



Revue bibliographique

Les maladies métaboliques de surcharge hépatique

A literature review on metabolic liver storage diseases

Pierre Broué¹
Maeva Guillaume²
Francois Maillot³

¹ CHU Toulouse, Hôpital des enfants, Pôle enfants, Service d'hépatologie, Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme Sud-Ouest, 330, avenue de Grande Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse cedex 9

² CHU Toulouse, Hôpital de Rangueil, Pôle digestif, Service d'hépatologie, 1 avenue du Professeur Jean Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse cedex 9

³ Hôpital Bretonneau, Pôle Médecine, Service de médecine interne, Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme de l'Ouest, 2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9

Correspondance : P. Broué
broue.p@chu-toulouse.fr

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019
doi : 10.1684/hpg.2019.1851

La face cachée de la maladie de Wilson

Poujois A, Woimant F.
Challenges in the diagnosis of Wilson disease. *Ann Transl Med* 2019 ; 7 (Suppl. 2) : S67.

Cet article reprend de manière didactique les différentes présentations initiales d'une maladie de Wilson, détaille les difficultés d'interprétation du bilan cuprique et rappelle l'existence d'un nouveau marqueur biologique diagnostique performant.

Malgré les progrès considérables réalisés dans la prise en charge des patients atteints de maladie de Wilson, les délais entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic demeurent très élevés. Pourtant cette maladie de surcharge en cuivre est traitable et devrait être diagnostiquée à un stade précoce pour éviter complications et séquelles.

Le premier défi est de reconnaître les symptômes rares et atypiques qui peuvent conduire au diagnostic de maladie de Wilson. Le délai moyen de retard diagnostique est régulièrement estimé à deux ans pendant lesquels les patients reçoivent des diagnostics erronés et parfois des traitements lourds inappropriés alors que la maladie progresse. L'âge de début peut être inférieur à 3 ans jusqu'à dépasser 70 ans. Les manifestations hépatiques peuvent être extrêmement variables : hépatomégalie asymptomatique, splénomégalie isolée, élévation persistante ou intermittente des transaminases, ictère, stéatose hépatique, hépatite aiguë, pseudo-hépatite auto-immune, cirrhose ou insuffisance hépatique aiguë. Les présentations extrahépatiques les plus fréquentes sont ophtalmologiques (anneau vert de Kayser-Fleischer sur un examen ophtalmologique systématique) et neurologiques (dysarthrie, dystonie, syndrome parkinsonien). D'autres présentations extrahépatiques plus rares sont possibles car il s'agit d'une maladie générale dans laquelle le cuivre peut s'accumuler et altérer la fonction d'autres organes que le foie et le cerveau : atteinte rénale (tubulopathie), ostéo-articulaire (douleurs articulaires ou osseuses, déminéralisation et fracture), endocrinienne (retard de croissance, hypothyroïdie, hyperparathyroïdie, hypoglycémie, aménorrhée, galactorrhée, infertilité, fausses-couches récurrentes...), hématologiques (thrombopénie, anémie hémolytique à Coombs négatif).

Le second challenge est de confirmer rapidement le diagnostic sans retarder le début d'un traitement et de faire un dépistage familial étendu car la prévalence génétique est plus importante que celle décrite initialement. Le bilan cuprique est parfois difficile à interpréter. La classique triade des signes biologiques de la maladie de Wilson (cuprémie et céruloplasminémie basses, cupurie élevée) peut être absente ou incomplète. La confirmation diagnostique est établie par l'analyse moléculaire du gène *ATP7B* avec présence d'une mutation délétère sur chaque allèle. Une nouvelle approche biologique consiste dans la mesure du cuivre échangeable plasmatique et le calcul du cuivre échangeable relatif. Ce nouveau biomarqueur est disponible dans plus d'une dizaine de laboratoires français et permet d'orienter le diagnostic vers une maladie de Wilson avec une sensibilité et une spécificité très élevée, de faire un dépistage familial et de distinguer les patients sains hétérozygotes des patients

Pour citer cet article : Broué P, Guillaume M, Maillot F. Les maladies métaboliques de surcharge hépatique. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2019 ; 26 : 969-973. doi : 10.1684/hpg.2019.1851

wilsoniens. Il permet d'éviter des biopsies hépatiques pour mesurer le cuivre intrahépatique.

