

LES CHOLESTASES DU NOUVEAU NÉ ET DU NOURRISSON : EXPÉRIENCE DE L'HÔPITAL D'ENFANTS DE TUNIS.

Olfa Bouyahia, Ibtissem Khelifi, Sonia Mrad Mazigh, Lamia Gharsallah, Beji Chaouachi, Mourad Hamzaoui, Sihem Barsaoui, Sayda Ben Becher, Souad Bousnina, Samir Boukthir, Azza Sammoud El Gharbi.

Hôpital d'enfants. Bab Saadoun - Tunis - Tunisie

O. Bouyahia, I. Khelifi, S. Mrad Mazigh, L. Gharsallah, B. Chaouachi, M. Hamzaoui, S. Barsaoui, S. Ben Becher, S. Bousnina, S. Boukthir, A. Sammoud El Gharbi.

LES CHOLESTASES DU NOUVEAU NÉ ET DU NOURRISSON : EXPÉRIENCE DE L'HÔPITAL D'ENFANTS DE TUNIS.

LA TUNISIE MEDICALE - 2008 ; VOL 86 (N°02) : 128 - 135

O. Bouyahia, I. Khelifi, S. Mrad Mazigh, L. Gharsallah, B. Chaouachi, M. Hamzaoui, S. Barsaoui, S. Ben Becher, S. Bousnina, S. Boukthir, A. Sammoud El Gharbi.

CHOLESTASIS IN INFANT : A STUDY OF THE CHILDREN'S HOSPITAL OF TUNIS.

LA TUNISIE MEDICALE - 2008 ; Vol 86 (n°02) : 128 - 135

RÉSUMÉ

Pré-requis : Les cholestases du nouveau né et du nourrisson forment un groupe hétérogène de pathologies qui posent un problème de diagnostic étiologique et de prise en charge.

Le but de notre travail est d'étudier les caractéristiques cliniques, para cliniques et évolutives des nouveau-nés et des nourrissons suivis pour cholestase à l'Hôpital d'Enfants de Tunis.

Méthodes : Etude rétrospective de 94 dossiers d'enfants de moins de deux ans atteints de cholestases, colligés dans quatre services de pédiatrie de l'Hôpital d'Enfants de Tunis entre le 1er janvier 1995 et le 31 décembre 2005. Ont été exclus les cholestases compliquant les sepsis graves et la leishmaniose viscérale.

Résultats : L'incidence était de 8,5 cas/an soit 0,72 % des hospitalisations. L'âge moyen des patients était de 105 jours (extrêmes : 1 jour-2 ans). Les cholestases extra hépatiques étaient dominées par l'atrésie des voies biliaires intra et extra hépatiques, retrouvée dans 13,8 % des cas. Les cholestases intra hépatiques étaient dominées par les cholestases à Á GT normales (11,7 %), les cholestases néonatales bénignes (11,7%) et les hypoplasies ductulaires (9,5%). L'étiologie est restée indéterminée chez 12,7% des enfants. Trois patients seulement, ayant une atrésie des voies biliaires, ont bénéficié d'une opération de Kasai. Après un recul moyen de six ans, 18 % des patients présentent une hypertension portale, 14,8 % une insuffisance hépatocellulaire et le taux de mortalité est de 14,8 %.

Conclusions : La fréquence des cholestases idiopathiques est élevée dans cette série. Le pronostic réservé des cholestases est en partie du au retard du diagnostic et aux difficultés dans la prise en charge médicochirurgicale.

SUMMARY

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

The Aim of the study is to describe clinical, paraclinical characteristics and outcome of infants hospitalized for cholestasis in children's Hospital of Tunis.

Methods : A retrospective study of 94 infants with cholestasis was conducted. Patients were hospitalized in four departments of paediatrics of our hospital between January 1995 and December 2005. Cholestasis complicating severe sepsis and visceral leishmaniasis were excluded.

Results : Incidence of cholestasis was 8.5 cases/year which represented 0.72 % of the hospitalizations. Sex ratio was 1.08 and mean age at diagnosis was 105 days (extremes: 1day- 24 months). Biliary atresia was the most common cause of extra hepatic cholestasis (13.8%). Normal Á GT cholestasis (11.7 %), benign neonatal cholestasis (11.7 %) and bile duct hypoplasia (9.5%) represented the most common aetiologies of intra hepatic cholestasis. Aetiology remained unknown in 12.7% of cases. Only three infants with biliary atresia had Kasai operation. After a mean follow-up of 6 years, 18 % of patients had portal hypertension, 14.8 % had hepatic failure and mortality rate was 14.8 %.

