

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2012

Thèse N° 007/12

LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES ATRESIES DES VOIES BILIAIRES (A propos de 35 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/01/2012

PAR

Mlle. DERROUICH ILHAM

Née le 31 Décembre 1984 à Errachidia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Atrésie des voies biliaires - Choléstase néonatale - Cirrhose biliaire
Intervention de Kasai - Transplantation hépatique

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. KISRA MOUNIR.....	RAPPORTEUR
Professeur de Chirurgie pédiatrique	
M. BOUABDALLAH YOUSSEF.....	} JUGES
Professeur de Chirurgie pédiatrique	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

SOMMAIRE

I/ INTRODUCTION.....	5
II/ RAPPELS :.....	6
A/ ANATOMIQUE :	6
1/ Anatomie des voies biliaires intra-hépatiques.	6
2/ Anatomie des voies biliaires extra-hépatiques.	8
B/ EMBRYOLOGIQUE :	11
1/ Embryogenèse des voies biliaires intra-hépatiques.....	11
2/ Embryogenèse des voies biliaires extra-hépatiques.....	13
3/ En post-natal	15
C/ HISTOLOGIQUE :	16
1/ Mécanismes de la fibrogenèse hépatique.	16
2/Evaluation de la fibrose hépatique.	19
D/ ETIOPATHOGENIQUE :.....	20
1/ Théories infectieuses :	20
a-Rotavirus des groupes A et C.....	20
b-Reovirus.....	21
c-Virus des hépatites.	22
d-CMV.....	22
e-Autres.	22
2/ Exposition à des substances toxiques.	22
3/ Défaut de morphogenèse.....	23
4/ Réponse immunitaire ou inflammatoire anormale.....	24
5/ Origine vasculaire.	24
III/ MATERIEL ET METHODES	25

IV/ RESULTATS:	26
A/ Données épidémiologiques:	26
1/ Répartition selon le sexe.....	26
2/ Répartition selon l` âge.....	27
B/ Données cliniques:.....	28
1/ ATCD.	28
2/ Signes fonctionnels.....	28
3/ Examen somatique.	30
C/ Données biologiques:	30
D/ Données morphologiques:.....	30
1/ Echographie abdominale.....	30
2/ Cholangiographie.	32
E/ Données histologiques:.....	33
F/ Autres bilans:	34
1/ FOGD.	34
2/ Echo-cardiographie.	34
3/ Radiographie pulmonaire.....	34
G/ PEC THERAPEUTIQUE:	35
1/ Traitement médical:.....	35
2/ Traitement chirurgical:.....	35
V/ DISCUSSION:	48
A/ EPIDEMIOLOGIE.....	48
B/ DEPISTAGE DE L` ATRESIE DES VOIES BILIAIRES.	50
C/ APPROCHE DIAGNOSTIQUE:.....	51
1/ Types d`AVB.	51
2/ Diagnostic anténatal.	54

3/ Diagnostic post natal.....	54
D/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	61
E/ PEC THERAPEUTIQUE:.....	63
1/ Traitement diététique de la choléstase.....	63
2/ Traitement symptomatique du prurit.....	64
3/ Traitement chirurgical:.....	69
a-Intervention de Kasai:.....	69
§ Les principes de l` intervention.....	70
§ La place de la laparoscopie.....	82
§ La place du système robotique.....	86
§ Les complications:.....	87
•.....	C
omplications précoces.....	87
•.....	C
omplications tardives.....	89
b-Transplantation hépatique.....	90
F/ PRONOSTIC:	93
1/ L`âge à l`intervention.....	93
2/ L`importance de la fibrose hépatique au moment de l`intervention...	96
3/ La taille des canalicules biliaires.....	97
4/ Les autres facteurs.....	98
VI/ CONCLUSION	101
VII/ RESUMES.....	102
VIII/ BIBLIOGRAPHIE	107

LA LISTE DES ABREVIATIONS

AVB	: Atrésie des voies biliaires.
AUDC	: Acide urso-deoxycholique.
BD	: Bile duct (canal biliaire).
CEF	: Cellules étoilées du foie.
GBC	: Gallbladder contractility (contractilité de la vésicule biliaire).
GBL	: Gallbladder length (longueur de la vésicule biliaire).
HPC	: Hépto-porto-cholécystotomie.
HPE	: Hépto-porto-entérostomie.
MEC	: Matrice extracellulaire.
PBF	: Ponction biopsie hépatique.
PT	: Portal tract (espace porte).
TH	: Transplantation hépatique.
TCS	: Triangular cord sign (signe de cône fibreux).
SPS	: Syndrome de polysplénie.
Vb	: Vésicule biliaire.
VB	: Voie biliaire.

I/ INTRODUCTION - DEFINITION:

L'atrésie des voies biliaires est une maladie rare affectant les voies biliaires extra et intra-hépatique et résultant d'un processus inflammatoire dynamique, destructeur et sclérosant qui mène à la fibrose et à l'oblitération des canaux biliaires, avec comme conséquence le développement de la choléstase néonatale puis de la cirrhose hépatique irréversible.

Elle constitue la première cause de choléstase néonatale et ses étiologies demeurent inconnues malgré plusieurs hypothèses étiopathogéniques. Elle touche 1 sur 8000 à 12000 nouveau nés vivants, et existe sous deux formes cliniques: La forme foétale associée dans 10 à 25 % des cas à un syndrome poly malformatif [1], et la forme périnatale sans malformation associée et d'évolution plus lente [2].

La 1^{ère} description de cas d'enfants semblant être atteints d'une atrésie des voies biliaires date du XIX^{ème} siècle avec Home en 1813 puis Burns en 1817 et plusieurs essais thérapeutiques et options chirurgicales ont été suggérés mais avec des résultats non satisfaisants jusqu'au 1959 avec Kasai qui publia sa technique chirurgicale communément appelée « l'opération de Kasai » qui est une porto-entero-anastomose permettant de rétablir le flux biliaire vers l'intestin.

Actuellement le traitement de l'AVB est séquentiel: en période néonatale; l'intervention de Kasai qui doit être réalisée rapidement, et ultérieurement la transplantation hépatique qui peut être nécessaire en cas d'échec de rétablissement de flux biliaire vers l'intestin et/ou en cas de complications liées à la cirrhose.

Les résultats de Kasai restent différents selon les centres hospitaliers et les équipes chirurgicales et notre travail vient pour rapporter l'expérience de notre équipe en matière de la prise en charge chirurgicale de ces atrésies.

II/ RAPPELS:

A/ ANATOMIQUE :

1/ Anatomie des voies biliaires intra-hépatiques :

Les VBIH sont formées des canaux sous segmentaires, segmentaires et sectoriels qui se réunissent pour former les canaux hépatiques droit et gauche. Le canal hépatique droit est court (1cm environ), et son trajet est principalement intra-parenchymateux, le canal hépatique gauche est plus long (1à 3cm) et son siège est principalement extra-parenchymateux. Ces 2 canaux sont situés dans le plan de la plaque hilare à laquelle ils adhèrent et qui assure leur vascularisation de contact par des vaisseaux de petite taille, issus des branches de l'artère hépatique.

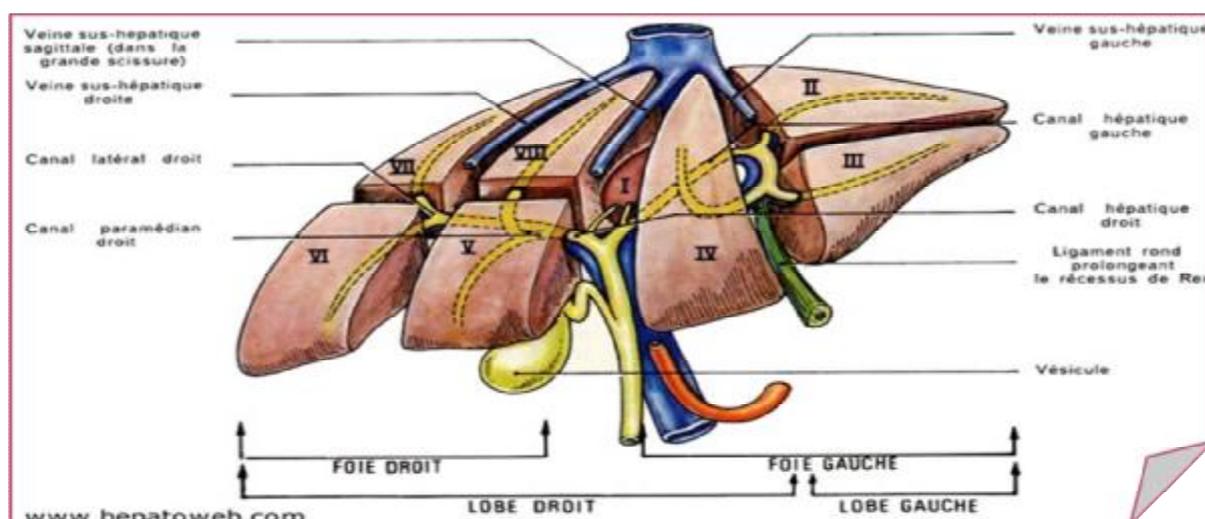


Figure 1: Les voies biliaires intra-hépatiques et segmentation hépatique [3].

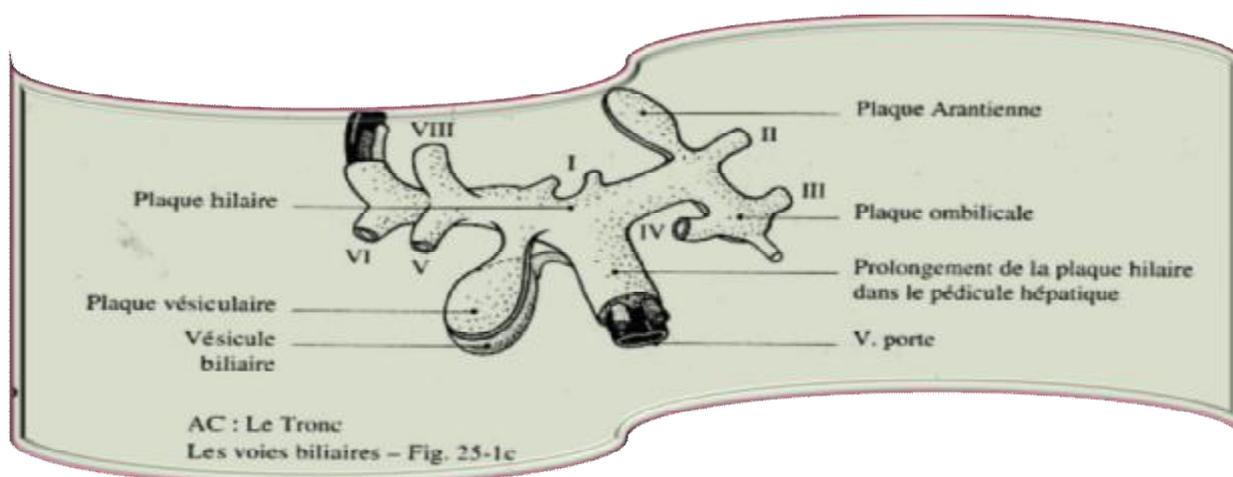


Figure 2: La constitution des canaux hépatiques droit et gauche [4].

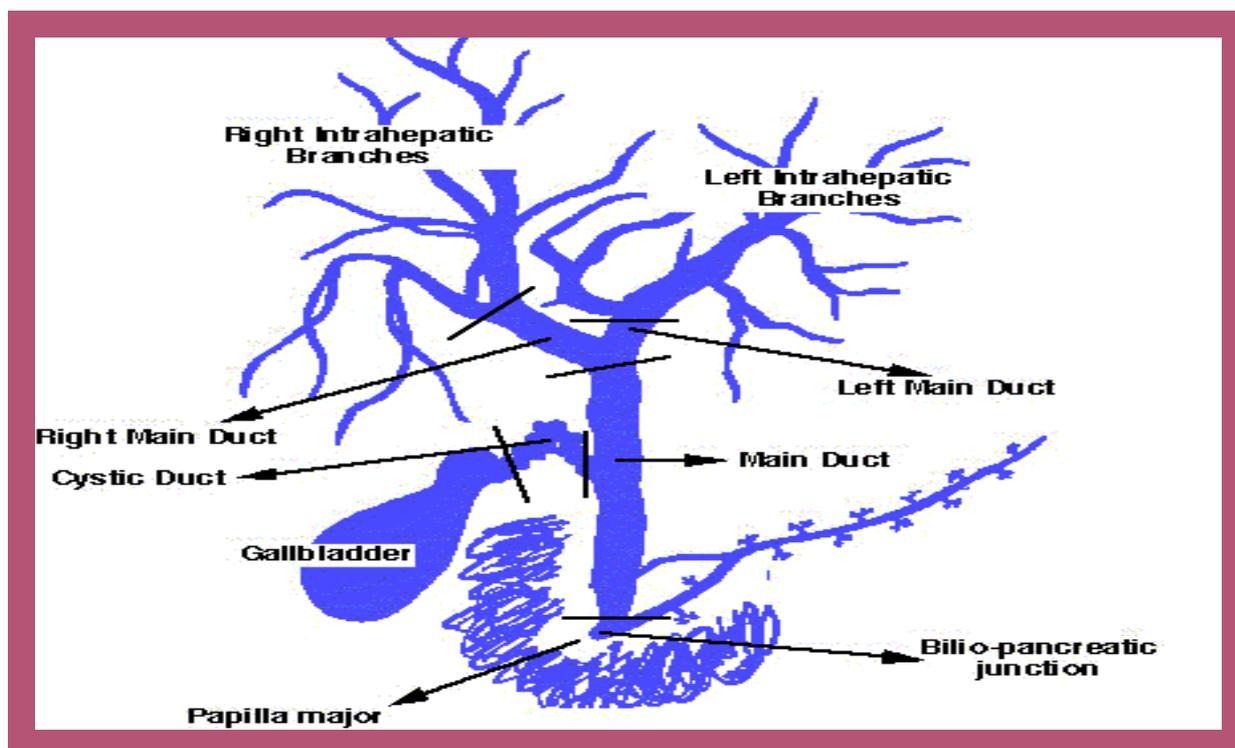


Figure 3: Les voies biliaires [5].

