

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1990

THESE N° 145

**PAUCITE DUCTULAIRE SYNDROMATIQUE  
CHEZ L'ENFANT  
A PROPOS D'UNE OBSERVATION**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 8 Juin 1990

par

**Fabienne DESCHAMPS**

Née le 12 janvier 1961 à BOUIRA (Algérie)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BOUQUIER  
Monsieur le Professeur BOULESTEIX  
Monsieur le Professeur DE LUMLEY-WOODYEAR  
Monsieur le Professeur PILLEGAND

Président  
Juge  
Juge  
Juge

U N I V E R S I T E   D E   L I M O G E S

---

F A C U L T E   D E   M E D E C I N E

---

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA  
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de Chirurgie digestive
de LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUNOYER Jean	Clinique de Chirurgie ortho- pédique et traumatologique
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires

LABADIE Michel  
LABROUSSE Claude  
LAUBIE Bernard

LEGER Jean-Marie  
LEROUX-ROBERT Claude  
LIOZON Frédéric  
LOUBET René  
MALINVAUD Gilbert  
MENIER Robert  
MERLE Louis  
MOREAU Jean-Jacques  
NICOT Georges  
OLIVIER Jean-Pierre  
OUTREQUIN Gérard  
PECOUT Claude

PESTRE-ALEXANDRE Madeleine  
PILLEGAND Bernard

PIVA Claude  
RAVON Robert  
RIGAUD Michel  
ROUSSEAU Jacques  
SAUVAGE Jean-Pierre

TABASTE Jean-Louis  
TREVES Richard  
VALLAT Jean-Michel  
VANDROUX Jean-Claude

Biochimie  
Rééducation fonctionnelle  
Endocrinologie et Maladies  
métaboliques  
Psychiatrie d'Adultes  
Néphrologie  
Clinique médicale A  
Anatomie pathologique  
Hématologie  
Physiologie  
Pharmacologie  
Neurochirurgie  
Pharmacologie  
Radiothérapie et Cancérologie  
Anatomie  
Chirurgie orthopédique et  
traumatologique  
Parasitologie  
Hépatologie-Gastrologie-  
Entérologie  
Médecine légale  
Neurochirurgie  
Biochimie  
Radiologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
  
Gynécologie-Obstétrique  
Thérapeutique  
Neurologie  
Biophysique

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A NOTRE PRESIDENT ET DIRECTEUR DE THESE

**Monsieur le Professeur BOUQUIER Jean-José**  
Professeur des Universités de Pédiatrie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de Service

Nous sommes très heureux du grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Vous nous avez accueilli dans votre service en tant qu'interne de médecine générale.

Il nous a été aussi agréable qu'enrichissant d'être guidé par vous.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JURY

**Monsieur le Professeur BOULESTEIX Jean**  
Professeur des Universités de Pédiatrie  
Médecin de Hôpitaux  
Chef de Service

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Vous nous avez accueilli dans votre service en tant qu'externe et interne de médecine générale.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici, avec nos remerciements, toute notre reconnaissance et notre gratitude.

**Monsieur le Professeur de LUMLEY-WOODYEAR Lionel**  
Professeur des Universités de Pédiatrie  
Médecin des Hôpitaux

Nous vous sommes reconnaissant de l'intérêt que vous portez à ce sujet, en acceptant de le juger.

Nous avons été sensible à votre accueil dans l'Unité d'Oncologie du Service de Pédiatrie.

Qu'il nous soit permis ici, de vous témoigner notre gratitude et notre respect.

**Monsieur Le Professeur PILLEGAND Bernard**

Professeur des Universités d'Hépatologie-Gastrologie-Entérologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir accepter  
de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et  
de notre respect.

PLAN

HYPOPLASIE DUCTULAIRE SYNDROMATIQUE CHEZ L'ENFANT  
A PROPOS D'UNE OBSERVATION

---

- INTRODUCTION

- IERE PARTIE : PRESENTATION DU CAS CLINIQUE

OBSERVATION

1 - Antécédents

- a - Personnel
- b - Familiaux

2 - Histoire de la maladie

3 - Evolution

- 2EME PARTIE : L'HYPOPLASIE DUCTULAIRE SYNDROMATIQUE ET  
LES ICTERES DU NOURRISSON

I - Conduite à tenir devant un ictère du nourrisson

1 - Rappels sur les propriétés chimiques de la bilirubine

2 - Métabolisme de la bilirubine

- a - Origine de la bilirubine libre
- b - Oxydation de l'hème
- c - Transport de la bilirubine non conjuguée
- d - Captation hépatique
- e - Conjugaison hépatique
- f - Excrétion de la bilirubine conjuguée

3 - Toxicité neurologique de la bilirubine libre

- a - Physiopathologie
- b - Signes cliniques de l'ictère nucléaire

4 - Conduite à tenir face à un nouveau-né ictérique

A - Prévision d'un ictère néonatal avant la naissance

B - Conduite à tenir face à un nouveau-né ictérique

a - Ictère physiologique du nouveau-né

b - Ictère par hyperbilirubinémie non conjuguée

c - Ictère à bilirubine conjuguée

II - Le syndrome d'hypoplasie ductulaire à différencier de l'hypoplasie ductulaire isolée

A - LE SYNDROME D'HYPOPLASIE DUCTULAIRE

1 - Historique

2 - Définition

3 - Données cliniques

a - Le faciès dysmorphique

b - Anomalies cardiovasculaires

c - Anomalies vertébrales et osseuses

d - Le retard de croissance

e - Le retard mental

f - L'hypogonadisme

g - Une histoire familiale

4 - Elargissement du cadre nosologique

a - L'atteinte oculaire

b - L'atteinte rénale

c - Les troubles neurologiques

5 - Examens complémentaires

a - La biologie

b - Apport de la radiologie

c - L'histologie

6 - Evolution

B - L'HYPOPLASIE DUCTULAIRE SIMPLE

### III - Les autres cholestases

- 1 - Evaluation clinique de la cholestase
- 2 - Examens biologiques
- 3 - Apport de l'histologie
- 4 - Etude radiologique
- 5 - Les cholestases extra-hépatiques
  - a - Atrésie des voies biliaires extra-hépatiques
  - b - Kyste du cholédoque
  - c - Obstruction intrinsèque et dilatation diffuse des canaux biliaires
- 6 - Les cholestases intra-hépatiques
  - a - Hépatites néonatales
  - b - La mucoviscidose
  - c - Le déficit en alpha-1-trypsine
  - d - Les troubles métaboliques : galactosémie, fructosémie, tyrosinémie
  - e - Alimentation parentérale prolongée
  - f - Sclérose inflammatoire des canaux biliaires
  - g - Maladie congénitale métabolique
  - h - Syndromes de Dubin-Johnson et de Rotor
  - i - Maladie de Byler

### IV - Le traitement

#### A - RETENTION OU REGURGITATION DES CONSTITUANTS BILIAIRES

- 1 - Hyperlipidémie et xanthomes
  - a - Le phénobarbital
  - b - La cholestyramine
- 2 - Le prurit
- 3 - La rétention d'acides biliaires

B - DIMINUTION DE L'APPORT BILIAIRE AU NIVEAU DE  
L'INTESTIN, RESPONSABLE DE MALABSORPTION

1 - Stéatorrhée et malnutrition

2 - Déficit en vitamines liposolubles

a - Déficit en vitamine A

b - Malabsorption de vitamine D

c - Déficit en vitamine K

d - Déficit en vitamine E

3 - Malabsorption de calcium et de phosphore

C - FIBROSE PROGRESSIVE ET CIRRHOSE

## INTRODUCTION

Ce travail a été élaboré à propos de l'observation d'un nourrisson de deux mois : Cédric, porteur d'une hypoplasie ductulaire syndromatique.

L'étude se propose :

- dans un premier temps d'exposer le cas clinique de Cédric,
- secondairement de rappeler brièvement la conduite à tenir devant un ictère du nourrisson,
- de présenter les caractères de ce syndrome histopathologique appelé également : atrésie des voies biliaires intra-hépatiques ou syndrome d'Alagille,
- de différencier la forme syndromatique de l'hypoplasie ductulaire simple,
- d'établir les autres étiologies des cholestases intra- et extra-hépatiques chez l'enfant,
- et enfin, de faire une mise au point quant à la thérapeutique dont peuvent actuellement bénéficier ces nourrissons.

1ère PARTIE

P R E S E N T A T I O N  
D U C A S C L I N I Q U E

---

OBSERVATION :

Cédric est né le 22 novembre 1985 à terme. Le poids de naissance est de 2 500 g.

**1 - Antécédents**

a - Personnel :

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans problème. L'enfant est de groupe A+.

b - Familiaux :

- la mère est cinquième geste, cinquième pare de groupe A -
- les quatre frères et soeurs sont en bonne santé de groupe A+, ils ont tous eu un poids de naissance relativement peu élevé aux alentours de 2 500 g.
- le père n'a aucun antécédent particulier, son groupe sanguin est 0+.

**2 - Histoire de la maladie**

Dès la naissance, Cédric présente un ictère. L'examen clinique ne retrouve ni hépatomégalie, ni splénomégalie.

Au troisième jour de vie, le nouveau-né sort de la maternité sous PHENOBARBITAL en raison de la persistance de l'ictère. Le traitement sera pris pendant trois jours.

Au treizième jour, le nourrisson est revu à titre systématique : l'ictère a régressé, les selles restent encore décolorées, le poids est à 2 420 g.

Au dix-huitième jour la mère consulte son médecin traitant pour une réapparition de l'ictère chez le nouveau-né avec altération de l'état général dont une baisse de poids.

A l'âge d'un mois, Cédric est hospitalisé au CHU de Limoges pour bilan d'ictère.

L'ictère est constant, les selles sont blanches, les urines peu foncées. Un souffle systolique à 1/6 est audible.

Le bilan biologique retrouve une cholestase avec des signes de souffrance hépatique (Cf. Tableau n° 7). L'électrophorèse des protides est normale. L'alpha-1-antitrypsine est à 3,50 g/l pour une valeur normale située entre 1,4 et 4,3 g/l. Le test à la sueur, le bilan d'hypothyroïdie se sont révélés négatifs.

Différentes sérologies (hépatite, rubéole, syphilis, cyto-mégalo-virus) n'ont décelé aucun signe d'infection virale.

L'échographie abdominale a écarté toute dilatation au niveau des voies biliaires extra et intra-hépatiques.

La radiographie du rachis dorsal objective des vertèbres mal soudées en D5-D6-D7 et D8 avec une image "en aile de papillon" au niveau de D5.

Sur le cliché pulmonaire le coeur apparaît globuleux.

L'électrocardiogramme et l'échographie cardiaque se sont avérés normaux.

Le front apparaît bombé à l'inspection.

Au terme du bilan complet de cholestase deux diagnostics restés à discuter :

- l'atrésie des voies biliaires (cholestase complète avec selles totalement décolorées),
- la paucité ductulaire syndromatique : notion d'un souffle systolique, d'une vertèbre en aile de papillon, et d'un faciès caractéristique,

Cédric, deux mois et neuf jours, est alors adressé à Paris, pour compléter le bilan de cholestase et notamment pour une biopsie hépatique .

- Sur le plan clinique, le poids est à - 3 DS, (cf. figure n° 6), l'ictère cutanéomuqueux est constant avec des selles blanches.

Sur la ligne médio-claviculaire droite un débord hépatique de 3cm est noté, et sur la ligne médiane le débord est de 2 cm. Le bord inférieur du foie est moussé.

Il n'y a pas de splénomégalie.

Le front est bombant, le menton petit et saillant.

Un souffle systolique de 3/6 est perceptible le long du bord gauche du sternum avec irradiation dans les deux aisselles.

- Au niveau des examens complémentaires :
  - . la numération décèle une anémie normocytaire régénérative, les globules blancs et les plaquettes sont normaux,
  - . le ionogramme sanguin, la calcémie et la glycémie sont normaux,
  - . il n'y a pas de signe d'insuffisance hépatocellulaire,
  - . les signes biologiques de cholestase sont rapportés dans le tableau n° 7,
  - . l'ECHOGRAPHIE ABDOMINALE ne permet pas de voir la vésicule. Il n'y a pas de dilatation des voies biliaires intra ou extra-hépatiques,
  - . la RADIOGRAPHIE DU RACHIS confirme les vertèbres en aile de papillon au niveau de D5 et de D6,
  - . l'examen à la lampe à fente retrouve un embryotoxon bilatéral,
  - . le fond de l'oeil est normal des deux côtés,
  - . la BIOPSIE HEPATIQUE : objective six à sept espaces portes dont un seul contient un petit canal.

Le diagnostic de PAUCITE DUCTULAIRE SYNDROMATIQUE est confirmé par l'histologie.

Le traitement prescrit est symptomatique : supplémentation en vitamines A, D, E, K, enrichissement du régime en triglycérides à chaîne moyenne (LIPROCIL), l'emploi de cholérétique sera à discuter ultérieurement.

Devant la notion de transmission dominante, la recherche des éléments du syndrome a été réalisée chez la mère. Un souffle systolique de 1/6 est peut-être perçu au bord gauche du sternum, les vertèbres sont sans anomalie, le faciès est normal.

Les examens ophtalmologiques du père et de la mère n'apparaissent pas dans le dossier.

Au total :

Le diagnostic de paucité syndromatique des voies biliaires est confirmé par l'histologie et les éléments du syndrome (faciès caractéristique, embryotoxon, vertèbres en aile de papillon, hépatomégalie avec cholestase).

Cédric quitte PARIS le 6 février 86 avec le traitement suivant :

- vitamine A : 100 000 U tous les 2 mois,
- vitamine E : 10 mg/kg tous les 15 jours,
- vitamine D : 5 mg tous les 3 mois,
- vitamine K : 10 mg tous les 15 jours.

L'alimentation sera enrichie en triglycérides à chaîne moyenne : une cuillère à café par jour.

Dès que le prurit fera son apparition, du QUESTRAN pourra être ajouté à la dose de 2 g puis 4 g et éventuellement 6 g par jour.

### 3 - Evolution

L'évolution sera émaillée par de nombreuses hospitalisations motivées par une stagnation pondérale, voire même une cassure dans la courbe de croissance somatique. (Cf. figure n° 6).

- En mars 86, un prurit intense apparaît, le QUESTRAN est prescrit à 6 g par jour. La cholestase est toujours aussi importante. (Cf. Tableau n° 7).
- Devant la survenue d'une splénomégalie, Cédric est hospitalisé à Limoges pour fibroscopie de façon à éliminer une hypertension portale. L'examen a lieu en janvier 87 et ne retrouve aucune varice oesophagienne.
- En avril 87, la cassure au niveau de la courbe de poids s'accroît. (Cf. figure n° 6). On note - 4 DS, aussi bien au niveau du poids que de la taille. Cédric est admis à Bicêtre pour bilan d'une mauvaise croissance staturo-pondérale.

L'enfant est dénutri, les membres sont grêles, on note une fonte du panicule adipeux. Le périmètre brachial (PB) est à 9,6 avec PB/PC (Périmètre crânien) à 0,21 (normal supérieur à 0,35). L'ictère n'a pas régressé, l'hépatomégalie et la splénomégalie sont toujours constantes, il n'y a pas d'ascite. Des xanthomes péri-buccaux sont retrouvés, aucun angiome n'est présent.

Le développement psycho-moteur est évalué à six mois (à seize mois, Cédric ne tient pas assis et ne prononce que quelques sons).

Le prurit est discret.

Un bilan de malabsorption est réalisé : le fer sérique est bas, les folates et la vitamine B12 sont normaux.

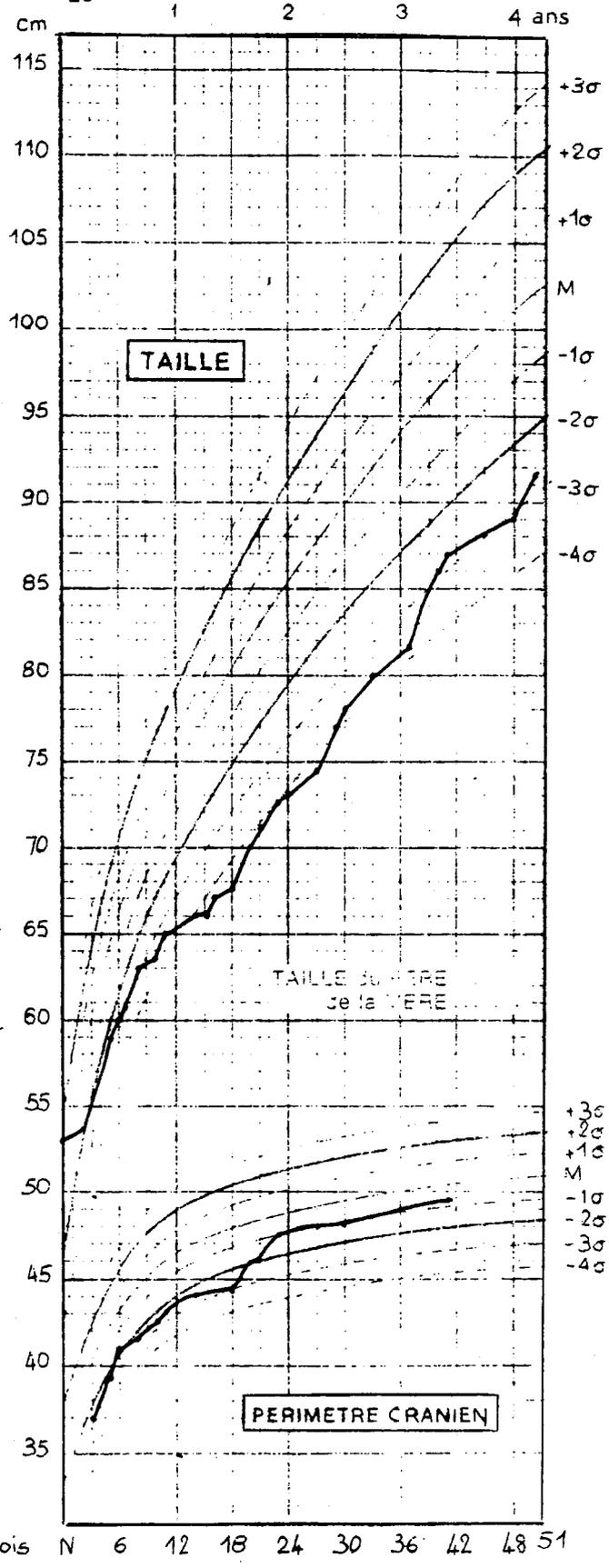
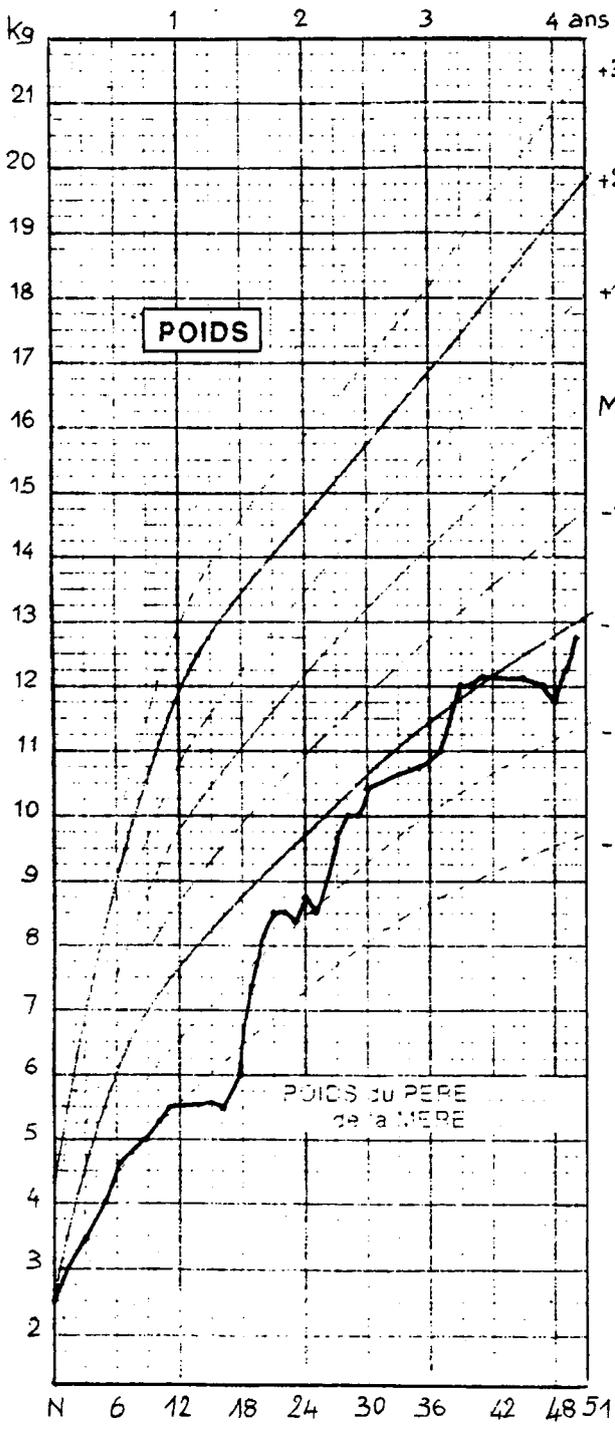


FIGURE N° 6 - CROISSANCE SOMATIQUE DE CEDRIC DE LA NAISSANCE à 4 ANS et 3 MOIS

	01/86	02/86	04/86	09/86	04/87	06/87	01/88	03/88	04/88	11/88	05/89	11/89	02/90
TGO	183	X 6	213	137	X 4	148	104		118	96	336	194	174
TGP	107	X 3	114	56	X 4	112	60		78	64	143	90	91
PA	960	X 2	738	1 123	↗	845	705		504	567	708	936	819
γGT			720	929	↗	545	331		243	243	353	336	437
BT	251	203	243	238	151	203	231		159	199	198	213	179
BC	190	143	170	171	116	144	197				152	162	141
Protides	64		71	60	↗						64	74	
Cholestérol	8,1	8,5	20		↗	18,81	21,39	15,24	14,5	15	14,65	13,24	15,56
Triglycérides						6,20	3,14	5,2	4,86	2,78	3,46	4,11	2,62
ApoB/ApoA										3,44	3,11	3,11	3,38

ApoLipoprotéine B/ApoLipoprotéine A (< 0,70)

- TGO (5-30)
- TGP (5-45)
- PA (80-280)
- (Phosphatases alcalines)
- BT (<17)
- (Bilirubine totale)
- BC
- (Bilirubine conjuguée)
- Cholestérol (3,9-6,5)
- Triglycéride (0,6-1,7)

TABLEAU N° 7 - BILAN HEPATIQUE LORS DES DIFFERENTES HOSPITALISATIONS DE CEDRIC

Au niveau hépatique, la biologie est toujours aussi perturbée, cependant aucun signe d'insuffisance hépatique n'est présent.

L'échographie confirme l'hépatosplénomégalie, et l'absence d'ascite et d'hypertension portale.

Au niveau rénal, la recherche d'une tubulopathie est entreprise devant l'apparition d'une acidose métabolique.

L'interrogatoire au niveau des ingestats retrouve, un apport très calorique (400 cal/kg/jour), mais déséquilibré, à savoir pauvre en triglycérides à chaîne moyenne et riche en protéides, ce qui explique l'acidose et la tendance à l'augmentation de l'urée.

Une tentative d'alimentation mieux équilibrée est entreprise, mais ne permet pas une réascension staturo-pondérale.

La décision d'une nutrition entérale à débit constant (NEDC) est alors prise fin avril 87. Rapidement, on observe un rattrapage de la courbe de poids (Cf. figure n° 6).

La NEDC est effectuée 12 heures sur 24 heures et trois repas par jour y sont associés.

Le traitement symptomatique est identique, du fer est simplement ajouté per os.

- En juin 87 : Cédric est à nouveau hospitalisé à Limoges pour syndrome diarrhéique, celui-ci a disparu sous simple régime anti-diarrhée.

La rétention biliaire est toujours prépondérante surtout cholestéro-lipidique. La souffrance hépatique est modérée.

- En janvier 88 : nouvelle hospitalisation à Bicêtre pour mauvaise croissance staturo-pondérale malgré la NEDC nocturne mise en place depuis avril 87.

La NEDC est à 700 cal/jour et les ingestats à 160 cal/jour soit environ l'équivalent de 100 cal/kg/jour.

. Au niveau clinique, le poids est à - 3 DS et la taille à - 4 DS, (Cf. figure n° 6).

- L'ictère est toujours important, s'y associe un prurit féroce. Un nouveau xanthome est observé au niveau de l'oreille droite, l'hépatomégalie est ferme, un débord costal de 5 cm est mesuré, la splénomégalie est identique.

Il n'y a pas d'ascite ni d'angiome.

