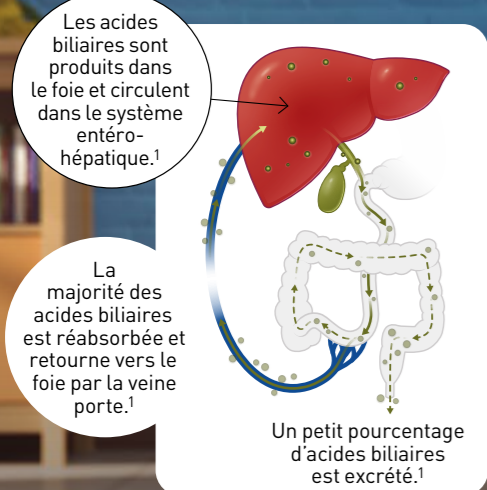
A child's playroom with a blue brick wall. At the top, a string of colorful paper figures hangs across the wall. On the left, a wooden bulletin board is pinned with various papers and colorful dots. Below it, three small white papers are pinned. In the foreground, two brown teddy bears sit on a colorful, multi-colored mat. The bear on the left has a pink bow and is holding a green crayon. Between them is a white cup filled with colorful crayons. To the right of the bears is a small, colorful, star-shaped object. In the background, a wooden table and two small wooden stools are visible. The floor is light-colored wood. The text is overlaid on the right side of the image.

Un guide pour comprendre le Syndrome d'Alagille et son atteinte hépatique

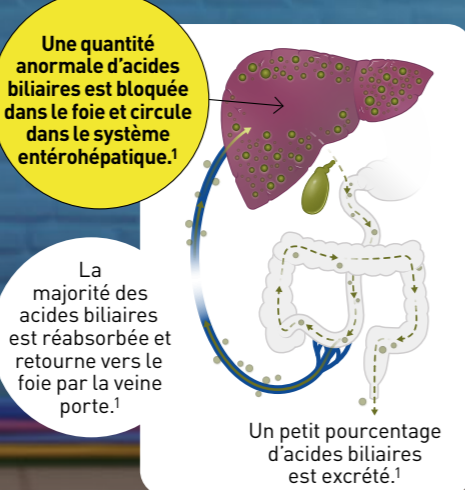
Syndrome d'Alagille (SAG)

Le SAG est une maladie qui affecte plusieurs organes dont le foie, qui est l'organe le plus fréquemment atteint. Dans le foie, ce syndrome se caractérise par une paucité (rareté) des canaux biliaires, entraînant la diminution du flux biliaire du foie vers le système digestif. C'est ce qu'on appelle la cholestase.^{1,3,5}

Dans le cycle normal des acides biliaires, un foie sain contribue à la production et la circulation équilibrées des acides biliaires.¹



... Dans le cas du **syndrome d'Alagille**, les acides biliaires s'accumulent dans le foie (cholestase).¹



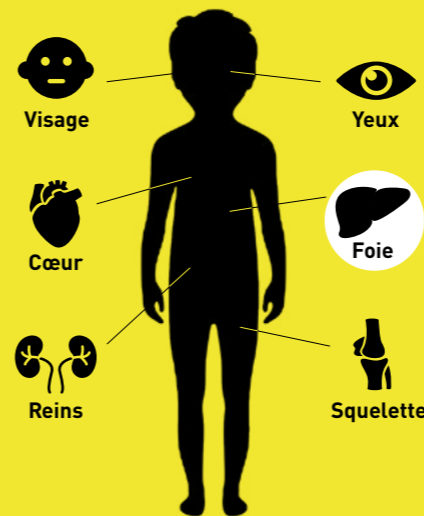
En conséquence, les concentrations d'acides biliaires augmentent dans le foie et dans le sang, entraînant des lésions cicatricielles du foie (fibrose) pouvant aboutir à une cirrhose plus ou moins avancée.^{1,3,4}

La source du problème :^{1,2}

Le SAG est une maladie génétique rare due à une anomalie des gènes JAG1 ou NOTCH2 qui sont importants pour le développement de nombreux organes, dont le foie. Dans le foie, cette anomalie peut affecter le développement des canaux biliaires intrahépatiques.