Les canaux biliaires du secteur dorsal du foie (segment I et IV) sont multiples , très courts et s'abouchent dans les canaux hépatiques droit et gauche à la hauteur

La prise en charge chirurgicale des atrésies des voies biliaires

de la convergence biliaire supérieure qui est située à la partie droite du hile hépatique et toujours en situation crâniale par rapport à la bifurcation portale qui est plus postérieure, et son toit est formé par la plaque hilaire qui est un épaissement fibreux localisé de la capsule hépatique [5].

La vascularisation des VBH est assurée essentiellement par les artères et accessoirement par les branches portales des pédicules glissonniens correspondants.

2/ Anatomie des voies biliaires extra-hépatiques:

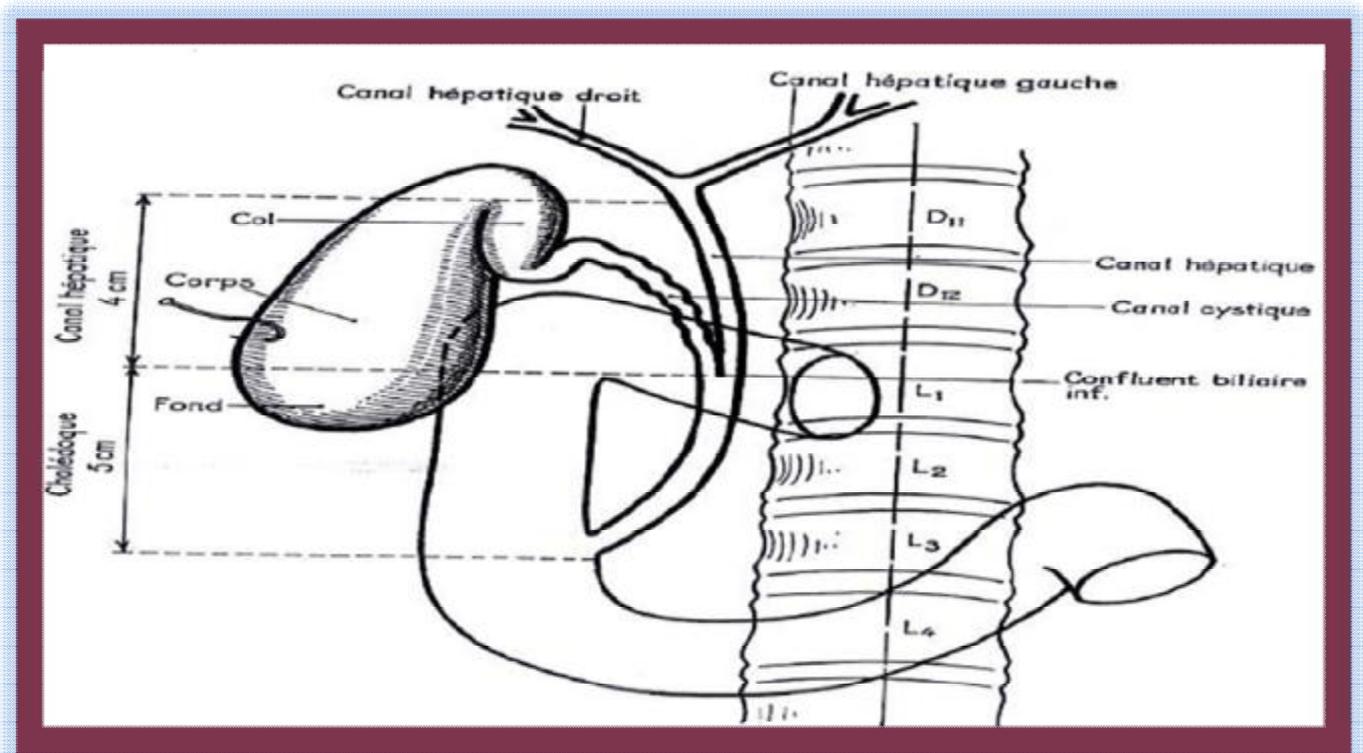


Figure 4: Les voies biliaires extra-hépatiques [6].

a- La voie biliaire principale pédiculaire:

Formée du canal hépatique commun et du canal cholédoque, la voie biliaire principale pédiculaire se situe en avant et à droite du pédicule hépatique.

Les principaux rapports du canal hépatique commun sont: En arrière la branche droite de l'artère hépatique moyenne et à gauche sa branche gauche, les principaux rapports du cholédoque pédiculaire sont: En arrière la veine porte, à gauche l'artère hépatique moyenne et en avant le 1^{er} duodénum pour la partie basse du cholédoque.

La vascularisation de la convergence biliaire supérieure et du canal hépatique commun est assurée par les branches de l'artère hépatique moyenne principalement la branche droite, le canal cholédoque est vascularisé par les collatérales de l'artère gastroduodénale et de l'arcade pancréatico-duodénale postérieure.

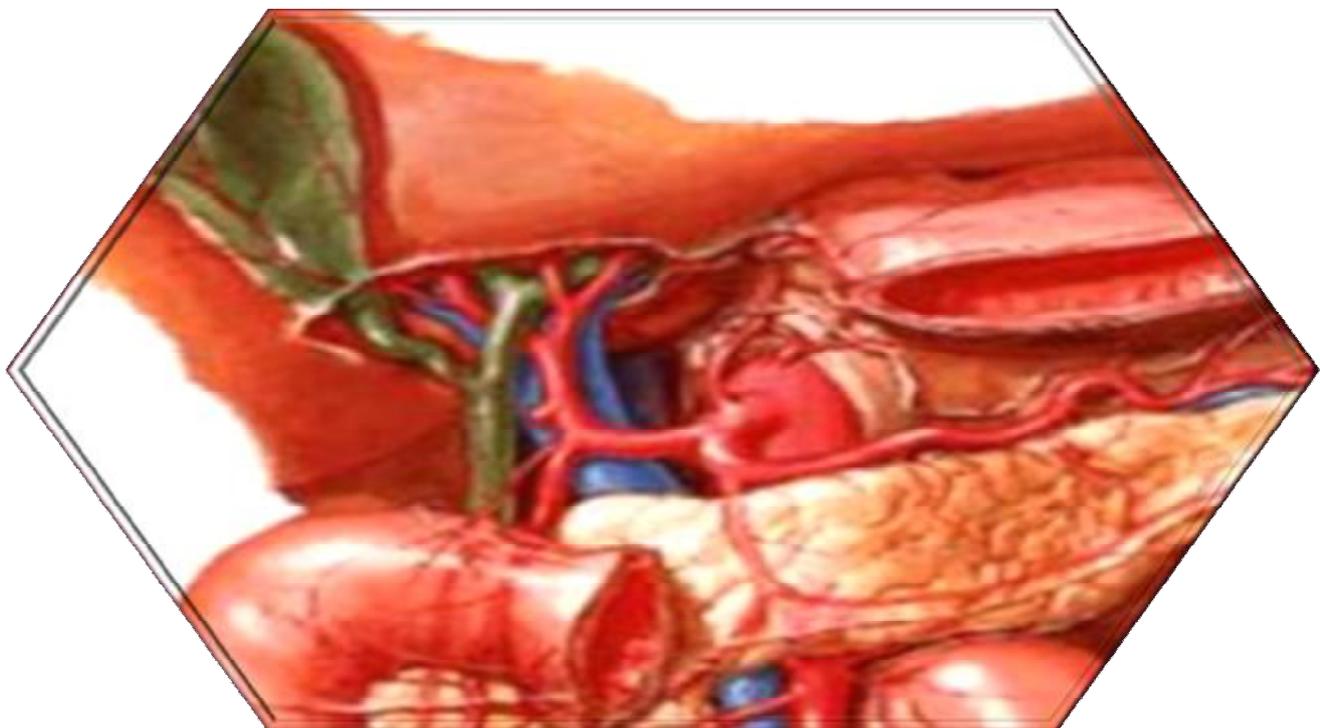


Figure 5: Les rapports de la voie biliaire principale [7].

b- La voie biliaire accessoire:

1° La vésicule biliaire :

La vésicule biliaire est un organe sous hépatique, accolé au foie par l'intermédiaire du lit vésiculaire. Elle se situe sur la scissure médiane hépatique. Elle est vascularisée par l'artère cystique, branche de l'artère hépatique propre et elle est reliée au cholédoque par l'intermédiaire du canal cystique qui est fin et tortueux.

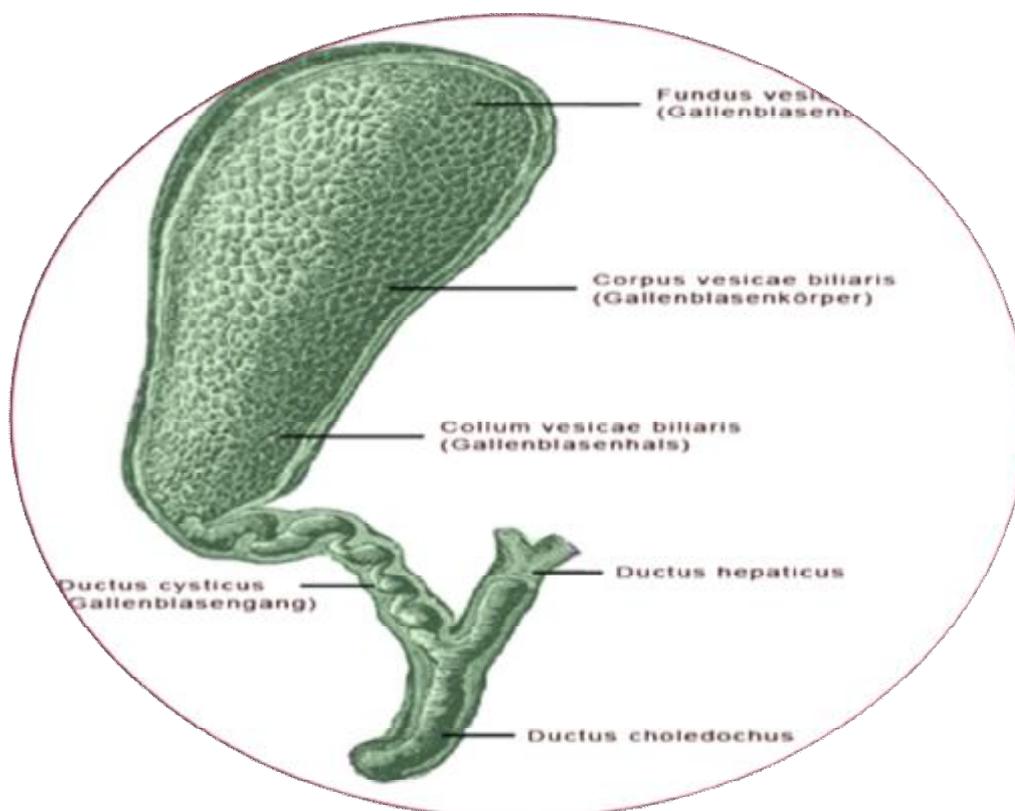


Figure 6: La vésicule biliaire [8].

2° Le canal cystique :

Le canal cystique s'abouche dans la voie biliaire principale au niveau du confluent biliaire inférieur celui-ci a une disposition modale avec un abouchement du canal cystique à droite de la VBP dans sa portion sus-pancréatique dans environ 75% des cas.

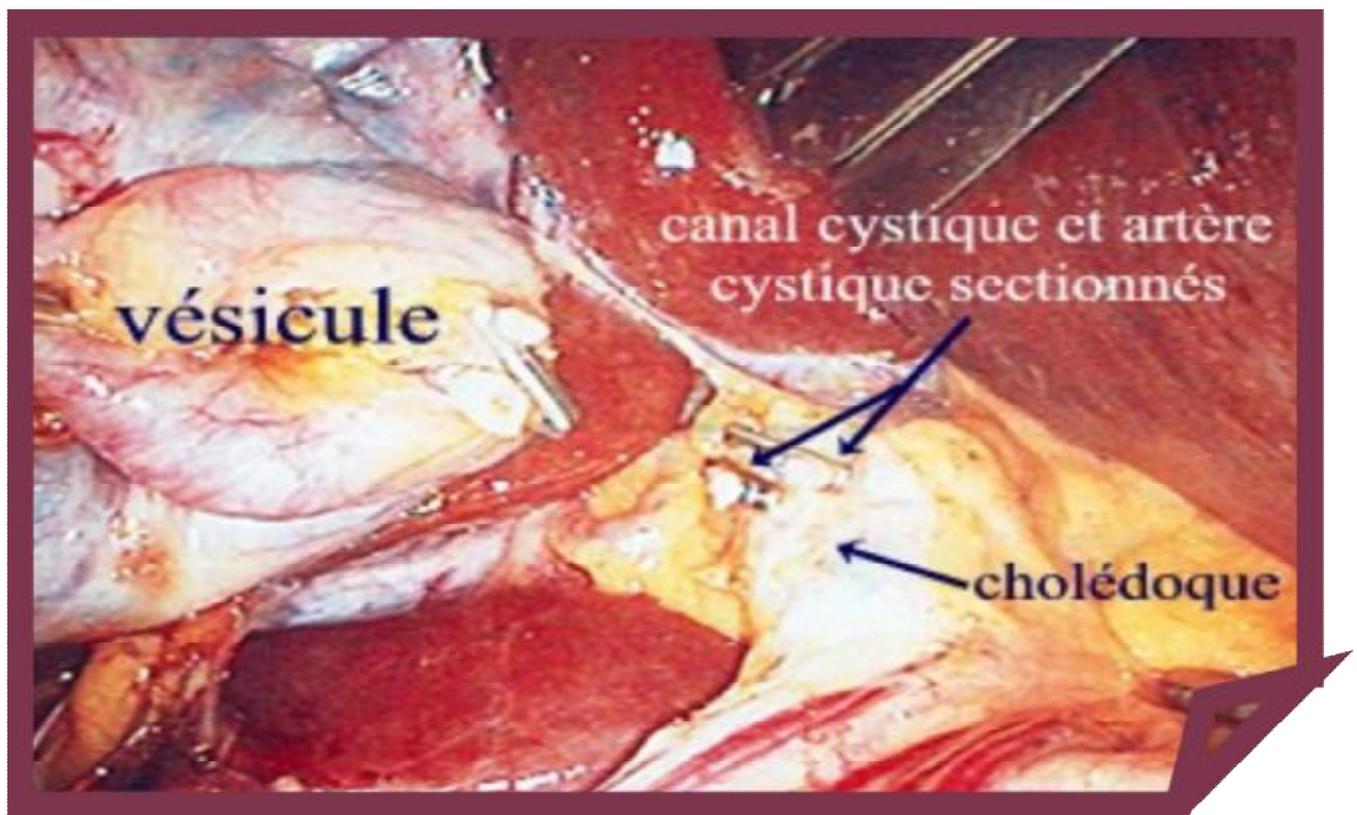


Figure7: La section du canal cystique [9].