Conclusions : Cholestasis of unknown aetiologies are frequent in our hospital. Poor prognosis, in our study, is due to delay to diagnosis and difficulties in medical and surgical management.

MOTS - CLÉS

Cholestase, Cirrhose biliaire, Transplantation hépatique, Enfant

KEY - WORDS

Cholestasis-Biliary Cirrhosis, Liver transplantation, Child.

L'étude des antécédents a montré que parmi les 36 enfants issus de couples consanguins, 19 avaient une étiologie connue comme héréditaire. Des antécédents familiaux de pathologies hépatiques ont été notés chez 14 enfants. Un patient ayant une hépatite virale B avait un antécédent de décès précoce dans la fratrie par hépatite suraiguë. Un antécédent personnel de prématurité a été noté dans 4,2% des cas. Parmi les 11 patients ayant une CNB, des antécédents de prématurité, de souffrance fœtale aiguë, d'hypoglycémie ou d'hémorragie sévère ont été retrouvés dans 10 cas.

L'ictère, motif de consultation le plus fréquent (85%), a été constaté entre le 5^{ème} jour et le 5^{ème} mois de vie. Une complication hémorragique, dont une hémorragie cérébrale, a révélé la maladie chez six patients. Deux patients ont consulté pour angiocholite. La découverte était fortuite chez cinq enfants. L'examen physique a montré une dysmorphie faciale évocatrice de syndrome d'Alagille dans trois cas. Quarante cinq patients (47,8%) avaient des selles décolorées dont 16 (17%) avaient des selles blanc mastic. Quarante cinq pour cent des patients ayant une cholestase intra hépatique avaient une hépatomégalie contre 57% des patients avec cholestase extra hépatique, cette différence n'est pas significative ($p>0.05$). Vingt huit enfants (29,7%) avaient une splénomégalie en rapport avec une hypertension portale dans 22 cas. Les deux enfants ayant la maladie de Niemann Pick type C et la tyrosinémie présentaient les deux rates les plus volumineuses. Parmi les dix patients présentant une CNB, aucun n'avait une splénomégalie. Les lésions de prurit étaient plus importantes chez les patients ayant une cholestase à γ GT normales et ceux ayant un syndrome d'Alagille. Un ictère cholestatique, avec des selles normo colorées, a révélé une mucoviscidose chez deux nourrissons âgés de 23 et 45 jours. L'examen physique n'a pas mis en évidence d'hépatomégalie ni d'atteinte respiratoire. L'échographie abdominale était normale chez les deux patients. Le chlore sudoral était respectivement à 76 et 98 mmol/l. L'évolution était marquée par la régression spontanée de l'ictère au bout de 5 mois d'évolution, chez le premier patient, et l'absence de récurrence après un recul de 4 ans. Le deuxième patient est décédé à l'âge de 6 mois dans un tableau d'entéropathie exsudative avec dénutrition sévère.

Des anomalies neurologiques, à type d'hypotonie, de comitialité et de nystagmus, ont été notées chez 12 patients (12,7%). Quatre patients (4,3%) avaient une cardiopathie congénitale.

L'hyperbilirubinémie totale moyenne était de 186,5 μ mol/l (extrêmes : 65-640 μ mol/l). Le taux moyen des γ GT chez les patients ayant une cholestase extra hépatique était de 596,5 UI/l ; il était de 483,9 UI/L chez les patients ayant une cholestase intra hépatique à γ GT élevée, cette différence n'est pas significative ($p>0.05$). La cholestérolémie, réalisée chez quatre malades ayant un syndrome d'Alagille, était élevée dans tous les cas. La cytolysé hépatique était présente chez 64,8% des patients ; elle était modérée (inférieure à dix fois la normale) chez 37 malades et importante (supérieure à dix fois la normale) chez 24

