

La maladie de Crigler-Najjar

Auteur : Professeur Philippe Labrune¹

Date de création : septembre 1999

Mise à jour : décembre 2000

novembre 2001

janvier 2004

Editeur scientifique : Professeur Jean-Marie Saudubray

¹Laboratoire de biochimie et hormonologie, Hôpital Antoine Béchère, 157 Rue de la Porte de Trivaux, 92141 Clamart Cedex, France. philippe.labrune@abc.ap-hop-paris.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et synonyme](#)

[Noms des maladies exclues](#)

[Critères diagnostiques / Définition](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Méthodes de diagnostic biologique.](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Commentaires et questions non résolues](#)

[Références](#)

Résumé

La maladie de Crigler-Najjar est très rare (incidence voisine de 1/1 000 000 naissances) et est liée à un déficit complet de l'activité hépatique de la bilirubine glucuronosyltransférase. La maladie se révèle dès la période néonatale par un ictère précoce, intense, à bilirubine non conjuguée. L'examen clinique est normal, les examens biologiques montrent une hyperbilirubinémie non conjuguée intense et isolée. On distingue cliniquement la maladie de Crigler-Najjar de type I, pour laquelle le traitement inducteur par le Phénobarbital est inefficace, de celle de type II pour laquelle un traitement de trois semaines par le Phénobarbital permet une baisse de la bilirubinémie d'environ 60 à 70%. Le diagnostic définitif repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique au niveau hépatique (biopsie hépatique après l'âge de 3 mois). Le traitement de la maladie de type II repose sur une prise quotidienne de Phénobarbital, celui du type I consiste en une photothérapie (à l'hôpital initialement puis à la maison), à raison de 10 à 12 heures par jour. Le seul traitement radical du Crigler-Najjar de type I est la transplantation hépatique. Les enfants atteints de maladie de Crigler-Najjar de type I ou II (ces derniers à un degré moindre sauf avant que le diagnostic ne soit fait ou à l'occasion d'épisodes intercurrents) ont un risque permanent de développer des complications neurologiques liées à la neurotoxicité de la bilirubine non conjuguée. Les bases moléculaires des maladies de type I et II sont connues. Les mutations sont nombreuses. La biologie moléculaire, seule manière de réaliser le diagnostic prénatal du type I de la maladie, a permis de confirmer que le Crigler-Najjar est transmis sur un mode autosomique récessif bien qu'il existe certaines exceptions dans le type II de la maladie.

Mots-clés

Déficit en bilirubine, glucuronosyltransferase, ictère, hyperbilirubinémie, phénobarbital, photothérapie.

Nom de la maladie et synonyme

La maladie de Crigler-Najjar est liée à un déficit permanent de l'activité de la bilirubine

uridinediphosphate glucuronosyltransférase (BGT). Cette maladie peut également être

décrite sous le nom d'hyperbilirubinémie non conjuguée héréditaire.

Noms des maladies exclues

Par définition, la maladie de Crigler-Najjar est une maladie touchant la glucuroconjugaison de la bilirubine. Sont donc exclues toutes les maladies dont le substratum métabolique siège en aval de la glucuroconjugaison, telles la maladie de Rotor et la maladie de Dubin-Johnson.

La maladie de Gilbert s'apparente à la maladie de Crigler-Najjar par le fait que l'enzyme déficiente est la même et que le gène en cause est identique. En revanche, le déficit enzymatique n'est que partiel dans la maladie de Gilbert et les bases moléculaires de la maladie de Gilbert sont différentes, au sein d'un même gène, de celle de la maladie de Crigler-Najjar.

Critères diagnostiques / Définition

Le déficit permanent de l'activité de la BGT (EC 2.4.1.17) est responsable de la maladie de Crigler-Najjar. Cette enzyme catalyse la conjugaison de la bilirubine à l'acide diglucuronique formant des dérivés mono et diglucuroconjugués.

La définition biologique de la maladie repose sur l'existence d'une hyperbilirubinémie non conjuguée isolée. Cela signifie que toutes les autres causes d'hyperbilirubinémie non conjuguée ont été éliminées et principalement les hémolyses, les infections néonatales. De même, à l'exception de l'hyperbilirubinémie, l'ensemble des paramètres biologiques témoignant du fonctionnement hépatique sont normaux.