B/ EMBRYOGENESE DES VOIES BILIAIRES:

1/ EMBRYOGENESE DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES:

Chez l'embryon humain, la première ébauche des voies biliaires et du foie est le diverticule hépatique ou bourgeon hépatique (liver bud) formé à 22 jours de gestation [10], Il commence comme un épaissement de l'épithélium endoblastique dans la paroi ventrale de la portion céphalique de l'intestin antérieur

(le duodénum dans l'avenir), ce diverticulum présente deux protubérances correspondant selon les auteurs à une portion crâniale (pars hepatica), et une portion caudale (pars cystic) [11].

La portion caudale croît en longueur et représente l'ébauche de la vésicule biliaire, le cystique et le cholédoque (ductus choledocus), cet arbre biliaire extra-hépatique se développe à la 8^{ème} semaine de gestation et prend une forme canalaire avec une lumière dès le début de sa formation et reste en continuité avec le foie durant toutes les étapes du développement. Cette observation remet en question le concept longuement admis qu'il existe une phase solide de l'occlusion entodermale de la lumière du canal biliaire commun, et elle infirme également l'idée que l'atrésie des voies biliaires extra-hépatiques résulte d'un défaut de recanalisation du canal biliaire commun [12].

La vésicule biliaire apparaît comme une dilatation antérolatérale droite le long de la moitié distale du diverticulum hépatique au 29^{ème} jour après fécondation, et le canal cystique n'est individualisable qu'au 34^{ème} jour.

Le canal hépatique (ductus hepaticus) se développe à partir de la portion crâniale de diverticulum hépatique et le développement de sa portion proximale était mal compris jusqu'à ce que Tan et Moscoso ont apporté le détail de son développement [13,14]: Au 34^{ème} jour d'embryogenèse le canal hépatique commun a la structure d'un entonnoir large sans canal hépatique droit ni gauche reconnaissables et durant la 5^{ème} semaine de gestation, une prolifération rapide de l'entoderme prend place au dessus de la jonction entre canal biliaire commun et le canal cystique, cette prolifération aboutit à la formation de replis puis des canaux hépatiques droit et gauche au niveau du hile (porta hepatis), et il a été rapporté que ce remodelage explique en partie les variantes anatomiques de la configuration des canaux hépatiques droit et gauche. En effet la jonction en Y de ces deux canaux

avec le canal hépatique commun n'est retrouvée que chez 57% des adultes [13]. La portion proximale du canal hépatique droit et du canal hépatique gauche se développe à partir de la plaque canalaire [14].

Les VBEH et l'arbre biliaire intra-hépatique maintiennent une continuité luminale dès le début de l'organogénèse et durant toutes les étapes du développement [14] contestant ainsi les résultats obtenus chez le rat suggérant que le système biliaire extra-hépatique se développe indépendamment de l'arbre biliaire intra-hépatique et que ces deux systèmes sont initialement discontinus puis ils se réunissent ultérieurement [15].

Selon les auteurs, l'épithélium des VBEH exprime une protéine dite Hes 1 dont le défaut de synthèse in vivo est responsable d'une agénésie de la vésicule biliaire et une hypoplasie des VBEH [16].

2/Embryogenèse des voies biliaires intra-hépatiques:

Plusieurs investigations ont été réalisées pour préciser le moment du développement des voies biliaires intra-hépatiques aboutissant ainsi à ce que la formation de ces canaux biliaires se fait entre la 5^{ème} et la 9^{ème} semaine de gestation [17]. Une étude récente a mentionné que la 8^{ème} semaine est le premier temps de leur développement et décrit la jonction entre les VBEH et la 1^{ère} structure biliaire intra-hépatique au niveau du hile hépatique [18,19].

Plusieurs théories ont été suggérées sur le développement des VBIH: Une théorie qui suppose que l'arbre biliaire intra-hépatique provient de l'épithélium non développé des VBEH [13] ; une autre qui estime que le système du drainage biliaire intra-hépatique se développe à partir des cellules précurseurs des hépatocytes [14], et une 3^{ème} théorie qui combine les idées des deux théories précédentes, mais plusieurs auteurs renforcent la seconde théorie.

L'origine hépatoblastique des VBIH a été appuyée par plusieurs études réinvestigant le développement embryologique des VBIH avec les techniques d'immunohistochimie [20, 21, 22, 14] en utilisant des colorations de cytokératine, l'ACE, l'Ag épithélial membranaire et d'autres marqueurs des cellules parenchymateuses et biliaires, néanmoins les études ayant solidement établi l'origine hépatoblastique des VBIH n'ont pas été encore validées [23].

L'immunocoloration de cytokératine a été particulièrement utilisée pour révéler le changement du phénotype des cellules, en effet les cytokératine sont des filaments intermédiaires du cytosquelette caractéristique des cellules épithéliales, et plusieurs cytokératine ont été identifiés et catalogués. A un stade précoce de son développement le foie de l'embryon humain est composé de cellules précurseurs (hépatoblastes) qui expriment les cytokératine 8, 18 et 19 [24] en plus de cytokératine 14 à partir de la 10^{ème} et la 14^{ème} semaine de gestation.

Le développement des VBIH est déterminé par le développement des branches de la veine porte et commence au niveau du hile hépatique. Vers la 8^{ème} semaine de gestation les hépatoblastes forment une couche au niveau du hile hépatique et qui va entourer les branches portales comme un cylindre pour former ce qu'on appelle la plaque canalaire ou ductale qui va se dédoublée d'une seconde couche avec plus de cellules riches en cytokératine.

A partir de la 12^{ème} semaine de gestation le remodelage de la plaque ductale prend place et des dilatations tubulaires apparaissent dans sa lumière, ces tubules ainsi formés représentent les futures canaux biliaires et ils restent en continuité avec la plaque ductale dont le reste de l'épithélium non transformé en tubules disparaît graduellement [25], et la ramification de l'arbre biliaire intra-hépatique se continue durant la vie foetale et ceci vers la périphérie du foie.

Le processus du développement des VBIH nécessite schématiquement les composantes suivantes :

a/ Le changement graduel du phénotype des hépatoblastes en cellules biliaires (cholangiocytes).

b/ Le remodelage tridimensionnel de la structure de la plaque ductale.

c/ La maturation des canaux tubulaires remodelés.

↪ Le changement phénotypique des hépatoblastes en cholangiocytes consiste en une série complexe d'expression de nouvelles molécules comme cytokératine 7, l'ACE, l'Ag épithélial membranaire ainsi que le changement de l'expression des glycoprotéines de surface.

↪ Le remodelage de la plaque ductale implique:

- Le changement de l'épithélium avec construction de nouvelles structures épithéliales (par prolifération) et délétion simultanée des autres structures (par apoptose).
- L'influence du mésenchyme péri-épithélial.
- L'influence de la veine porte.
- La stimulation autocrine de la prolifération de la plaque ductale.

Le développement normal des VBIH fait intervenir des interactions épithélio-mésenchymateuse prenant naissance au niveau hilaire et se poursuivant le long des branches portales. Le défaut de remodelage de la plaque ductale entraîne la persistance et un excès en structures canalaire biliaires embryonnaires.

3/ En post-natal :

Après la naissance, le remodelage des canaux biliaires intra-hépatiques est incomplet, il nécessite 6 semaines de plus [23,25]. Certains auteurs ont défini un ratio entre le nombre des canaux biliaires et le nombre des branches portales, appelé BD/PT

ratio (bile duct/portal tract) et qui est utilisé pour estimer le degré de ductopenie dans le foie, et un ratio BD/PT < 0,9 peut être normal chez le prématuré [26].

L'étape finale de la maturation des glandes peribiliaires est obtenue à l'âge de 15 ans, la masse hépatique augmente de 125g à la naissance, 255g à 1an, 430g à 2ans, 530g à 5ans, pour atteindre 1400 g à l'âge adulte.

Il existe peu d'informations sur le développement lobulaire de foie humain depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte , Landing et Wells proposent en se basant sur des observations que le développement post-natal du foie humain commence par augmentation du nombre des lobules périphériques associée à une élongation des voies portales accompagnantes [27]. Dans le foie d'un adulte la séquence complète des VBH depuis les canaux hépatiques jusqu'aux canalicules –comme le montre la cholangiographie - comprend 11 à 12 ordres de division, mais la cholangiographie ne permet pas de visualiser les ramifications fines. Il est estimé que dans le foie d'un adulte l'arbre biliaire comprend entre 18 et 20 ordres de division qui réalisent une division d'un demi million des canaux biliaires terminaux nécessaires pour assurer le drainage biliaire d'environ 440000 unités (définies par les lobules) [28].

C/ HISTOLOGIQUE :

1/ Mécanismes de la fibrogenèse hépatique :

La fibrose hépatique est un processus cicatriciel dont l'évolution ultime est la cirrhose qui est une complication majeure de nombreuses maladies hépatiques, cette évolution cirrhogène peut se poursuivre après traitement symptomatique comme souvent le cas après intervention de Kasai dans l'atrésie des voies biliaires. Des progrès considérables dans la compréhension des mécanismes de la

fibrogenèse hépatique ont permis de souligner le rôle central des cellules étoilées du foie (CEF) [29].

Après une agression des hépatocytes ou les cellules épithéliales biliaires, la libération des cytokines et des facteurs de croissance permet le recrutement des CEF, leur prolifération et leur activation en myofibroblastes synthétisant la matrice extracellulaire et la faillite des mécanismes physiologiques régulant l'équilibre entre la synthèse et la dégradation de cette matrice aboutit à la fibrogenèse qui est un processus dynamique.

Les CEF sont découvertes par Kupffer en 1876, puis décrites par Ito (cellules d'Ito), et nommées également fat-storing cells. Elles représentent le site majeur du stockage de la vitamine A, et jouent un rôle central dans le dépôt matriciel en sécrétant les composants de la matrice et en modulant sa dégradation.

A l'état quiescent; les CEF synthétisent les constituants normaux de la matrice péri-sinusoidale: le collagène type IV, et III, laminine, tenascine, les proteoglycanes ainsi que les MMP-1 qui sont des protéases dégradant les collagènes interstitiels.

L'activation des CEF se fait lors d'une agression des hépatocytes ou les cellules épithéliales biliaires qui est à l'origine de foyers d'inflammation infiltrés par les cellules de Kupffer, les macrophages, et les plaquettes, ces diverses cellules synthétisent des facteurs chimiotactiques comme l'interleukine-1 et le tumor necrosis factor (TNF) qui sont les principaux médiateurs d'activation et de recrutement des CEF ainsi que leur prolifération et transformation en myofibroblastes synthétisant la MEC. Le principal facteur mitogène pour les CEF actuellement connu est le platelet derived growth factor (PDGF) produit par les cellules endothéliales, les plaquettes et les CEF elles-mêmes après leur activation. Les gènes codants pour les sous-unités du récepteur du PDGF sont surexprimés dans le foie cirrhotique ce qui suggère son rôle dans la pathogénie de la fibrose.

L'endotheline-1, synthétisée dans le foie cirrhotique par les CEF et à moindre degré par les cellules endothéliales et les cellules biliaires a également un effet mitogène sur les CEF quiescentes mais elle a par contre une action antiproliférative sur les CEF activées en culture. Les CEF activées synthétisent plusieurs facteurs de croissance favorisant leur prolifération, parmi lesquels le TGF- α , l'insulin-like growth factor-1, et le basic fibro-blast growth factor.

Le TGF β -1 est l'un des médiateurs les plus importants de la fibrogénèse. Son expression au niveau hépatique est augmentée dans la fibrose chez l'adulte, et dans les zones de prolifération ductulaires dans l'atrésie des voies biliaires chez l'enfant. Il est produit principalement par les cellules de Kupffer et les CEF mais probablement également par les cellules endothéliales, les cellules épithéliales biliaires et les hépatocytes.

Un foie cirrhotique contient environ six fois plus de matrice extracellulaire que le foie sain et la localisation initiale du dépôt de matrice correspond à celle de la lésion causale, par exemple à point de départ portal dans les maladies virales ou cholestatiques et Centro-lobulaire dans les causes cardiaques, la fibrose perisinusoidale s'observe toutefois précocement dans la fibrose hépatique quelque soit son étiologie.

