


CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRE
Référence : **ANPGM_093**Page : 1/14
Numéro de version : **2.0**

Numéro de l'ancienne version du document : ANPGM_093 v1.0

Date de Création : Novembre 2010

Date de validation en assemblée plénière: **12/03/2012**

Date de la remise à jour : Novembre 2015

Motif : Mise en place du Séquençage Nouvelle Génération (NGS)

Validation :

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	Dr. Anne SPRAUL	Service de Biochimie CHU Bicêtre	Déc 2015

Vérificateur(s)

Approbateur(s) **Pour le CA de l'ANPGM :**

Benoit ARVEILER	CHU Bordeaux	08/11/2016
Cécile ACQUAVIVA	CHU Lyon	
Anne-Sophie LEBRE	CHU Reims	
Pascale SAUGIER-VEBER	CHU Rouen	

CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRE

Référence : **ANPGM_093**

Page : 2/14
Numéro de version : **2.0**

CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRE
Cholestases Intra hépatiques Familiales Progressives (PFIC),
Déficit de synthèse des acides biliaires primaires,
Autres causes de cholestases

SOMMAIRE

I. Rappels sur la pathologie	3
II. Corrélations génotype-phénotype	
III. Schéma décisionnel de prescription des analyses génétiques en fonction du contexte clinique	4
A. Proposant	4
B. Apparenté non atteint	4
C. Diagnostic prénatal	4
D. Enquête familiale	4
<i>Prévoir un arbre spécifique pour le diagnostic prénatal</i>	
IV. Méthodes de diagnostic moléculaire, intégrant la description des panels de gènes étudiés en séquençage à moyen débit ainsi que les sensibilités diagnostiques de ces outils en fonction du contexte clinique	
V. Eventuelles recommandations sur le rendu des résultats, notamment en termes d'interprétation et de conseil génétique, dans le contexte spécifique de la maladie ou du groupe de maladies	
VI. Cotation des analyses selon le RIHN	
VII. Références bibliographiques	

Annexes :

*Feuille de prescription,
Fiche de renseignements cliniques,
Liste des laboratoires*

CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRERéférence : **ANPGM_093**Page : 3/14
Numéro de version : **2.0****I. Rappels sur la pathologie**

Les cholestases génétiques d'origine hépatocellulaire sont des maladies rares autosomiques récessives affectant soit la synthèse des acides biliaires primaires, soit la sécrétion biliaire et appelées PFIC (cholestases intrahépatiques progressives familiales). Dans les cas des déficits de synthèse des acides biliaires primaires, l'activité gamma-glutamyltransférase sérique (GGT) et les acides biliaires sériques sont normaux et une supplémentation en acide cholique doit être instaurée.

Trois types de PFIC ont été identifiés et reliés à des mutations de gènes codant pour des transporteurs hépatocytaires impliqués dans la formation de la bile. Les deux premiers types (PFIC1 et PFIC2 sont dus à une sécrétion insuffisante de sels biliaires dans la bile et sont liés respectivement à des anomalies des gènes *ATP8B1* (codant pour la protéine FIC1) et *ABCB11* (codant pour la protéine BSEP (bile salt export pump)). Une anomalie du gène *ABCB4* (codant pour la protéine MDR3) affecte la sécrétion biliaire de phospholipides et est responsable du troisième type identifié (PFIC3). Tandis que les enfants atteints de PFIC1 ou de PFIC2 présentent une activité GGT sérique normale, les enfants atteints de PFIC3 ont une activité GGT sérique élevée. L'échographie hépatique, la cholangiographie et l'histologie hépatique associées à des tests spécifiques sont des examens nécessaires pour exclure d'autres causes de cholestase et orienter le diagnostic. L'immunomarquage hépatocyttaire des protéines BSEP et MDR3 et la composition de la bile en lipides biliaires, contribuent à sélectionner les patients atteints de PFIC pour une étude génétique afin de confirmer le diagnostic. Le traitement par l'acide ursodésoxycholique (AUDC) doit être initié chez tous les patients atteints de PFIC pour tenter de contrôler la progression de la maladie. Cependant la plupart des patients atteints de PFIC restent des candidats à la transplantation hépatique. Récemment, Sambrotta et al. (2014) ont rapporté un 4ème type de PFIC du à des mutations sur le gène *TJP2*.