Les faces cachées des stéatoses hépatiques chez l'enfant

Hegarty R, Deheragoda M, Fitzpatrick E, Dhawan A.
 Pediatric fatty liver disease (PeFLD): All is not NAFLD
 Pathophysiological insights and approach to management.
J Hepatol 2018 ; 68 (6) : 1286-1299.

Dans cet excellent article de synthèse, le groupe de Londres décrit les causes connues de stéatose hépatique chez l'enfant et le jeune adulte. Les maladies sont regroupées en fonction de leur présentation clinique principale : insuffisance hépatique aiguë, cholestase néonatale, organomégalie (hépatomégalie, splénomégalie ou hépatosplénomégalie), atteinte neurologique/retard psychomoteur et découverte fortuite d'une élévation des transaminases chez un patient asymptomatique.

De nombreuses illustrations synthétisent les dysfonctionnements mitochondriaux et des autres organelles cytoplasmiques de l'hépatocyte qui conduisent à une stéatose, les âges de révélation (nourrisson, enfant, adulte) et les examens de première ligne, de seconde ligne à réaliser en fonction des causes correspondantes et des principales présentations cliniques.

C'est le premier article qui synthétise les connaissances actuelles sur la stéatose hépatique en dehors de l'obésité et du surpoids. Alors que, traditionnellement, chez l'enfant, la découverte d'une stéatose était un signe histologique important directement lié à une maladie héréditaire du métabolisme sous-jacente, l'augmentation des cas de stéatoses liées au surpoids rend le sujet plus complexe.

La classification proposée permet de réaliser une approche diagnostique basée sur la présentation clinique pour éviter de conclure trop vite à une NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*).

Alfani R, Vassallo E, De Anseris AG, Nazzaro L, D'Acunzo I, Porfiro C, Mandato C, Vajro P.
 Pediatric Fatty Liver and Obesity : Not Always Just a Matter of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)* 2018 ; 5 (12) : 169-173.

Pietro Vajro est un pédiatre hépatologue napolitain à la tête d'un groupe qui travaille depuis de nombreuses années sur la stéatose hépatique de l'enfant. Cet article rappelle que, bien que la stéatose hépatique liée à l'obésité soit devenue la principale cause de maladie hépatique de l'enfant comme chez l'adulte, il faut rester suspicieux et faire un diagnostic différentiel soigneux pour éliminer de nombreuses causes d'hépatopathies non liées ou coexistantes avec une obésité. C'est particulièrement important

pour les enfants qui ne sont pas dans la période d'âge classique de survenue de la NAFLD, ceux qui ne corrigent pas les anomalies de leur bilan hépatique après correction pondérale ou ceux pour lesquels cette correction ne peut être vérifiée en raison d'une mauvaise compliance.

De nombreuses maladies, individuellement rares, peuvent générer une stéatose hépatique mais, prises dans leur ensemble, elles représentent un grand groupe qui peut mimer une NAFLD chez un enfant obèse et certaines nécessitent des mesures thérapeutiques spécifiques pour éviter des complications graves.

Il rappelle les signaux qui doivent permettre d'être particulièrement attentifs pour relier la stéatose au surpoids ou à l'obésité chez un enfant tels que définis dans les recommandations de l'ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) : ne pas être dans la tranche d'âge classique pour le développement d'une stéatose liée à l'obésité (âge inférieur à dix ans, en particulier inférieur à trois ans), lorsque les anomalies du bilan hépatique et l'hyperchogénicité hépatique persistent malgré la correction du surpoids sous l'effet de mesures hygiéno-diététiques.

Chez ces patients, comme chez ceux dont les anomalies persistent car ils ne parviennent pas à maigrir, il faut réaliser un diagnostic différentiel soigneux pour chercher une autre cause génétique (syndrome de Turner, trisomie 21), métabolique héréditaire (déficit du cycle de l'urée, déficit en citrine, glycogénoses hépatiques I-III-IV-VI-IX-XI, intolérance héréditaire au fructose, déficits congénitaux de la glycosylation des protéines, déficits en lipase acide lysosomale, abêtalipoprotéinémie et hypobêtalipoprotéinémie, maladie de Wilson, déficit en alpha-1 antitrypsine, mucoviscidose), syndrome de Shwachman-Diamond, maladies endocriniennes (diabète type 1 et syndrome de Mauriac, hypothyroïdie, tumeurs hypothalamiques), hépatites virales B et C, hépatites auto-immunes, consommation d'alcool chez les adolescents, usage de toxiques (drogues illicites, médicaments), myopathies par immobilité avec surcharge pondérale, maladies intestinales et nutritionnelles (maladies inflammatoires du tube digestif, maladies cœliaque, malnutrition).

