

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



# **SYNDROME D'ALAGILLE (A propos de 4 cas)**

**MEMOIRE PRESENTE PAR**

**Mlle Zineb LAKHSSASSI**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**

**Option : Pédiatrie**

**Sous le direction de : Pr. M. HIDA**

**Session : Juillet 2010**

## **ABREVIATIONS**

|             |                                    |
|-------------|------------------------------------|
| <b>AUDC</b> | : Acide ursodéoxycholique          |
| <b>CIV</b>  | : Communication interventriculaire |
| <b>DS</b>   | : Déviations standards             |
| <b>EPP</b>  | : Electrophorèse des protides      |
| <b>HTA</b>  | : Hypertension artérielle          |
| <b>IHC</b>  | : Insuffisance hépatocellulaire    |
| <b>IR</b>   | : Insuffisance rénale              |
| <b>JAG1</b> | : Jagged1                          |
| <b>ORL</b>  | : Oto-rhino-laryngologie           |
| <b>SAG</b>  | : Syndrome d'Alagille              |
| <b>SP</b>   | : Sténose pulmonaire               |
| <b>TDM</b>  | : Tomodensitométrie                |

## PLAN

|                                               | <i>Page</i> |
|-----------------------------------------------|-------------|
| INTRODUCTION.....                             | 1           |
| MATERIEL ET METHODES.....                     | 3           |
| OBSERVATIONS .....                            | 4           |
| Observation n°1 .....                         | 4           |
| Observation n°2.....                          | 10          |
| Observation n°3.....                          | 15          |
| Observation n°4.....                          | 20          |
| DISCUSSION .....                              | 25          |
| I- Critères cliniques.....                    | 26          |
| 1- Critères majeurs .....                     | 26          |
| 1-1- L'atteinte hépatique.....                | 26          |
| 1-2- Anomalies cardiaques et vasculaires..... | 29          |
| 1-3- Atteinte oculaire.....                   | 31          |
| 1-4- Anomalies vertébrales et osseuses .....  | 33          |
| 1-5- La dysmorphie faciale.....               | 35          |
| 2- Critères mineurs .....                     | 35          |
| 2-1- Rénale .....                             | 36          |
| 2-2- Autres anomalies .....                   | 36          |

---

|                                                    |    |
|----------------------------------------------------|----|
| II- La biopsie hépatique.....                      | 39 |
| III- Complications .....                           | 39 |
| 1- La malnutrition.....                            | 39 |
| 2- Les infections respiratoires.....               | 40 |
| 3 - L'hémorragie intracrânienne .....              | 40 |
| 4- Cirrhose et insuffisance hépatocellulaire ..... | 41 |
| 5- Carcinome hépatocellulaire .....                | 42 |
| V- Transmission génétique.....                     | 44 |
| VI- Prise en charge des patients.....              | 48 |
| 1- Le traitement de la cholestase chronique.....   | 48 |
| 2- Le traitement du prurit.....                    | 49 |
| 3- La transplantation hépatique .....              | 53 |
| 4-Traitement de l'atteinte cardiaque.....          | 54 |
| VII- Evolution et pronostic .....                  | 55 |
| CONCLUSION .....                                   | 57 |
| RESUME .....                                       | 59 |
| BIBLIOGRAPHIE                                      |    |

## **INTRODUCTION**

Le syndrome d'Alagille (SAG), dysplasie artériohépatique ou paucité ductulaire syndromique est une affection multisystémique héréditaire de transmission autosomique dominante [1].

Sa prévalence est estimée à 1 / 100 000 naissances vivantes [2].

Le SAG est causé par une mutation du gène Jagged1 (JAG1) [3], un ligand codant pour un récepteur Notch. Il joue un rôle important dans la détermination du devenir de la cellule en développement [4, 5, 6].

Cliniquement, le SAG est caractérisé par une cholestase chronique due à une paucité des voies biliaires intrahépatique en combinaison avec d'autres anomalies de l'œil, du cœur, des vertèbres et d'un faciès particulier [1]. D'autres atteintes ont été décrites par plusieurs auteurs et sont qualifiées de critères mineurs [7, 8, 9, 10].

Le phénotype de cette pathologie est très variable en présentation clinique et en sévérité [11, 12, 13, 14]. En effet, le tableau clinique varie considérablement des formes pauci symptomatique aux formes sévères évoluant vers la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire et nécessitant la transplantation hépatique.

Notre travail montre la diversité clinique et évolutive de ce syndrome à travers quatre observations caractérisées par un phénotype, une sévérité et une évolution différents.

Il permet aussi une revue de la littérature internationale très riche depuis la découverte de l'anomalie génétique à l'origine du syndrome. En effet, le SAG est passé en quelques années d'une pathologie très peu connue et dont la physiopathologie est obscure à une véritable aubaine pour les généticiens, les cliniciens et les chercheurs ; Et ceci n'est apparemment que le début d'une avancée génétique, clinique et thérapeutique considérable.

## **MATERIEL ET METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective. Elle porte sur les dossiers des patients pour lesquels le syndrome d'Alagille a été confirmé par une biopsie hépatique. Ces patients ont été hospitalisés au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès depuis son ouverture en 2001.

Critères d'exclusions : Cette étude a exclu tous les malades ayant les critères cliniques requis mais chez qui la biopsie hépatique n'a pas pu être faite ou a été non concluante.

Nous avons sélectionné quatre observations.

Une étude de dossiers de quatre enfants a été réalisée et l'évolution a été étudiée sur plusieurs années de suivi chez certains patients.

Ce travail nous a permis de revoir les présentations cliniques et biologiques. Il nous a permis également de juger de la qualité de la prise en charge initiale de ces malades.

Une revue de littérature a enrichi ce travail dans le but de comprendre la diversité clinique de cette pathologie et les avancées de la recherche génétique notamment dans le syndrome d'Alagille.

## **OBSERVATIONS**

### **Observation n°1**

#### **Identité :**

Il s'agit du nourrisson B. Loubna, de sexe féminin, âgé de dix mois. L'aîné d'une fratrie de deux. Originaire de la région de Fès.

**Motif d'hospitalisation** : ictère cholestatique.

#### **Antécédents :**

Il n'y a ni histoire familiale d'ictère ni d'autres atteintes compatibles avec le syndrome d'Alagille.

L'enfant est issue de parents consanguins de premier degré.

#### **Histoire clinique :**

La patiente a présenté depuis l'âge de quarante jours, un ictère cutanéomuqueux d'aggravation progressive avec des urines foncées et des selles décolorées compliqué d'un prurit intense à l'âge de huit mois.

#### **Examen clinique:**

Un nourrisson de dix mois avec retard psychomoteur et retard de croissance sévères.

Ictère cutanéomuqueux franc sur fond rose avec lésions de grattage. Il n'existe pas de xanthomes cutanés.

La dysmorphie faciale est frappante avec un front bombant, des yeux enfoncés dans les orbites, un hypertélorisme modéré, une racine du nez aplatie et un petit menton pointu et projeté en avant.

L'examen cardiovasculaire ne retrouve pas de souffle cardiaque ni d'hypertension artérielle (HTA).

L'examen abdominal n'objective pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

L'examen ophtalmologique a mis en évidence la présence d'une rétinite pigmentaire et d'un embryotoxon postérieur bilatéral.

**Bilan biologique:**

Montre des signes de cholestase et une cytolyse hépatique modérée (Tableau n°1).

Il n'existe pas d'insuffisance hépatocellulaire.

La fonction rénale est sans anomalies.

L'électrophorèse des protides (EPP) est normale.

Les sérologies des hépatites virales (A, B et C) et des embryofœtopathies (toxoplasmose, rubéole, syphilis, herpès et cytomégalovirus) sont négatives.

L'examen cytbactériologique des urines (ECBU) est stérile.

**Tableau 1: Bilan hépatique (B.L)**

|                                             |          |
|---------------------------------------------|----------|
| <b>Cholestase biologique:</b>               |          |
| • Biluribine Totale                         | 95 mg/l  |
| • Biluribine conjuguée                      | 72mg/l   |
| • Biluribine libre                          | 17 mg/l  |
| • Phosphatase alcaline                      | 975UI/l  |
| • G-Glutamyl Transferase                    | 98 UI/l  |
| • Cholestérolémie                           | 2 g/l    |
| <b>Cytolyse hépatique:</b>                  |          |
| Transaminase glutamique oxaloacétique (GOT) | 225 UI/l |
| Transaminase glutamique pyruvique (GPT)     | 227 UI/l |
| <b>Temps de prothrombine</b>                | 68%      |

**Bilan radiologique :**

La radiographie du rachis dorsolombaire ne montre pas d'anomalies vertébrales.

L'échographie abdominale est sans anomalies.

L'échographie cardiaque est normale.

### **Biopsie hépatique :**

Elle est faite devant la suspicion du syndrome d'Alagille sur l'association de trois critères majeurs : la cholestase chronique, le faciès caractéristique et l'embryotoxon postérieur. Elle a confirmé le diagnostic en montrant la paucité des voies biliaires intrahépatiques.

### **Enquête familiale et étude génétique :**

Vu le caractère génétique de la maladie, une enquête clinico-biologique et radiologique au sein de la famille a été réalisée. Elle n'a pas objectivé de signes en faveur du SAG chez les parents ni chez la sœur de la patiente.

L'étude génétique n'a pu être réalisée en raison du refus des parents.

### **Prise en charge :**

L'enfant a bénéficié d'une supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E et K), une prescription de colestyramine et d'acide ursodéoxycholique dans le but d'améliorer le prurit particulièrement intense chez l'enfant.

### **Evolution :**

La patiente a été perdue de vue pendant de nombreuses années et ne s'est pas présentée à la consultation qu'à l'âge de huit ans. L'ictère cutanéomuqueux était moins franc mais le prurit était intense et la dysmorphie faciale plus marquée. (Figure 1)

L'enfant souffrait de lésions de grattage diffuses sur tout le corps, d'une hépatomégalie, d'un retard staturopondéral sévère (- 4 DS) et d'un retard scolaire important.



**Figure 1 : Dysmorphie faciale (B.L).**

La patiente a bénéficié d'un régime hypercalorique riche en triglycérides à chaînes moyennes, d'une supplémentation en vitamines liposolubles et d'une prescription de la rifampicine dans le but d'améliorer son prurit.

Elle est revue à l'âge de 13 ans. Son ictère a nettement régressé. L'hépatomégalie a disparu. Son stade pubertaire est de A1P1M2 selon la classification de Tanner [12]. La cholestase et la cytolyse hépatiques ont régressé. Le prurit est devenu moins intense et la croissance staturopondérale s'est discrètement améliorée (– 3 DS).

Par ailleurs, la patiente a présenté une hypoacousie de transmission qui s'est améliorée à la suite d'une mise en place d'un drain transtympanique et une baisse importante de l'acuité visuelle qui a nécessité une correction optique.

## **Observation n°2**

### **Identité :**

Nourrisson W. Wiam, de sexe féminin, âgé de six mois, le dernier d'une fratrie de quatre, originaire de la région de Fès.

**Motif d'hospitalisation** : ictère cholestatique.

### **Antécédents :**

Absence de consanguinité parentale.

Pas de cas similaires dans la famille.

Deux décès dans la fratrie en période néonatale pour prématurité.

Prématurité de trente-deux semaines d'aménorrhées.

### **Histoire clinique :**

Ictère néonatal apparu au troisième jour de vie et traité par photothérapie avec une régression incomplète. L'évolution fut marquée par l'aggravation de l'ictère devenu d'allure cholestatique à l'âge de cinq mois avec urines foncées et selles décolorées.

### **Examen clinique :**

Nourrisson hypotrophe (poids à - 2 DS) avec une taille et un périmètre crânien normaux.

Bon développement psychomoteur.

Ictère cutanéomuqueux franc sur fond rose et selles de couleur blanche mastique.

