

LES CHOLESTASES DU NOUVEAU - NE ET DU NOURRISSON : EXPERIENCE D'UN SERVICE DE PEDIATRIE GENERALE NEONATAL AND INFANT CHOLESTASIS EXPERIENCE OF A GENERAL PEDIATRIC DEPARTMENT

I. MAALOUL^{1,2,*}, I. CHABCHOUB^{1,2}, L. SFAIHI^{1,2}, S. KMIHA^{1,2}, TH. KAMOUN^{1,2},
H. ALOULOU^{1,2} ET M. HACHICHA^{1,2}

1 : Service de pédiatrie générale, CHU Hédi Chaker , Sfax Tunisie

2: Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

*e-mail de l'auteur correspondant : maaloul.ines@hotmail.fr

Résumé

Les cholestases du nouveau- né et du nourrisson constituent un groupe hétérogène de maladies qui posent un problème de diagnostic étiologique et de prise en charge. Notre objectif est de rapporter notre expérience dans les cholestases du nouveau-né et nourrisson.

Patients et méthodes : Etude rétrospective de 101 dossiers d'enfants âgés de moins de 2 ans atteints de cholestase durant une période de 15 ans.

Résultats : La fréquence des cholestases était de 7,2 nouveaux cas par an. Les cholestases extra hépatiques étaient dominées par l'atrésie des voies biliaires, retrouvée dans 21,7 % des cas. Les cholestases intra hépatiques étaient dominées par les paucités ductulaires (10,8 %) et les cholestases néonatales bénignes (9,9 %). L'étiologie est restée indéterminée chez 20,7% des enfants.

Conclusion : Dans notre série, le pronostic des cholestases est réservé, ceci est dû au retard du diagnostic et aux difficultés dans la prise en charge médico-chirurgicale.

Mots clés : Cholestase ; Cirrhose biliaire ; Transplantation hépatique ; Nourrisson

Abstract

Introduction : Cholestasis in newborn and infant constitutes an heterogeneous group of disease; diagnosis and management are often difficult.

Our Objective is to report our experience in cholestasis in newborns and infants

Patients and methods: this is a retrospective study of 101 cases of infants with cholestatic jaundice collected during a period of 15 years.

Results : The incidence of cholestasis was 7,2 cases / year. Biliary atresia was the most common cause of extra hepatic cholestasis (21,7%). Bile duct hypoplasia (10,8%),and benign neonatal cholestasis (9,9%), represented the most common etiologies of intra-hepatic cholestasis. The etiology remained unknown in 20,7% of cases.

Conclusion : Cholestasis in infant has a poor prognosis which is due to delay to diagnosis and difficulties in medical and surgical management.

Keywords : Cholestasis; Biliary cirrhosis; Liver transplantation; Infant

ملخص

يشكل الركود الصفراوي لدى حديثي الولادة والرضيع مجموعة غير متجانسة من الأمراض التي تطرح مشكلة في التشخيص المرضي وإدارته. هدفنا هو الإبلاغ عن تجربتنا في مادة الركود الصفراوي لدى حديثي الولادة والرضع.

المرضى والطرق: قمنا بدراسة بأثر رجعي من 101 حالة من الأطفال دون سن 2 سنة تعرضوا لركود صفراوي على مدى 15 سنة. النتائج: كانت وتيرة الركود الصفراوي تساوي 7.2 حالة جديدة في السنة. الركود الصفراوي خارج الكبد كان يسيطر عليه سبب رتق القناة الصفراوية حيث وجد في 21.7 % من الحالات. أم الركود الصفراوي داخل الكبد كان يسيطر عليه الصمم الأفتوم في (10.8%) و الركود الصفراوي الهين لدى حديثي الولادة (9.9%). بقيت المسببات غير محددة لدى 20.7 % من الأطفال.

لخلاصة: في ملخص دراستنا يتم إنذار تشخيص الركود الصفراوي بصفة حذرة، وهذا يرجع إلى تأخر التشخيص والصعوبات في الإدارة الطبية الجراحية.

الكلمات المفاتيح: ركود صفراوي ; تليف الكبد الصفراوي ; زرع الكبد ; الرضيع.