Quel est l'impact sur les patients ?

En raison de la mutation génétique intervenant dans le SAG, de nombreuses zones du corps peuvent être affectées.⁵⁻⁸



Zones du corps affectées.⁵

La cholestase :^{1,3-5}

- Survient chez la grande majorité des patients atteints (environ 95%).⁵
- Se manifeste souvent dans les 3 premiers mois après la naissance.⁵
- Peut entraîner une souffrance chronique du foie.^{1,3,4}

Manifestations de la cholestase :⁵⁻⁷

- Ictère (jaunisse) et augmentation de la bilirubine dans le sang**
- Prurit (démangeaisons)**
- Retard de croissance*, difficultés nutritionnelles**
- Carence en vitamines liposolubles ADEK**
- Xanthomes (accumulation grasseuse sous la peau) et hypercholestérolémie**
- Fatigue chronique***

Affectant la qualité de vie :⁶

- Ces manifestations cliniques peuvent avoir un effet néfaste sur la qualité de vie des patients et peuvent amener à envisager une transplantation hépatique.⁶

Autre anomalie biochimique :⁸

- Acidose (baisse de PH sanguin)**

* Ces manifestations ne sont pas exclusives à la cholestase et peuvent également être liées à d'autres atteintes du syndrome.

Évaluation de la maladie

Un diagnostic précoce est important⁶

Le diagnostic de SAG peut s'avérer difficile en raison de la variété des manifestations cliniques.³ Il n'existe aucune corrélation importante entre le type de mutation, les manifestations cliniques et la gravité de la maladie.^{6,9}

Pour établir le diagnostic, **3 des 5 critères majeurs de la maladie** doivent être présents: ^{10*†}



Hépatique

- Cholestase
- Ictère
- Hépatomégalie



Cardiaque

- Sténose pulmonaire
- Tétralogie de Fallot



Visage

- Front proéminent
- Menton pointu



Oculaire

- Embryotoxon postérieur



Squelette

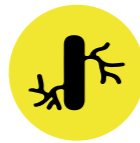
- Vertèbres en ailes de papillon
- Fragilité osseuse



Autres critères

Rénal

- Dysplasie rénale
- Acidose tubulaire rénale



Vasculaire

- Malformations vasculaires (système nerveux central, abdominale...)

Le SAG dans le cercle familial :

Le diagnostic de SAG doit être également suspecté chez les individus qui ne présentent pas l'intégralité des critères cliniques, mais dont l'un des proches est atteint par cette maladie.¹¹

Outils de diagnostic

Pour définir l'impact global de la maladie et la prise en charge adéquate d'un patient présentant un SAG, les examens suivants sont recommandés :¹¹

	EXAMENS DE DÉPISTAGE	EXAMENS DE SUIVI
Fonction hépatique	Bilan hépatique, dosage du cholestérol, des acides biliaires sériques, et des vitamines liposolubles (A, D, E, K). Échographie du foie. Une biopsie du foie (ponction) peut être réalisée en cas de doute.	Les mêmes examens sont nécessaires au suivi. L'échographie du foie est réalisée régulièrement pour surveiller le risque d'évolution vers la cirrhose.
Fonction cardiovasculaire	Examen cardiologique incluant une échographie du cœur.	Suivi cardiovasculaire avec un cardiologue.
Yeux	Examen ophtalmologique avec recherche d'anomalies des parties antérieure et postérieure du globe oculaire.	Suivi ophtalmologique.
Squelette	Radiographies thoraciques antéro-postérieures et latérales pour détecter la présence de vertèbres en ailes de papillon.	Surveillance de la minéralisation et dépistage d'éventuelles fractures.
Reins	Analyse de la fonction rénale et échographie rénale.	Surveillance de la fonction rénale avec un néphro-pédiatre.
Croissance	Mesure des paramètres de croissance et représentation sur des courbes de croissance adaptées à l'âge.	Surveillance de la croissance et de l'état nutritionnel.
Développement	Évaluation du développement général de l'enfant.	Suivi multidisciplinaire et rééducatif plus approfondi si des difficultés développementales et/ou des apprentissages sont identifiées.
Analyse génétique	Tests génétiques et consultation auprès d'un généticien clinique et/ou d'un spécialiste en génétique.	Conseils génétiques.
Sphère ORL		Dépistage de l'atteinte ORL et de troubles de l'audition.