Il rappelle la stratégie d'exploration qu'il faut proposer devant la découverte d'une stéatose hépatique chez un enfant avant d'envisager d'effectuer une biopsie hépatique.

Une revue des atteintes hépatiques dans les déficits enzymatiques du cycle de l'urée

Bigot A, Tchan MC, Thoreau B, Blasco H, Maillot F.
 Liver involvement in urea cycle disorders: A review of the literature. *J Inher Metab Dis* 2017 ; 40 (6) : 757-769.

Cet article récent effectue une synthèse des données publiées sur les atteintes hépatiques associées aux déficits

enzymatiques du cycle de l'urée car de plus en plus de diagnostics sont faits tardivement à l'âge adulte. Cette voie métabolique permet la détoxification de l'ammoniaque issue du catabolisme protéique au travers de six étapes enzymatiques et nécessite deux transporteurs transmembranaires mitochondriaux protéiques. Tous les déficits enzymatiques du cycle de l'urée peuvent comporter une atteinte hépatique aiguë ou chronique du type hépatite aiguë, insuffisance hépatocellulaire aiguë ou stéatose hépatique chronique qui peut se compliquer de fibrose et de cirrhose. Des hépatocarcinomes sont décrits, parfois même en l'absence de cirrhose. Selon le déficit concerné, la stéatose peut être macrovacuolaire ou mixte macro- et microvacuolaire.

Le déficit en citrine ou citrullinémie de type 2 se révèle habituellement chez l'adulte par une encéphalopathie hyperammonémique mais peut s'exprimer chez le nourrisson par un ictère cholestatique transitoire. Un quart des patients étaient suivis pour une NAFLD avant le diagnostic. Au moment du diagnostic, 90 % des patients avaient une stéatose ainsi qu'une élévation modérée des transaminases et des GGT. Quatre-vingt pour cent des patients présentaient une fibrose parfois au stade de cirrhose. Aucun patient ne présentait de surcharge pondérale et n'avait de syndrome métabolique.

Le déficit en orthinine carbamyl transférase est le seul déficit enzymatique du cycle de l'urée de transmission lié à l'X. Les garçons font souvent un coma hyperammonémique néonatal mais il existe des formes plus modérées de révélation tardive, y compris à l'âge adulte. Les filles qui présentent une inactivation de l'X peuvent faire des formes atténuées qui se révèlent tardivement dans la vie. Si l'expression hépatique la plus fréquente de ces patients est une insuffisance hépatocellulaire, le plus souvent hyperammonémique, la présence d'une stéatose micro- et macrovacuolaire est commune. Parfois associée à une fibrose sévère et une cirrhose. Le risque d'hépatocarcinome, en particulier fibrolamellaire est souligné.

Dans les autres déficits plus rares, stéatose avec fibrose et carcinome sont régulièrement décrits. Les mécanismes de l'atteinte hépatique dans les déficits du cycle de l'urée sont mal compris mais sont indépendants de l'existence d'un syndrome métabolique. Ils associent probablement une altération de l'oxydation des acides gras, une majoration de la synthèse d'acides gras et une altération du fonctionnement mitochondrial. Mais l'apparition d'une stéatose au cours de l'évolution d'un déficit du cycle de l'urée est un tournant évolutif car elle va gêner l'épuration de l'ammoniaque. Ces patients nécessitent un suivi hépatologique scrupuleux.

La fréquence des hypobêtalipoprotéinémies familiales hétérozygotes est peut-être sous-estimée dans les stéatoses hépatiques chez l'enfant obèse hypocholestérolémique

Mouzaki M, Shah A, Arce-Clachar AC, Hardy J, Bramlage K, Xanthakos SA.