Après une agression aigüe; le processus de fibrose reste modéré et réversible grâce à une dégradation concomitante de la matrice. Les principales enzymes permettant ce remodelage sont la plasmine, les cathepsines, l'élastase et surtout les matrice-métalo-protéases (MMP) synthétisées principalement par les CEF.

En cas d'agression prolongée, la fibrose est généralement irréversible en raison des pontages intra et intermoléculaires touchant les gros faisceaux de collagène. Ces pontages forment des noyaux de pyridinoline reliant trois fibres de collagène, sous l'action de la lxyloxydase synthétisée par les CEF activées.

Toutefois certaines observations de la littérature font état de régression de fibrose après traitement chez l'adulte dans la cirrhose biliaire primitive, l'hémochromatose, ou encore l'hépatite auto-immune, ces observations et la diminution de la fibrose au cours des hépatopathies chroniques à virus C sous l'effet du traitement antiviral remettent en question le dogme de l'irréversibilité de la cirrhose.

2/ Evaluation de la fibrose hépatique:

La biopsie hépatique permet de confirmer le diagnostic de fibrose, l'étude histologique, aidée de colorations spécifiques, apprécie l'importance du dépôt de matrice extracellulaire, qui peut être évaluée par des méthodes semi-quantitatives comme le score de Knodell ou le système Métavir. Récemment, des méthodes morphométriques par analyse d'image se sont développées, permettant une quantification plus précise. L'étude de l'expression de certains composés matriciels (protéines, mRNA) ou de cytokines modulant la fibrogénèse (TGFB, TGFa) est actuellement du domaine de la recherche et on s'est forcé de trouver des marqueurs sériques reflétant le dépôt de fibrose dans le foie: enzymes intervenant dans la production ou la modulation de la MEC (lysoxydase, prolylhydroxylase), molécules composant la MEC (acide hyaluronique, collagènes de type IV et VI, laminine), propeptides précurseurs des composants de la MEC (propeptides des collagènes I, III, IV), cytokines profibrogeniques (TGFB, FGF), les enzymes impliquées dans la dégradation de la MEC (MMP-2, TIMP-1,2), toutefois ces marqueurs renseignent imparfaitement sur le degré de fibrose hépatique car aucune de ces molécules n'est spécifique du foie et leur taux circulant peut être influencé par une atteinte inflammatoire d'autres tissus, ainsi dans l'atrésie des voies biliaires, les taux sériques de laminine et des propeptides des collagènes I et III ne sont pas corrélés avec la sévérité de la fibrose [30, 31].

D/ ETIOPATHOGENIQUE:

L'atrésie des voies biliaires reste encore un processus inexpliqué, débutant durant la vie fœtale et dont l'origine est multifactorielle. Plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été suggérées depuis le XIXème siècle et Thomson fût le premier en 1892 à décrire cette maladie comme une malformation congénitale impliquant un processus inflammatoire, progressif et menant à l'oblitération d'une partie des voies biliaires.

En 1913 Ilppö, décrivit une non recanalisation des voies biliaires qui, selon lui, passent par une étape obstructive durant la vie fœtale et se reperméabilisent plus tard, idée reprise également par Böhm.

Holmes proposa dans son article une étiologie multifactorielle, avec à la base une malformation des voies biliaires plus ou moins sévère, s'aggravant en postnatal sous l'influence d'un facteur inconnu.

A l'heure actuelle, les théories avancées sur la pathogénie de l'atrésie des voies biliaires n'ont guère changé depuis 20 ans, plusieurs théories ont été investiguées :

- a) Une infection virale occulte.
- b) Une exposition à des substances toxiques.
- c) Un défaut de morphogenèse.
- d) Une origine immunologique ou inflammatoire.
- e) Un défaut de la circulation fœtale ou périnatale.

1/ la théorie infectieuse:

a- rotavirus des groupes A et C :

En 1993 ripenhaff-talty et al [32] ont rapporté que l'administration orale du rotavirus type A induit une AVB chez les souris, et ils ont également mis en évidence

des séquences de rotavirus type C chez les patients atteints d'AVB. En 2005 Feng et al [33] ont rapporté une obstruction des VBEH chez les souris suite à l'inoculation intra-péritonéale de rotavirus avec mise en évidence d'une activation de NF κ B (nuclear factor- κ B) dont l'expression et l'activation dans les cellules épithéliales des voies biliaires peut induire une apoptose de celles-ci, d'autre part l'expression de NF κ B peut induire l'expression des interleukines tels que: IL1, 2, 4,6 ,8 et le TNF, ces cytokines peuvent induire une réaction inflammatoire avec destruction tissulaire, et dans la même étude l'injection simultanée de PDTC (inhibiteur de NF κ B) a pu prévenir l'obstruction des VBEH.

b- reovirus :

Pour un certain temps il était admis que le reovirus peut induire une cholangiopathie oblitérante chez les souris [34], cependant des études récentes n'ont pas pu établir une relation causale entre ce virus et l'AVB en comparant des populations non sélectionnées des enfants ayant l'AVB, l'hépatite néonatale ou autre atteinte hépatique avec des enfants normaux. Morecki et al ont mis en évidence une réactivité sérologique de reovirus type3 chez un nombre important d'enfants atteints d'AVB [35] avec la présence de l'Ag viral au niveau de leur plaque hépatique.

Steele et al n'ont pas réussi à détecter l'ARN viral au niveau des prélèvements hépatiques conservés, en utilisant la RT-PCR, par la suite Tyler et al ont rapporté avoir mis en évidence par PCR l'infection à reovirus au niveau de tissu hépatobiliaire fraîchement congelé, et leur étude a démontré la forte association de l'infection à reovirus chez environ 50% des patients présentant un kyste du cholédoque [36].

c- Les virus des hépatites :

En 1974 Benjamin Landing proposa que l'AVB aussi bien que le kyste de cholédoque et l'hépatite néonatale sont les manifestations variées d'un seul processus pathogénique causal et inventa le terme des cholangiopathies obstructives infantiles pour décrire ces entités [37], initialement il suggéra l'implication du virus de l'hépatite B mais de nombreuses études se sont succédées et aucune n'a démontré l'association des virus de l'hépatite A, B, ou C et l'AVB.

d- Le CMV:

Il existe des cas sporadiques rapportés de l'infection par CMV chez des enfants atteints d'AVB. Une étude récente utilisant la PCR a détecté les séquences d'ADN de CMV au niveau du foie des enfants atteints d'hépatite néonatale [38], ces faits ouvrent le chemin des investigations pour élucider une relation causale entre l'infection à CMV, l'AVB et l'hépatite néonatale.

e- Les autres virus:

Le rôle de l'HPV ou de l'HIV dans l'AVB n'est pas encore démontré, des investigations supplémentaires restent nécessaires.

2/ L'Exposition à des substances toxiques:

Strickland en 1982 [39] révéla dans une étude épidémiologique menée au Nord du Texas entre 1972 et 1980, une incidence plus élevée d'atrésie des voies biliaires durant les mois d'août, septembre et octobre, ainsi que dans les régions rurales. L'auteur retient particulièrement la possibilité d'un agent toxique utilisé par les agriculteurs entre les mois de mars et juin, correspondant à la période critique du développement des voies biliaires d'enfants naissant à la fin de l'été. Cependant, malgré le regroupement naturel des cas et plusieurs études épidémiologiques effectuées, aucune relation n'a pu être clairement établie entre l'exposition à un

toxique ou l'ingestion maternelle d'une substance et l'apparition d'une atrésie des voies biliaires chez le nouveau-né.

3/Le défaut de morphogenèse :

Dans les cas d'atrésie des voies biliaires, l'épithélium biliaire entourant les canaux biliaires fibrosés présente une grande similarité avec celui des canaux biliaires du premier trimestre de gestation.

Ainsi, selon cette théorie, l'atrésie des voies biliaires serait la conséquence d'une absence de remodelage, avec la persistance des canaux biliaires fœtaux entourés d'un épithélium très fin. La sécrétion massive de bile à la naissance induirait ainsi une forte inflammation ayant comme conséquence l'oblitération du canal biliaire.

Le rôle de l'épithélium biliaire dans la pathogenèse des maladies des canaux biliaires commence tout juste à être dévoilé. L'idée émergente est que les cholangiocytes sont des participants actifs lors du développement de cholangiopathies. Soit déterminé génétiquement, soit sous l'influence de médiateurs inflammatoires, l'épithélium va répondre par une apoptose ou mort cellulaire et une activation des mitoses, produisant des médiateurs capables de communiquer par un mode paracrine avec les cellules environnantes (inflammatoires).

Ainsi, la prolifération ductulaire semble elle-même n'être pas seulement la conséquence d'une obstruction, mais également celle d'un processus intrinsèque indépendant du système biliaire associé à l'atrésie biliaire [40].

4/La réponse immunitaire ou inflammatoire anormale:

Des études récentes constatent une fréquence élevée de l'allèle HLA-B12 chez les enfants atteints d'AVB en comparaison avec les autres causes de cholestase, et suggèrent la possibilité que les cellules épithéliales biliaires soient susceptibles à

une réaction inflammatoire à cause de l'expression anormale des molécules d'adhésion inflammatoires y compris ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1.

De plus, les cellules endothéliales des canaux biliaires et les hépatocytes restent les meilleures cibles immunologiques par leur expression aberrante d'antigènes de CMH classe 2 à leur surface.

Urushihara; dans son étude sur l'atrésie des voies biliaires a révélé une augmentation d'IL-18 (cytokine pro-inflammatoire activant l'interféron gamma et induisant l'expression d'ICAM/1 menant à l'apoptose hépatocytaire) qui est relâchée par les cellules de Kupffer, jouant elles-mêmes un rôle important dans le processus inflammatoire et dans la fibrose des voies biliaires [41].

Certains marqueurs immuno-histochimiques comme les marqueurs CD68 sur les macrophages et le HLA-DR pourraient même définir le pronostic, comme le décrit Kobayashi [42].

5/L'Origine vasculaire:

Plusieurs modèles expérimentaux ont tenté de prouver l'existence d'une ischémie

In-utero en cas d'AVB. Mais ces expériences n'ont pas pu induire que des atrésies de type corrigible.

De nombreuses anomalies vasculaires, veineuses, portes ou artérielles sont pourtant associées à l'atrésie des voies biliaires, mais sans rôle dans leur pathogenèse.

III/ MATERIEL ET METHODES :

Nous avons réalisé une étude analytique rétrospective, portant sur 35 nourrissons opérés pour atrésie des voies biliaires au sein du service de chirurgie pédiatrique «A» de l'hôpital d'enfant de Rabat, sur une période de 10 ans allant de janvier 1999 jusqu'au décembre 2009.

La fiche d'exploitation établie pour chaque malade comprend des informations concernant la prise en charge thérapeutique et le suivi ainsi que des items d'ordre épidémiologique, clinique, biologique, radiologique, et histologique.

Dans notre série le traitement médical a été instauré chez tous les malades. 30 patients ont bénéficié de l'intervention de Kasai, et 5 patients de l'hépto-porto-cholécystotomie.

Pour cette étude nous avons pris en compte les éléments suivants :

- § L'âge au moment du diagnostic
- § L'âge à l'intervention
- § La nature des suites opératoires
- § la fréquence des complications y compris la cholangite
- § l'évolution à long terme



Pour analyser l'impact de l'âge au moment de l'intervention sur les résultats à court et à long terme nous avons réparti les malades en 2 groupes :

Groupe A : patients opérés à un âge < 2 mois (14 malades)

Groupe B : patients opérés à un âge \geq 2 mois (21 malades)

Nous avons comparé les résultats de traitement chirurgical dans les 2 groupes.

IV/ RESULTATS:

A/ DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES:

1 / répartition selon le sexe:

Notre collectif se compose de 18 garçons (soit 51%), et 17 filles (soit 49%), avec un sexe ratio H/F de 1,05

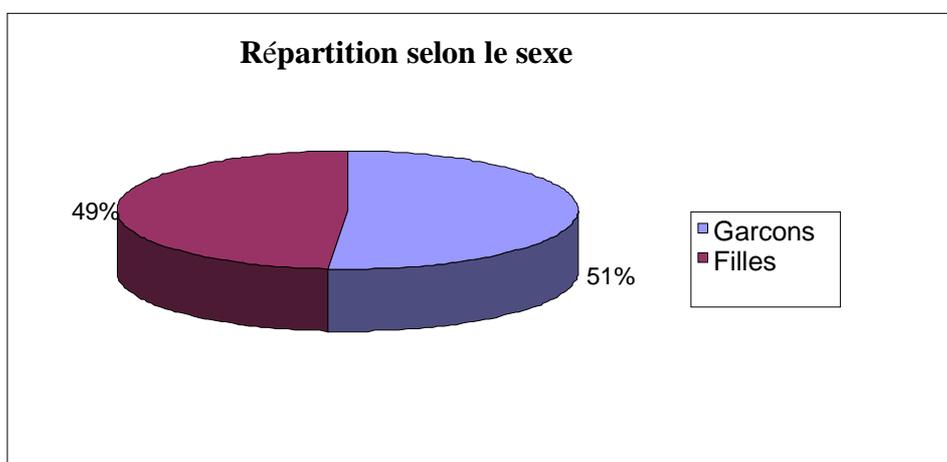


Figure 8: Répartition des malades selon le sexe.

2/ répartition selon l'âge des patients:

L'âge de nos malades à l'admission varie entre 0,6mois et 4 mois avec un âge moyen de 1,8 mois.