Incidence

La maladie de Crigler-Najjar, qu'il s'agisse du type I ou du type II, est une maladie extrêmement rare dont l'incidence est évaluée à 1/1.000.000 de naissances.

Description clinique

La maladie de Crigler-Najjar se manifeste dès les premières heures de vie par l'apparition d'un ictère intense à bilirubine non conjuguée, conduisant, dans la quasi totalité des cas, à la réalisation en urgence d'une, voire de plusieurs, exsanguinotransfusion. L'enfant est ensuite placé sous photothérapie à raison de 12 heures par jour.

La distinction clinique entre le type I et le type II de la maladie de Crigler-Najjar repose sur l'efficacité du traitement par le phénobarbital : l'hyperbilirubinémie du type I n'est pas affectée par ce traitement inducteur alors que, à l'opposé, le phénobarbital entraîne, chez les enfants atteints de maladie de Crigler-Najjar de type II, une baisse rapide de la concentration

plasmatique de la bilirubine. On considère que le phénobarbital est efficace lorsque la bilirubinémie décroît des 2/3 au bout de 15 jours à 3 semaines de traitement. L'efficacité du traitement inducteur permet de maintenir la bilirubinémie en dessous du seuil de neurotoxicité. La distinction clinique entre type I et type II est connue depuis 1969 mais elle est toujours d'actualité. Elle est capitale car le seul traitement radical de la maladie de Crigler-Najjar de type I est la transplantation hépatique. En effet, le risque d'atteinte neurologique est permanent chez les sujets atteints de maladie de Crigler-Najjar de type I, en dépit d'une photothérapie quotidienne prolongée. L'ictère nucléaire peut s'installer à tout âge, même chez un sujet adolescent ou adulte, surtout à l'occasion d'arrêt intempestif de la photothérapie, d'épisodes infectieux intercurrents, de jeûne, de stress. Ces complications neurologiques font toute la gravité de la maladie de Crigler-Najjar de type I. A l'opposé, le phénobarbital est un traitement efficace et fiable chez les sujets atteints de maladie de type II et ces enfants, devenus adultes, posent peu de problème car le traitement de long cours par le phénobarbital est parfaitement supporté.

Cependant, le caractère exceptionnel de la maladie rend difficile l'appréciation du pronostic à long terme même si l'on sait qu'habituellement la photothérapie est bien supportée, en dehors de quelques possibles lésions cutanées secondaires à une fragilité.

Méthodes de diagnostic biologique.

Le diagnostic est évoqué lorsque l'hyperbilirubinémie non conjuguée est intense et d'apparition précoce. Cependant, il faut éliminer les autres causes d'hyperbilirubinémie non conjuguée, en particulier les hémolyses. Dans un second temps, l'étude des dérivés glucuroconjugués de la bilirubine dans le sérum (par HPLC) peut être d'intérêt même si son interprétation est difficile chez le tout petit enfant. De même, l'étude des dérivés glucuroconjugués de la bilirubine dans la bile peut être intéressante mais elle est de réalisation plus difficile car elle nécessite la pratique de tubages duodénaux afin de prélever la bile dans de bonnes conditions techniques. Enfin, lorsque l'hypothèse d'une maladie de Crigler-Najjar est vraisemblable, il faut essayer un traitement inducteur par le phénobarbital afin de tester la sensibilité de l'affection à ce traitement et de différencier, sur le plan clinique, le type I du type II.

En tout état de cause, le diagnostic de certitude de maladie de Crigler-Najjar de type I repose sur la mise en évidence d'un déficit total, non inductible, de l'activité de la BGT hépatique. La

réalisation d'un tel examen requiert la pratique d'une biopsie hépatique à l'aiguille, lorsque l'enfant a atteint l'âge de 3 mois (en effet, durant les trois premiers mois, l'activité BGT subit une maturation et les valeurs « définitives » de cette activité ne sont atteintes qu'à partir du 3ème mois de vie).

Les études moléculaires ne permettent pas de différencier, sur la simple constatation de la nature de la mutation, une maladie de Crigler-Najjar de type I d'une maladie de Crigler-Najjar de type II. Cependant, certaines mutations déjà identifiées chez des malades ayant eu des mesures d'activités enzymatiques d'une part, et l'existence d'effets fondateurs pour le type I de la maladie d'autre part permettent, au cas par cas d'authentifier le diagnostic de type I. Dans les autres cas, il faut avoir recours aux techniques d'expression *in vitro* afin d'étudier les conséquences fonctionnelles de la ou des mutations en cause.

