

Hyperbilirubinémies constitutionnelles

Christophe Corpechot

Service d'Hépatologie

Centre de référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires - UMR S938

Hôpital Saint-Antoine

Paris

Les hyperbilirubinémies constitutionnelles (maladie de Gilbert, maladie de Crigler-Najjar, maladie de Rotor, maladie de Dubin-Johnson) sont un groupe de maladies héréditaires répondant à des anomalies spécifiques du métabolisme ou du transport de la bilirubine (le tableau ci-dessous résume leurs principales caractéristiques).

Elles se manifestent principalement par un ictère. A l'exception de la maladie de Crigler-Najjar exposant le nouveau-né à un risque neurologique grave (encéphalopathie bilirubinique), ces maladies ont un bon pronostic et sont révélées le plus souvent chez le jeune adulte. Ces hyperbilirubinémies peuvent être différenciées en fonction de leur caractère majoritairement non conjugué (maladie de Gilbert, maladie de Crigler-Najjar), conjugué (maladie de Dubin-Johnson) ou mixte (maladie de Rotor). La maladie de Gilbert est de loin la plus fréquente. Elle atteint 3 à 10% de la population générale et prédispose au risque de lithiase biliaire.

Jusqu'en 2011, le déterminisme génétique de ces maladies n'était connu que pour la maladie de Gilbert (mutation de la séquence promotrice de UGT1A1 codant pour la glucuronyl-transférase), la maladie de Crigler-Najjar (mutation de la séquence codante de UGT1A1) et la maladie de Dubin-Johnson (mutation de ABCC2 codant pour le transporteur canaliculaire de la bilirubine MRP2). **L'année 2012 marquera la découverte du mécanisme génétique de la maladie de Rotor, dernier chaînon manquant, qui est due à la double mutation des gènes OATP1B1 et OATP1B3 codant pour les transporteurs hépatocytaires sinusoïdaux de la bilirubine conjuguée (Van de Steeg et al. J Clin Invest, 2012; 122(2): 519-528).** Même si l'hétérogénéité génétique de ces maladies reste à évaluer, cette avancée semble clore définitivement l'explication des hyperbilirubinémies constitutionnelles. Reste à étudier le risque pharmacogénétique auquel les patients sont exposés car ces gènes interviennent aussi dans le métabolisme des xénobiotiques et des médicaments.

Maladie	Bilirubine	Transmission	Gène muté	Fonction altérée	Implication potentielle
Gilbert	Non conjuguée	-Autosomique récessive (Occident) -Autosomique dominante (Asie)	UGT1A1 (séquence promotrice) UGT1A1 (Gly71Arg)	Glucuro-conjugaison (inductible)	-Interaction pharmacologique -Lithiase biliaire
Crigler-Najjar	Non conjuguée	Autosomique récessive	UGT1A1 (séquence codante)	Glucuro-conjugaison (non inductible)	Ictère nucléaire du nouveau-né
Rotor	Mixte	Autosomique récessive	OATP1B1/B3	Captation hépatocytaire	Interaction pharmacologique
Dubin-Johnson	Conjuguée	Autosomique récessive	ABCC2 (MRP2)	Sécrétion canaliculaire	Interaction pharmacologique