Xanthomes cutanées intéressant la face dorsale des doigts.

Dysmorphie faciale caractéristique du SAG (Figure 2).



**Figure 2 : Dysmorphie faciale et ictère franc (W.W).**

Examen abdominal : trouve une hépatomégalie et une splénomégalie.

Examen cardiovasculaire : absence de souffle à l'auscultation cardiaque et pas HTA.

L'examen ophtalmologique a révélé la présence d'un embryotoxon postérieur.

### **Bilan biologique :**

Il a mis en évidence une cholestase importante et une cytolyse hépatique modérée (Tableau 2).

Aucuns signes d'insuffisance hépatique ni rénale.

Le bilan thyroïdien et l'EPP étaient normaux.

L'ECBU a mis en évidence une infection urinaire à Escherichia coli.

**Tableau 2 : Bilan hépatique (W.W).**

|                                                |          |
|------------------------------------------------|----------|
| <b>Cholestase biologique:</b>                  |          |
| • Biluribine Totale                            | 225 mg/l |
| • Biluribine conjuguée                         | 139 mg/l |
| • Biluribine libre                             | 86 mg/l  |
| • Phosphatase alcaline                         | 3130UI/l |
| • G-Glutamyl Transferase                       | 141 UI/l |
| • Cholestérolémie                              | 2.45 g/l |
| <b>Cytolyse hépatique:</b>                     |          |
| Transaminase glutamique<br>oxaloacétique (GOT) | 360 UI/l |
| Transaminase glutamique pyruvique<br>(GPT)     | 370 UI/l |
| <b>Temps de prothrombine</b>                   | 74%      |

### **Bilan radiologique :**

Radiographie thoracique: vertèbres dorsales en aile de papillon.

Echographie cardiaque: légère hypoplasie des branches de l'artère pulmonaire

Echographie abdominale: a montré une hépatomégalie homogène sans anomalies des voies biliaires extrahépatiques ni d'anomalies rénales.

### **La biopsie hépatique:**

Faite devant les signes en faveur du SAG avec association des cinq critères cliniques majeurs : cholestase chronique, dysmorphie faciale, anomalies vertébrales, hypoplasie pulmonaire et embryotoxon postérieur.

Elle a confirmé la paucité des voies biliaires intrahépatiques.

### **Enquête familiale et étude génétique :**

Les enquêtes clinique, biologique et radiologique aussi bien chez les parents que dans la fratrie n'ont pas révélé de cas similaires.

Une étude génétique a été demandée. Mais, elle n'a pas été réalisée par manque de moyens économiques.

### **Prise en charge :**

La patiente a bénéficié d'une antibiothérapie parentérale à base de céphalosporines de troisième génération et d'aminosides pour stériliser ses urines.

Elle a bénéficié également d'un régime diététique avec la prescription d'un régime hypercalorique riche en triglycérides à chaînes moyennes, une prescription de vitamines liposolubles (A, D, E et K) et d'acide ursodéoxycholique.

**Evolution :**

La patiente est revue en consultation jusqu'à l'âge de deux ans. Elle est restée ictérique sans prurit, avec retard staturo-pondéral à - 2 DS et retard psychomoteur.

L'enfant présentait des épisodes d'aggravation de l'ictère, concomitants aux épisodes d'infections respiratoires et ORL récurrents.

La surveillance biologique ne montre pas d'amélioration de la cholestase. Malheureusement, elle décrit une évolution vers l'insuffisance hépatocellulaire.

La transplantation hépatique est indiquée, mais non faite faute de moyens financiers.

### **Observation n°3**

#### **Identité :**

Il s'agit du nourrisson B. Kawtar, de sexe féminin, âgé de 3 mois, enfant unique, originaire de Meknès.

**Motif d'hospitalisation** : ictère cholestatique.

#### **Antécédents :**

Pas de consanguinité des parents.

Absence de cas similaires dans la famille.

Hypotrophie à la naissance : Poids de naissance = 1350 g.

#### **Histoire clinique :**

Ictère cutanéomuqueux généralisé évoluant dès l'âge de trois semaines avec des urines foncées et des selles décolorées. Sans prurit ni autres signes associés.

#### **Examen clinique :**

Ictère cutanéomuqueux franc sur fond de pâleur avec selles décolorées. Il n'existe pas de xanthomes.

Pas de retards staturo-pondéral ni psychomoteur.

Dysmorphie faciale caractéristique du SAG (Figure 3).

Examen abdominal : hépatomégalie (FH = 9 cm) sans splénomégalie.

Examen cardiovasculaire : sans anomalies.

L'examen ophtalmologique à la lampe à fente a mis en évidence une dépigmentation modérée de l'épithélium pigmentaire sans migration pigmentaire notable ni d'embryotoxon postérieur.



**Figure 3 : Dysmorphie faciale et disparition de l'ictère à neuf mois (B.K).**

**Bilan biologique :**

Montre une cholestase hépatique importante et une cytolyse hépatique modérée (Tableau 3).

Absence d'insuffisance hépatocellulaire.

Le bilan rénal est correct.

l'EPP est sans anomalies.

Les sérologies des hépatites virales (A, B et C) et des embryofœtopathies étaient négatives.

Le bilan thyroïdien était normal et l'ECBU stérile.

**Tableau 3 : Bilan hépatique (B.K).**

|                                                |          |
|------------------------------------------------|----------|
| <b>Cholestase biologique:</b>                  |          |
| • Biluribine Totale                            | 217 mg/l |
| • Biluribine conjuguée                         | 160 mg/l |
| • Biluribine libre                             | 57 mg/l  |
| • Phosphatase alcaline                         | 3200UI/l |
| • G-Glutamyl Transferase                       | 165 UI/l |
| • Cholestérolémie                              | 2.20 g/l |
| <b>Cytolyse hépatique:</b>                     | I        |
| Transaminase glutamique<br>oxaloacétique (GOT) | 337UI/l  |
| Transaminase glutamique pyruvique<br>(GPT)     | 340 UI/l |
| <b>Temps de prothrombine</b>                   | 98%      |

### **Bilan radiologique :**

La radiographie du rachis dorsolombaire est normale.

L'échographie cardiaque est sans anomalies.

L'échographie abdominale a montré une hépatomégalie homogène sans malformations des voies biliaires extrahépatiques. Cependant, elle n'a montré ni splénomégalie ni lésions rénales.

### **Exploration chirurgicale :**

Indiquée devant la suspicion d'une atrésie des voies biliaires, elle a révélé une vésicule biliaire de taille normale avec un foie lisse, brun, de consistance molle.

L'opacification vésicale a montré un bon passage duodénal.

### **Biopsie hépatique :**

L'étude histologique de la biopsie hépatique a révélé une ductopénie estimée à 33 % et une cholestase marquée intrahépatocytaire et intracanaliculaire compatible avec un SAG.

Le diagnostic d'un SAG dans sa forme pauci-syndromique a été retenu.

### **Enquête familiale et étude génétique :**

L'enquête familiale s'est révélée négative. L'étude génétique a été demandée, mais n'a pas été réalisée faute de moyens financiers.

### **Prise en charge :**

Essentiellement diététique.

**Evolution :**

Bonne évolution clinique et biologique avec régression de l'ictère et l'hépatomégalie vers l'âge de huit mois et les signes biologiques de la cholestase vers l'âge de dix-huit mois. La patiente est revue à l'âge de cinq ans et demi. Son ictère a totalement disparu avec une discrète cholestase biologique. Sa croissance staturopondérale et son développement psychomoteur sont normaux.

## **Observation n°4**

### **Identité :**

Nourrisson L. Jabour de sexe masculin, âgé de quatre mois, dernier d'une fratrie de trois. Originaire d'Oujda.

**Motif d'hospitalisation** : ictère cholestatique.

### **Antécédents :**

Consanguinité parentale de deuxième degré.

Pas d'histoire familiale similaire.

### **Histoire clinique :**

Le nourrisson a présenté, vers l'âge de un mois, un ictère d'allure cholestatique évoluant progressivement sans autres signes cliniques associés.

### **Examen clinique :**

Nourrisson ictérique avec urines foncées et selles décolorées.

Le patient est dénutri, avec retard staturo-pondéral sévère (– 4DS).

Dysmorphie faciale caractéristique du SAG (Figure 4).

Examen cardiovasculaire: retrouve un souffle systolique, pas d'HTA.

Examen abdominal: pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

Examen ophtalmologique : il a mis en évidence la présence d'un embryotoxon postérieur.



**Figure 4 : Dysmorphie faciale et ictère franc (L.J).**

**Bilan biologique :**

Cholestase et cytolysse hépatique modérée (Tableau 4).

Bilan rénal normal.

L'EPP et le bilan thyroïdien étaient normaux.

Les sérologies des embryofœtopathies et des hépatites virales étaient négatives.

L'ECBU était stérile.

**Tableau 4 : Bilan hépatique (L.J).**

|                                                |          |
|------------------------------------------------|----------|
| <b>Cholestase biologique:</b>                  |          |
| • Biluribine Totale                            | 228 mg/l |
| • Biluribine conjuguée                         | 172 mg/l |
| • Biluribine libre                             | 56 mg/l  |
| • Phosphatase alcaline                         | 751 UI/l |
| • G-Glutamyl Transferase                       | 441 UI/l |
| • Cholestérolémie                              | 2.56 g/l |
| <b>Cytolyse hépatique:</b>                     |          |
| Transaminase glutamique<br>oxaloacétique (GOT) | 135UI/l  |
| Transaminase glutamique pyruvique<br>(GPT)     | 270 UI/l |
| <b>Temps de prothrombine</b>                   | 75%      |

### **Bilan radiologique :**

Echographie abdominale: normale.

Radiographie du rachis dorsolombaire: a montré des vertèbres dorsales en « ailes de papillons » avec un aspect en hémivertèbres.

Echographie cardiaque: a objectivé la présence d'une communication interventriculaire restrictive.

### **Biopsie hépatique :**

Paucité des voies biliaires intrahépatiques. L'immunomarquage par la cytokératine 7 et 19 a montré une positivité au niveau des néocanaux périportaux confirmant la paucité des voies biliaires intrahépatiques, compatible avec un SAG.

### **Enquête familiale et étude génétique :**

La recherche de cas similaires dans la fratrie et l'étude génétique n'ont pas pu être réalisées à cause du refus des parents.

### **Prise en charge :**

Identique aux cas précédents. Nous avons proposé une transplantation hépatique, vu la sévérité du tableau clinique et le retard staturopondéral manifeste. Cependant, cette transplantation n'a pu être réalisée en raison du manque de moyens financiers.

### **Evolution :**

Le nourrisson est revu à l'âge de huit mois. Il garde une cholestase importante avec apparition d'un prurit. Il accuse toujours un retard staturopondéral de – 4 DS.

**Tableau 5 : Tableau récapitulatif des observations.**

| Observation             | N1                                                            | N2                                                                        | N3                   | N4                                                 |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------|
| Sexe                    | Féminin                                                       | Féminin                                                                   | Féminin              | Masculin                                           |
| Age                     | 10 mois                                                       | 6 mois                                                                    | 3 mois               | 4 mois                                             |
| Consanguinité           | Oui                                                           | Non                                                                       | Oui                  | Oui                                                |
| Prématurité             | Non                                                           | Oui                                                                       | Non                  | Non                                                |
| L'âge de début          | 40 jours                                                      | 3 jours de vie                                                            | 3 semaines de vie    | 1 mois                                             |
| Atteinte hépatique      | Ictère cholestatique                                          | Ictère cholestatique                                                      | Ictère cholestatique | Ictère cholestatique                               |
| Dysmorphie faciale      | Oui                                                           | Oui                                                                       | Oui                  | Oui                                                |
| Souffle cardiaque       | Non                                                           | Non (SP minime)                                                           | Non                  | Oui (CIV)                                          |
| Atteinte vertébrale     | Non                                                           | Oui                                                                       | Non                  | Oui                                                |
| Embryotoxan postérieur  | Oui                                                           | Oui                                                                       | Non                  | Oui                                                |
| Retard staturo-pondéral | -4DS                                                          | -2DS                                                                      | Non                  | -4DS                                               |
| Evolution               | Disparition de l'ictère<br>RSP<br>Hypoacousie de transmission | Ictère persistant<br>RSP<br>RPM<br>Infections respiratoires et ORL<br>IHC | Bonne                | Ictère et prurit persistants<br>RSP et RPM sévères |

## **DISCUSSION**

Le syndrome d'Alagille est une maladie génétique à transmission autosomique dominante avec atteinte systémique. Sa prévalence est estimée à 1/100 000 naissances vivantes sans prédominance de sexe [2]. Elle semble cependant être sous-estimée.