patients. Dix sept patients avaient, dès l'admission, une insuffisance hépatocellulaire. L'examen cyto bactériologique des urines, réalisé chez 68 patients, a permis de retenir le diagnostic d'infection urinaire comme seule cause de cholestase chez cinq patients. Une infection urinaire à E Coli a révélé un syndrome d'Alagille chez un nourrisson. Chez les 13 patients ayant une AVBIEH, l'échographie abdominale a montré une vésicule hypoplasique dans un cas, un kyste hilair dans deux cas et n'a pas visualisé de vésicule biliaire dans quatre cas. L'échographie a montré un kyste du cholédoque dans cinq cas, une lithiasé de la voie biliaire principale (LVBP) chez deux patients et un sludge vésiculaire évoquant un syndrome de bile épaisse chez cinq patients. Elle a montré des voies biliaires intra et extra hépatiques dilatées avec des sténoses segmentaires, en rapport avec une histiocytose X, chez un patient. Chez les patients ayant une cholestase intra hépatique, l'échographie abdominale a mis en évidence une hépatomégalie dans 19 cas (29%), une splénomégalie dans neuf cas (13,6%) et des signes d'hypertension portale dans six cas. La PBF a permis d'évoquer le diagnostic d'AVBIEH chez dix patients et d'hypoplasie ductulaire chez neuf enfants. Dans le cadre d'une cholestase à γ GT normales, l'examen histologique a été pratiqué chez sept malades ; la fibrose hépatique a été retrouvée dans tout les cas. L'étude histologique n'a pas été contributive dans six cas. La cholangiographie par résonance magnétique a été pratiquée chez sept patients seulement. Elle a permis de confirmer le diagnostic de kyste du cholédoque chez un patient et celui de maladie de Caroli dans deux cas. Elle n'a pas été concluante chez quatre enfants dont un avait une histiocytose X confirmée histologiquement. Les principales caractéristiques cliniques, paracliniques et anatomopathologiques des patients sont résumées dans les tableaux n°1 et 2. L'opacification chirurgicale des voies biliaires a été réalisée chez neuf patients à un âge moyen de 5,75 mois (extrêmes : 15 jours-24 mois) ; elle a confirmé le diagnostic d'AVBIEH chez six malades. L'administration parentérale de vitamine K a été régulière chez 80% des patients, celle de la vitamine D n'a été possible que chez 18 % des patients. Les vitamines A et E étaient administrées par voie orale chez uniquement dix patients et par voie parentérale dans un seul cas. La carence en vitamine A s'est compliquée d'une cécité chez une patiente âgée de 3 ans ayant une cholestase à γ GT normales. Quinze patients (15,9 %), ayant une cholestase intra hépatique, ont été mis sous acide ursodésoxycholique à la dose de 600 mg/m²/j, associé à la Rifampicine à la dose de 10 mg/kg/j chez quatre nourrissons ayant un prurit intense.

Parmi les 13 patients ayant une AVBIEH, six ont eu une laparotomie exploratrice. Trois patients uniquement ont bénéficié d'une hépatoportointérostomie à un âge moyen de trois mois et un quatrième d'une hépatoportocholécystostomie à l'âge de 40 jours. Chez les deux patients dont l'exploration chirurgicale a conclu à un foie cirrhotique, l'attitude thérapeutique a été de s'abstenir. Ces interventions se sont toutes soldées par un échec. Une transplantation hépatique a été

réalisée en France chez un seul patient à l'âge de 17 mois. Trois patients ayant un kyste du cholédoque ont eu un traitement chirurgical compliqué d'une fistule biliaire externe dans un cas. Les deux patients ayant une LVBP n'ont pas été opérés. L'évolution a été favorable avec évacuation spontanée du calcul. Parmi les cinq malades ayant une hépatite B, deux sont guéris et trois sont perdus de vue. Le patient ayant une hépatite à CMV a évolué favorablement sous Ganciclovir. Tous les patients porteurs de syndrome d'Alagille sont encore en vie et gardent une hépatomégalie et un prurit modéré ; aucun n'entre eux n'est au stade d'insuffisance hépatocellulaire. Sept patients porteurs de cholestase à γ GT normales sont encore en vie. La cholestase secondaire au syndrome de bile épaisse a

régressé au bout de 15 à 30 jours. Chez les patients ayant une CNB, l'ictère a disparu au bout de trois mois en moyenne. Après un recul moyen de 16 mois, on ne note aucune anomalie hépatique clinique ni biologique, ce qui confirme à posteriori le diagnostic. Deux enfants porteurs d'infection urinaire ont évolué favorablement au bout de deux semaines de traitement médical. Après un recul moyen de six ans (extrêmes : 3 mois-11 ans), 28 % (n=27) de nos patients présentent une hypertension portale, 14,8 % (n=14) sont en insuffisance hépatocellulaire et 20 % (n=19) sont perdus de vue. Le taux de mortalité est de 14,8%. L'évolution des patients est résumée dans le tableau n°3.

