

# Diagnostic de la cholestase néonatale

Muriel Girard Florence Lacaille

Unité de Gastro-entérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France

## Mots-clés

Cholestase néonatale • Selles acholiques • Atrésie des voies biliaires • Maladie métabolique

## Résumé

Une cholestase est fréquente chez les nouveau-nés (1/2500 naissances vivantes) et les jeunes enfants. Elle relève de nombreuses étiologies et son pronostic est parfois péjoratif. En cas de cholestase néonatale, le point le plus important est d'examiner la couleur des selles et d'exclure une atrésie des voies biliaires, qui nécessite un traitement chirurgical avant le 45<sup>ème</sup> jour de la vie. L'atrésie des voies biliaires représente près de 50% des cas de cholestase néonatale, les autres causes étant nombreuses. Certains cas peuvent être traités avec succès, par exemple une tyrosinémie de type I ou des erreurs innées de la synthèse des acides biliaires. Il n'existe cependant aucun traitement spécifique dans la majorité des cas, et la maladie évolue vers une cirrhose ou une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation hépatique. De nos jours, les résultats de la transplantation hépatique sont bons, mais il s'agit d'une intervention difficile avec de fréquents effets indésirables. Dans le futur, une analyse et une meilleure connaissance des mécanismes des différentes affections cholestatiques pourraient permettre le développement d'autres traitements tels une transplantation de cellules hépatiques ou une thérapie génique, ouvrant de nouvelles perspectives pour les enfants atteints.

Copyright © 2009 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

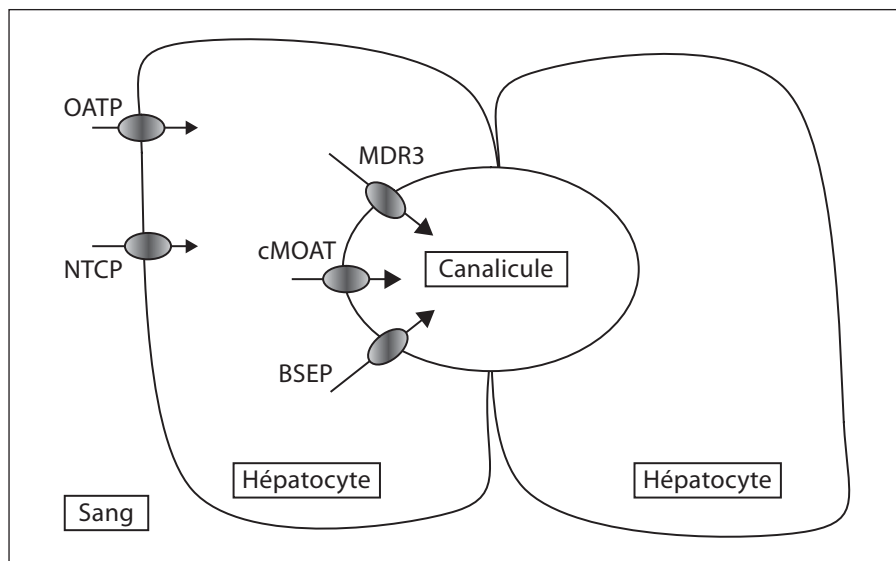
## Introduction

Une cholestase apparaît souvent au cours des premières semaines de la vie, car le nouveau-né y est particulièrement prédisposé par l'immaturation de la sécrétion biliaire. La cholestase néonatale est fréquente et son incidence est de 1/2500 naissances vivantes. L'identification de la cause d'une cholestase est très importante car la plus fréquente est une atrésie des voies biliaires qui doit être corrigée par une intervention chirurgicale avant le 45<sup>ème</sup> jour de la vie [1]. De nombreuses autres maladies peuvent entraîner une cholestase au cours de la période néonatale. De plus, 15 maladies représentent 95% des cas et le pronostic dépend de l'étiologie. Une cholestase est la cause la plus fréquente de transplantation hépatique chez l'enfant, et cette intervention modifie spectaculairement le pronostic. Actuellement, un nombre croissant de gènes intervenant dans des affections induisant une cholestase néonatale est connu, et l'identification d'une mutation pathologique dans une famille peut permettre un diagnostic prénatal des maladies plus sévères. Dans le futur, l'identification d'autres gènes intervenant dans ces maladies aboutira également à de meilleures connaissances des mécanismes de la cholestase et, probablement, à des traitements nouveaux autres qu'une transplantation hépatique.

## Physiopathologie de la cholestase

La cholestase est définie par des manifestations liées à une diminution ou une absence du débit biliaire ou par une formation anormale de la bile. Elle peut être due à des

**Fig. 1.** Principales étapes de la production de la bile dans l'hépatocyte. La production de la bile est un processus actif qui fait intervenir le transport d'acides biliaires et d'autres composés osmotiques à travers un gradient de concentration dans le canalicule biliaire. Au pôle apical de l'hépatocyte: OATP = organic anion transporting protein; protéine transporteur d'anions organiques; NTCP = Na taurocholate co-transporting polypeptide; polypeptide co-transporteur de Na/taurocholate. Au pôle canaliculaire (ou biliaire) de l'hépatocyte: cMOAT = canalicular multispecific organic anion transporter; transporteur canaliculaire multispécifique d'anions organiques; BSEP = bile salt export pump; pompe d'exportation des sels biliaires; MDR3 = multidrug resistance protein 3; protéine de type 3 de résistance multidrogue.



altérations métaboliques des hépatocytes (secondaires à une lésion de ces cellules ou à des facteurs externes tels qu'une infection ou une nutrition parentérale) ou à des altérations biliaires intra- ou extrahépatiques.

La production de bile est un processus actif faisant intervenir le transport d'acides biliaires et d'autres composés osmotiques dans le canalicule biliaire à travers un gradient de concentration. Cette concentration osmotique induit un mouvement passif d'eau dans le canalicule. Des transporteurs actifs sont situés au niveau de la membrane basolatérale de l'hépatocyte pour le captage à partir du sang sinusoidal (fig. 1): NTCP (Na taurocholate co-transporting polypeptide; polypeptide co-transporteur de Na/taurocholate), OATP (organic anion transporting protein; protéine transporteur d'anions organiques) et, au niveau de la membrane canaliculaire pour l'exportation des sels biliaires, la BSEP (bile salt export pump; pompe d'exportation des sels biliaires), cMOAT (canalicular multispecific organic anion transporter; transporteur canaliculaire multispécifique d'anions organiques) et MDR3 (multidrug resistance protein 3; protéine de type 3 de résistance multidrogue).

L'expression de ces transporteurs est modifiée par une hépatopathie, une lésion ou un sepsis afin de protéger l'hépatocyte des effets cytotoxiques d'une concentration élevée des acides biliaires. Cette régulation pourrait probablement expliquer pourquoi un ictère peut être un signe précoce de sepsis. Le débit biliaire est bas chez le fœtus et le nouveau-né en raison de l'immaturité de la synthèse des acides biliaires et des processus de transport.

Dans des modèles animaux, le NTCP et la BSEP sont présents dès avant la naissance, mais à de très basses concentrations comparativement à l'adulte. Le processus du développement des transporteurs hépatocytaires humains n'a pas encore été quantifié, mais, jusqu'à l'âge de 6 mois, les acides biliaires plasmatiques ne se situent pas dans les limites de la normale observées chez l'adulte. Ces observations suggèrent fortement une prédisposition du nouveau-né à la cholestase [2, 3].

