



LE SYNDROME D'ALAGILLE A PROPOS D'UN CAS AU CNHU-HKM DE COTONOU, BENIN.

Philippe Mahouna Adjagba¹, Francis Lalya², Léhila Bagnan Tossa², Patricia Yekpe³, Géraldine Djogbénou².

¹Service de Cardiologie, CNHU-HKM, Cotonou, Université d'Abomey-Calavi (UAC), Bénin,

²Service de Pédiatrie et de Génétique Médicale, CNHU-HKM, Cotonou, Université d'Abomey-Calavi (UAC),

³Service d'imagerie médicale, CNHU-HKM, Cotonou, Université d'Abomey-Calavi (UAC), Bénin.

Adresse pour correspondance: Philippe Mahouna Adjagba, Téléphone : +22997243282. Email : dotoup@yahoo.fr

RESUME

Le syndrome d'Alagille, est une affection multisystémique héréditaire de transmission autosomique dominante. Sa prévalence est estimée à 1 pour 70 000 à 100 000 naissances vivantes. Nous rapportons l'observation d'un jeune nourrisson de 6 semaines suivi au CNHU-HKM de Cotonou, Bénin. Le diagnostic est basé sur l'association de la dysmorphie faciale, des atteintes hépatiques, cardiaques, et oculaires. L'évolution a été défavorable avec décès au bout d'une semaine témoignant du pronostic sombre des formes avec cardiopathie complexe associée. Le syndrome d'Alagille reste un diagnostic différentiel des syndromes de cholestase chronique en pédiatrie et mérite d'être connu.

Mots-clés: syndrome d'Alagille, nourrisson, pronostic.

ABSTRACT

Alagille syndrome, is a multisystem inherited condition of autosomal dominant inheritance. Its prevalence is estimated at 1 per 70,000 to 100,000 live births. We report the observation of a 6-week-old infant admitted and managed at the CNHU-HKM in Cotonou, Benin. The diagnosis is based on the association of facial dysmorphic features, liver, heart and eye abnormalities. The outcome was unfavorable with the patient's death within one week, underlining to the poor prognosis of the forms with complex heart disease. Alagille syndrome remains a differential diagnosis of chronic cholestasis syndromes in pediatrics and deserves to be known.

Keywords: Alagille syndrome, infant, prognosis

INTRODUCTION

Le syndrome d'Alagille encore appelé dysplasie artériohépatique ou paucité ductulaire syndromique est une maladie génétique rare, avec une transmission autosomique dominante. L'incidence est d'environ 1 sur 70 000 à 100 000 naissances vivantes [1-3].

Le diagnostic clinique repose sur l'association à divers degré de dysmorphie faciale, d'atteintes hépatiques, cardiaques, vertébrales et oculaires.

L'évolution des patients atteints du syndrome d'Alagille est liée au phénotype de la maladie et notamment au degré de l'atteinte hépatique et cardiaque. L'unique facteur décrit comme étant responsable de la mortalité précoce est la présence d'une cardiopathie complexe. Le pronostic à long terme dépend de la possibilité ou non de réaliser une transplantation hépatique.

PATIENT ET OBSERVATION

Il s'agit d'un jeune nourrisson de 6 semaines de vie, de sexe féminin, adressé en hospitalisation au service de pédiatrie et de génétique médicale du CNHU-HKM pour anémie sévère.

L'histoire clinique retrouve un début de la symptomatologie remontant au 21^{ème} jour de vie mar-

qué par la survenue d'un ictère cutanéomuqueux avec décoloration des selles, une fébricule à 37°5C, une rhinorrhée et une toux.

Dans les antécédents, on retrouvait les éléments suivants :

- grossesse de déroulement normal sans incidents particuliers.
- accouchement présumé à terme par voie basse ; poids de naissance de 3,200 kg.
- pas de séjour en néonatalogie.
- notion de réanimation néonatale de 10 mn.
- allaitement maternel exclusif.
- vaccins du Programme Elargi de Vaccination non à jour pour l'âge.

Au plan familial, le patient est le 2^{ème} d'une fratrie de deux enfants, l'autre en bonne santé apparente. Il n'y a pas de consanguinité ni de cardiopathie familiale.