Adapté de Spinner *et al*, 2000.

*Absence de diagnostic moléculaire ou d'antécédent familial.

†Ces critères ne représentent pas l'ensemble des caractéristiques cliniques possibles.

Un parcours de soins centré sur une prise en charge multidisciplinaire

SUSPICION DU SYNDROME D'ALAGILLE¹⁰



Maternité ou cabinet médical

Symptômes évocateurs conduisant à une consultation d'expert :
Jaunisse persistante, démangeaisons, faible prise de poids.

DIAGNOSTIC



Centre spécialisé (CHU / réseau AVB-CG)

Association d'au moins 3 des 5 critères majeurs :
Atteinte hépatique, forme du visage, anomalies cardiovasculaires, troubles squelettiques, anomalies ophtalmologiques.

Pour en savoir plus, consultez la page 4 de cette brochure.



Laboratoire génétique

Tests génétiques :
Mutation JAG1 ou NOTCH2.
Pour en savoir plus, consultez la page 6 de cette brochure.

Quelles sont les indications d'une greffe du foie ?

La greffe du foie se discute au cas par cas, selon l'aggravation de la maladie hépatique et selon l'impact global de la maladie sur la qualité de vie (notamment des démangeaisons).^{10,12}

PRISE EN CHARGE ET SUIVI PLURIDISCIPLINAIRES^{11,12}



ET



Centre spécialisé (CHU / réseau AVB-CG)

Traitements :

- Traitements médicamenteux au long cours
- Supplémentation vitaminique

Autres soins :

- Prise en charge nutritionnelle
- Consultations d'orthophonie, psychomotricité...

Évaluation systématique régulière :

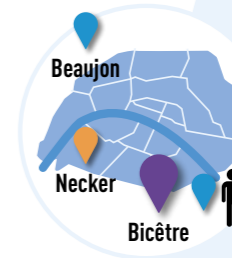
- Bilan sanguin pour évaluer la fonction du foie, du rein et l'absorption des vitamines
- Échographie du foie
- Suivi de la croissance de l'enfant

Autres évaluations en fonction des différentes atteintes de la maladie :

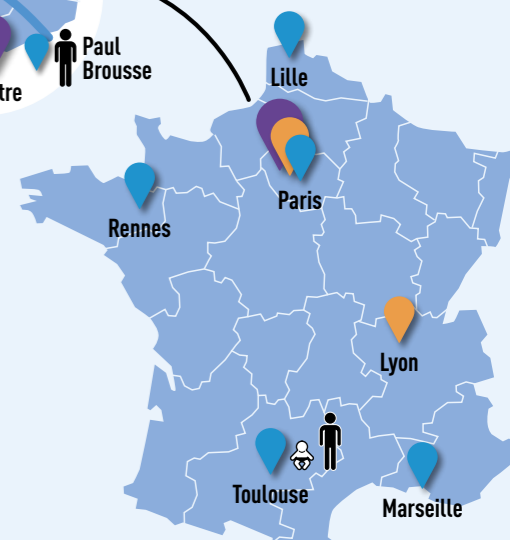
- Fonction cardiaque (échographie, échodoppler)
- Fonction rénale
- ORL, osseux etc.

