

## MDR3 : UN GENE POUR TROIS MALADIES

Serge Erlinger (Aix en Provence)

Le gène MDR3 (ou ABCB4), localisé sur le bras long du chromosome 7, code une glycoprotéine de la membrane canaliculaire de l'hépatocyte qui transporte le principal phospholipide biliaire, la phosphatidyl choline, dans la bile. Trois maladies sont liées à des mutations de ce gène. La cholestase intra-hépatique familiale de type 3 se manifeste chez le nouveau-né, souvent au cours de la première année, l'enfant ou l'adulte jeune. Elle se caractérise par un prurit, un ictère, une augmentation importante de la gamma-GT et, à l'examen histologique, une très remarquable prolifération de néo-ductules biliaires. Les lésions évoluent vers une fibrose puis une cirrhose biliaire avec hypertension portale et hémorragies digestives. Dans une série de 31 cas, une transplantation hépatique a été effectuée chez 18 patients à l'âge moyen de 7,5 ans. La transmission se fait sur le mode autosomique récessif (les parents sont hétérozygotes) mais certaines mutations portant apparemment sur un seul allèle peuvent être à l'origine de la maladie. Cette forme de cholestase familiale est distincte des types 1 (dû à une mutation d'une ATPase membranaire responsable du maintien de l'asymétrie de la membrane) et 2 (dû à une mutation du transporteur canaliculaire des acides biliaires). La cholestase gravidique est caractérisée par un prurit apparaissant au cours de la seconde moitié de la grossesse, progressif, avec parfois un ictère, et souvent une souffrance fœtale, un accouchement prématuré, voire un décès in utero au troisième trimestre. La gamma-GT sérique est souvent normale, mais elle est augmentée dans un sous-groupe de patientes. Des cas familiaux ont été décrits, ainsi qu'un prurit apparaissant lors de la prise d'oestro-progestatifs. Dans plusieurs familles, il a été montré que des mères atteintes de ce syndrome étaient porteuses d'une mutation de MDR3 à l'état hétérozygote et que les enfants étaient atteints de cholestase intra-hépatique familiale de type 3. On peut postuler que des mutations hétérozygotes des autres gènes responsables de cholestase intra-hépatique familiale (types 1 et 2) pourraient être à l'origine de la cholestase gravidique dans d'autres familles. La lithiase intra-hépatique ou vésiculaire cholestérolique est également, dans certains cas, la conséquence de mutations de MDR3. Le syndrome doit être évoqué lorsque l'un des 5 critères suivants est présent : âge inférieur à 40 ans aux premiers symptômes, récurrence des symptômes après cholécystectomie, lithiase intra-hépatique ou « sludge » intra-hépatique, histoire familiale de lithiase, antécédent de cholestase gravidique. Dans ces trois affections, l'acide ursodésoxycholique a été montré efficace. Références Erlinger S. Génétique moléculaire des cholestases familiales. Hépatogastro, 2001 ; 8 : 287-292. Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease. Seminars in Liver Disease, 2001; 21 : 551-562. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle P-Y, et al. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. Gastroenterology 2003; 125 : 452-459.