INTRODUCTION

Les cholestases sont dues à une diminution du débit de la bile dans le duodénum en rapport avec une anomalie de son métabolisme ou de son transport du pôle basal de l'hépatocyte à l'ampoule de Vater [1-3]. Elles forment un groupe hétérogène de pathologies intra et extra hépatiques qui posent souvent un problème de diagnostic étiologique et de prise en charge. La crainte de méconnaître une atresie des voies biliaires (AVB), qui nécessite une prise en charge médico-chirurgicale urgente, doit être constamment présente à l'esprit [2]. Ainsi, tout ictère qui se prolonge au-delà de 15 jours de vie doit être exploré et il ne faut porter hâtivement le diagnostic d'ictère physiologique ou ictère au lait de mère.

Nous nous sommes proposés dans ce travail d'étudier les caractéristiques cliniques, para cliniques et évolutives des nouveau-nés et des nourrissons suivis pour cholestase au service de pédiatrie du CHU Hédi Chaker de Sfax durant une période de 15 ans.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective de 101 dossiers de nourrissons, 59 garçons et 42 filles et, atteints de cholestase, colligés dans le pédiatrie du CHU Hédi Chaker, Sfax entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2014.

Ont été inclus tous les enfants âgés de moins de deux ans, ayant un ictère cutané et/ ou muqueux associé à un taux de bilirubine conjuguée supérieur à 20% de la bilirubine totale. Ont été exclus les enfants ayant présenté un ictère cholestatique au décours d'un choc septique, à point de départ non urinaire, ou d'une infection bactérienne ou parasitaire. Une fiche détaillée a été remplie soigneusement comportant les éléments suivants : l'identification du malade, l'étude des antécédents, l'histoire de la maladie, l'examen à l'admission et les résultats des examens biologiques, radiologiques, virologiques, métaboliques et histologiques. La ponction biopsie hépatique (PBF) a été réalisée chez 48 patients: par voie transpariétale (n=19) ou chirurgicale (n=29). Nous avons analysé les modalités de prise en charge symptomatique et spécifique ainsi que l'évolution clinique et biologique des patients. Nous avons utilisé le test t de Student pour la comparaison des moyennes.

RESULTATS

Durant la période de l'étude, nous avons colligé 101 cas de cholestase néonatale et du nourrisson parmi 57670 enfants hospitalisés ; l'incidence était de 7,2 nouveaux cas / an et la prévalence était de 1,69 pour 1000 hospitalisations.

Il s'agissait de 24 nouveaux nés et 77 nourrissons ; le sex-ratio était de 1,4. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 61 jours avec des extrêmes de 1 jour et 17 mois. La répartition des patients en fonction de l'âge est représentée sur la figure n°1. Une consanguinité parentale a été retrouvée dans 50 % des cas. Des antécédents familiaux de cholestase ont été constatés chez 14 patients. Un antécédent personnel de prématurité ou de dysmaturité a été retrouvé respectivement dans 12,8 % 17,8 % des cas. Dans les cholestases néonatales bénignes (CNB), un antécédent personnel de dysmaturité a été noté chez 5 patients.

L'ictère cutanéomuqueux intense était le principal motif de consultation (89,1% des cas). A l'examen clinique, une dysmorphie faciale caractéristique du syndrome d'Alagille a été notée chez 3 patients. Une décoloration complète des selles a été notée dans 29 cas : AVB (14 cas), une cholestase intra hépatique familiale progressive (PFIC) (6 cas), un syndrome d'Alagille (2 cas). Une hépatomégalie a été retrouvée dans 41,5 % des cas. Six enfants avaient une splénomégalie.

A l'admission, un prurit était retrouvé dans 5 cas : PFIC (2 cas), syndrome d'Alagille (2 cas) et AVB (1 cas). Un micropénis a été noté chez un enfant ayant un pan-hypopituitarisme

L'hyperbilirubinémie totale conjuguée moyenne était de $99\mu\text{mol/l}$ (extrêmes : $12\text{-}279\mu\text{mol/l}$). Le taux moyen de GGT était de $270,5\text{ UI/l}$, les taux moyens de GGT les plus élevés ont accompagné les causes chirurgicales (AVB) et la lithiase de la voie biliaire principale (LVBP).

La cytololyse hépatique était présente chez 83% des patients ; elle était modérée chez 35 malades et importante (>10 fois la normale) chez 7 patients. La cholestérolémie moyenne était de $4,58\text{ mmol/l}$. Un patient ayant un syndrome d'Alagille a présenté au cours de l'évolution une hypercholestérolémie à 35 mmol/l avec développement de xanthomes multiples (figure n° 2).