Soins de proximité

- Médecin traitant
- Infirmière
- PMI
- Psychomotricité
- Orthophonie...



Réseau AVB-CG (Atrésie des voies biliaires, Cholestases Génétiques)



Centre de référence coordonnateur

Centre de référence site constitutif

Centre de compétence

Centre adulte

Centre enfant

Centre mixte

Témoignages de parents

Madame L, parent

Il est important d'être accompagné par des médecins spécialistes car d'un enfant à l'autre ce n'est pas la même maladie !

Madame J, parent

Le regard des gens n'est pas toujours facile à supporter. Rencontrer des parents qui vivent la même chose que nous, ça fait du bien. C'est pour ça qu'on s'est tournés vers l'AMFE.

Madame M, parent

Certaines personnes atteintes du SAG vivent leur quotidien normalement, heureusement !

Monsieur F, parent

L'alimentation parentérale, ce n'est pas toujours facile à vivre, les piqûres de vitamines grasses non plus. Il ne faut pas hésiter à en parler aux soignants ou à l'asso de patients quand on craque !

Madame P, parent

Ma fille a du mal à manger, j'en ai parlé aux médecins hospitaliers.

Madame N, parent

Pour nous, le pire ça a été le prurit.

Madame A, parent

Certains symptômes de la maladie n'ont pas de conséquence sur la vie quotidienne (embryotoxon, les vertèbres en ailes de papillon par exemple), mais les atteintes organiques (reins, cœur, foie) nécessitent un vrai suivi en centre expert.

Monsieur P, parent

Plus le diagnostic est précoce, mieux c'est pour nos enfants. Il faut promouvoir le dépistage précoce.

Madame B, parent

L'enfant a les dents très colorées, c'est à cause de l'atteinte du foie, il faut en parler avec le pédiatre hépatologue.

Monsieur S, parent

Parfois il y a une malformation de l'oreille interne qui impose un suivi adapté.

Pour en savoir plus :



FILFOIE
<https://www.filfoie.com>



Association Maladies Foie Enfants (AMFE)
<https://www.amfe.fr>



Références:

1. Kamath BM, Stein P, Houwen RHJ, Verkade HJ. Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Liver Int*, 2020;40: 1812–22.
2. Li L, Krantz ID, Deng Y, *et al*. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet*, 19 9 7;16: 2 4 3 – 51.
3. Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. *Appl Clin Genet*, 2016; 9: 75–82.
4. Singh SP, Pati GK. Alagille Syndrome and the Liver: Current Insights. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2018;8(2):140-147.
5. Turnpenny PD, Ellard S. *Eur J Hum Genet*, 2012;20:251–57.
6. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic review: the epidemiology, natural history, and burden of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018; 67: 148–56.
7. Kamath BM, Spino C, McLain R, *et al*. Unraveling the Relationship Between Itching, Scratch Scales, and Biomarkers in Children With Alagille Syndrome. *Hepatol Commun*, 2020 26;4(7):1012-1018.
8. Kamath BM, Piccoli DA. Alagille syndrome. In: Murray KF, Horslen S, editors. *Diseases of the liver in children*. 1st edition. New York: Springer; 2014. p. 227–46.
9. Fischetto R, Palmieri V V, Tripaldi ME, *et al*. Alagille syndrome: a novel mutation in JAG1 gene. *Front Pediatr*, 2 019;7:1- 5.
10. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille syndrome: diagnostic challenges and advances in management. *Diagnostics* (Basel), 2020;10(11):907.
11. Spinner NB, Gilbert MA, Loomes KM, Krantz ID. Alagille syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al*, eds. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. Publié en ligne le 19 mai 2000. Mis à jour le 12 décembre 2019. Consulté le 22 avril 2021. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1273/pdf/Bookshelf_NBK1273.pdf.
12. Menon J, *et al*. Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. *J Multidiscip Healthc*. 2022 15:353-364.