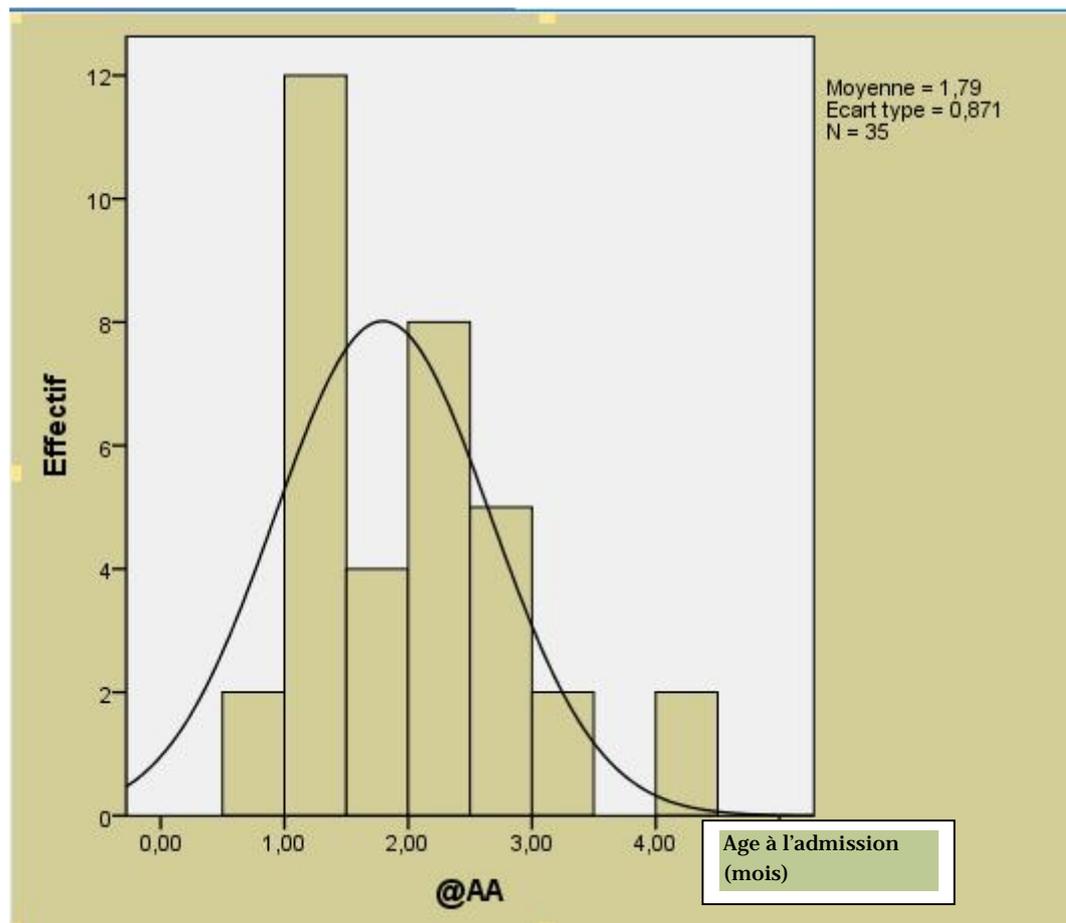


Figure 9: Répartition des malades selon l'âge à l'admission.

B/ DONNEES CLINIQUES :

1/ ATCD :

✚ Antécédents familiaux:

Aucun cas similaire dans la famille n'a été noté chez nos malades.

Consanguinité des parents retrouvée chez 4 malades dont 2 de 1^{er} degrés et 2 de 2^{ème} degrés.

✚ Antécédents personnels :

L'anamnèse infectieuse s'est révélée positive chez 4 patients:

- Episode d'ictère fébrile au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse: un cas.
- Notion de rupture prématurée des membranes de 20h avec souffrance néonatale: un cas.
- Infection maternelle non documentée: un cas.
- Syphilis maternelle traitée: un cas.

Toutes les grossesses ont été menées à terme, avec un cas de gémellité, 3cas d'hypotrophie, et 2 cas de souffrance néonatale.

2/ Signes fonctionnels:

L'ictère choléstatique (selles décolorées et urines foncées) est le maître symptôme révélateur de la maladie chez tous nos malades, le syndrome hémorragique a été constaté chez 10 cas avec une topographie variable comme l'illustre le tableau sous jacent:

Tableau 1: Caractéristiques du syndrome hémorragique chez nos malades.

<u>Signes hémorragiques</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>N° du patient</u>	<u>Age de survenue</u>	<u>observation</u>
Hémorragie digestive	2	12	J15	Hématémèse moyenne abondance + méléna.
		20	J15	Hématémèse moyenne abondance.
Hémorragie ombilicale	4	8	J10	Saignement ombilical brutal et abondant suite à la chute du cordon.
		10	J11	
		21	J11	
		34	J7	
Hémorragie d'origine traumatique	2	19	J21	Saignement excessif suite à une plaie superficielle du gros orteil.
		35	J13	Saignement de 2 plaies au niveau des pavillons d'oreilles.
Hématome cutané	1	2	J15	Tuméfaction de la face antérieure de la cuisse gauche, dont l'échographie a révélé un hématome mesurant 57/48mm.
Hémorragie intracrânienne	1	25	Période néonatale	Hématome sous-dural drainé avec succès.

3/ Examen somatique:

L'examen clinique à l'admission a permis de confirmer l'ictère et la choléstase chez tous les patients, et il a révélé un retard staturo-pondéral de -3 déviations standards chez un malade (N 21), et un faciès trisomique chez un autre (N 22). L'état général des autres patients est grossièrement conservé, par ailleurs l'examen abdominal retrouve :

- Une hépatomégalie chez 34 patients (79%).
- Une splénomégalie chez 10 patients (32%).
- Une ascite chez 1 seul patient (3%).
- Un situs inversus chez 1 seul patient (3%): avec une pointe de rate palpée à droite et une hépatomégalie ferme à gauche.

C/ DONNEES BIOLOGIQUES :

La choléstase biologique est retrouvée chez tous nos malades avec une hyperbilirubinémie à prédominance de la bilirubine conjuguée.

La cytololyse est présente aussi chez tous les malades avec des chiffres des transaminases variables entre 2 fois et 34 fois la normale.

Les reflets de l'insuffisance hépatocellulaire ont été retrouvés chez 8 patients qui ont un TP bas et une hypo albuminémie.

D/ DONNEES RADIOLOGIQUES :

1/ Echographie abdominale :

Tous nos malades ont bénéficié d'une échographie abdominale objectivant les anomalies suivantes:

Tableau 2 : répartition des cas d'AVB selon les signes échographiques.

<u>Signes échographiques</u>	<u>Nombre de patients</u>	<u>%</u>
Hépatomégalie	35	100
Absence de dilatation des voies biliaires	35	100
Absence de visualisation de la vésicule biliaire	19	54,28
Hile hépatique hyperéchogène (signe du cône fibreux)	9	25,71
Syndrome de polysplénie:		
- situs inversus	3	8,57
- polysplénie	7	20
- absence de veine cave inférieure	2	5,71
- veine porte préduodénale	2	5,71
Signes d'hypertension portale	11	31,42

2/ Cholangiographie per-opératoire:

La cholangiographie a été réalisée chez tous nos malades, permettant ainsi de confirmer le diagnostic et de classer l'AVB.

Tableau 3: Les données de la cholangiographie.

Type d'AVB	Nombre de patients (%)
Type (a)	23 (65,71)
Type (b)	5 (14,28)
Type (d)	1 (2,85)
Type (e)	2 (5,71)
Type f	1 2,85
Indéterminée	3 (8,71)

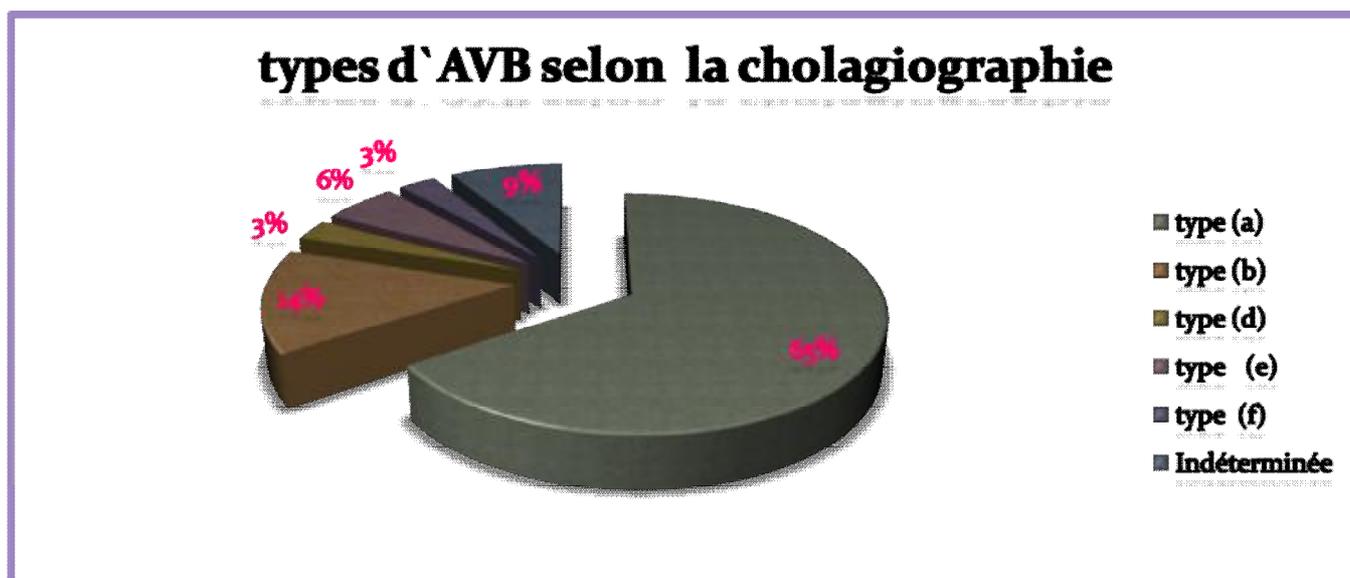


Figure 10: répartition des malades selon le type de l'AVB.

E/ DONNEES HISTOLOGIQUES :

La ponction biopsie du foie (PBF) a été réalisée chez tous nos malades; par voie chirurgicale chez 32 patients et par voie percutanée chez 3 patients.

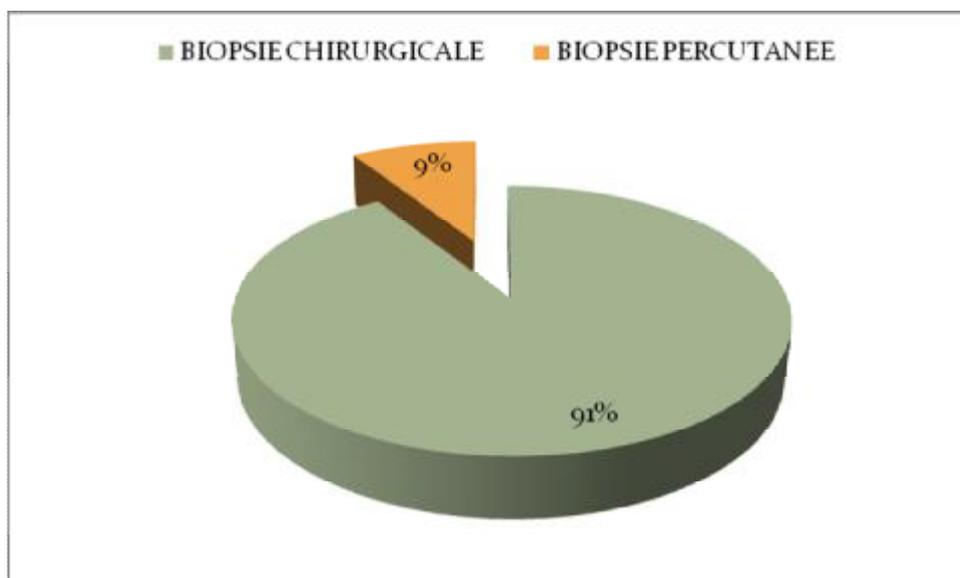


Figure 11 : les types de la ponction biopsie hépatique.



Résultats histologiques:

Les signes histologiques d'obstacle sur les voies biliaires comprenant la néogénese canaliculaire, les thrombis biliaires ainsi que la fibrose portale ont été décelés dans 11 cas, la fibrose extensive a été constatée chez 5 patients et chez 9 cas le foie est au stade de cirrhose.

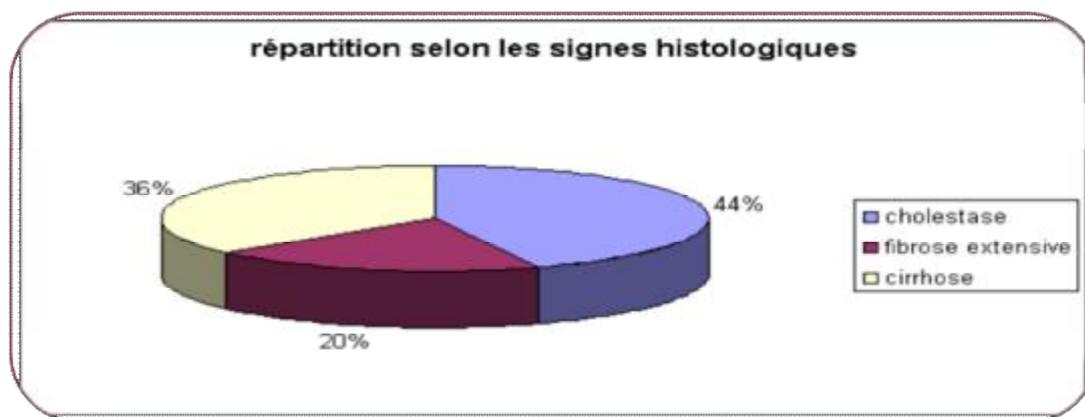


Figure 12: Répartition des malades selon les données histologiques.