### Diagnostic d'une cholestase

Une cholestase doit être suspectée si un ictère n'a pas disparu au cours de la seconde semaine de la vie. Un ictère cholestatique est associé à des selles pâles et des urines sombres; il n'existe aucun prurit au cours de la période néonatale. Le foie peut être augmenté de volume, ferme ou dur. Une splénomégalie est parfois présente. Des selles acholiques, un foie dur et un situs inversus abdominal ou thoracique évoquent très fortement une atresie des voies biliaires. Les caractéristiques biologiques d'une cholestase sont une hyperbilirubinémie, principalement conjuguée, et, souvent une augmentation de la concentration de la  $\gamma$ -glutamyl transférase ainsi que des activités phosphatase alcaline et des sels biliaires sériques. Il est important de différencier un ictère dû à une insuffisance hépatique d'un ictère cholestatique (dans cette situation, le temps de prothrombine se normalise après injection de vitamine K<sub>1</sub>). Dans la cholestase, il existe une malabsorp-

tion des vitamines liposolubles et une carence en vitamine K<sub>1</sub> prédisposant aux saignements; une injection de vitamine K<sub>1</sub> doit toujours être réalisée. Une échographie abdominale doit être effectuée chez tous les nourrissons cholestatiques par un radiologue expérimenté. Les canaux biliaires intrahépatiques sont rarement dilatés, ce qui suggère alors des calculs biliaires ou un kyste du cholédoque. Une vésicule biliaire petite et dysmorphique évoque très fortement une atrésie des voies biliaires, mais n'est pas spécifique, car la vésicule est vide quand la cholestase est sévère. Au contraire, une vésicule normale n'exclut pas une atrésie des voies biliaires car il existe des formes kystiques de cette anomalie. L'objectif est de ne pas ignorer une atrésie des voies biliaires. L'exploration diagnostique doit être effectuée dès que possible. Si les selles sont acholiques en permanence, une biopsie hépatique ou une cholangiographie doit être effectuée afin d'exclure ou de confirmer une atrésie des voies biliaires.

## Étiologies

### *Affections extrahepatiques*

Les causes exclusivement extrahepatiques de cholestase néonatale sont rares (5%) et peuvent être facilement diagnostiquées par échographie. Les selles peuvent être acholiques de façon permanente ou transitoire.

Une lithiase du cholédoque peut induire une cholestase sévère et la présentation peut se faire sous forme de selles acholiques par intermittence. Une hyperhémolyse ou une nutrition parentérale en sont des facteurs prédisposants. Une élimination spontanée du calcul est fréquente. Dans le cas contraire, une cholécystographie percutanée peut permettre d'éliminer le calcul par lavage. En principe, il n'existe aucune récurrence.

Une perforation spontanée du canal biliaire est très rare et survient souvent à la jonction du canal biliaire commun et du canal cystique. La présentation clinique est celle d'une péritonite biliaire, d'une collection ou d'une sténose biliaire. Le traitement est chirurgical.

Un kyste du cholédoque est rarement découvert au cours de la période néonatale, mais il s'agit de la seconde cause chirurgicale la plus fréquente de cholestase néonatale. Au cours de la période néonatale, la présentation clinique est habituellement similaire à celle d'une atrésie des voies biliaires mais peut également être celle d'une cholestase ou d'une cholangite survenant de façon subite avec douleurs abdominales et pancréatite. Le diagnostic est posé par échographie ou tomographie. Le traite-

ment est chirurgical, avec ablation totale du kyste résiduel afin d'éviter une transformation maligne ultérieure. Le pronostic à long terme est très bon, avec une fonction hépatique normale.

### *Causes extra- et intrahepatiques*

#### *Atrésie des voies biliaires*

L'atrésie des voies biliaires est la cause la plus fréquente de cholestase néonatale et en représente près de 50% des cas. Il s'agit de la première indication d'une transplantation hépatique chez l'enfant. Son incidence est de 1/10 000 naissances vivantes. Elle résulte d'une oblitération du canal biliaire débutant in utero ou au tout début de la période postnatale. L'altération du canal biliaire (destruction inflammatoire) affecte la totalité de l'arbre biliaire dans 80% des cas. La cause de l'atrésie des voies biliaires est encore inconnue mais une origine génétique peut être suspectée dans certains cas en raison de l'association de certains éléments hétérotaxiques tels un situs inversus abdominal ou thoracique et une polysplénie dans environ 20% des cas, avec une incidence élevée (×6) dans certaines populations [4]. L'objectif de la chirurgie est de rétablir le flux biliaire vers une anse intestinale (intervention de Kasai). Elle sera réussie si les canaux biliaires intrahépatiques ne sont pas encore oblitérés au niveau du hile. La destruction inflammatoire semble être progressive, et l'intervention de Kasai doit donc être réalisée dès que possible. Avant 45 jours de vie, l'enfant a 80% de chance de demeurer exempt d'ictère à l'âge de 3 ans. Si l'intervention de Kasai est réalisée après le 45<sup>ème</sup> jour de la vie, ses possibilités de succès diminuent très fortement. En cas d'échec de cette intervention, la maladie évolue vers une cirrhose biliaire et une transplantation hépatique doit être effectuée entre les âges d'un et deux ans. Même quand l'intervention de Kasai est efficace, une cirrhose est déjà présente dans une grande majorité des cas, avec un risque d'hypertension portale et de saignement intestinal. L'enfant peut également présenter une cholangite, un ictère et une insuffisance hépatique chronique ou aiguë; une transplantation hépatique est souvent nécessaire par la suite. À l'âge de 20 ans, seuls 10% de ces enfants sont en vie sans transplantation hépatique [5]. En raison de la sévérité de la maladie et de l'importance de son diagnostic précoce, une atrésie des voies biliaires doit être systématiquement suspectée face à une cholestase néonatale. Le diagnostic est fortement suspecté si les selles de l'enfant sont acholiques en permanence (particulièrement à partir de la naissance) avec une hépatomégalie

ture, s'il existe des éléments hétérotaxiques, si un kyste biliaire est présent au niveau du hile et si la vésicule biliaire est petite et dysmorphique à jeun. Une échographie peut faciliter le diagnostic, mais celui-ci est en fait posé par une cholangiographie réalisée lors d'une laparoscopie ou directement d'une laparotomie, toutes deux suivies de l'intervention de Kasai si nécessaire.

#### *Cholangite sclérosante néonatale*

La cholangite sclérosante néonatale est une maladie très rare, différente de la cholangite sclérosante primitive observée chez des enfants plus âgés et associée à une maladie inflammatoire de l'intestin. La présentation clinique est une cholestase néonatale sévère avec selles acholiques, qui peut simuler une atrésie des voies biliaires. Le diagnostic est posé par une cholangiographie, qui montre des canaux intrahépatiques perméables mais un rétrécissement irrégulier des canaux biliaires extra- ou intra-hépatiques. Habituellement, aucune atteinte intestinale ne s'observe chez ces patients. L'ictère disparaît fréquemment, mais une cirrhose et une hypertension portale apparaissent précocement; une transplantation hépatique est nécessaire chez quelques enfants [6]. Certaines observations ont suggéré une origine génétique en raison de cas familiaux [7]. Quelques cas associés à une ichthyose sont liés à une mutation du gène *Claudin-1*, codant pour une molécule de la jonction serrée [8]. D'autres cas de cette cholangite sclérosante néonatale avec ichthyose (neonatal ichthyosis-sclerosing cholangitis (NISCH) syndrome) ont été décrits avec une expression clinique variable du phénotype cutané et hépatique [9]. Toutefois, la majorité des enfants atteints de cholangite sclérosante néonatale n'ont pas d'ichthyose, ce qui suggère que la maladie est hétérogène.

