: 1096-1101.
23. Jacquemin E, Gerhardt M, Cresteil O et al. Long term effects of bile acid therapy in children with defects of primary bile acid synthesis. In *Biology of bile acids in health and disease*; In Paumgartner G, Keppler D, Leuschner U, Stiehl A, GP van Berge Henegouwen editors. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2001, 276-264.
24. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KDR, Davit-Spraul A, Vincent I, Heubi JE, Bernard O, Jacquemin E. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. *Gastroenterology* 2009; 137(4): 1310-1320.
25. Gonzales E, Matarazzo L, Franchi-Abella S, et al. Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):190.
26. Bentué-Ferrer D, Verdier M, Tribut O. Suivi thérapeutique pharmacologique de la primidone et du phénobarbital [Therapeutic drug monitoring of primidone and phenobarbital]. *Thérapie*. 2012;67(4):381-90.
27. Lenkathula N, Cascella M. Primidone. [Updated 2021 Jul 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562297/>
28. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):409-31.
29. Eusufzai S, Ericsson S, Cederlund T, Einarsson K, Angelin B. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on ileal absorption of bile acids in man as determined by the SeHCAT test. *Gut*. 1991;32(9):1044-8.
30. Heubi J, Setchell K, Bove K. Inborn Errors of Bile Acid Metabolism. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):671-87.
31. Ravindranath A, Sen Sarma M, Yachha S. Bile acid synthetic defects: Simplified approach in a nutshell. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020;19(1):80-4.
32. Stiehl A. Intestinal absorption of bile acids: effect of ursodeoxycholic acid treatment. *Ital J Gastroenterol*. 1995;27(4):193-5.
33. HAS. Protocole National de Diagnostic et de Soins : Déficiets de synthèse des acides biliaires primaires. Centre de Référence Coordonnateur de l'Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques. Octobre 2019.
34. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):154-68

## 8. Contacts

### France

#### **Theravia**

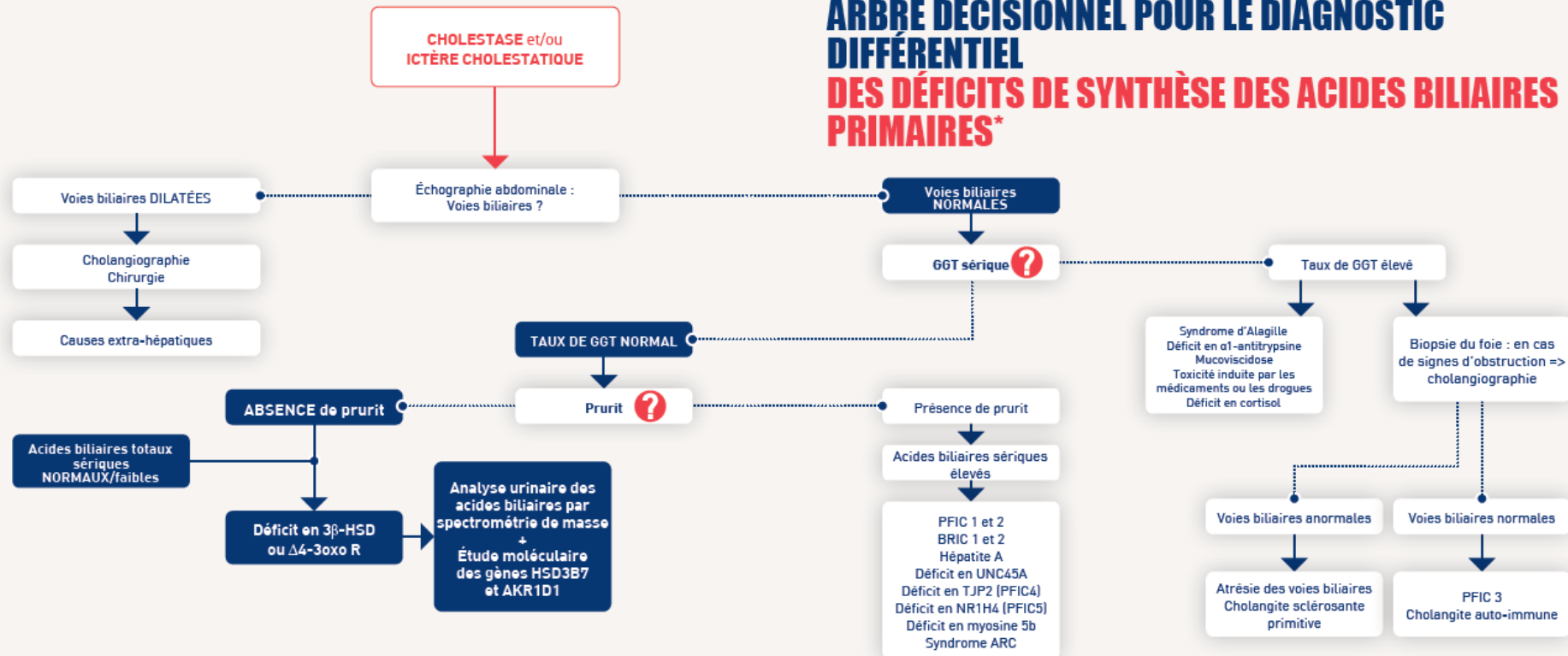
16 rue de Montrosier 92200 Neuilly-sur-Seine - France

Tél: + 33 (0)1 70 76 06 37

Fax: + 33 1 41 22 02 36

[Question@theravia.com](mailto:Question@theravia.com)

## ARBRE DÉCISIONNEL POUR LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES DÉFICITS DE SYNTHÈSE DES ACIDES BILIAIRES PRIMAIRES\*



Déficits en \*3β-HSD (3β-hydroxy-C27-stéroïde déshydrogénase) et Δ4-3oxo R (Δ4-3-oxostéroïde-5β-réductase)

GGT : gamma-glutamyl transférase ; PFIC : cholestase intrahépatique progressive familiale ; BRIC : cholestase intrahépatique récurrente bénigne ; TJP2 : protéine de jonction serrée 2 ; ARC : arthrogyrose-insuffisance rénale-cholestase.

Références :

- Adapted from National diagnostic and care protocol: Primary bile acid synthesis disorders. Coordinating reference center for Biliary Atresia and Genetic Cholestasis in France, 2019.  
 - Adapted from Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):154-68.  
 - Advice has also been provided by experts in paediatric gastroenterology and hepatology in the creation of this flowchart.

### Arbre décisionnel de démarche diagnostique (33-34)

D'après :

- HAS. *Protocole National de Diagnostic et de Soins : Déficits de synthèse des acides biliaires primaires*. Centre de Référence Coordonnateur de l'Atrésie des Voies Biliaires et des Cholestases Génétiques. Octobre 2019.
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. *Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):154-68.
- Des experts en gastroentérologie et en hépatologie pédiatriques ont également fourni des conseils pour la création de cet algorithme diagnostique.