

Cholestases familiales fibrogènes

Auteur : Docteur Michelle Hadchouel¹

Date de création : mai 1999

Mise à jour : mai 2002

Editeur scientifique : Professeur Serge Erlinger

¹Génétique 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

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et synonymes](#)

[Description clinique](#)

[Traitement](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

Les maladies du foie regroupées sous l'appellation « cholestases intrahépatiques familiales progressives » correspondent à un groupe hétérogène d'entités souvent rapportées dans la littérature sous le terme « maladie de Byler ». Dans tous les cas, les enfants atteints ont une cholestase intrahépatique sévère, d'origine hépatocellulaire, débutant la plupart du temps dans les premiers mois de vie. La morphologie des voies biliaires intra et extrahépatiques est toujours normale. La maladie évolue vers la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire avant l'adolescence et nécessite le plus souvent une transplantation hépatique. Le caractère familial de l'affection est facile à affirmer lorsque plusieurs enfants de la même fratrie sont atteints, ou lorsqu'il existe une consanguinité chez les parents, suggérant un mode de transmission autosomique récessif. La mesure de l'activité de la gamma-glutamyl-transférase (GGT) sérique permet de distinguer les cholestases fibrogènes à activité GGT basse et la cholestase fibrogène à activité GGT élevée. En ce qui concerne le premier groupe, deux loci en cause ont été identifiés : l'un en 18q21 (PFIC1: pour Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis) et le second en 2q24 (PFIC2). Des mutations du gène FIC1 (18q21) ont été identifiées à la fois dans les cholestases fibrogènes et dans la cholestase récurrente bénigne. Des mutations de BSEP (2q24) ont été mises en évidence chez des patients porteurs d'une cholestase fibrogène. Pour les malades dont l'activité GGT est élevée, des mutations du gène MDR3 ont été mises en évidence.

Mots-clés

Cholestase génétique, Maladie de Byler, FIC1, BSEP, MDR3.

Nom de la maladie et synonymes

- Cholestases familiales fibrogènes (CFF),
- Cholestases intrahépatiques familiales progressives,
- Maladie de Byler,
- PFIC (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis).

Description clinique

CFF à activité GGT basse

Les patients inclus dans ce groupe sont très similaires aux cas rapportés initialement parmi les descendants de Jacob Byler et correspondent aux patients décrits sous les termes de maladie de Byler. La cholestase apparaît le plus souvent dans les 6 premiers

mois de vie, peut évoluer par poussées plus ou moins ictériques, avant l'apparition d'un ictère cholestatique permanent. La cholestase est caractérisée par un prurit féroce, une activité sérique toujours normale de la gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) et une cholestérolémie normale. Les transaminases sériques sont toujours augmentées. Initialement, il existe toujours une hépatomégalie ferme ou dure et une splénomégalie apparaît plus tard dans l'évolution. Les cholangiographies montrent toujours des voies biliaires intra et extrahépatiques de morphologie normale. Les complications liées à l'hypertension portale, relativement rares, évoluent inexorablement vers l'insuffisance hépatocellulaire et la mort à des âges variant de quelques mois à l'adolescence. La survenue d'un hépatocarcinome est une complication connue qui peut survenir dès l'âge de 2 ans et qu'il faut régulièrement dépister par des dosages d'alphafoetoprotéine et des échographies hépatiques. Dans de très rares cas, il existe des signes extrahépatiques associés, comme une diarrhée aqueuse, une pancréatite chronique et un important retard de croissance staturale. La recherche de mutations permet maintenant d'affirmer que ces manifestations sont associées à un défaut de *FIC1* (Familial Intrahepatic Cholestasis). En dehors de cette caractéristique, il semble, sur un petit nombre de malades, que les mutations de *BSEP* (Bile Salt Export Protein) sont associées à une évolution vers l'insuffisance hépatocellulaire plus rapide.

CFF à activité GGT élevée

Ce sous-groupe de patients représente environ 1/3 de l'ensemble des patients atteints de syndrome de Byler. Plusieurs caractéristiques permettent de différencier ce sous-groupe des PFIC1 et 2. La cholestase apparaît en général plus tardivement, en moyenne après la première année de vie, avec des extrêmes comprises entre 1 mois et 7 ans. Elle est caractérisée par un ictère discret ou absent, un prurit qui est modéré et qui n'est pas constant chez tous les enfants et une activité sérique toujours élevée de la GGT. Au moment du diagnostic, il existe toujours une hépatomégalie et souvent une splénomégalie. L'évolution vers l'insuffisance hépatocellulaire et la cirrhose se fait plus lentement que dans le syndrome de Byler à GGT normale. Une hypertension portale avec ses complications connues peuvent s'installer progressivement vers l'adolescence. Les cholangiographies montrent toujours des voies biliaires intra et extrahépatiques de morphologie normale, ce qui permet d'exclure une cholangite sclérosante. Plus récemment, il a été montré

que les mutations de *MDR3* (Multidrug Resistance-3) pouvaient se manifester sous la forme de cirrhose de l'adolescent et de l'adulte jeune, ainsi que sous la forme de lithiase biliaire. L'état hétérozygote est un facteur de prédisposition de la cholestase gravidique.