Conseil génétique

Chez l'homme, deux ADN complémentaires codant pour les 2 isoformes de la BGT ont été clonés. Ils sont le produit d'un seul grand complexe de gènes situé à l'extrémité télomérique du bras long du chromosome 2. Ce grand locus s'étend sur au moins 110 kb. Il est fait de 4 exons consécutifs (exons 2 à 5), regroupés dans la partie 3' et codant pour les régions C-terminales qui sont identiques chez toutes les isoformes de la BGT. En amont de ces 4 exons communs se trouve au moins une dizaine de type d'exons 1 différents.

L'exon 1 qui code pour la région N-terminale propre à chaque isoforme de la BGT, porte en 5' un promoteur qui régule l'expression des multiples produits de ce grand locus. Ainsi, les différentes espèces d'ARN messagers sont le produit de l'utilisation alternative de promoteurs différents combinés à des phénomènes d'épissages alternatifs.

La pathologie moléculaire de la maladie de Crigler-Najjar de type I est bien décrite. Il s'agit d'une affection hétérogène sur le plan génétique et de très nombreuses mutations ont été rapportées. Il existe également des effets fondateurs dans un certain nombre de régions du globe (Portugal, Sicile, Tunisie). La pathologie moléculaire responsable de la maladie de Crigler-Najjar de type II a également été décrite.

La maladie de Crigler-Najjar de type I est transmise sur le mode autosomique récessif. Le risque de récurrence pour un couple ayant déjà eu un enfant atteint est donc de 25%. De même, la maladie de Crigler-Najjar de type II semble, le plus souvent également transmise sur un mode autosomique récessif. Le risque de récurrence est là encore de 25%, la différence est que dans ce

cas, il existe des possibilités thérapeutiques. En revanche, quelques observations font état, sur la base des résultats moléculaires, de transmission possible sur un mode autosomique dominant : c'est dans ces familles, rares, que la biologie moléculaire peut guider le conseil génétique.

Diagnostic prénatal

La gravité de la maladie de Crigler-Najjar de type I justifie, dans de nombreux cas, de proposer le diagnostic prénatal. L'activité de la BGT n'est pas détectable dans les tissus foetaux habituellement utilisés pour le diagnostic prénatal (trophoblaste, amniocytes, sang foetal). L'hétérogénéité génétique de la maladie, jointe à l'existence d'hétérozygotes composites, rend difficile l'approche directe. Par ailleurs, le locus BGT est pauvre en polymorphisme et l'utilisation d'une approche indirecte par polymorphisme de restriction ou polymorphisme de type micro-satellite est également difficile. Ainsi, à l'heure actuelle, on ne peut proposer de pratiquer un diagnostic prénatal qu'au cas par cas, à la condition expresse d'avoir pu étudier la famille au préalable et en particulier le cas index dont le génotype doit avoir été déterminé avec précision.

Commentaires et questions non résolues

Le traitement de la maladie de Crigler-Najjar de type I reste lourd et la menace perpétuelle des complications neurologiques pèse sur ces enfants jusqu'à la réalisation d'une transplantation. Cette intervention n'est pas dénuée de risques et la pénurie de greffons se fait de plus en plus nette. Même s'il faut encore être prudent, il semble que la maladie de Crigler-Najjar de type I soit une bonne candidate pour les projets de thérapie génique car il s'agit d'une affection grave, à traitement lourd, et curable si l'on arrive à transformer le déficit enzymatique total en un déficit partiel puisque 2 à 3% de l'activité BGT suffit à mener une vie normale. De nombreux projets ont déjà débuté chez l'animal afin de tester différentes approches permettant de transférer de façon durable le gène d'intérêt dans le foie ou dans d'autres tissus. De même, d'autres voies de recherche sont actuellement en cours d'étude pour la mise au point de médicaments capables d'inhiber la production de la bilirubine. Enfin, d'autres approches thérapeutiques ont également été proposées et/ou essayées de façon ponctuelle : transplantation d'hépatocytes, oligonucléotides chimériques, etc.