- Sur le plan cardiovasculaire, le souffle systolique est inchangé avec irradiation dans les aisselles,

- sur le plan neurologique, les réflexes ostéo-tendineux sont présents. Mais à 26 mois, Cédric n'a pas encore acquis la marche,

- la biologie est autant perturbée, surtout au niveau lipidique. (Cf. tableau n° 7),

- les dosages de vitamines A et E sont normaux,

- l'ECHOGRAPHIE ABDOMINALE ne décèle toujours pas de signe d'hypertension portale.

Une modification des apports caloriques est réalisée avec NEDC à 990 Kcal/jour dont 18 % de PEPTIJUNIOR et Ingestats à 500 cal/jour soit 140 Kcal/kg/jour.

Un gain de poids est rapidement observé.

- En mars 88 : le bilan ophtalmologique retrouve une paralysie isolée du droit supérieur à droite,

- En avril 88 : l'état nutritionnel s'améliore, l'ictère semble régresser mais la cholestase est toujours importante, avec persistance d'une souffrance hépatocytaire, sans toutefois de signe d'insuffisance hépatique.

A 29 mois, Cédric ne marche pas,

- En novembre 88 : Cédric est à nouveau hospitalisé à Paris, le poids n'accuse plus que - 2DS.

L'ictère est intense de même que le prurit (le QUESTRAN est prescrit à 16 g par jour en association avec 5 cg de PHENOBARBITAL). La rate n'est pas palpable. Les réflexes ostéo-tendineux sont présents. Le souffle de sténose pulmonaire est perçu vers la clavicule droite et dans le dos.

Une chlorodontie est observée à la base des incisives médianes.

Le bilan biologique est inchangé. Le rapport des Apolipoprotéines B sur les Apolipoprotéines A est de 3,44, ce qui est largement au-dessus du seuil athérogène. Les synthèses hépatiques sont satisfaisantes.

- En mai 89 : cette nième hospitalisation est motivée par l'évaluation de la constitution éventuelle d'une cirrhose et d'une hypertension portale (splénomégalie).

Au niveau pondéral, on retrouve - 2DS ; le prurit est bien contrôlé.

Sur le plan clinique, foie et rate sont augmentés de volume probablement à la suite du développement d'une hypertension portale.

Les réflexes ostéo-tendineux sont présents.

La biologie est rapportée dans le tableau n° 7.

- En novembre 89 : Cédric a 4 ans : deux problèmes majeurs sont présents :

1 - la cholestase est toujours aussi intense, elle a pour conséquence notamment :

- une hypercholestérolémie à 15 mmol/l
- un rapport ApoB/ApoA supérieur à 3

L'évolution vers une cirrhose biliaire est à craindre. Et depuis mai 89, on suspecte une hypertension portale.

2 - La stagnation pondérale persiste : on retrouve toujours - 2 DS sur la courbe de poids.

Le bilan clinique est légèrement modifié : une circulation collatérale minime est relevée, de même qu'une télangiectasie au niveau du visage. Il n'y a pas d'hypocratisme digital, mais une discrète érythrose palmaire est observée.

Le reste de l'examen est inchangé.

L'ECHOGRAPHIE ABDOMINALE et la FIBROSCOPIE n'ont montré aucun signe d'hypertension portale.

Le bilan biologique est rapporté sur le tableau n° 7.

L'urée sanguine est légèrement augmentée, deux hypothèses sont soulevées : l'excès d'apport protéique ou le développement d'une tubulopathie.

La NEDC va être arrêtée progressivement (pas de gain de poids malgré des apports corrects et refus d'admission à l'école pour Cédric).

Le traitement symptomatique est le suivant :

- STEROGYL injectable : 5 mg tous les 3 mois,
  - VITAMINE K1 injectable : 10 mg tous les 15 jours,
  - AROVIT injectable : 50 000 U tous les mois,
  - EPHYNAL injectable : 20 mg tous les 15 jours.
- En février 90, Cédric est encore une fois admis à Bicêtre en raison d'une chute de poids. Celle-ci est probablement secondaire à la baisse des apports au niveau de la sonde, couplée à un épisode grippal.

Un litre est à nouveau apporté à la préparation de la NEDC et un gain de 700 grammes est obtenu en 3 semaines.

Sur le plan clinique et biologique, il n'y a pas de modification.

Devant l'importance de la cholestase et le risque certain d'évolution à court terme vers la cirrhose, le Docteur ALAGILLE et son équipe proposent une **TRANSPLANTATION HEPATIQUE**.

Dans l'immédiat, l'état nutritionnel doit être maintenu, grâce à la sonde gastrique dont la tentative d'abandon s'est soldée par un échec.

Cédric, en l'absence de contre-indication à la liste d'attente, va être un candidat à la transplantation hépatique : état nutritionnel stable et pas de signe d'hypertension portale, débutant.

Le bilan de pré-transplantation a eu lieu le 19 avril, la durée d'attente est de 6 mois environ.

Le problème de la croissance sera résolu en fonction du résultat de cette transplantation hépatique.

2ème PARTIE

L'HYPOPLASIE DUCTULAIRE SYNDROMATIQUE

ET LES ICTERES DU NOURRISSON

---

## I - CONDUITE A TENIR DEVANT UN ICTERE DU NOURRISSON

L'ictère de la période néonatale constitue le problème le plus fréquent à résoudre. On estime environ à trente pour cent les nouveau-nés présentant un ictère par hyperbilirubinémie non conjuguée.

Les ictères à bilirubine conjuguée sont plus rares et contrairement aux précédents, n'exposent pas au risque d'encéphalopathie hyperbilirubinémique, mais imposent un bilan étiologique précis.

### **1 - Rappels sur les propriétés chimiques de la bilirubine (25)**

La bilirubine non conjuguée est issue principalement de l'hémolyse physiologique ou pathologique libérant de l'hémoglobine, pigment qui devient la bilirubine libre.

Ses principales caractéristiques chimiques sont les suivantes : c'est une chaîne tétrapyrole non cyclique, de poids moléculaire à 585, son pic d'absorption se situe entre 450 et 460 nm, sa polarité est faible, elle est peu soluble dans l'eau à pH neutre, elle présente une haute affinité pour certains phospholipides membranaires.

Le complexe bilirubine-albumine est soluble dans l'eau. La bilirubine présente des photo-isomères (figure 1), l'isomère 4Z 15E est prédominant et peut constituer 20 % de la bilirubine totale.

### **2 - Métabolisme de la bilirubine (figure 2)**

#### **a - Origine de la bilirubine libre**

Comme nous l'avons dit précédemment, la bilirubine libre est issue du catabolisme de l'hème (figure 3), la majeure partie

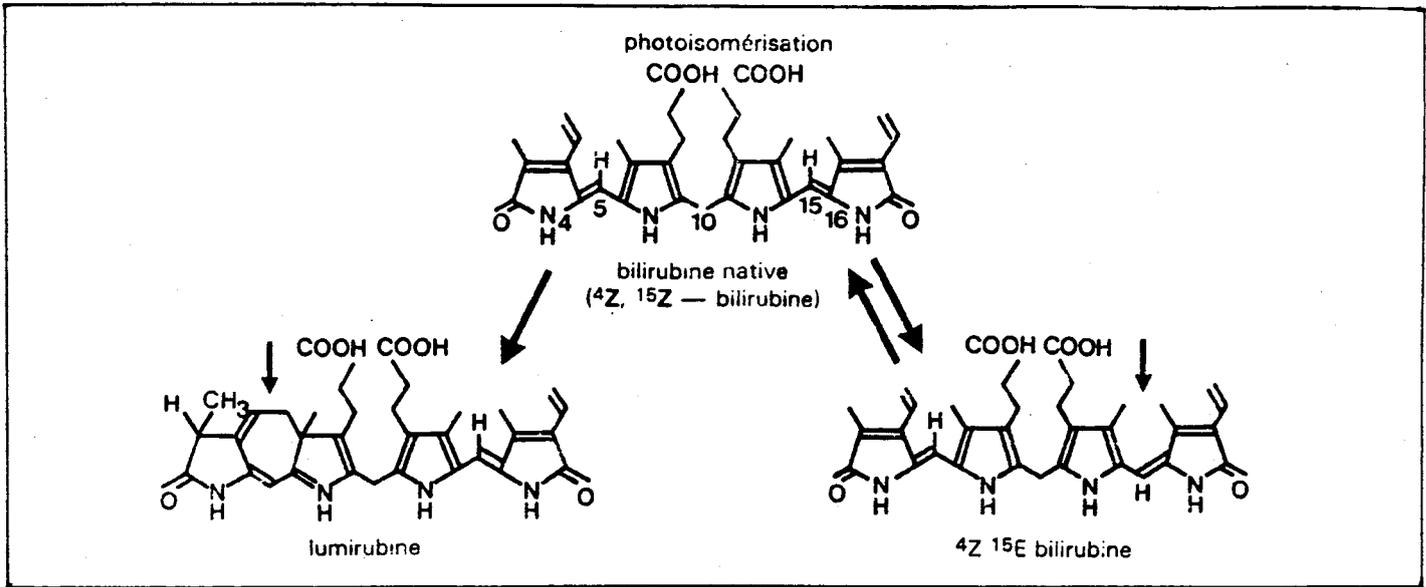


FIGURE N° 1 - PHOTOISOMERES DE LA BILIRUBINE (25)

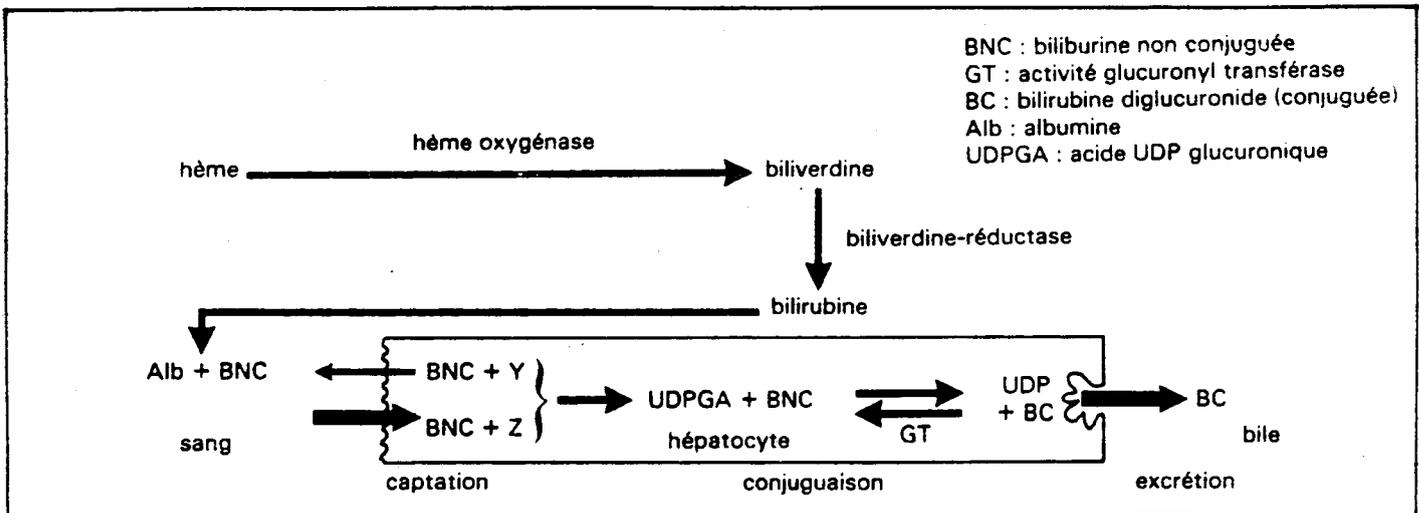


FIGURE N° 2 - ETAPES DU METABOLISME DE LA BILIRUBINE (25)

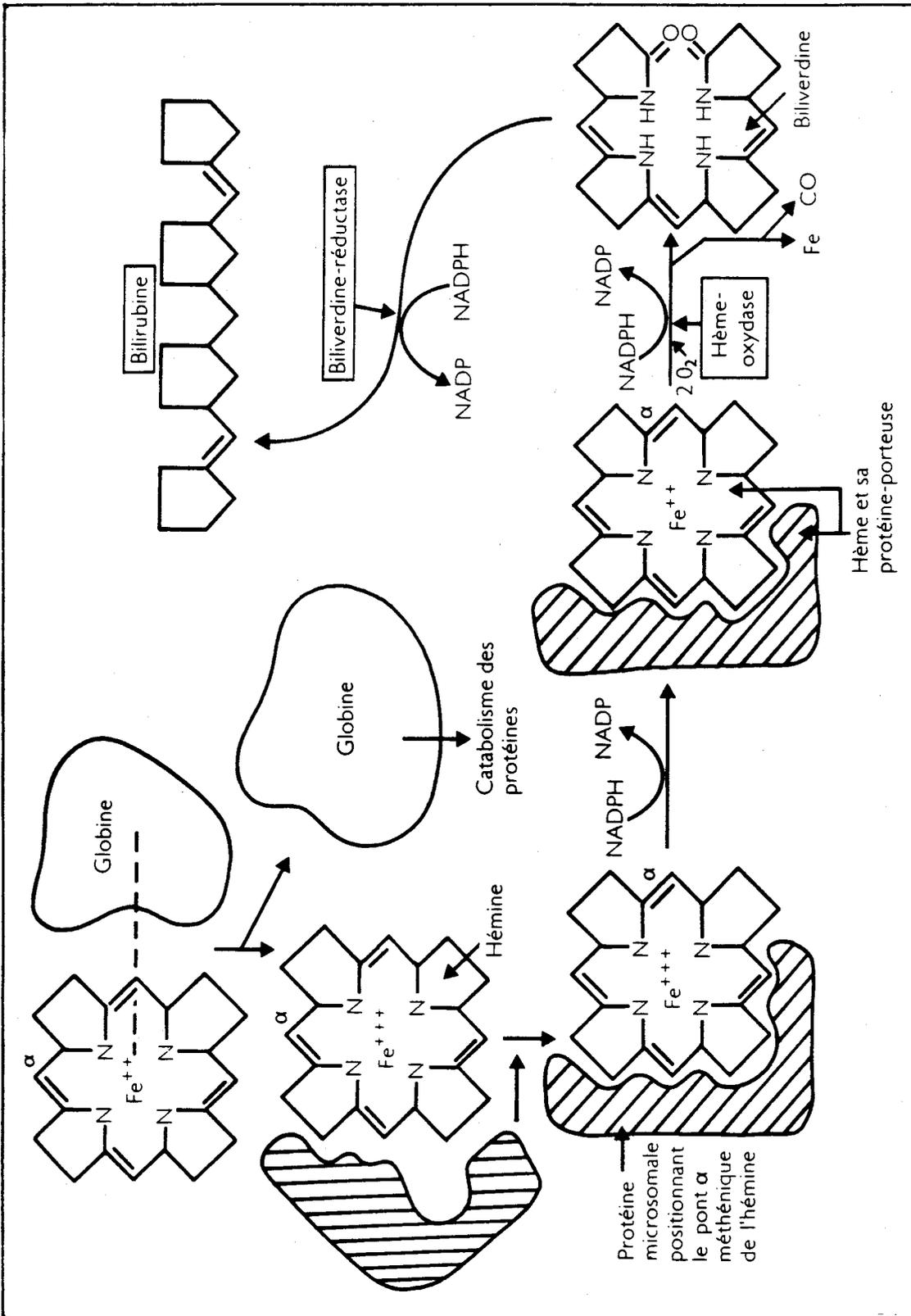


FIGURE N° 3 - TRANSFORMATION DE L'HEMOGLOBINE EN BILIRUBINE DANS LE MACROPHAGE (40)

provient de l'hémolyse physiologique (75 %), (il est à noter une durée de vie de 88 jours du globule rouge chez le nouveau-né contre 120 jours chez l'adulte, un gramme d'hémoglobine fournit 34 mg de bilirubine).

La bilirubine libre peut également provenir d'hémolyse pathologique, de protéines hémiques autres que l'hémoglobine, ou bien indirectement être secondaire à une érythropoïèse inefficace.

#### b - Oxydation de l'hème

Dans un premier temps, l'hème va être oxydé en biliverdine sous l'action de l'hème oxygénase, puis sera réduite en bilirubine par la biliverdine réductase. Ces deux réactions ont lieu dans le système réticulo-endothélial.

#### c - Transport de la bilirubine non conjuguée

Le transport de la bilirubine non conjuguée se fait grâce à la liaison avec l'albumine.

Le couple bilirubine-albumine est hydrosoluble et non diffusible dans le système nerveux central.

Il existe un site de liaison à haute affinité et un ou deux sites de faible affinité pour la molécule d'albumine.

Le pouvoir de fixation est inférieur à 1 mole de bilirubine par mole d'albumine, notamment chez le prématuré et le nouveau-né malade.

Il faut savoir que cette liaison est pH dépendante (dissociation en cas d'acidose).

De plus, les sites de fixation de la bilirubine sur l'albumine sont l'objet de compétition avec d'autres molécules : l'hématine (retrouvée lors d'hémolyse intense) ; les acides gras non estérifiés (présents lors d'hypoglycémie ou d'hypothermie), les sulfonamides, les salicylates, le furosémide, la gentamicine et la digoxine.

Habituellement, le taux de bilirubine non liée est très faible ( $\times 2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ), certains tests de laboratoire peuvent détecter la taux de bilirubine indirecte non liée et/ou la capacité de fixation résiduelle au niveau des sites de l'albumine sérique (filtration sur gel Séphadex, oxydation de la peroxydase du raifort, détermination de la bilirubine érythrocytaire, tests au colorant HBABA, techniques de fluorescence, analyses spectrométriques). La fiabilité de ces tests n'est pas absolue.

#### d - Captation hépatique

Une fois la bilirubine liée à l'albumine, il y a captation de ce complexe par la cellule hépatique. Il existe deux récepteurs protéiques hépatocytaires :

- la protéine Y : principal récepteur, absente à la naissance, mais dont la maturation a lieu avant la deuxième semaine de vie,
- la protéine Z : moindre affinité pour la bilirubine que la protéine Y, mais dont la maturation a lieu pendant la vie foetale.

#### e - Conjugaison hépatique (figure 2)

Elle a lieu dans le microsome. Elle résulte d'un processus de détoxication en aboutissant à la bilirubine glucuro-

nidée (ou conjuguée ou indirecte) qui est plus facilement soluble dans l'eau.

Il est à noter une inhibition de cette conjugaison hépatique sous l'influence de divers facteurs :

la NOVOBIOCINE, le CHLORAMPHENICOL, la MORPHINE, certains stéroïdes endogènes (le  $3\alpha$ - $20\beta$  - PREGNANDIOL présent dans 2 % des laits de femmes et rendu responsable d'ictère ou lait maternel).

L'absence d'activité de l'UDP-glucuronyl-transférase a été décrite dans le syndrome de CRIGLER-NAJJAR et a conduit à une hyperbilirubinémie intense responsable d'encéphalopathie.

A l'opposé, une stimulation de cette conjugaison a lieu en présence de PHENOBARBITAL, ce dernier augmentant l'activité de la glucuronyl-transférase, du réticulum lisse endoplasmique et la maturation de la protéine Y, de la bilirubine non conjuguée, d'éthanol et de DDT.

#### f - Excrétion de la bilirubine conjuguée (Cf. figure 4)

Elle a lieu grâce à un transport actif. La vitesse d'excrétion peut parfois, lors d'hémolyse intense, être insuffisante par rapport à la vitesse de conjugaison.

La bilirubine conjuguée est ensuite éliminée par la bile dans le tube digestif. Une partie de cette bilirubine est réabsorbée par la muqueuse digestive et rejoint la circulation sanguine, l'autre partie est transformée en présence de bactéries en biliverdine puis en urobilinogène et en stercobilinogène qui seront éliminées respectivement dans les urines et dans les selles.

Chez le nouveau-né, deux particularités sont à souligner :

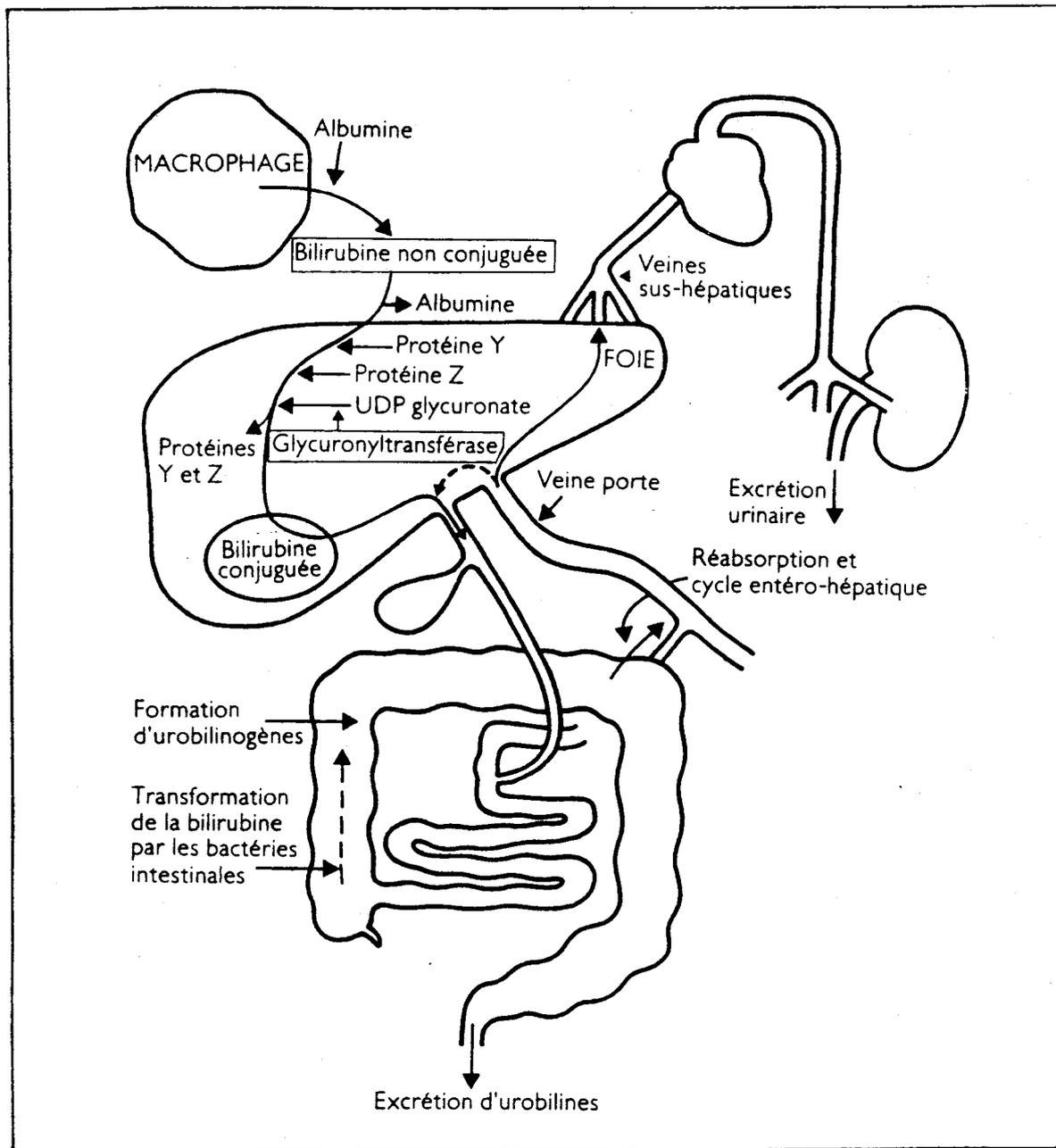


FIGURE N° 4 - LES DIVERSES VOIES DE L'EXCRETION DE LA BILIRUBINE (40)

- l'intestin est stérile et la bilirubine a tendance à s'y accumuler,
- une bêta-glucuronidase intestinale hydrolyse la bilirubine conjuguée intestinale et permet alors une réabsorption accrue par la circulation entéro-hépatique.

### 3 - Toxicité neurologique de la bilirubine libre

#### a - Physiopathologie

Un taux élevé de bilirubine non conjuguée dans le sang peut, chez le nouveau-né, pénétrer dans le système nerveux central et conduire à une encéphalopathie définitive.

Deux cas de figure peuvent être observés :

- un taux de bilirubine indirecte est retrouvé à plus de 200 mg/l chez un nouveau-né à terme (le taux dangereux est habituellement fixé à 150-200 mg/l), il s'agit le plus souvent d'une incompatibilité rhésus,
- un taux de bilirubine indirecte peut être inférieur au seuil critique chez un prématuré ictérique en situation de détresse (asphyxie, hypothermie ..).