L'introduction du NGS dans l'exploration des cholestases génétiques d'origine hépatocellulaire permet d'analyser à la fois les principaux gènes impliqués dans les déficits de synthèse des acides biliaires et les anomalies de la sécrétion biliaire à l'origine des PFIC et ceux de différentes autres causes de cholestases génétiques (*TJP2*, *BAAT*, *VIL1*, *CIRH1A* (Cirrhine), *MYO5B*, *SLC25A13*, ...) ou de maladies du foie de l'enfant (Syndrome d'Alagille, Maladie de Wilson, Déficit en *A1AT*, Mucoviscidose, Cholangite sclérosante, Cytopathies mitochondriales avec atteinte hépatique...).

Cette stratégie permettra soit d'établir un diagnostic, soit d'exclure les principales causes de cholestases dans la recherche d'une étiologie.

Pour la liste des différents gènes, les références OMIM et le mode de transmission : se référer à l'annexe 1

II. Corrélations génotype-phénotype

Des formes plus modérées de cholestase récurrente bénigne intrahépatique (BRIC) ont également été rapportées chez des patients porteurs de mutations bi-alléliques sur les gènes des PFIC. Un déficit des gènes des PFIC à l'état hétérozygote est responsable de lithiases biliaires, ou de susceptibilité accrue à développer une cholestase pendant la grossesse ou lors de la prise de certains médicaments en particulier les oestroprogestatifs (OP), voire une cholestase néonatale transitoire.

CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRE

Référence : **ANPGM_093**

Page : 4/14
Numéro de version : **2.0**

III. Prescription des analyses génétiques pour le diagnostic des cholestases génétiques d'origine hépatocellulaire

A. Proposant

Une fiche de renseignements à remplir est destinée aux cliniciens prescripteurs. Elle a été élaborée en collaboration avec les hépatologues, et regroupe les informations principales permettant d'orienter le choix du gène à étudier (séquençage Sanger) ou d'interpréter les résultats des variants du séquençage NGS. Elle doit accompagner la feuille de demande.

Cette fiche figure plus loin dans le document.

B. Apparenté non atteint

La PFIC est une maladie autosomique récessive. Cependant les sujets présentant un statut hétérozygote sont à risque de développer des lithiases biliaires, cholestase sous OP ou cholestase gravidique.

Un diagnostic présymptomatique peut être réalisé chez un apparenté non atteint et majeur souhaitant connaître son statut. La prescription d'un examen des caractéristiques génétiques ne peut avoir lieu que dans le cadre d'une consultation médicale individuelle (loi du 29 juillet 1994 ; décret d'application n°2 000-570 du 23 juin 2000, Article R.145-15-5 du code de la santé publique). Cette consultation doit être effectuée par un médecin oeuvrant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques. Cette équipe doit se doter d'un protocole type de prise en charge. Au cours de cette consultation, la personne doit être informée des caractéristiques de la maladie recherchée, des moyens de la détecter, des possibilités de prévention et de traitement.

Un diagnostic présymptomatique peut être réalisé chez un apparenté non atteint et mineur s'il existe un bénéfice individuel direct pour l'enfant (surveillance et/ou traitement adapté à instaurer).

Le diagnostic présymptomatique ne peut être réalisé que si le gène et la mutation en cause dans la famille ont été identifiés.

C. Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal dans le cadre des PFIC est justifié par l'évolution sévère et fatale de la maladie en absence de transplantation hépatique. Il ne peut être réalisé que si le gène et la mutation en cause dans la famille ont été identifiés.