Depuis la première description cela fait près de quarante ans, sa variabilité clinique et sa complexité ont été de plus en plus étudiées. Décrit en premier par Alagille et Al en 1969 [11], le groupe a exposé ses observations dans une publication en 1975 [1]. Par ailleurs, en 1973, Watson et Miller ont indépendamment reconnu et rapporté l'association de ces anomalies chez les mêmes patients [12].

Durant les quatre dernières décennies, beaucoup d'investigations ont continué à définir les critères cliniques majeurs de cette maladie [15-16]. D'autres anomalies ont été décrites mais avec une fréquence moindre. [17-18]. L'identification du Jagged1 (qui code pour un ligand), comme gène causal du syndrome, a montré la diversité du phénotype associé à cette mutation [19] [20].

Nos observations reflètent bien la variabilité clinique de ce syndrome.

Les critères diagnostiques sont définis par la présence d'une paucité ductulaire intrahépatique à la biopsie hépatique, associée à au moins trois des cinq critères cliniques majeurs : la cholestase chronique, l'atteinte cardiaque (le plus souvent une sténose périphérique de l'artère pulmonaire), les anomalies squelettique (typiquement des vertèbres en « ailes de papillon »), les anomalies oculaires (embryotoxon postérieur) et faciès caractéristique [21].

La forme complète du syndrome est caractérisée par la présence de ces cinq critères. Deux patients de notre série (Observation:2 et 4) remplissent ces critères et ont donc la forme complète du syndrome. Dans la forme partielle, il en existe moins de cinq [21].

D'autres anomalies moins fréquentes ont été observées telles que les anomalies rénales et osseuses, le retard de croissance et le retard mental [17, 18].

## **I- Critères cliniques :**

### **1- Critères majeurs :**

#### **1-1- L'atteinte hépatique :**

La cholestase chronique est un élément majeur du diagnostic. Elle peut être modérée à sévère et se développe durant les trois premiers mois de vie chez 45% à 75% des patients avec des épisodes d'ictère et de remissions anictériques [18, 21] [22]. C'est le motif d'hospitalisation chez tous nos malades avec un âge de début remontant à la période néonatale.

Le prurit est rarement présent avant trois à cinq mois de vie. Il s'agit du prurit le plus sévère rencontré au cours d'une atteinte hépatique chronique. Il est dans la plupart des cas persistants même en l'absence d'ictère. Sa présence invalidante pose des problèmes thérapeutiques ; ce qui est le cas chez presque tous nos patients. Il peut indiquer la transplantation hépatique même si la fonction du foie est normale [23, 24, 25]. Les anomalies biologiques les plus communes incluent une élévation des acides biliaires, de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines, du cholestérol et du g-glutamyl transpeptidase (GGT).

Ces perturbations biologiques sont dues à un déficit en excrétion biliaire. Moins fréquemment, on note une élévation des taux des aminotransferases et des triglycérides. L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycémie peuvent être importantes dans les cholestases sévères [22].

La transplantation hépatique est nécessaire chez 21 à 50% patients qui ont des symptômes hépatiques dans l'enfance [18, 24].

L'hépatomégalie peut être observée. Elle prédomine au foie gauche. sa consistance est le plus souvent normale. La splénomégalie est observée chez 40% des malades mais l'hypertension portale n'est retrouvée que chez la moitié des patients avec splénomégalie.

Les xanthomes progressent à partir de l'âge de quatre ans. Ils sont liés à l'hypercholestérolémie et ont tendance à disparaître vers l'âge de dix ans. Ils se forment au niveau des oreilles, de la nuque, des surfaces d'extension des doigts, des plis inguinaux et palmaires, de la fosse poplitée et des fesses [21]. Un cas de xanthomes laryngés a été rapporté en 2006 [26] chez une petite fille de deux ans et cinq mois, atteinte du syndrome d'Alagille. La découverte a été faite après examen sous laryngoscope, justifié par le stridor et la respiration bruyante de la patiente. L'atteinte ORL a été décrite dans le SAG dans le cadre de l'extension de xanthomes cutanés [27].

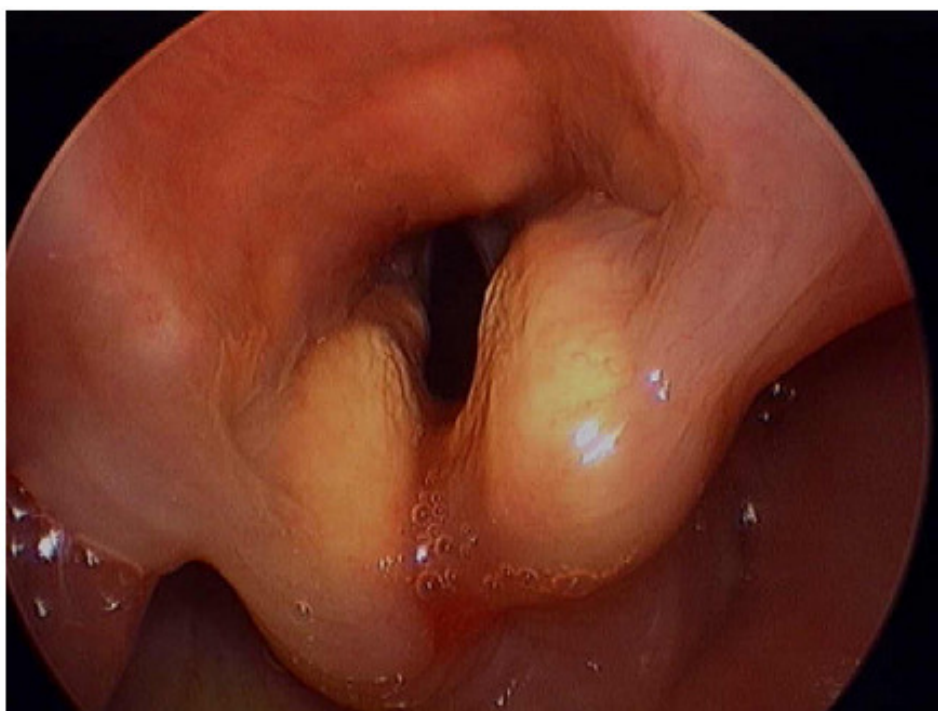


Figure 5 : Xanthome aryténoïde [26].

### **1-2- Anomalies cardiaques et vasculaires:**

Les malformations cardiaques associées au syndrome sont fréquentes (85 à 95%). Dans l'étude faite par Alagille et Al sur une série importante de patient ayant un SAG [21], 68/80 patients avaient un souffle cardiaque, 70% avaient une sténose pulmonaire asymptomatique isolée et non progressive intéressant l'arbre vasculaire pulmonaire périphérique ou les artères pulmonaires moyennes. Chez dix patients (12.5%), tout l'arbre vasculaire pulmonaire était hypoplasique. Sept patients avaient une tétralogie de Fallop.

Watson et Miller [12] ont identifié seize enfants porteurs du syndrome avec quatorze malades ayant des anomalies cardiaques incluant la sténose de l'artère pulmonaire et un truncus arteriosus. Depuis, d'autres patients ont été étudiés et les malformations cardiaques ont été documentées avec plus de détails.

L'atteinte la plus commune affecte l'arbre vasculaire pulmonaire et surtout la branche de l'artère pulmonaire (AP) qui est atteinte chez près de 75% des patients dans plusieurs études [16, 18, 28]. La tétralogie de Fallop a été documentée chez 8 à 12% des patients avec l'évidence d'une sévérité plus marquée chez les patients avec syndrome d'Alagille que chez les autres patients [28].

En plus des anomalies de l'arbre pulmonaire et de la tétralogie de Fallop, d'autres anomalies ont été documentées incluant communication interventriculaire (CIV) (isolée ou associée à la sténose pulmonaire) retrouvée chez notre quatrième patient, communication interauriculaire (CIA) (isolée ou associée à la sténose pulmonaire), la coarctation de l'aorte et les anomalies de l'artère coronaire gauche et de l'arc aortique droit.

Lors d'une analyse d'anomalies cardiaques dans une cohorte de deux cents patients avec syndrome d'Alagille à l'hôpital de Philadelphia, les anomalies cardiaques ont été retrouvées chez cent quatre-vingts treize patients (93%) [18, 28] avec dans 76% des cas une sténose de la branche de l'artère pulmonaire. Une sténose pulmonaire périphérique isolée a été identifiée chez soixante-dix patients (35%). Cent dix malades (55%) avaient des anomalies cardiaques droites (tétralogie de Fallop, sténose de la valve pulmonaire et sténose de la branche de l'artère pulmonaire). Treize (7%) avaient des anomalies cardiaques gauches (sténose de la valve aortique, sténose supra valvulaire de la valve aortique et coarctation de l'aorte).

Vingt-sept (14%) avaient d'autres anomalies : (CIV, CIA, canal atrioventriculaire, ductus arteriosus, veine cave supérieur (VCS) gauche, absence de la VCS droite, arc aortique droit, anomalies de l'artère coronaire gauche et sténose de la veine pulmonaire).

Sur une autre grande série, 14/200 patients rapporté par McElhinny et Al [28] sont décédés de causes cardiovasculaires : d'une tétralogie de Fallot (10 patients), sténose pulmonaire sévère (2 malades), truncus arteriosus (1 patient) et un anévrisme du sinus de Valsalva (1 cas).

L'atteinte cardiaque conditionne le pronostic dans le SAG. Les patients ayant des anomalies cardiaques ont approximativement 40% de survie à six ans comparés à 95% de survie chez ceux qui n'ont pas d'anomalies cardiaques [18].

D'autres atteintes vasculaires ne faisant pas partie des critères majeurs, ont été identifiées dans le syndrome d'Alagille, notamment aortique, rénale, coeliaque, mésentérique supérieur et surtout intracrânienne avec le risque d'hémorragie cérébrale pouvant être fatale pour le sujet (14% à 25% de mortalité) [18].