#### *Cholangite sclérosante à début postnatal*

Une cholangite peut être associée à d'autres affections telles l'histiocytose X, un syndrome d'immunodéficience, une maladie chronique inflammatoire de l'intestin ou une hépatite auto-immune et un psoriasis congénital. Dans certains cas cependant, il n'existe aucune pathologie associée [6].

#### *Causes intrahépatiques*

La cholestase intrahépatique représente près de 50% des cas de cholestase néonatale et constitue un groupe hétérogène de maladies.

#### *Maladies infectieuses*

Les causes classiques sont des fœtopathies (rubéole, toxoplasmose, infection à cytomégalovirus et syphilis congénitales) souvent associées à un petit poids de naissance, et des troubles neurologiques ou hématologiques. Des infections bactériennes (dont la plus fréquente est une infection urinaire à *Escherichia coli*) peuvent induire une inhibition du transport des acides biliaires canaliculaires et provoquer une cholestase.

#### *Causes toxiques*

L'agent toxique le plus fréquent pour le foie au cours de la période néonatale est une nutrition parentérale. Les mécanismes sont probablement complexes, associant des infections récidivantes, une réponse inflammatoire, un contenu inapproprié de la nutrition parentérale, l'absence de circulation entérohépatique et l'immaturation du transport biliaire [10]. Dans certains cas, des enfants atteints de cholestase très sévère induite par une nutrition parentérale peuvent présenter une insuffisance hépatique. Des lésions d'origine médicamenteuse peuvent s'ajouter aux altérations hépatiques. Un polymorphisme associé à une diminution de l'expression de la BSEP hépatique a été trouvé significativement plus fréquemment au cours de cholestases d'origine médicamenteuse chez des patients adultes [11], ce qui suggère que des facteurs génétiques peuvent également jouer un rôle chez le nouveau-né dans l'induction d'une hépatopathie due à une nutrition parentérale.

#### *Ischémie*

Chez le nouveau-né, une ischémie s'accompagne fréquemment d'une cholestase sans anomalies autres qu'une cholestase non compliquée. La cholestase est associée à plusieurs facteurs contributifs liés à la sévérité de la détresse néonatale. Les nouveau-nés nés avant 35 semaines d'aménorrhée sont exposés à un risque accru ( $\times 3$ ) de cholestase néonatale [12, 13].

#### *Maladies génétiques*

##### *Syndrome d'Alagille*

Le syndrome d'Alagille est une affection dominante autosomique également appelée «hypoplasie syndromique des voies biliaires». Il affecte tous les groupes ethniques et se caractérise par un ictère néonatal, une cholestase intrahépatique et des troubles du développement affectant le foie, le cœur, les vertèbres, les yeux et le visage. Le syndrome d'Alagille représente 10–15% des cas de cholestase néonatale et sa fréquence est de 1/100 000 naissances vivantes. Le diagnostic clinique est posé sur l'association d'une dysmorphie faciale (front proéminent, yeux

enfoncés, hypertélorisme, petit menton en pointe; fig. 2), d'un embryotoxon postérieur, de vertèbres en forme de papillon, d'une sténose périphérique de l'artère pulmonaire (ou d'une autre cardiopathie) et d'une cholestase due à la rareté des canaux biliaires interlobulaires. La transmission est dominante, avec une pénétrance variable et une importante hétérogénéité des manifestations cliniques, ce qui suggère que plusieurs facteurs sont importants dans la pathogenèse. Le pronostic est plus grave chez l'enfant qui présente un ictère cholestatique néonatal, qui disparaît rarement. Une majorité de ces enfants nécessitera une transplantation hépatique au cours de l'enfance [14]. Cependant, des complications hépatiques sévères sont également possibles dans les hépatopathies à apparition tardive, nécessitant un suivi à vie. Un diagnostic moléculaire est possible: 70% des patients présentent une mutation du gène *jagged-1* codant pour un récepteur Notch intervenant dans la différenciation et le développement cellulaire. Le mécanisme est probablement une haplo-insuffisance. Il n'existe aucune corrélation entre génotype et phénotype. Aucun regroupement de cas n'a été observé et la majorité des mutations sont des mutations familiales spécifiques. Les cas sporadiques sont les plus fréquents (70%), en relation avec le taux élevé de mutations de novo [15]. Le diagnostic moléculaire est difficile en raison d'un taux élevé de nouvelles mutations.

#### Déficit en $\alpha_1$ -antitrypsine

Le déficit en  $\alpha_1$ -antitrypsine est une affection récessive fréquente, affectant 1/2000 naissances vivantes. Le diagnostic est suggéré par une électrophorèse des protéines montrant l'absence du pic des  $\alpha$ -globulines et confirmé par le dosage spécifique de l' $\alpha_1$ -antitrypsine sérique et une analyse du phénotype des protéines. La protéine  $\alpha_1$ -antitrypsine est synthétisée dans le foie et exportée vers les poumons où elle agit comme une antiprotéase, évitant des lésions alvéolaires provoquées par l'élastase leucocytaire. La protéine anormale a un phénotype en «Z», ne peut être exportée hors du foie et polymérise dans le réticulum endoplasmique. Une accumulation intrahépatique de la protéine Z mutante induit une activation de l'autophagie, des lésions mitochondriales et une activation des caspases et donc des lésions hépatocellulaires. Seuls les patients de génotype ZZ présentent une cholestase dans l'enfance ou des atteintes pulmonaires et hépatiques à l'âge adulte. Une hépatopathie peut survenir à tout âge. La majorité des enfants est exempte de dysfonctionnement hépatique significatif, et seule une petite proportion des enfants homozygotes ZZ (10–15%) présente une cholestase au cours de la période néonatale. La pré-



**Fig. 2.** Nourrisson atteint de syndrome d'Alagille. Noter les traits caractéristiques: front proéminent, yeux enfoncés, hypertélorisme, petit menton en pointe.

sentation clinique variable suggère une importante contribution de facteurs modifiants génétiques et environnementaux. L'état de porteur hétérozygote pour le gène Z mutant, présent chez 1,5–3% de la population, n'est pas une cause de lésion hépatique mais ce gène peut être un modificateur pour d'autres affections hépatiques [16–18]. La caractéristique clinique de la présentation néonatale peut être très similaire à celle d'une atresie des voies biliaires. Il n'existe aucune prise en charge thérapeutique spécifique et l'évolution est variable: 50% des enfants ne présenteront plus d'anomalie hépatique à l'âge adulte, 10% demeureront cholestatiques et nécessiteront une transplantation hépatique, et certains (40–50%) seront atteints d'une hépatopathie compensée avec de discrètes altérations et pourront nécessiter une transplantation hépatique à l'âge adulte.

