

La Maladie de Crigler Najjar de Type I En Tunisie : Etude de 30 Observations

Hajer Aloulou*, Afef Ben Thabet*, Sonia Khanfir*, Lamia Ben Mansour*, Imen Chabchoub*, Phillipe Labrune**,
Thouraya Kammoun*, Mongia Hachicha*

*Service de pédiatrie CHU Hédi CHAKER DE SFAX

**laboratoire de biologie moléculaire Hôpital Antoine Bécère, Paris

H. Aloulou, A. Ben Thabet, S. Khanfir, L. Ben Mansour,
I. Chabchoub, P. Labrune, T. Kammoun, M. Hachicha

H. Aloulou, A. Ben Thabet, S. Khanfir, L. Ben Mansour,
I. Chabchoub, P. Labrune, T. Kammoun, M. Hachicha

La Maladie De Crigler Najjar De Type I En Tunisie : Etude De 30
Observations

Type I Crigler Najjar Syndrome In Tunisia:
A Study Of 30 Cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°10) : 707 - 709

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°10) : 707 - 709

R É S U M É

Prérequis : La maladie de Crigler Najjar est une maladie métabolique rare due à un déficit hépatique en la bilirubine uridine diphosphate glucuronyl transférase (BUDPGT), enzyme entraînant la glucuronidation de la bilirubine.

But : Préciser les particularités cliniques, génétiques, thérapeutiques et évolutive de la maladie de Crigler Najjar de type 1 en Tunisie.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective des cas de maladie de Crigler Najjar hospitalisés au service de pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax sur une période de 21 ans allant du 1er Janvier 1986 au 31 Décembre 2006.

Résultats : Durant la période d'étude nous avons colligé 30 cas de maladie de Crigler Najjar. Il s'agit de 10 filles et 20 garçons, le sex ratio était de 2. L'âge moyen de nos patients était de 41 jours (4jours – 9 mois). Tous nos patients avaient à l'admission un ictère cutanéomuqueux intense. Seize de nos patients avaient des signes neurologiques au moment du diagnostic. L'étude génétique a été réalisée dans 9 cas et elle a montré dans tous les cas la même mutation –C.1070>G au niveau de l'exon 3 de l'UDP glucuronyl transférase. Sur le plan thérapeutique, tous nos patients ont été mis sous photothérapie conventionnelle pendant une durée moyenne de 19 jours. L'évolution était défavorable dans 28 cas, qui sont tous décédés dans un tableau d'ictère nucléaire.

Conclusion : Notre série représente la plus importante de celle rapportées dans la littérature. Il s'agit d'une affection grave, le traitement est lourd et l'évolution est menacée par le risque perpétuel de survenu de l'ictère nucléaire.

S U M M A R Y

Background : Crigler-Najjar syndrome is a rare metabolic disorder characterized by severe unconjugated hyperbilirubinemia resulting in deficiency of bilirubin uridine diphosphate (UDP) glucuronosyltransferase activity in the liver.

Aim : To study the clinical, genetic therapeutic aspects and the outcome of Crigler Najjar type 1 in Tunisia.

Methods: This is a retrospective report of Crigler Najjar cases who were hospitalised in pediatric department of Hédi Chaker hospital during 21 years (from 1st January to 31 December 2006).

Results: Our study included 30 cases of Crigler-Najjar syndrome; there were 10 females and 20 males (sex ratio = 2). The mean age of our patients was 41 days (4 days - 9 months). All patients were presented with intense jaundice. Sixteen patients had neurologic disorders since admission. Genetic analysis was performed in 9 patients; we identified the same mutation in all cases: -C1070>G in exon 3 of the UDP glucuronyl transferase.

Concerning therapeutic measurements, conventional phototherapy was used in all patients. A fatal outcome was observed in 28 cases; they died of kernicterus.

Conclusion: Crigler-Najjar syndrome is a serious disorder which, when not treated, ultimately leads to brain damage (bilirubin encephalopathy) and death. That's why we must promote prenatal diagnosis and genetic council especially because of the big frequency of consanguinity in our country.