D. Enquête familiale

Il convient de considérer le cas particulier des mutations qui sont identifiées chez un cas index, alors qu'elles n'ont pas été rapportées dans la littérature et les bases de données, et dont l'interprétation en termes de pathogénicité reste délicate. Dans ce contexte, des prélèvements chez les membres atteints et non atteints de la famille peuvent être proposés et réalisés à l'initiative du médecin dans le cadre d'une enquête familiale.

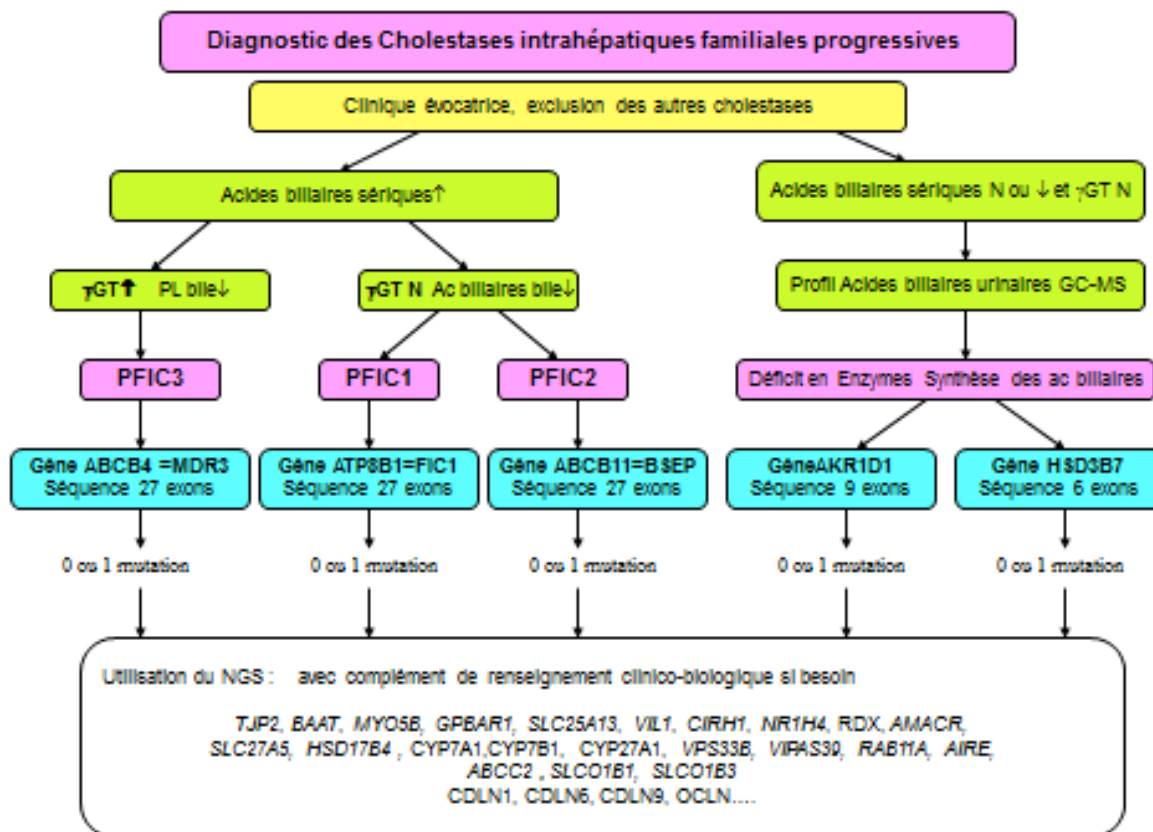
CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRE

Référence : ANPGM_093

Page : 5/14
 Numéro de version : 2.0

IV. Méthodes de diagnostic moléculaire, intégrant la description des panels de gènes étudiés en séquençage à moyen débit ainsi que les sensibilités diagnostiques de ces outils en fonction du contexte clinique