#### Mucoviscidose

La mucoviscidose est l'une des affections héréditaires les plus fréquentes chez les Caucasiens (1/2000 naissances vivantes en Europe). La présentation clinique peut être variable. Une cholestase néonatale est une manifestation clinique primaire typique mais rare d'une mucoviscidose et est le plus souvent associée à un iléus méconial. Le mécanisme est probablement une obstruction des canalicules biliaires par des sécrétions mucoïdes anormales. Les patients peuvent présenter une cholestase complète simu-

lant une atresie des voies biliaires. Parmi les patients mucoviscidiques atteints de cholestase néonatale, un tiers présente une autre affection accroissant le risque de cholestase, par exemple un déficit en  $\alpha_1$ -antitrypsine, un hypopituitarisme, une asphyxie périnatale ou une nutrition parentérale totale [19].

#### Cholestase intrahépatique familiale progressive

La cholestase intrahépatique familiale progressive (CIFP) est un groupe hétérogène de maladies représentant 10% des cas de cholestase néonatale. La présentation clinique est une cholestase néonatale ou infantile avec prurit. Elle évolue vers une cirrhose ou une insuffisance hépatique dans l'enfance, nécessitant souvent une transplantation hépatique. La transmission est autosomique récessive. Trois groupes de maladies ont été récemment identifiés, avec des caractéristiques phénotypiques particulières (voir chapitre suivant).

La CIFP-1 et la CIFP-2 se caractérisent par une cholestase précoce avec insuffisance hépatique fréquente et prurit sévère; l'activité de la gamma GT est toujours normale. La CIFP-1 est due à une mutation du gène *FIC1*, codant pour une ATPase, présent au pôle canaliculaire de l'hépatocyte et jouant un rôle encore inconnu dans la formation de la bile. Certains patients peuvent présenter des altérations d'autres organes que le foie, par exemple diarrhée, insuffisance rénale, pancréatite et surdité. La CIFP-2 est due à une mutation du gène *BSEP* qui intervient dans l'exportation des sels biliaires dans les canalicules. L'évolution est souvent plus sévère que celle du déficit CIFP-1.

La CIFP-3 est due à une mutation du gène *MDR3*, qui est un transporteur hépatocyttaire transmembranaire des phospholipides. Comparativement aux deux premières maladies, le déficit CIFP-3 se caractérise par un prurit moins intense, une hypertension portale fréquente, une insuffisance hépatique tardive et une activité gamma GT élevée.

Cinquante pour cent des patients atteints de CIFP répondent bien à l'acide ursodésoxycholique. Certains enfants peuvent bénéficier d'un traitement par un détournement biliaire externe partiel (à l'exception de ceux atteints de déficit en *MDR3*). Les répondeurs partiels ou les non-répondeurs nécessiteront une transplantation hépatique [20–22]. Si un diagnostic moléculaire est disponible pour la famille, un diagnostic prénatal est possible dans certains laboratoires [23].

#### Erreurs innées de la synthèse des acides biliaires

Les erreurs innées de la synthèse des acides biliaires sont des anomalies spécifiques affectant les enzymes in-

tervenant dans les réactions menant du cholestérol aux acides cholique et chénodésoxycholique [24]. À la naissance ou au début de l'enfance, les sujets atteints présentent un ictère cholestatique, une carence en vitamines liposolubles et des selles acholiques ou graisseuses (stéatorrhée). Les transaminases sériques sont habituellement élevées, l'activité gamma GT est normale et une hyperbilirubinémie conjuguée est souvent présente. Des biopsies hépatiques peuvent ne révéler aucune modification spécifique mais une transformation des hépatocytes en cellules géantes, une inflammation, une fibrose et une cholestase canaliculaire et hépatocyttaire sont habituelles. L'identification des anomalies de la synthèse des acides biliaires repose sur une analyse des urines et du sérum par spectrométrie de masse afin d'établir l'absence ou la forte réduction de certains acides biliaires primaires, les acides cholique et chénodésoxycholique, en association à la présence de quantités excessives d'acides biliaires et de stérols atypiques, synthétisés en conséquence du déficit enzymatique.

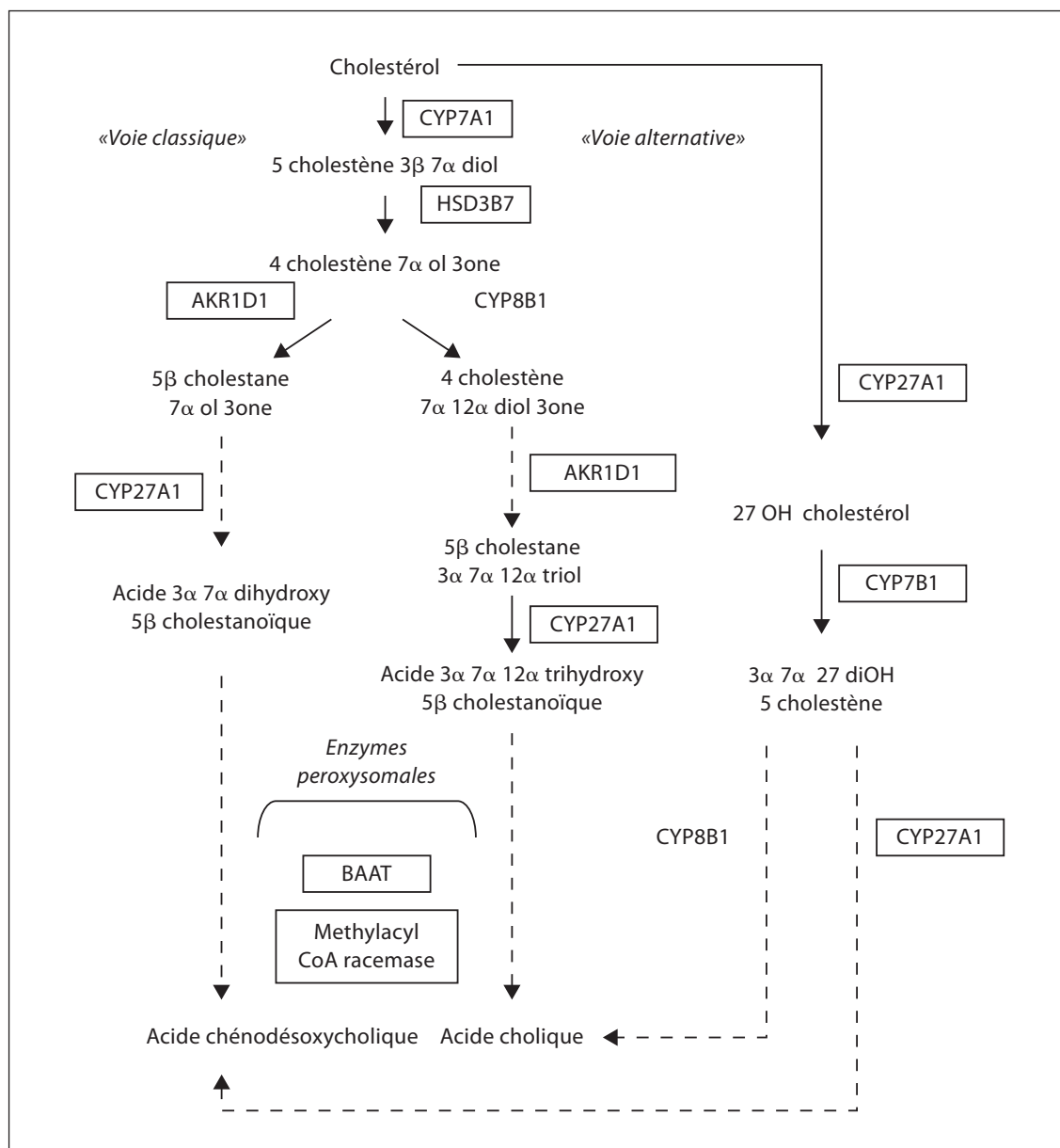
Des mutations de plusieurs gènes ont été identifiés à ce jour (fig. 3) [25, 26]:

déficit en 3 $\beta$ -hydroxy-C27-stéroïde déshydrogénase oxydoréductase (*HSD3B7*), en  $\Delta$ 4-3-oxostéroïde 5 $\beta$ -réductase (*AKR1D1*), en oxystérol 7 $\alpha$ -hydroxylase (*CYP7B1*), en 2-méthylacyl-CoA racémase, en stérol 27-hydroxylase (*CYP27A1*), en acide biliaire CoA:acide aminé N-acyltransférase (*BAAT*) et en cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase (*CYP7A1*).

Un diagnostic précoce est important car il est possible de traiter les patients avec succès par administration orale d'acide cholique. Une normalisation des enzymes hépatiques sériques et de la bilirubinémie et une disparition des lésions histologiques sont des réponses constantes au traitement par acide biliaire, et la nécessité d'une transplantation hépatique peut être évitée dans la plupart des cas. Des anomalies de la biosynthèse des acides biliaires, en particulier un déficit en 3 $\beta$ -hydroxy-C27-stéroïde déshydrogénase oxydoréductase peuvent également provoquer une cholestase chronique d'apparition tardive. Chez ces sujets, les antécédents médicaux révèlent généralement une discrète élévation des transaminases au cours de la petite enfance, qui a souvent disparu, pour ne réapparaître que plus tard avec la survenue précoce d'un rachitisme par carence en vitamine D.

#### Maladie de Niemann-Pick de type C

La maladie de Niemann-Pick de type C est un trouble rare, autosomique et récessif du stockage des lipides caractérisé par une neurodégénérescence progressive. La pré-



**Fig. 3.** Voies de la biosynthèse des acides biliaires. La voie classique de la biosynthèse des acides biliaires est seulement présente dans les hépatocytes. La voie alternative existe dans tous les tissus. Seules les étapes régulatrices majeures et les principales enzymes sont présentées. La voie classique synthétise 2 acides biliaires primaires, l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique. Les enzymes encadrées sont celles connues comme impliquées dans des erreurs innées de la synthèse des acides biliaires. CYP7A1 = cholestérol 7α-hydroxylase; HSD3B7 = 3β-hydroxy-C27-stéroïde déshydrogénase oxydoréductase; CYP8B1 = stérol 12 α-hydroxylase; AKR1D1 = Δ4-3-oxostéroïde 5β-réductase; CYP27A1 = stérol 27-hydroxylase; CYP7B1 = oxystérol 7α-hydroxylase; BAAT = acide biliaire CoA:acide aminé N-acyltransférase.

sentation clinique est hétérogène, et l'âge de survenue va de la période périnatale à l'âge adulte. Chez les nouveau-nés, une hépatomégalie et une splénomégalie sont fréquentes, associées à un ictère cholestatique prolongé. L'ictère

disparaît le plus souvent spontanément, mais, parfois, une insuffisance hépatique rapidement fatale survient. L'âge d'apparition de troubles neurologiques et leur évolution déterminent la sévérité de la maladie. Une maladie de Nie-

mann-Pick est diagnostiquée chez 8% des nourrissons explorés en raison d'une cholestase. Elle doit être envisagée chez tout nourrisson présentant une cholestase, particulièrement en association à une splénomégalie ou à des troubles neurologiques. Le diagnostic est suspecté quand des cellules spumeuses chargées de lipides sont décelées dans la moelle osseuse et le foie. Le gène muté intervient dans le transport intracellulaire du cholestérol et provoque une accumulation de cholestérol non estérifié dans les lysosomes. Le diagnostic est établi par la démonstration de ces anomalies dans des fibroblastes en culture. Un diagnostic moléculaire est possible. Deux gènes sont impliqués: *NPC1* et *NPC2*, ce qui permet un diagnostic prénatal [27]. Il n'existe aucun traitement spécifique.

#### Maladies mitochondriales

Des pathologies mitochondriales peuvent se manifester par une insuffisance hépatique aiguë néonatale, une stéato-hépatite, une cholestase ou une cirrhose avec insuffisance hépatique chronique d'apparition insidieuse. Des troubles neuromusculaires significatifs sont habituellement présents, ainsi qu'une atteinte multiviscérale et une acidémie lactique. L'atteinte hépatique est habituellement progressive et fatale par la suite. Plusieurs anomalies moléculaires (mutations de gènes nucléaires tels *SCO1*, *BCSIL*, *POLG*, *DGUOK* et *MPV17* et une délétion ou un réarrangement de l'ADN mitochondrial) ont été identifiées ces dernières années, avec la possibilité d'un diagnostic génétique et prénatal. Le traitement médical actuel des hépatopathies mitochondriales est largement inefficace et le pronostic est habituellement mauvais. Le rôle d'une transplantation hépatique chez les patients insuffisants hépatiques demeure mal défini en raison de la nature systémique de la maladie, avec possibilité d'atteinte d'autres organes que le foie [28, 29].

#### Galactosémie

La galactosémie se caractérise par une anomalie du métabolisme du galactose entraînant l'accumulation de galactose-1-phosphate. Cette maladie autosomique récessive affecte 1/35 000 nouveau-nés en Europe. Ses manifestations cliniques apparaissent au cours des premiers jours de la vie et incluent des vomissements, un ictère, une léthargie, une hépatomégalie et une insuffisance hépatique chez un nourrisson allaité au sein ou recevant une formule contenant du lactose. Sans traitement, cette affection évolue rapidement vers une insuffisance hépatique et rénale avec sepsis dû à des bactéries à Gram-négatif. Une cataracte apparaît au bout de plusieurs jours ou semaines et devient rapidement irréversible. Le diagnostic repose

sur la détection d'une accumulation de galactose-1-phosphate dans les érythrocytes (spot test), la mesure de l'activité galactose-1-phosphate uridyl transférase dans les érythrocytes, la détermination d'un déficit en l'une des enzymes de la voie métabolique et l'identification de la mutation génique. Trois enzymes interviennent dans la voie métabolique du galactose: 1) galactose-1-phosphate uridyl transférase (la plus fréquente), 2) galactokinase et 3) uridine diphosphate galactose-4-épimérase.

Un diagnostic rapide est important afin de pouvoir instaurer un régime sans lactose. L'insuffisance hépatique disparaît en quelques jours. Le régime sans lactose doit être maintenu à vie. Dans le cas contraire, des complications neurologiques (diminution des performances intellectuelles avec l'âge) et un hypogonadisme hypergonadotrope (dysfonctionnement ovarien) apparaissent au cours de l'enfance. Malgré un régime strict, des complications à long terme, par exemple retard mental, dyspraxie verbale, anomalies motrices et hypogonadisme, sont fréquentes. Des auteurs ont suggéré que ces complications pouvaient résulter de la synthèse endogène du galactose ou d'une galactosylation anormale. De nouvelles stratégies thérapeutiques destinées à prévenir la production de galactose-1-phosphate doivent être conçues [30].