Mots - clés

Maladie de Crigler Najjar – enfant – photothérapie - transplantation hépatique- ictère nucléaire

Key - words

Crigler Najjar syndrome – child – phototherapy – liver transplantation – kernicterus.

داء كريكليز نجار في تونس. دراسة حول 30 حالة

الباحثون : علوث. د. بن ثابت. ع. - خنفي. س - بن منصور. ل - شيشوب. ا - لابرون. ف - كمن. ث - حشيشه. م

ان مرض كريكليز نجار مرض استقلابي نادر يعود الى قصور كيدي في البيليريبيين يوريددين قايرونيل نغلطلص وهو انزيم يسبب القليكروفيدين للبيليريبيين. و يتعلق الامر باصابة وراثية تنتقل عبر الصبغية الجسدية الصاغرة المتخفية والمتغيرة على المستوى الجيني ذلك انه تمت ملاحظة الكثير من التحولات. هذه الدراسة استعادية وشملت المرضى الذين تم إيواءهم بقسم الأطفال بالمستشفى الجامعي الهادي شاكر بصفاقس خلال واحد وعشرين عاما انطلاقا من 1 جانفي 1986 إلى غاية 31 ديسمبر 2006 وقد تم إدماج المرضى الذين أصيبوا بيريقان متفرد أو دون فرط البيليريبيين بعد استبعاد اليرقان البيليريبيين المتفرد. خلال فترة الدراسة تمت متابعة 30 حالة لهذا المرض، عشر فتيات وعشرين ولدا فكانت نسبة الجنس. معدل العمر لدى المرضى كان 41 يوما من 4 أيام إلى 9 أشهر. كل المرضى تم قبولهم من أجل فرط اليرقان الجلدي الفشاني مع بيليريبيين غير تفاعلي يبلغ بين 380 و 800 مم/ل. 16 من بين المرضى كانت لهم علامات عصبية منذ إيوائهم وتمثلت في نقص الضغط في الحواضر المحورية (11 حالة)، تشبع ظهري لدى 5 حالات وأخيرا حالة اختلاج واحدة. تمت الدراسة الجينية لدى 9 حالات وأظهرت أن جميع الحالات قد عرفت تحولات على المستوى الثالث للأطما أما في مجال المعالجة فقد خضع جميع المرضى إلى العلاج المقتن خلال 19 يوما بينما خضع مريضان إلى العلاج في المنزل. لقد كان التطور غير ايجابي بالنسبة لـ 28 حالة وقد فارق جميعهم الحياة وسط يرقان شامل. إن مرض كريكليز نجار داء نادر وتواتره عالميا يدور حول 1/1000000 ولادة. وعلى مستوى ما تم نشره فإن مجموعتنا هي الأهم. إن هذا المرض جد خطير والعلاج بالغ التعقيد والتطور مهدد دائما بظهور يرقان نووي.

الكلمات الأساسية : مرض كريكليز نجار - الطفل - يرقان نووي - زرع الكبد.

La maladie de Crigler Najjar est une affection liée à un déficit complet de l'activité hépatique de la bilirubine glucuronyl transférase. Elle se révèle dès la période néonatale par un ictère précoce, intense à bilirubine non conjuguée (BNC).

Il s'agit d'une affection héréditaire à transmission autosomique récessive, elle est hétérogène sur le plan génétique puisque de très nombreuses mutations ont été rapportées.

On distingue 2 types de la maladie de CN : le type I et le type II. La distinction entre ces 2 types repose sur le test au phénobarbital qui sera efficace en cas de maladie de Crigler Najjar de type II, permettant alors de réduire la bilirubinémie de deux tiers du taux initial, alors qu'il est inefficace en cas du type I de la maladie. Le pronostic de la maladie de Crigler Najjar de type I est grave marqué par la menace perpétuelle de survenue des complications neurologiques qui peuvent survenir à n'importe quel âge même à l'âge adulte.