Traitement

L'évolution des patients atteints de cholestases fibrogènes familiales peut être considérablement améliorée par l'administration chronique d'acide ursodésoxycholique (AUDC). En cas d'échec du traitement par l'AUDC et en l'absence de cirrhose hépatique constituée, une dérivation partielle biliaire externe ou interne peut être proposée dans les CFF à activité GGT basse. En cas d'échec du traitement médical et en présence d'une cirrhose, la transplantation hépatique représente le traitement de choix.

Etiologie

CFF à activité GGT basse

L'étude des acides biliaires dans le sérum et la bile des patients atteints, a révélé que le mécanisme physiopathologique de cette maladie était probablement en rapport avec une anomalie du transport hépatocytaire des acides biliaires. La localisation d'un des gènes responsables dans une région du chromosome 18 identique à celle du gène de la cholestase récurrente bénigne a permis d'identifier le gène (*FIC1*) en cause et de confirmer cette anomalie du transport. Des mutations de ce gène qui code une ATPase de type P ont été identifiées chez 4 patients. Un second locus a été cartographié sur le bras long du chromosome 2 (8). Le gène responsable est *BSEP* qui a été localisé en 2q24 et dont des mutations ont été identifiées chez 10 patients. La *BSEP* est un transporteur des acides biliaires au pôle canaliculaire de l'hépatocyte.

CFF à activité GGT élevée

L'étude des lipides biliaires dans le sérum et la bile de quelques patients atteints, a révélé que le mécanisme physiopathologique de cette maladie n'était probablement pas en rapport avec une anomalie du transport hépatocytaire des acides biliaires. L'aspect histologique très proche de celui qui existe chez la souris *mdr2*^{-/-} chez qui la fonction du gène *mdr2* a été invalidée par manipulation génétique a incité à rechercher une anomalie d'expression de ce gène au cours de cette maladie. Le gène *mdr2* de souris et son homologue humain *MRD3* (aussi dénommé *MDR2*) appartiennent à la famille de gènes "multidrug resistance", mais ne donnent pas le phénotype de résistance aux drogues

cytotoxiques et codent pour des glycoprotéines qui fonctionnent comme des flippases, *i.e.* elles permettent le transport des phospholipides à travers la membrane canaliculaire de l'hépatocyte et leur sécrétion dans la bile. L'identification de mutation de *MDR3* chez 30 malades a permis de confirmer que ce gène était impliqué et ouvre la possibilité d'un diagnostic anténatal.

Méthodes de diagnostic biologique

Il n'existe pas de test biologique spécifique, toutefois une activité GGT normale ou basse chez un enfant ayant une cholestase chronique est très évocatrice de cholestase fibrogène familiale.

Conseil génétique

Quel que soit le type de cholestase familiale, la transmission se fait sur un mode récessif.

Diagnostic prénatal

L'indication est indiscutable puisqu'il s'agit de maladies constamment létales. Actuellement, les mutations de *MDR3* peuvent être recherchées en France (Bicêtre). Pour *FIC1* et *BSEP*, la recherche n'est actuellement pas faite en France.

Questions non résolues et commentaires

Il est probable que d'autres gènes non identifiés soient en cause.

Références

Bull LN, van Eijk JT, DeYoung JA *et al.* A gene encoding a P-type ATPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nature Genet* 1998, 18: 219-23.

Carlton VEH, Knisely AS, Freimer NB. Mapping of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease) to 18q21-q22, the benign recurrent intrahepatic cholestasis region. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1049-53.

De Vree MJ, Jacquemin E, Sturm E *et al.* Mutations in the *MDR3* gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci* 1997, 95: 282-7.

Houwen RHJ, Baharloo S, Blankenship K *et al.* Genome screening by searching for shared segments: mapping a gene for benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Nature Genet* 1994; 8: 380-6.

Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, Sokal E, Bernard O. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric

patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997, 25, 519-23.

Jacquemin E, Creteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M Heterozygous non-sense mutation of the *MDR3* gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet*. 1999;353:210-1.

Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Genetic basis and treatment. *Clin Liver Dis*. 2000;4:753-63.

Jacquemin E, De Vree JM, Creteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, Scheffer GL, Paul M, Burdelski M, Bosma PJ, Bernard O, Hadchouel M, Elferink RP. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology*. 2001 ;120:1448-58.

Jansen PL, Strautnieks SS, Jacquemin E, Hadchouel M, Sokal EM, Hooiveld GJ, Koning JH, De Jager-Krikken A, Kuipers F, Stellaard F, Bijleveld CM, Gouw A, Van Goor H, Thompson RJ, Muller M. Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 1999 ;11:1370-9.

Maggiore G, Bernard O, Riely CA *et al.* Normal gamma-glutamyl-transpeptidase activity identifies groups of infants with idiopathic cholestasis with poor prognosis. *J Pediatr* 1987; 111: 251-2.

Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. *MDR3* gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology*. 2001;120:1459-67.

Soubrane O, Gauthier F, Devictor D *et al.* Orthotopic liver transplantation for Byler disease. *Transplantation* 1990; 50: 804-6.

Stautnieks SS, Kagalwalla AF, Tanner MS *et al.* Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am J Hum Genet* 1997, 61: 630-3.

Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS *et al.* A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998; 20: 233-238.

Whittington PF, Freese DK, Alonso EM *et al.* Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J. Pediatr. Gastroenterol Nutr* 1994 ; 18 : 134-41.

Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988; 95: 130-6.