L'ECBU, fait chez 75,2 % des malades, a permis de poser le diagnostic d'infection urinaire comme seule cause de cholestase dans 7 cas. Le test de la sueur était positif dans un cas et était révélateur

d'une mucoviscidose chez un nourrisson âgé de 2 mois.

Les sérologies CMV étaient positives chez 4 nourrissons dont deux avaient une pathologie associée : AVB (1 cas) et maladie de Niewman pick type C (1 cas). La radiographie du rachis, pratiquée chez 33 malades, a montré un aspect de vertèbres en aile de papillon chez un seul malade.

L'échographie abdominale, réalisée chez 95 patients, était normale chez 62 patients. Les données échographiques étaient suggestives du diagnostic de l'AVB dans 14 cas. Elle a permis d'identifier une LVBP dans un cas. La bili-IRM a été réalisée chez 4 patients ; le premier a montré une lithiase du bas cholédoque avec dilatation des voies biliaires intra-hépatiques et le deuxième a montré de multiples petites formations kystiques au niveau de la voie biliaire principale en rapport à une malformation de voies biliaires (Figure 3), elle était non concluante dans 2 cas.

L'examen ophtalmologique a mis en évidence un embryotoxon postérieur chez 2 malades ayant un syndrome d'Alagille. La ponction biopsie du foie (PBF) a été pratiquée chez 48 malades, Celle-ci était contributive au diagnostic dans 30 cas en montrant des signes en faveur d'une AVB dans 16 cas, une paucité ductulaire dans 10 cas et une PFIC dans 4 cas.

Au terme de l'enquête étiologique, la cholestase a été attribuée à une cause extra-hépatique chez deux patients, à une AVB chez 22 malades (21,7 %) et à une cholestase intra-hépatique dans 55,4 % des patients. Les causes intra-hépatiques sont dominées par les cholestases néonatales bénignes (10 cas). La répartition en fonction des étiologies est représentée dans le tableau n° I.

Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont bénéficié d'une alimentation hypercalorique riche en triglycérides à chaînes moyennes (lait à base de Peptijunior®) et d'une vitaminothérapie (ADEK) par voie parentérale. Soixante-dix-sept enfants ont été mis sous Ursolvan®. Le prurit a été maîtrisé chez tous nos patients, 7 patients ont nécessité un traitement combiné à base d'ursolvan et rifampicine et un patient ayant un syndrome d'Alagille a nécessité l'association ursolvan®, rifampicine, cholestyramine et sertraline (Zoloft®) afin de contrôler le prurit.

Dans notre série, 30,6% des patients ont été perdus de vue. L'évolution était fatale dans 29,7% des cas. Dans le groupe d'AVB, l'intervention de Kasai, réalisée chez 20 malades à un âge moyen de 69 jours [23 jours- 4 mois], a échoué dans 18 cas, 2 patients ont présenté une nette amélioration de la

cholestase clinique avec une recoloration des selles, l'évolution était fatale dans 11 cas (50%).

Les 3 malades ayant un syndrome d'Alagille, 1 enfant a évolué vers la cirrhose et un enfant vers une stabilisation clinique et biologique et un enfant a été perdu de vue.

Les patients ayant une PFIC, 3 ont été perdus de vue, 3 ont évolué vers une cirrhose avec HTP et une patiente a évolué vers l'insuffisance hépatique, elle a eu une transplantation hépatique à l'étranger avec des suites opératoires simples.

Une guérison complète était constatée dans 31 cas (30,6%). Tous les cas de CNB ont bien évolué avec une guérison complète au bout d'une durée moyenne de 5 mois. Une guérison complète a été notée également dans 7 cas d'infection urinaire, dans les 5 cas de syndrome de la bile épaisse et dans les 2 cas de nutrition parentérale prolongée. Les causes endocriniennes ont évolué favorablement avec une normalisation du bilan hépatique dans les 3 cas.

DISCUSSION

Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson constituent la principale cause d'hospitalisation dans les services d'hépatologie pédiatrique ; leur incidence est estimée à 1/2500 naissances [3]. L'atrésie des voies biliaires est la cause la plus fréquente des cholestases du nourrisson, elle touche environ un enfant sur 15000 naissances [4]. La fréquence de l'AVB dans notre série était de 30,9%, inférieure aux chiffres rapportés dans la littérature qui sont de l'ordre de 50% [5-6]. Dans notre série, l'incidence des cholestases du nouveau-né et nourrisson était de 7,2 nouveaux cas/an, elle était de 10,7 cas/ an dans une série marocaine comportant 60 cas de cholestase [7].