A l'examen clinique :

- Mauvais état général ; ictère cutanéobulbaire ; pâleur modérée. Poids de 2,5 kg pour une taille de 56 cm (hypotrophie sévère). SaO₂ : 90% en air ambiant.
- Dysmorphie faciale avec un visage triangulaire, front bombé, hypertélorisme, menton pointu (iconographie 1).



Iconographie 1 : photographie de face et profil, montrant la dysmorphie faciale avec faciès triangulaire (front bombé, hypertélorisme, menton pointu) et l'ictère cutanéomuqueux.

- Examen cardiovasculaire : Les bruits du cœur étaient réguliers avec B1 normal et éclat de B2. Souffle systolique d'intensité 2/6^{ème} maximum en parasternal. Les pouls fémoraux étaient présents et symétriques.
- Examen pulmonaire : Polypnée à 66 cycles/mn avec battement des ailes du nez, tirage intercostal, et râles crépitants bilatéraux.
- Examen de l'abdomen : hépatomégalie (flèche hépatique = 7 cm) de consistance ferme.
- Examen ophtalmologique : présence d'un embryotoxon en postérieur.

Bilan biologique

- Un syndrome de cholestase fait :
Bilirubine totale à 301 mg/l avec bilirubine conjuguée à 220 mg/l
Elévation des gamma-GT à 3276 UI/l (soit 81 fois la normale)
Elévation des phosphatases alcalines à 676 UI/l (soit 7 fois la normale)
Transaminases : ASAT 193 UI/l (4 fois la normale) ; ALAT 135 UI/l (3 fois la normale)
- La recherche d'AgHBs négative.
- Un taux de prothrombine normal.

- Une créatininémie à 6 mg/L normale.
- A la numération formule sanguine (NFS) : une anémie sévère (8g/dl) macrocytaire (VGM=90,10fl) hypochrome (CCMH = 29 g Hb/dL). Les plaquettes normales à 344 G/L.
- L'examen cytbactériologique des urines est normal.

Imagerie

Radiographie du thorax de face : pneumonie systématisée du lobe moyen droit ; hypervascularisation pulmonaire ; gros hile. Il n'y a pas d'anomalies vertébrales.

Echographie abdominale :

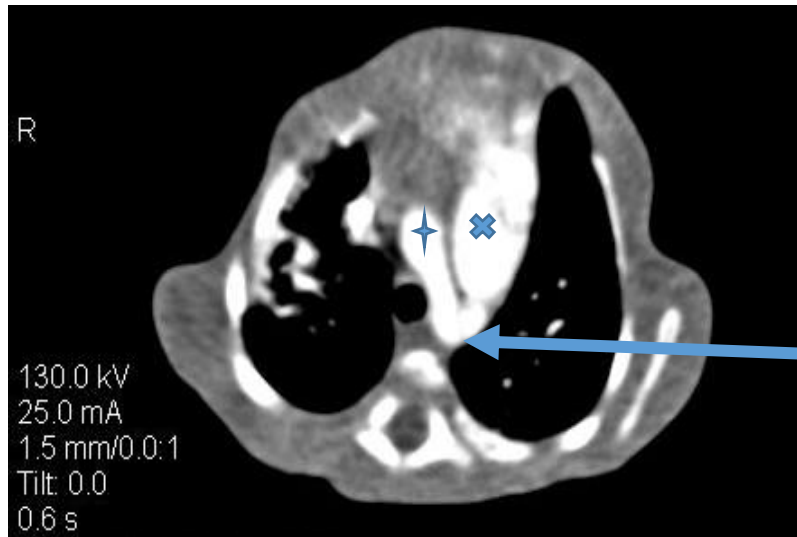
- foie augmenté de taille, de contours irréguliers, d'échostructure pseudo nodulaire.
- vésicule biliaire de petite taille avec atésie des voies biliaires.
- rate augmentée de taille, de contours réguliers, d'échostructure homogène.
- reins de topographie lombaire, isoéchogènes par rapport au foie et à la rate et conservent leur différenciation cortico-médullaire sans dilatation des cavités excrétrices.