Tableau n°1 : Principales caractéristiques cliniques et paracliniques des 94 patients ayant une cholestase.

Etiologie	Nombre	G/F	Age moyen	Décoloration des selles	HMG	SMG	Bilirubine conjugée (m mol/l)	Transaminases (UI/l)	TQ bas	HTP
AVBIEH	13	8/5	90,3 (2j-7 mois)	13	12	10	150 (268-100)	336 / 323	4	10
Cause indéterminée	12	5/7	74,4 (1j-1an)	2	4	1	112 (256-35)	197,3/369	1	1
Cholestase à γ GT normales	11	6/5	132,5 (38J-1an)	4	9	5	131,7 (219- 61)	338,4/306	4	5
Cholestase néonatale Bénigne	10	5/6	30,1 (1-68)	-	-	-	109 (194-40)	176/365	-	-
Syndrome d'Alagille	6	5/1	67,8	4	4	1	195,3 (235-41)	271/340,6	1	1
Infection urinaire	6	4/1	19,5 (1-60j)	-	-	-	179,25 (240-110)	141/78,5	-	-
Nutrition parentérale	6	3/3	116,5 (16j-6 mois)	-	-	-	109 (194-40)	111/106,8	-	-
Hépatite virale B	5	3/2	104 (85-120j)	3	-	-	117 (152-42)	1095/1250	4	-
Kyste du cholédoque	5	1/4	221,8	5	2	3	134,8 (224-51)	271/295,5	-	3
Syndrome de la bile épaisse	5	3/2	24,2 (4-55j)	-	4	2	163,4 (222-45)	60,6/45	-	-
Syndrome de Caroli	3	2/1	160 (30-1an)	1	3	2	62 (78-45)	244/211	1	2
Paucité non syndromatique	3	1/2	53,3 (40-60j)	3	2	1	151 (210-87)	152/182	1	-
LVBP	2	2 /0	127,5	3	-	-	80 (110-50)	88/52	-	-
Primo infection à CMV	1	G	66	1	-	-	194	420/390	-	-
Mucoviscidose	2	2 F	35 j	-	-	-	60 (78-42)	140/138	-	-
Tyrosinémie	1	G			1	1				
Niemman Pick type C	1	F	7,5 mois	1		1	122	550/370	-	-
Histiocytose X	1	F	15 mois	1	1	1	72	182/235	-	-
Cholangite sclérosante	1	F	3j	-	-	-	50	314/190	-	-

HMG : hépatomégalie- SMG : splénomégalie- HTP: hypertension portale- TQ : temps de Quick - γ GT : gamma glutamyl transférases.

Tableau n°2 : Résultats de l'étude histologique chez les 38 patients ayant eu une ponction biopsie du foie.

Lésions histologiques	Nombre de patients	Diagnostic retenu
Fibrose portale, prolifération ductulaire, thrombi biliaires		
Cirrhose biliaire (n=8)	10	Atrésie des voies biliaires
Paucité ductulaire		
Cirrhose biliaire (n=1)	9	Syndrome d'Alagille n=6
Paucité non syndromique n=3		
Fibrose lobulaire et péri portale		
Hépatite à cellules géantes	7	Cholestase à ÁGT normales
Hépatite à cellules géantes (n=2)		
Stéatose macro vacuolaire (n=1)		
Fibrose (n= 3)		
Hyperplasie canalaire biliaire (n=1)	5	Cause indéterminée
Fibrose portale et péri portale, ectasie des canalicules biliaires	3	Maladie de Caroli
Fibrose portale, fibrose périductulaire, manchons fibreux périls biliaires	2	Cholangite sclérosante
avec infiltration histiocytaire dans un cas		
Hépatite synclinale, fibrose modérée	1	Cholestase néonatale bénigne
Hépatocytes vacuolisés, fibroses modérée	1	Maladie de Niemann Pick

Tableau n°3 : Evolution des 94 patients ayant une cholestase.