Extremely low levels of low-density lipoprotein potentially suggestive of familial hypobetalipoproteinemia: A separate phenotype of NAFLD? *J Clin Lipidol* 2019 ; pii : S1933-2874 (19)30030-3

Dans cet article, les auteurs décrivent une étude rétrospective concernant 740 enfants présentant une stéatose hépatique en rapport avec une obésité suivis entre 2010 et 2017 dans un centre spécialisé américain. Sur les 740 patients inclus 58 (8 %) présentent un LDL cholestérol < 50 mg/dL (ce qui correspond au cinquième percentile). Bien que ces patients soient plus jeunes, avec un IMC et un tour de taille plus faible que les autres, le score histologique de stéatose était plus élevé mais sans différence sur l'inflammation et le degré de fibrose. Les auteurs suggèrent que, malgré la non-réalisation d'une étude génétique et du dosage de l'apoB chez leur patient associant NAFLD et hypocholestérolémie LDL, la cause prédominante de ce phénotype est certainement une hypobêtalipoprotéinémie familiale hétérozygote.

Di Filippo M, Moulin P, Roy P, et al.

Homozygous MTTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *J Hepatol* 2014 ; 61 (4) : 891-902.

Dans cet article, les auteurs rapportent les caractéristiques génétiques, cliniques, histologiques et biologiques de 14 nouveaux patients avec abêtalipoprotéinémie ou hypobêtalipoprotéinémie et les comparent avec 73 adultes ou enfants issus de publications. Ils démontrent que la surcharge hépatique stéatosique est sévère dans l'abêtalipoprotéinémie comme dans l'hypobêtalipoprotéinémie homozygote confirmée génétiquement malgré des différences minimales entre les profils lipidiques respectifs. Dans l'abêtalipoprotéinémie, les patients sont diagnostiqués dans l'enfance (âge moyen 3,8 ans) devant des symptômes digestifs, neurologiques ou ophtalmologiques et restent sans surpoids à l'âge adulte. 90 % des patients ont une hépatomégalie, une élévation des transaminases ou un foie hyperéchogène mais une fibrose sévère n'est trouvée que chez 1/10. Les patients avec une hypobêtalipoprotéinémie sont diagnostiqués plus tard (âge moyen 21 ans) devant des symptômes plus hétérogènes (un tiers asymptomatiques) et deviennent souvent obèses à l'âge adulte. Ils présentent presque tous une hépatomégalie, une élévation des transaminases et un foie hyperéchogène mais un sur cinq développe une fibrose sévère. Les anomalies étaient indépendantes du cholestérol total, des triglycérides et du dosage d'apoB.

Finalement, l'atteinte hépatique est plus fréquente dans l'hypobêtalipoprotéinémie que dans l'abêtalipoprotéinémie. Les parents des abêtalipoprotéinémie (transmis-

sion autosomique récessive) ont un profil lipidique normal tandis que les parents d'hypobêtalipoprotéïnémie (transmission co-dominante) ont un profil d'hypocholestérolémie.

Les auteurs suggèrent que l'identification d'une hypobêtalipoprotéïnémie familiale doit conduire à un dépistage familial car beaucoup de parents hétérozygotes sont asymptomatiques bien que pouvant présenter une stéatose hépatique sévère (plus de 60 % des cas) qui peut évoluer vers une cirrhose et conduire à une transplantation hépatique. Cette étude souligne l'importance d'étudier le profil lipidique de chaque patient avec une stéatose NAFLD par un dosage simple du LDL et de l'ApoB pour chercher, en cas de taux effondré, une mutation des gènes MTP ou APOB.

Une revue de l'atteinte hépatique dans la maladie de Gaucher

Adar T, Ilan Y, Elstein D, Zimran A.
Liver involvement in Gaucher disease -Review and clinical approach. *Blood Cells Mol Dis* 2018 ; 68 : 66-73.

