

Quiz FMH 50

Présentation du cas

Charly est un adolescent de 15 ans en bonne santé, vous le connaissez depuis longtemps. Depuis 4 jours il a un peu de fièvre (jusqu'à 38° axillaire) et manque d'appétit. L'examen clinique est normal, exception faite d'un ictère des sclères. Parmi les diagnostics possibles il faut considérer aussi une maladie de Gilbert.

Question 1

Vous ne savez pas encore si le diagnostic de maladie de Gilbert est correct. Avec cette maladie l'hyperbilirubinémie est intermittente; quelles situations cliniques favorisent l'hyperbilirubinémie chez ces patients?

Question 2

Examens complémentaires effectués chez Charly

Sang: hémoglobine 143 g/l (norme: 115-155), leucocytes $7.5 \times 10^9/l$ (norme: 5.0-12.5), thrombocytes $252 \times 10^9/l$ (norme: 200-400), protéine C-réactive 14 mg/l (norme: jusqu'à 10), sodium 139 mmol/l (norme: 135-145), potassium 4.2 mmol/l (norme: 3.5-5.0), créatinine 61 $\mu\text{mol/l}$ (norme: jusqu'à 81), glucose 4.2 mmol/l, ALAT 15 U/l (norme: jusqu'à 40), ASAT 21 U/l (norme: jusqu'à 40), phosphatase alcaline 362 U/l (norme: 50-250), albumine 41 g/l (norme: 35-45), acide urique 250 $\mu\text{mol/l}$ (norme: 130-390), temps de

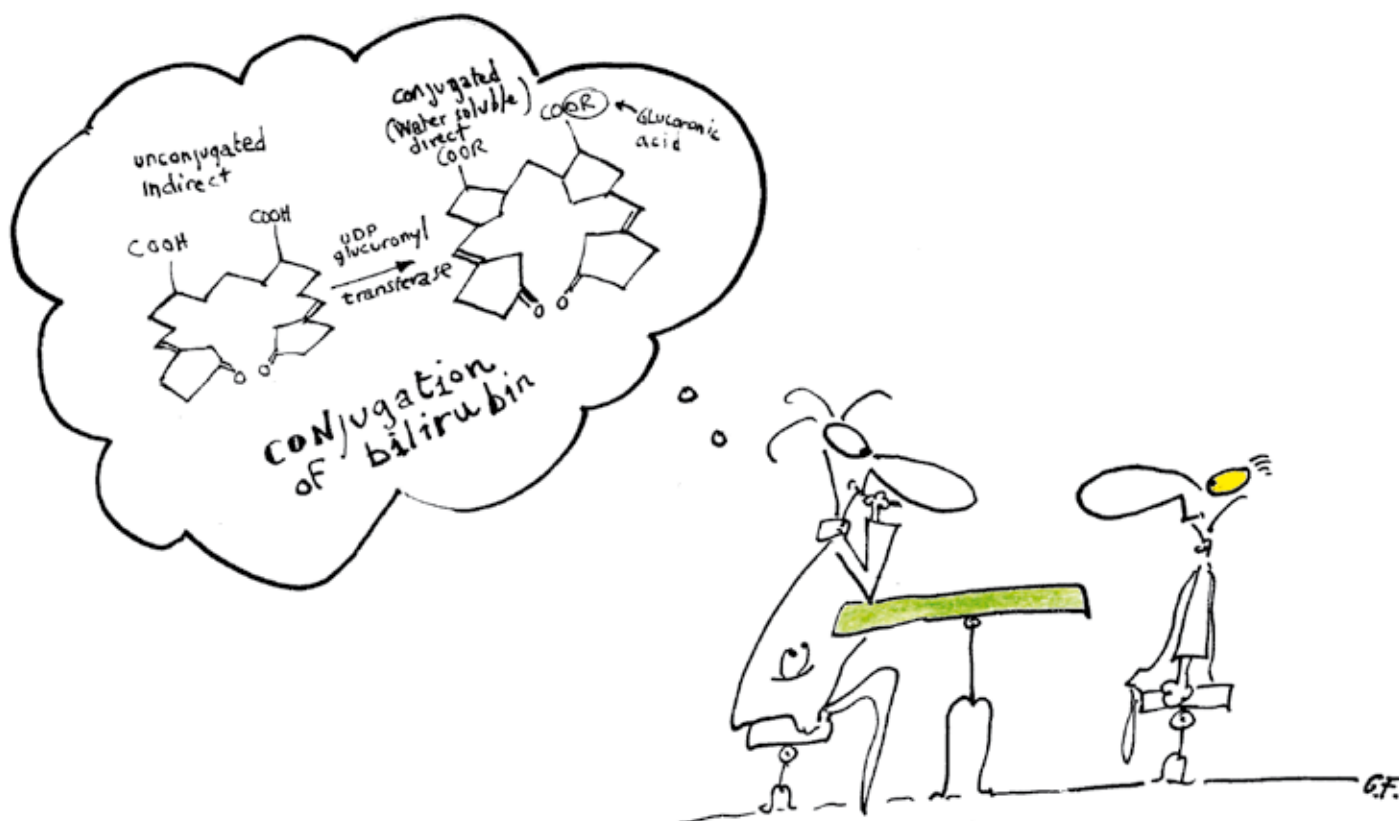
prothrombine 87% (norme: 80-120), bilirubine totale 84 $\mu\text{mol/l}$ (norme: jusqu'à 35), bilirubine conjuguée 3 $\mu\text{mol/l}$