Etiologie	Recul moyen	Evolution favorable	HTP	IHC	Autres complications	Croissance	Perduse de vue	Décès
AVBIEH (n=13)	10 mois-6 ans	1 (Transplantation)	10	5	Angiocholite n=1	RSP=1	5	2
Cause indéterminée (n=12)	3-11an	5	2	2	Cholécystite n=1	-	2	1
Cholestase à γ GT normales (n=11)	2-7 ans	2	5	2	Cécité n=1	RSP=3	2	2
Cholestase néonatale Bénigne (n=10)	2-11 ans	10	-	-	-	-	-	-
Syndrome d'Alagille (n=6)	4-11ans	1	3	2	-	RSP=3	1	-
Nutrition parentérale (n=6)	4-11ans	3	-	-	-	RSP=2	1	3
Infection urinaire (n=6)	4-8 ans	3	-	-	Septicémie n=3	-	-	3 (septicémie)
Kyste du cholédoque (n=5)	3-9 ans	2	3	-	Fistule biliaire externe n=1	-	2	-
Syndrome de la bile épaisse (n=5)	4-6 ans	5	-	-	Ictère nucléaire=1	-	-	-
Hépatite virale B (n=5)	1-3 ans	2	-	-	-	-	3	-
Syndrome de Caroli (n=3)	4-10 ans	1	2	-	Angiocholite n=1	-	-	-
Paucité ductulaire non syndromatique (n=3)	9 mois-11 ans	-	1	1	-	RSP=1	1	-
Mucoviscidose (n=2)	6 mois-4ans	1	-	-	Entérocolite n=1	RSP=1	-	1
LVBP (n=2)	2 ans	2	-	-	Cholangite n=1	-	-	-
Primo infection à CMV (n=1)	8 ans	1	-	-	-	-	-	-
Tyrosinémie (n=1)	18 mois	-	1	1	-	RSP=1	-	1 (à J46 de NTBC)
Niemman Pick type C (n=1)	9 mois	-	-	-	-	RSP=1	1	-
Histiocytose X (n=1)	3ans	-	-	1	-	RSP=1	-	1
Cholangite sclérosante (n=1)	4 ans	+	-	-	-	-	-	-
		(ictère à rechute)						

RSP : Retard staturo-pondéral ; HTP : Hypertention portale ; IHC : Insuffisance hépatocellulaire

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]. Elles représentent un motif non négligeable d'hospitalisation dans notre hôpital, une étude multicentrique permettra d'évaluer l'incidence nationale. La légère prédominance masculine notée dans notre série est peu décrite dans la littérature [4, 5]. Seize pour cent de nos patients avaient un âge supérieur à six mois au moment de la première hospitalisation, ce qui témoigne d'un retard de consultation.

