

Maladie de Crigler-Najjar de type I : à propos d'une forme familiale au Sénégal

Type I Crigler-Najjar disease: about a family form in Senegal

Faye PM¹, Diagne G¹, Dieng YJ¹, Cissé DF¹, Gueye Y¹, Ndiaye O¹.

¹ Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer

Auteur correspondant : Dr Papa Mactar Faye, Pédiatre-Néonatalogiste, Service de Néonatalogie du Centre Hospitalier National d'Enfants Albert Royer de Dakar, Tel 00221 77 6378952, Mail fayemakhou@hotmail.com.

RESUME

Nous décrivons une forme familiale de maladie de Crigler-Najjar de type I avec trois membres d'une fratrie atteinte, dans un contexte de consanguinité parentale au 3^{ème} degré. Sur le plan clinique, la symptomatologie était marquée chez les trois par un ictère non cholestatique, de survenue précoce dès la première semaine de vie et qui a persisté jusqu'aux âges de deux, cinq et sept ans. Seul le dernier enfant atteint avait développé une encéphalopathie bilirubinique sévère en période néonatale, les autres ont gardé un examen neurologique normal. La confirmation génétique de la maladie de Crigler Najjar a été obtenue pour cet enfant, avec une mutation homozygote variant c.286G>a p. Ces observations mettent en exergue les difficultés du diagnostic et de la prise en charge dans le contexte Sénégalais.

Mots-clés : Ictère néonatal, encéphalopathie bilirubinique, Crigler-Najjar

ABSTRACT

We describe a family form of Crigler-Najjar disease type I with three siblings affected, in a context of parental consanguinity at the 3rd degree. Clinically, symptomatology was marked in all three by a non-cholestatic jaundice, which occurred early in the first week of life and lasted until the ages of two, five and seven years. Only the last affected child had developed severe bilirubinic encephalopathy in the neonatal period, the others kept a normal neurological examination. Genetic confirmation of Crigler Najjar disease was obtained for this child, with a homozygous mutation variant c.286G>a p. These observations highlight the difficulties of diagnosis and management in Senegal context.

Keywords: neonatal jaundice, bilirubinic encephalopathy, Crigler-Najjar

INTRODUCTION

La maladie de Crigler-Najjar, encore appelée hyperbilirubinémie non conjuguée familiale, est une maladie génétique rare, due à anomalie de la glucuroconjugaison entraînant une accumulation de bilirubine libre, responsable d'un ictère souvent sévère, pouvant se compliquer d'ictère nucléaire. Son incidence est estimée à 0,6 à 1 cas pour un million de naissances [1]. Elle a été décrite pour la première fois en 1952 par deux médecins Américains (Crigler et Najjar) chez six enfants d'une même famille qui présentaient un ictère sévère avec encéphalopathie bilirubinique [2]. En 1969, Arias décrit deux types de la maladie : le type 1 autosomique récessif dans lequel le déficit enzymatique est complet et les patients « non répondeurs » au phénobarbital ; le type 2 autosomique dominant avec un déficit enzymatique incomplet et les patients « répondeurs » au phénobarbital [3]. La confirmation est obtenue par la biologie moléculaire, qui permet de retrouver une mutation du gène de l'Uridine-diphosphate glucuronosyltransférase (UGT1A1)[4]. Au niveau du service de Néonatalogie du Centre Hospitalier National d'Enfants Albert de Dakar, nous rapportons un cas de MCN type I en période néonatale avec une atteinte familiale.

OBSERVATIONS

Observation 1 : 1er cas index

Il s'agit d'un garçon, né le 03 février 2017, hospitalisé à 36 jours de vie, pour ictère franc apparu depuis la première semaine de vie, sans fièvre, avec des selles et des urines nor-

males. Les parents avaient consulté dans un centre périphérique, où un bilan biologique avait retrouvé une hyperbilirubinémie, ce qui avait motivé la référence. Dans les antécédents familiaux, l'enfant est le dernier d'une mère 5^{ème} geste, 5^{ème} pare de 34 ans. La gros-

sesse et l'accouchement étaient normaux. Il y avait une consanguinité parentale au 3^{ème} degré (fig.1) et une notion d'ictère persistant chez les deux grands-frères.