Echographie Doppler cardiaque

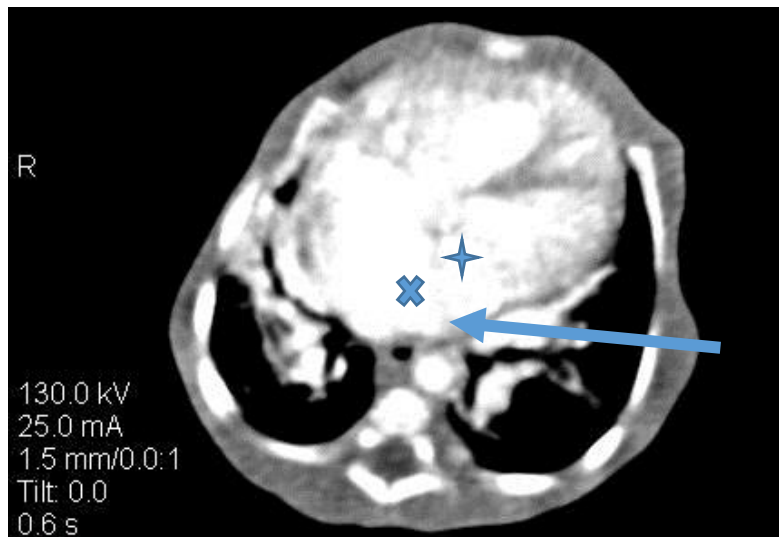
- cœur triatrial gauche avec présence d'une membrane supra mitrale non obstructive séparant l'oreillette gauche en une chambre postérieure qui reçoit les veines pulmonaires et une chambre antérieure supra mitrale.
- canal artériel de 3 à 4 cm shuntant bi-directionnel.
- hypertension artérielle pulmonaire avec PAPS (pression artérielle pulmonaire systolique) évaluée à 70mmHg sur le flux d'insuffisance tricuspide.
- Interruption de la veine cave inférieure avec les veines sus-hépatiques se jetant directement dans l'oreillette droite.

Scanner thoracique avec injection confirme

- Le cœur triatrial gauche, la persistance du canal artériel (iconographie 2 et 3)



Iconographie 2 : scanner thoracique coupe axiale : Persistance de canal artériel (flèche) faisant communiquer l'aorte thoracique (★) et l'artère pulmonaire principale (✕)



Iconographie 3 : scanner thoracique coupe axiale: Coeur triatrial gauche avec membrane (flèche) séparant l'oreillette gauche en deux chambres, l'une antérieure juxta mitrale (★) et l'autre postérieure (✕)

- L'absence de veine cave inférieure avec retour azygos.
- L'absence d'anomalies costo-vertébrales

Prise en charge et évolution

Le patient a bénéficié du traitement suivant :

- Oxygénothérapie 1,5-2 l/mn
- Transfusion de culot globulaire 10 ml/kg
- Antibiothérapie : ceftriaxone injectable 100 mg/kg/jour, gentamycine injectable 5 mg/kg/jour
- Furosémide 20 mg comprimés : 1mg/kg/jour

L'évolution a été marquée par une dégradation progressive de l'état général, une majoration de l'ictère et de la détresse respiratoire. Le décès est survenu au bout d'une semaine d'hospitalisation.

DISCUSSION

Le syndrome d'Alagille encore appelé dysplasie artériohépatique ou paucité ductulaire syndromique est une maladie génétique rare avec une transmission autosomique dominante. L'incidence est d'environ 1 sur 70 000 à 100 000 naissances vivantes [1-3].

Diagnostic clinique [1-10]

Elle est définie au plan clinique par l'association d'au moins trois des cinq caractéristiques principales que sont : la cholestase chronique, la cardiopathie congénitale, les anomalies squelettiques (typiquement des vertèbres en ailes de

papillon), les anomalies oculaires (principalement embryotoxon postérieur) et la dysmorphie faciale [1,4].

La patiente de notre cas clinique présente l'association de 4 critères sur 5 à savoir : la dysmorphie faciale avec un visage triangulaire, la cholestase avec une atresie des voies biliaires à l'échographie abdominale, l'embryotoxon postérieur et la cardiopathie congénitale. Les atteintes caractéristiques du syndrome d'Alagille s'associent de façon variable d'un sujet à un autre.