L'objectif de notre travail est de préciser les particularités cliniques, génétiques, thérapeutiques et évolutive de la maladie de Crigler Najjar de type I en Tunisie.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive de 30 cas de maladie de Crigler Najjar hospitalisés au service de pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax (Tunisie) sur une période de 21 ans allant du 1er Janvier 1986 au 31 Décembre 2006. Nous avons inclus dans cette étude les patients ayant un ictère cutanéomuqueux intense et isolé apparu à la période néonatale et ceci en l'absence d'autres signes (hépatomégalie, splénomégalie, pâleur) avec un aspect normal des selles et des urines. Avec sur le plan biologique, une hyperbilirubinémie non conjuguée, isolée, d'évolution prolongée et ceci après avoir éliminé les autres causes d'ictère néonatal à bilirubine non conjuguée. Les données relatives aux patients ont été relevées à partir des dossiers médicaux des patients, La saisie et l'analyse des données ont été réalisées en utilisant le logiciel SPSS dans sa 15^{ème} version.

RESULTATS

Sur une période de 21 ans allant du 1er Janvier 1989 au 31 Décembre 2006 nous avons colligé 30 cas de maladie de Crigler Najjar tous de type I. Durant cette même période 489 patients ont été hospitalisés pour ictère à bilirubine non conjuguée, la maladie de CN représente ainsi 6% de l'ensemble des hospitalisations pour ictère à BNC.

L'âge moyen de constatation de l'ictère par les parents était de 5 jours avec des extrêmes allant de 1 à 20 jours, alors que l'âge au moment de la première consultation était de 41 jours (4 jours à 9 mois). Uniquement quinze de nos enfants ont été hospitalisés à la période néonatale.

Nos patients étaient répartis en 10 filles et 20 garçons. Le sex ratio était de 2. Vingt et un de nos patients étaient originaires d'une même région (Sidi Bouzid) dont 16 étaient originaires d'une même localité (Rgueb).

Une consanguinité parentale a été retrouvée chez 22 patients et

des antécédents familiaux de décès dans un tableau d'ictère ont été notés dans 15 cas. Cliniquement, en plus de l'ictère cutanéomuqueux 16 patients avaient des signes neurologiques dès leur première consultation, il s'agit d'une hypotonie axiale dans 11 cas et d'une attitude en opisthotonos chez 5 patients, un seul patient a présenté des crises convulsives.

L'étude génétique par biologie moléculaire a été réalisée chez 9 patients, elle a montré dans tous les cas la même mutation C 1070 > G au niveau de l'exon 3 de l'UDP - glucuronyl transférase. Cette mutation a été retrouvée à l'état homozygote dans tous les cas. Sur le plan thérapeutique tous nos patients ont été mis sous photothérapie conventionnelle en milieu hospitalier à raison de 12 heures par jour. La durée de la photothérapie était de 19 jours avec des extrêmes allant de 2 jours à 3 mois. Un patient a eu une photothérapie artisanale à domicile et deux de nos patients ont bénéficié d'une photothérapie à domicile.

Sur le plan évolutif, une évolution favorable n'a été notée que dans 2 cas : la première patiente est une fille âgée actuellement de 5 ans, chez qui le diagnostic de la maladie de CN a été porté à l'âge de 4 jours, le test au phénobarbital était négatif et l'étude génétique a montré la mutation C 1070> G. Cette patiente a bénéficié d'une photothérapie en hospitalier pendant 60 jours puis d'une photothérapie artisanale pendant les heures de sommeil. Elle est âgée actuellement de 5 ans et elle a un développement psychomoteur normal. Le deuxième patient est un enfant âgé actuellement de 2 ans, le diagnostic de la maladie de CN a été porté à l'âge de 3 mois, confirmé aussi par l'étude génétique qui a montré la même mutation retrouvée chez les autres patients, cet enfant garde aussi un examen neurologique et un développement psychomoteur normaux sous photothérapie conventionnelle à domicile.