F/ AUTRES BILANS:

1/ La fibroscopie oeso-gastroduodénale:

La FOGD est réalisée chez 2 patients qui présentent des signes d'hypertension portale, révélant ainsi un aspect de gastro-bulbite congestive sans varices chez l'un et 4 cordons variqueux stade I sans signes de pré rupture chez l'autre.

2/ La radiographie thoracique:

La radiographie thoracique est réalisée chez tous nos malades et elle a objectivé une cardiomégalie chez 2 parmi eux.

3/ L'échocardiographie:

Dans le cadre de la recherche des malformations cardiaques associées à l'atrésie des voies biliaires une écho-cœur a été réalisée chez 7 de nos patients qui présentaient un examen cardiovasculaire perturbé et elle a décelé une communication inter ventriculaire péri-membraneuse avec HTAP secondaire chez un malade, une persistance du canal artériel chez un autre patient.

G/ PEC THERAPEUTIQUE:

1/ Traitement médical:

a- PEC diététique:

12 de nos patients ont bénéficié d'un support nutritionnel à base d'hydrolysate de protéines de lait de vache(alfaré 15%, peptijunior ou isomil) afin de maintenir un bon état nutritionnel et une bonne prise pondérale.

La vitamine K1 (konakion) a été administrée à tous nos patients, par ailleurs les vitamines A, D, et E ont été administrées chez 14 malades.

b-Traitement du prurit:

Dans notre série 11 patients ont reçu un traitement par AUCD à la dose de 600 mg/m²/jour per os et fractionné en 2 prises.

La rifampicine a été introduite chez la quasi-totalité des malades et chez certains en association avec l'AUCD.

Le questran a été administré chez un seul de nos malades devant la persistance de la choléstase malgré l'association de l'AUCD et la rifampicine.

2/ Traitement chirurgical:

Dans notre série, 30 patients (soit 85,7%) ont bénéficié d'une hépato-porto-entérostomie de type Kasai I, et les 5 autres ont bénéficié d'une hépato-porto-cholécystotomie (HPC).

a- Nombre des malades opérés durant les années:

Durant les 10ans, le nombre des malades opérés dans notre service varie entre 1 à 6 malades par an.

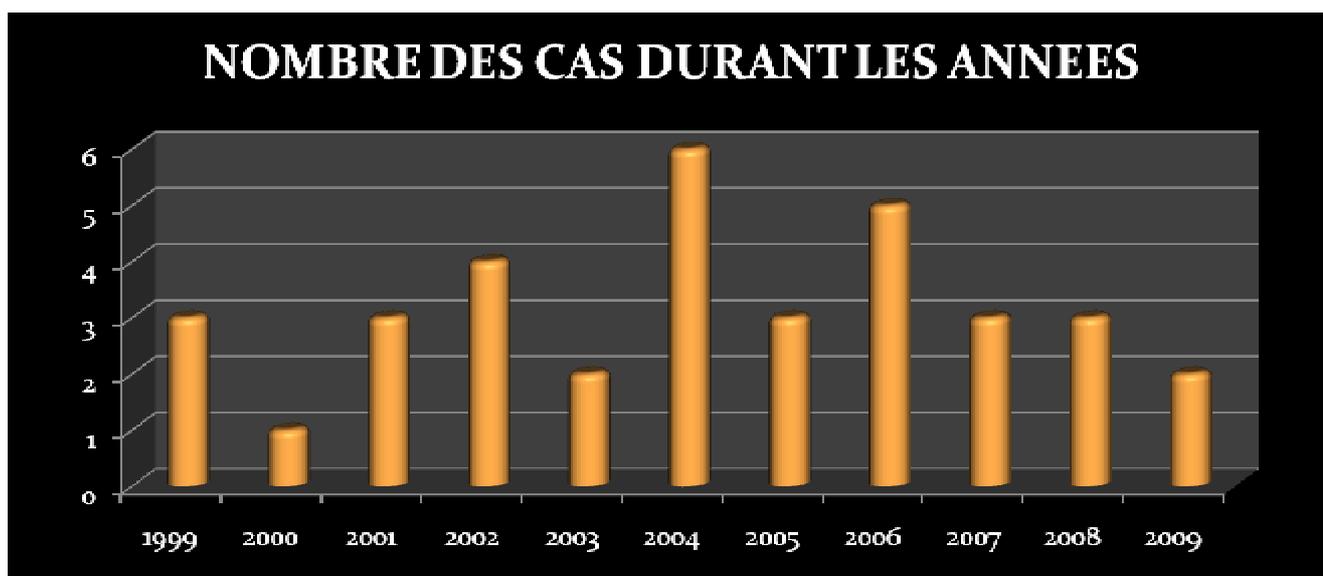
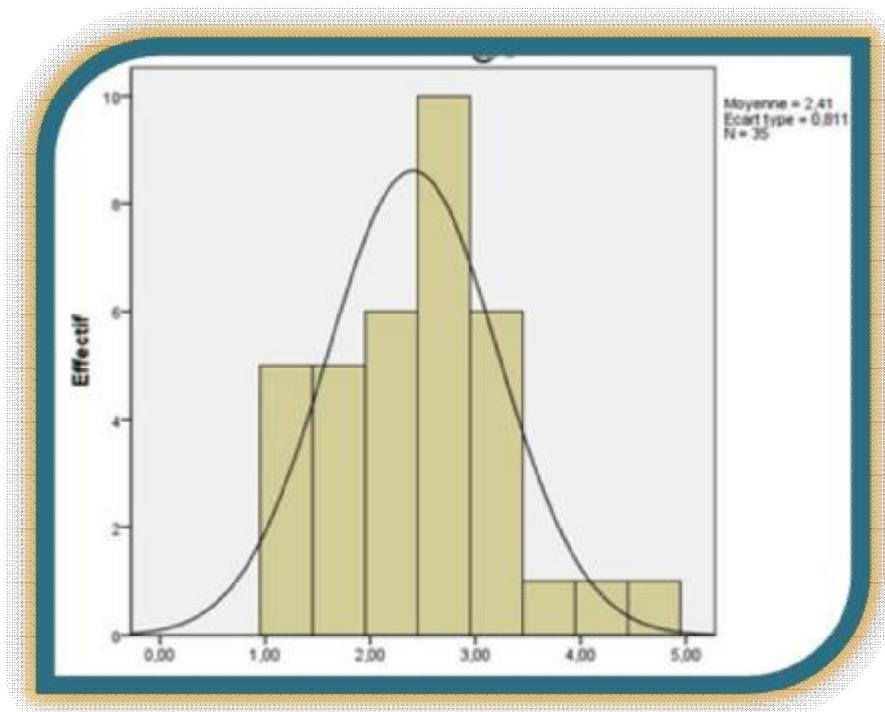


Figure 13 : Nombre des malades opérés au fur des années.

b- l'âge à l'opération:

L'âge de nos patients au moment de l'intervention varie entre 1,2 mois et 4,5 mois avec un âge moyen de 2,41 mois.



Age à l'opération (mois)

Figure 14 : Répartition des malades selon l'âge à l'intervention

Au fur des années l'âge médian à l'opération varie entre 1,7 mois et 3,2 mois.

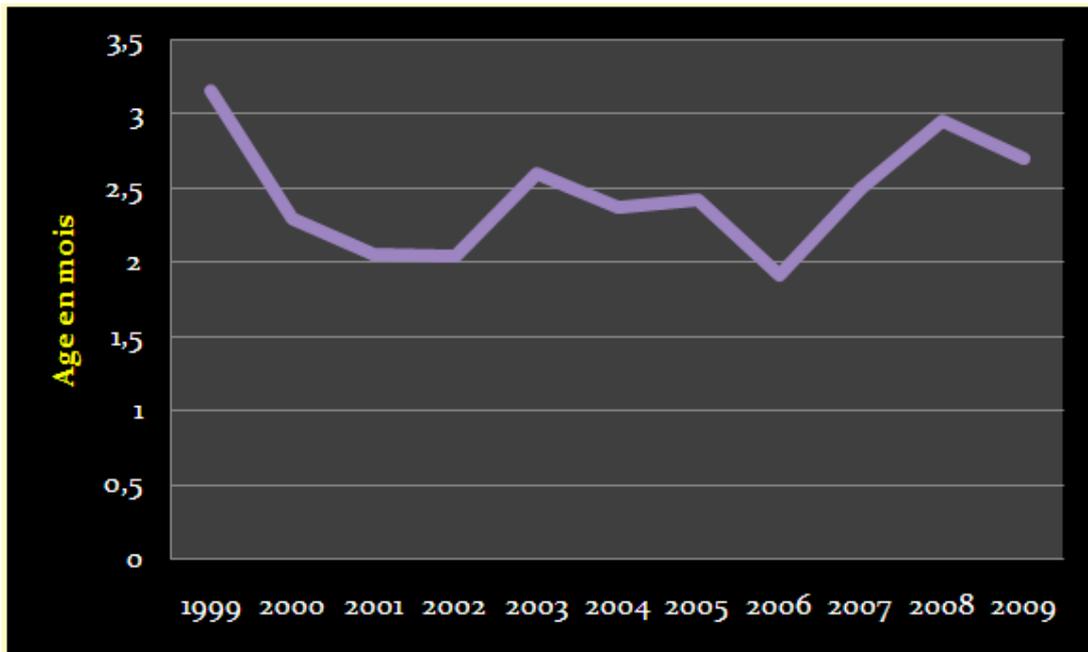


Figure 15 : Evolution de l'âge médian à l'opération de 1999 à 2009

--- Le délai entre la constatation clinique des signes de choléstase et la prise en charge chirurgicale varie entre 10 jours et 125 jours avec une moyenne de 61,65 jours

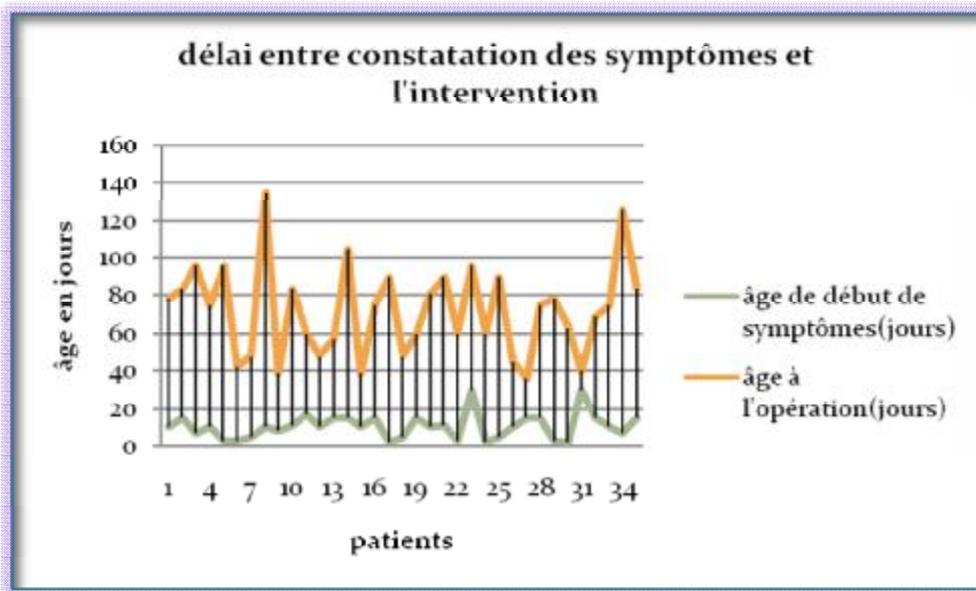


Figure 16 : Délai entre la constatation des symptômes et l'intervention

----- le délai entre l'admission en pédiatrie et l'opération varie entre 6 jours et 60 jours avec une moyenne de 18,42 jours.

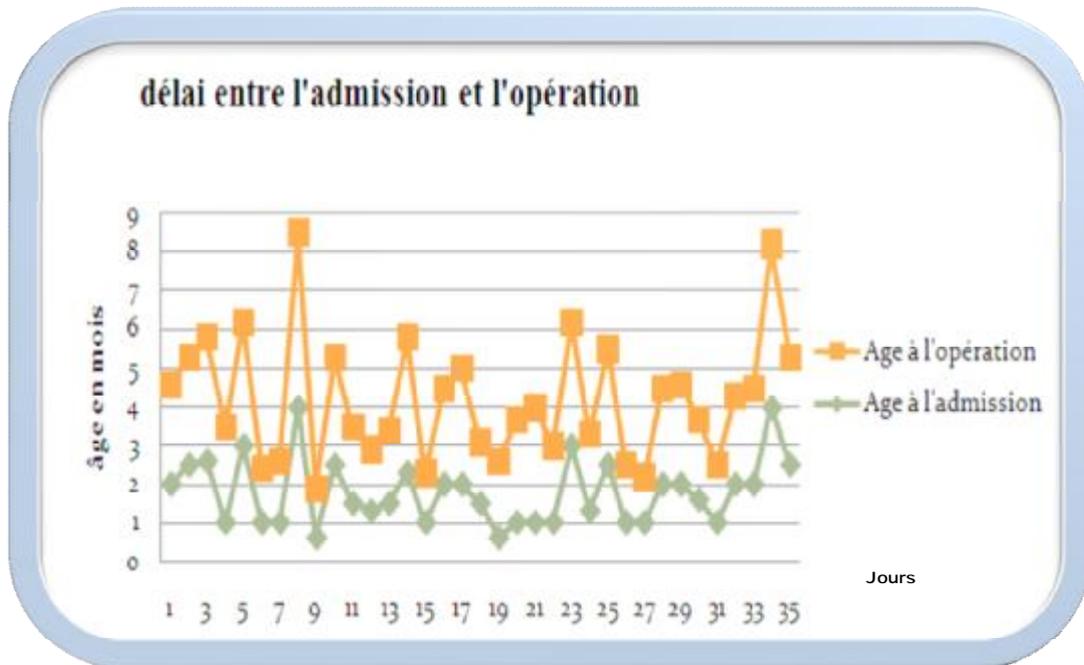


Figure 17: Intervalle entre l'admission et l'opération



Figure 18 : Intervalle entre l'admission et l'opération au fur des années

c- l' Intervention chirurgicale:

Ø Exploration:

Dés l'ouverture de l'abdomen, le diagnostic d'AVB est en règle évident chez tous les malades. L'exploration chirurgicale a permis de mettre en évidence un foie de stase biliaire macroscopiquement dans 11 cas, et un foie d'allure cirrhotique dans 9 cas ainsi que 4 cas de situs inversus.