#### Tyrosinémie de type 1

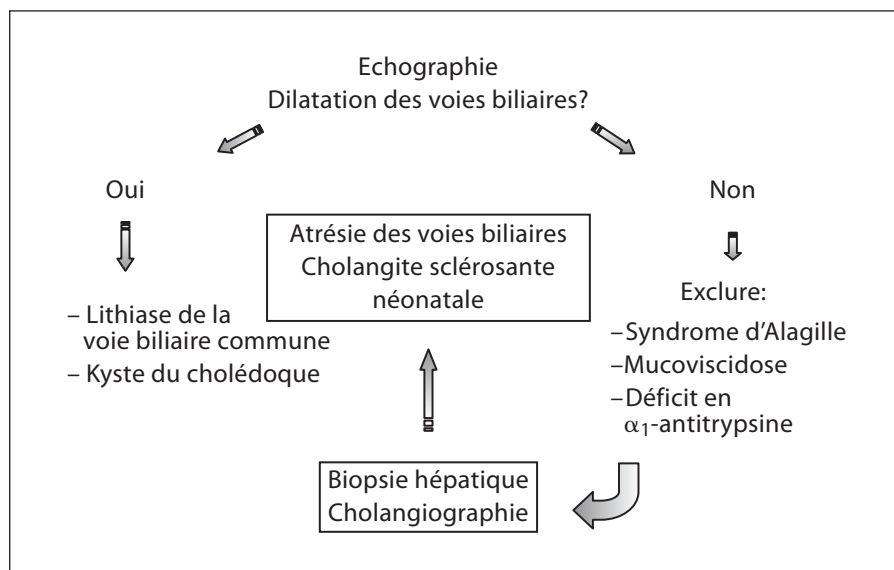
La tyrosinémie de type 1 est une affection autosomique récessive due à un déficit en fumaryl-acéto-acétate, enzyme intervenant dans le catabolisme de la tyrosine. Dans la forme néonatale aiguë, les troubles apparaissent entre les âges de 2 et 6 semaines, avec des manifestations d'insuffisance hépatocellulaire, dont vomissements, diarrhée, ictère, hypoglycémie, œdème, ascite et saignements. Une septicémie est une complication fréquente. Le diagnostic est confirmé par la détection d'acide  $\delta$ -aminolévulinique et de succinyl acétone dans l'urine, et par une mesure de l'activité enzymatique dans les fibroblastes. Le traitement repose sur un régime restreint en tyrosine et le NTBC [(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)-cyclohexane-1,3-dione] qui inhibe la tyrosine oxydase et s'oppose à l'accumulation de succinyl acétone toxique [31]. Malgré ce traitement, un hépatome survient chez certains patients, avec un taux élevé d' $\alpha$ -foetoprotéine, et nécessitant une transplantation hépatique [32]. Le diagnostic prénatal repose sur un dosage de métabolites, une étude enzymatique ou la recherche de la mutation quand elle est connue.

#### Affections peroxysomales

De nombreuses affections peroxysomales ont un impact sur la synthèse des acides biliaires [33]. Le syndrome



**Fig. 4.** Algorithme en cas de selles très pâles ou acholiques. Le premier point consiste à savoir si les voies biliaires sont dilatées ou non. En l'absence d'obstruction extra-hépatique, un syndrome d'Alagille, une mucoviscidose et un déficit en  $\alpha_1$ -antitrypsine doivent être exclus. Si aucune étiologie évidente n'est retrouvée, une biopsie hépatique ou une cholangiographie doivent être effectuées.



de Zellweger, qui est défini par une réduction du nombre des péroxysomes, se caractérise par des dysmorphies craniofaciales, une hypotonie marquée et des convulsions, ainsi que par un dysfonctionnement hépatique et rénal. Une hépatomégalie et une cholestase avec fibrose progressive sont observées. Le diagnostic biochimique repose sur l'étude des acides gras à très longue chaîne. Cette altération du métabolisme entraîne l'accumulation de métabolites toxiques et des lésions des cellules en développement. La maladie est transmise sous forme de trait autosomique récessif. La plupart des nourrissons atteints de syndrome de Zellweger décèdent au cours de la première année de la vie à la suite d'une apnée ou d'une atteinte respiratoire due à une infection ou à des convulsions intractables.

#### Syndromes des glycoprotéines déficientes en hydrates de carbone

Les syndromes des glycoprotéines déficientes en hydrates de carbone (carbohydrate-deficient glycoproteins, CDG) sont un groupe de troubles de la synthèse des glycoprotéines caractérisés par des atteintes multiviscérales. Le syndrome CDG de type 1b se caractérise par des manifestations hépatiques et intestinales (diarrhée, vomissements, hépatomégalie avec fibrose hépatique) et par l'absence d'atteinte neurologique. La fibrose hépatique peut évoluer vers une cirrhose et une insuffisance hépatique [34]. Cette forme de syndrome CDG peut être traitée avec succès par le mannose par voie orale. Le diagnostic biologique repose sur la démonstration d'une glycosylation anormale des glycoprotéines sériques, une mesure des ac-

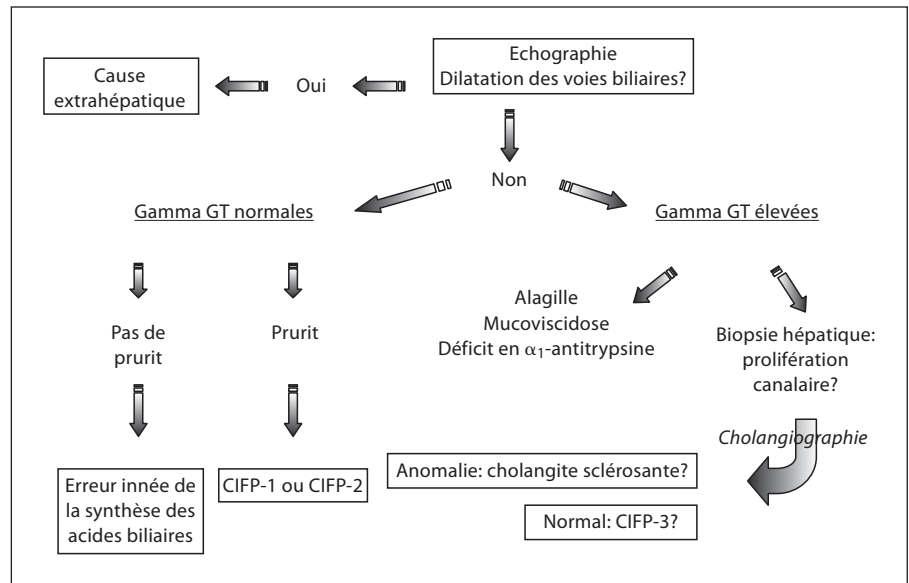
tivités enzymatiques leucocytaires et la détection de mutations dans les gènes correspondants. Un diagnostic prénatal de syndrome CDG est possible.