L'atteinte hépatique [2,4]

C'est le motif le plus fréquent d'hospitalisation. Elle réalise un tableau de cholestase chronique modérée ou sévère qui se développe durant les trois premiers mois de vie. Elle est liée à une paucité des voies biliaires intrahépatiques.

Elle se manifeste sur le plan clinique par :

- des épisodes d'ictère et de remissions anictériques,
- un prurit (rare avant 3 à 5 mois de vie), sévère, persistant même en l'absence d'ictère,
- une hépatomégalie prédominant au foie gauche et de consistance le plus souvent normale,
- une splénomégalie (chez 40% des malades avec hypertension portale)
- des xanthomes débutant à 4 ans et qui ont une tendance à disparaître vers l'âge de 10 ans. Ils sont liés à l'hypercholestérolémie et siègent à plusieurs endroits dont les oreilles, la nuque, les surfaces d'extension des doigts, les plis inguinaux et palmaires, la fosse poplitée et les fesses.

Sur le plan paraclinique, il y a une élévation de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines, des transaminases, des g-glutamyl transpeptidases et une hypercholestérolémie.

Les anomalies cardiaques et vasculaires [2, 5].

Des anomalies cardiovasculaires ont été observées chez plus de 90% des patients porteurs du syndrome d'Alagille [5]. Il s'agit le plus souvent des atteintes de la voie d'éjection droite. Les diverses formes de sténose pulmonaire périphérique touchent environ 2/3 des patients [2, 5]. La tétralogie de Fallot est l'anomalie structurelle complexe la plus fréquente, survenant dans jusqu'à 16% des cas.

Les autres atteintes cardiaques sont : une communication interventriculaire isolée ou associée à la sténose pulmonaire, une communication interauriculaire isolée ou associée à la sténose

pulmonaire, une coarctation de l'aorte, des anomalies de l'artère coronaire gauche et l'arc aortique droit.

Notre patient présentait comme malformation cardiaque un cœur triatrial qui n'a pas été rapporté dans la littérature comme associé au syndrome d'Alagille. Il en est de même de l'interruption de la veine cave inférieure avec retour azygos. La présence du canal artériel à cet âge, ne peut être considérée comme une cardiopathie majeure.

L'atteinte oculaire [6-8].

Le syndrome d'Alagille est caractérisé par une atteinte oculaire type embryotoxon postérieur. Il s'agit d'une proéminence anormale de la ligne de Schwalb visible sous l'aspect d'une ligne blanche à l'intérieur du limbe. Cette anomalie était également présente chez notre patient. Elle est rapportée chez 90% des patients [6]. L'embryotoxon postérieur est toutefois présent chez environ 15% de la population générale normale et chez 70% des porteurs de micro-délétion 22q11 [7]. Une hypopigmentation diffuse du fond rétinien peut survenir chez 57% des patients, des mouchetures de l'épithélium pigmentaire rétinien chez 33% et des anomalies des disques optiques chez 76% [8].

La dysmorphie faciale [9]

La dysmorphie faciale associe un front bombant, des yeux enfoncés, une racine de nez aplati, un petit menton pointu et projeté en avant, un hypertélorisme modérée. La combinaison de ces signes donne un visage triangulaire caractéristique. Cette dysmorphie faciale est facilement reconnaissable et présente chez notre patient.

L'atteinte vertébrale [10]

L'atteinte vertébrale est due à l'absence de fusion des arcs antérieurs et est en général asymptomatique. Sur le plan radiologique, on a une paire d'hémivertèbres triangulaires et séparées, disposées face à face comme les ailes d'un papillon. Elle est présente dans 90 % des cas [10]. Chez notre patient, nous n'avons pas retrouvé d'anomalie vertébrale.

Diagnostic génétique [11-15]

La majorité (90-94%) des cas de syndrome d'Alagille, sont causés par des mutations du gène JAG1 (JAGGED1), et chez un petit pourcentage de patients (~1%) des mutations du gène NOTCH2 ont été décrites. La mutation du gène JAG1 (JAGGED1) est une délétion ou une translocation du bras court du chromosome 20 (bande 20 p12) [11-14]. La mise en évidence de

ces gènes permet la confirmation diagnostique du syndrome d'Alagille.