Différentes modalités de pénétration de la bilirubine libre peuvent avoir lieu dans le système nerveux central :

- lors d'hypoalbuminémie, de taux élevé de bilirubine indirecte saturant l'albumine, de compétition au niveau des sites de liaison bilirubine-albumine, est favorisé le passage de bilirubine libre non liée, dans le système nerveux central,

- le passage du complexe bilirubine-albumine est également possible lors d'une rupture de la barrière hémocérébrale (en cas d'hypoxie, d'acidose, de variations des pressions de perfusion cérébrale, de variations osmotiques),
- sur le plan cellulaire, il faut souligner que la toxicité de la bilirubine indirecte est accrue par l'asphyxie et l'acidose,
- la bilirubine provoque des lésions anatomiques préférentiellement dans les ganglions basaux, l'hippocampe, le cervelet, les noyaux du plancher du quatrième ventricule. Les zones atteintes sont colorées en jaune d'où la dénomination d'ictère nucléaire.

b - Signes cliniques de l'ictère nucléaire

Une phase prodromique avec un état léthargique, une diminution d'activité, une irritabilité, des difficultés alimentaires peut être observée chez le nouveau-né ictérique.

Secondairement, il se produit une hyperextension des quatre membres, un croisement des membres inférieurs, un opisthotonos, un cri aigu et des convulsions.

L'indication d'une exsanguino-transfusion doit être portée avant le stade des prodromes.

50 % des nourrissons décéderont, l'autre moitié présentera des handicaps neurologiques sévères.

#### 4 - Conduite à tenir devant un ictère du nouveau-né

##### A - Prévision d'un ictère néonatal avant la naissance

A. KNUDSEN (32) a tenté d'établir une relation entre le taux de bilirubine retrouvé dans l'analyse du sang du cordon ombilical et l'apparition d'un ictère chez le nouveau-né.

L'étude a été réalisée chez 291 nourrissons. Il a été possible de définir différents sous-groupes d'enfants présentant de façon significative un risque plus ou moins grand de développer un ictère.

Les résultats obtenus sont les suivants :

- Taux de bilirubine dans le sang du cordon	- Pourcentage d'ictère à la naissance chez les nouveaux-nés
20 umol/l	2,9 %
40 umol/l	85 %

De plus, 57 % des nourrissons ictériques dont le taux de bilirubine dans le cordon était supérieur à 40 umol/l nécessitent une photothérapie contre seulement 9 % pour un taux égal ou inférieur à 40 umol/l.

La connaissance des enfants qui présentent un risque de développer un ictère, à partir du simple taux de bilirubine, autorise à réduire les explorations instrumentales avant l'apparition de l'ictère et pourrait également influencer sur la décision de les laisser quitter plus précocement l'hôpital.

En raison de la présence majoritaire de bilirubine non conjuguée chez le fœtus, celle-ci est transférée précocement par le placenta dans la circulation maternelle et sera prise en charge par le système hépatique maternel (39). Mise à part la présence d'une maladie hémolytique sévère, il n'y a pas d'accumulation de bilirubine libre chez le fœtus, et le nouveau-né est rarement ictérique. La bilirubine conjuguée n'est pas transférée par le placenta et s'accumulera donc dans le plasma foetal ou dans d'autres tissus.

Depuis que l'on a montré, que la capacité du plasma à fixer la bilirubine du sang du cordon chez les enfants ictériques et non ictériques est identique, on peut penser que l'augmentation du taux de bilirubine dans le cordon parmi les enfants qui plus tard développeront un ictère, est probablement causée par l'augmentation de la bilirubine foetale ou bien par une baisse de l'épuration de la bilirubine de la circulation foetale.

MAISELS (39) a également étudié les conséquences d'une hyperbilirubinémie maternelle sur le fœtus. Tout obstétricien et pédiatre doit être concerné sur la potentialité d'une toxicité de la bilirubine maternelle sur le cerveau du fœtus. Dans la littérature, des cas de transfert de bilirubine non conjuguée de la mère au fœtus ont été décrits, mais pas de transfert de bilirubine conjuguée (tableau 1). Il est possible également que l'élévation de la concentration de bilirubine maternelle empêche le transfert normal de la bilirubine libre du fœtus au travers du placenta. D'après les données du tableau 1, il apparaît (cas n° 5 et 6) que le transfert de la bilirubine entre la circulation maternelle et foetale est relativement assez lent. Parmi tous les enfants étudiés, deux décédèrent. Chez l'un, l'autopsie ne révéla aucun signe d'ictère nucléaire (cas n° 1), l'autre mourut au premier jour de naissance dans un tableau clinique d'ictère nucléaire, mais l'autopsie ne fut pas réalisée. Tous les autres enfants survécurent.

BILIRUBINE SERIQUE (mg/dl)					
	Mère	Nouveau-né (veine ombilicale)	Différence (Materno-foetale)	Cas	Référence
TOTAL	24	10,4	13,6	1	12
	33	15	18	2	13
	29,7	18	11,1	3	14
	33,2	14	19,2	4	15
INDIRECT	11	9,8	1,2	1	12
	15	11,2	3,8	2	13
	12,6	10,8	1,8	3	14
	12	13	- 1	4	15
DIRECT	15	1,6	13,4	5	16
	13	1,9	11,1	6	16
	13	0,6	12,4	1	12
	18	3,8	14,2	2	13
DIRECT	17,1	7,8	9,3	3	14
	21,2	1	20	4	15

TABLEAU N° 1 - (39) : TAUX DE BILIRUBINE SERIQUE CHEZ LA MERE ET L'ENFANT. CAS N° 1 et 4 CHEZ DES MERES PRESENTANT UN ICTERE CHOLESTATIQUE. CAS N° 5 et 6 CHEZ DES MERES PRESENTANT UNE DREPANOCYTOSE

La majorité des ictères au cours de la grossesse sont d'origine cholestatique avec élévation, à la fois des concentrations de bilirubine libre et conjuguée. Les deux cas 5 et 6, correspondent à une crise drépanocytaire chez la mère, et ont entraîné seulement une augmentation de la bilirubine indirecte. Aucune conclusion ne peut être tirée à partir de ces deux exemples quant à l'effet de l'hyperbilirubinémie sur le développement de l'enfant et aucune conduite à tenir n'est, pour l'instant, préconisée pour la prise en charge de telles grossesses.

#### B - Conduite à tenir face à un nouveau-né ictérique

##### a - Ictère physiologique du nouveau-né (39)

Le taux normal de bilirubine plasmatique chez l'adulte est compris entre 0,3 et 0,1 mg/dl. Avec ces normes, plus de 97 % d'enfants nés à terme et en bonne santé, ont une hyperbilirubinémie et 65 % d'entre eux présentent un ictère (avec une concentration de bilirubine supérieure ou égale à 5,0 mg/dl).

Cette hyperbilirubinémie transitoire a été appelée ictère physiologique.

Le nouveau-né humain (tout comme le singe) présente un ictère physiologique évoluant en deux phases (22) :

- dans la phase I, le taux de bilirubine augmente jusqu'à 6 mg/dl en trois jours puis diminue à 3 mg/dl en cinq jours,
- dans la phase II, le taux de bilirubine s'équilibre entre 2 et 3 mg/dl pendant trois jours puis s'abaisse lentement jusqu'à une normalisation obtenue vers les onze à douze jours de vie. (Cf. figure 5).

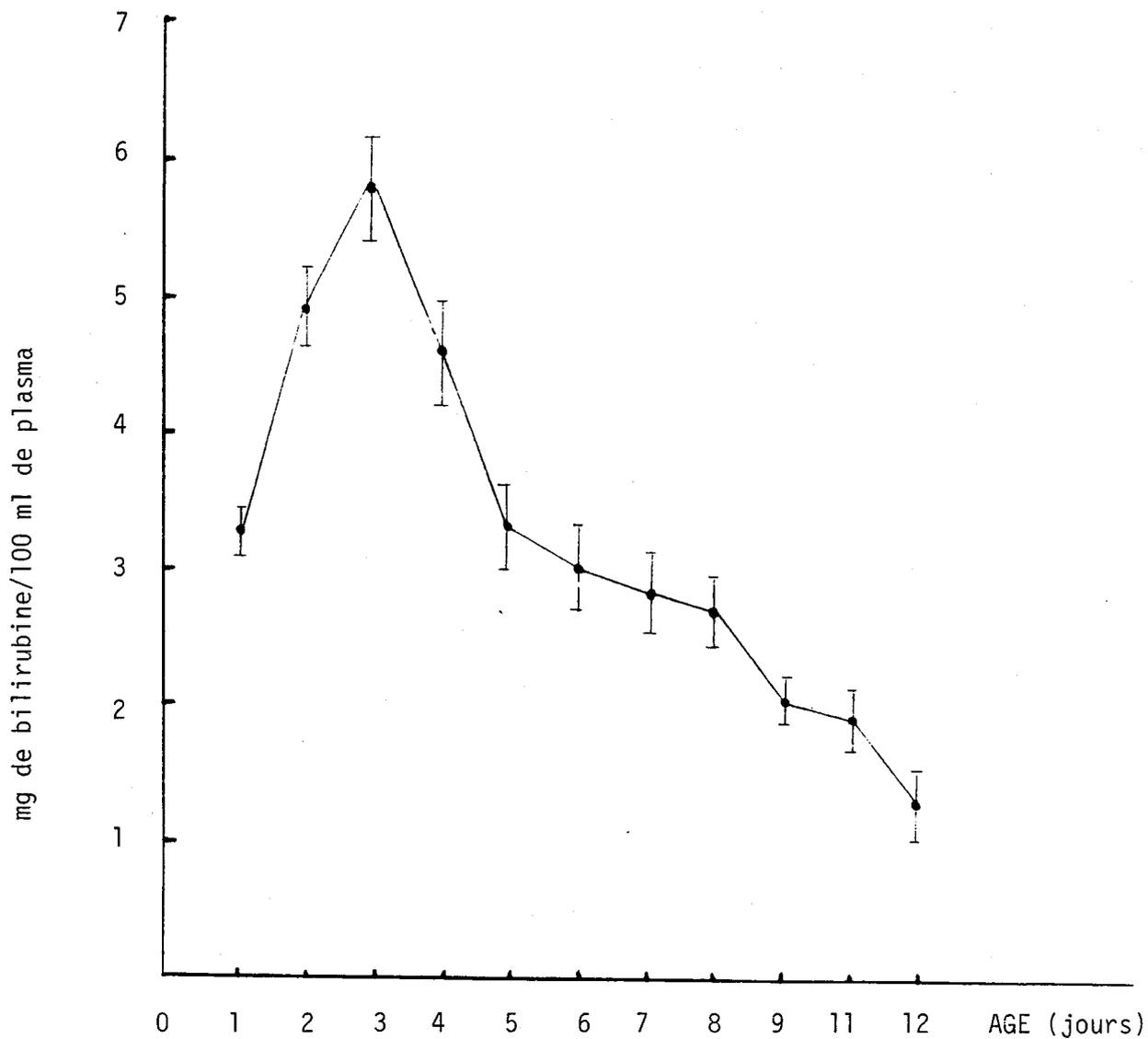


FIGURE N° 5 - MOYENNE JOURNALIERE DES CONCENTRATIONS  
DE BILIRUBINE SERIQUE OBTENUE CHEZ 29 ENFANTS NES A TERME (22)

Les traits verticaux correspondent à une marge d'erreur de la moyenne. La phase I dure jusqu'au 5ème jour, puis la phase II commence.

Un poids de naissance bas augmente et prolonge l'hyper-bilirubinémie, avec un pic sérique pouvant atteindre 10 à 15 mg/dl du cinquième au sixième jour (si l'enfant n'est pas traité).

Le mécanisme de l'ictère physiologique repose sur les différences existant entre le métabolisme de la bilirubine chez l'adulte et le nouveau-né :

- \* augmentation de la production de la bilirubine secondaire à : une durée de vie plus courte des globules rouges, une augmentation du volume érythrocytaire circulant (par kilogramme) chez le nouveau-né. La production de la bilirubine décroît avec l'augmentation de l'âge post-natal mais est encore égale à deux fois le taux normal adulte à l'âge de deux semaines,
- \* réabsorption accrue par la circulation entéro-hépatique de bilirubine non conjuguée (cf. I-2-f),
- \* baisse du pouvoir de fixation de la bilirubine (Cf. I-2-c), qui apparaît être prépondérante dans la phase II (22),
- \* déficit en glucuronyl-transférase jouant un rôle majeur dans la première phase de l'ictère physiologique. Les singes nouveau-nés n'ont virtuellement aucune activité UDP-GT hépatique dans les premières 24 heures après leur naissance. L'activité enzymatique augmente les 48 heures suivantes, coïncidant avec une diminution du taux de bilirubine sérique. L'administration de phénobarbital multiplie par trois l'activité hépatique de l'UDP-GT. Chez le singe, cela est suffisant pour abolir complètement la phase I de l'ictère physiologique (22).

\* au niveau de l'excrétion, dans des conditions normales, le foie du nouveau-né est capable d'excréter toute la bilirubine qui a été conjuguée. Cependant, lors de maladies hémolytiques sévères, il est habituellement retrouvé un taux de bilirubine conjugué élevé.

En conclusion, il apparaît que l'ictère physiologique résulte essentiellement d'une baisse du pouvoir de conjugaison de l'hépatocyte (phase I de l'hyperbilirubinémie) et d'une baisse du pouvoir de fixation de la bilirubine (phase II de l'hyperbilirubinémie).

Face à un nouveau-né ictérique, la question principale est de savoir si l'ictère est physiologique ou non. MAISELS (39) a dressé un canevas assez simple pour différencier ces deux cas de figure :

- la date d'apparition de l'hyperbilirubinémie et la connaissance des facteurs influant sur le taux de bilirubine sérique au cours de la première semaine de vie sont fondamentales. (Cf. tableaux n° 2a-2b-2c),
- l'ictère apparaît au cours des 24 premières heures avec un taux croissant de bilirubine sérique environ 5 mg/dl et par jour. La persistance de l'ictère au-delà de 10 jours chez un enfant né à terme, ou une élévation de bilirubine supérieure à 12 à 12,9 mg/dl doivent être considérées comme critères d'ictère pathologique.

Une prise en charge thérapeutique s'impose quand le taux de bilirubine atteint le seuil critique, exposant au risque d'ictère nucléaire. Actuellement, différentes méthodes peuvent être proposées :

E N F A N T	R A C E	M E R E	DROGUES ADMINISTREES A LA MERE	TRAVAIL ET DELIVRANCE
<ul style="list-style-type: none"> <li>. Poids de naissance bas</li> <li>. Prématurité</li> <li>. Sexe masculin</li> <li>. Infection</li> <li>. Allaitement au sein</li> <li>. Augmentation de la perte de poids après la naissance</li> <li>. Déperdition calorique</li> <li>. Apports liquidiens insuffisants</li> <li>. Retard d'élimination du méconium</li> <li>. Retard au clampage du cordon</li> <li>. Taux bas de zinc et de magnésium dans le sérum</li> <li>. Augmentation du taux de bilirubine dans le sang du cordon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Orientale</li> <li>. Indiens d'Amérique</li> <li>. Grecs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Diabétique</li> <li>. Hypertendue</li> <li>. Contraception orale utilisée juste au moment de la conception</li> <li>. Hémorragie lors du premier trimestre</li> <li>. Taux plasmatique de zinc bas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Diazepam</li> <li>. Ocytocine</li> <li>. Anesthésie épidurale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Rupture précoce des membranes</li> <li>. Délivrance par forceps</li> <li>. Présentation par le siège</li> </ul>

TABLEAU 2a - FACTEURS ASSOCIES A UNE AUGMENTATION DU TAUX DE BILIRUBINE (39)

EPIDEMIOLOGIE DE L'ICTERE NEONATAL

RACE	MERE	DROGUES ADMINISTREES A LA MERE
. Noire	. Tabac (17)	. Phénobarbital . Péthidine . Réserpine . Aspirine . Chlorhydrate . Héroïne . Phénytoïne . Antipyrine . Alcool

TABLEAU 2b - FACTEURS ASSOCIES A UNE BAISSSE DU  
TAUX DE BILIRUBINE SERIQUE

MERE	DROGUES ADMINISTREES A LA MERE	TRAVAIL ET DELIVRANCE
. Parité	. Agents $\beta$ adrénérgiques	. Détresse foetale . Score d'Apgar bas

TABLEAU 2c - FACTEURS N'AYANT AUCUNE INCIDENCE  
SUR LE TAUX DE BILIRUBINE (39)

- 1 - L'exsanguino-transfusion qui épure le sang de la bilirubine, son efficacité est immédiate.
- 2 - L'hémoperfusion sur résines échangeuses d'ions (43) et passage du sang au travers d'un filtre contenant une bilirubine oxydase. Cet enzyme sert de catalyseur à l'oxydation de la bilirubine qui, en présence d'oxygène, produira de la biliverdine ou d'autres dérivés. La concentration sérique de bilirubine décroît de 50 % en moins de trente minutes avec cette méthode (33).
- 3 - La photothérapie : efficace mais ne peut réduire rapidement une hyperbilirubinémie située en zone dangereuse.
- 4 - Les agents pharmacologiques (Phénobarbital).

CORNELIUS a abordé le premier le problème de la prévention de l'hyperbilirubinémie physiologique (15). Une des premières étapes de la formation de la bilirubine, à partir de l'hémoglobine, est un processus d'oxydation dans lequel le pont alpha méthénique de l'hème est ouvert libérant ainsi une molécule de monoxyde de carbone et de bilirubine (Cf. figure 3). Cette oxydation est catalysée par un enzyme : l'hème oxydase. L'observation de nombreuses séries a permis de démontrer que plusieurs métalloporphyrines synthétiques sont de puissants inhibiteurs de cet enzyme par phénomène de compétition. (38). L'un d'entre eux, le protoporphyrine d'étain SnPP représente l'inhibiteur le plus important de cet enzyme aussi bien in vitro qu'in vivo. (15) Une dose unique de 10  $\mu$ M/kg de SnPP, diminue le taux de bilirubine sérique à la naissance. Chez les singes nouveau-nés, cette dose suffit à prévenir l'ictère physiologique. Pour prouver son efficacité, la SnPP devrait être administrée à titre prophylactique chez la plupart des nouveau-nés.

Cependant avant que son utilisation ne soit systématique, une étude plus complète s'impose prouvant son efficacité et son absence de toxicité.

Dans un avenir plus ou moins proche, on peut envisager l'utilisation de la SnPP chez tous les nouveau-nés (au même titre que la vitamine K) de façon à prévenir l'ictère physiologique et à diminuer ainsi les durées d'hospitalisation après la naissance.

b - Ictère par hyperbilirubinémie non conjuguée

Comme nous l'avons dit précédemment, les critères cliniques et biologiques devant faire suspecter une hyperbilirubinémie indirecte d'origine pathologique sont les suivants : (25)

- apparition d'un ictère dans les trente six premières heures de vie ,
- taux croissant de bilirubine de 5 mg/dl et par jour,
- bilirubine totale supérieure à 12 mg/dl,
- hépatomégalie associée ou non à une splénomégalie,
- selles décolorées,
- anémie,
- ictère persistant plus de huit jours chez un enfant né à terme.

Les étiologies des hyperbilirubinémies indirectes pathologiques dans la période néonatale sont résumées dans les tableaux 3a-3b et 4 (25-39).

3a - Par augmentation de production	3b - Par baisse de la clearance
<p><u>HYPERHEMOLYSES</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- incompatibilités foeto-maternelles : rhésus, ABO, autres</li> <li>- polyglobulies (transfusion materno-foetale, foeto-foetale, retard au clampage du cordon)</li> <li>- sphérocytoses héréditaires : elliptocytose, stomatocytose</li> <li>- anémie hémolytique non sphérocytaire :</li> </ul> <p>· déficit en glucose - 6 - phosphate déshydrogénase et en pyruvate kinase</p> <p>· <math>\alpha</math> thalassémie</p> <p>· <math>\beta</math>-<math>\delta</math> thalassémie</p> <p>· hémolyse induite par la vitamine K3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infections néonatales infectieuses (E. Coli) ou virales</li> <li>- sang dégluti</li> <li>- résorption sanguine : hématomes, cephalhématomes</li> <li>- bosses séro-sanguines, hémorragies profondes (cérébrales)</li> <li>- agents hémolytiques (naphtalène)</li> </ul> <p><u>OBSTRUCTIONS DIGESTIVES</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sténose du pylore</li> <li>- atrésies intestinales</li> <li>- atrésies duodénales</li> <li>- pancréas annulaires</li> </ul> <p><u>ENFANTS NES DE MERE DIABETIQUE</u></p> <p><u>NOUVEAUX-NES ASPHYXIQUES OU EN DETRESSE RESPIRATOIRE</u></p>	<p><u>REDUCTION DE LA GLUCUROCONJUGAISON</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maladies héréditaires :</li> <li>· Grigler-Najjar types I et II</li> <li>· Syndrome de Gilbert</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- médicaments : novobiocine, chloramphénicol</li> <li>- inhibiteur sérique maternel : Syndrome de Lucey-Driscoll</li> <li>- substances inhibitrices contenues dans certains laits maternels (3 alpha, 20 bêta - pregnandiol, acides gras libres)</li> </ul> <p><u>HYPOTHYROIDIE</u></p> <p><u>PREMATURITE</u></p>

TABLEAU N° 3 - ETIOLOGIES DES HYPERBILIRUBINEMIES  
NON CONJUGUEES PATHOLOGIQUES DU NOUVEAU-NE (10-23)

- Ictère au lait maternel
- Maladie hémolytique
- Hypothyroïdie
- Sténose du pylore
- Syndrome de Grigler-Najjar
- Collection de sang extravasculaire

TABLEAU N° 4 - ETIOLOGIES DES HYPERBILIRUBINEMIES  
INDIRECTES PROLONGEES

---

L'hyperbilirubinémie doit être traitée quand la concentration sérique de bilirubine, approche un niveau voisin, de celui exposant au risque d'encéphalopathie bilirubinique.

Dans le tableau suivant sont exposés les seuils de toxicité neurologique, chez un nouveau-né ictérique sans facteur aggravant associé, en fonction du poids de naissance.

POIDS DE NAISSANCE	SEUIL DE TOXICITE
1 000 g	10 mg/dl
1 500 g	15 mg/dl
1 500-2 500 g	17-18 mg/dl
2 500 g	20 mg/dl

TABLEAU 5 : SEUILS DE TOXICITE NEUROLOGIQUE DE  
BILIRUBINE EN FONCTION DU POIDS DE NAISSANCE (25)

Quant à la prise en charge thérapeutique de ces nouveau-nés, outre les différentes méthodes citées dans le paragraphe précédent, on peut citer d'autres traitements auxiliaires tels :

- une perfusion d'albumine à raison d'un gramme par kilo en perfusion veineuse d'une heure (perfusion justifiée lors d'hyperbilirubinémies non conjuguées aggravées par une hypoalbuminémie),
- une mise en route d'une nutrition précoce,
- la correction des facteurs aggravants.

c - Ictères à bilirubine conjuguée

Les ictères à bilirubine conjuguée se caractérisent par une élévation du taux sérique de bilirubine directe avec schématiquement des selles décolorées et la présence de pigments biliaires dans les urines.

Autant le diagnostic étiologique des ictères à bilirubine indirecte pose rarement de problèmes, autant celui des ictères à bilirubine conjuguée impose une exploration précise en centre spécialisé.

Au niveau physiopathologique, la perturbation du métabolisme de la bilirubine peut siéger à deux niveaux : (Cf. figure 4) :

- soit au niveau hépatique : on parle alors de cholestases intra-hépatiques,
- soit en aval du foie, elle est alors secondaire à un trouble de l'excrétion de la bilirubine, on parle alors de cholestases extra-hépatiques.

Le tableau 6 résume les principales étiologies des ictères à bilirubine conjuguée.

Parmi toutes les étiologies présentées, il faut savoir que l'atrésie congénitale des voies biliaires surtout (extra-hépatiques) est la cause la plus fréquente d'obstruction biliaire néonatale : on estime la fréquence à une sur 20 000 naissances environ.

Sur le plan clinique, outre l'ictère précoce, on retrouve une hépatomégalie, une dilatation des veines de la paroi abdominale, une ascite, des selles décolorées.

CHOLESTASES EXTRA-HEPATIQUES	CHOLESTASES INTRA-HEPATIQUES AVEC VOIES EXTRA-HEPATIQUES PERMEABLES
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atrésie des voies biliaires extra-hépatiques</li> <li>- Kyste du cholédoque</li> <li>- Obstruction intrinsèque et dilatation diffuse des canaux biliaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatites néonatales : rubéole, cytomégalo virus, herpes, hépatite B, coxsackie B, échovirus, toxoplasmose, syphilis, infections à E. Coli</li> <li>- Mucoviscidose</li> <li>- Déficit en alpha-1-antitrypsine</li> <li>- Cholestase secondaire à une hémolyse intense lorsque le pouvoir d'excrétion est inférieur à la capacité de conjugaison</li> <li>- Syndromes de Dubin-Johnson et de Rotor</li> <li>- Sclérose inflammatoire des canaux biliaires</li> <li>- Troubles métaboliques : galactosémie, fructosémie, tyrosinémie héréditaire (l'insuffisance hépatocellulaire étant au premier plan)</li> <li>- Alimentation parentérale prolongée exclusive associant glucose, hydrolysats de protéines et lipides</li> <li>- Maladie de Byler</li> <li>- Maladie de Niemann-Pick</li> <li>- Atrésie des canaux biliaires intra-hépatiques :             <ul style="list-style-type: none"> <li>. forme syndromatique</li> <li>. forme isolée</li> </ul> </li> </ul>

TABLEAU N° 6 - ETIOLOGIES DES HYPERBILIRUBINEMIES CONJUGUEES DU NOUVEAU-NE (25, 4)

Au niveau biologique, les tests hépatiques sont rarement perturbés.