A- Utilisation du séquençage Sanger pour le diagnostic des PFIC et PFIC like : Orientation du choix du gène à étudier selon contexte clinico-biologique et arbre décisionnel suivant



CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRERéférence : **ANPGM_093**Page : 6/14
Numéro de version : **2.0**

B Utilisation du NGS : capture ciblée de plusieurs gènes impliqués dans le diagnostic des cholestases génétiques

**Diagnostic des Cholestases génétiques d'origine hépatocellulaire
Utilisation du NGS**

Fiche de renseignement clinique et biologique
Consentement pour étude moléculaire de la pathologie « cholestase génétique »

Séquençage NGS et Vérification Sanger

Gène *ABCB4* (MDR3) : PFIC3, ICP, cholOP, LPAC
 Gène *ABCB11* (BSEP) : PFIC2, BRIC2, ICP, cholOP, lithiase
 Gène *ATP8B1* (FIC1) : PFIC1, BRIC1, ICP, cholOP, lithiase
 Autres gènes : *SLC25A13* (Déficit en citrine), *TJP2* (PFIC4), *MYO5B* (atrophie microvillositaire et cholestase), *NR1H4* (FXR), *VIL1*, *CIRH1A*, *VPS33B*, *VIPAS39*, *RAB11A*,
 Déficit de synthèse des acides biliaires : Gènes *HSD3B7* et *AKR1D1* – autres *CYP7B1*, *AMACR*, *BAAT*, *SLC27A5*, *CYP7A1*, *CYP27A1*, *HSD17B4* ...
 Cholangite sclérosante : gènes *CLDN1*, *CLDN6*, *CLDN9*, *OCLN*, *GPBAR1* (TGR5)

Autres gènes impliqués dans les cholestases / hyperbilirubinémies ou maladies hépatiques
 Hyperbilirubinémies : *ABCC2* (MRP2), *SLCO1B1*, *SLCO1B3*, *UGT1A1*
 Syndrome d'Alagille : *JAG1*, *NOTCH2*, *RFNG*
 Déficit en A1AT : *SERPIN1* ; Maladie de Wilson : *ATP7B*, *Atox1*, *COMMD1*; Mucoviscidose : *CFTR*
 Gènes des cytopathies mitochondriales avec atteintes hépatiques

01/12/2015

Sur Bicêtre :

Analyse NGS par capture ciblée Sureselect, sur MiSeq (Illumina) :

Analyse des régions codantes +/- 50 pb des gènes ciblés

Les variations identifiées par NGS et présentant un probable effet délétère dans la pathologie étudiée sont vérifiées par séquençage Sanger et les variations du nombre de copies (CNV) par qPCR.

CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRE

Référence : **ANPGM_093**

Page : 7/14
Numéro de version : **2.0**

V. Interprétation des résultats

L'interprétation des résultats issus de la capture ciblée des gènes impliqués dans les cholestases génétiques doit s'appuyer sur les renseignements cliniques et biologiques.

Le diagnostic étiologique d'une cholestase chez l'enfant (cf figure ci-dessous) - en dehors de la période néonatale durant laquelle l'atrésie des voies biliaires est la principale cause de cholestase – nécessite :

- 1- Poser le diagnostic de cholestase devant des signes cliniques et/ou biologiques : selles décolorées, prurit, malabsorption de vitamines liposolubles, augmentation des sels biliaires sériques
- 2- Echographie hépatique et des voies biliaires pour exclure une cholestase extrahépatique
- 3- Eliminer les causes de cholestase d'origine virale, médicamenteuse et/ou immunologique
- 4- Rechercher les causes de cholestases génétiques par
 - a. Imagerie : cholangiographie (cholangite sclérosante, PFIC3), investigation pour le syndrome d'Alagille (radio du rachis, fond de l'œil et echo cardiaque),
 - b. Analyse biologique :