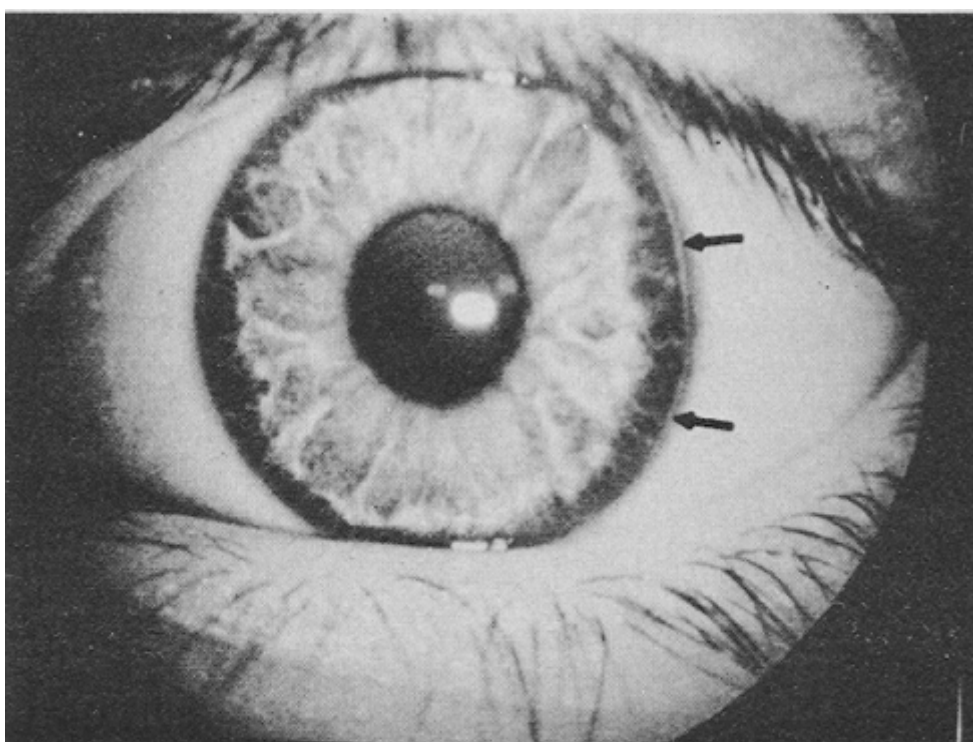
### **1-3- Atteinte oculaire:**

Diverses anomalies intéressant la cornée, l'iris, la rétine et le disque optique ont été décrites dans le syndrome d'Alagille.

L'embryotoxon postérieur fait partie des critères diagnostic majeurs du syndrome. 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. L'embryotoxon postérieur, qui n'interfère pas avec la vision, est retrouvé chez 56 à 95% des patients ayant un SAG [18, 21, 29, 30, 31]. Il est aussi vu chez 8 à 15% de la population générale [31].

D'autres anomalies oculaires ont été rapportées incluant l'anomalie d'Axenfeld (retrouvée chez 13% des patients ayant un SAG), anomalie de Rieger (dysgénésies primaire du mésoderme), drusen du nerf optique, micro cornée, keratoconus, dystrophie congénitale maculaire, chambre antérieure superficielle, pupille ectopique, cataracte, strabisme, hypoplasie de l'iris et anomalies du disque optique [18,30].

On note également des changements de la pigmentation rétinienne chez plusieurs patients (patiente N : 3) avec hypercholestérolémie. Mais, ils ne sont pas spécifiques du syndrome.



**Figure 6 : Embryotoxon postérieur, une ligne blanche à l'intérieur du limbe [21].**

#### **1-4- Anomalies vertébrales et osseuses :**

Les anomalies vertébrales font partie des critères majeurs de diagnostic du SAG [1].

La plus caractéristique est l'aspect en aile de papillon, retrouvé chez 33-87% des patients ayant un SAG [1, 18, 24, 32, 33, 34]. Cette anomalie n'est pas commune chez l'individu normal. Elle est vue néanmoins dans d'autres syndromes tels que le syndrome de VATER, Crouzon, Jarcho-Levin et dans la dystocie spondylocostale.

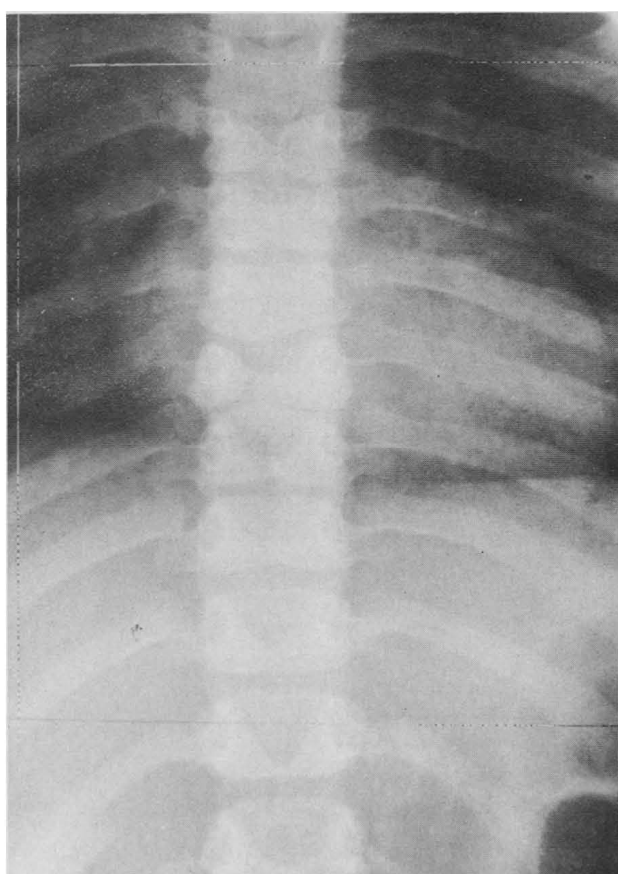
L'atteinte vertébrale est due à l'absence de fusion des arcs antérieurs vertébraux. Le corps vertébral est divisé sagittalement en deux hémivertèbres.

Quand l'atteinte vertébrale est complète, nous avons une paire d'hémivertèbres triangulaires et séparées, disposées face à face comme les ailes d'un papillon. Elles sont en général asymptomatiques. (Figure 7)

D'autres anomalies osseuses ont été rapportées comme des petites phalanges ; et, la fusions de vertèbres adjacentes [34] ainsi que plusieurs atteintes osseuses sévères d'origine métabolique avec ostéoporose et fractures pathologiques surtout du fémur qui sont commune dans le syndrome d'Alagille. Elles sont principalement dues à la malnutrition chronique avec déficit en vitamines D et K et aux atteintes hépatiques et rénales chroniques et à l'insuffisance pancréatique [35].

Il n'est pas bien connu si l'atteinte intéresse l'os trabéculaire ou corticales. Certaines études concluent à l'atteinte des deux [36].

L'incidence des fractures est significativement plus augmentée dans le SAG que dans d'autres maladies hépatiques chroniques. Il semblerait qu'en plus de la malnutrition, un support génétique soit à l'origine de cette fragilité osseuse. Cette idée a été renforcée par la découverte récente d'une mutation en delta-like-3 : un autre ligand des récepteurs Notch responsable d'une transmission autosomique récessive dans la dystocie spondylocostale [37].



**Figure 7 : Vertèbres en aile de papillon D6, D7, D9, D10 et D11 [21].**

### **1-5- La dysmorphie faciale:**

Le faciès est caractéristique. Il s'agit d'un élément important du diagnostic présent dès les premiers mois de vie mais rarement reconnaissable. Il le devient plus facilement avec l'âge et notamment vers l'âge de cinq à dix ans.

La dysmorphie faciale associe un front bombant des yeux enfoncés avec hypertélorisme modérée et une racine de nez aplatie un petit menton pointu et projeté en avant. La combinaison de ces signes donne un visage triangulaire caractéristique (voir photos de nos patients).

Une étude faite à l'hôpital de Philadelphia [38] a demandé à des cliniciens, généticiens et pédiatres d'observer le faciès d'enfants ayant un SAG et d'autres patients souffrant de cholestase chronique. Le diagnostic de syndrome d'Alagille a été posé selon la dysmorphie faciale avec une spécificité à 82%, une sensibilité à 76%, une valeur prédictive positive à 81% et une valeur prédictive négative à 77%. Les conclusions de cette étude montrent bien que le faciès est spécifique du diagnostic dans le SAG.

### **2- Critères mineurs :**

En dehors de ces cinq éléments caractéristiques, un certain nombre d'anomalies sont observées avec une fréquence moindre et font parties des critères mineurs du diagnostic.

### **2-1- Rénale :**

L'atteinte rénale devrait faire partie des critères majeurs du diagnostic.

En effet, les anomalies rénales sont présentes chez 40 à 50% des patients avec SAG [17, 18, 24, 32, 39].

Les atteintes sont variables, structurales, fonctionnelles et anatomiques. Elles incluent rein unique, rein ectopique, petit rein, rein mutikystique unilatéral ou bilatéral, uretère bifide, associés ou non à une insuffisance rénale [17, 39, 40, 41].

La sténose de l'artère rénale est une cause de l'HTA dans le syndrome d'Alagille [8].

L'acidose tubulaire, l'insuffisance rénale néonatale, néphrophthisis et néphropathie tubulointerstitielle ont été également décrites.

L'anomalie histologique la plus fréquente correspond à une mésangiolipidose [21].

### **2-2-Autres anomalies:**

D'autres anomalies ont été observées dans le syndrome d'Alagille intéressant notamment:

- L'arbre respiratoire avec des sténoses trachéales et bronchiques.
- Le tube digestif semble également être atteint avec des atrésies jéjunales, atrésies iléales, malrotation et micro-colon.
- La sphère ORL : otite moyenne, sinusite chronique ou un développement sinusale insuffisant. Notre patiente W.W présentait des épisodes récurrents d'otites et une hypoacousie de transmission a été diagnostiquée chez notre première malade.
- Le crâne avec macrocéphalie.

- Plusieurs lésions vasculaires, incluant les sténoses, décrites précédemment, ont été identifiées.
- les désordres endocriniens ont été également associés au syndrome comme l'hypothyroïdie, le diabète insulino-dépendant et l'insuffisance pancréatique qui semblent jouer un rôle important dans la survenue de fractures osseuses [42].
- les retards de croissances essentiellement dus à la malnutrition mais aussi à d'autres facteurs inhérents au syndrome. Dans la série de D. Alagille le retard de croissance a été noté chez 50% des patients, relativement relié au degré de la cholestase avec une tendance à diminuer en sévérité avec l'âge [42].
- Le retard mental:

Dans les premières séries du SAG, le retard mental a été fréquemment rapporté avec notamment 60% des patients dans la série d'Alagille ayant un retard mental (QI<80) [21].

Ceci est différent de nos jours où il semble qu'une meilleure prise en charge de ces enfants notamment sur le plan nutritionnel favorise le développement mental [22].

- Le retard pubertaire : il est présent mais la puberté est par la suite normale. Dans la série d'Alagille trois patientes ont été enceintes et ont donné naissance à des enfants en bonne santé [22].
- Anomalie de la voix : Certains patients ont une voix aigue, sans qu'il soit noté d'anomalie sur les cordes vocales [22].

**Tableau 6 : Fréquence des anomalies observées dans le SAG [18].**

| <i>Clinical feature</i>        | <i>% of affected patients</i> | <i>Comments</i>                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Intrahepatic bile duct paucity | 91                            | This increases in frequency with age                                                                                                                                                                           |
| Chronic cholestasis            | 94                            |                                                                                                                                                                                                                |
| Cardiac murmur or defect       | 92                            |                                                                                                                                                                                                                |
| Characteristic facies          | 91                            | Peripheral pulmonary stenosis is the most common defect but a structural cardiac defect is present in 24%<br>Prominent forehead, deep set eyes, pointed chin, and a saddle or straight nose with a bulbous tip |
| Eye defects                    | 80                            | Anterior chamber defects, eg posterior embryotoxon, Axenfeld's anomaly, or Rieger anomaly, but retinal pigmentary changes and optic disc drusen have also been reported                                        |
| Skeletal abnormalities         | 51                            | Butterfly vertebrae                                                                                                                                                                                            |
| Renal abnormalities            | 40                            | Renal tubular acidosis                                                                                                                                                                                         |
| Growth retardation             | 87                            | Exocrine                                                                                                                                                                                                       |
| Pancreatic insufficiency       | 41                            |                                                                                                                                                                                                                |
| Chronic otitis media           | 35                            |                                                                                                                                                                                                                |
| Intracranial bleeding          | 14                            |                                                                                                                                                                                                                |
| Small bowel stenosis/atresia   | 7                             |                                                                                                                                                                                                                |

## **II– La biopsie hépatique :**

Elle confirme le diagnostic. L'anomalie histologique principale est la paucité ductulaire interlobulaire biliaire.