Cette revue est centrée sur la prise en charge de l'atteinte hépatique liée à la maladie de Gaucher qui est la plus fréquente des maladies lysosomales. Les glucocérébrosides s'accumulent dans le système réticulo-endothélial du foie comme pour des autres organes. L'hépatopathie est fréquente dans la maladie de Gaucher mais sa sévérité et son expression clinique sont très hétérogènes et couvrent un large spectre de l'atteinte infraclinique jusqu'à la cirrhose avec hypertension portale et à l'hépatocarcinome. Le bilan hépatique est souvent normal chez la plupart des patients. Les manifestations cliniques et radiologiques les plus fréquentes correspondent à une hépatomégalie avec des lésions focales non cancéreuses et une stéatose diffuse. L'hépatomégalie n'est jamais aussi massive que la splénomégalie. Les patients font facilement des lithiases vésiculaires cholestéroliques. Cirrhose et fibrose sévère sont décrites chez les patients Gaucher. L'hypertension portale est finalement assez rare et peut aussi être liée à une maladie vasculaire portosinusoidale. Les patients Gaucher sont à risque plus élevé que la population générale de développer certains cancers (myélome multiple, carcinome rénal et hépatocarcinome). Le prise en charge hépatologique reste symptomatique, peut nécessiter une transplantation hépatique et doit chercher l'absence d'autre cause d'hépatopathie qui pourrait l'aggraver. Les traitements par enzymothérapie ou par réduction de substrat permettent la régression de l'hépatomégalie, de la splénomégalie et les perturbations du bilan hépatique en 6-12 mois. Mais, sous enzymothérapie, on décrit autant d'amélioration que de progression de la fibrose hépatique. Chez la plupart des patients, l'enzymothéra-

pie ne doit pas être indiquée pour des raisons uniquement hépatologiques.

Une cause génétique à l'origine du syndrome de Mauriac ?

Mc Donald MJ, Hasan NM, Ansari IH, Longacre MJ, Kendrick MA, Stoker SW.
Discovery of a genetic metabolic cause for Mauriac syndrome in type 1 diabetes. *Diabetes* 2016 ; 65 : 2051-59.

Le syndrome de Mauriac, ou hépatopathie glyco-génique, est dû à une accumulation massive de glycogène dans les hépatocytes qui survient chez des patients qui ont diabète de type 1 (DT1) très mal équilibré. Cette complication du DT1 étant très rare, il a été supposé qu'il existait des facteurs de prédisposition, notamment génétiques.

Les auteurs de cet article ont émis l'hypothèse qu'il pourrait s'agir d'un déficit génétique d'une des enzymes impliquées dans le métabolisme du glycogène. Leur étude a impliqué un adolescent ayant un DT1 de l'enfance et qui a développé un syndrome de Mauriac typique avec hépatomégalie massive et retard de croissance dans un contexte de diabète très déséquilibré (HbA_{1c} à 12 %).

La biopsie hépatique montrait une hépatopathie glyco-génique. La recherche génétique de glyco-génoses hépatiques était négative. Le séquençage de l'ADN génomique du patient montrait une mutation hétérozygote concernant la sous-unité catalytique (mutation R509Q de PHKG2) du complexe enzymatique de la glycogène phosphorylase kinase (PhK) qui est l'enzyme qui catalyse la première étape de la dégradation du glycogène dans le foie, en activant la glycogène phosphorylase. Alors qu'aucun des deux parents n'avait de syndrome de Mauriac, la mutation était présente chez la mère du patient et absente chez son père qui, lui, avait un diabète de type 1.

Forts de ce constat, les auteurs suggèrent que c'est l'action conjuguée du déficit de la PhK et de l'hyperglycémie qui était responsable de l'accumulation de glycogène dans le foie. Cette hypothèse semble démontrée par le fait que l'expression de la mutation R509Q PHKG2 dans les hépatocytes humains en culture montrait une inhibition massive de l'activité de la PhK et une accumulation du glycogène hépatocytaire par rapport au contrôle (par défaut d'activation de la glycogène synthétase ce qui a pour effet d'inhiber la glyco-génolyse). Lorsque ces hépatocytes étaient soumis à une hyperglycémie, ils augmentaient leur contenu en glycogène, qu'ils expriment ou non la mutation R509Q PHKG2. Ceci est en lien avec l'inactivation de la glycogène phosphorylase par le glucose à fortes concentrations.

Les auteurs concluent que c'est bien l'association de la mutation de la PHKG2 et de l'hyperglycémie qui inhibe l'activité de la glycogène synthase ce qui provoque l'inhibition de la glycogénolyse et par conséquent l'hépatopathie de surcharge glycogénique.

Les résultats de cette étude doivent-ils nous inciter à envisager une étude génétique des enzymes de la

glycogénolyse chez nos patients atteints de syndrome de Mauriac ?



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.