Notre patient n'a pas pu bénéficier de test génétique de confirmation. Toutefois, chez les patients avec un diagnostic clinique convaincant d'ALGS, des mutations dans JAGGED1, ou des délétions englobant le gène sur 20p12, peuvent être détectées dans jusqu'à 95% des cas [9].

Le syndrome d'Alagille est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante avec une expressivité très variable de la maladie y compris au sein de la même famille. L'identification du gène a permis la confirmation du diagnostic clinique, la réalisation du bilan prénatal et la compréhension du rôle de cette mutation dans la survenue des anomalies cliniques décrites dans le syndrome.

Une étude sur des tissus embryonnaires humains de 32 à 52 SA [15] a révélé que l'expression du JAG1 durant le développement embryonnaire est localisée de manière prédominante dans les organes ou les tissus qui sont affectés dans le syndrome d'Alagille. Cette étude pourrait expliquer la prédominance de l'atteinte droite du cœur, de l'atteinte vasculaire, oculaire, rénale et hépatique.

Pronostic

La présence d'une cardiopathie congénitale complexe semble être l'indicateur le plus significatif de la mortalité précoce, alors que les complications hépatiques représentent une proportion significative des décès ultérieurs [8, 16]. Notre patient était porteur d'une cardiopathie complexe de type cœur triatrial gauche avec une hypertension artérielle pulmonaire de pronostic réservé. La survie des patients ayant une atteinte cardiaque jusqu'à l'âge de six ans est de 40 %, alors qu'elle est de 95 % en l'absence de lésions cardiaques [2]. Les formes du grand enfant et de l'adulte peuvent être rencontrées et dépendent de l'importance des atteintes hépatiques et cardiaques mais aussi de la prise en charge de ces atteintes.

CONCLUSION

Le syndrome d'Alagille est une maladie génétique rare, responsable de multiples atteintes, hépatiques, cardiaques, cutanées, oculaires et vertébrales. Ce cas clinique d'expression précoce et d'évolution défavorable traduit le pronostic péjoratif des formes associées à des cardiopathies complexes. Le syndrome d'Alagille reste un diagnostic différentiel des syndromes de cholestase chronique en pédiatrie.

REFERENCES

- 1- Kamath BM, Loomes KM, Oakey RJ et al: Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies? *Am J Med Genet.* 2002;112(2):163–70.
- 2- Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E et al: Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology.* 1999; 29(3):822–29.
- 3- Turnpenny PD, Ellard S: Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20(3):251–57.
- 4- Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Dommergues JP: Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr.* 1987;110: 95–200.
- 5- McElhinney DB, Krantz ID, Bason L et al: Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation.* 2002;106:2567–74.
- 6- Hingorani M, Nischal KK, Davies A et al: Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmology.* 1999;106: 330–337.
- 7- McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E et al: The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns.* 1999;10: 11–24.
- 8- Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2012 Mar;20(3):251-7.
- 9- Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB: Alagille syndrome. *J Med Genet.* 1997; 34: 152–157.
- 10- Sanderson E, Newman V, Haigh SF, Baker A, Sidhu PS: Vertebral anomalies in children with Alagille syndrome: an analysis of 50 consecutive patients. *Pediatr Radiol.* 2002;32: 114–119.
- 11- Li L, Krantz ID, DenY, GeninA, Banta AB, Collins CC, Qi M, Trask BJ, WI K, Cochran J, Costa T, Pierpont MEM, Rand EB, Piccoli DA, Hood L, Spinner NB. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet.* 1997;16:243–51.
- 12- Oda T, Elkahoul AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, Piccoli DA, Meltzer PS, Spinner NB, Collins FS, Chandrasekharappa SC. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet.* 1997;16:235–42.
- 13- McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai K, Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the Notch signaling pathway. *Am J Hum Genet.* 2006;79:169–71.
- 14- Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, Chao G, Gerfen J, Hutchinson A, Hardikar W, Hirshfield G, Jara P, Krantz ID, Lapunzina P, Leonard L, Ling S, Ng VL, Hoang PL, Piccoli DA, Spinner NB. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *J Med Genet.* 2012;49:138–44.
- 15- Jones E A, Clement-Jones M, Wilson D I JAGGED1 expression in human embryos: correlation with the Alagille syndrome phenotype *J Med Genet.* 2000;37:658–62.
- 16- Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM, and al. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr.* 1995;127: 220–24.