L'évolution était par ailleurs défavorable dans 28 cas qui ont tous développé un ictère nucléaire, l'électro-encéphalogramme n'a pas été réalisé chez nos enfants. Un patient avait un examen neurologique et un développement psychomoteur normaux jusqu'à l'âge de 5 ans, lorsqu'il a présenté brutalement des troubles de la marche en rapport avec un syndrome cérébelleux puis une altération profonde de son état de conscience entraînant son décès. Le diagnostic prénatal a été réalisé chez les familles de 2 de nos patients, il a permis de poursuivre la grossesse dans un cas et il a conduit les parents à demander l'interruption thérapeutique de la grossesse dans l'autre cas.

DISCUSSION

Notre série représente la série la plus importante, en fait la plupart des publications concernent des séries d'un petit nombre de patients.

En Tunisie, l'incidence de la maladie de CN serait beaucoup plus importante devant le fort taux de consanguinité (1, 2). Nous avons relevé dans notre série un délai de consultation et par suite de diagnostic élevée, liée en grande partie aux mauvaises conditions socio-économiques des patients. Les manifestations neurologiques étaient notées chez plus de la moitié des patients au moment du diagnostic.

Sur le plan génétique, neuf de nos patients ont eu une étude génétique qui a permis de montrer une mutation -C1070>G au niveau de l'exon 3 à l'état homozygote. Cette mutation a été retrouvée chez tous les patients Tunisiens ce qui confirme un effet fondateur dans notre pays (1, 3, 4).

Sur le plan thérapeutique, tous nos patients ont été mis sous photothérapie conventionnelle, qui constitue le traitement classique de la maladie de CN de type I. Elle doit permettre de maintenir les chiffres de bilirubine au dessous du seuil de neurotoxicité ; elle doit être maintenue jusqu'à la réalisation de la transplantation hépatique pour le type I de la maladie et elle est utilisée à raison de 10 à 12 heures par jour. La durée de la photothérapie était insuffisante chez nos patients, liée en grande partie aux conditions socio-économiques de leurs familles et à l'absence de prise en charge par les caisses de sécurité sociale. Les métalloporphyrines (inhibiteurs de l'hème oxygénase) ont été utilisés au cours de la maladie de CN de type I, cependant leurs utilisations seules n'a pas permis de contrôler l'hyperbilirubinémie (4, 5, 6). La transplantation hépatique, constitue actuellement le seul traitement curatif de la maladie de CN. Le choix de la date de transplantation hépatique doit tenir compte d'une part du risque de survenue des troubles neurologiques et d'autre part de l'âge et du poids de l'enfant, en effet un âge inférieur à un an et un poids inférieur à 10 Kg au moment de la transplantation hépatique s'accompagne d'une mortalité post opératoire élevée (7).

La transplantation hépatique permet de restaurer l'activité enzymatique déficiente et de guérir définitivement les patients dans la majorité des cas (8, 9, 10).

La transplantation hépatocytaire constitue actuellement une alternative intéressante à la transplantation orthotopique, elle permet de corriger le déficit métabolique sans recourir à une transplantation hépatique (11, 12).

La thérapie génique a été envisagée dans la maladie de CN (13, 14) puisqu'il s'agit d'une affection grave qui résulte de l'altération d'un seul gène connu et cloné, de plus la maladie de

CN bénéficie de l'existence d'un modèle animal, le rat gunn, chez qui les méthodes de thérapie génique ont été validées.

L'évolution de la maladie de CN est dominée par le risque de survenue de l'encéphalopathie hyperbilirubinémique qui peut survenir à n'importe quel âge même à l'âge adulte (15, 16).

Nous avons constaté dans notre série une évolution presque constamment défavorable en dehors des 2 patients qui survivent encore ; ceci est attribué vraisemblablement à un retard de consultation et par suite de diagnostic et à une insuffisance de prise en charge thérapeutique, en effet nous ne disposons pas de photothérapie intensive et la photothérapie conventionnelle ne peut être délivrée aux patients qu'en hospitalier ce qui est contraignant pour les parents qui habitent très souvent loin de l'hôpital ; d'autre part les caisses de sécurité sociales refusent de prendre en charge ces patients et refusent l'achat d'un appareil de photothérapie à domicile.