La prévalence de l'AVBIEH, de 13,8% dans notre série, est largement inférieure aux chiffres rapportés dans la littérature qui sont de l'ordre de 50% [6-8]. Cette différence n'est probablement pas due à un biais de recrutement puisque les nouveaux nés suspects d'AVBIEH sont rarement hospitalisés dans les services de chirurgie pédiatrique de l'hôpital sans explorations préalables en pédiatrie. Elle serait en partie expliquée par le nombre élevé de patients perdus de vue pour lesquels l'exploration n'a pu être exhaustive. Notre série est également particulière par une fréquence élevée de la CNB, incriminée dans 5 à 10% des cas [1, 9, 10, 11]. Une meilleure prise en charge périnatale pourrait contribuer à diminuer cette prévalence. Le déficit en α 1 anti trypsine, rapporté dans 4 à 8% des cas [4, 5], n'a pas été retrouvé dans notre série. Cette affection, de diagnostic facile, semble très rare dans notre pays. Les affections héréditaires tels que les hypoplasies ductulaires syndromiques, rapportées dans 4% des cas [5], et les cholestases à γ GT normales, responsables de 2-5% des cholestases [4, 5], sont relativement fréquentes, vraisemblablement en rapport avec une fréquence élevée de la consanguinité dans notre pays. Les étiologies indéterminées, décrites dans 1,5% des cas [4], demeurent élevées dans notre série. Ceci pourrait s'expliquer par le nombre important de malades perdus de vue mais aussi par les difficultés rencontrées à réaliser rapidement les explorations para cliniques souvent nombreuses, parfois invasives et peu disponibles comme en témoignent les délais considérables du diagnostic étiologique. Une consanguinité permet d'évoquer les pathologies à transmission génétique comme la mucoviscidose, l'hypoplasie ductulaire syndromique, la cholangite sclérosante ou certaines maladies de surcharge [11, 12]. Dans notre série, les patients issus de couples consanguins avaient souvent, mais inconstamment, des pathologies héréditaires. Le taux de prématurité était deux fois plus important que celui rapporté dans la population générale [13] ; ceci est du probablement à la fréquence élevée des CNB. Certains antécédents périnataux orientent vers le diagnostic étiologique tels que l'hypoglycémie de l'insuffisance anté-hypophysaire, la souffrance fœtale des CNB et l'hémolyse néonatale qui favorise la formation de bouchons biliaires [1-2, 4]. La majorité de nos patients ayant une CNB avaient des antécédents évocateurs (prématurité, souffrance périnatale...), de même que ceux qui avaient un syndrome de bile épaisse. Certains antécédents peuvent être déroutants ; c'est le cas du patient atteint d'une hépatite virale B dont le frère est décédé par hépatite suraiguë, ce qui a fait d'abord évoquer une erreur innée du métabolisme.

La fréquence des complications hémorragiques révélatrices d'une cholestase témoigne vraisemblablement du retard à la consultation. L'ictère et le prurit représentent les principales manifestations cliniques de la cholestase du nouveau-né et du nourrisson. Le prurit est plus sévère chez les patients ayant une cholestase fibrogène familiale progressive, un syndrome d'Alagille et une cholangite sclérosante [14]. Ces données concordent avec celles observées dans notre série. Une décoloration complète et permanente des selles évoque en premier lieu une AVBIEH [11, 15]. Certaines cholestases intra hépatiques peuvent mimer un obstacle extra hépatique et donner des selles blanc mastic tels que la mucoviscidose, le déficit en α 1 anti trypsine et le syndrome d'Alagille [10-11]. Dans notre série, quatre patients porteurs d'un syndrome d'Alagille avaient eu une décoloration intermittente des selles, de même que deux patients dont l'étiologie était indéterminée. La CNB peut s'associer initialement à une décoloration des selles [9]. Dans notre série, on a eu recours à une PBF chez un patient ayant une décoloration intermittente mais franche des selles. Après une régression spontanée de la cholestase, le diagnostic de CNB a été retenu. La cholangite sclérosante peut rarement se révéler par une décoloration complète des selles mimant une AVBIEH [1], telle que nous l'avons rapporté chez l'un de nos patients. Kelly et al rapportent deux observations de patients qui avaient simultanément une maladie de Niemann-Pick C et une AVBIEH. Ils recommandent de poursuivre les investigations si la suspicion d'obstacle est importante, même si une pathologie métabolique est diagnostiquée [16]. Quant à la primo-infection à CMV, il n'est pas habituel de constater des selles décolorées. L'association AVBIEH et infection à CMV est décrite comme très rare. Certains auteurs ont avancé l'hypothèse d'une intrication entre les deux pathologies [17, 18]. Un de nos patients avait une AVBIEH associée à une primo-infection à CMV.

Toutes les causes de cholestase sont susceptibles de s'accompagner d'une hépatomégalie qui est classiquement franche au cours des cholestases extra hépatiques [3]. L'association à une importante splénomégalie oriente vers une maladie de surcharge [10]. Les enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C et de tyrosinémie avaient les deux rates les plus volumineuses. La CNB, qui régresse spontanément, ne s'accompagne que rarement d'une splénomégalie [2]. En ce qui concerne les autres pathologies, la découverte d'une rate évoque la présence d'un obstacle ou du moins une évolution cirrhotique. L'accroissement secondaire du volume de la rate est un élément de mauvais pronostic [2, 10].