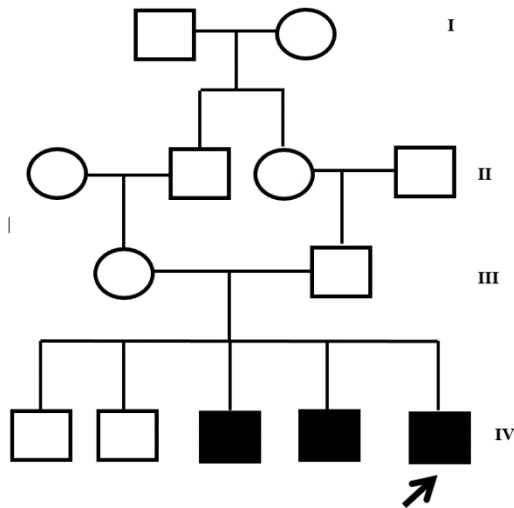


Figure 1 : arbre généalogique (consanguinité 3^{ème} degré)

A l'admission, l'état général était conservé avec des muqueuses très ictériques. Le comportement neurologique était médiocre avec une succion faible, un cri aigu, une hypertonie généralisée et des crises convulsives en rapport avec une encéphalopathie bilirubinique. A la biologie, la bilirubinémie totale était très élevée à 304mg/l (dont 301mg/l de libre). L'hémogramme était sans particularités, il n'y avait ni anémie, ni thrombopénie. Le frottis sanguin, le test de Coombs direct ainsi que les dosages enzymatiques (G6PD et PK) étaient revenus normaux. L'enfant bénéficia d'une photothérapie intensive continue au début, puis espacée par la suite. Cet ictère à bilirubine libre précoce, sévère, avec des signes d'encéphalopathie bilirubinique, sans hémolyse, ni infection, ni anémie, a fait évoquer la forte probabilité d'une MCN dans le contexte de consanguinité. La biologie moléculaire réalisée en France (Laboratoire Bions 17-19 avenue Tony Garnier 69007Lyon), retrouvait la présence mutation UGT1A1 forme homozygote variant c.286G>a p. (GLY96Arg), confirmant une MCN type I. La photothérapie était arrêtée au bout de deux semaines avec une bilirubinémie autour de 110 mg/litre. A l'âge de six mois, le nourrisson présentait encore un ictère franc (fig.2) et le taux de bilirubine

libre était de 109 mg/l. L'ictère persistait encore à deux ans. Sur le plan du développement psychomoteur, il présente des séquelles neurologiques sévères : à deux ans, il ne tenait pas sa tête, la position assise et la marche étaient impossibles. Il fait également des crises épileptiques. Avec l'enquête familiale, nous avons pu constater la présence dans la fratrie de deux grands frères avec un ictère persistant (fig. 1). Vu la consanguinité parentale, et après la confirmation génétique de la MCN type I, il a été fait l'hypothèse que ces frères étaient également atteints de la même maladie.

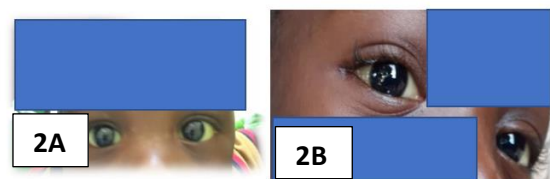


Figure 2 : Cas index : Ictère conjonctival franc à l'âge de 06 mois, persistant à 2 ans.

Observation 2 : le premier grand frère

Il a été vu à l'âge de sept ans. Il avait présenté un ictère précoce dès la première semaine de vie, mais les parents n'avaient pas consulté à la période néonatale. L'ictère était isolé, le reste de l'examen physique était normal (fig.3).



Figure 3 : grand frère de 7 ans ictérique

Le développement psychomoteur et cognitif étaient normaux ; il n'avait donc pas développé d'ictère nucléaire. La bilirubinémie était de 67 mg/l et le reste du bilan biologique normal. Il est normalement scolarisé et ne bénéficie d'aucun traitement particulier. Il n'a jamais été sous photothérapie. A l'âge de neuf ans, l'ictère persistait encore cliniquement.