Ø Cholangiographie per-opératoire:

Elle est réalisée chez tous les malades, permettant de confirmer et de classer l'AVB.

Ø Technique chirurgicale:

Chez 30 malades on a réalisé une anastomose hépato-porto-jéjunale selon la technique de kasai I, et chez les 5 autres malades une hépato-porto-cholécystostomie.

d- résultats après traitement chirurgical:

Ø - Le rétablissement du flux biliaire:

La reprise totale de la cholérèse a été constatée chez 20 malades (taux de succès de 57,14 %) avec des délais allant de 5 à 25 jours (une moyenne de 14,63 jours) pour la recoloration des selles et de 10 à 120 jours (une moyenne de 25,65 jours) pour la disparition de l'ictère.

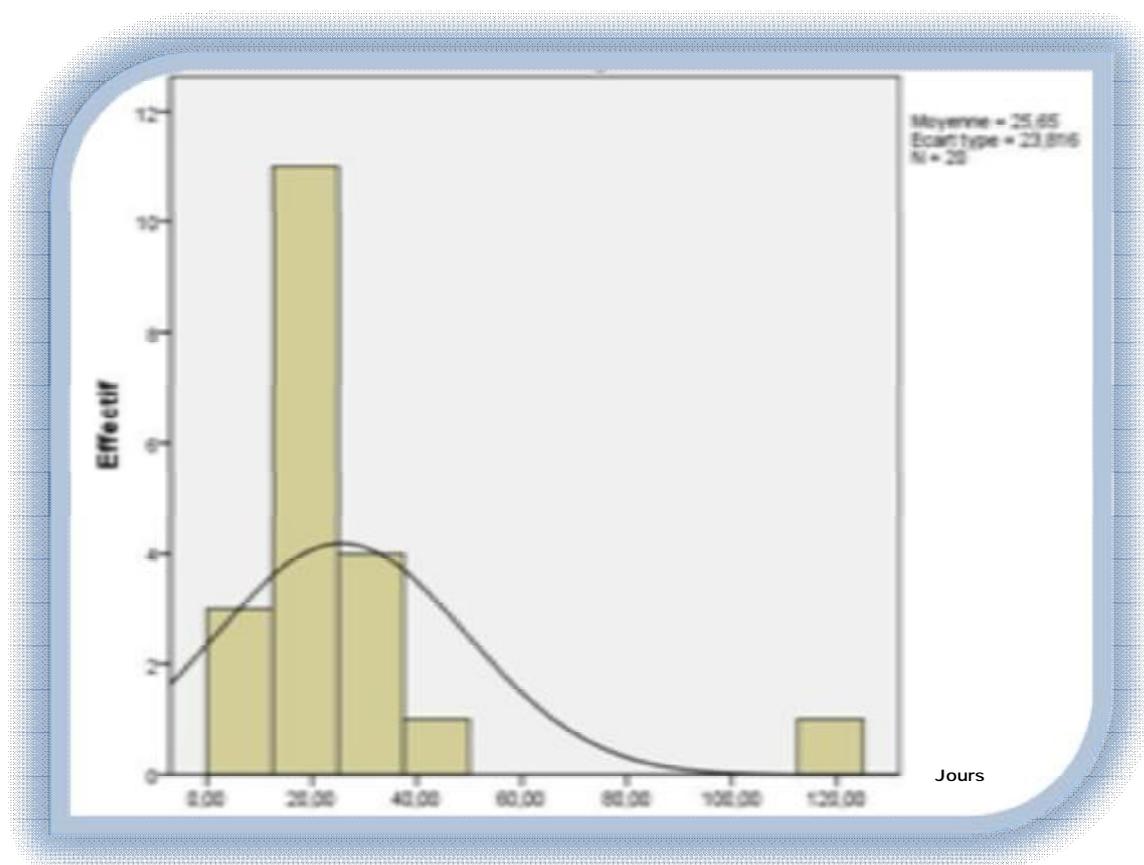


Figure 19 : Délais de disparition de l'ictère.

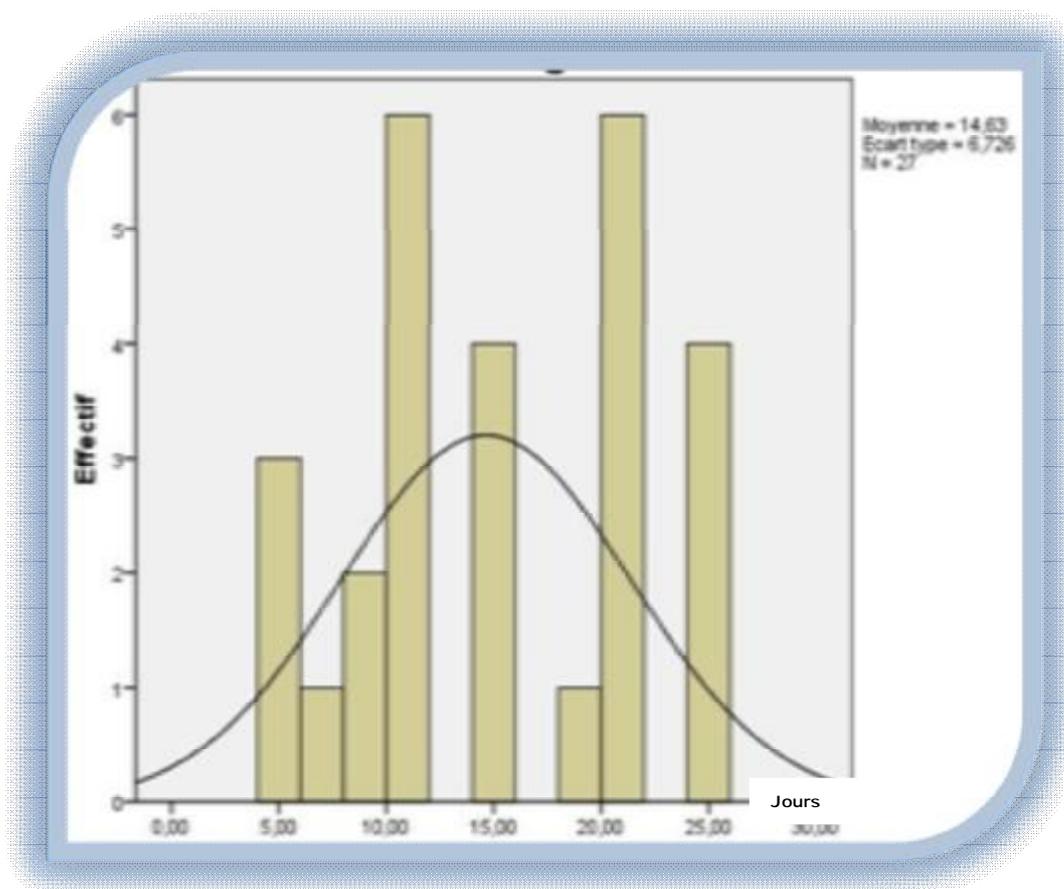


Figure 20: Délais de recoloration des selles.

malades	1	2	5	6	9	10	12	13	14	17	20	22	26	27	29	30	31	32	34	35
DRS (jours)	21	8	5	5	10	10	10	25	8	5	25	10	10	20	20	15	20	25	20	6
DDI (jours)	15	10	10	20	15	20	20	30	20	20	30	15	15	30	15	120	30	21	45	12

DRS : délai de recoloration des selles

DDI : délai de disparition de l'ictère

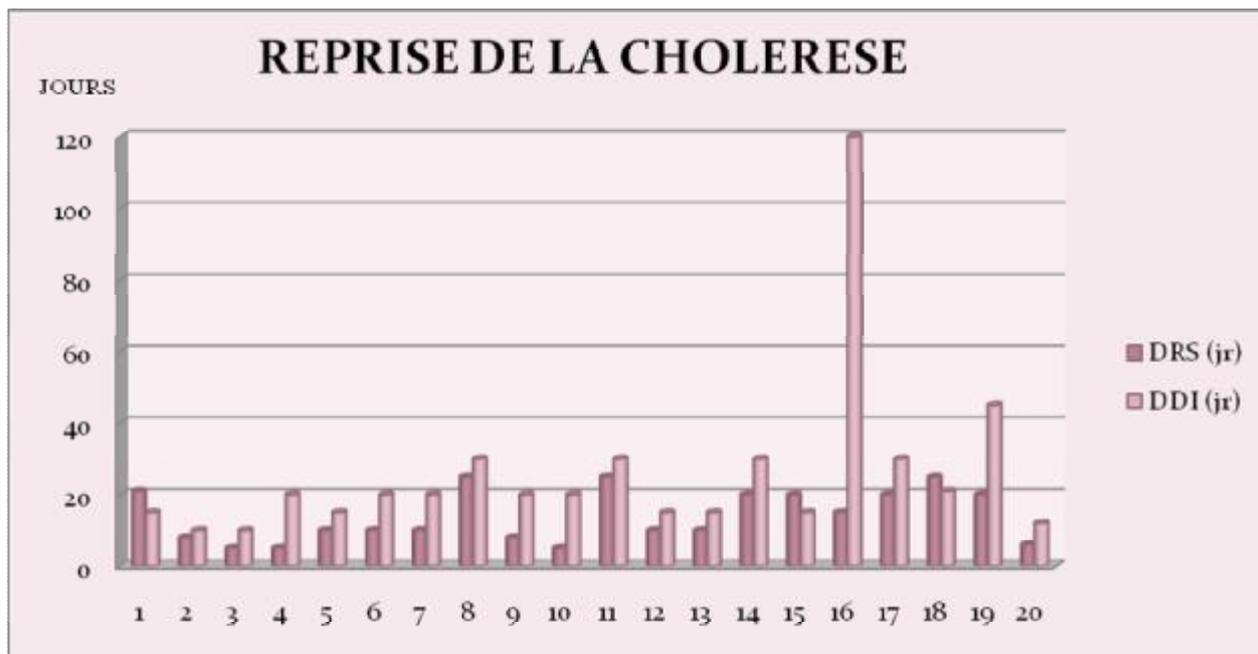


Figure 21: reprise de la cholérèse.

- Chez 7 de nos malades on a constaté une recoloration des selles dans 10 à 24 jours mais avec persistance de l'ictère (succès partiel) et le flux biliaire n'a pas été établi chez 8 malades qui gardaient des selles décolorées avec un ictère persistant (échec).



En comparant les 2 groupes :

Age à l'opération (jours)	Nombre total	Succès N (%)	Succès partiel N (%)	Echec N (%)	Décès N (%)	Transplantation hépatique
< 60	14	8 (57,14)	3 (21,42)	3 (21,42)	2 (14,28)	0
≥ 60	21	12 (57,14)	4 (19,04)	5 (23,80)	5 (23,80)	0

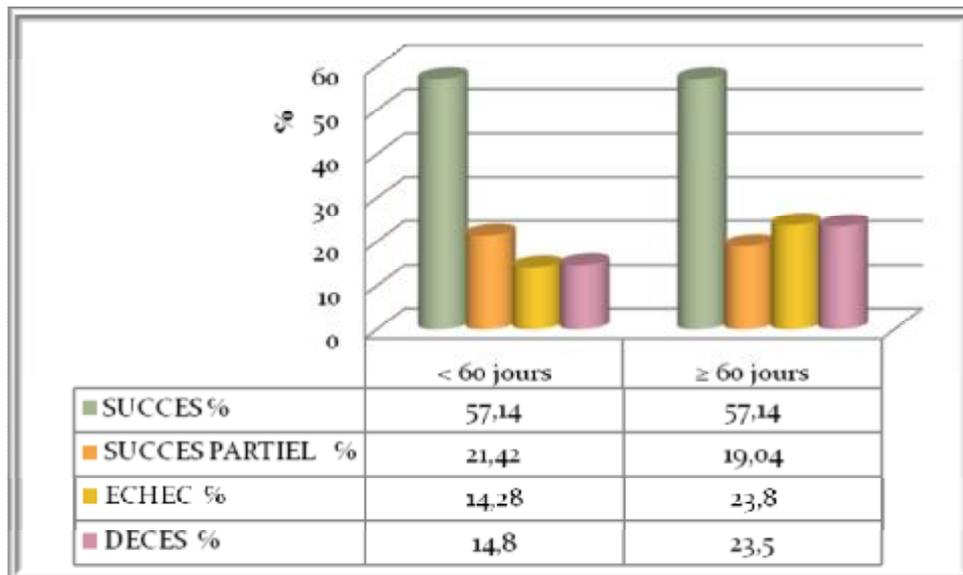


Figure 22: Résultats de Kasai dans les 2 groupes A et B.

Ø Les suites opératoires:

Dans notre série 80% de nos malades ont des suites simples, et 20% ont présenté des complications illustrées dans le tableau (4):

Tableau 4: Les complications post-opératoires.