Acides biliaires et activité GGT sériques , bilan hépatique (transaminases, Bilirubine Totale et conjuguée), Alphafétoprotéine sérique, étude des facteurs de la coagulation, vitamines liposolubles, bilan lipidique, dosage A1AT (déficit en A1AT), trypsine immunoréactive, test de la sueur (mucoviscidose), bilan Cuivre (Maladie de Wilson)
 - c. Histologie hépatique et immunomarquage spécifique
 - d. Examens complémentaires selon contexte
Analyse de bile (sels biliaires, phospholipides et cholestérol biliaire) : défaut de sécrétion SB, PL ?
Chromatographie des acides biliaires urinaires (déficit et anomalies de synthèse des acides biliaires)
Chromatographie des acides aminés plasmatiques (déficit en citrine)

La reconnaissance de l'effet délétère d'un variant est basée sur :

- l'identification d'un variant déjà rapporté dans la littérature (Clin Var), corrélation génotype/phénotype
- la présence du variant dans les bases de données (dbSNPs, 1000 génomes, ExAC, ESP, in house db)
- prédictions in silico (variants faux sens : SIFT, Mutation Taster, Polyphen2, localisation sur la protéine ; variations silencieuses ou sur sites d'épissage : HSF, MaxEntScan, ESE finder, ..)

Les analyses familiales permettent de

Vérifier la répartition allélique des mutations identifiées (pathologie autosomique récessive)

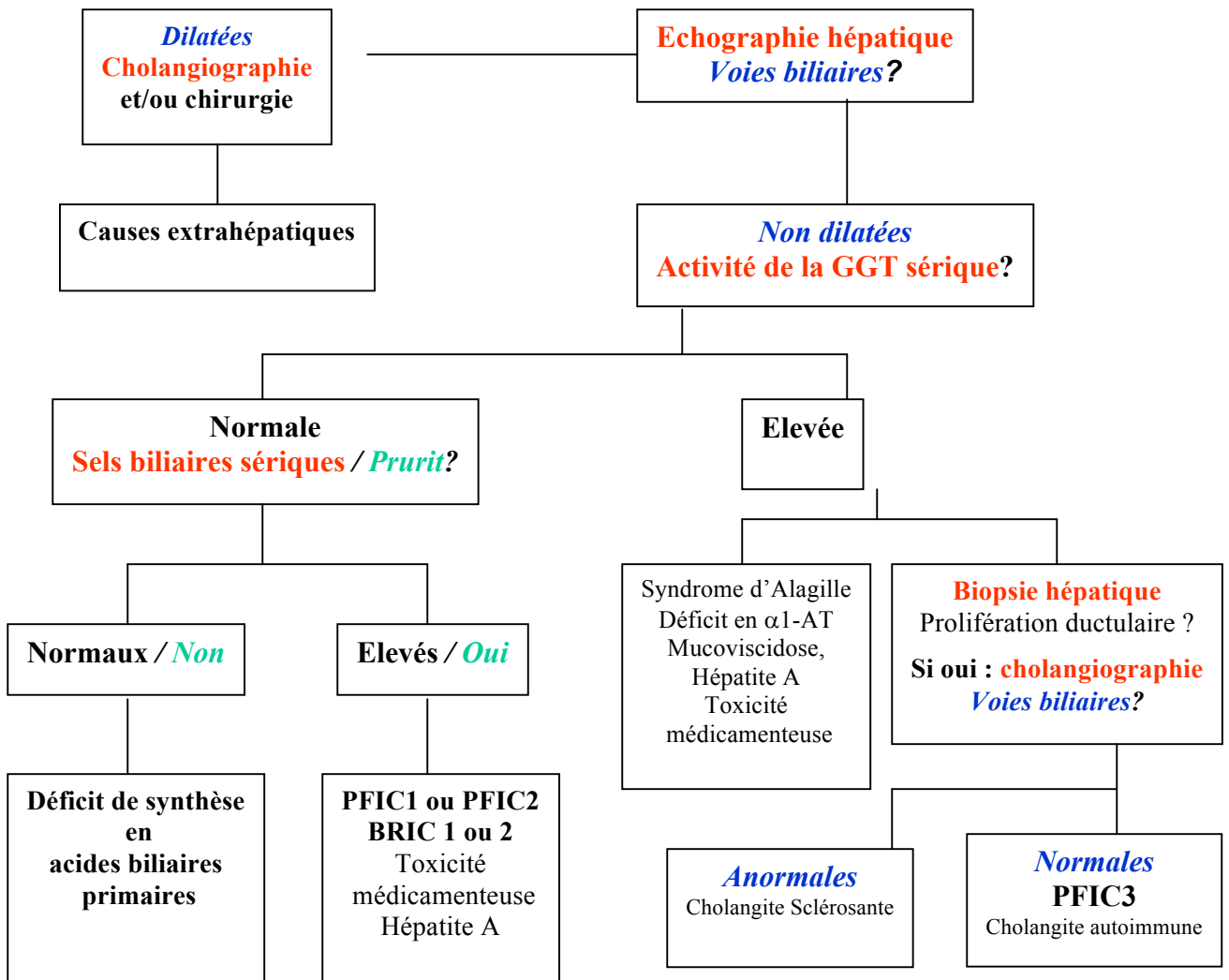
Et de conforter la pathogénicité des variants identifiés en confrontant le génotype au phénotype observé.

CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRE

Référence : ANPGM_ 093

Page : 8/14
 Numéro de version : 2.0

Diagnostic étiologique d'une cholestase chez l'enfant
 Après exclusion d'une AVEBH (cause la plus fréquente de cholestase en période néonatale)



CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRERéférence : **ANPGM_093**Page : 9/14
Numéro de version : **2.0****VI. Cotation des analyses selon le RIHN**

N352	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index)	BHN	8 170	2 205,90 €	RIHN
N353	Forfait recherche chez apparenté d'une mutation identifiée par NGS	BHN	720	194,40 €	RIHN

VII. Références bibliographiques

Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M et al. Molecular genetics of 3 β -hydroxy- Δ 5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88 :1833-41

Gonzales E, Cresteil D, Baussan C et al. SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in Δ^4 -3-oxosteroid 5 β -reductase deficiency : evidence for primary genetic defect. J Hepatol 2004

Emmanuel Gonzales, Marie France GERHARDT, Monique Fabre, KD SETCHELL, Anne Davit-Spraul, Isabelle Vincent, Je Heubi, Olivier Bernard and Emmanuel Jacquemin. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy. Gastroenterology, 2009, 137, 1310-1320.

Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis : genetic basis and treatment. In : Pediatric liver. Clin Liver Dis 2000 ;4 :753-63.

Van Mil SWC, Klomp L, Bull L et al. FIC1 disease : A spectrum of intrahepatic cholestatic disorders. Semin Liv Dis 2001 ;21 :535-44.

Anne Davit-Spraul, Monique Fabre, Sophie Branchereau, Christiane Baussan, Emmanuel Gonzales, Bruno Stieger, Olivier Bernard and Emmanuel Jacquemin. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal GGT PFIC: phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. Hepatology; 2010, 51:1645-1655

Anne Davit-Spraul, Emmanuel Gonzales, Christiane Baussan, Emmanuel Jacquemin : The Spectrum of Liver Diseases Related to ABCB4 Gene Mutations: Pathophysiology and Clinical Aspects Seminars In Liver Disease 2010; 30, 134-146

Jacquemin E, de Vree JLM, Cresteil D et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency : from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. Gastroenterology 2001 ;120 :1448-58.

CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRE

Référence : **ANPGM_093**

Page : 10/14
Numéro de version : **2.0**

Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S et al. Heterozygous non-sense mutation of the *MDR3* gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999;353:210-1.

Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. *MDR3* gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001 ;120 :1459-67.

Gendrot C, Bacq Y, Bréchet MC et al. A second heterozygous *MDR3* nonsense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2003;40

Ganne-Carrié N, Baussan C, Grando V et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 revealed by oral contraceptive pills. *J Hepatol* 2003

Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 124:1037-42.

Emmanuel Jacquemin, Valerie Malan, Marlene Rio, Anne Davit- Spraul et al. Heterozygous *FIC1* Deficiency: A New Genetic Predisposition to Transient Neonatal Cholestasis *JPGN* 2010, 50,

Melissa Sambrotta et al. Mutations in *TJP2* cause progressive cholestatic liver disease *Nature Genetics* 2014, 46, 326-328

Carlton VEH, Harris BZ, Puffenberger EG et al. Complex inheritance of familial hypercholanemia with associated mutations in *TJP2* and *BAAT*. *Nat genet* 2003

Muriel Girard et al. *MYO5B* and Bile Salt Export Pump Contribute to Cholestatic Liver Disorder in Microvillous Inclusion Disease *Hepatology* 2014;60:301-310

NR1H4 analysis in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis, drug induced cholestasis or intrahepatic cholestasis of pregnancy unrelated to *ATP8B1*, *ABCB11* and *ABCB4* mutations

Noémie Péan, Isabelle Doignon, Isabelle Garcin, Aurore Besnard, Boris Julien, Bingkai Liu, Sophie Branchereau, Anne Spraul, Catherine Guettier, Lydie Humbert, Kristina Schoonjans, Dominique Rainteau, Thierry Tordjmann. The receptor *TGR5* protects the liver from bile acid overload during liver regeneration in mice. *Hepatology* 2013

Chagnon P, Michaud J, Mitchell G et al. A missense mutation (R565W) in cirhin (*FLJ14728*) in north american indian childhood cirrhosis. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 :1443-9.

Coleman RA, Van Hove JL, Morris CR et al. Cerebral defects and nephrogenic diabetes insipidus with the *ARC* syndrome : additional findings or a new syndrome (*ARCC-NDI*) ? *Am J Hum Genet* 1997 ; 72 :335-8.

Marcus N, Teckman JH, Perlmutter DH. α 1-antitrypsin deficiency : from genotype to childhood disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998 ; 27 :65-74.

CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRE

Référence : **ANPGM_093**

Page : 11/14
Numéro de version : **2.0**

Feranchak AP, Sokol RJ. Cholangiocyte biology and cystic fibrosis liver disease. Semin Liv Dis 2001 ;21 :471-88.

Phillips MJ, Azuma T, Meredith SLM et al. Abnormalities in villin gene expression and canalicular microvillus structure in progressive cholestatic liver disease of childhood. Lancet 2003 ;362 :1112-19.

Kikuchi S, hata M, Fukumoto K et al. Radixin deficiency causes conjugated hyperbilirubinemia with loss of Mrp2 from bile canalicular membranes. Nat Genet 2002 ; 31 :320-5.

Baala L, Hadj-Rabia S, Hamel-Teillac D, Hadchouel M, Prost C, Leal SM, Jacquemin E, Sefiani A, De Prost Y, Courtois G, Munnich A, Lyonnet S, Vabres P. Homozygosity mapping of a locus for a novel syndromic ichthyosis to chromosome 3q27-q28. J Invest Dermatol. 2002 Jul;119(1):70-6.

CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRE

Référence : ANPGM_093

Page : 12/14
Numéro de version : 2.0**FICHE D'ACCOMPAGNEMENT POUR LE DIAGNOSTIC MOLECULAIRE
DES CHOLESTASES HEREDITAIRES D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRE**
Laboratoire de Biochimie du CHU de Bicêtre**INFORMATIONS GENERALES SUR LE PATIENT :**

Nom : Prénom :
 Date de naissance : Sexe :
 Pays ou région d'origine : Consanguinité : oui non
 Age au moment du diagnostic :

ELEMENTS BIOLOGIQUES, CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES :*Signes cliniques*

- Cholestase :	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	si oui, âge au début :		
- Ictère			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Selles décolorées			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Prurit			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Cholestase gravidique			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Cholestase sous oestroprogestatif			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Cholestase sous autre médicament			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Poussées de cholestase spontanée avec évolution favorable, nombre de poussées =			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Hépatomégalie :			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Splénomégalie :			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Lithiase biliaire vésiculaire :			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Lithiase biliaire intrahépatique et sludge :			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Lithiase biliaire récidivante après cholécystectomie :			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Obésité :			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Hépatocarcinome :			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- Signes extra-hépatiques :					
- diarrhée chronique inexpliquée			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- insuffisance pancréatique			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	
- surdité			oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	

Evolution sous traitement :

	Persistence ou Régression (à préciser)				
	Prurit	Ictère	Cytolyse	Lithiase	Stéatose
<input type="checkbox"/> AUDC (depuis)					
<input type="checkbox"/> Rifampicine (depuis)					
<input type="checkbox"/> Dérivation biliaire externe (date)					
<input type="checkbox"/> Transplantation hépatique (date :)					
Insuffisance pancréatique	Surdité	Apparition signes extrahépatiques ?			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Diarrhée	Retard staturo-pondéral	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Autres :					

CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRE

Page : 13/14

Référence : ANPGM_093

Numéro de version : 2.0

Marqueurs biologiques au moment diagnostic : *date :*

Acides biliaires totaux sériques ($\mu\text{mol/L}$) :
 Gamma-glutamyl-transférase (U/L) :
 Bilirubines Totale ($\mu\text{mol/L}$) :
 Transaminases : ALAT (U/L) :
 Taux prothrombine TP (%)
 Facteur V (%) :
 Cholestérol (mmol/L ou g/L) :
 Vitamines A ($\mu\text{mol/L}$ ou $\mu\text{g/L}$) :
 Alpha fœtoprotéine (préciser l'unité) :

Phosphatase alcaline(U/L) :
 Conjuguée ($\mu\text{mol/L}$) :
 ASAT (U/L) :
 Albumine (g/L) :
 Vitamine E (mg/L ou mmol/L) :

Si Acides biliaires totaux sériques $<20\mu\text{M}$:

Analyse acides biliaires urinaires (spectrométrie masse)

Examens complémentaires d'exclusion des autres causes de cholestases :

Mucoviscidose : Trypsine immunoréactive : Test de la sueur :
 Syndrome d'Alagille : radiologie du rachis, examen fond de l'œil, échographie cardiaque
 Atrésie voie biliaire extrahépatique : échographie doppler abdominale, cholangio-IRM
 Cholangite sclérosante : échographie doppler abdominale, cholangio-IRM
 Déficit alpha1antitrypsine : dosage α1AT (mg/L) :

Autres investigations :**Biopsie de foie :**

Inclusion paraffine oui non
 Congélation oui non
 Immunomarquage : MDR3, BSEP oui non

Histologie : joindre le compte rendu**Analyse de bile :**

Cholesterol : (mmol/L)
 Phospholipides : (mmol/L)
 Acides biliaires : (mmol/L)

Histoire familiale :ATCD familiaux oui non

Si oui, joindre un arbre généalogique en indiquant le cas index et les apparentés atteints, avec les dates de naissance et le phénotype clinique

Cholestase néonatale transitoire
 BRIC / PFIC
 Cholestase gravidique
 Cholestase médicamenteuse
 Cholestase ou cirrhose inexpliquée
 Lithiase biliaire récidivante

CHOLESTASES GENETIQUES DE L'ENFANT D'ORIGINE HEPATOCELLULAIRE

Référence : **ANPGM_093**

Page : 14/14
Numéro de version : **2.0**