Observation 3 : le deuxième grand frère

Il a été vu à l'âge de cinq ans et son observation se rapproche de l'observation 2. L'ictère était noté dès la première semaine de vie, de type non cholestatique. Il n'a pas consulté à la période néonatale. L'ictère était encore présent à l'examen, également nu isolé (Fig.4).

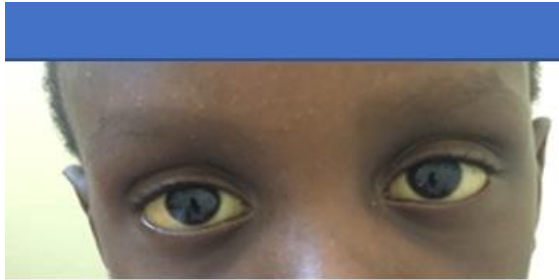


Figure 4 : le grand frère de 5 ans ictérique

Cet ictère est encore présent et franc, avec à la biologie une hyperbilirubinémie libre à 84 mg/litre. Ce frère présente également un développement neurologique et intellectuel normal, faisant aussi affirmer qu'il n'a pas présenté d'ictère nucléaire. Il ne bénéficie d'aucun traitement particulier.

DISCUSSION

Comme décrit dans la littérature, la maladie s'est manifestée de façon précoce par un ictère intense et sévère de type non cholestatique dans la première semaine de vie, avec même la survenue d'une encéphalopathie bilirubinique chez le cas index. L'ictère est en effet plus intense et plus sévère dans la MCN type I comparée au type II [5]. Devant cet ictère à bilirubine libre sans hémolyse ni infection et surtout dans le contexte de consanguinité familiale, le diagnostic était probable. La présence d'un ictère non cholestatique persistant chez les deux grand-frères renforçait la suspicion, ce qui a motivé la réalisation de la biologie moléculaire, permettant de confirmer une mutation homozygote du gène UGT1A1 (forme variant c.286G>a p. (GLY96Arg)), en faveur d'une maladie de Crigler Najjar type I.

À ce jour, il y'a plus de 130 mutations du gène UGT1A1 identifiées [4]. Le type de mutations observées peut varier en fonction des populations concernées. Dans la population Tunisienne, c'est la mutation (c.1070>G) qui est quasi-exclusivement retrouvée [6, 7]. Le mode

de transmission de la plupart des mutations observées est autosomique récessif. Dans la cas présent, la transmission est également autosomique récessive. Sur le plan thérapeutique, la photothérapie précoce, prolongée et intensive doit être démarrée dès les premiers jours de vie pour obtenir une baisse significative de la bilirubine libre. La conduite correcte de cette photothérapie permet normalement d'éviter l'encéphalopathie bilirubinique [8].

Dans la présente observation, seul le cas index avait présenté un ictère nucléaire car il avait consulté très tardivement au-delà du premier mois de vie et n'avait pas bénéficié de photothérapie précoce. Les deux autres enfants n'avaient pas eu cette complication, malgré que pour eux également, aucune prise en charge n'avait été faite en période néonatale. Dans la série Tunisienne, 28 patients sur les 30 étaient décédés d'ictère nucléaire malgré la photothérapie [6]. Dans la plupart des cas, cette photothérapie doit être prolongée et continuée à domicile pour éviter le risque de survenue ultérieure d'ictère nucléaire, qui reste possible à tout âge dans cette maladie ; la durée nécessaire de cette photothérapie quotidienne à domicile varie entre 12 et 14 heures [9, 10]. Actuellement les trois enfants ne reçoivent pas de photothérapie à domicile, vue la bonne tolérance de l'ictère avec des taux de bilirubine libre peu élevés. Cependant ils sont suivis régulièrement pour identifier le moment de la mettre en route, éventuellement en ambulatoire. Cependant si cette photothérapie devait être envisagée, il n'y a pas pour le moment les équipements adaptés aux grands enfants.