L'association d'une cholestase à des anomalies neurologiques oriente vers une maladie de Niemann Pick type C, un syndrome de Zelweger ou une cytopathie mitochondriale [2, 11]. Dans notre série, hormis les patients ayant une hypotonie secondaire à une souffrance périnatale qui a favorisé une CNB, l'association d'une atteinte neurologique et d'une atteinte hépatique n'était pas expliquée, sachant qu'une maladie péroxysomale n'a pas été éliminée.

Certains éléments biologiques peuvent avoir une valeur diagnostique. Les valeurs des

γ GT les plus élevées sont classiquement décrites au cours des AVBIEH, des anomalies anatomiques des voies biliaires extra hépatiques, des syndromes d'Alagille, des déficits en α 1 anti trypsin et des cholangites sclérosantes [11]. Ces pathologies se sont accompagnées des taux les plus élevés de γ GT dans notre série. Le taux des γ GT peut permettre ainsi une d'orientation diagnostique. La cytolyse est très variable d'un patient à un autre pour la même pathologie. Cependant, une élévation importante des aminotransférases oriente vers une hépatite ou une obstruction biliaire aiguë. Une élévation modérée peut accompagner toutes les maladies aiguës ou chroniques du foie [10]. Dans notre série, l'hépatite virale B et la primo-infection à CMV se sont accompagnées des chiffres de transaminases les plus élevés, ce qui est classiquement décrit dans la littérature [10]. L'association précoce à une insuffisance hépatocellulaire oriente vers une tyrosinémie comme c'était le cas chez un de nos patients. La cholestérolémie est souvent normale ou basse dans la mucoviscidose, très élevée dans le syndrome d'Alagille et dans les AVBIEH [4, 19]. Tous nos patients ayant un syndrome d'Alagille avaient une cholestérolémie élevée. La cholangio IRM permet de visualiser les voies biliaires intra et extra hépatiques normales dans plus de 90 % des cas et de préciser le site d'un obstacle biliaire dans 85 à 100 % des cas. Elle présente une précision diagnostique de 82%, une sensibilité de 90 % et une spécificité de 77 % [20-21]. Actuellement, son principal inconvénient est sa disponibilité réduite dans notre pays. Nous avons rapporté, dans notre série, une demande insuffisante de cet examen et par conséquent une interprétation qui était non concluante dans plus de la moitié des cas. La cholangio IRM mérite d'être développée dans notre pays afin de limiter le recours à la PBF, geste invasif, actuellement réservé aux cholestases d'étiologie indéterminée. La biopsie doit être interprétée par un anatomopathologiste expérimenté en hépatologie pédiatrique [22]. Certaines situations cliniques peuvent être déroutantes et méritent d'être connues : association d'une atrésie des voies biliaires à une primo-infection à CMV ou à une cardiopathie. Seules les sérologies positives chez la mère et l'enfant avec la présence d'immunoglobulines M spécifiques chez le nourrisson au cours de la première semaine de vie sont des éléments fiables en faveur d'une foetopathie à CMV. La découverte d'une infection urinaire impose un traitement antibiotique

REFERENCES

1. Jacquemin E, Bernard O. Diagnostic des cholestases du nouveau né. Arch Pediatr 1998 ; 4 : 356-64.
2. Jacquemin E. Les cholestases néonatales: diagnostic et étiologies. Arch Pediatr 2001 ; 8 : 4128-48.
3. Mckiernan P.J. Neonatal cholestasis. Semin Neonatol 2002 ; 7 : 53-165.
4. Bernard O. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. Arch Pediatr 1998 ; 5 :1031-5.
5. Cauduro SM. Extra hepatic biliary atresia : diagnostic methods. J Pediatr 2003 ; 79 :107-14.
6. Bu LN, Chen HL, Chang M. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the kasaï protoenterostomy. J Pediatr Surg 2003 ; 38 : 590-3.
7. Campion A, Guimber D, Michaud L. Analyse du retard au diagnostic de l'atrésie des voies biliaires. Arch Pediatr 2001 ; 8 : 493-8.

intraveineux ; une infection urinaire, même asymptomatique, peut donner un syndrome cholestatique, mais ne doit en aucun cas entraîner un arrêt des investigations complémentaires [23]. Un de nos patients avait une infection urinaire qui a révélé un syndrome d'Alagille.