#### Cholestase néonatale transitoire

La cholestase néonatale transitoire représente 5–10% des cas de cholestase néonatale. Elle est souvent appelée «hépatite néonatale», mais aucun agent infectieux n'est décelé. L'évolution est toujours favorable, vers une récupération totale. Le diagnostic doit être posé avec prudence, après des explorations approfondies. Si une biopsie hépatique est effectuée, une hépatite à cellules géantes multinucléées s'observe, avec prolifération canalaire discrète et fibrose inflammatoire portale modérée [35]. Le mécanisme est probablement multifactoriel: immaturité de la sécrétion des acides biliaires au cours de la période néonatale, lésion hépatique fœtale (ischémie, infection), jeûne prolongé (nutrition parentérale) et, peut-être, facteurs génétiques prédisposant à une cholestase [36]. Les autres causes de cholestase néonatale doivent être exclues avant de conserver ce diagnostic.

#### Approche pratique du diagnostic d'une cholestase néonatale

En cas de suspicion de cholestase, le premier et le plus important des points à évaluer est la couleur des selles. Si les selles sont acholiques, une atrésie des voies biliaires doit être diagnostiquée ou exclue. Si une pathologie obstructive



**Fig. 5.** Algorithme en cas de selles pâles mais non acholiques. Un obstacle extrahépatique doit être exclu. Si le taux de gamma GT est bas, une CIFP-1 ou une CIFP-2 et des erreurs innées de la synthèse de la bile sont possibles. Si le taux de gamma GT est élevé, un syndrome d'Alagille, une mucoviscidose et un déficit en  $\alpha_1$ -antitrypsine doivent être exclus. Si aucune étiologie n'est évidente, une biopsie hépatique et une cholangiographie doivent être réalisées.

de l'arbre biliaire extrahépatique est exclue, le diagnostic d'atrésie des voies biliaires est probable. Une cholangiographie et une biopsie hépatique doivent être réalisées. Si le tractus biliaire n'est pas perméable, une intervention de Kasai doit être effectuée. Si le tractus biliaire est perméable, un autre diagnostic et une éventuelle cholangite sclérosante néonatale doivent être envisagés (fig. 4).

#### *Atrésie des voies biliaires*

Les points suivants doivent être pris en compte afin de ne pas ignorer une atrésie des voies biliaires: 1) une cholestase néonatale est une atrésie des voies biliaires jusqu'à démonstration définitive du contraire; 2) un diagnostic d'atrésie des voies biliaires est une urgence; 3) ne pas penser en premier lieu à un ictère dû au lait maternel; 4) demander aux parents quelle est la couleur des selles; 5) ne pas croire qu'une croissance normale exclut une hépatopathie sévère; 6) ne pas arrêter les explorations après la détection d'un cytomégalovirus dans les urines; 7) ne pas croire que la bilirubinémie est toujours très élevée dans une atrésie des voies biliaires; 8) effectuer une biopsie hépatique si le diagnostic n'est pas sûr; 9) organiser une cholangiographie opératoire quand une atrésie des voies biliaires n'est pas exclue et quand le temps est compté.

Si les selles sont pâles mais non acholiques, des tests biochimiques (liés aux diverses causes de cholestase néonatale) ou une biopsie hépatique faciliteront le diagnostic. Différents paramètres sont importants, par exemple une dilatation des voies biliaires et le degré d'activité gamma GT (fig. 5).

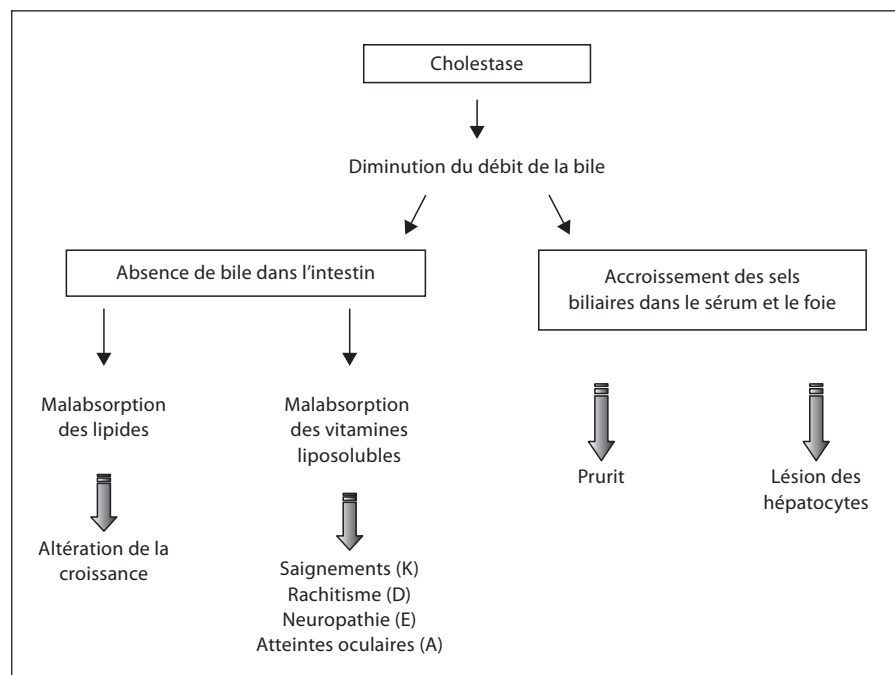
#### **Prise en charge d'un enfant cholestatique**

En sus d'un éventuel traitement spécifique, le traitement des conséquences d'une cholestase est important afin d'éviter des complications. La conséquence majeure est l'altération de l'absorption des lipides due à l'absence de bile dans l'intestin. Une malabsorption des vitamines liposolubles peut entraîner des saignements (carence en vitamine K), un rachitisme (carence en vitamine D), une neuropathie (carence en vitamine E) et des atteintes oculaires (carence en vitamine A). Des vitamines hydrosolubles doivent être administrées par voie orale à doses élevées tant que la cholestase n'est pas trop sévère et que le taux des vitamines A, E et D est régulièrement vérifié. Si la cholestase est sévère, ou en cas de mauvaise réponse à la voie orale, des injections parentérales sont obligatoires.

Une altération de l'absorption des lipides et une cholestase peuvent sévèrement altérer la croissance. Des formules enrichies en triglycérides à chaîne moyenne peuvent améliorer la malabsorption des lipides et la nutrition. Chez le nourrisson cholestatique, 180–200 calories/kg/jour peuvent être nécessaires, et une alimentation entérale doit être mise en route afin de maintenir la croissance.

L'administration d'acide ursodésoxycholique (acide biliaire hydrophile) est bénéfique dans la cholestase. Les mécanismes précis de son action ne sont pas encore totalement élucidés. Il existe probablement un enrichissement du pool d'acides biliaires par des acides biliaires plus hydrophiles et il stimulerait le débit de la bile. L'acide ursodésoxycholique améliore des paramètres biochimiques

**Fig. 6.** Conséquences d'une cholestase. En cas de cholestase, une diminution du débit de la bile est responsable d'un accroissement des sels biliaires sériques ce qui provoque un prurit et des lésions hépatiques. L'absence de bile dans l'intestin aboutit à une malabsorption des lipides et une altération de la croissance, et une malabsorption des vitamines liposolubles aboutit à des saignements (carence en vitamine K), un rachitisme (carence en vitamine D), une neuropathie (carence en vitamine E) et des atteintes oculaires (carence en vitamine A).



ques et contrôle la progression de la fibrose dans la CIFP. Son efficacité n'est pas démontrée dans d'autres syndromes cholestatiques, mais l'acide ursodésoxycholique semble améliorer des paramètres biochimiques et accélère la disparition de l'ictère dans la cholestase néonatale transitoire. Son seul effet indésirable est une diarrhée qui répond à une réduction de la dose. Son administration est recommandée à la posologie de 20 mg/kg/jour.