Avant les résultats de la génétique, nous avons essayé le phénobarbital qui n'avait pas permis une diminution de la bilirubinémie. Ce traitement est en effet surtout bénéfique sur la maladie de Crigler Najjar de type II ou dans la maladie de Gilbert au cours desquelles le déficit enzymatique est partiel [11]. Actuellement seule la transplantation hépatique permet une correction définitive du déficit enzymatique et met les patients à l'abri des complications neurologiques tardives, même si ce traitement peut être associé à une certaine morbidité [12]. Des cas de trans-

plantation hépatocytaire ont été également réalisés avec succès [13]. La thérapie génique par Virus Adeno-Associé, est la nouvelle perspective thérapeutique dans la prise en charge de la MCN [14]. Toutes ces thérapies nouvelles ne sont pas disponibles au Sénégal et ne sont donc pas pour le moment envisagées chez ces patients.

CONCLUSION

Bien que la maladie de Crigler Najjar soit très rare, il faut savoir y penser devant tout ictère précoce persistant non hémolytique surtout en contexte de consanguinité. Cependant le diagnostic et la prise en charge correcte se heurte à de nombreuses difficultés dans le contexte Sénégalais.

REFERENCES

1. Lodoso B, Palomo E, Camarera C, Diaz MC, Hierro L, De la Vega A, et al. Syndrome de Crigler-Najjar : diagnostic et traitement. *Un pédiatre (Barc)* 2006 ; 65 (1): 73-8.
2. Crigler J, Najjar V. ictère congénital familial non hémolytique avec Kernicterus. *Pédiatrie* 1952 ; 10 :169-80.
3. Arias IM, Gartner LM, Cohen M, Ezzer JB, Levi AJ. Chronic non hemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl transferase activity deficiency. *Am J Med* 1969 ;47 :395-409.
4. Canuels G, Minucci A, Zuppi C, syndromes de Capoluongo E. Gilbert et Crigler Najjar : mise à jour de la base de données sur les mutations du gène UDP-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1). *Cellules sanguines Mol Dis* 2013; 50 : 273-280.
5. Jansen PLM. Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr*;1999 :158 :S89-S94.
6. Aloulou H, Thabet AB, Khanfir S, Mansour LB, Chabchoub I, Labrune P et al. La Maladie De Crigler Najjar De Type I en Tunisie : 30 Observations. *Tunis Med* 2010 ; 88: 707-709.
7. Petit FM, Bézieau S, Gajdos V, Parisot F, Scoul C, Capel L et al. Tunisian population history through Crigler-Najjar type I syndrome. *Eur J Human Genetics* 2008 ;16 :848-53.
8. Strauss KA, Robinson DI, Vermin HK, Puffenberger EG, Hart G, Morton DH. Management of hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus in 20 patients with Crigler-Najjar disease. *Eur J Pediatr* 2006 ;2:1-14.
9. Santiago BS, Calvo CI, Harris PR. Evolución prolongada en síndrome de Crigler-Najjar tipo I *Rev Med Chile* 2014; 142: 109-113 ;
10. Fox IJ, Chowdhury JR, Kaufman SS, Goertzen TC, Chowdhury NR, Warkentin PI et al. *N Engl J Med* 1998;338(20):1422-6.
11. Peel ALG, Ritchie HD. Gilbert's syndrome in patients with gallbladder stones. *Ann R Coll. Surg Engl.* 1974 ;55(4):184-9.
12. Whittington PF, Emond JC, Heffron T, Thistlethwaite JR. Orthotopic auxiliary liver transplantation for Crigler-Najjar syndrome type 1. *Lancet* 1993;342:779-80).
13. Lysy PA, Najimi M, Stéphenne X, Bourgois A, Smets F, Sokal EM. Liver cell transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I: Update and perspectives. *World J Gastroenterol* 2008 ;14 : 3464-3470.
14. Ebrahimi A, Rahim F. Crigler-Najjar Syndrome : Current Perspectives and the Application of Clinical Genetics. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2018;18 (3): 201-211.