HUTSOCHIK, quant à la conduite à tenir, préconise une mise en observation pendant plusieurs semaines dans l'éventualité d'une amélioration spontanée. Si, par contre, le taux de bilirubine augmente ou reste stable, une laparotomie exploratrice est envisagée avec biopsie et cholangiographie per-opératoire. Les formes intra-hépatiques auraient un meilleur pronostic.

Les cholestases seront plus amplement détaillées dans le chapitre IV.

## II - LE SYNDROME D'HYPOPLASIE DUCTULAIRE A DIFFERENCIER DE L'HYPOPLASIE DUCTULAIRE ISOLEE

### A - LE SYNDROME D'HYPOPLASIE DUCTULAIRE

#### 1 - Historique

L'hypoplasie des voies biliaires intra-hépatiques semble avoir été décrite pour la première fois en 1949 par **MACMAHON** et **THANNHAUSER** (37). Dix ans plus tard **ALANSO** (5) individualise quatre cas d'atrésie des voies biliaires au cours d'une étude portant sur 94 enfants présentant les symptômes de kyste congénital du cholédoque. En 1970 **ALAGILLE** et **THOMASSIN** (1) publient les cas de 25 enfants ayant une cholestase intra-hépatique chronique avec ictère et hépatomégalie et dans cet article pour la première fois sont notés l'aspect caractéristique de la face, et la perception d'un souffle systolique au niveau cardiaque. Trois ans plus tard, **WATSON** et **MILLER** (74) décrivent un syndrome associant une hypoplasie congénitale avec sténose de l'artère pulmonaire principale, une maladie hépatique néonatale avec cholestase et notent des anomalies congénitales minimes dont un faciès inhabituel. Parallèlement, **BALLOW** (6) publie le cas de 2 frères atteints d'une cholestase intrahépatique progressive familiale.

Ce n'est qu'en 1975 qu'**ALAGILLE** et ses collaborateurs vont définir un syndrome caractérisé par une cholestase, induite par une hypoplasie des canaux biliaires intra-hépatiques, un faciès dysmorphique, une sténose de l'artère pulmonaire, des anomalies vertébrales, un retard psycho-moteur et un hypogonadisme.

Ce syndrome individualisé, a par la suite été décrit par plusieurs auteurs et a été indifféremment nommé : syndrome d'Alagille, syndrome d'hypoplasie ductulaire, atrésie des voies bi-

liaires intra-hépatiques ou dysplasie des canaux hépatiques dans leur forme syndromatique.

## 2 - Définition

De 1956 à 1975, ALAGILLE et son équipe ont étudié trente patients présentant une hypoplasie des canaux biliaires intra-hépatiques avec intégrité des canaux extra-hépatiques. Parmi ces trente cas, l'auteur a individualisé un groupe homogène de quinze enfants dont les caractéristiques cliniques communes ont permis de définir un syndrome. (2)

Celui-ci associe :

- une cholestase chronique (paradoxalement le taux de bilirubine sérique est peu élevé et contraste avec l'intensité du prurit),
- un faciès dysmorphique : le front est bombé, les yeux enfoncés, il existe aussi un hypertélorisme modéré, le nez est droit et le menton petit et pointu,
- un souffle mésosystolique raupeux,
- des anomalies vertébrales avec défaut de fusion des arcs antérieurs de plusieurs vertèbres,
- un retard de croissance,
- un retard mental avec un quotient intellectuel avoisinant 60-80,
- un hypogonadisme,

- une histoire familiale identique est également souvent retrouvée dans la fratrie. Il touche aussi bien fille que garçon.

Par la suite des similitudes biologiques et histopathologiques ont pu être observées et ont contribué à la définition de ce syndrome histopathologique.

### 3 - Données cliniques

#### a - Le faciès dysmorphique

En 1975, lors de l'individualisation du syndrome d'hypoplasie ductulaire, ALAGILLE retenait comme signe pathognomonique, le faciès particulier de ces enfants, signe constant et pouvant être observé dès les premiers mois de vie. Les éléments retrouvés sont les suivants : yeux enfoncés profondément dans les orbites avec un espace interorbitaire légèrement augmenté, ensellure au niveau de la racine du nez avec une crête nasale droite, menton effilé et petit.

SOKOL (64) en 1983 s'interroge sur la spécificité de ce faciès dans le diagnostic du syndrome d'Alagille. Il photographie 15 enfants et adultes jeunes atteints de cholestase intra-hépatique d'étiologies diverses (cirrhose biliaire, hépatite familiale néonatale, hypoplasie biliaire intra-hépatique non syndromatique, cholestase néonatale progressive, sept d'entre eux ont une hypoplasie ductulaire syndromatique). Ces photographies sont alors soumises à treize pédiatres et spécialistes du foie, américains et canadiens et au Docteur ALAGILLE ainsi qu'à six de ses collaborateurs, chaque médecin ignorant bien entendu le diagnostic individuel de ces quinze patients. SOKOL demande à chacun d'identifier, à partir du cliché photographique, le ou les patients porteurs de ce syndrome.

Les résultats obtenus, par les médecins américains - canadiens et par les médecins français, sont respectivement pour :

- la sensibilité à 54 % et à 32 % (ce test retenant comme unique critère de diagnostic du syndrome d'Alagille l'examen de faciès),
- la spécificité, égaux à 44 % et à 68 %.

En conclusion, l'auteur estime que "le faciès caractéristique" ne semble pas être un signe spécifique pour le diagnostic du syndrome d'Alagille, mais simplement signaler une maladie congénitale de cholestase intra-hépatique. Actuellement, le diagnostic de certitude doit être établi à partir de l'association d'autres critères que celui de la clinique.

#### b - Anomalies cardio-vasculaires

Parmi les quinze enfants étudiés en 75 par ALAGILLE (2), douze présentaient un souffle mésosystolique. L'intensité maximale est perçue en regard du troisième espace intercostal le long du bord gauche du sternum. L'auteur parle de sténose ou d'hypoplasie de l'artère pulmonaire. Il n'y a pas de signe d'insuffisance cardiaque associé. La radiographie pulmonaire n'objective aucune anomalie en regard de la silhouette cardiaque. L'électrocardiogramme retrouve des signes modérés d'hypertrophie ventriculaire droite. Aucune artériographie n'a été réalisée. Il est à noter le cas d'une coarctation aortique associée, (parmi les quinze patients), ayant nécessité un acte chirurgical. Pour les quatorze autres patients, la symptomatologie n'évoluera pas au cours du temps.

HENRIKSEN (28) étudia, sur le plan cardiaque, six enfants atteints du syndrome d'Alagille. Le souffle systolique est constant. Les résultats du cathétérisme indiquent une sténose de siège variable au niveau de l'artère pulmonaire et dont le gradient

oscille entre 10 et 35 mm de mercure. Il n'y a pas de signe d'insuffisance ventriculaire droite. La sténose, une fois diagnostiquée, ne progressera pas. A nouveau, une association à une coarctation de l'aorte est notée. D'après l'étude norvégienne, il semble que cette anomalie vasculaire ait plutôt une origine génétique avec une transmission probablement autosomique dominante. En effet, chez tous les patients étudiés, on retrouve une sténose pulmonaire dans la fratrie et chez les pères de trois enfants.

#### c - Anomalies vertébrales et osseuses

Elles sont généralement observées au cours de la première année de vie. Le cliché radiographique retrouve classiquement un défaut de fusion des arcs vertébraux antérieurs.

COURTECUISSÉ (16) a classé les anomalies osseuses de ce syndrome en deux catégories :

La première inclut les **dysplasies squelettiques** dont la plus caractéristique représente la non fusion somatique de plusieurs corps vertébraux avec l'image radiologique typique en "aile de papillon". Des ébauches de spondylolisthésis, et une coxa-valga bilatérale ont été objectivées chez plusieurs enfants porteurs du syndrome d'Alagille. Parmi eux, quatre ont aussi un rachis jugé radiologiquement normal.

La deuxième catégorie comprend des anomalies touchant la **transparence osseuse**, parmi elles on retient :

- l'ostéoporose : le rapport corticodiaphysaire étant nettement diminué chez 6 enfants sur 11, l'ostéoporose peut être diffuse ou juxtamétaphysaire,
- les anomalies de la main et du carpe : la trame osseuse paraît réticulée avec un aspect fissuré des os du carpe,

- les anomalies des plateaux métaphysaires : dans l'étude de COURTECUISSÉ, un seul enfant présente un rachitisme radiologique net dont la guérison a été obtenue par de faibles doses de vitamine D. Sept autres patients, à l'inverse, ont une densification nette des plateaux métaphysaires des os longs (aspect typique lors de surcharges en vitamine D ou lors d'hypercalcémies idiopathiques) et parmi eux un seul n'a jamais reçu de supplément vitaminique,
  
- les anomalies de la maturation osseuse : les anomalies découvertes sont très discordantes parmi les onze cas étudiés et ne permettent pas de définir le stade de la maturation osseuse comparé à l'âge statural et à l'âge chronologique.

d - Le retard de croissance

Parmi toutes les études portant sur la croissance des enfants avec une hypoplasie ductulaire syndromatique, on retrouve la notion de retard statural. Le mécanisme physiopathologique est encore très controversé.

Pour ALAGILLE (2), le retard de croissance est toujours retrouvé en association avec les anomalies vertébrales et serait donc indépendant de l'intensité de la cholestase.

HENRIKSEN (28), dans son étude, a noté le retard statural le plus important, chez une patiente indemne de lésions vertébrales mais présentant à l'inverse une cholestase sévère. Ceci semble indiquer que le retard de croissance serait plus en rapport avec le dysfonctionnement hépatique qu'avec les anomalies osseuses.

**COURTECUISSÉ** (16) a tenté d'élucider le mécanisme physiopathologique à partir de trois hypothèses :

- retard statural lié à une anomalie endocrinienne : aucune hypothyroïdie n'est décelée parmi les patients étudiés. Par ailleurs, aucun déficit en somathormone n'est objectivé, parfois des taux élevés et prolongés sont enregistrés sans aucune corrélation avec le retard de croissance.
- retard statural lié à l'intensité de la rétention biliaire : **COURTECUISSÉ**, à partir des onze cas étudiés, retrouve une seule fois un retard de croissance marqué (- 5 déviations standards) chez un enfant dont le syndrome cholestatique est modéré. Par ailleurs, un patient a présenté une "courbe de rattrapage" malgré une cholestase sévère. Aucune conclusion ne peut être tirée à partir de ces cas, car de nombreux facteurs peuvent avoir favorisé la "courbe de rattrapage" en améliorant la rétention biliaire ; pour exemple, citons l'influence d'une dérivation externe puis interne dans un cas, un traitement par **CHOLESTYRAMINE** et l'arrêt d'une **CORTICOTHERAPIE** à 3 ans dans un autre cas.
- retard statural lié aux anomalies osseuses : dans l'étude de **COURTECUISSÉ**, la majorité des enfants présentant un retard de croissance, ont également des anomalies vertébrales. En ce qui concerne les rapports entre le défaut statural et les anomalies de transparence osseuse, l'auteur ne retrouve aucune corrélation ni avec l'ostéoporose, ni avec les densifications anormales observées. Cependant, il souligne les symptômes communs existant entre l'hypercalcémie idiopathique (densification squelettique, retard men-

tal, sténose pulmonaire, faciès anormal) et le syndrome d'Alagille. Bien évidemment, toute cause iatrogène a été éliminée au préalable.

En définitive, compte-tenu du faible échantillonnage étudié et de la disparité des résultats, on peut simplement souligner la plus grande fréquence du retard statural chez les enfants porteurs d'anomalies osseuses, en attendant la confrontation avec des résultats ultérieurs.

#### e - Le retard mental

ALAGILLE (2) et ses collaborateurs ont retrouvé un retard mental modéré chez neuf enfants parmi les quinze étudiés. Le quotient intellectuel calculé, évolue de 60 à 80. HENRIKSEN (28), quant à lui, ne décèle qu'un seul cas. Il estime que les résultats obtenus par ALAGILLE sont le fait d'une longue hospitalisation en unité d'hépatologie pédiatrique.

D'autres publications font état également de retard mental, dans l'hypoplasie ductulaire, mais le mécanisme physiopathologique n'est pas encore élucidé.

#### f - L'hypogonadisme

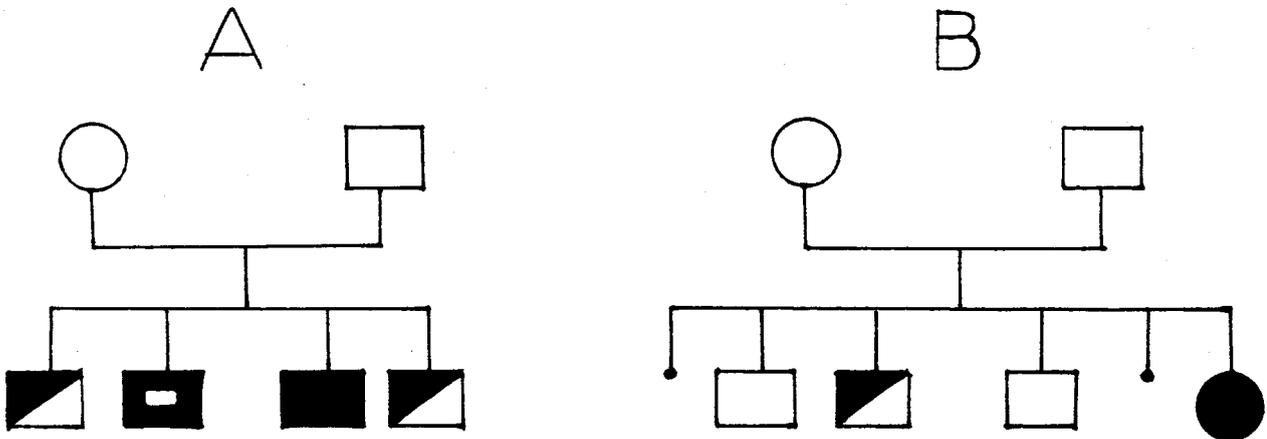
L'étude des gonades a été réalisée par la plupart des auteurs qui se sont intéressés à l'hypoplasie ductulaire syndromatique. L'index testiculaire, la biopsie testiculaire et la stimulation par les gonadotrophines chorioniques sont les principaux examens réalisés (2,16). Dans tous les cas, l'index testiculaire est retrouvé abaissé ; les résultats des biopsies testiculaires sont beaucoup plus variables : l'histologie peut être tout à fait normale, retrouver une fibrose interstitielle ou bien des anomalies beaucoup plus complexes ; la stimulation par les gonadotrophines chorioniques a induit dans la majorité des cas une réponse tout à

fait normale. **COURTECUISSÉ** (16) et **ALAGILLE** (2) ont eu chacun l'opportunité de réaliser ces examens chez un patient de dix sept ans. Chez le premier patient, l'examen histopathologique n'a objectivé au niveau des tubes séminifères que des cellules de la série sertolienne avec très rarement des cellules de la lignée seminale sans évolution vers le spermatocyte. Chez le deuxième patient, aucun signe de puberté n'a été retrouvé, cependant l'âge osseux correspond à quatorze ans, et la stimulation hormonale a donné une réponse élevée. **HENRIKSEN** (28), quant à lui, n'a décelé aucun signe d'hypogonadisme tant clinique que biologique sur un échantillon de six personnes. Par ailleurs, le fait d'avoir examiné à la fois le père et le fils atteints du syndrome d'Alagille, va à l'encontre de la notion d'hypogonadisme sévère, pour cet auteur.

Un recul suffisant manque vraisemblablement pour juger de l'hypogonadisme chez les enfants, dont le trop jeune âge n'a pu permettre de discuter le problème pubertaire.

#### g - Une histoire familiale

Parmi les quinze cas présentés par **ALAGILLE** (2), on retrouve la notion de trois cholestases néonatales dans la fratrie. Une étude génétique a pu être réalisée chez deux de ces familles (A et B) (Cf. figure n° 7). L'étude norvégienne (28) confirme également l'hypothèse d'une maladie génétique : trois pères sur six, dont l'enfant présente une hypoplasie ductulaire syndromatique, ont une sténose de l'artère pulmonaire et un est atteint d'une maladie hépatique. **HENRIKSEN** (28) suppose une transmission autosomique dominante de la maladie. **WATSON** et **MILLER** (74) confirmèrent un peu plus tard la transmission génétique dominante du syndrome d'Alagille. Le gène responsable n'a pas encore été identifié.



-  atrésie biliaire extra-hépatique
-  hypoplasie ductulaire hépatique
-  hépatite cholestatique néonatale

FIGURE N° 7 - TRANSMISSION GENETIQUE (2)

#### 4 - Elargissement du cadre nosologique

##### a - L'atteinte oculaire

La notion d'une atteinte oculaire, associée au syndrome d'Alagille, est de découverte relativement récente. **PUKLIN** (50) fut un des premiers à s'intéresser aux anomalies oculaires dans l'hypoplasie ductulaire syndromatique. Elles peuvent se manifester de différentes façons selon les cas étudiés, cependant l'embryotoxon postérieur et les modifications de pigmentation de la rétine restent les deux signes cardinaux de l'atteinte de l'oeil dans le syndrome d'Alagille. **ROMANCMUK** (52) a également décrit : un strabisme, un astigmatisme, une microphthalmie, un coloboma de l'iris, une dégénérescence lipidique de la rétine, une atrophie optique et enfin une myopie associée indifféremment à ce syndrome.

Récemment **TANINO** (70) a réalisé une étude plus précise des anomalies oculaires chez deux filles et un garçon de la même fratrie atteints du syndrome d'Alagille. La consultation ophtalmique a été motivée, au départ, par une baisse de l'acuité visuelle chez les trois enfants. Les parents ont également subi des investigations oculaires. Les examens pratiqués sont les suivants : électro-rétinogramme (ERG), électro-oculogramme (EOG) et les potentiels évoqués visuels (PEV). Chez le père, l'acuité visuelle a été retrouvée à 10 au niveau de l'oeil droit, l'oeil gauche est aveugle. Un début de cataracte est objectivé à droite, ERG et PEV sont normaux au niveau de l'oeil droit. Chez la mère, aucune lésion oculaire n'est retrouvée. L'aînée des enfants a présenté une baisse importante de l'acuité visuelle depuis quatre ans, l'ERG révèle une diminution de l'amplitude des deux ondes. L'étude des PEV est normale à droite, à gauche, au niveau de l'oeil présentant le degré de myopie le plus élevé, le temps de latence est augmenté. Le cadet présente également une baisse de l'acuité visuelle : 5/10 à droite et 8/10 à gauche. Une dégénérescence de la rétine et de la choroïde est trouvée avec dépôts de pigments noirs. L'ERG est significativement altéré à

gauche. L'amplitude de l'EOG est diminuée des 2 côtés. De plus, l'étude au campimètre de Goldmann montre une réduction concentrique du champ visuel des 2 yeux. Enfin la plus jeune soeur présente une diminution de l'acuité visuelle, une dégénérescence de la rétine et de la choroïde, un trouble de la vision des couleurs, l'ERG montre une baisse de l'amplitude des réponses, les PEV sont dans la limite de la normale, et le champ visuel est réduit de façon concentrique en périphérie.

Dans cette étude, une atrophie rétino-choroïdienne est retrouvée dans tous les cas, l'ERG est pathologique dans tous les cas et 2 fois sur 3 l'EOG est perturbé.

Chaque fois, l'étude électro-physiologique a permis de déceler un trouble de la pigmentation rétinienne.

La découverte d'un embryotoxon postérieur est reconnue comme être une étape importante dans le diagnostic du syndrome d'Alagille (50). La pathogénicité n'est pas encore établie, cependant l'atteinte oculaire tout comme les autres anomalies extra-hépatiques semblent être causées par une même et seule anomalie congénitale métabolique. Le dépistage des anomalies oculaires par l'examen ophthalmologique et l'étude électrophysiologique sont donc d'un grand intérêt non seulement pour l'étape diagnostique du syndrome d'Alagille mais aussi pour le pronostic visuel.

#### b - L'atteinte rénale

Différentes anomalies rénales ont été rapportées dans le syndrome d'Alagille. RUSSO (55) a étudié et comparé les résultats des biopsies rénales réalisées à partir d'autopsies de quatre patients atteints d'hypoplasie ductulaire syndromatique. L'âge de ces patients oscillait entre 4 mois et demi et sept ans. Deux d'entre eux ont présenté des résultats histologiques évocateurs d'une néphropathie membranaire avec accumulation de lipides au niveau des membranes basales glomérulaires et au niveau tubulaire. Pour l'un d'entre eux, l'étude en immuno-fluorescence révéla un dépôt d'IgG et d'IgM. Un autre patient était porteur d'un kyste mé-

dullaire avec présence de fibrose interstitielle, le quatrième enfin, avait un important kyste sous-capsulaire et des lésions de néphrite tubulo-interstitielle. Les quatre reins examinés en microscopie électronique, possédaient à des degrés variables, un épaissement de la membrane basale, parfois un dédoublement avec une vacuolisation. Ces lésions étaient surtout prépondérantes chez les patients porteurs de néphropathies membranaires. Ces résultats d'ultrastructure ne sont pas en corrélation avec le degré d'hyperlipidémie mais avec l'âge du patient. Ils ont également été retrouvés dans d'autres maladies cholestatiques. Ils tendent à prouver que le syndrome d'Alagille est fréquemment associé à des anomalies rénales incluant un dépôt lipidique et, dans certains cas, l'évolution peut aboutir à une insuffisance rénale importante.

Dès 1959, la présence de dépôts lipidiques au niveau du rein, chez des patients porteurs d'une maladie hépatique, a été étudiée : **BLOODWORTH** (9) a émis l'hypothèse d'embolisation à partir du foie. Par ailleurs, il est remarquable qu'aucun dépôt lipidique n'a été retrouvé au niveau des membranes basales glomérulaires chez des patients ayant une diminution de la filtration glomérulaire, et ce, en dépit d'une lipidémie élevée. Ceci tendrait à prouver que les dépôts lipidiques siégeant au niveau du rein seraient secondaires à la maladie hépatique. La circulation de lipoprotéines inhabituelles à haute teneur en cholestérol a été mise en évidence chez des patients atteints de cholestase, leur filtration par le rein pourrait expliquer l'accumulation lipidique au niveau rénal.

Plus récemment, un déficit en synthèse de prostaglandines a été décrit chez les sujets porteurs du syndrome d'Alagille, son rôle dans la pathogénicité rénale n'a pas encore été mis en évidence (20).

Parmi les quatre cas étudiés, la présence de gammaglobulines IgG et IgM dans un des reins, est plus volontiers en rapport avec des lésions des capillaires membranaires, secondaires à de mul-

tiples transfusions sanguines pratiquées au décours d'une transplantation hépatique récente.

Le kyste médullaire observé sur une autre lame appartenait en fait à un patient porteur d'une atrésie des voies biliaires non syndromatique.

Enfin, une néphrite interstitielle avec atrophie tubulaire a été mise en évidence sur les quatre reins étudiés, tout comme on peut retrouver cette lésion chez des sujets ayant pris de la CYCLOSPORINE au long cours. Or, dans cette étude, seuls deux enfants ont eu une cure courte de ce médicament (de neuf à dix jours environ).

Au total : l'incidence des modifications rénales observées dans le syndrome d'Alagille est de plus en plus élevée. Les dépôts lipidiques sont les plus fréquents parmi les atteintes rénales, mais ne sont pas spécifiques. On les retrouve fréquemment dans d'autres maladies cholestatiques chez l'enfant (76) et la plupart du temps, elles restent inapparentes sur le plan clinique. Cependant, à plus ou moins long terme, une néphropathie membranaire avec protéinurie peut se développer en association avec la maladie hépatique.

La néphropathie membranaire n'est pas à corréler avec le taux de lipidémie mais avec l'âge du patient. Par ailleurs, la découverte, chez un patient, de kyste sous-capsulaire peut laisser entrevoir le spectre d'une association entre une maladie kystique rénale et une atrésie des voies biliaires.

