

# Le syndrome d'Alagille

**Auteur : Docteur Michelle Hadchouel<sup>1</sup>**

**Date de création : septembre 1998**

**Mise à jour : mai 2002**

**Editeur scientifique : Professeur Serge Erlinger**

<sup>1</sup>Génétique et mécanismes des maladies du foie de l'enfant, INSERM U347, Centre de recherche INSERM, 80 Rue du Général Leclerc 94276 Le Kremlin-Bicetre Cedex, France. [hadchoue@kb.inserm.fr](mailto:hadchoue@kb.inserm.fr)

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Nom des maladies exclues](#)

[Critères du diagnostic/Définition](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge et traitement](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

## Résumé

*Le syndrome d'Alagille est défini par l'association de cinq éléments : une cholestase chronique liée à une paucité des voies biliaires interlobulaires, une sténose périphérique des branches de l'artère pulmonaire, des vertèbres « en aile de papillon », un faciès caractéristique et un embryotoxon postérieur. Seules la paucité et la cardiopathie sont symptomatiques. La majorité des patients présentent une cholestase, toutefois le syndrome peut se révéler sous la forme d'une tétralogie de Fallot. Les anomalies oculaires et vertébrales sont recherchées pour étayer le diagnostic. L'indication d'une transplantation hépatique est posée dans 40% des cas. Aucun élément ne permet de déterminer le pronostic. La transmission est autosomique dominante avec une expressivité variable. L'existence de délétions a permis de localiser le locus AGS en 20p12. Des mutations du gène Jagged1 ont ensuite été identifiées chez 50 à 60% des malades et de nombreux cas sont sporadiques. Ces mutations sont dispersées sur l'ensemble de l'ADNc. Il n'y a aucune corrélation entre le génotype et le phénotype. L'expression est variable au sein d'une même famille et certains individus semblent n'avoir aucun des éléments.*

## Mots-clés

Cholestases génétiques, syndrome d'Alagille, cardiopathies congénitales, Jagged1.

## Nom de la maladie et ses synonymes

Syndrome d'Alagille, AGS, dysplasie artério-hépatique (AHD), paucité ductulaire syndromatique, paucité des voies biliaires, forme syndromique.

## Nom des maladies exclues

Les autres causes de paucité des voies biliaires : cholangites sclérosantes, maladies peroxysomales, déficit en alpha-1-antitrypsine.

## Critères du diagnostic/Définition

Le syndrome est défini par l'association de cinq éléments :  
une cholestase chronique liée à une paucité des voies biliaires interlobulaires;  
une sténose périphérique des branches de l'artère pulmonaire;  
des vertèbres "en aile de papillon";  
un faciès caractéristique;  
un embryotoxon postérieur.

Classiquement le diagnostic de syndrome d'Alagille (AGS) est posé lorsque 3 des 5 éléments majeurs sont présents. Les résultats de l'analyse des mutations du gène *Jagged1*, montrent que certains individus symptomatiques n'ont qu'un seul des 5 signes et que certains porteurs de mutations n'en ont aucun. Mais la présence d'une mutation n'est pas un critère diagnostic car certains patients (40%) présentant 3 à 5 éléments du syndrome n'ont actuellement pas de mutation identifiable au niveau de la séquence codante. Il est donc raisonnable de conserver la définition classique en dehors des familles où une mutation de *Jagged* est identifiée.

### **Incidence**

Environ 1/100 000 naissances.

### **Description clinique**

#### **Atteinte hépatique**

La majorité des patients symptomatiques présentent une cholestase qui peut débuter en période néonatale. Dans les formes les plus sévères, la cholestase peut être complète associée à une décoloration des selles qui peut évoquer une atresie des voies biliaires. L'histologie peut quelquefois montrer à cet âge de la vie une fibrose porte et une prolifération canalaire qui peuvent masquer la paucité. Le diagnostic repose sur l'identification des autres éléments majeurs du syndrome. Dans ces formes sévères, même si la cholestase peut régresser partiellement, un prurit invalidant persiste. Biologiquement, les signes non spécifiques de cholestase sont présents. La plupart des malades ont une hypercholestérolémie importante qui peut atteindre 30 mmole/L et s'accompagner de xanthomes. Le degré et l'évolution de l'atteinte hépatique sont variables ; chez certains enfants, après une cholestase néonatale importante, la cholestase va régresser, d'autres restent jaunes avec un prurit invalidant et l'indication d'une transplantation hépatique sera alors posée. La présence d'une cholestase néonatale prolongée n'est pas un élément du pronostic hépatique.

#### **Manifestations cardiaques**

L'anomalie caractéristique est une sténose localisée des branches de l'artère pulmonaire. Elle se manifeste par un souffle systolique à irradiation axillaire d'intensité variable. Le diagnostic peut être confirmé par l'échocardiographie. Le plus souvent cette anomalie n'a aucune conséquence hémodynamique et n'est pas évolutive. D'autres malformations cardiaques plus complexes

comme la tétralogie de Fallot (7 à 10%) peuvent être responsables de mortalité précoce.

#### **Anomalies vertébrales**

Il s'agit d'une anomalie de fusion au niveau de l'arc antérieur d'une ou plusieurs vertèbres, le plus souvent au niveau dorsal, qui réalise l'aspect "en ailes de papillon". Cette anomalie n'a pas de conséquence sur la statique vertébrale et n'est recherchée que pour le diagnostic.

#### **Anomalies oculaires**

L'embryotoxon est une anomalie de la chambre antérieure de l'oeil qui n'est visible que par un examen à la lampe à fente. Cette anomalie est elle aussi asymptomatique et n'est recherchée que pour le diagnostic.