Le prurit est un symptôme débilitant au cours d'une cholestase sévère et n'est manifeste qu'à partir du second semestre de la vie. Le traitement le plus efficace est la rifampicine à raison de 5–20 mg/kg/jour. Son mécanisme d'action est mal compris mais fait probablement intervenir l'inhibition du captage de la bile par les hépatocytes et l'induction d'enzymes microsomiaux. Le phénobarbital et la cholestyramine sont moins efficaces et ont un plus grand nombre d'effets indésirables.

Des vaccinations doivent être effectuées, particulièrement si une future transplantation hépatique est probable (fig. 6).

## Conclusion

Le diagnostic précoce d'une cholestase néonatale est important, compte tenu de la sévérité d'une atresie des voies biliaires. La transplantation hépatique a spectacula-

irement modifié le pronostic de l'atresie des voies biliaires et de nombreuses autres maladies cholestatiques de l'enfant. Le progrès thérapeutique en hépatologie pédiatrique est essentiellement lié à la transplantation hépatique, qui donne une bonne chance de survie et une bonne qualité de vie. Les résultats à long terme de la transplantation sont bons, avec un taux de survie voisin de 90% 5 ans après l'intervention. Il s'agit cependant d'une intervention très difficile avec de nombreuses complications chirurgicales et médicales, par exemple insuffisance rénale et syndrome lymphoprolifératif post-transplantation. Des traitements médicaux spécifiques ont été développés pour certaines pathologies telles le NTBC dans la tyrosinémie de type I et l'acide cholique dans les troubles de la synthèse des acides biliaires qui évitent une transplantation dans la majorité des cas. À l'exception de ces deux cas particuliers, le seul traitement médical possible d'une cholestase est non spécifique: l'acide ursodésoxycholique. Les progrès récents du diagnostic génétique des affections cholestatiques pourraient aboutir à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques et à la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques telles la transplantation de cellules hépatiques ou la thérapie génique.

## Bibliographie

- 1 Bernard O: Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. *Arch Pediatr* 1998;5:1031-1035.
- 2 Setchell D, Dumaswala R, Colombo C, Ronchi M: Hepatic bile acid metabolism during early development revealed from the analysis of human fetal gallbladder bile. *J Biol Chem* 1988;263:16637-16644.
- 3 Jacquemin E: Development and physiopathology of biliary secretion. *Arch Fr Pediatr* 1992;49:741-748.
- 4 Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al: Epidemiology of biliary atresia in France: a national study. *J Hepatol* 1999;31:1006-1013.
- 5 Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al: Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999;30:606-611.
- 6 Debray D, Parient D, Urvoas E, et al: Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994;12:49-56.
- 7 Amedee-Manesme O, Bernard O, Brunelle F, et al: Sclerosing cholangitis with neonatal onset. *J Pediatr* 1987;111:225-229.
- 8 Hadj-Rabia S, Baala L, Vabres P, et al: Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. *Gastroenterology* 2004;127:1386-1390.
- 9 Feldmeyer L, Huber M, Fellmann F, et al: Confirmation of the origin of the NISCH syndrome. *Hum Mutat* 2006;27:408-410.
- 10 Krawinkel MB: Parenteral nutrition-associated cholestasis – what do we know, what can we do? *Eur J Pediatr Surg* 2004;14:230-234.
- 11 Lang C, Meier Y, Stieger B, et al: Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:47-60.
- 12 Herzog D, Chessex P, Martin S, Alvarez F: Transient cholestasis in new born infants with perinatal asphyxia. *Can J Gastroenterol* 2003;17:179-182.
- 13 Vajro P, Amelio A, Stagni A, et al: Cholestasis in new born infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatr* 1997;86:895-898.
- 14 Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O: Outcome of liver disease with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001;49:431-435.
- 15 Crosnier C, Driancourt C, Raynaud N, et al: Mutations in JAGGED1 gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome. *Gastroenterology* 1999;116:1141-1148.
- 16 Teckman JH: Alpha1-antitrypsine deficiency in childhood. *Semin Liver Dis* 2007;27:274-281.
- 17 Regev A, Guaqueta C, Molina EG, et al: Does the heterozygous state of alpha1-antitrypsine deficiency have a role in chronic liver diseases? Interim results of a large case-control study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:S30-S35.
- 18 Hinds R, Hadchouel A, Shanmugham NP, et al: Variable involvement in siblings with PiZZ alpha-1-antitrypsine deficiency related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:136-138.
- 19 Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M: Neonatal cholestasis in childhood. *Arch Dis Child* 1996;75:67-70.
- 20 Englert C, Grabhorn E, Richter A, et al: Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplantation* 2007;84:1361-1363.
- 21 Bustorff-Silva J, Sbraggia Neto L, Olimpio H, et al: Partial internal biliary diversion through a cholecystojejunocolonic anastomosis – a novel surgical approach for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: a preliminary report. *J Pediatr Surg* 2007;42:1337-1340.
- 22 de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al: Mutation in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:282-287.
- 23 Jung C, Driancourt C, Baussan C, et al: Prenatal molecular diagnosis of inherited cholestasis diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:453-458.
- 24 Russell DW, Setchell KDR: Bile acid biosynthesis. *Biochemistry* 1992;31:4737-4739.
- 25 Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M, et al: Molecular genetics of 3beta-hydroxy-delta5-C27 steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1833-1841.
- 26 Setchell KD, Heubi JE: Defects in bile acid biosynthesis – diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:17-22.
- 27 Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al: Niemann-Pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:44-50.
- 28 Lee WS, Sokol RJ: Liver disease in mitochondrial disorders. *Semin Liver Dis* 2007;27:259-273.
- 29 Lee WS, Sokol RJ: Mitochondrial hepatopathies: advance in genetics and pathogenesis. *Hepatology* 2007;45:1555-1565.
- 30 Bosch AM: Classical galactosemia revisited. *J Inher Metab Dis* 2006;29:516-525.
- 31 McKiernan PJ: Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Drugs* 2006;66:743-750.
- 32 Van Spronsen FJ, Bijleveld CM, Van Maldegem BT, Wijburg FA: Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2 nitro-4-3 trifluoro- methylbenzoyl)-1, 3-cyclohexanedione treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:90-93.
- 33 Depreter M, Espeel M, Roels F: Human peroxisomal disorder. *Microsc Res Tech* 2003;61:203-223.
- 34 de Lonlay P, Seta N, Barrot S, et al: A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J Med Genet* 2001;38:14-19.
- 35 Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, et al: Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *J Pediatr* 1998;133:563-567.
- 36 Hermeziu B, Sanlaville D, Girard M, et al: Heterozygous bile salt export pump deficiency: a possible genetic predisposition to transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:114-116.