L'AVB est le résultat d'une oblitération acquise, d'étiologie inconnue anté ou immédiatement post natale des voies biliaires intra et extra-hépatiques ; plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été lancées, parmi celles-ci, il y'a la primo-infection à CMV. Certains auteurs ont avancé l'hypothèse d'une intrication entre les deux pathologies [8, 9]. Dans notre série, un patient avait une AVB associée à une primo-infection à CMV. Le pronostic de cette affection spontanément létale a été transformé par le développement des dérivations bilio-digestives puis par les progrès de la transplantation hépatique. L'intervention est une hépato-porto-entérostomie (intervention de Kasai), qui constitue le traitement de première intention ; son succès, défini par la disparition de l'ictère,

dépend de l'âge de l'enfant au moment de l'intervention. Ainsi, 80% des patients opérés avant l'âge de 45 jours de vie survivent trois ans après l'intervention avec un taux de bilirubinémie normal [10]. Une étude française, réalisée sur une grande cohorte (743 patients) entre 1986 et 2002, a montré que plus l'intervention de Kasai est pratiquée précocement sans tenir compte du seuil de 45 ou de 60 jours, meilleures sont les chances de l'enfant d'être vivant avec son foie natif à l'adolescence [11]. Dans notre pays, l'AVB demeure une pathologie de mauvais pronostic comme le témoigne le résultat de notre série ; ceci est dû au retard diagnostic et par conséquent au retard de prise en charge, mais aussi aux difficultés chirurgicales puisque même les patients ayant eu une prise en charge précoce, les résultats post opératoires étaient non satisfaisants.

La cholestase néonatale bénigne constitue la deuxième cause de cholestase dans notre série, elle est incriminée dans 5 à 10% des cas [2-3]. Il s'agit d'une cholestase qui reste d'étiopathogénie inconnue mais dont l'évolution est spontanément favorable en quelques semaines à quelques mois. Certains antécédents périnataux orientent vers le diagnostic étiologique tels que l'hypoglycémie de l'insuffisance anté-hypophysaire et la souffrance fœtale aigüe (SFA) [2]. Dans notre série, 50% des CNB ont des antécédents de prématurité et/ou de dysmaturité et/ou de SFA. Ce n'est que par l'exclusion de toutes les autres causes de cholestase du nouveau-né que ce diagnostic est retenu par défaut.

Les affections héréditaires tels que les hypoplasies ductulaires syndromiques (syndrome d'Alagille), rapportées dans 4% des cas [12], et les cholestases à g GT normales, responsables de 2-5% des cholestases [12,13], sont relativement fréquentes, vraisemblablement en rapport avec une fréquence élevée de la consanguinité dans notre pays. Le syndrome d'Alagille constitue la plus fréquente des cholestases familiales [14]. Le syndrome complet associe une cholestase chronique due à une paucité ductulaire, une dysmorphie faciale, un embryotoxon postérieur (56 à 95% des cas), retrouvé dans 2 cas sur 3. Une sténose des branches de l'artère pulmonaire (85-95% des cas) ,

retrouvée chez les 3 patients ayant le syndrome d'Alagille et des anomalies vertébrales tel que l'aspect des vertèbres en ailes de papillon ; décrites dans 33 à 87% des cas [15].

La cholestase intrahépatique familiale progressive (PFIC) rapportées également sous le terme de cholestases intrahépatiques fibrogènes familiales , représentent 10 à 15% des causes de cholestases néonatales [16]. Elles représentent selon plusieurs auteurs [14- 17] la 2^{ème} cause de cholestase intrahépatique familiale après le syndrome d'Alagille.

Les dilatations kystiques congénitales des voies biliaires sont des malformations rares caractérisées par des dilatations kystiques communicantes des voies biliaires intra et/ou extrahépatiques [18]. C'est la seconde cause de malformations après l'atrésie des voies biliaires [19]. L'intervention de choix est une résection de la vésicule biliaire et de la voie biliaire principale avec anastomose hépatico-jéjunale, celle-ci doit être réalisé avant l'installation d'une cirrhose biliaire secondaire.