Références

1. Arias IM, Gartner LM, Cohen M, Ben Ezzer J. Chronic non-hemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronosyltransferase deficiency. Clinical, biochemical, pharmacologic

- and genetic evidence for heterogeneity. *Am J Med* 1969 ; 47 : 395-409.
2. Crigler JF, Najjar VA. Congenital familial non-hemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 1952 ; 10 : 169-80.
 3. Ritter JK, Crawford JM, Owens IS. Cloning of two human liver bilirubin UDP-glucuronosyltransferase cDNAs with expression in Cos-1 cells. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 1043-7.
 4. Ritter JK, Chen F, Sheen YY, Tran HM, Kimma S, Yeatman MT, Owens IS. A novel complex locus UGT1 encodes human bilirubin, phenol, and other UDP-glucuronosyl-transferase isozymes with identical carboxyl termini. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 3257-61.
 5. Bosma PJ, Chowdhury NR, Goldhoorn BG, Hofker MH, Oude Elferink RP, Jansen PL, Chowdhury JR. Sequence of exons and the flanking regions of human bilirubin-UDP-glucuronosyltransferase gene complex and identification of a genetic mutation in a patient with Crigler-Najjar syndrome, type I. *Hepatology*. 1992 May;15(5):941-7.
 6. Kaufman SS, Wood RP, Shaw BW, Markin RS, Rosenthal P, Gridelli B, Vandrhood JA. Orthotopic liver transplantation for type I Crigler-Najjar syndrome. *Hepatology* 1986 ; 6 : 1259-62.
 7. Labrune Ph, Myara A, Francoual J, Trivin F, Odièvre M. Cerebellar symptoms as the presenting manifestations of bilirubin encephalopathy in children with Crigler-Najjar type I disease. *Pediatrics* 1992 ; 89 : 768-70.
 8. van der Veere CN, Sinaasappel M, McDonagh AF, Rosenthal P, Labrune P, Odièvre M, Fevery J, Otte JB, McClean P, Burk G, Masakowski V, Sperl W, Mowat AP, Vergani GM, Heller K, Wilson JP, Shepherd R, Jansen PL. Current therapy for Crigler-Najjar syndrome type 1: report of a world registry. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):311-5.
 9. Erps LT, Ritter JK, Hersh JH, Blossom D, Martin NC, Owens IS. Identification of two single base substitutions in the UGT1 gene locus which abolish bilirubin uridine diphosphate glucuronosyltransferase activity *in vitro*. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 564-70.
 10. Labrune Ph, Myara A, Hadchouel M, Ronchi F, Bernard O, Trivin F, *et al.* Genetic heterogeneity of Crigler-Najjar syndrome type I : a study of 14 cases. *Hum Genet* 1994 ; 94 : 693-7.
 11. Galbraith RA, Drummond GS, Kappas A. Suppression of bilirubin production in the Crigler-Najjar type I syndrome : studies with the heme oxygenase inhibitor tin-mesoporphyrin. *Pediatrics* 1992 ; 89 : 175-82.
 12. Labrune Ph. Maladie de Gilbert et maladie de Crigler-Najjar - Hepato-gastro 1996 ; 3 : 121-7.
 13. Fox IJ, Chowdhury JR ? Kaufman SS, Goertzen TC, Chowdhury N, Warkentin PI. Treatment of the Crigler-Najjar syndrome type I with hepatocyte transplantation. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1422-6
 14. Li Q, Murphree SS, Willer SS, Bolli R, French BA. Gene therapy with bilirubin-UDP-glucuronosyltransferase in the Gunn rat model of Crigler-Najjar syndrome type I. *Hum Gene Ther* 1998 ; 9 : 497-505
 15. Yamamoto K, Soeda Y, Kamisako T, Hosaka H, Fukano M, Sato H, *et al.* Analysis of bilirubin uridine 5' diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase gene mutations patients with Crigler-Najjar syndrome type II. *J Hum Genet* 1998 ; 43 : 111-4
 16. Sampietro M, Iolascon A. Molecular pathology of Crigler-Najjar type I and II and Gilbert's syndromes. *Haematologica* 1999 ; 84 : 150-7
 17. Jansen PL. Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr* 1999 ; 158 Suppl 2 : S89-94
 18. Kren BT, Parashar B, Bandyopadhyay P, Chowdhury NR, Chowdhury JR, Steer CJ. Correction of the UDP-glucuronosyltransferase gene defect in the Gunn rat model of Crigler-Najjar syndrome type I with a chimeric oligonucleotide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 10349-54