Urine: corps cétoniques ++, glucose -, protéines (+)

Nommez 3 possibilités expliquant l'augmentation de la phosphatase alcaline constatée chez Charly?

Question 3

Nommez une autre hyperbilirubinémie congénitale qui présente les mêmes valeurs biochimiques que la maladie de Gilbert. Dans cette maladie plus rare l'hyperbilirubinémie est nettement plus marquée et peut jusqu'à provoquer un ictère nucléaire. Comment s'appelle cette maladie?



MORBUS GILBERT MEULENGRACHT VS
Crigler-Najjar Syndrom Typ 2

Réponse 1

- jeûne
- état fébrile
- effort physique
- stress psychique
- acide nicotinique iv
- (relation possible avec menstruation)

Réponse 2

1. phosphatase alcaline osseuse
 - puberté (raison la plus probable chez Charly)
 - fracture antérieure (de quelques semaines)
 - maladie osseuse réelle (p. ex. rachitisme latent)
2. «Cholestase»: les valeurs mesurées pour la bilirubine (totale élevée, conjuguée normale) parlent en défaveur d'une cholestase
3. Transient hyperphosphatasemia of infancy and childhood

Réponse 3

Maladie de Crigler Najjar.

Commentaires du spécialiste

George Marx, St Gall

Le cas présenté dans ce quiz est un exemple classique de maladie de Gilbert. Tant la clinique que les examens de laboratoire parlent en faveur de ce diagnostic. La maladie étant connue, des examens plus approfondis ne sont pas nécessaires.

La maladie de Gilbert est une affection qu'il est possible de diagnostiquer avec de bonnes connaissances pédiatriques et sans examens à la technique sophistiquée et chère.

Pathogénèse et tableau clinique

La maladie de Gilbert (appelée aussi *Icterus intermittens juvenilis*) est un trouble du métabolisme caractérisé par une augmentation discrète de la bilirubine indirecte sans signes d'hémolyse accélérée ou de maladie hépatique sous-jacente. Ce syndrome très fréquent n'a pas vraiment le poids d'une maladie. La prévalence des personnes homozygotes est estimée à plus de 8% de la population mondiale, les hommes présentant plus fréquemment des symptômes cliniques que les femmes, dans une proportion de 1.5 : 1-7:1¹⁾, selon les

sources de littérature. Ce phénomène s'explique probablement par la production plus élevée de bilirubine par les hommes²⁾. Environ 30% sont porteurs hétérozygotes, ayant une tendance à des taux de bilirubine plasmatique plus élevés mais ne manifestant pas d'ictère⁶⁾.

L'origine de la maladie est à chercher dans différentes mutations du gène pour l'uridyl-glucuronyltransférase-1A, la mutation la plus fréquente chez les européens étant une anomalie du promoteur (TATA7 à la place de TATA6). Outre le défaut de conjugaison on constate aussi un trouble de l'absorption de la bilirubine et d'autres anions.

La maladie de Gilbert est transmise selon un mode autosomique récessif²⁾.

La plupart des patients sont asymptomatiques mais décrivent fréquemment des symptômes de fatigue, d'abattement ou des troubles de la concentration. Ces symptômes ne sont pourtant pas corrélés avec le taux de bilirubine.

Comme mentionné dans la question 1, le taux de bilirubine peut être élevé pendant un jeûne, lors de maladies fébriles, d'un effort physique important ou d'un stress psychosomatique et occasionner ainsi un ictère. Un taux de bilirubine élevé a été décrit également chez des femmes pendant les règles. L'administration intraveineuse d'acide nicotinique provoque une hyperbilirubinémie chez ces patients, ce qui a, en plus du test de jeûne, valeur diagnostique³⁾.

Diagnostic

Sur le plan biochimique, le déficit en UGT (uridyl-glucuronyltransférase) a pour conséquence une glucuronisation insuffisante de la bilirubine, un produit de la dégradation de l'hème, la formation de bilirubine conjuguée à partir de la bilirubine indirecte, non conjuguée est ralentie. Le taux plasmatique de cette dernière augmente. La formule sanguine et les fonctions hépatiques sont normales.

Une certaine confusion pouvait naître dans notre cas suite à l'augmentation de la phosphatase alcaline qui n'est pas en relation avec la maladie de Gilbert, mais plutôt à attribuer au métabolisme osseux accru durant la puberté (question 2).