La découverte d'une infection urinaire impose un traitement antibiotique intraveineux. Une infection urinaire, même asymptomatique, peut donner un syndrome cholestatique, mais ne doit en aucun cas entraîner un arrêt des investigations complémentaires [20]. La cholestase est due à l'inhibition du transport des acides biliaires par les toxines bactériennes [21]

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive qui est exceptionnellement révélée par un ictère cholestatique. L'association de ce dernier à des antécédents familiaux de mucoviscidose, des troubles respiratoires et à surtout à un iléus méconial et/ou à une péritonite méconiale doit faire penser au diagnostic. Ce dernier sera rapidement fait à l'aide du dosage du chlore sudoral [22].

CONCLUSION

Les cholestases du nourrisson sont dominées par les AVB et les cholestases néonatales bénignes. Le pronostic réservé de la cholestase , plus particulièrement de l'AVB , est dû au retard du diagnostic étiologique et aux difficultés rencontrées lors de la prise en charge médico-chirurgicale. Le seul espoir thérapeutique pour ces malades reste la transplantation hépatique qui est devenue désormais, disponible dans notre pays.

TABLEAU N°I: les étiologies des cholestases dans notre série

Etiologies	Nombre de cas
AVB	22
Perforation idiopathique des voies biliaires	1
LVBP	1
Paucité ductulaire non syndromatique	8
Syndrome d'Alagille	3
PFIC	7
Syndrome de la bile épaisse	5
Déficit en cortisol	2
Pan hypopituitarisme	1
Mucoviscidose	2
Infection urinaire	7
Hépatite à CMV	2
Hépatite aigue B	1
Hépatite fulminante	1
Toxoplasmose congénitale	1
ACR	1
Alimentation parentérale prolongée	2
Galactosémie congénitale	1
Maladie de Niemann Pick type c	1
Cytopathie mitochondriale	1
CNB	10
Etiologie indéterminée	21

ACR : « arthrogyposis-cholestasis- renal disorder », CNB : cholestase néonatale bénigne, LVBP : lithiase de la voie biliaire principale

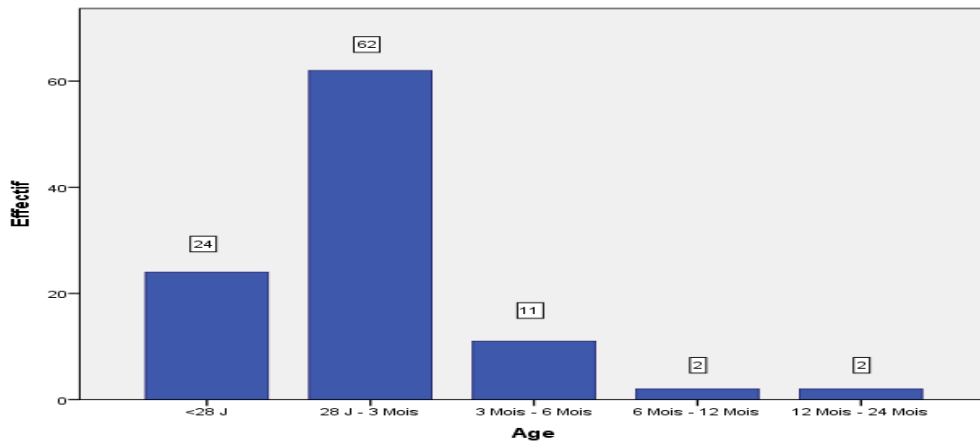


Figure n°1 : répartition des patients en fonction de l'âge à la première consultation



Figure n°2 : Xanthomes au cours du syndrome d'Alagille

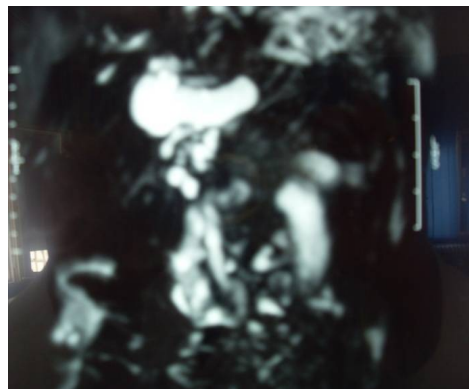
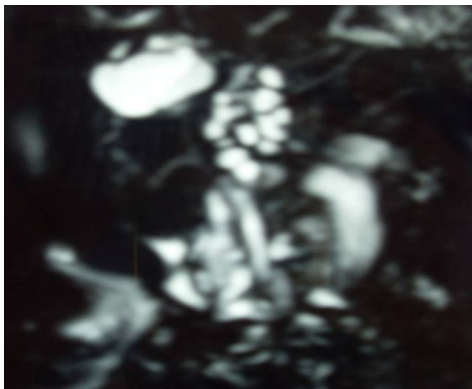