En fait actuellement l'amélioration de la prise en charge des enfants atteints de CN type I a amélioré leur pronostic ; Strauss KA (17), dans sa série comportant 20 patients n'a noté aucune complications neurologiques, ceci a été obtenu en luttant contre tout facteur susceptible d'aggraver l'hyperbilirubinémie, et en mettant ses patients sous photothérapie dans l'attente de la transplantation hépatique, celle-ci a été effectuée chez 4 de ses patients.

CONCLUSION

La maladie de Crigler Najjar n'est pas rare en Tunisie, son pronostic est souvent grave, lié en grande partie au retard diagnostic et à l'insuffisance des moyens thérapeutiques. Les données génétiques de nos patients sont très particulières, retrouvant une seule mutation chez tous les patients tunisiens et suggérant un effet fondateur, le conseil génétique et le développement du dépistage anténatal sont primordiaux et permettent d'empêcher la récurrence de la maladie au sein d'une même famille.

Références

- Fitouri Z., Barhoumi N., Debbabi R., et al. Maladie de Crigler Najjar à propos de 8 cas. *Rev Maghr pédiatr*, 2002 ; 297- 301
- Tabarki B., Khalifa M., Yacoub M., et al. Cerebellar symptoms hearing bilirubinencéphalopathy in Crigler Najjar syndrome. *Pediatr neurol*, 2002; 27: 234-236
- Petit FM, Béziau. S, Gajdos V, et al. The Tunisian population history through the Crigler Najjar syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2008;16: 848-53
- Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J hepatol*, 2003;38:107-117.
- Kappas A., Drummond G.S., Manola T. et al. Direct comparison of Sn-mesoporphyrin, an inhibitor of bilirubin production and phototherapy in controlling hyperbilirubinemia in term and near term newborns. *Pediatrics*, 1995; 95: 468- 497
- Valeas T., Petmezaki S., Henschke C., et al. Control of jaundice in preterm newborns by an inhibitor of bilirubin production: studies with Tin – mesoporphyrin. *Pediatrics*, 1994; 93: 1-11
- Lachaux A., Eid B., Stamm D. et al. La transplantation hépatique chez le nourrisson et l'enfant à propos de 40 observations. *Arch pédiatr*, 2000 ; 7 : 369-376.
- Shauer R., Stangl M., Lang T., et al. Treatment of Crigler Najjar type 1: relevance of early liver transplantation. *J pediatr surg*, 2003; 38: 1227-1231.
- Griedelli B., Lucianetti A., Gatti S., et al. Orthotopic liver transplantation for Crigler Najjar type I syndrome. *Transplant proc*, 1997; 29: 440- 441.
- Al Shurafa H., Wali S., Chehab M.S et al. Living related liver transplantation for Crigler Najjar syndrome in Saudi Arabia. *Clin transplant*, 2002; 16: 222- 226
- Dhawan A, Mitry RR, Hughes RD et al. Hepatocyte transplantation for liver-based metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29:431-5
- Fox JJ, Chowdhury J R, Kauffman SS et al. Treatment of the Crigler Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338 : 1422-6
- Roy-Chowdhury N, Kadakol A, Sappal BS et al. Gene therapy for inherited hyperbilirubinemias. *J Perinatol*.2001; 21: S114-8
- Bellodi-Privato M, Aubert D, Pichard V, Myara A, Trivin F, Ferry N. Successful gene therapy of the Gunn rat by in vivo neonatal hepatic gene transfer using murine oncoretroviral vectors. *Hepatology*. 2005;42:431-8
- Kaplan M., Hammerman C. Understanding severe hyperbilirubinemia and preventing kernicterus: adjuncts in interpretation of neonatal serum bilirubin. *Clin Chim Acta*, 2005; 356: 9-21
- Shapiro S.M. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr neurol*, 2003; 29: 410- 421.
- Strauss KA, Robinson DL, Vreman HJ et coll. Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus in 20 patients with Crigler-Najjar disease. *Eur J Pediatr*, 2006 ; 165:306-19