Une hyperphosphatasémie (augmentation de la phosphatase alcaline) à cet âge doit néanmoins évoquer d'autres diagnostics différentiels. Outre l'augmentation du métabolisme osseux pendant la puberté on envisagera un déficit en vitamine D⁴⁾, une cholestase et l'hyperphosphatasémie transitoire⁵⁾.

Des recherches plus approfondies, notamment la biopsie du foie et les analyses de génétique moléculaire ne sont en général pas nécessaires³⁾. Dans des situations particulières on peut préciser le diagnostic de la maladie de Gilbert par des techniques de génétique moléculaire, l'amplification par PCR et l'analyse de fragments d'ADN. La mise en évidence d'un génotype homozygote Ta7 assure le diagnostic⁶⁾. Pour l'analyse 2-5 ml de sang EDTA sont nécessaires.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel concerne en première ligne la maladie de Crigler Najjar. Les éléments caractérisant les deux maladies sont indiqués dans le *tableau 1*. Les informations concernant la question 3 se trouvent dans ce tableau.

Aspects thérapeutiques

Il n'existe pas de véritable indication à un traitement. Le tableau clinique avec ictère n'a pas de conséquences médicales mais peut inquiéter les personnes concernées. Une information circonstanciée est essentielle. On conseille d'éviter le paracétamol en cas de douleurs. Suite à la glucuronisation insuffisante le métabolite hépatotoxique NAPQ1 pourrait s'accumuler⁷⁾. L'importance clinique est pourtant controversée et il n'existe pas de directives officielles. Il est néanmoins recommandé une certaine prudence avec la prescription de paracétamol chez les patients avec une maladie de Gilbert.

Un traitement médicamenteux est possible par rifampicine ou phénobarbital. Les deux médicaments permettent une diminution de l'hyperbilirubinémie mais occasionnent des effets secondaires et ne sont donc que rarement prescrits.

Ce traitement n'est indiqué que pour la maladie de Crigler Najjar du type II⁸⁾.

	Maladie de Crigler-Najjar Type 1	Maladie de Crigler-Najjar Type 2	Maladie de Gilbert
Histologie hépatique	normale	normale	normale
Bilirubine sérique	340–850 µmol/l	< 340 µmol/l	< 51 µmol/l
Indicateurs de la fonction hépatique	normaux	normaux	normaux
Activité enzymatique (UDP-Glucuronyl-transférase)	absente	fortement diminuée	diminuée
Effet du phénobarbital sur la bilirubine sérique	aucun	réduction	réduction
Hérédité	autosomique récessive	autosomique récessive	autosomique récessive
Prévalence	rare	rare	fréquente (env. 9% de la population caucasienne est homozygote pour Ta ₇)
Traitement	photothérapie carbonate de calcium transplantation hépatique	photothérapie phénobarbital transplantation hépatique	pas nécessaire
Pronostic	ictère nucléaire (fréquent)	d'habitude bénin, ictère nucléaire rare	bénin

Tableau 1: Diagnostic différentiel de l'hyperbilirubinémie indirecte

Intéressant à savoir

Le phénomène a été décrit par Gilbert et Lerboullet en 1901 et Meulengracht en 1939. Dans la littérature allemande il est souvent nommé Morbus Gilbert Meulengracht, dans la littérature anglosaxonne par contre Gilbert's syndrome.

Littérature

- 1) Antoni S et Fauchi et al. Herring's Principles of internal medicine 17. édition, McGraw Hill New York 2008, ISBN 0-07-146633-9, page 1929.
- 2) Maraca M, Ferry J. Influence of sex and sex steroids on bilirubin uridine diphosphate-glucuronyltransferase activity of rat liver. Gastroenterology 1984; 87: 308.
- 3) Borlag J, Thum T, Landt O et al. Molecular diagnosis of a familiar nonhemolytic hyperbilirubinemia (Gilbert's Syndrome) in healthy subjects. Hepatology 2000; 32: 792–795.
- 4) Misra M (2012). Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. www.uptodate.com.
- 5) Rima F, Israel E. Transient hyperphosphatemia of infancy and early childhood. 2012. www.uptodate.com.
- 6) Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. N Engl J Med 1995; 345: 958.
- 7) Kiang TKL, Ensom MHH, Chang TKH. UDP-Glucuronyltransferases and clinical drug-drug interactions. Pharmacology&Therapeutics 2005; 106: 97–132.
- 8) Ellis E, Wagner M, Lammert F et al. Successful treatment of severe unconjugated hyperbilirubinemia via induction of UGT 1A1 by rifampicin. J Hepatol 2006; 44: 243–245.

Correspondance

Dr George Marx
Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
Ostschweizer Kinderspital
Claudiusstrasse 6
9006 St. Gall
george.marx@kispisg.ch