L'examen d'au moins dix espaces portes est nécessaire. En effet ces patients ont tendance à avoir moins de ces structures que la normale [22].

L'anatomopathologiste doit noter le nombre et la taille des espaces portes et examiner le nombre et la forme des voies biliaires interlobulaires. Si au moins la moitié de la triade manque, le diagnostic est confirmé. Cependant, la paucité ductulaire interlobulaire est aussi vue dans la maladie de Byler (avec normal gamma-glutamyl transferase) et dans les formes monosyndromiques de cholestase intrahépatique. Dans le syndrome d'Alagille, il y a invariablement une réduction du ratio du ductus interlobulaire par rapport aux espaces portes [43] et aussi des degrés variables de fibrose et dans les stades ultimes la cirrhose biliaire peut être observée.

## **III– Complications :**

### **1– La malnutrition :**

L'importance de la nutrition chez les enfants avec SAG est reconnue par les cliniciens [1,18]. En effet la nutrition joue un rôle critique dans le neurodéveloppement, l'apprentissage, la résistance à la maladie et aussi dans la prise en charge chirurgicale des patients [44, 45, 25].

La malnutrition chronique peut aider à la détérioration progressive de la fonction hépatique et peut contribuer au besoin à une transplantation hépatique. Le statut nutritionnel est aussi un élément prédictif de morbidité et de mortalité après la greffe de foie.

L'état de malnutrition chronique sévère avec déficit en vitamine D [46], vitamine K et magnésium[35], l'insuffisance hépatique et rénale chronique ainsi que l'insuffisance pancréatique chronique[42,47] rendent ces enfants particulièrement fragiles et les exposent à des complications métaboliques graves et aux infections sévères.

## **2– Les infections respiratoires:**

Peuvent être sévères et sont fréquentes durant la première année de vie [21]. Retrouvées à des fréquences variables chez nos patients. Plus marquées chez le nourrisson W.W. qui souffrait d'épisode d'infections respiratoires récurrentes.

## **3 – L'hémorragie intracrânienne:**

L'hémorragie intracrânienne est la plus importante et la plus sévère complication du système nerveux central dans le syndrome d'Alagille. Elle est une cause majeure de morbidité et mortalité. [48, 49, 50].

Elle survient chez 10 à 25% des patients avec SAG à n'importe quel âge et dans 30 à 50% des cas elle est fatale [18, 24, 51].

Dans la majorité des cas elle est spontanée. Elle est sans facteurs de risques clairs. Malheureusement, sa prédiction et sa prévention ne sont pas possibles. Elle peut être épidurale, sous dural, sous–arachnoïdienne ou intraparenchymateuse [23].

Sa pathogénie n'est pas encore bien connue et semble peu influencée par les anomalies d'hémostases chez les patients atteints de SAG. Des auteurs suggèrent que l'hémorragie intracrânienne est liée aux complications hématologiques des cardiopathies ; mais, ceci n'explique pas sa survenue chez les patients qui n'ont pas d'atteinte cardiaque.

Dans une étude rétrospective chez deux cent soixante-huit patients ayant un syndrome d'Alagille [51], vingt-cinq anomalies vasculaires non cardiaques ont été décrites (9%) avec notamment l'anévrisme de l'artère basilaire, des anomalies de l'artère carotide interne et l'anévrisme de l'artère cérébrale moyenne. Le syndrome de Moya-moya a été également décrit [48,49].

La fréquence et la sévérité de ces hémorragies intracrâniennes dans le SAG ne sont pas décrites dans les autres atteintes hépatiques chroniques et semblent spécifiques à ce syndrome [23].

Un support génétique notamment en rapport avec la mutation du gène Jagged 1 peut être à l'origine de ces anomalies vasculaires. Cette idée est renforcée par l'existence de déficit en récepteur Notch à l'origine d'autres pathologies comme l'artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous cortical et leucoencéphalopathie (CADASIL) [52].

Ceci pourrait suggérer que l'atteinte vasculaire peut être l'anomalie primaire à l'origine de tout le phénotype du syndrome d'Alagille.

#### **4- Cirrhose et insuffisance hépatocellulaire:**

Il n'existe pas de critères prédictifs d'une évolution vers la cirrhose ou vers l'insuffisance hépatocellulaire (IHC) [23]. La fibrose est plus marquée et le risque d'installation d'une IHC augmente avec l'âge et avec l'importance et la sévérité de la cholestase chronique. La transplantation hépatique s'impose dans ces cas [53].

## **5- Carcinome hépatocellulaire:**

Le carcinome hépatocellulaire est rare chez l'enfant. Il est également rare dans le syndrome d'Alagille notamment dans l'enfance. Cependant huit cas ont été rapportés chez l'enfant porteur de SAG dans la littérature. [54, 55, 56]

La cirrhose et l'hypertension portale semblent favoriser la transformation maligne.

La découverte dernièrement de la mutation du gène Jagged1 et la survenue précoce de l'hépatocarcinome dans le syndrome d'Alagille ont ouvert la porte à des questions sur l'origine génétique de cette tumeur maligne.

En effet, cette mutation concerne un gène qui code un ligand de surface cellulaire du récepteur Notch. Les signaux transmis par le récepteur Notch, en combinaison avec d'autres signaux cellulaire, contrôlent la différenciation et la prolifération cellulaire et l'apoptose durant le développement. Des études récentes suggèrent le rôle du Notch signal dans les transformations néoplasiques [57]. Ceci n'a pas été décrit précédemment pour les hépatocytes. Il a été rapporté dans les néoplasmes cervicaux [58] dans les carcinomes de la tête et du cou [59], dans le carcinome rénal et dans la leucémie myéloïde aigue [60]. L'incidence apparemment basse de l'hépatocarcinome dans le SAG peut représenter une variabilité génétique et phénotypique du syndrome. Une mutation spécifique du gène pourrait prédisposer au développement de la malignité [54].

Ceci suggère qu'il y a un risque élevé de transformation maligne chez ces patients notamment chez ceux qui ont un important syndrome cholestatique ou qui ont déjà installé une cirrhose. Les surveillances clinique biologique ( $\alpha$ FP) et radiologique semblent donc de mise [55].

Aucun de nos patients n'a bénéficié de cette surveillance.



Figure 8 : TDM abdominale: coupe axiale montrant une masse intrahépatique bilobulaire siégeant au niveau du lobe droit avec invasion de la veine porte [55].

## **V- Transmission génétique :**

Le SAG est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante avec une expressivité très variable de la maladie y compris au sein de la même famille [7,14, 63].

En 1997, des mutations du gène codant pour JAG1 ont été identifiées comme l'anomalie génétique responsable du syndrome d'Alagille [19, 20]. Il s'agit d'une délétion ou d'une translocation du bras court du chromosome 20 (bande 20 p12) [61, 62].

L'identification du gène a ouvert plusieurs portes notamment pour la confirmation du diagnostic clinique, l'étude prénatale et pour comprendre comment la mutation du gène Jagged1 est reliée aux anomalies cliniques décrites dans le syndrome.

Jagged1 est l'un des cinq ligands pour les quatre récepteurs Notch humains. Le signal Notch fonctionne durant le développement embryonnaire. C'est une voie de signalisation du « destin » cellulaire [4,64].

Les études sur son rôle dans le développement humain et des maladies étaient restées à leur début. L'identification du Jagged1 comme le gène du syndrome d'Alagille et la multiplicité d'essais pour détecter ses mutations ont permis la progression du travail pour reconnaître le spectre des anomalies associées à la mutation du Jagged1. [65].

Une étude sur des tissus embryonnaire humains de 32 à 52 SA [64] 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. Il pourrait expliquer par la même occasion la prédominance de l'atteinte droite du cœur, de l'atteinte vasculaire, oculaire, rénale et hépatique.

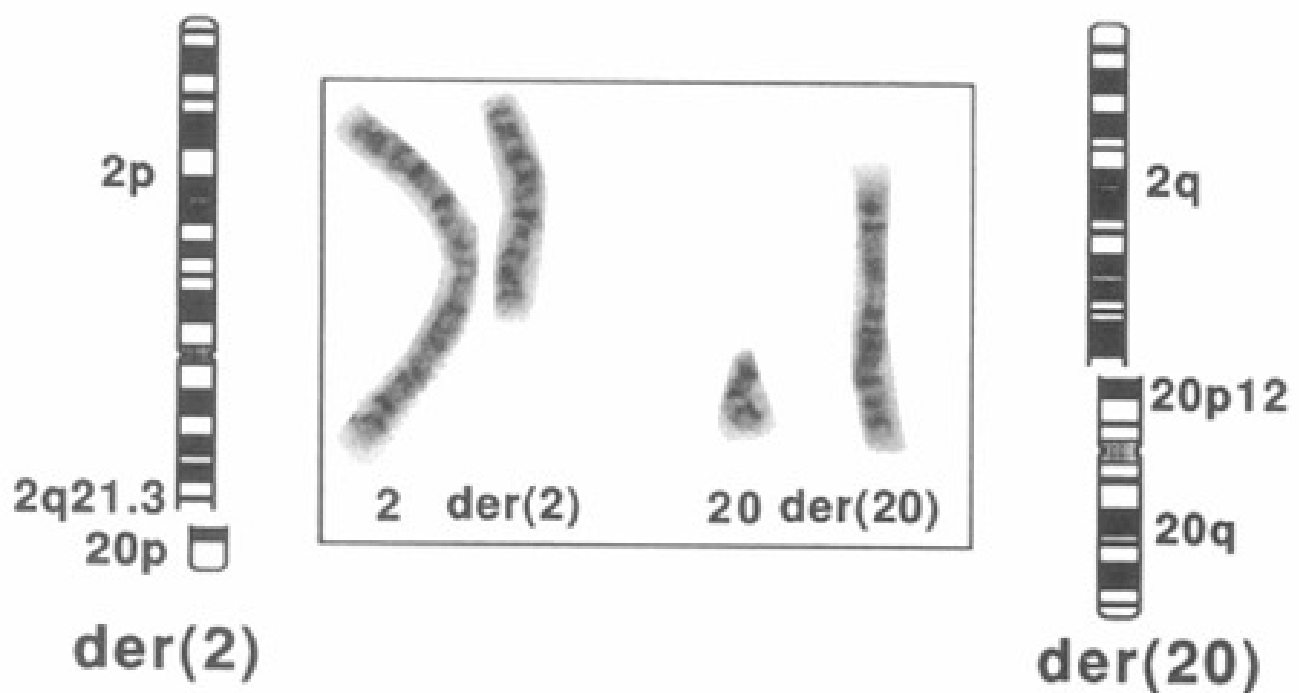
Cette dernière semble liée à une atteinte vasculaire et non à une atteinte biliaire initiale, c'est également le cas de l'atteinte vertébrale qui pourrait être la résultante d'une atteinte des artères vertébrales. Une autre théorie rattache l'anomalie hépatique à une expression exagérée d'un facteur de croissance des hépatocytes "Hepatocyte growth factor (HGF). [66]. D'autres anomalies ont été décrites liées à la mutation de ce gène et qui ne sont pas décrites dans le SAG notamment des atteintes neurologiques. Ceci a permis de montrer la diversité de l'action du gène Jagged1 et expliquer la variabilité du phénotype dans le syndrome d'Alagille [13, 14].

A ce jour, plus de trois cents patients ayant un syndrome d'Alagille ont bénéficié d'études moléculaires et la mutation du Jagged1 a été trouvée chez plus de 70% des patients [67]. Cependant, des études récentes ont révélé que plus de 90% des patients avec un diagnostic clinique définitif du syndrome d'Alagille, peuvent avoir une mutation du Jagged1 avec cependant une variabilité d'expression très importante du gène [18,68,69] (Tableau 7).