Figure 3 : Bili- IRM : multiples petites formations kystiques au niveau de la voie biliaire principale chez un nourrisson âgé de 3 mois et ayant une paucité ductulaire non syndromatique

REFERENCES

- [1] Physiopathologie moléculaire de la cholestase. Encyclopédie médico-chirurgicale 2006.
- [2] Jacquemin E. Les cholestases néonatales: diagnostic et étiologies. Arch Pediatr 2001 ; 8 : 4128-4148
- [3] Mckiernan P. J. Neonatal cholestasis. Semin Neonatol 2002 ; 7 : 53-165.
- [4] Serinet MO, Broue P, Jacquemin E, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986–2002. Hepatology 2006;44:75–84.
- [5] Bu LN, Chen HL, Chang M. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the kasai portoenterostomy. J Pediatr Surg 2003 ; 38 : 590-593.
- [6] Chardot C. Atrésie des voies biliaires : Actualités. Arch Pediatr 2003 ; 10 : 52-60.
- [7] El Fakiri K, Bourouhouat A, Ait Sab I, Sbihi M. Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson : expérience du CHU de Marrakech, journal de pédiatrie et de puériculture 2016 ; 29 : 139-143.
- [8] De Tommaso AM, Andrade PD, Costa SCB. High frequency of human cytomegalovirus DNA in the liver of infants with extra hepatic neonatal cholestasis. BMC Infectious Diseases 2005 ; 5 : 108.
- [9] Fischler B, Ehrnst A, Forsgren M. The viral association of neonatal cholestasis in sweden, a possible link between cytomegalovirus and extra hepatic biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998 : 57-64.
- [10] Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia : twenty five years of experience from two centers. Ann Surg 1997 ; 226 : 348-353.
- [11] E Jacquemin. Dépistage de l'atrésie des voies biliaires et couleur des selles : méthode de l'échelle colorimétrique. Arch Pediatr 2007, 14, 303-305
- [12] Serinet M, Wildhaber B, Broué P, Lachaux A, Sarles J, Jacquemin E, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. Pediatrics. 2009;123(5):1280-1286.
- [13] Cauduro SM. Extra hepatic biliary atresia : diagnostic methods. J Pediatr 2003 ; 79 :107-114.
- [14] Arnell H, Nemeth A, Anneréen G, Dahl N. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): evidence for genetic heterogeneity by exclusion of linkage to chromosome 18q21-q22. Hum Genet 1997; 24:548-554.
- [15] S.Benmiloud, Z.Lakhssassi, I.Lafram, S.Atmani, A.Bouharrrou, M Le syndrome d'Alagille. Journal de pédiatrie et de puériculture 2009;22, 278-285
- [16] Jacquemin E, Bernard O. Diagnostic des cholestases du nouveau né. MTP 1998 ;1, n°4 : 357-364
- [17] Quillin SP. Hepatoma complicating Byler disease. AJR, August 1992;159:120.
- [18] S Mannai, T Kraiem, L Gharbi, N Haoues, H Mestiri, M-T Khalfallh. Annales de chirurgie 131 (2006) 369-374
- [19] Kianmanesh R, Régimbeau JM, Belghiti J .Anomalies de la jonction bilio-pancréatique et dilatations kystiques congénitales des voies biliaires.J Chir (Paris) 2001 ;138-134 :196-204.
- [20] Alissa K, Saunier P, Russo M. Neonatal cholestatic lithiasis associated with E.choli infection. Arch Pediatr 1996 ; 3 : 144-146.
- [21] Lacaille F. Cholestase néonatale. Arch Pediatr 2016 ; 23: 309-316
- [22] Jacquemin E. cholestases intrahépatiques fibrogènes familiales et anomalies héréditaires du métabolisme hépatocyttaire des acides biliaires.Arch Pediatr 1998 ;5 : 45-53.