Le pronostic de l'AVBIEH a été transformé par le développement des dérivations biliodigestives et les progrès de la transplantation hépatique. L'hépatoportoentérostomie (intervention de Kasaï) reste le traitement de première intention. Son succès, défini par la disparition de l'ictère, est lié à la précocité de sa mise en oeuvre. Ainsi, 80 % des patients opérés avant 45 jours de vie sont en vie avec une bilirubinémie normale trois ans après l'intervention [6, 24]. Un âge inférieur à trois semaines, au moment de la chirurgie, ne semble pas représenter un facteur prédictif de succès de Kasaï [25]. La prise en charge de l'AVBIEH continue à poser un problème de retard diagnostique et par conséquent de résultats post opératoires qui demeurent non satisfaisants. La prise en charge médicale est souvent insuffisante en raison de la disponibilité inconstante de certains médicaments et vitamines liposolubles. Le pronostic des cholestases du nouveau né et du nourrisson demeure réservé dans notre série, comme en témoignent la fréquence élevée des complications, le nombre important de patients perdus de vue et le taux élevé de mortalité.

CONCLUSION

Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson sont dominées par les AVBIEH et les cholestases à γ GT normales. Les causes indéterminées demeurent fréquentes dans notre série. Le pronostic réservé de la cholestase du nouveau-né et du nourrisson est du au retard du diagnostic étiologique et aux difficultés rencontrées dans la prise en charge médicochirurgicale. La prise en charge de l'AVBIEH continue à poser un problème de retard diagnostique et par conséquent de réussite du traitement chirurgical. Une centralisation de cette prise en charge, recommandée dans nombreux pays, pourrait améliorer les résultats post opératoires. Une prise en charge standardisée de ces enfants et le développement de la transplantation hépatique, seul espoir thérapeutique dans plusieurs situations, sont nécessaires pour améliorer le pronostic des cholestases dans notre pays.

8. Chardot C. Atrésie des voies biliaires : Actualités. Arch Pediatr 2003 ; 10 : 52-60.
9. Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N. Transient neonatal cholestasis : origin and outcome. J Pediatr 1998 ;133 : 563-7.
10. Mckiernan PJ. The infant with prolonged jaundice : investigations and management. Current Paediatrics 2001 ; 11 : 83-9.
11. Venigalla S, Gourley G R. Neonatal cholestasis. Semin Perinatol 2004 ; 348-55.
12. Hadchouel M, Fabre M. Histologic diagnosis of neonatal cholestasis. Ann Pathol 1995 ; 15 : 357-64.
13. Aanth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2006 ;19 : 773-82.
14. Sujata S, Kumar SJ, Asok G. Alagille syndrome with prominent skin manifestations Indian J Dermatol 2005 ; 71 :119-21.

15. Pineiro-Carrero VM, Pineiro EO. Pediatrics 2004 ; 113 : 1097-06.
16. Kelly D, Portman B, Mowat A. Niemann-Pick disease type C: diagnostic and outcome in children with particular reference to liver disease. J Pediatr 1993 ; 123 : 247-7.
17. 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.
18. 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.
19. Mckiernan P. J, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. Lancet 2000 ; 355 : 25-9.
20. Guibaud L, Lachaud A, Touraine R I. MR cholangiography in neonates and infants: feasibility and preliminary applications. AJR 1998 ; 170 : 27-31.
21. Norton KL, Glass RB, Kogan D. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis : initial results. Radiology 2002 ; 222 : 687-91.
22. Dehghani SM, Haghigat M, Imanieh MH. Comparison of different diagnostic methods in infants with cholestasis. World J Gastroenterol 2006 ; 12 : 5893-96.
23. Alissa K, Saunier P, Russo M. Neonatal cholestatic lithiasis associated with E. coli infection. Arch Pediatr 1996 ; 3 : 144-6.
24. 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 : 348-53.
25. Davenport M. Biliary atresia : Outcome and management. Indian

Les XII^{èmes} Journées Médicales Militaires de Gabès

24 & 25 Avril 2008

Renseignement :

Service de Médecine interne, Hôpital Militaire de Gabès

Tél. : 75 274 888 /274 377

Fax : 75 270 801

Email : cmedmil@email.ati.tn