Cinquante à 70% des mutations sont de novo [70]. La délétion totale du gène JAG1 survient chez 5 à 7 % des patients ayant un SAG [23], leur phénotype ne diffère pas des patients ayant une mutation intragénique [68]. En effet, il n'existe aucune corrélation entre le type ou le siège de la mutation du gène JAG1 et le phénotype ou la sévérité de la maladie [71].

Des mutations du gène Jagged1 ont été retrouvées chez des individus asymptomatiques notamment chez les membres de famille de patients affectés par le SAG.

Leur identification chez le parent porteur facilite la possibilité du diagnostic anténatal. Cependant, le conseil génétique reste difficile à établir vu la variabilité de la sévérité de l'atteinte hépatique ainsi que des anomalies associées.



**Figure 9 : Translocation (2; 20) (q21.3; p12) dans le syndrome d'Alagille [14].**

**Tableau 7: relation phénotype et mutation du gène Jagged1 chez les patients et leurs parents: variabilité importante d'expression du gène. [68]**

| Clinical findings                                                                                                                                          | Current study: relatives (53) | Current study: probands (34) | Current study: relatives and probands (87) | Emerick <i>et al</i> , 1999 (92) | Lykavieris <i>et al</i> , 2001 (163) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| Liver disease, 42 relatives evaluated                                                                                                                      |                               |                              |                                            |                                  |                                      |
| Cholestatic liver disease                                                                                                                                  | 31% (13/42)                   | 97% (33/34)                  | 61% (46/76)                                | 96%                              | 100%                                 |
| Biochemical liver abnormalities only                                                                                                                       | 24% (10/42)                   | 3% (1/34)                    | 14% (11/76)                                | 4%                               |                                      |
| No liver abnormalities                                                                                                                                     | 45% (19/42)                   | 0% (0/34)                    | 25% (19/76)                                |                                  |                                      |
| Cardiac disease, 51 relatives evaluated                                                                                                                    |                               |                              |                                            |                                  |                                      |
| PS/ PPS                                                                                                                                                    | 41% (21/51)                   | 82% (28/34)                  | 58% (49/85)                                | 67%                              |                                      |
| Structural defect                                                                                                                                          | 31% (16/51)                   | 47% (16/34)                  | 38% (32/85)                                | 24%                              | 18%*                                 |
| Murmur only                                                                                                                                                | 29% (15/51)                   | 9% (3/34)                    | 21% (18/85)                                | 21%                              |                                      |
| No cardiac anomalies                                                                                                                                       | 25% (13/51)                   | 0% (0/34)                    | 15% (13/85)                                | 2%                               | 6%*                                  |
| Eye findings, 31 relatives evaluated                                                                                                                       |                               |                              |                                            |                                  |                                      |
| Eye findings                                                                                                                                               | 71% (22/31)                   | 75% (21/28)                  | 73% (43/59)                                | 78%                              | 84%*                                 |
| Vertebral anomalies, 19 relatives evaluated                                                                                                                |                               |                              |                                            |                                  |                                      |
| Butterfly vertebrae                                                                                                                                        | 26% (5/19)                    | 64% (18/28)                  | 49% (23/47)                                | 51%                              | 79%*                                 |
| Facial features, 46 relatives evaluated                                                                                                                    |                               |                              |                                            |                                  |                                      |
| Facies                                                                                                                                                     | 91% (42/46)                   | 97% (31/32)                  | 94% (73/78)                                | 96%                              | 97%*                                 |
| PS (pulmonary stenosis)/PPS (peripheral pulmonary stenosis—stenosis at any level in the pulmonary tree)                                                    |                               |                              |                                            |                                  |                                      |
| Structural defect: intracardiac structural defects, such as tetralogy of Fallot and valvar pulmonary stenosis, excludes lone peripheral pulmonary stenosis |                               |                              |                                            |                                  |                                      |
| Eye findings: typically posterior embryotoxon                                                                                                              |                               |                              |                                            |                                  |                                      |
| *Unpublished data from Lykavieris, taken from Crosnier <i>et al</i> (2000).                                                                                |                               |                              |                                            |                                  |                                      |

## **VI– Prise en charge des patients :**

La prise en charge du SAG nécessite le suivi des patients à vie. Il n'existe pas de traitement spécifique de l'atteinte hépatique.

### **1– Le traitement de la cholestase chronique :**

L'objectif du traitement est de diminuer la quantité de sels biliaires dans la circulation sanguine. Il repose sur les mesures diététiques avec régime hypercalorique et supplémentation en triglycérides à chaînes moyennes et apport per os en vitamines liposolubles (A, D, E et K) :

- 10 000 à 25 000 UI/j de vitamine A.
- 800 à 5000 UI/j de vitamine D.
- 5 mg deux fois par semaine de vitamine K.
- 50 à 100 UI/kg par jour de vitamine E.

En cas de faible réponse, la voie parentérale est indiquée à la dose de :

- 500 000 UI tous les mois pour la vitamine A.
- 10 mg/kg (avec un maximum de 200 mg) toutes les deux semaines pour la vitamine E.
- 5 mg tous les trois mois pour la vitamine D3 et 10 mg tous les 15 jours pour la vitamine K [8].

La non disponibilité de ces complexes vitaminiques rends difficile la prise en charge de nos patients.

## **2- Le traitement du prurit:**

Particulièrement handicapant et difficile à prendre en charge, il peut être amélioré par certains médicaments.

### **➤ L'acide ursodéoxycholique (AUDC) :**

Peu de publications sont disponibles quant à l'utilisation de l'AUDC chez des patients atteints de syndrome d'Alagille. Une amélioration de l'ictère et du prurit a été observée ainsi qu'une diminution des taux des lipides circulants et une réduction des xanthomes [72].

Il améliore la cholérèse en accroissant l'excrétion des acides biliaires par les hépatocytes ; ce qui diminue le prurit et la cholestérolémie.

Il est utilisé à la dose de 20-30 mg/kg/jour. La diarrhée en est le principal effet indésirable.

### **➤ La rifampicine :**

La rifampicine diminue la concentration des acides biliaires dans les hépatocytes en entrant en compétition avec leur captation. De plus, cet antibiotique induit les enzymes microsomiales qui favorisent la 6  $\alpha$ -hydroxylation et la 6  $\alpha$ -glucuronisation consécutives des acides biliaires toxiques.

Chez des enfants atteints de cholestase chronique, une étude croisée en double aveugle a montré l'efficacité de la rifampicine dans le soulagement du prurit sur des périodes allant jusqu'à 6 mois [73]. Deux études menées par la suite chez des enfants souffrant de prurit réfractaire traités par la rifampicine ont confirmé ces résultats initiaux [74, 75].

Nous avons utilisé ce médicament pour le traitement du prurit chez l'une de nos patiente (observation : 1) avec succès.

Aucune amélioration des caractéristiques biochimiques de la cholestase n'a été enregistrée chez la plupart des enfants traités atteints de cholestase chronique de différentes causes.

La posologie recommandée de la rifampicine est de 10–20 mg/kg/jour en deux prises. Peu d'effets indésirables ont été rapportés. La rifampicine est cependant un inducteur des enzymes microsomiales. L'activité de plusieurs des isoenzymes du cytochrome P450 est accrue par l'administration de la rifampicine et de ce fait le métabolisme de plusieurs médicaments peut être accéléré.

Des auteurs proposent que l'AUDC et la rifampicine peuvent exercer des effets complémentaires .Ceci justifie leur association dans le traitement de patients atteints de maladies cholestatiques [76].

➤ **Résines échangeuses d'ions non absorbables :**

Ces molécules n'étant pas absorbables par les voies digestives, elles libèrent des chlorures et fixent les acides biliaires dans la lumière de l'intestin ; ce qui diminue leur recirculation entérohépatique. Elles accroissent l'excrétion du cholestérol en amplifiant la conversion en acides biliaires. Elles peuvent diminuer d'environ 40% le pool des acides biliaires.

- La **cholestyramine** (granulés aromatisés à l'orange) est utilisée depuis plusieurs décennies et s'est avérée efficace et bien tolérée. Chez l'enfant, la cholestyramine peut être instaurée à une dose de 2–4 g deux fois par jour augmentée ensuite à 8–16 g/jour en deux ou trois prises. Constipation Acidose hyperchlorémique.

- Le **colestipol** sous forme de granulés ou de comprimés n'a pas été fréquemment utilisé chez l'enfant.
- Le **chlorhydrate** de **colésévélam** (sous forme d'hydrogel ou de comprimé non absorbable) est probablement le mieux toléré de ces produits. il n'est malheureusement pas disponible [77]. Cet agent présente une meilleure spécificité, une plus grande affinité et une capacité plus élevée de liaison des acides biliaires comparativement aux deux autres résines échangeuses d'ions non absorbables mentionnées plus haut.

Les résines échangeuses d'ions non absorbables peuvent interférer avec l'absorption intestinale d'autres médicaments, par exemple l'AUDC. Le moment d'administration doit être bien établi afin de permettre une capture maximale des acides biliaires et d'éviter une interaction avec d'autres médicaments dont les vitamines liposolubles. Les autres médicaments doivent être administrés une ou quatre à six heures après la cholestyramine.

Les principaux effets indésirables sont une constipation et une acidose hyperchlorémique dues à l'importante quantité de chlorures libérés dans la lumière gastro-intestinale et absorbés à la place des bicarbonates.

Cette dernière complication peut être particulièrement sévère chez les patients atteints de syndrome d'Alagille qui présentent fréquemment des troubles rénaux.

#### ➤ Antagonistes des opiacés :

Aucune série sur l'utilisation d'antagonistes d'opiacés chez des enfants atteints de cholestase chronique n'a été publiée. Ces médicaments sont d'administration difficile. Et il est délicat d'éviter des effets secondaires à leur arrêt.

➤ **Dérivation biliaire et exclusion iléale :**

Depuis plus de trente ans, Alagille et Odièvre, à l'Hôpital Bicêtre en France, ont décrit l'efficacité du drainage biliaire par cholécystostomie notamment chez des patients atteints de syndrome d'Alagille. Malheureusement, en raison de complications cutanées locales autour du drain, ce type de drainage biliaire externe ne peut être maintenu pendant une longue durée [78].

Dans les années 1980, une technique de dérivation biliaire partielle a été développée, utilisant l'interposition de 10 à 15 cm de jéjunum entre la vésicule biliaire et la peau. Cette intervention était permanente et permettait la dérivation partielle du flux biliaire vers une poche externe pour stomie pendant plusieurs années. Une amélioration clinique et biochimique a été rapportée chez des patients atteints de syndrome d'Alagille [79].

Une publication récente a décrit une autre façon d'obtenir une dérivation partielle du flux biliaire. Chez trois patients atteints de syndrome d'Alagille, 15% de l'iléon terminal ont été exclus au moyen d'une division par agrafes et d'une anastomose iléo-cæcale. La justification de l'intervention était d'exclure le site d'absorption maximale des acides biliaires dans l'intestin. Une diminution de la cholestérolémie, une amélioration du prurit et une réduction de la taille des xanthomes ont été observées [80].

Toutes ces interventions chirurgicales devraient être évitées chez les patients déjà atteints d'une cirrhose.

De nouveaux travaux concernant des patients qui ont nécessité une greffe de foie ont montrés que la dérivation externe pourrait avoir contribué à indiquer la transplantation hépatique plus précocement que chez les malades non dérivés et aussi avoir compliqué cette transplantation.

De ce fait elle doit être indiquée avec beaucoup de prudence chez les patients atteints de SAG [25].

➤ **La transplantation hépatique:**

La sévérité du prurit intense peut indiquer d'emblée la transplantation hépatique ou si toutes les autres mesures thérapeutiques ont échoué.

**3– La transplantation hépatique :**

Elle est nécessaire chez 21 à 50 % des patients [18,24].

Ses principales indications sont [24, 25] :

- la cholestase sévère
- la cirrhose hépatique
- le prurit intense et réfractaire
- les xanthomes extensifs
- l'insuffisance hépatocellulaire
- l'hypertension portale sévère
- le retard de croissance staturopondérale sévère
- les fractures osseuses.