#### c - Les troubles neurologiques

SOKOL remarqua l'apparition de troubles neurologiques chez les enfants porteurs de cholestase chronique et en particulier chez ceux atteints du syndrome d'Alagille. Aucun patient étudié n'avait de retard mental mais l'auteur (66) observa un strabisme,

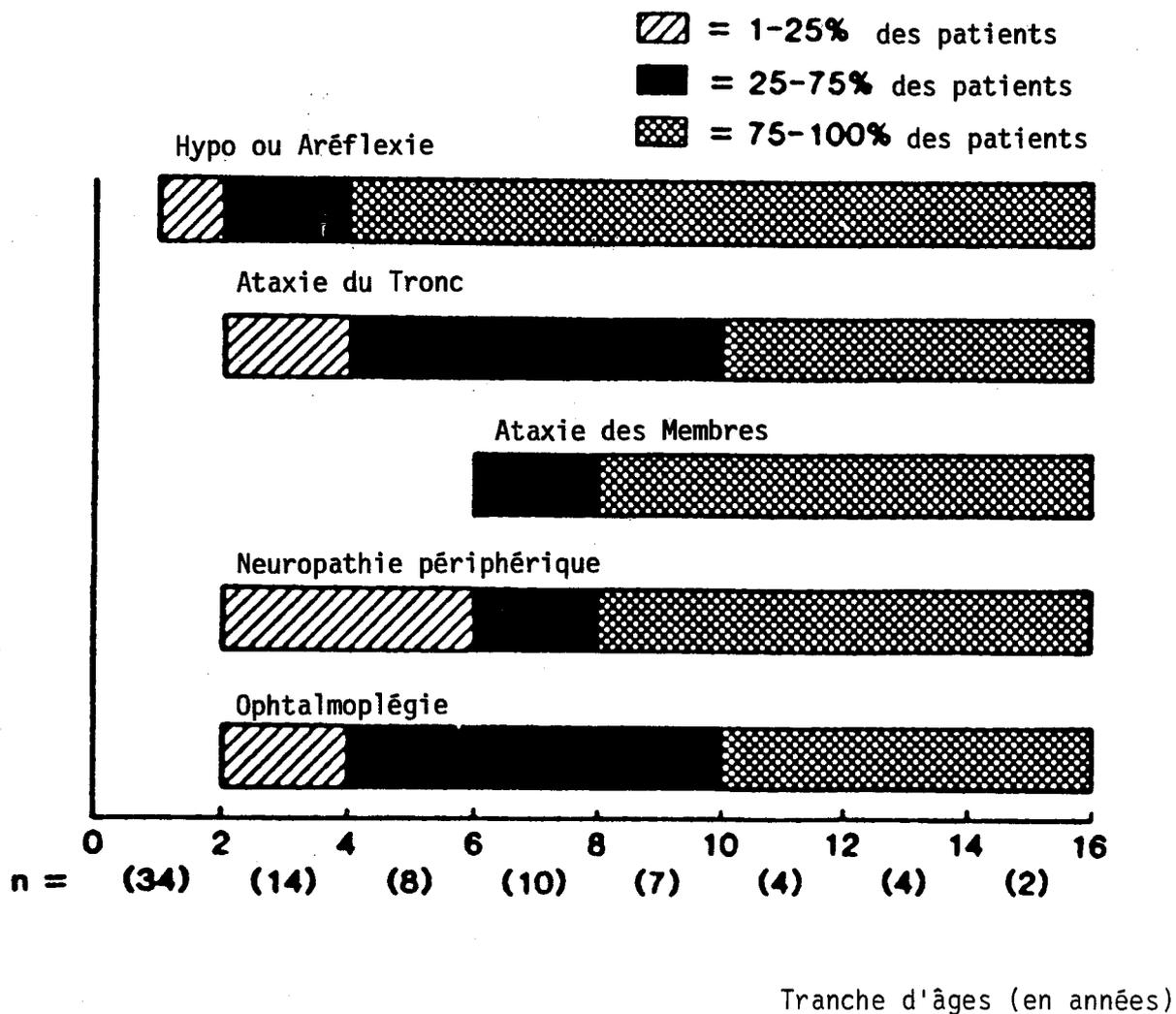


FIGURE N° 8 - (66)

PROGRESSION CLINIQUE DES SIGNES NEUROLOGIQUES INDIVIDUALISES  
CHEZ DES PATIENTS PRESENTANT UN DEFICIT EN VITAMINE E.

Chaque barre représente un pourcentage de patients avec des signes neurologiques par tranche d'âge de 2 ans. Le nombre de patients (n) étudié à chaque tranche d'âge est noté entre parenthèses.

une aréflexie et une ataxie. En 1986, SATEL (58) décrit d'autres symptômes neurologiques dont des modifications du comportement avec impulsivité, conduite anti-sociale, désinhibition. (Cf. figure n° 8).

SOKOL (65) incrimina un déficit en vitamine E et prouva que des taux bas d'acides biliaires en intraluminal engendraient une malabsorption et un déficit en vitamine E.

SATEL, quant à lui, soulève l'hypothèse d'une atteinte frontale au même titre que les autres atteintes extra-hépatiques du syndrome d'Alagille (coeur, os, yeux ...). Aucun travail n'a pour l'instant été fait à ce niveau. L'auteur recommande des tests psychologiques et une étude du comportement devant toute cholestase chronique.

D'ores et déjà, un traitement préventif par injection intra-musculaire de vitamine E est préconisé.

## 5 - Examens complémentaires

Dans ce paragraphe, nous allons tenter de mettre l'accent sur les différents examens paracliniques permettant une orientation diagnostique plus précise du syndrome d'Alagille.

### a - La biologie

Le syndrome biologique de cholestase apparaît classiquement dès le premier trimestre après la naissance (2). Un aspect inhabituel de cette cholestase est représenté par l'association d'un prurit intense avec des taux modérés de bilirubine sérique. La concentration de bilirubine dans le sang peut même être normale ou discrètement élevée : les taux observés oscillent entre 4 et 8 mg/dl généralement.

A l'opposé, une hyperlipidémie très importante est retrouvée : les triglycérides sont supérieurs à 2 g/dl et le cholestérol à 1 g/dl. Ces taux expliquent la présence de nombreux xanthomes.

Cette cholestase dissociée est fortement évocatrice du syndrome d'atrésie des voies biliaires intra-hépatiques.

Parallèlement, les phosphatases alcalines atteignent des taux de trois à cinq fois supérieurs à la normale, tandis que les transaminases ne sont que modérément élevées.

Les protéines synthétisées par le foie comme l'albumine et la prothrombine (après administration de vitamine K) sont normales. ALAGILLE a étudié les lipoprotéines sériques, isolées par ultracentrifugation (2) ; sur l'électrophorèse le pic des  $\alpha$  lipoprotéines est aplati voire absent tandis que le pic des  $\beta$  lipoprotéines est ample et très augmenté.

OBINATA (45) s'est intéressé plus précisément aux dosages des acides biliaires ; il nota une élévation significative du taux des cholates sur les chénodesoxycholates chez les enfants atteints du syndrome d'Alagille par rapport à ceux atteints d'atrésie biliaire congénitale. Cependant, il ne décela, au cours d'étude par chromatographie, aucun acide biliaire spécifique du syndrome d'Alagille.

HERNANZ (29), quant à lui, s'intéressa aux taux et aux types d'acides biliaires rencontrés dans le syndrome d'Alagille.

Le dosage des acides biliaires a été effectué chez huit enfants porteurs du syndrome, les prélèvements ont été réalisés à jeun. Pendant le mois précédant l'examen, les enfants n'ont reçu aucune thérapeutique. Une analyse par chromatographie gazeuse a été demandée.

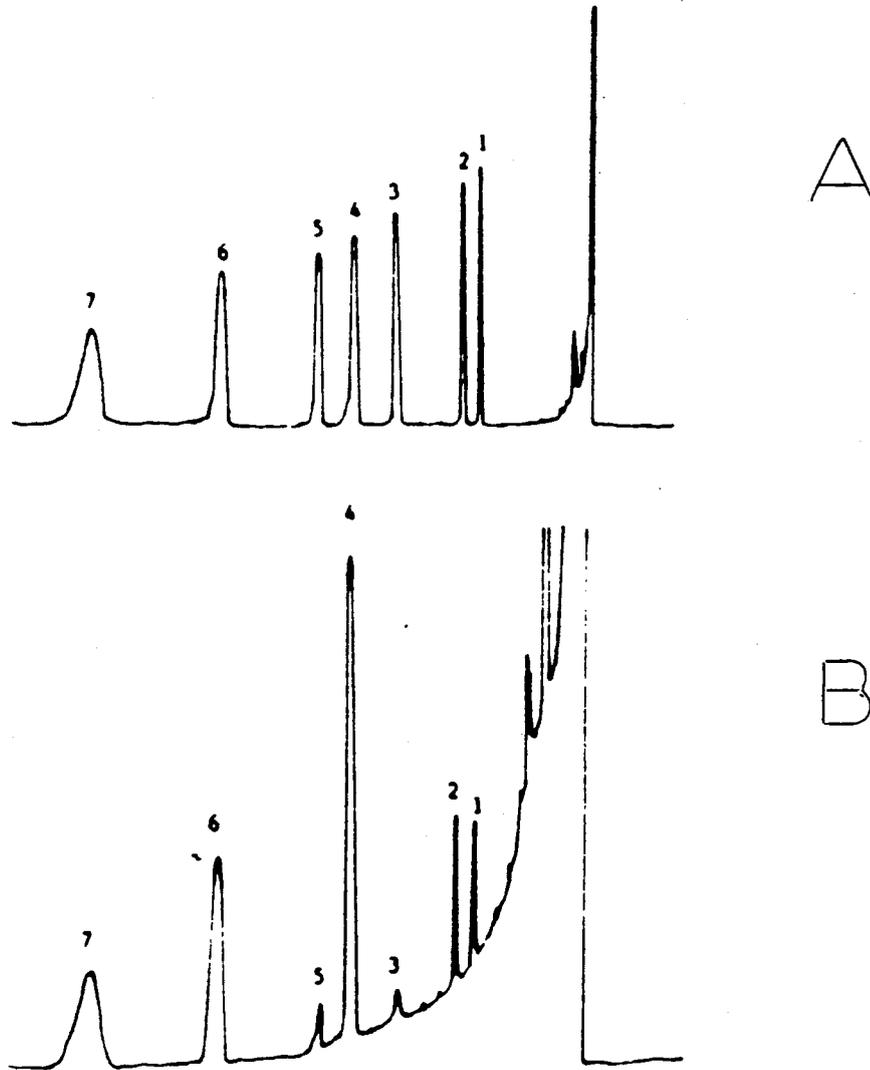


FIGURE N° 9 (29) - SEPARATION PAR CHROMATOGRAPHIE  
GAZEUSE DES ACIDES BILIAIRES

- |  |   |
|--|---|
| 1 - acide lithocholique                                | 5 - acide ursodesoxycholique  |
| 2 - acide 3 $\beta$ -hydroxy-5-chol $\acute{e}$ noïque | 6 - acide cholique  |
| 3 - acide desoxy-cholique                              | 7 - acide 12 oxo- 3 $\alpha$ et 7 $\alpha$ -<br>dihydroxy-5 $\beta$ cholanoïque |
| 4 - acide ch $\acute{e}$ nodesoxycholique              |   |

A - sujet t $\acute{e}$ moin

B - sujet atteint d'hypoplasie ductulaire syndromatique

Les concentrations sériques des acides biliaires s'échelonnaient entre 110,8 et 303,7  $\mu\text{mol/l}$ . Deux acides biliaires sont retrouvés majoritaires : l'acide chénodesoxycholique et l'acide cholique, avec un pourcentage variant de 62,8 à 86,5 % sur la totalité des acides biliaires. Le rapport de l'acide cholique sur l'acide chénodesoxycholique fluctue de 0,43 à 1,11.

Les acides biliaires monohydroxylés sont en augmentation chez tous les patients : l'acide 3  $\beta$ -hydroxy-5-cholanoïque est l'acide biliaire monohydroxylé le plus souvent majoritaire.

Dans une moindre mesure, d'autres acides inhabituels ont été mis en évidence tels : l'acide ursodésoxycholique, le 12 oxo-3  $\alpha$  et le 7  $\alpha$ -dihydroxy-5  $\beta$ -cholanoïque. Aucune corrélation n'a été établie entre l'augmentation de l'acide cholique ou chénodesoxycholique et le 3  $\beta$  hydroxy-5-cholanoïque. Cependant, statistiquement une corrélation a pu être établie entre le taux global des acides biliaires et celui du 12 oxo-3  $\alpha$  et du 7  $\alpha$ -dihydroxy-5  $\beta$ -cholanoïque.

Ces derniers résultats peuvent être intéressants dans la mesure où ces acides biliaires particuliers ne se retrouvent que dans le syndrome d'Alagille.

L'augmentation de l'acide 3  $\beta$ -hydroxy-5-cholanoïque mesurée chez les enfants atteints de ce syndrome peut laisser présager l'existence d'une nouvelle pathologie foetale dans la synthèse des acides biliaires.

Par ailleurs, HERNANZ (29) et son équipe estiment qu'il est tout à fait improbable que l'augmentation de l'ensemble des acides biliaires monohydroxylés joue un rôle dans la genèse de l'hypoplasie ductulaire syndromatique. En outre, le degré de la cholestase mesuré par la concentration sérique d'acides biliaires n'est pas en corrélation avec le taux d'acides biliaires monohydroxylés.

b - Apport de la radiologie

En dépit de plusieurs résultats radiologiques intéressants, il faudra attendre 1980 (ROSENFIELDS et al) (53) pour découvrir une publication du syndrome d'Alagille dans une revue de radiologie.

Nous allons nous proposer d'énumérer les différents techniques radiologiques utilisées à l'heure actuelle, et de préciser pour chacune d'entre elles leur intérêt dans le diagnostic de l'hypoplasie ductulaire syndromatique.

- les radiographies standards : au niveau du thorax, elles permettent de déceler un défaut de fusion des arcs antérieurs donnant la classique image en "aile de papillon", la taille du coeur peut être estimée mais dépendra de la sévérité des lésions de l'artère pulmonaire. Au niveau du squelette peuvent être recherchées des anomalies de transparence osseuse, des plateaux métaphysaires (un rachitisme radiologique a été décrit par COURTECUISSE (16)). L'âge osseux est apprécié et comparé à l'âge chronologique, ce qui permet d'estimer le retard statural plus précisément.
- l'échographie reste une étape importante pour le diagnostic, de façon à éliminer rapidement une cholestase intra-hépatique d'une cholestase extra-hépatique cette dernière nécessitant une sanction chirurgicale.

SINGHAROEN (63) décrit en 1985, l'image échographique obtenue chez une patiente de 18 ans atteinte du syndrome d'Alagille.

L'image révéla à des degrés variables, une augmentation diffuse de l'échogénicité avec la perte de fins détails constituant habituellement un parenchyme hépatique normal. Un aspect de cirrhose avec présence de nodules de régénération est observé et dans le cas étudié, on note une hyperpression portale.

- la cholangiographie intra-veineuse chez l'enfant possède de nombreuses indications en hépatologie ; elle permet en premier lieu de distinguer les différentes étiologies des ictères. La principale cause d'échec de cet examen semble être un taux de bilirubine supérieur à 6 mg/dl, les phosphatases alcalines élevées dans l'étude de **CHAUMONT** (12) n'ont pas entravé l'opacification des voies biliaires. Compte tenu des conditions anatomiques particulières du nourrisson, il faut savoir que les voies biliaires intra-hépatiques habituellement très fines ne peuvent donner une image sur le film, aussi le seul témoin de leur perméabilité sera l'opacification du tube digestif (quand il y a eu une intervention sur les voies biliaires extra-hépatiques en cas d'atrésie concomitante des voies biliaires extra-hépatiques). Aussi, convient-il de réaliser un cliché complet de l'abdomen avant et après perfusion.
  
- la scintigraphie biliaire au Tc 99 m HIDA : son pouvoir de discrimination varie en fonction du mécanisme de la cholestase et en fonction du taux de bilirubinémie (7). **BERAUD** et son équipe (7) estiment insuffisant le pouvoir discriminatif de la scintigraphie biliaire pour distinguer des obstructions incomplètes des cholestases intra-hépatiques, de plus la sensibilité de cet examen diminuerait dans les cholestases anictériques entraînant une augmentation des faux négatifs.

**SUMMERVILLE** (69) a réalisé une étude scintigraphique chez deux nourrissons atteints du syndrome d'Alagille (le diagnostic d'hypoplasie ductulaire ayant été confirmé par une exploration chirurgicale secondairement). L'auteur a comparé les images obtenues, avec celles d'autres patients porteurs de cholestase d'origine variée, afin d'étudier le pouvoir discriminatif de cet examen.

Dans les deux cas, l'arbre biliaire n'a pas été opacifié 24 heures après l'injection. L'examen a été renouvelé après la prise de PHENOBARBITAL, mais aucune opacification n'a été observée. Devant ces résultats, on ne peut exclure le diagnostic d'atrésie biliaire extra-hépatique et une laparotomie exploratrice a été pratiquée.

A l'inverse, l'examen scintigraphique fut renouvelé à l'âge de 7 ans chez un des deux enfants et objectiva une excrétion dans le tractus gastro-intestinal. Ces résultats tendent à prouver la notion d'amélioration de la cholestase avec l'âge.

Il semble donc que la scintigraphie hépatobiliaire en période néonatale ne puisse distinguer une hypoplasie ductulaire intra-hépatique d'une atrésie biliaire extra-hépatique.

Par contre, SHAM (61) estime que sous certaines conditions (l'âge du patient et un taux de bilirubine inférieur à 8 mg/dl), la scintigraphie biliaire serait plus performante que l'ultrasonographie pour différencier une obstruction extrahépatique d'une cholestase intra-hépatique.

En conclusion : le diagnostic d'hypoplasie ductulaire syndromatique repose avant tout sur une confrontation de la clinique et des examens radiologiques.

#### c - L'histologie

HASHIDA (26) en 1988, s'intéressa aux résultats histologiques obtenus à partir de biopsies hépatiques d'enfants présentant une atrésie syndromatique des voies biliaires.

L'étude révéla plusieurs éléments caractéristiques de cette maladie : des cellules hépatiques "géantes", une dilatation des veines et des lymphatiques des espaces portes, une fibrose përisinusoïdale et des modifications de l'épithélium des canaux biliaires, avec un dépôt en couches concentriques de cellules mésentymateuses autour des canalicules biliaires ; ce dernier as-

pect étant aussi évocateur d'une dysplasie rénale sur le plan anatomopathologique.

La modification la plus typique reste le dépôt de cellules mésenchymateuses en couches concentriques.

Bien que cette maladie soit caractérisée par une hypoplasie ductulaire, il s'est avéré dans l'étude morphométrique que seulement moins de la moitié des patients présentaient effectivement une hypoplasie des canaux biliaires durant leur enfance.

Les résultats les plus fréquemment obtenus montrent une diminution du nombre des espaces portes avec augmentation du pourcentage d'espaces portes dépourvus de canalicule biliaire.

Il n'a pas été possible, par ailleurs, de prévoir à partir de résultats biopsiques obtenus dès le plus jeune âge, quel patient développerait une fibrose sévère.

Ultérieurement, cette fibrose portale sera d'importance variable et inégalement répartie.

Un résultat intéressant allant à l'encontre de la définition d'Alagille a été publié par HASHIDA (26).

Dans l'hypoplasie ductulaire syndromatique, ALAGILLE a souligné l'intégrité des canaux biliaires extra-hépatiques or, l'auteur américain, neuf fois sur treize, a décelé sur les coupes histopathologiques une association avec une hypoplasie des canaux biliaires extra-hépatiques. Ces résultats ont été confirmés secondairement au cours de cholangio-pancréaticographie rétrograde ou lors de cholangiographie per-opératoire. Si l'hypoplasie des voies biliaires intra-hépatiques est associée à une hypoplasie des voies biliaires extra-hépatiques, l'histopathologie retrouvée sera celle de l'hypoplasie des voies biliaires intra-hépatiques.

Ainsi, la reconnaissance des résultats histopathologiques de l'atrésie des voies biliaires intra-hépatiques permettrait d'éviter d'avoir recours à un geste chirurgical inutile.

## 6 - Evolution

De toutes les cholestases intra-hépatiques de l'enfant, le syndrome d'Alagille comporte le meilleur pronostic hépatique. Souvent la courbe de croissance réalise un phénomène de "rattrapage". Sur le plan cardio-vasculaire, la sténose de l'artère pulmonaire n'évolue pas. Nous n'avons pas assez de recul pour juger de l'évolution de l'hypogonadisme, cependant HENRIKSEN (28) a pu étudier ce syndrome chez le père et le fils.

En 85, en Allemagne, SACHER (57) a publié deux cas tout à fait intéressants pouvant laisser supposer la notion d'hypoplasie ductulaire syndromatique transitoire. Deux garçons, sans antécédents familiaux particuliers, nés à terme, ont présenté respectivement à trois et à neuf semaines une cholestase de type obstructif. La biopsie hépatique révéla dans les deux cas une hypoplasie ductulaire intra-hépatique syndromatique. L'intégrité des canaux extra-hépatiques fût vérifiée. Cinq et dix neuf semaines plus tard respectivement, la cholestase disparaît. Le contrôle histopathologique confirma les données cliniques et biologiques en ne retrouvant aucun signe d'hypoplasie des canaux biliaires intra-hépatiques.

SACHER souleva la notion d'une hypoplasie ductulaire syndromatique transitoire.

Habituellement, après l'âge de 5 ans, les néo-canalicules biliaires se forment et on peut espérer une évolution favorable.

## B - L'HYPOPLASIE DUCTULAIRE SIMPLE

En opposition au syndrome d'ALAGILLE, qui s'accompagne de plusieurs manifestations extra-hépatiques, l'hypoplasie ductulaire non syndromatique, beaucoup plus rare, reste isolée sur le plan symptomatologique et comporte un pronostic très sévère.

Souvent étiquetée d'idiopathique, l'hypoplasie ductulaire simple a été associée cependant par plusieurs auteurs à des agressions aiguës ou à certaines maladies : rubéole congénitale (3), déficit en alpha-1-antitrypsine (10), syndrome de Turner, syndrome de Down et trisomie 17-18.

L'histologie de cette forme non syndromatique est tout à fait différente de celle du syndrome d'Alagille (26). On ne retrouve jamais de dépôts de cellules mésangiales disposées en couches concentriques autour des canalicules biliaires. Suivant le stade de la maladie, on peut observer une absence de ductules au niveau des espaces portes avec une fibrose périportale de degré variable.

L'exploration chirurgicale de ces enfants a toujours confirmé l'intégrité de l'arbre biliaire extra-hépatique.

Le bilan biologique, au stade initial de la maladie, est identique à celui retrouvé dans le syndrome d'Alagille.

L'évolution de la maladie est sévère, le drainage chirurgical a permis une amélioration transitoire, cependant le développement d'une cirrhose biliaire est inéluctable et la plupart des enfants sont morts en défaillance hépatique majeure.

La transplantation hépatique reste un espoir pour ces enfants.

### III - LES AUTRES CHOLESTASES

La première étape à franchir, face à un enfant présentant une cholestase, est de définir le type de la cholestase. S'agit-il d'une cholestase extra-hépatique nécessitant un traitement chirurgical ou d'une cholestase intra-hépatique imposant une prise en charge médicale précoce ?

Dans ce chapitre, nous allons nous attacher à mettre l'accent sur les caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques et radiologiques de chacun de ces deux grands syndromes de façon à établir un diagnostic différentiel précis.

#### 1 - Evaluation clinique de la cholestase

Comme nous l'avons noté dans le chapitre I, les quatre signes cardinaux d'une cholestase sont les suivants : l'ictère prolongé, les urines foncées, les selles décolorées et la présence d'une hépatomégalie.

ALAGILLE (4) a souligné notamment l'importance de l'évolution de la coloration des selles pour distinguer les formes de cholestases intra-hépatiques, des formes extra-hépatiques (Cf. figure 10).