#### **Le faciès**

Bien que son appréciation soit subjective, le faciès est un des éléments importants du syndrome. Ce faciès associe un front bombé, des yeux enfoncés dans les orbites, un hypertélorisme, une racine du nez aplatie, un menton pointu et projeté en avant.

En dehors de ces cinq éléments caractéristiques, un certain nombre d'anomalies sont observées avec une fréquence significative au cours du syndrome d'Alagille, ils ont été regroupés sous le nom d'éléments mineurs : le timbre particulier de la voix, des sténoses vasculaires aortiques ou périphériques, une tubulopathie et des malformations rénales diverses. L'étude des mutations a permis d'affirmer que certains individus pouvaient ne présenter qu'un seul signe (tétralogie de Fallot) ou ne présenter aucune manifestation.

#### **Mode de prise en charge et traitement**

Il n'existe pas de traitement spécifique de l'atteinte hépatique. Le traitement est celui de toute cholestase chronique : mesures diététiques, supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K) par voie parentérale et en triglycérides à chaînes moyennes. Le prurit peut être amélioré par l'acide ursodésoxycholique et la rifadine. L'indication d'une transplantation hépatique sera posée si le prurit est intraitable, s'il existe un retard de croissance staturo-pondérale majeur ou si l'évolution se fait vers une insuffisance hépatocellulaire. En ce qui concerne les manifestations cardiaques, la sténose pulmonaire n'a aucune conséquence hémodynamique et n'est pas évolutive. Quelquefois des sténoses plus étendues voire même une hypoplasie de l'arbre pulmonaire peuvent entraîner une hypertension artérielle

pulmonaire et compliquer une éventuelle transplantation hépatique. Enfin, d'autres malformations cardiaques plus complexes peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical. Il est possible que l'insuffisance rénale à l'âge adulte soit plus fréquente que les manifestations rénales initiales.

### Etiologie

Des mutations du gène *Jagged1* ont été identifiées chez 50 à 60% des malades. La protéine Jagged1 est un ligand de Notch qui intervient au cours du développement dans une voie de signalisation du choix du "destin" cellulaire. Le gène est exprimé au niveau d'un grand nombre de tissus ou d'organes (foie, rein, poumons, tissu lymphoïde, coeur, etc.). Le rôle de *Jagged1* au cours du développement chez l'homme reste inconnu. Le mode d'action des mutations de *Jagged1* reste inconnu et si un mécanisme d'haploinsuffisance était suggéré par les délétions, un effet dominant négatif des protéines mutées est aussi vraisemblable puisque des mutations identiques des ligands de Notch chez la drosophile ont un effet dominant négatif.

### Méthodes de diagnostic biologique

Il n'y a pas de tests biologiques spécifiques.

### Conseil génétique

Le syndrome se transmet sur un mode autosomique dominant avec une expressivité variable.

Il y a donc un risque de transmission de 50% lors de chaque grossesse, mais il est impossible de prévoir la sévérité du phénotype. En ce qui concerne les patients porteurs d'une mutation de *Jagged1*, la majorité des cas sont probablement sporadiques. Dans les familles où le syndrome est transmis, il y a autant de transmissions maternelles que paternelles et il est impossible de prévoir le phénotype et en particulier la sévérité de l'atteinte cardiaque et/ou hépatique.

### Diagnostic prénatal

Il est faisable dans le cas où une mutation de *Jagged1* a été identifiée chez le parent porteur. Ce diagnostic est faisable en France (hôpital de

Bicêtre).

### Questions non résolues et commentaires

Hétérogénéité génétique? (implication d'autres gènes de la cascade de Notch) Mécanisme?

### Références

**Alagille D**, Estrada A, Hadchouel M, *et al.* Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases. *J Pediatr*, 1987, 110 : 195-200.

**Anad F**, Burn J, Matthews D, Cross I, *et al.* Alagille syndrome and deletion of 20p. *J Med Genet*, 1990, 27 : 729-37.

**Cardona J**, Houssin D, Gauthier F *et al.* Liver transplantation in children with Alagille syndrome - a study of twelve cases. *Transplantation* 1995, 60 : 339-42.

**Crosnier C**, Lykavieris P, Meunier-Rotival M, Hadchouel M. Alagille syndrome. The widening spectrum of arteriohepatic dysplasia. *Clin Liver Dis.* 2000, 4:765-78.

**Hadchouel M.** Paucity of interlobular bile ducts. *Semin Diagn Pathol*, 1992, 9 : 24-3.

**Hoffenberg EJ**, Narkewicz MR, Sondheimer JM *et al.* Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr*, 1995, 127 : 220-4.

**Krantz ID**, Colliton RP, Genin A, *et al.* Spectrum and frequency of Jagged1 mutations in Alagille syndrome patients and their families. *Am J Hum Genet*, 1998, 62:1361-9.

**Schwarzenberg SJ**, Grothe RM, Sharp HL, *et al.* Long-term complications of arteriohepatic dysplasia. *Am J Med*, 1992, 93 :171-6.

**Crosnier C**, Pollet N, Driancourt C, Raynaud N, Bernard O, Hadchouel M, Meunier-Rotival M. Analysis of mutations of the *Jagged1* gene in 105 patients with Alagille syndrome. *Gastroenterology* 1999, 116:1141-8.

**Lykavieris P**, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut.* 2001;49:431-5.

**Spinner NB**, Colliton RP, Crosnier C, Krantz ID, Hadchouel M, Meunier-Rotival M. *Jagged1* mutations in alagille syndrome. *Hum Mutat.* 2001;17:18-33.