La transplantation hépatique dans le syndrome d'Alagille, pose plusieurs problèmes en rapport avec les patients eux-mêmes ou avec les éventuels donneurs.

En effet, ces patients souffrent généralement de problèmes extra hépatiques qui peuvent compliquer ou rendre l'acte opératoire difficile, notamment la complexité de l'atteinte cardiaque, le management d'une HTA ou d'une insuffisance rénale en peropératoire [25, 81,84].

Le cathétérisme pulmonaire est souvent indiqué en peropératoire si l'enfant est porteur d'une sténose pulmonaire [25].

Pour ce qui est de la sélection des donneurs, le problème de la paucité biliaire chez un éventuel donneur génétiquement relié au patient peut se poser [83]. Celui ci peut être asymptomatique. Ceci peut rendre le diagnostic, sans la visualisation du système biliaire, difficile.

Les suites post opératoires peuvent être compliquées par l'infection surtout sur un terrain de malnutrition et par des complications cardio-pulmonaires dues à une cardiopathie complexe ou à une sténose pulmonaire progressive. Le suivi de ces patients par échographie cardiaque est important pour détecter une sténose pulmonaire progressive en post opératoire [25,84] .

La fonction rénale peut également s'altérer et indiquer une transplantation rénale après la greffe de foie [83].

La transplantation hépatique était indiquée d'emblée chez nos quatre patients. Cependant, elle n'a pu être réalisée en raison de problèmes financiers.

#### **4-Traitement de l'atteinte cardiaque :**

La prise en charge dépend largement de la forme clinique : elle va de la simple surveillance échographique à une prise en charge plus agressive.

Les sténoses de la branche pulmonaires isolées sans élévation de la pression ventriculaire droite ne requièrent aucun traitement. Les patients doivent être suivis afin de vérifier l'absence de progression qui n'est cependant pas la règle. Seules les formes mal tolérées justifient d'une prise en charge plus agressive. L'angioplastie percutanée consiste par cathétérisme interventionnel à dilater la ou les sténoses pulmonaires à l'aide d'un ballonnet introduit par les vaisseaux fémoraux [85].

Le plus souvent, aucune intervention thérapeutique n'est nécessaire mais le suivi est de mise surtout après transplantation hépatique [81].

Une atteinte cardiaque plus complexe peut nécessiter un traitement chirurgical qui dépendra de la cardiopathie mais aussi des autres anomalies inhérentes au syndrome et surtout du degré de l'atteinte hépatique et rénale ainsi que de l'état nutritionnel de l'enfant.

## **VII– Evolution et pronostic :**

L'évolution des patients atteints du SAG est liée au phénotype de la maladie et notamment au degré de l'atteinte hépatique et cardiaque.

Les épisodes de cholestase peuvent être persistants ou récurrents, compliqués par la survenue d'infections respiratoires à répétition, notamment au cours de la première année de vie comme c'est le cas pour notre deuxième patiente.

La cholestase est sévère et permanente durant les trois ou quatre premières années de vie chez 30 % des enfants atteints du SAG et peut entraîner une malnutrition sévère. Elle peut régresser après l'âge de cinq ans avec parfois persistance des signes biologiques [22].

L'évolution vers la cirrhose et l'IHC ne peut être prédite par la sévérité de la cholestase. Seulement 10 à 15 % des enfants évoluent vers la cirrhose. Elle peut se déclarer après plusieurs années et nécessiter une transplantation hépatique. L'évolution des patients après la transplantation hépatique est généralement bonne [25, 81].

La mortalité du SAG varie entre 13 et 31 % des cas. L'unique facteur décrit comme étant responsable de la mortalité précoce est la présence d'une cardiopathie complexe [18,24]. 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 [18].

Le pronostic à long terme est lié à la sévérité et à la durée de la cholestase, à la sévérité de la cardiopathie et à l'état hépatique qui peut être à l'origine d'une hypertension portale ou d'une insuffisance hépatique responsable du décès tardif. La survie à long terme est de 75 à 85 % [21].

Certaines complications plus sérieuses (l'insuffisance hépatocellulaire, l'hépatocarcinome, l'insuffisance cardiaque et l'hémorragie intracrânienne [59,86] ) sont plus fréquentes chez l'adulte.

## **CONCLUSION**

Le syndrome d'Alagille est une pathologie à transmission génétique autosomique dominante. La mutation du gène Jagged1 responsable de la maladie a révolutionné le spectre clinique de cette pathologie. En effet, depuis sa découverte, plusieurs études furent réalisées sur le gène en cause et sur le syndrome.

Cette mutation est à expression variable et plusieurs phénotypes peuvent être observés. Ceci explique la difficulté diagnostique essentiellement dans les formes asymptomatique ou à anomalies mineures.

La découverte du gène Jagged1 ouvre la voie également à l'inclusion d'autres signes dans le syndrome. Ceci aura pour conséquences une révision des critères diagnostiques, particulièrement de l'anomalie rénale comme critère majeur et aussi un changement de l'aspect clinique et biologique de cette pathologie. Chez tous nos patients, plusieurs aspects de la maladie ont été négligés notamment concernant les critères mineurs. En effet ils n'ont pas bénéficié d'exploration pouvant révéler d'autres anomalies notamment rénales osseuses ou vasculaires.

La confirmation du diagnostic devant les critères cliniques repose sur l'étude anatomopathologique de la biopsie hépatique.

L'étude génétique ne confirme pas le diagnostic. Elle pourrait toutefois avoir un rôle important dans les formes pauci symptomatique ou à expression atypique ou peu fréquente et surtout si l'installation de la fibrose a masqué la paucité ductulaire évocatrice du syndrome. Elle pourrait également écarter un éventuel donneur asymptomatique porteur de la mutation.

La prise en charge des patients atteints du SAG comporte plusieurs aspects et doit prendre en considération la complexité du syndrome. Il s'agit d'un suivi à long terme.

Le volet nutritionnel semble à notre avis l'élément essentiel du traitement. En effet, il permet de corriger le déficit en vitamines et autres nutriments dû à la cholestase chronique. Il permet de lutter contre les infections et les fractures osseuses et assurer un développement staturo-pondéral, psychomoteur et mental satisfaisants. Ceci a pour conséquence l'amélioration considérable de la qualité de vie de ces enfants. Nos patients n'ont pas pu bénéficier de supplémentation vitaminique de façon régulière vu la non disponibilité de la plupart de ces produits dans notre pays. Ce qui a retentit de façon négative sur leur état nutritionnel.

La transplantation hépatique dont les indications ont tendance à s'élargir reste malheureusement en dehors de la portée de nos patients.

L'évolution à long terme dépend largement du phénotype mais aussi de la prise en charge précoce des enfants. Malgré leur symptomatologie à révélation néonatale et fortement évocatrice, la prise en charge de nos patients a été tardive. Ceci a retentis de manière défavorable sur leur évolution clinique.

## **RESUME**

**Introduction :** Le syndrome d'Alagille (SAG), ou paucité ductulaire syndromique, est une affection multi systémique héréditaire de transmission autosomique dominante. Décrit pour la première fois en 1969 par Alagille et al. Depuis, plusieurs aspects cliniques ont été décrits et les critères diagnostiques ont été mieux définis. Il survient chez environ 1/100 000 naissances vivantes. Il est caractérisé par l'association variable d'une cholestase chronique, d'une atteinte cardiaque, oculaire, squelettique et d'une dysmorphie faciale caractéristique. Son pronostic dépend de l'expression clinique et de la gravité de l'atteinte hépatique. L'identification du gène Jagged1 (JAG1) responsable du syndrome a permis la progression des connaissances concernant cette pathologie.

**Objectif du travail :** À travers cette étude nous décrivons les différentes expressions cliniques et évolutives de ce syndrome ainsi que les modalités de prise en charge thérapeutique des patients.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective sur une durée de dix ans, portant sur tous les cas de syndrome d'Alagille suivi au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès.

**Résultats :** Nous rapportons quatre observations caractérisées par une variabilité de leur expression clinique et de leur évolution. Il s'agit de trois filles d'âges différents et d'un garçon ayant tous présenté un ictère cutanéomuqueux d'allure cholestatique évoluant depuis la période néonatale.

L'examen clinique trouve une dysmorphie faciale caractéristique du SAG, un ictère cutanéomuqueux franc chez tous les patients et un souffle systolique chez un patient.

Le bilan biologique a révélé une cholestase importante. L'échocardiographie a été pathologique chez deux malades. La radiographie du rachis dorsale a objectivé des vertèbres en « ailes de papillon » chez deux patients et l'examen ophtalmologique a mis en évidence un embryotoxon postérieur chez tous les patients sauf un. La biopsie hépatique a confirmé la paucité des voies biliaires intra hépatiques. La prise en charge a consisté en un régime hypercalorique, en une supplémentation vitaminique (A, D, E et K) et en une prescription d'acide ursodéoxycholique. Aucun de nos patients n'a pu bénéficier de la transplantation hépatique.

L'évolution a été marquée par un retard staturo-pondéral important avec une persistance de l'ictère et l'aggravation de l'atteinte hépatique chez deux malades. Un seul patient a bien évolué sur le plan clinique et biologique avec régression totale de l'ictère vers l'âge d'un an.

**Conclusion :** La bonne connaissance du SAG par les médecins peut contribuer à un diagnostic précoce et à l'amélioration de la qualité de vie des patients. Dans les cas avec atteinte hépatique sévère la transplantation hépatique s'impose mais malheureusement elle reste inaccessible pour nos patients.

## **Bibliographie**

- [1] **Alagille D., Odievre M., Gautier M., Dommergues J.P.** Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development and cardiac murmur. *J. Pediatr.* 1975; 86 : 63–71.
- [2] **Garcia A.G., Ramonet M., Ciocca M., Cabrera H., Lupunzina P., Alvarez E., et al.** Alagille syndrome: cutaneous manifestations in 38 children, *Pediatr. Dermatol.* 2005; 22 (January/February (1)): 11–14.
- [3] **McDaniell R., Warthen D.M., Sanchez–Lara P.A., Pai A., Krantz I.D., Piccoli D.A., et al.** NOTCH2 mutations cause alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway, *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79 : 169–173.
- [4] **Lewis J.** Notch signalling and the control of cell fate choices in vertebrates. *Semin Cell Dev Biol* 1998; 9: 583–589.
- [5] **Artavanis–Tsakonas, S. Matsuno, K. & Fortini, M. E.** Notch signaling. *Science*, 1995; 268: 225–232.
- [6] **Greenwald, I.** Notch signaling: lessons from worms and flies. *Genes Dev.* 1998; 12: 1751–1762.
-

- [7] **Shulman SA, Hyams JS, Gunta R, Greenstein RM, Cassidy SB.** Arteriohepatic dysplasia (Alagille syndrome): extreme variability among affected family members. *Am J Med Genet* 1984; 19:325–332.
- [8] **Dhorne–Pollet S, Deleuze J–F, Hadchouel M, Bonaiti–Pellie C** Segregation analysis of Alagille syndrome. *J Med Genet* 1994; 31:453–457.
- [9] **Elmslie FV, Vivian AJ, Gardiner H, Hall C, Mowat AP, Winter RM.** Alagille syndrome: family studies. *J Med Genet* 1995; 32:264–268.
- [10] **Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB.** Syndrome of the month: Alagille syndrome. *J Med Genet* 1997a ; 34:152–157.
- [11] **Alagille D, Habib EC, Thomassin N.** L’atrésie des voies biliaires extrahépatiques perméables chez l’enfant. *J Par Pediatr* 1969:301.
- [12] **Watson GH, Miller V.** Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child* 1973; 48(6):459– 66.
- [13] **La Brecque DR, Mitros FA, Nathan RJ, Romanchuk KG, Judisch GF, El–Khoury GH.** Four generations of arteriohepatic dysplasia. *Hepatology* 1982; 2:467–74.
- [14] **Spinner NB, Rand EB, Fortina P, et al.** Cytologically balanced t (2;20) in a two–generation family with Alagille syndrome: cytogenetic and molecular studies. *Am J Hum Genet* 1994; 55:238– 43.
-

- [15] **Riely CA, Cotlier E, Jensen PS, Klatskin G.** Arteriohepatic dysplasia: a benign syndrome of intrahepatic cholestasis with multiple organ involvement. *Ann Intern Med* 1979; 91: 520– 7.
- [16] **Silberbach M, Lashley D, Reller MD, et al.** Arteriohepatic dysplasia and cardiovascular malformations. *Am Heart J* 1994; 127: 695– 9.
- [17] **Tolia V, Dubois RS, Watts FB, Perrin E.** Renal abnormalities in paucity of interlobular bile ducts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6: 971– 6.
- [18] **Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA.** Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999; 29(3): 822– 9.
- [19] **Li L, Krantz ID, Yu D, Genin A, Banta AB, Collins CC, Ming Q, et al.** Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997; 16: 243–250.
- [20] **Oda T, Elkahloun AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, Piccoli DA, et al.** Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 235–242.
- [21] **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(2): 195– 200.
-

[22] **Alagille D.** Alagille syndrome today. Clin Invest Med 1996; 19 (5): 325–30.