Les quatre signes cardinaux, la surveillance de la coloration des selles pendant dix jours consécutifs, le poids de naissance, l'âge auquel a commencé la décoloration des selles et les critères cliniques de l'hépatomégalie (taille, consistance, surface) ont permis à ELIOT et coll (21) de différencier, une cholestase intra-hépatique d'une cholestase extra-hépatique, dans 82 % des cas au cours d'une étude portant sur 288 cholestases néonatales. D'après l'étude statistique de cet auteur (21), il semblerait que les critères cliniques suivants soient plus en faveur d'une cholestase intra-hépatique :

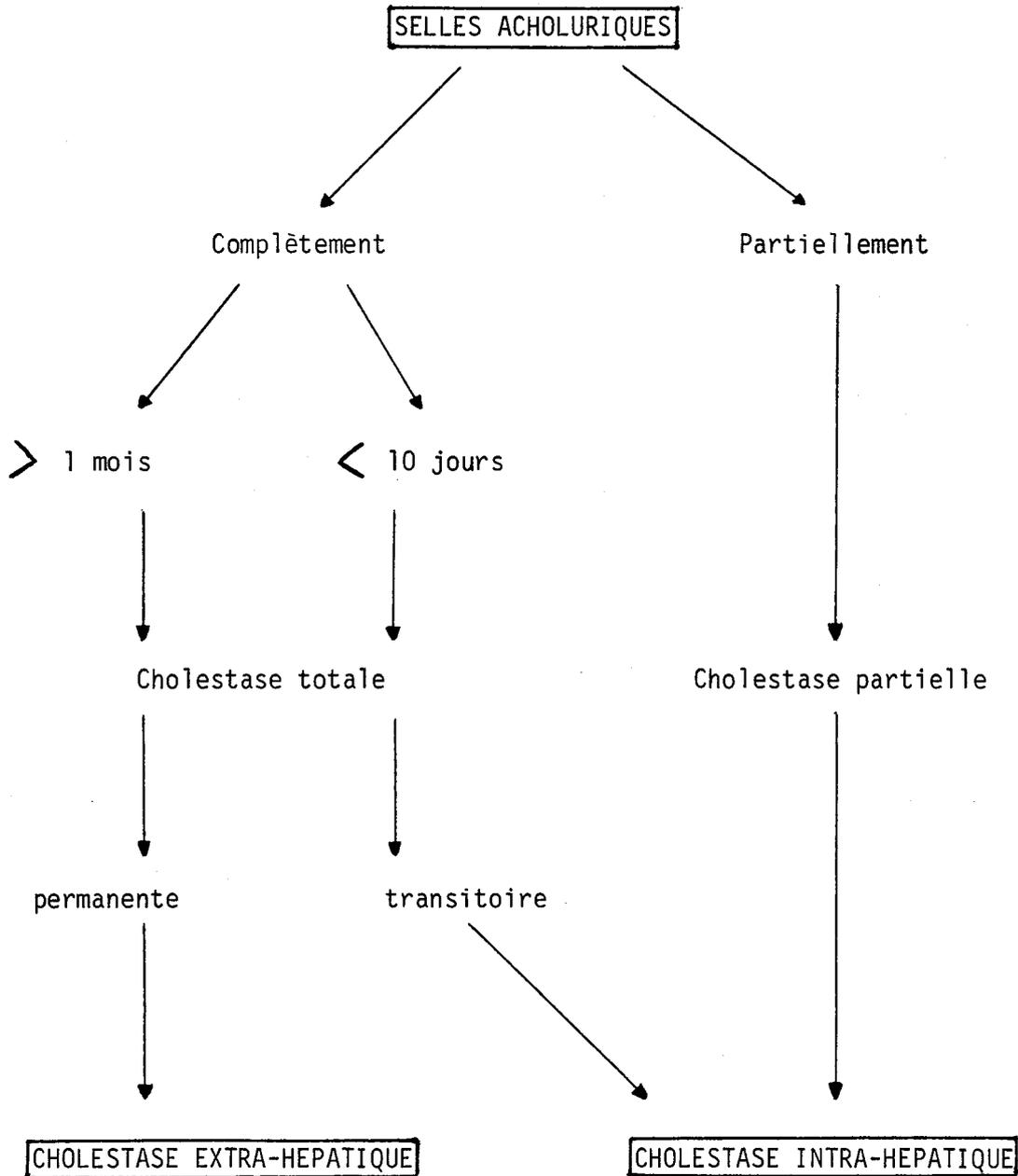


FIGURE N° 10 - DIFFERENCIATION DES CHOLESTASES INTRA-HEPATIQUES DES CHOLESTASES EXTRA-HEPATIQUES EN FONCTION DU CARACTERE ET DE LA COLORATION DES SELLES (4)

- un poids de naissance bas,
- l'apparition tardive des selles décolorées (30 jours +/- 2),
- des selles jaunes observées pendant dix jours après l'admission,
- un foie peu augmenté de volume, de consistance plutôt normale ou ferme.

## 2 - Examens biologiques

Les examens de laboratoire de routine ne sont pas d'un grand secours pour différencier la forme médicale de la forme chirurgicale. On retrouve dans les deux situations une augmentation de la bilirubine conjuguée, du cholestérol, des acides biliaires, des phosphatases alcalines, et de la 5' nucléotidase.

ALAGILLE a recensé les différents tests de laboratoire, préconisés à l'heure actuelle, pour permettre un diagnostic différentiel entre les deux groupes de cholestase, (4). Tout en sachant que chacun de ces tests a ses limites pour établir un diagnostic certain, ils sont au nombre de neuf :

- l'épreuve d'hémolyse des hématies à l'eau oxygénée,
- le test d'absorption de la vitamine E,
- le taux sanguin de l' $\alpha$  foeto-protéine,
- le taux de lipoprotéine X après traitement par cholestyramine,
- le taux d'acides biliaires,
- la 5' nucléotidase,
- le rapport des chénodesoxycholates sur les cholates,
- le taux des C. cholates excrétés dans les selles,
- le dosage de l'acide diisopropyliminodiacétique (DISIDA).

Il faut savoir que certains de ces tests sont de réalisation difficile et ont une valeur discriminative guère supérieure à l'épreuve du ROSE BENGALÉ.

Le test au ROSE BENGALÉ permet d'explorer la fonction hépatique d'épuration plasmatique : 45 minutes après une injection intra-veineuse de 1,5 mg/kg de Rose Bengale, le taux sanguin doit être normalement inférieur à 3 mg/l ; (les résultats de cette exploration sont superposables à ceux fournis par l'épreuve à la bromesulfonephtaléïne).

Le Rose Bengale marqué à l'Iode 131 permet également de réaliser des scintigraphies hépatiques et des cholécystogrammes.

YVART et coll (77) ont réalisé une étude sur l'évolution des cholestases chez l'enfant par l'épreuve du Rose Bengale marqué, les résultats sont les suivants :

- une excrétion de moins de 10 % de la dose injectée après 72 heures correspond à une cholestase complète.
- quand plus de 20 % de la dose injectée est excrétée, le système biliaire extra-hépatique n'est que partiellement obstrué.
- l'interprétation est plus délicate quand les résultats se situent entre 10 et 20 %.

CAMPBELL et coll (11) ont montré que le fait de renouveler ce test après un traitement par PHENOBARBITAL ou CHOLESTYRAMINE augmente sa sensibilité.

### 3 - Apport de l'histologie

La biopsie hépatique percutanée n'est pas toujours réalisable chez un nouveau-né présentant une cholestase chronique, il faut rappeler ses principales contre-indications que sont : une cholestase intense par obstacle certain sur les voies biliaires, une anomalie d'hémostase et la présence d'ascite.

Une indication de choix, de la ponction biopsie hépatique est représentée par une cholestase prolongée dont le caractère intra ou extra-hépatique est incertain.

L'examen histologique permet de déterminer l'intensité de l'ictère tissulaire qui n'est pas toujours en rapport avec l'intensité des signes cliniques et biologiques de cholestase, de rechercher surtout les lésions associées qui peuvent orienter vers une étiologie précise et de déterminer enfin, si la cholestase ressort d'un traitement médical ou chirurgical.

ELIOT et coll (21) ont démontré statistiquement que les critères histologiques les plus significatifs d'une cholestase intra-hépatique sont les suivants :

- prolifération ductulaire,
- thrombi de bile dans les espaces portes,
- fibrose portale importante,
- nécrose focale des hépatocytes.

De plus, la présence d'une prolifération ductulaire ou bien de thrombi biliaires dans les espaces portes serait très en faveur d'une obstruction de la voie biliaire principale. Cependant, l'absence de ces deux éléments ne peut infirmer le diagnostic.

Une constatation récente sur le plan histologique semble être prometteuse quant à une meilleure compréhension de la cholestase progressive idiopathique.

Une équipe française (13) a réalisé une étude comparée, de l'activité de la  $\gamma$ -glutamyl-transférase ( $\gamma$ -GT) dans le sérum et sur les coupes histologiques de biopsies hépatiques d'enfants atteints de cholestase, (maladie de Byler, atrésie des voies biliaires, ou d'autres origines) mais aussi d'enfants ne présentant aucune maladie cholestatique.

Des résultats tout à fait intéressants ont été obtenus. Il s'est avéré que l'activité des  $\gamma$ -GT, au niveau hépatique, était significativement plus élevée uniquement chez les enfants atteints de la maladie de Byler ou bien d'atrésie des voies biliaires, alors que le taux sérique des  $\gamma$ -GT était strictement normal (Cf. figure n° 11).

Bien que le mécanisme de cette singularité entre l'activité de  $\gamma$ -GT dans le foie et le sérum ne soit pas encore tout à fait élucidé, il est le point de départ à de nouvelles hypothèses qui contribueront à une meilleure connaissance de ces deux maladies.

A partir de ces constatations, deux hypothèses ont été émises par l'équipe de **CHOBERT**. (13)

La première hypothèse consiste à établir une relation entre la normalité des  $\gamma$ -GT sériques et l'existence de lésions au niveau de l'épithélium des voies biliaires (34). Cela expliquerait les résultats biologiques obtenus par les groupes III et IV (enfants présentant une atrésie des voies biliaires ou une insuffisance des canaux ductulaires), mais cette hypothèse ne serait guère satisfaisante pour les enfants atteints de cholestase progressive idiopathique dont les résultats histologiques ne retrouvent aucune atteinte des canaux biliaires.

La deuxième hypothèse serait en faveur d'une différence génétique entre la cholestase progressive idiopathique et les autres types de cholestases concernant le transport intracellulaire, l'ancrage à la membrane cellulaire ou le transport dans le sérum des molécules de  $\gamma$ -GT. L'intérêt des explorations récentes du gène co-



dant pour la synthèse de  $\gamma$ -GT au niveau du génome humain prend ici toute sa valeur pour une meilleure compréhension de ces maladies et pour une confirmation éventuelle de cette hypothèse génétique (47).

#### 4 - Etude radiologique

Les examens radiologiques et ultrasonographiques (48) ne sont pas très performants en pratique courante pour distinguer une cholestase extra-hépatique d'une cholestase intra-hépatique. Bien que l'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques soit la cause la plus fréquente des ictères prolongés néonataux, **ALAGILLE et son équipe** (4) préconisent de façon systématique un examen échographique de façon à déceler de rares cas de cholecystites mais aussi des dilatations des canaux biliaires.

Quand une dilatation est observée, une cholangiographie trans-hépatique percutanée est alors pratiquée de façon à localiser plus précisément l'anomalie siégeant sur les canaux biliaires et permettre ainsi une intervention sur la partie la plus distale de l'arbre biliaire extra-hépatique (18). La cholangiographie intra-veineuse possède de nombreuses indications pour différencier les affections hépatiques de l'enfant et du nouveau-né. D'après **CHAUMONT** (12), seules les fonctions hépatiques perturbées, notamment une trop forte élévation de la bilirubine sanguine sont une cause d'échec de l'examen. Cette technique est fondamentale pour distinguer chez le nourrisson une atrésie des voies biliaires extra-hépatiques d'une hépatite néonatale, mais aussi dans le bilan de la fibro-adénomatose biliaire et du pseudokyste du cholédoque, des hépatites chroniques actives, des cirrhoses, des fibroses hépatiques, des colites granulomateuses, des atrésies des voies biliaires intra-hépatiques.

La tolérance de cet examen est bonne, seule la durée de la perfusion est à adapter en fonction de l'âge (perfusion de douze heures pour le nourrisson, et perfusion d'une heure chez l'enfant dont le taux de bilirubine est élevé).

L'apport de la scintigraphie a été considérable pour le diagnostic différentiel de cholestase néonatale dont l'orientation diagnostique était tout à fait incertaine au départ. La scintigraphie utilisant le Rose Bengale marqué à l'iode 131 est peu à peu abandonnée pour être remplacée par la scintigraphie au Technecium 99 m. DRESSLER (19), sur une étude de 32 enfants ictériques âgés de 2 à 32 semaines, a estimé la sensibilité de cet examen à 92 % pour le diagnostic d'obstacle avec une spécificité avoisinant les 79 %. Ces résultats ont été obtenus à partir d'un seul critère d'appréciation : celui de l'élimination de la bile marquée, au niveau de l'intestin.

En ce qui concerne le diagnostic d'atrésie des voies biliaires, GERHOLD et al (23) obtiennent une sensibilité de 97 %. Une telle sensibilité implique un taux bas de faux négatifs ; ainsi l'apparition d'une excrétion au niveau du tractus gastro-intestinal 24 heures après l'injection du produit exclut avec une très haute probabilité le diagnostic d'atrésie des voies biliaires. Contrairement à la sensibilité élevée de cet examen, la spécificité est significativement plus basse, son taux oscillant entre 82 % et 90 % (ce taux dépendant de la classification donnée, lors de résultats indéterminés).

Face à un nouveau-né présentant des signes de cholestase, il est important d'établir rapidement un diagnostic précis de façon à éviter tout retard à la mise en route du traitement spécifique, notamment chirurgical, dans le cadre d'une atrésie des voies biliaires extra-hépatiques.

Différentes conduites à tenir ont été préconisés ; pour TOLIA (71), si le premier dosage d'acide diisopropyliminodiacétique (DISIDA) est le témoin d'une absence d'excrétion, il ne permet pas pour autant de conclure à une atrésie des voies biliaires extra-hépatiques. En effet, le défaut d'excrétion survient fréquemment au cours de nombreuses maladies provoquant une cholestase.

tase intra-hépatique. Plusieurs contrôles biologiques sont alors effectués. Dans la série de TOLIA (72), la spécificité du DISIDA pour le diagnostic d'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques atteint 54,4 %.

Mais souvent les nourrissons sont vus à un mois, il est alors trop tard pour renouveler les dosages du DISIDA tous les sept ou dix jours. La scintigraphie et la biopsie hépatique revêtent alors toute leur importance de façon à faire l'épargne d'une laparotomie exploratrice.

La répétition des dosages du DISIDA est par contre très utile chez les prématurés, dont on a en mémoire les causes multifactorielles d'hyperbilirubinémie, et chez les nourrissons nés à terme et pris en charge dès la naissance. Il subsiste alors quelques cas, pour lesquels la cholangiographie et la biopsie hépatique s'avèrent indispensables.

En pratique, TOLIA suggère une répétition des dosages biologiques à un intervalle de 7 à 10 jours pour tout nouveau-né de moins de six semaines de façon à suivre les fonctions hépatiques, parallèlement un traitement cholérétique est maintenu jusqu'à l'établissement d'un diagnostic précis.

D'autres auteurs, tel SPIVAK (68), ont une attitude moins systématisée. Compte-tenu des multiples étiologies de cholestase néonatale, une approche prudente et éclairée est indiquée s'adaptant à chaque cas. Le fait d'attendre 7 à 10 jours peut parfois aboutir à une normalisation du DISIDA, cependant si les dosages répétés restent négatifs, SPIVAK n'est pas partisan de pratiquer une biopsie hépatique et une cholangiographie peropératoire, chez des prématurés nauséux présentant de nombreuses causes de cholestase. Il estime que le rapport du risque sur le bénéfice escompté est trop grand. De plus, sur le plan technique, il est à souligner la difficulté à cathétériser une voie biliaire principale

hypoplasique, aboutissant à un faux diagnostic d'atrésie des voies biliaires.

A l'opposé dans certaines circonstances, SPIVAK posera l'indication d'une biopsie hépatique, sans attendre le dosage du DISIDA, dans le cadre d'un bilan d'une maladie métabolique hépatique rare. Devant les multiples causes de cholestases, une attitude prudente est préconisée, se basant sur la clinique, et toute décision doit être prise en fonction de chaque individu.

Les étiologies des différentes cholestases rencontrées chez l'enfant sont regroupées dans le tableau n°6.

Nous allons nous attacher à définir brièvement chacune d'entre elles.

## 5 - Cholestases extra-hépatiques

### a - Atrésie des voies biliaires extra-hépatiques

Elle représente l'étiologie la plus fréquente des cholestases extra-hépatiques de l'enfant, un enfant sur huit mille, voire un sur dix mille, est actuellement touché par cette affection (4). L'incidence est plus élevée parmi la population du Pacifique et de l'Océan Indien, et chez la race orientale le sexe féminin serait plus volontiers touché.

L'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques se définit comme une absence partielle ou totale du canal biliaire situé entre les espaces portes hépatiques et le duodénum.

Un conduit biliaire peut être en partie ou complètement remplacé par du tissu fibreux, tant et si bien qu'il ne possède ni lumière intra-canalalaire, ni épithélium.

Souvent cette affection est associée à une anomalie des conduits biliaires intra-hépatiques, ce qui conduit à plus ou moins longue échéance à une cirrhose biliaire.

Par ailleurs, une relative similitude a été observée entre les lésions histologiques des hépatites néonatales virales et des atrésies biliaires débutantes ; une relation a été recherchée entre ces deux types d'affection et **RYCKMAN** (56), a évoqué une possible association entre les infections dues au réovirus 3 et l'atrésie biliaire.

Si aucune anastomose entéro-biliaire n'est effectuée, le pronostic reste sombre : la cholestase augmente et les enfants décèdent habituellement entre 12 et 18 mois dans un tableau de cirrhose biliaire avec ascite, hémorragie et malnutrition.

Généralement, une porto-entérostomie est proposée, mais parfois, malgré le succès de l'intervention, la cirrhose biliaire continue d'évoluer (les lésions intra-hépatiques entraînent une fibrose oblitérante) et l'indication d'une transplantation hépatique est alors posée. **WERLIN** (75) a montré, qu'après une chirurgie sur les voies biliaires extra-hépatiques, le développement de kystes biliaires peut provoquer des cholangites récurrentes.

#### b - Kyste du cholédoque

L'incidence du kyste du cholédoque est également en augmentation dans l'Est (4). Au Japon, la moitié des diagnostics de cette affection est portée avant l'âge de six mois. La symptomatologie est identique à celle de l'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques. L'échographie est un examen de choix pour confirmer le diagnostic, car généralement, la clinique, par la palpation, ne peut déceler ces kystes qui sont généralement de petite taille. Le diagnostic est établi à un stade relativement précoce, si bien que la triade décrite par **ALANSO** (5) (douleur, ictère, masse abdominale) est rarement observée. Le traitement est chirurgical.

c - Obstruction intrinsèque et dilatation diffuse des canaux biliaires

Le diagnostic d'obstruction biliaire par des concrétions ou par une sténose congénitale est habituellement porté en peropératoire, cependant la cholangiographie transhépatique percutanée peut être d'une grande utilité, avant l'intervention, pour le chirurgien. Cette affection est rare et les enfants sont habituellement opérés devant un tableau d'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques.

**6 - Cholestases intra-hépatiques**

a - Hépatites néonatales

Elles se définissent comme une maladie infectieuse du foie d'origine bactérienne, virale, ou parasitaire et résulte d'une infection pré-, péri-, ou post-natale (4).

Le diagnostic doit être évoqué à partir de l'histoire de la maladie : y-a-t-il eu des complications au cours de la grossesse ? Des manifestations d'atteinte systémique précoce, une splénomégalie doivent également soulever l'hypothèse d'une hépatite.

Les résultats histologiques ne sont pas spécifiques. Le diagnostic de certitude est apporté par les résultats des tests sérologiques et par les résultats des examens bactériologiques, virologiques ou parasitaires.

Dans la majorité des cas, aucune étiologie spécifique n'est retrouvée, et le diagnostic d'hépatite néonatale ne sera retenu qu'après élimination des autres causes de cholestases intra-hépatiques.

Sur le plan thérapeutique, SOKOL (67) a classé les différentes hépatites en deux catégories en fonction du traitement spécifique ou non que l'on peut proposer pour combattre l'infection.

Les hépatites secondaires à une rubéole, une hépatite B, un entérovirus ou un réovirus n'ont, à l'heure actuelle, aucun traitement spécifique.

Pour la deuxième catégorie, nous allons exposer brièvement le traitement préconisé à l'heure actuelle en fonction de la nature de l'agent pathogène : (67)

- Syphilis congénitale : le traitement initial comporte une injection intra-musculaire de PROCAINE PENICILLINE ou une injection intra-veineuse de PENICILLINE G à la dose de 50 000 U/kg/jour pendant 10 à 14 jours s'il existe une neurosyphilis, ou bien une seule injection intra-musculaire de BENZATHINE PENICILLINE G (50 000 U/kg) en l'absence d'atteinte neurologique. On obtient généralement une bonne réponse sur l'hépatomégalie et l'ictère, cependant une fibrose hépatique peut parfois à des degrés divers persister,
- Herpex simplex congénital : le meilleur traitement de cette affection réside en une prévention efficace avec délivrance par césarienne si la mère est atteinte d'herpès génital, car le taux de mortalité chez le nouveau-né avoisine les 70 %. En curatif, on peut proposer un traitement précoce à base d'antiviraux type ACYCLOVIR ou VIDARABINE, avec surveillance en unité de soins intensifs,
- Toxoplasmose congénitale : le traitement oral comporte une cure de PYRIMETHAMINE à raison d'1 mg/kg administré tous les deux à quatre jours en association avec de la SULFADIAZINE à 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises, pour une durée totale de 21 jours,

- Listéria monocytogène : l'administration précoce par voie intra-veineuse d'AMPICILLINE à la dose de 100 mg/kg/jour répartie en 2 fois lors de la première semaine de vie, puis à la dose de 200 mg/kg/jour répartie en 3 fois lors de la deuxième semaine, a prouvé son efficacité.

b - La mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas

C'est une maladie génétique fréquente (1/2 000) se transmettant sur le mode récessif autosomique. Les manifestations respiratoires et les signes de maldigestion (par déficit de lipase et de trypsine) sont au premier plan. Le diagnostic est affirmé par le test à la sueur : le chlore sudoral est supérieur ou égal à 70 mmol/l.

La cholestase disparaît généralement avant le sixième mois, cependant des cirrhoses biliaires focalisées ou des cirrhoses multilobulaires peuvent se développer plus tard au cours de l'enfance dans respectivement 30 % et 10 % des cas, avec hypertension portale, hypersplénisme, hémorragie au niveau des varices oesophagiennes et insuffisance hépatique (54). Le traitement repose sur un régime pauvre en graisses, un apport d'acides gras essentiels sous la forme de triglycérides à chaîne moyenne, d'enzymes pancréatiques et une supplémentation vitaminique quotidienne. Parallèlement s'impose la prise en charge précoce des infections respiratoires avec kinésithérapie et antibiothérapie.

c - Déficit en alpha-1-antitrypsine

Les signes cliniques de cette maladie métabolique congénitale apparaissent dès les premiers jours de vie et sont généralement patents avant dix semaines. La cholestase est complète et permanente dans 50 % des cas (44). Une absence de pic des  $\alpha$  1

globuline sur l'électrophorèse doit faire suspecter le diagnostic. Celui-ci est confirmé par l'activité antitrypsine sérique et par le typage génétique. Une régression spontanée du syndrome cholestatique est de règle avant le sixième mois. Cependant, dans l'étude d'ODIEVRE (46) 25 enfants sur 45, qui possèdent le phénotype Pi ZZ, présentèrent une cholestase prolongée avec développement ultérieur d'une cirrhose, le pronostic reste alors très sombre.

d - Troubles métaboliques : galactosémie, fructosémie et tyrosinémie

Ces maladies autosomiques récessives résultent d'un déficit spécifique d'enzyme intervenant dans le métabolisme d'un monosaccharide ou d'un acide aminé (respectivement déficit en galactose-1-phosphate - uridyl-transférase, fructose-1-phosphate aldolase ou fructose-1-6-diphosphatase et hydroxyphénylpyruvique oxydase).

L'enfant atteint de l'une de ces maladies présente au cours de la première semaine de vie, ou au cours des semaines suivantes des signes d'intolérance digestive avec vomissements, hépatomégalie, ictère ; une hypoglycémie peut apparaître dans 50 % des cas (67). Ces maladies se compliquent également de rachitisme, de tubulopathie et l'hypophosphatémie.

Un régime sans lactose et sans galactose permet une amélioration très nette des symptômes chez les enfants porteurs d'une galactosémie. Par ailleurs, l'altération rapide du foie peut être prévenue par un régime strict sans galactose (40 % des enfants ont une cirrhose avant l'âge de six mois). Pendant la grossesse de toute femme hétérozygote, il est également recommandé de suivre un régime excluant le galactose.

De même, l'exclusion du fructose de l'alimentation de tout enfant ayant une intolérance au fructose permet une amélioration rapide des symptômes. Cependant, au niveau hépatique, une fibrose résiduelle avec une stéatose périportale peut persister, et ce, pendant plusieurs années (67). La femme enceinte hétérozygote doit également suivre un régime strict sans fructose de façon à protéger le fœtus.

Le diagnostic de tyrosinémie héréditaire est établi à partir du dosage urinaire retrouvant une excrétion importante d'acide para-hydroxyphénylpyruvique et de tyrosine, dès lors une administration d'un produit synthétique dosé faiblement en phénylalanine et tyrosine doit être administré.

Une amélioration de la tubulopathie peut se produire, mais l'évolution vers la cirrhose et la mort par insuffisance hépatique sont assez fréquentes en dépit d'une prise en charge diététique précoce. L'hypothèse de la détérioration hépatique pendant la période anténatale, a été émise (67). La fréquence du développement d'un carcinome hépatique chez les enfants porteurs d'une tyrosinémie héréditaire, a conduit à proposer par la suite une transplantation hépatique.

#### e - Alimentation parentérale prolongée

La pathogénicité des cholestases se développant chez des enfants sous alimentation parentérale n'est pas encore élucidée et s'avère être multifactorielle vraisemblablement. Ont été incriminés l'immaturité fonctionnelle hépatique du nouveau-né à sécréter de la bile, l'absence d'alimentation entérale, les problèmes infectieux, l'administration de drogues et la toxicité des constituants des solutions parentérales (67).

Devant l'impossibilité à déterminer précisément l'étiologie de ces cholestases, la tendance actuelle est de réduire le plus possible le volume des perfusions et de commencer précocément la nutrition entérale, de façon à stimuler l'excrétion biliaire, et la contraction des canaux biliaires.

Certains auteurs ont incriminé les acides aminés administrés par voie intra-veineuse dans la pathogénicité des cholestases ; des modifications ont été apportées au niveau des associations des acides aminés, avec parallèlement une adjonction de PHENOBARBITAL et de TAURINE dans les liquides de perfusion. Apparemment, aucune amélioration n'a pu être obtenue dans la prévention des cholestases d'enfants sous alimentation parentérale.

La règle est de limiter au maximum le volume et la durée de l'alimentation parentérale et d'introduire parallèlement et progressivement une nutrition entérale.

#### f - Sclérose inflammatoire des canaux biliaires

Elle se caractérise par une constriction de l'arbre biliaire intra et extra-hépatique secondaire à une inflammation et à une fibrose de la sous-muqueuse. L'évolution se fera progressivement vers une cholestase et une cirrhose avec au stade terminal insuffisance hépatique et hémorragie des varices oesophagiennes.

Le diagnostic est confirmé par l'endoscopie rétrograde et par la cholangiographie trans-hépatique percutanée qui visualisent l'arbre biliaire. Une altération similaire a également été décrite dans quelques cas d'histiocytose X, avec évolution vers la mort à plus ou moins long terme.

Ces observations ont permis de démontrer que la sclérose inflammatoire des canaux biliaires pourrait être, soit apparemment primaire, soit apparaître secondairement dans certaines conditions lors d'un syndrome d'immunodéficience ou d'une colite ulcéreuse.

#### g - Maladie métabolique congénitale

Il est à noter des cas exceptionnels de cholestase néonatale survenus au décours de la maladie de Niemann-Pick.

h - Syndromes de Dubin-Johnson et de Rotor

- Le syndrome de Dubin-Johnson est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive, l'ictère débute le plus souvent dans l'enfance et évolue par poussées. Souvent persiste un subictère chronique. Le diagnostic est donné par l'histologie qui retrouve une surcharge des hépatocytes en pigments ocres disposés le long des canalicules biliaires et prédominant dans les zones centro-lobulaires. L'évolution est remarquable par sa chronicité et son excellente tolérance.
  
- Le syndrome de Rotor est caractérisé par une hyperbilirubinémie conjuguée mais sans pigmentation hépatique, il est considéré comme une forme particulière du syndrome de Dubin-Johnson.

i - Maladie de Byler

Elle représente une cause assez fréquente de cholestase intra-hépatique progressive, le plus souvent familiale. Elle a été décrite pour la première fois en 1969 par CLAYTON (31) qui présenta le cas de cholestase progressivement fatale chez six enfants issus de familles Amish et dont l'ancêtre commun s'appelait BYLER Jacob, celui-ci fut à l'origine du nom de la maladie (21). C'est une maladie autosomique récessive. Le début de l'affection se situe au cours de la première année de vie. On retrouve dès les premières semaines, la notion de diarrhée avec selles pâles et nauséabondes, puis apparaît un prurit intense précédant la première poussée ictérique (35).

L'évolution se fait par poussées ictériques, avec parfois période de rémission, puis en deux ou trois ans la cholestase devient persistante accompagnée de prurit invalidant, le foie augmente de volume. La splénomégalie sera plus tardive mais inévitable, conséquence de l'hypertension portale. A tous ces symptômes s'associe un retard staturo-pondéral. Le pronostic reste sombre, le décès survient en règle générale au cours de la première décennie dans un tableau de cirrhose avec insuffisance hépato-cellulaire sévère.

Sur le plan biologique, au départ on retrouve des signes de cholestase isolée, c'est-à-dire sans signe d'insuffisance hépato-cellulaire (après correction du déficit en vitamine K) ; la cholestase est dissociée avec augmentation de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines et de la 5' nucléotidase, le cholestérol et les  $\gamma$ -GT restent bas. Le taux anormalement bas des gamma GT serait spécifique de l'affection à son début.

Il traduirait l'existence d'un désordre hépatocytaire ou canaliculaire plutôt que d'une atteinte ductulaire.

L'histologie n'est pas spécifique, on retrouve une fibrose plus ou moins inflammatoire.

Des anomalies associées à cette maladie ont été décrites, mais comme le précise RAZEMON (51), elles ne sont que la conséquence du retentissement nutritionnel de la cholestase : citons le rachitisme, le syndrome neurologique, les anomalies visuelles, le retard psychomoteur, la malnutrition et l'anémie.

La pathogénicité est encore inconnue, certains annoncent l'hypothèse d'un déficit du transport, de la sécrétion ou de l'excrétion des acides biliaires (51).

Le traitement médical a permis la correction des troubles nutritionnels secondaires à la cholestase, et permet ainsi d'amener ces enfants, dans de meilleures conditions, à la greffe hépatique qui reste leur seule chance de survie.

#### **IV - LE TRAITEMENT**

Le traitement des cholestases intra-hépatiques est non spécifique, et nécessite une prise en charge médicale à long terme chez l'enfant.

Il vise à pallier aux conséquences des cholestases chroniques, notamment aux problèmes de rétention ou de régurgitation des constituants des sécrétions biliaires, de diminution intraluminale des concentrations d'acides biliaires sécrétés par le foie, de fibrose et de cirrhose du parenchyme hépatique. L'ensemble de ces conséquences contribue à un retard de croissance, une invalidité, un déficit nutritionnel et à des problèmes psychologiques dans le développement de l'enfant.

Aussi, un suivi attentif est nécessaire, de façon à envisager et à prendre en charge tous les aspects de cette maladie chronique pour améliorer la qualité de vie de l'enfant et de son entourage, et éventuellement pour amener le patient dans les meilleures conditions possibles à la transplantation hépatique.

Dans ce chapitre, nous allons nous attacher à envisager les différentes conséquences des cholestases chroniques déjà citées, et à proposer l'attitude thérapeutique à adopter vis-à-vis de chacune d'entre elles.

##### **A - RETENTION OU REGURGITATION DES CONSTITUANTS DE LA BILE**

L'excrétion des constituants biliaires est altérée au cours des cholestases. L'accumulation d'acides biliaires au niveau des hépatocytes provoque des lésions hépatiques (59).

Les lipoprotéines biliaires déposées au niveau des sinusoides et éventuellement dans la circulation systémique conduisent à une hypercholestérolémie, à la formation de xanthes et parfois augmentent le risque d'athérosclérose. Le prurit est également associé à l'obstruction de l'écoulement biliaire.

## 1 - Hyperlipidémie et xanthomes

Sont les conséquences fréquentes de cholestases intra-hépatiques sévères de l'enfant. La concentration lipidique sérique est le témoin de la sévérité de l'atteinte de la sécrétion biliaire. La première manifestation de la régurgitation plasmatique des phospholipides biliaires est l'augmentation du cholestérol. Celui-ci est transporté dans le sang par une lipoprotéine X, transporteur inhabituel mais spécifique dans les cholestases (42).

Le cholestérol sérique peut atteindre des taux très élevés (10 à 20 g/l) aboutissant à la formation de dépôts lipidiques au niveau de la peau, des membranes muqueuses et des artères.

Le but du traitement sera donc d'augmenter la conversion du cholestérol en acides biliaires, de diminuer la régurgitation biliaire dans la circulation générale et d'intensifier l'élimination des acides biliaires et du cholestérol (67).

### a - LE PHENOBARBITAL

Le PHENOBARBITAL a été employé aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant présentant une cholestase intra-hépatique pour diminuer le taux de bilirubine sérique, pour abaisser la concentration plasmatique en acides biliaires et en cholestérol.

Le PHENOBARBITAL présente différents modes d'action au niveau du foie : il favorise l'induction des enzymes microsomaux, la synthèse des acides biliaires (41) et stimule l'activité de la  $Na^+$ ,  $K^+$  ATPase (62).

L'effet hypolipémiant du PHENOBARBITAL doit être prépondérant par rapport à ses effets secondaires que sont : la sédation, les modifications de la personnalité et la tendance au ra-

chitisme. Sur une étude menée à long terme par GHENT (24), l'administration de PHENOBARBITAL n'a ni entraîné de retard de croissance, ni modifié la réponse d'une vitaminothérapie D, donnée conjointement pour prévenir toute manifestation de rachitisme dans les cholestases de l'enfant.

La posologie actuelle préconisée est de 3 à 10 mg/kg/jour avec une barbitémie de contrôle aux alentours de 10 à 20 ug/ml (4).

#### b - La CHOLESTYRAMINE

La CHOLESTYRAMINE est une résine échangeuse d'anions non absorbable, qui se lie aux acides biliaires, au cholestérol, à certaines substances médicamenteuses ou toxiques, au niveau de la lumière intestinale favorisant ainsi l'excrétion fécale de ces substances (67).

Une fois liés, les acides biliaires ne participent plus au cycle entéro-hépatique diminuant le feed-back négatif vers le foie et par voie de conséquence, la conversion du cholestérol en acides biliaires est favorisée.

Chez la plupart des patients prenant de la CHOLESTYRAMINE au long cours, on retrouve un taux d'acides biliaires bas, cependant l'effet hypolipémiant n'est pas aussi souvent observé (60).

Le probable effet bénéfique à long terme, sur la diminution des acides biliaires au niveau hépatique, a conduit à employer la CHOLESTYRAMINE de façon quasi permanente chez tous les patients porteurs de cholestase chronique (27).

Certains facteurs peuvent limiter l'utilisation de cette substance, parmi eux citons : l'obstruction intestinale secondaire parfois à l'épaississement provoqué par cette drogue, l'augmentation du degré de stéatorrhée et l'acidose hyperchlorémique. ALAGILLE (4)

a également préconisé un traitement discontinu chez les enfants atteints d'hypoplasie ductulaire syndromatique en raison du risque d'apparition de sévère acidose.

BIJLEVELD (8) a par ailleurs démontré, qu'une prise permanente de CHOLESTYRAMINE pourrait entraîner une augmentation du risque de récurrence de cholestase, par diminution du pool d'acides biliaires. L'étude a été réalisée chez deux frères atteints de cholestase intra-hépatique bénigne récurrente.

La posologie habituelle est de 0,25 à 0,50 mg/kg/jour répartie soit avant et après le petit déjeuner, soit répartie au cours des trois repas.

Par ailleurs, aucun autre traitement ou vitamines ne doivent être administrés per os lors des deux heures précédant ou suivant l'absorption de la résine échangeuse d'ions.

Chez des patients mauvais répondeurs au PHENOBARBITAL ou à la CHOLESTYRAMINE, ont été prescrits d'autres traitements : la L. THYROXINE ou le CLOFIBRATE couplés à un régime hypocholestérolémiant, cela a permis un abaissement de la lipidémie.

SOKOL (67) a également cité d'autres études pharmacologiques en cours : la plasmaphérèse ou l'administration d'agents bloquant la synthèse du cholestérol.

Devant le risque certain d'athérosclérose induit par l'hypercholestérolémie des cholestases, l'auteur estime que toute étude sur de nouvelles thérapeutiques, même un peu plus agressives, est justifiée.

## 2 - Le prurit

De nombreux auteurs ont incriminé le taux d'acides biliaires dans l'apparition du prurit. Cependant, dans l'hypoplasie ductulaire syndromatique, on observe une concentration sérique en

acides biliaires relativement peu élevée contrastant avec l'intensité du prurit.

La symptomatologie est améliorée généralement par l'administration de PHENOBARBITAL ou de CHOLESTYRAMINE. Un traitement local peut être conjointement prescrit : émoullients cutanés, antibiotiques locaux antistaphylococciques pour lutter contre une surinfection cutanée. Les ongles doivent être coupés courts, un bain froid peut également apporter du soulagement. Parfois, on peut avoir recours à la prescription d'antihistaminiques tout particulièrement pour la nuit.

Les patients qui ne répondent pas à ces différentes mesures peuvent bénéficier d'un traitement photothérapeutique par ultraviolets B : une amélioration a été obtenue chez des adultes porteurs de cirrhose biliaire primitive. (49)

Ce traitement n'a pas encore été proposé aux enfants.

### 3 - La rétention d'acides biliaires

La rétention d'acides biliaires et des autres constituants de la bile a été incriminée dans la pathogenèse de l'insuffisance hépatique progressive.

En théorie, les agents cholérétiques induisent une excrétion hépatocytaire des composés toxiques.

Le PHENOBARBITAL et la CHOLESTYRAMINE sont les deux agents cholérétiques les plus fréquemment utilisés chez l'enfant.

D'autres médications ont été proposées (PHENOTHIAZINES, SULFATE DE NEOMYCINE et CORTICOSTEROIDES) mais ont été abandonnées chez les enfants, devant leur peu d'efficacité et les nombreux effets secondaires (67).

## **B - DIMINUTION DE L'APPORT BILIAIRE AU NIVEAU DE L'INTESTIN, RESPONSABLE DE MALABSORPTION**

Au cours des cholestases, la sécrétion hépatique biliaire est insuffisante ou bloquée conduisant ainsi à une baisse d'apport d'acides biliaires au niveau du duodénum. En présence d'acides biliaires, les aliments gras se mettent sous la forme de micelles et sont ainsi transportés au travers de la couche hydrophile de l'épithélium intestinal (67).

Si le taux d'acides biliaires est insuffisant au niveau intraluminal, la formation de micelles est abaissée, provoquant ainsi une malabsorption des substances liposolubles notamment des vitamines liposolubles.

### **1 - Stéatorrhée et malnutrition**

Les triglycérides à chaîne moyenne sont absorbés dans l'intestin en l'absence de sécrétion biliaire. Ils réduisent la stéatorrhée et apportent quelques calories (14). PORTAGEN et PRESTAMIL sont deux huiles à triglycérides à chaîne moyenne prédominant, utilisées fréquemment lors de cholestase.

Le PHENOBARBITAL peut participer à la diminution de la stéatorrhée en augmentant le taux d'acides biliaires en intraluminal. Par contre, la CHOLESTYRAMINE aggrave le phénomène de malabsorption en liant les acides biliaires dans la lumière intestinale rendant ainsi impossible toute solubilisation des graisses au niveau de l'intestin.

### **2 - Déficit en vitamines liposolubles**

Il est fréquemment observé au cours des cholestases de l'enfant. Une surveillance des concentrations sériques peut s'avérer nécessaire lors des suppléments vitaminiques, de façon à adapter au mieux les doses en fonction du déficit retrouvé.

a - Déficit en vitamine A

Ce déficit peut conduire à une xérophtalmie, une perte de la vision crépusculaire et à un épaissement de la peau. L'estimation du déficit en vitamine A peut se faire à partir d'une faible corrélation existant entre le taux sérique et la concentration hépatique en vitamine A au cours des maladies hépatiques (67).

Une concentration sérique de retinol inférieure à 20 ug/dl indique généralement un déficit en vitamine A.

ALAGILLE (4) recommande alors l'administration de 100 000 UI (ou 30 mg de PALMITATE DE RETINYL) d'une forme hydrosoluble de vitamine A en intra-musculaire, et ce tous les deux mois environ.

b - Malabsorption de vitamine D

Elle entraîne l'apparition de rachitisme et d'ostéomalacie. De plus, le PHENOBARBITAL peut lui aussi conduire à l'apparition d'un rachitisme iatrogène.

HEUBI (30) a montré que la densité osseuse est abaissée au cours des cholestases, celle-ci s'accompagne d'une réduction des concentrations de 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D, ce déficit peut expliquer en partie la baisse de la densité osseuse.

Malgré une malabsorption sévère de vitamine D, les concentrations sériques de 25-OH vitamine D sont dans les limites de la normale. HEUBI (30) a soulevé l'hypothèse d'une normalisation des taux de 25-OH vitamine D grâce à une synthèse endogène, induite par l'exposition au rayonnement solaire.

Par contre, les taux 1,25-(OH)<sub>2</sub> de vitamine D ont été retrouvés abaissés aussi bien sous leur forme libre que liée. Aucun autre mécanisme physiologique n'a été jusqu'alors proposé pour expliquer ces résultats.

De plus, lors d'une étude expérimentale HEUBI (30) a montré que la 25-OH vitamine D ou la 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D est mieux absorbée per os, en l'absence de sels biliaires, que la vitamine D.

Actuellement, les posologies préconisées sont pour :

- la 25-OH - vitamine D de 3 à 5 ug/kg/jour,
- la 1,25-(OH)<sub>2</sub> - vitamine D de 0,05 à 0,2 ug/kg/jour.

Une surveillance des concentrations sériques est nécessaire pour juger de l'efficacité du traitement.

Parallèlement, une surveillance de la calcémie et de la phosphorémie est importante.

#### c - Déficit en vitamine K

Il a pour conséquence la survenue d'une coagulopathie dont la première manifestation dans l'enfance peut être représentée par une hémorragie intra-crânienne.

Le phénomène de malabsorption tout autant que la suppression de la flore intestinale par un antibiotique sont responsables de ce déficit.

Généralement, une forme hydrosoluble de vitamine K est administrée de façon prophylactique pendant la durée de la cholestase. La posologie est de 2,5 à 5 mg/jour.

En cas de mauvaise réponse au traitement oral, on peut préconiser des injections de 5 mg en intramusculaire chez des sujets présentant des phénomènes hémorragiques (67).

d - Déficit en vitamine E

La découverte récente d'un syndrome neurologique dégénératif, associé à un déficit en vitamine E (secondaire à une malabsorption des graisses), a permis la reconnaissance du rôle physiologique de la vitamine E joué dans l'entretien et le fonctionnement des structures neuromusculaires (65).

Si l'enfant ne répond pas à des doses massives de préparation de vitamine E per os (supérieures à 150 voire 200 UI/kg/jour) un traitement par intra-musculaire de dl-alpha-tocophérol est alors entrepris à une posologie de 1 à 2 mg/kg/jour.

Ce traitement a permis une prévention et un amendement des symptômes neurologiques et électrophysiologiques induits par le déficit en vitamine E.(36)

Récemment **TRABER** (73) a testé chez le rat une nouvelle forme de vitamine E qui est hydrosoluble : le succinate 1 000 de dl-alpha-tocophéryl-polyéthylène-glycol (TPGS).

**SOKOL** (67) a prescrit cette préparation hydrosoluble de vitamine E chez 22 enfants non répondeurs à des doses massives de vitamine E. Tous les enfants ont absorbé le TPGS et le déficit vitaminique fut corrigé avec une dose de 15 à 25 UI/kg/jour.

La surveillance biologique du stock de vitamine E est obtenue par le rapport de vitamine E sérique sur la concentration totale lipidique. Un déficit est reconnu si le rapport est inférieur à 0,6 mg de vitamine E par gramme de lipides totaux pour un enfant de 12 ans au moins, et inférieur à 0,8 mg pour enfant de plus de 12 ans.

Le schéma de la conduite thérapeutique préconisée par **SOKOL** (67) est résumé dans la figure N° 12.

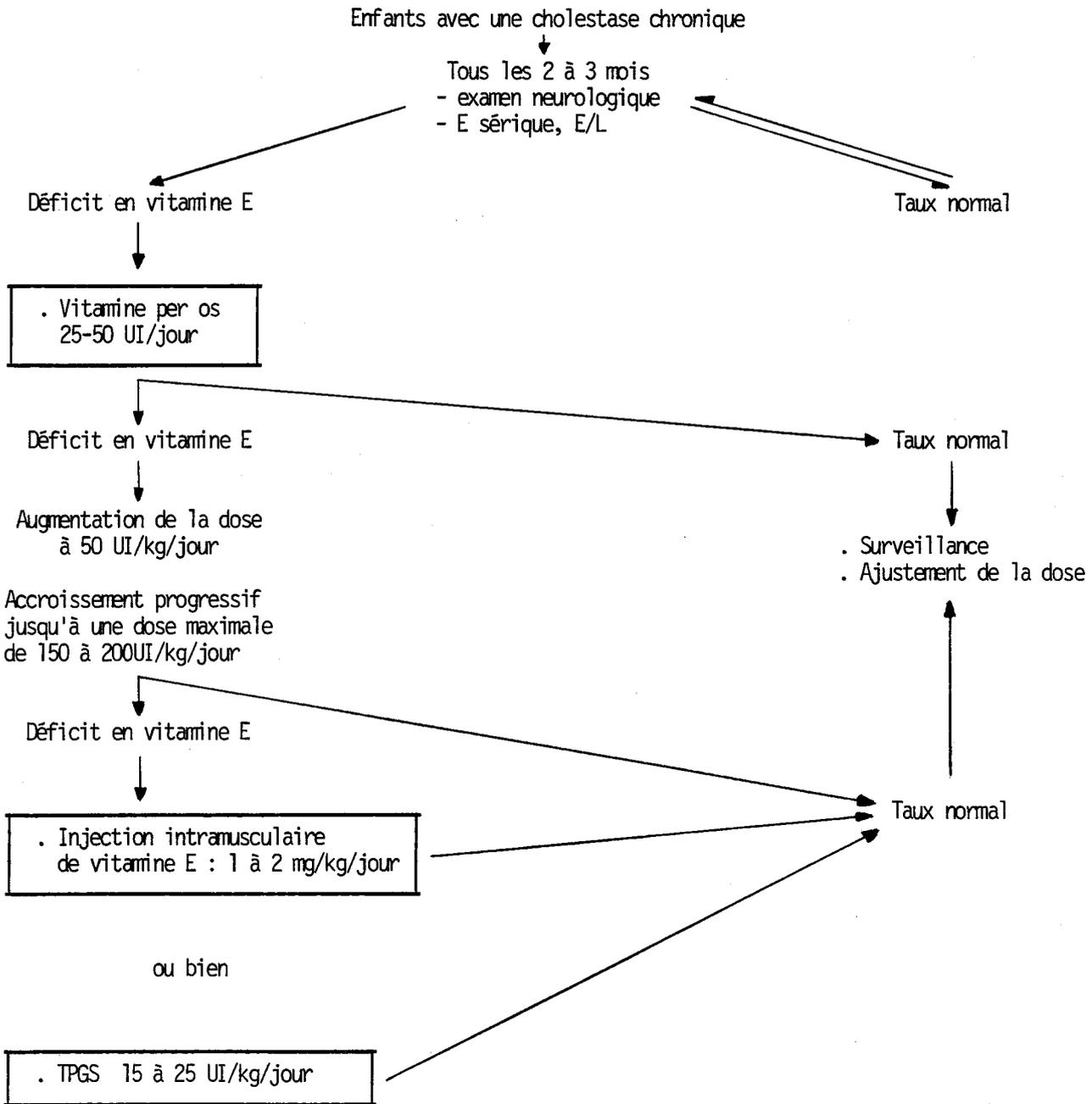


FIGURE N° 12 (67) - SCHEMA D'EVALUATION ET DE TRAITEMENT  
DU DEFICIT EN VITAMINE E EXISTANT LORS DE CHOLESTASES CHRONIQUES

E = vitamine E - E/L = taux sérique de vitamine E sur la concentration lipidique sérique totale.  
TPGS : succinate 1000 de d-alpha-tocophéryl-polyéthylène-glycol.

### 3 - Malabsorption de calcium et de phosphore

Ces deux déficits contribuent également aux désordres osseux présents lors des cholestases chroniques.

Une supplémentation entérale de 25 à 100 mg/kg/jour de calcium et de 25 à 50 mg/kg/jour de phosphore est nécessaire pour juguler les anomalies osseuses.

#### C - FIBROSE PROGRESSIVE ET CIRRHOSE

Dans la maladie d'Alagille, l'apparition d'une cirrhose n'a, jusqu'à ce jour, jamais été décrite. Un certain degré de fibrose peut apparaître, mais n'a jamais conduit à une insuffisance hépatique.

Un traitement simple non spécifique a permis une courbe de rattrapage au niveau de la courbe de croissance, une meilleure nutrition et a permis d'obtenir un plus grand confort dans la vie quotidienne de ces enfants.

Cependant, comme l'a prouvé l'observation de Cédric, dans certains cas, la cholestase est très importante et persiste plusieurs années. Le seuil athérogène du rapport des Apo B/Apo A est largement dépassé, et le stade d'hypertension portale avec début de cirrhose biliaire est imminent. Si l'état nutritionnel le permet ces enfants représentent des candidats à la greffe hépatique. En effet, à l'heure actuelle aucun traitement ne peut interrompre le développement progressif d'une insuffisance hépato-cellulaire. Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement curatif de la fibrose hépatique progressive.

Le seul espoir pour ces enfants, réside en une transplantation hépatique.