[23] **Spinner NB.** Genetics of Alagille syndrome. Progress Pediatric Cardiology 2005: 169–76.

[24] **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: 220–224.

[25] **Mureo Kasahara, Tetsuya Kiuchi and al.** living-related livertransplantation for Alagille syndrome. Transplantation 27, 2003; 75 12: 2147–2150.

[26] **Tomeh C, Sulman C.G.** Laryngeal xanthomas in Alagille syndrome: a new physical finding? International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra 2007 2, 88–91.

[27] **Tietge U.J., Maschek H., Schneider A., Gawehn A.E., Wagner S., Manns M.P., et al.** Xanthoma disseminatum with marked mucocutaneous involvement, Dtsch. Med. Wochenschr. 123 (November (45)) 1998 : 1337–1342.

[28] **McElhinny 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.

---

- [29] Puklin JE, Riely CA, Simon RM, Cotlier E. Anterior segment and retinal pigmentary abnormalities in arteriohepatic dysplasia. *Ophthalmology* 1981; 88: 337– 47.
- [30] Wells KK, Pulido JS, Judisch GF, et al. Ophthalmic features of Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993; 30: 130–5.
- [31] Hingorani M, Nischal KK, Davies A, et al. Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106:330– 7.
- [32] Quiros–Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, et al. Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(4): 431– 7.
- [33] Deprettere A, Portmann B, Mowat AP. Syndromic paucity of the intrahepatic bile ducts: diagnostic difficulty; severe morbidity throughout early childhood. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 865–71.
- [34] Rosenfield NS, Kelley MJ, Jensen PS, et al. Arteriohepatic dysplasia: radiologic features of a new syndrome. *Am J Roentgenol* 1980; 135: 1217–23.
- [35] Heubi JE, Higgins JV, Argao EA, Sierra RI, Specker BL. The role of magnesium in the pathogenesis of bone disease in childhood cholestatic liver disease: a preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 301–6.
-

**[36] Irene E Olsen, Richard F Ittenbarch and al.** Deficit in size-adjusted bone masse in children with Alagille syndrome. J of Pediatric Gastroenterology and Nutrition January 2005; 40: 76–82

**[37] Bulman MP, Kusumi K, Frayling TM, et al.** Mutations in the human delta homologue, DLL3, cause axial skeletal defects in spondylocostal dysostosis. Nat Genet 2000; 24(4):438– 41.

**[38] Sokol R J, Heubi J E.** Intrahepatic "cholestasis facies" is it specific for Alagille syndrome? J Pediatr 1983 ;1003.issue 2 : 2005–2008.

**[39] Berard E, Sarles J, Triolo V, et al.** Renovascular hypertension and vascular anomalies in Alagille syndrome. Pediatr Nephrol 1998; 12(2): 121– 4.

**[40] Russo PA, Ellis D, Hashida Y.** Renal histopathology in Alagille's syndrome. Pediatr Pathol 1987; 7 (5– 6): 557– 68.

**[41] Martin SR, Garel L, Alvarez F.** Alagille's syndrome associated with cystic renal disease. Arch Dis Child 1996; 74(3): 232–5.

**[42] Chong SK, Lindridge J, Moniz C, Mowat AP.** Exocrine pancreatic insufficiency in syndromic paucity of interlobular bile ducts. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989; 9 (4):445–9.

---

- [43] **Hadchouel M, Hugon RN, Gautier M.** Reduced ratio of portal tracts to paucity of intrahepatic bile ducts. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 402.
- [44] **Sokol RJ, Stall C.** Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 203–8.
- [45] **Suchy FJ, Burdelski M, Tomar BS, Sokol RJ.** Cholestatic liver disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35(Suppl 2): S89–S97.
- [46] **Heubi JE, Hollis BW, Specker B, Tsang RC.** Bone disease in chronic childhood cholestasis. I. Vitamin D absorption and metabolism. *Hepatology* 1989; 9: 258–64.
- [47] **John HA, Loomes K, Weyler R, Stallings VA, Piccoli DA, Mulberg AE.** A study of pancreatic function in 17 children with Alagille Syndrome. *Gastroenterology* 1998; 114: A885.
- [48] **Rachmel A, Zeharia A, Neuman–Levin M, et al.** Alagille syndrome associated with moyamoya disease. *Am J Med Genet* 1989;33:89–91.
- [49] **Woolfenden AR, Albers GW, Steinberg GK, et al.** Moyamoya syndrome in children with Alagille syndrome: additional evidence of a vasculopathy. *Pediatrics* 1999;103: 505–8.
- [50] **Connor SE, Hewes D, Ball C, Jarosz JM.** Alagille syndrome associated with angiographic moyamoya. *Childs Nerv Syst* 2002; 18: 186–90.
-

[51] Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM, et al. Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation* 2004; 109: 1354– 8.

[52] Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996; 383 (6602): 707–10.

[53] Cardona J, Houssin D, Gauthier F, et al. Liver transplantation in children with Alagille syndrome—a study of twelve cases. *Transplantation* 1995; 60: 339–342.

[54] Vivek A. Bhadri, †Michael O. Stormon, Hepatocellular Carcinoma in Children with Alagille Syndrome *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 41: 676–678 November 2005 Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

[55] Kaufman SS, Wood RP, Shaw BW, et al. Hepatocarcinoma in a child with the Alagille syndrome. *Am J Dis Child* 1987;141: 698–700.

[56] Castaneda C, Fragoso T, Gra B, et al. Alagille's syndrome in Cuba. A report of 9 cases. *Genetics* 1992; 46: 341–6.

[57] Weijzen S, Rizzo P, Braid M, et al. Activation of Notch1 signaling maintains the neoplastic phenotype in human Ras-transformed cells. *Nat Med* 2002; 8: 979–86.

---

- [58] Zagouras P, Stifani S, Blaumueller CM, et al. Alterations in Notch signaling in neoplastic lesions of the human cervix. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 6414–18.
- [59] Leethanakul C, Patel V, Gillespie J, et al. Distinct pattern of expression of differentiation and growth-related genes in squamous cell carcinomas of the head and neck revealed by the use of laser capture microdissection and cDNA arrays. *Oncogene* 2000; 19: 3220–4.
- [60] Rae FK, Stephenson SA, Nicol DL, Clements JA. Novel association of a diverse range of genes with renal cell carcinoma as identified by differential display. *Int J Cancer* 2000; 88: 726–32.
- [61] Schnittger S, Hofers C, Heidemann P, Beermann F, Hansmann I. Molecular and cytogenetic analysis of an interstitial 20p deletion associated with syndromic intrahepatic ductular hypoplasia (Alagille syndrome). *Hum Genet* 1989; 83:239–244.
- [62] Zhang F, Deleuze JF, Aurias A, Dutrillaux AM, Hugon RN, Alagille D, Thomas G, et al (1990) Interstitial deletion of the short arm of chromosome 20 in arteriohepatic dysplasia (Alagille syndrome). *J Pediatr* 116: 73–77.
- [63] Piccoli DA, Witzleben CL (1991) Disorders of the intrahepatic bile ducts. In: Walker DA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB (eds) *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*, 3d ed. BC Decker, Philadelphia, pp 1124–1140.
-

- [64] 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: 658-662.
- [65] Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. Science 1999; 284: 770-6.
- [66] Zeng-Rong Yuan\*, Noboru Kobayashi and Takao Kohsaka Human Jagged 1 Mutants Cause Liver Defect in Alagille Syndrome by Overexpression of Hepatocyte Growth Factor J. Mol. Biol. 2006; 356, 559-568.
- [67] Spinner NB, Colliton RP, Crosnier C, Krantz ID, Hadchouel M, Meunier-Rotival M. Jagged1 mutations in Alagille syndrome. Hum Mutat 2001; 17: 18-33.
- [68] Kamath B M, Bason L, Piccoli D A, Krantz I D, Spinner N B Consequences of JAG1 mutations J Med Genet 2003; 40: 891-895.
- [69] 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.
- [70] Crosnier C, Driancourt C, Raynaud N, et al. Analysis of mutations of the Jagged1 gene in patients with Alagille syndrome: evidence for most cases being sporadic. Gastroenterology 1999; 116: 1141- 8.
- [71] Kamath BM, Krantz ID, Spinner NB, Heubi JE, Piccoli DA. Monozygotic twins with a severe form of Alagille syndrome and phenotypic discordance. Am J Med Genet 2002; 112: 194-7.
-

[72] **Krawinkel MB, Santer R, Oldigs HD:** Ursodesoxycholic acid: effect on xanthomas in Alagille–Watson syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 476–477.

[73] **Cynamon HA, Andres JM, lafrate RP:** Rifampicin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1990; 98: 1013–1016.

[74] **Gregorio GV, Ball CS, Mowat AP, Mieli–Vergani G:** Effect of rifampicin in the treatment of pruritus in hepatic cholestasis. *Arch Dis Child* 1993; 69: 141–143.

[75] **Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al:** Use of rifampicin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 442–447.

[76] **Marschall HU, Wagner M, Zollner G, et al:** Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* 2005; 129: 476–485.

[77] **Aldridge MA, Ito MK:** Colesevelam hydrochloride: a novel bile acid–binding resin. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 898–907.

[78] **Alagille D, Odievre M:** Les cholestases de l'enfant. *Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant*. Paris, Flammarion 1978.

[79] **Emerick KM, Whittington PF:** Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology* 2002; 35: 1501–1506.

---

[80] **Modi BP, Suh MY, Jonas MM, et al:** Ileal exclusion for refractory symptomatic cholestasis in Alagille syndrome. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 800–805.

[81] **Ganschow R., Grabhorn E., Helmke K., Rogiers X., and Burdelski M.** Liver Transplantation in Children With Alagille Syndrome *Transplantation Proceedings* 2001; 33: 3608–3609.

[82] **Gurkan A, Emre S, Fishbein TM, et al.** Unsuspected bile duct paucity in donor for living-related liver transplantation: two case reports. *Transplantation* 1999; 67: 416–418.

[83] **Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, et al.** Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *JPGN* 1999; 29: 431–437.

[84] **Tzakis AG, Reyes J, Tepetes K, et al.** Liver transplantation for Alagille syndrome. *Arch Surg* 1993; 128: 337–339.

[85] **Boudjemeline,Y.** sténose des branches pulmonaires. *Encyclopédie Orphanet*, janvier 2003.

[86] **Schwarzenberg SJ, Grothe RM, Sharp HL, Snover DC, Freese D.** Long-term complications of arteriohepatic dysplasia. *Am J Med* 1992; 93: 171–5.

---