BIBLIOGRAPHIE

B I B L I O G R A P H I E

---

N° 1 - ALAGILLE D. - THOMASSIN N.

L'atrésie des voies biliaires intrahépatiques avec voies biliaires extrahépatiques perméables chez l'enfant.

Rev Med Chir Mal Foie 1970, 45 : 93.

N° 2 - ALAGILLE D. - ODIEVRE M. - GAUTHIER M. - DOMMARGUES J.P.

Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development and cardiac murmur.

J. Pediat 1975, 86 : 63.

N° 3 - ALAGILLE D. - ODIEVRE M.

Liver and biliary tract disease in children.

New-York, John Willey & Son 1979, 180 : 5.

N° 4 - ALAGILLE D.

Management of chronic cholestasis in childhood

Semin Liver Dis 1985 Aug. 5 (3) : 254, 62.

N° 5 - ALANSO - LEJ F. - REVE W.B. - PESSAGNO D.J.

Congenital choledochol cyst with a report of two and analysis of 94 cases.

Surg. Gynec. Obstet. 1959, 108 : 1.

N° 6 - BALLOU M. - MARGOLIS C.Z. - SCHACHTEL B. - HSIA Y.E.

Progressive familial intrahepatic cholestasis.

Pediatrics 1973, 51 : 998.

N° 7 - BERAUD C. - COUZIGOU P.

La scintigraphie biliaire : innovation réelle ou gadget nucléaire.

Gastroenterol Clin. Biol. 1981, 5 : 365-369.

- N° 8 - BIJLEVELD CH. - VONK R.J. - KUIPERS F. - HAVINGA R. -  
FERNANDES J.  
Benign recurrent intrahepatic cholestasis : a long term  
follow-up study of two patients.  
Hepatology 1989 Apr. 9 (4) : 532-537.
- N° 9 - BLOODWORTH JMB. - SOMMERS SC.  
"Cirrhotic glomerulosclerosis" : a renal lesion associated  
with hepatic cirrhosis.  
Lab. Invets. 1959, 8 : 962-978
- N° 10 - BURKE J.A. - KIESEL J.L. - BLAIR J.D.  
Alpha-1-antitrypsin deficiency and liver disease in  
children.  
Am. J. Dis. Child. 1976, 130 : 621-629.
- N° 11 - CAMPBELL D.P. - POLEY J.R. - ALAUPOVIC P. - SMITH E.L.  
The differential diagnosis of neonatal hepatitis and biliary  
atresia.  
J. Pediatr. Surg. 1974, 9 : 699-705.
- N° 12 - CHAUMONT P. - FORTIER-BEAULIEU M. - GAREL L. - HANZA R.  
JEANSON C. - KAKILA G. - MONTAGNE J.P.  
Les cholangiographies intra-veineuses chez l'enfant  
Radiol. Electrol. 1975, 56 : 592.
- N° 13 - CHOBERT M.N. - BERNARD O. - BULLE F. - LEMONNIER A. -  
GUELLAEN G. - ALAGILLE D.  
High hepatic  $\gamma$ -glutamyl transferase ( $\gamma$ -GT) activity with  
normal serum  $\gamma$ -GT in children with progressive idiopathic  
cholestasis.  
Journal of Hepatology - 1989, 8 : 22-25.
- N° 14 - COHEN M.I. - GARTNER L.M.  
The use of medium chain triglycerides in the management of  
biliary atresia.  
J. Pediatr. 1971, 79 : 379-384.

- N° 15 - CORNELIUS C.E. - ROGERS P.A.  
Prevention of neonatal hyperbilirubinemia in rhesus monkeys  
by tin-protoporphyrin.  
Pediatr. Res. 1985, 18 : 728-730.
- N° 16 - COURTECUISSÉ V. - DOMMERGUES J.P. - GIRARD F. - LIMAL J.M.  
Croissance staturale, anomalies osseuses et endocriniennes  
dans l'hypoplasie des voies biliaires intra-hépatiques.  
Ann. Pediat. 1976, 23 : 525.
- N° 17 - DIWAN V.K. - VAUGHAN T.L. - YANG C.V.  
Maternal smoking in relation to the incidence of early  
neonatal jaundice.  
Gynecol Obstet. 1989, (1) 27 : 22-25.
- N° 18 - DOUILLET P. - BRUNELLE F. - CHAUMONT P. et AL.  
Ultrasonography and percutaneous cholangiography in children  
with bile duct lesions.  
An J. Dis. Child. 1981, 135 : 131-133.
- N° 19 - DRESSLER J. - KERREMANS I. - SCHWEIZER P.  
Efficacy of hepatobiliary scintigraphy in the differential  
diagnosis of neonatal cholestasis and postoperative  
follow-up after hepatoporto-digestive anastomosis.  
Kinderchir 1988 Apr., 43 (2) : 81-87.
- N° 20 - DUPONT J. - AMEEDÉ-MANESME O. - ALAGILLE D. - CHAMBAZ J. -  
PEPIN D.  
Eicosanoïd synthesis in Alagille's syndrom (Letter)  
N. Engl. J. Med. 1986, 314 : 718
- N° 21 - ELIOT N. - ODIEVRE M. - HADCHOUEL M. et al.  
Analyse statistique des données cliniques, biologiques et  
histologiques dans 288 observations de cholestase néonatale.  
Arch. Fr. Pediatr. 1977, (2) 34 : 213-220.

- N° 22 - GARTNER I.M. - LEE KS. - VAISMAN S. et al.  
Development of bilirubin transport and metabolism in the newborn rhesus.  
J. Pediatr. 1977, 90 : 513.
- N° 23 - GERHOLD J.P. - KLINGENSMITH W.C. - KUNIC K. - LILLY J.R. - SILVERMAN A. - FRITZBERG A.R. - NIXT T.C.  
Diagnosis of biliary atresia with radionuclide hepatobiliary imaging.  
Radiology 1983, 146 : 499.
- N° 24 - GHENT C.N. - BLOOMER J.R. - HSIA Y.E.  
Efficacy and safety of long term phenobarbital therapy of familial cholestasis.  
J. Pediatr. 1978, 83 : 127-132.
- N° 25 - GOUYON J.B.  
Ictère néonatal  
Impact internat 1985 oct., 26 : 17-22.
- N° 26 - HASHIDA Y. - YUNIS E.J.  
Syndromatic paucity of interlobular bile ducts : hepatic histopathology of the early and endstage liver.  
Pediatr. Pathol. 1988, (1) 8 : 1-15.
- N° 27 - HEATHCOTE J. - DEODHAR K.P. - SCHEVER P.J. - SHERLOCK S.  
Intrahepatic cholestasis in childhood  
New. Engl. J. Med. 1976, 295 : 801.
- N° 28 - HENRIKSEN N.T. - LANGMARK F. - SORLAN S.J. - FAUSA O. - LANDAAS S. - AAGENAES O.  
Hereditary cholestasis combined with peripheral pulmonary stenosis and other anomalies.  
Acta paediatr. scand. 1977, 66 : 7.

- N° 29 - HERNANZ A. - CODOCEO R. - JARA P. - DIAZ C.  
Unusual serum bile acid pattern in children with the  
syndrom of hepatic ductular hypoplasia.  
Clin. Chim. Acta. 1985 Feb., 145(3) : 289-296.
- N° 30 - HEUBI J.E - HOLLIS B.W. - SPECKER B. - TSANG R.C.  
Bone disease in chronic childhood cholestasis I Vitamine D  
absorption and metabolism.  
Hepatology - 1989 Feb., 9(2) : 258-64.
- N° 31 - HIROOKA M. - OHNO T.  
A case of familial intrahepatic cholestasis.  
Tokohu J. exp. Med. 1968, 94 : 293.
- N° 32 - KNUDSEN A.  
Prediction of the development of neonatal jaundice by  
increased ombilical cord blood bilirubin.  
Acta Paediatr. Scand. 1989 Mar., 78(2) : 217-221.
- N° 33 - LAVIN A. - SUNG C. - KLIBANON A.M. et al.  
Enzymatic removal of bilirubin from blood : a potentiel  
treatment for neonatal jaundice.  
Science 1985, 230 : 543-545.
- N° 34 - LEONARD T.B. - NEPTUN D.A. - POPP J.A.  
Serum gamma-glutamyltransferase as a specific indicator of  
bile duct lesions in rat liver.  
Am. J. Path. 116 : 262-269.
- N° 35 - LINARELLI L.G. - WILLIAMS C.N. - PHILIPPS M.J.  
Byler's disease : fatal intrahepatic cholestasis.  
J. Pediatr. 1972, 81 : 484.
- N° 36 - MACHLIN C.J.  
Clinical use of vitamine E.  
Acta Vitaminal enzymal 1985, 7 suppl. : 33-43.

- N° 37 - **MACMAHON H.E. - THANNAHAUSER S.J.**  
Biliary xanthomatosis (xanthomatous biliary cirrhosis)  
Ann. Intern Med. 1949, 30 : 121.
- N° 38 - **MAINES M.D.**  
Zinc protoporphyrin is a selective inhibitor of heme oxygenase activity in the neonatal rat.  
Biochim. Biophys. Acta 1981, 673 : 339-350.
- N° 39 - **MAISELS M.J.**  
Neonatal jaundice.  
Semin Liver Dis. 1988, 8(2) : 148-162.
- N° 40 - **MARCEL GA**  
Biologie Cellulaire.  
Hoechst biologie n° 6 : 95-96.
- N° 41 - **MILLER N.E. - NESTEL P.J.**  
Altered bile acid metabolism during treatment with phenobarbital.  
Clin. Sci. Mal. Med. 1973, 45 : 257-262.
- N° 42 - **MONZATO E. - FELLIN R. - BAGGIO G. et al.**  
Formation of lipoprotein X. Its relationship to bile compounds.  
J. Clin. Invest 1976, 57 : 1248-1260.
- N° 43 - **MOR L. - THALER I. - BRANDES J.M. et al.**  
In vivo hemoperfusion studies of bilirubin removal from jaundice dogs.  
Int. J. Artif. Organs 1981, 4 : 192-198.
- N° 44 - **NEBBIA G. - HADCHOUEL M. - ODIEVRE M. - ALAGILLE D.**  
Early assessment of the evolution of liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency in childhood.  
J. Pediatr. 1983, 102 : 661-665.

- N° 45 - OBINATA K. - NAKATSU N. - WATANABE T. - NIIJIMA S. -  
ARISAKA O. - SASAKI M. - NITTONO H. - YABUTA K. - MIYANO T.  
Investigation of serum bile acids, seven patients with  
Alagille syndrom.  
Eur J. Pediatr. 1985 sep, 144(3) : 236-239.
- N° 46 - ODIEVRE M. - GAUTHIER M. - HADCHOUËL M. - ALAGILLE D.  
Severe familial intrahepatic cholestasis.  
Arch. Dis. Childh. 1973, 48 : 806.
- N° 47 - PAWLAK A. - LAHUNA O. - BULLE F. et al.  
Gamma-glutamyl-transpeptidase : a single copy gene in the  
rat and a multigene family in the human genome.  
J. Biol. Chim. 1988, 263 : 9913-9916.
- N° 48 - PEDERSEN O.M. - NORD GARD K. - KVINNSLAND S.  
Value of sonography in obstructive jaundice. Limitations of  
bile duct caliber as an index of obstruction.  
Scand J. Gastroenterol-1987 oct, 22 (8) : 975-981.
- N° 49 - PERLSTEIN S.M.  
Phototherapy for primary biliary cirrhosis.  
Lancet 1981, 2 : 608.
- N° 50 - PUKLIN J.E. - RIELY C.A. - SIMON R.M. and COLTIER E.  
Anterior segment and retinal pigmentary abnormalities in  
arterio hepatic dysplasia.  
Ophthalmology 1981, 88 : 337-347.
- N° 51 - RAZEMON-PINTA M. - LÉCONTE-HOUCKE M. - MARY J.P. - LOREILLE  
G.A.  
Byler's disease (familial fibrogenic cholestasis in  
children). A propos of 7 cases.  
Pediatrie 1988, 43 (4) : 361-70

- N° 52 - ROMANCMUK K.G. - JUDISCH G.F. - LABRECQUE D.R.  
Ocular findings in arteriohepatic dysplasia.  
Can. J. Ophthalmol. 1981, 16 : 94-99.
- N° 53 - ROSENFELD N.S - KELLY M.J. - JENSEN P.S - COLTIER E. -  
PIELY C.A.  
Arteriohepatic dysplasia : radiological features of a new  
syndrome.  
American Journal of Roentgenology 1980, 135 : 1217-1223.
- N° 54 - ROY C.C. - WEBER A.M. - MORIN C.L. et al.  
Hepatobiliary disease in cystic fibroses : a survey of  
current issue and concepts.  
J. Pediatr. Gastroenterol Nutr. 1982, 1 : 469-478.
- N° 55 - RUSSO P.A. - ELLIS D. - HASHIDA Y.  
Renal histopathology in Alagille's syndrom.  
Pediatr. Pathol. 1987, 7(5-6) : 557-68.
- N° 56 - RYCKMAN F.C. - NOSEWORTH J.  
Neonatal cholestatic conditions requiring surgical  
reconstruction.  
Semin Liver Dis. 1987, 7 : 134-154.
- N° 57 - SACHER M. - PAKY F. - STOGMANN W. - THALER M.  
Transient hypoplasia of the intrahepatic bile ducts  
Clinical and morphologic studies.  
Monatsschr. Kinderheilkd - 1985 Nov., 133(11) : 840-842.
- N° 58 - SATEL S.L. - RIELY C.A  
Vitamin E deficiency and neurologic dysfunction in children.  
N. Engl. J. Med. 1986 (May), 314(2) : 1389-1390.
- N° 59 - SCHAFFNER F. - BACCHIN P.G. - HUTTERER F. et al.  
Mechanisms of cholestasis. Structural and biochemical  
changes in the liver and serum of rats after bile duct  
ligation.  
Gastroenterology. 1971, 60 : 888-897.

- N° 60 - SCHAFFNER F. - KLION F.M. - LATUFF A.J.  
The long term use of cholestyramine in the treatment of primary biliary cirrhosis.  
Gastroenterol 1965, 48 : 293-298.
- N° 61 - SHAM K. - FINK-BENNETT D. - KUMAR R.G. - Mc GAUGHEY R.S.  
Extrahepatic biliary obstruction versus intrahepatic disorder differentiation with hepatobiliary scintigraphy and ultrasonography.  
J. Clin. Gastroenterol 1988 Apr., 10(2) : 191-196.
- N° 62 - SIMON F.R. - SUTHERLAND E. - ACCATINO L.  
Stimulation of hepatic sodium and potassium activated ATPase activity by phenobarbital.  
J. Clin. Invest. 1970, 219 : 809-813.
- N° 63 - SINGHAROEN T. - PARTRIDGE J. - JEANS W.D. - BADDELEY M.  
Arteriohepatic dysplasia.  
Br. J. Radiol. 1986 May, 59 : 509-511.
- N° 64 - SOKOL R.J.  
Intrahepatic "cholestasis facies" is it specific for Alagille syndrome ?  
J. Pediatr. 1983, 103 : 205-208.
- N° 65 - SOKOL R.J.  
Mechanism causing vitamin E deficiency during chronic childhood cholestasis.  
Gastro-Enterology 1983, 85 : 1172-1182.
- N° 66 - SOKOL R.J. - GUGGENHEIM M.A. - HEUBI et al.  
Frequency and clinical progression of the vitamin E deficiency neurologic disorder in children with prolonged neonatal cholestasis.  
Am. J. Dis Child. 1985, 139 : 1211-1215.

N° 67 - SOKOL R.J.

Medical Management of the infant or child with chronic liver disease.

Semin Liver Dis. 1987, 7 : 155-167.

N° 68 - SPIVAK W.

Editorial Correspondence.

J. Pediatr. 1988 Janv., 112(1) : 161-162.

N° 69 - SUMMERVILLE D.A. - MARKS M. - TREVES S.T.

Hepatobiliary scintigraphy in arteriohepatic dysplasia (Alagille's syndrom). A report of 2 cases.

Pediatr. Radiol. 1988, 8(1) : 32-34.

N° 70 - TANINO T. - ISHIHARA A. - NAGANUMA K. - NAKAMATA T.

Electrophysiological findings in a family with congenital arteriohepatic dysplasia (Alagille's syndrom).

Doc. Ophthalmol. 1986 Jun, 63 (1) : 83-89.

N° 71 - TOLIA V.

Diagnosis studies for neonatal cholestasis.

J. Pediatr. 1988 Jan., 112(1) : 161-162.

N° 72 - TOLIA V. - DUBOIS R.S. - KAGALWALLA A. - FLEMING S. - DUA V.

Comparison of radionuclear scintigraphy and liver biopsy in the evaluation of neonatal cholestasis.

J. Pediatr. Gastroenterol - Nutr. 1986, 5 : 3034.

N° 73 - TRABER M.G. - KAYDEN H.J. - GREEN J.B - GREEN M.H.

Absorption of water miscible form of vitamin E in a patient with cholestasis and in thoracic duct-cannulated rats.

Am. J. Clin. Nutr. 1986 Dec., 44 : 914-923.

N° 74 - WATSON G.H. - MILLER V.

Arteriohepatic dysplasia. Familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease.

Arch. Dis. Child. 1973, 48 : 459.

N° 75 - WERLIN S.L. - STY J.R. - STARSHAK R.J. - GLICKLICH M. - NATHAN R.

Intraphepatic biliary tract abnormalities in children with corrected extrahepatic biliary atresia.

J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1985, 4 : 537-541.

N° 76 - YASMINEN W.G. - KILLEEN A.A. - FILIPOVICH A.M.

Conjugated hyperbilirubinemia and renal function in bone marrow transplant recipients.

Arch. Path. Lab. Med. 1988, 112(3) : 245-250.

N° 77 - YVART J. - MOATI F. - ALVAREZ et al.

131I - Rose-Bengale : Its use in the evaluation of infantile jaundice.

Eur. J. Nucl. Med. - 1981, 6 : 355-359.

S O M M A I R E

**HYPOPLASIE DUCTULAIRE SYNDROMATIQUE CHEZ L'ENFANT  
A PROPOS D'UNE OBSERVATION**

---

- INTRODUCTION.....	13
- IERE PARTIE : PRESENTATION DU CAS CLINIQUE.....	15
<u>OBSERVATION</u> .....	15
1 - Antécédents.....	15
a - Personnel.....	15
b - Familiaux.....	15
2 - Histoire de la maladie.....	15
3 - Evolution.....	19
- 2EME PARTIE : L'HYPOPLASIE DUCTULAIRE SYNDROMATIQUE ET LES ICTERES DU NOURRISSON.....	27
I - Conduite à tenir devant un ictère du nourrisson.....	28
1 - Rappels sur les propriétés chimiques de la bilirubine.....	28
2 - Métabolisme de la bilirubine .....	28
a - Origine de la bilirubine libre.....	28
b - Oxydation de l'hème .....	31
c - Transport de la bilirubine non conjuguée.....	31
d - Captation hépatique.....	32
e - Conjugaison hépatique.....	32
f - Excrétion de la bilirubine conjuguée.....	33
3 - Toxicité neurologique de la bilirubine libre.....	35
a - Physiopathologie.....	35
b - Signes cliniques de l'ictère nucléaire.....	36

4 - Conduite à tenir devant un ictère du nouveau-né.....	37
A - Prévision d'un ictère néonatal avant la naissance.....	37
B - Conduite à tenir face à un nouveau-né ictérique.....	40
a - Ictère physiologique du nouveau-né .....	40
b - Ictère par hyperbilirubinémie non conjuguée.....	47
c - Ictère à bilirubine conjuguée.....	51
II - Le syndrome d'hypoplasie ductulaire à différencier de l'hypoplasie ductulaire isolée.....	54
A - LE SYNDROME D'HYPOPLASIE DUCTULAIRE.....	54
1 - Historique.....	54
2 - Définition.....	55
3 - Données cliniques.....	56
a - Le faciès dysmorphique .....	56
b - Anomalies cardiovasculaires .....	57
c - Anomalies vertébrales et osseuses.....	58
d - Le retard de croissance.....	59
e - Le retard mental.....	61
f - L'hypogonadisme.....	61
g - Une histoire familiale.....	62
4 - Elargissement du cadre nosologique.....	64
a - L'atteinte oculaire.....	64
b - L'atteinte rénale.....	65
c - Les troubles neurologiques.....	67
5 - Examens complémentaires.....	69
a - La biologie.....	69
b - Apport de la radiologie.....	73
c - L'histologie.....	75
6 - Evolution.....	77
B - L'HYPOPLASIE DUCTULAIRE SIMPLE.....	78

<b>III - Les autres cholestases.....</b>	<b>79</b>
1 - Evaluation clinique de la cholestase.....	79
2 - Examens biologiques.....	81
3 - Apport de l'histologie.....	83
4 - Etude radiologique.....	86
5 - Les cholestases extra-hépatiques .....	89
a - Atrésie des voies biliaires extra-hépatiques.....	89
b - Kyste du cholédoque.....	90
c - Obstruction intrinsèque et dilatation diffuse des canaux biliaires.....	91
6 - Les cholestases intra-hépatiques.....	91
a - Hépatites néonatales.....	91
b - La mucoviscidose.....	93
c - Le déficit en alpha-1-trypsine.....	93
d - Les troubles métaboliques : galactosémie, fructosémie, tyrosinémie.....	94
e - Alimentation parentérale prolongée.....	95
f - Sclérose inflammatoire des canaux biliaires.....	96
g - Maladie congénitale métabolique.....	96
h - Syndromes de Dubin-Johnson et de Rotor.....	97
i - Maladie de Byler.....	97
<b>IV - Le traitement.....</b>	<b>100</b>
A - RETENTION OU REGURGITATION DES CONSTITUANTS BILIAIRES.....	100
1 - Hyperlipidémie et xanthomes.....	101
a - Le phénobarbital.....	101
b - La cholestyramine.....	102
2 - Le prurit.....	103
3 - La rétention d'acides biliaires.....	104

B - DIMINUTION DE L'APPORT BILIAIRE AU NIVEAU DE L'INTESTIN, RESPONSABLE DE MALABSORPTION.....	105
1 - Stéatorrhée et malnutrition.....	105
2 - Déficit en vitamines liposolubles.....	105
a - Déficit en vitamine A.....	106
b - Malabsorption de vitamine D.....	106
c - Déficit en vitamine K.....	107
d - Déficit en vitamine E.....	108
3 - Malabsorption de calcium et de phosphore.....	110
C - FIBROSE PROGRESSIVE ET CIRRHOSE.....	110

<b>TABLEAU 1</b>	: Taux de bilirubine sérique chez la mère et l'enfant.....	39
<b>TABLEAUX 2</b>	: Epidémiologie de l'ictère néonatal	
	2a : Facteurs étant associés à une augmentation du taux de bilirubine sérique.....	44
	2b : Facteurs associés à une diminution du taux de bilirubine sérique.....	45
	2c : Facteurs n'ayant aucune incidence sur le taux de bilirubine.....	45
<b>TABLEAUX 3</b>	: Etiologie des hyperbilirubinémies indirectes pathologiques du nouveau-né	
	3a : Par augmentation de production de la bilirubine.....	48
	3b : Par baisse de la clearance de la bilirubine.....	48
<b>TABLEAU 4</b>	: Etiologie des hyperbilirubinémies indirectes prolongées.....	49
<b>TABLEAU 5</b>	: Seuils de toxicité neurologique de la bilirubine en fonction du poids de naissance.....	50
<b>TABLEAU 6</b>	: Etiologie des ictères à bilirubinémie conjuguée.....	52
<b>TABLEAU 7</b>	: Bilan hépatique lors des différentes hospitalisations de Cédric.....	21

FIGURE N° 1	: Photoisomères de la bilirubine.....	29
FIGURE N° 2	: Etapes du métabolisme de la bilirubine.....	29
FIGURE N° 3	: Transformation de l'hémoglobine en bilirubine dans le macrophage.....	30
FIGURE N° 4	: Les diverses voies de l'excrétion de la bilirubine.....	34
FIGURE N° 5	: Moyenne journalière des concentrations de bilirubine sérique obtenue chez 29 enfants nés à terme.....	41
FIGURE N° 6	: Croissance somatique de Cédric de la naissance à 4 ans et 3 mois.....	20
FIGURE N° 7	: Transmission génétique.....	63
FIGURE N° 8	: Progression clinique des signes neurologiques individualisés chez des patients présentant un déficit en vitamine E.....	68
FIGURE N° 9	: Séparation par chromatographie gazeuse des acides biliaires.....	71
FIGURE N° 10	: Différenciation des cholestases intra-hépatiques des cholestases extra-hépatiques en fonction du caractère et de la coloration des selles.....	80
FIGURE N° 11	: Activité des GT dans le foie (B) et dans le sérum (A) chez 21 enfants.....	85
FIGURE N° 12	: Schéma d'évaluation et de traitement du déficit en vitamine E existant lors des cholestases chroniques.....	109

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 45

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