N° du patient	Complications	Observation
4	-infection nosocomiale à J2 - syndrome occlusif à J15	CRP à 180mg/l, améliorée sous antibiothérapie
8	-poussée d'ascite à J10	Epanchement intra-péritonéal cloisonné en sous-hépatique à l'échographie de contrôle
9	-déshydratation vers J15	Déshydratation modérée ayant bien évolué après réhydratation
13	-fuite biliaire à J14	Fuite biliaire post HPC, ayant nécessité une réintervention avec mise en place de 2 drains, l'un en sous-hépatique, l'autre au niveau de la vésicule biliaire
15	-infection nosocomiale à J6	Pic fébrile à 39,5°, mis sous traitement Antibiotique
18	-décès à J1 du post-opératoire	Circonstances indéterminées
35	-pneumopathie nosocomiale à J8	Bonne évolution sous traitement antibiotique



Figure 23: Les suites opératoires



En comparant les 2 groupes :



Figure 24: Les suites opératoires dans les 2 groupes A et B.

Ø *L'évolution à long terme et suivi des malades :*

Dans notre étude l'évolution à long terme des malades est favorable chez 7 cas (28%), par ailleurs certaines complications ont été notées chez un certain nombre de patients :

- ü La cholangite : survenue 6mois après l'opération chez un seul malade et qui a été opéré à un âge de 64jours et ayant repris la cholérese d'une façon complète. Le malade a été mis sous traitement antibiotique par voie parentérale avec une bonne évolution.
- ü L'hypertension portale : survenue chez 9 malades qui ont été opérés à un âge entre 60 jours et 127jours, et compliquée de varices œsophagiennes stade I chez un seul malade.
- ü Le retard staturo-pondéral: noté chez 3malades.

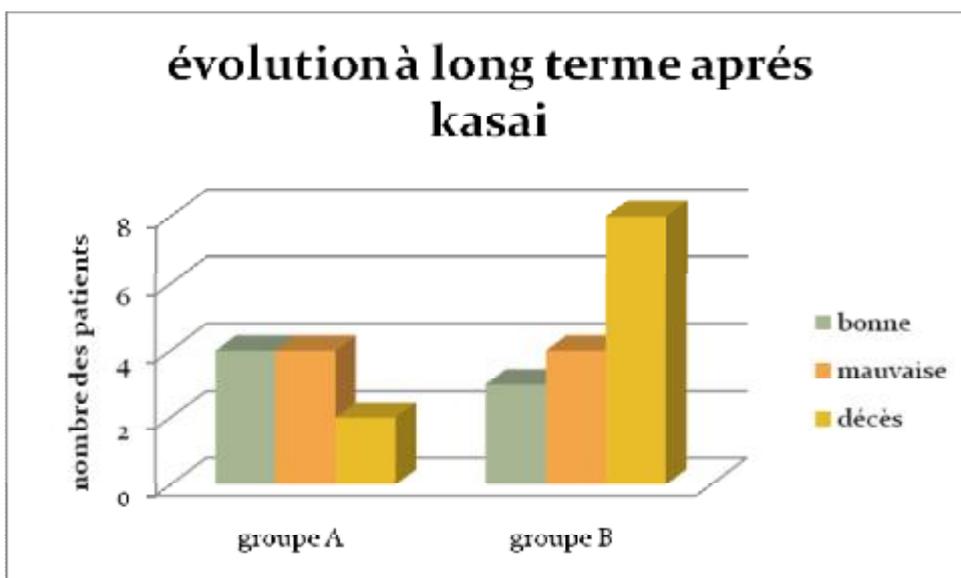


Figure 25: l'évolution à long terme dans les 2 groupes A et B.

La durée de suivi de nos malades varie entre 0,6 mois et 31 mois avec une moyenne de 6,6 +/- 7,1 mois.

Tableau 5: Le suivi des malades opérés.

Suivi des malades en post-opératoire	Patients survivants avec leur foie natif	Total des décès	Total des malades Perdus de vue
A 1mois	22	3	10
A 3mois	16	5	14
A 6mois	9	6	20
A 12mois	5	8	22

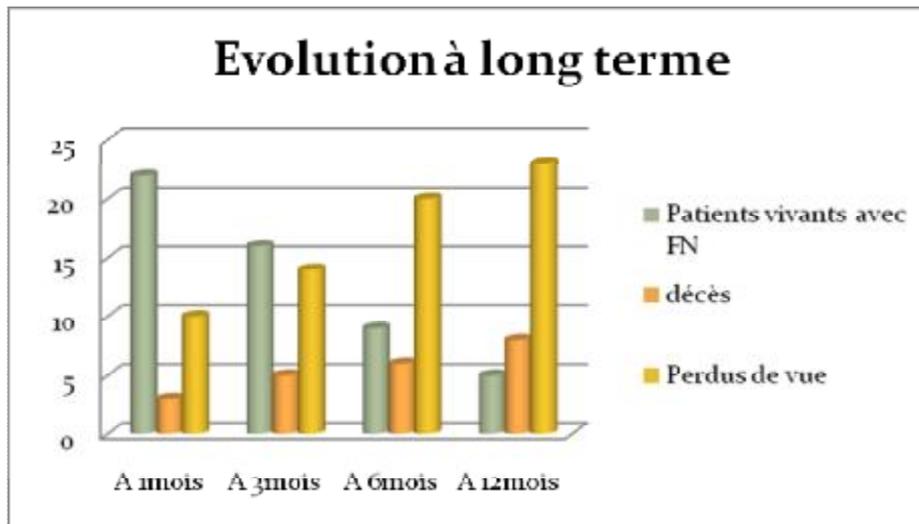


Figure 26: L'évolution des malades selon la durée de suivi.

Ø La survie :

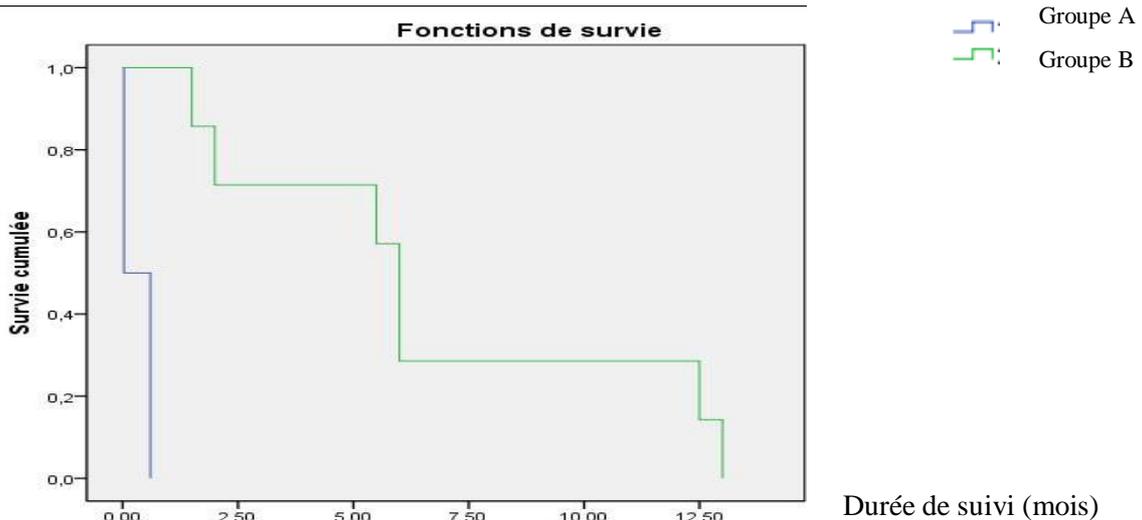


Figure 27: l'étude de la survie des malades selon l'âge à l'opération

Selon une régression logistique (log-rank), ces résultats, en fonction de l'âge lors de l'opération, sont statistiquement significatifs ($p=0,002$)

Comparaisons globales			
	Khi-deux	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	9,679	1	,002

V/ DISCUSSION :

A / EPIDEMIOLOGIE:

1/ Incidence :

L'AVB est la première cause de choléstase néonatale. Elle représente 25% des causes de choléstase néonatales. En Europe son incidence est estimée à environ 1/18 000 naissances vivantes [59] :

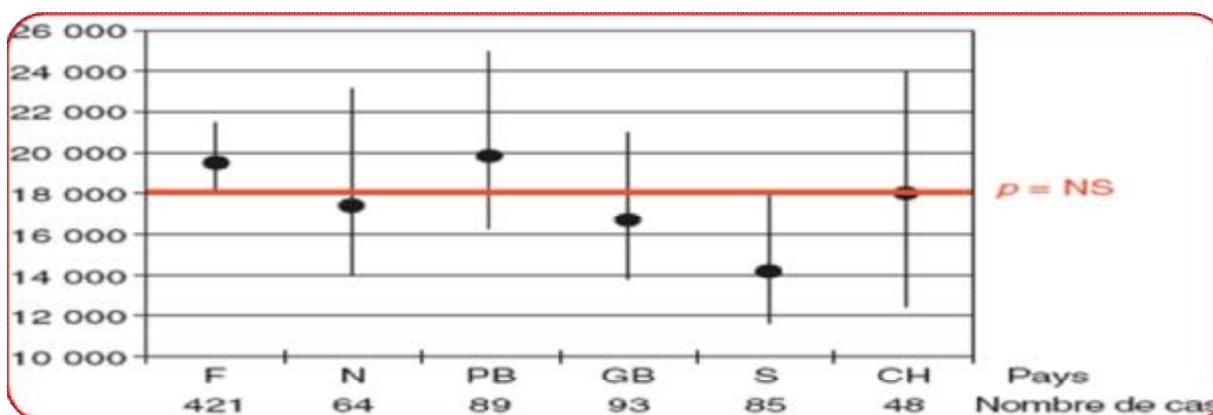


Figure 28 : incidence rapportée de l'atrésie des voies biliaires en Europe.

F : France, N : Norvège, PB : Pays Bas, GB : Grande Bretagne, S : Suède, CH : Suisse

En revanche, l'AVB est plus fréquente dans le Pacifique : 7,4 à 11/100 000 au Japon, 10,6/100 000 à Hawaii, jusqu'à 32/100 000 en Polynésie française. Dans notre pays selon une étude rétrospective réalisée en 2003 au service de pédiatrie III à l'hôpital d'enfants de rabat l'AVB représente 32,5% des choléstases néonatales [43]. Les études sur la répartition temporelle et temporo-spatiale des cas n'ont pas apporté d'arguments convaincants en faveur de variations saisonnières d'incidence ou d'épidémies, qui ont été suspectées uniquement dans des études comportant des nombres limités de cas mais n'ont pas été confirmées dans des études plus larges.

2/ Sexe :

Cette affection, rapportée fréquente chez le sexe féminin, a marqué une légère prédominance masculine dans notre série avec un sexe ratio H/F de 1,05.

Tableau 6 : Répartition des malades selon le sexe d`après certaines séries.

Auteurs	référence	Nombre des patients Opérés pour AVB	% filles	% garçons
Altman et al	44	43	58,13	41,86
Karrer et al	45	904	60	40
Tagge et al	46	34	59	41
Chardot et al	47	472	54	46
sookpotarom et al	48	92	54,3	45,7
Notre série		35	48,57	51,42

3/ Age des patients:

L'évolution naturelle de l'AVB se fait rapidement vers une choléstase complète et une cirrhose biliaire irréversible, d'où l'intérêt d'un diagnostic et une prise en charge précoces néanmoins plusieurs études y compris la nôtre montrent que le diagnostic est souvent porté tardivement ce qui retarde la PEC chirurgicale.

Tableau 7: l'âge médian des malades à l'opération selon les séries.

Auteurs	Années	Total des patients ayant AVB	Nombre des patients opérés	Age médian à l'opération (jours)	Référence
Mc clement et al	1980-1982	114	107	63	49
Mc kiernan et al	1993-1995	93	91	54	50
Baerg et al	1986-2000	45	45	54	51
Sookpotarom et al	1996-2002	92	92	90,26	48
Davenport et al	1999-2002	148	142	54	52
Stefan bittman et al	2005	30	30	72	53
Serinet et al	2008	743	695	60	54
Colusso et al	2001-2008	86 (AVB type 3)	86	71	55
Nio et al	1953-2009	242 (AVB type 3)	242	79,7	56
Notre série	1999-2009	43	35	72,3	

B/ DEPISTAGE DE L` AVB :

Afin d'arriver à un diagnostic précoce de l'AVB et donc à une PEC dans des délais acceptables, plusieurs pays ont essayé d'adopter un programme de dépistage et plusieurs examens ont été proposés, tels que le dosage des acides biliaires, de la bilirubine sérique directe, des sulfates d'acides biliaires urinaires, ou de la bilirubine ou des lipides dans les selles, Mais ces tests n'ont jamais été mis en pratique, jusqu'à ce que les taiwanais développent la méthode de la carte colorimétrique qui est une méthode simple, non invasive, efficace, peu coûteuse, d'emploi facile et qui permet d'effectuer un dépistage de masse, elle illustre diverses couleurs de selles, couleurs que l'on peut comparer à celle des selles du nourrisson.

Ce procédé laisse toujours suffisamment de temps pour effectuer des examens et confirmer le diagnostic si les selles révèlent une acholie. Cette méthode

a permis à Taiwan de faire passer le taux d'HPE avant l'âge de 60 jours de 60% en 2004 à 74% en 2005 selon une étude nationale [60].

En 2009 la suisse a élaboré cette carte colorimétrique qui est disponible en français, en allemand, en italien, et en anglais et destinée aux parents ainsi que les médecins de famille et pédiatres [61]. Les résultats de ce projet, d'une durée de 5 ans, vont permettre d'apprécier la faisabilité de cette méthode en suisse. Son efficacité, déjà démontré à Taiwan, sera évaluée au moyen des critères suivants:

- Le nombre de patients avec AVB diagnostiquées au moyen de la carte colorimétrique.
- L'abaissement de l'âge de l'opération de Kasai, par rapport à celui enregistré avant le dépistage.
- Le taux des enfants vivants avec leur propre foie à l'âge de 4 ans, comparé à celui constaté avant le dépistage.

Dans notre contexte en plus des actions de sensibilisation sur l'importance de diagnostic en urgence de cette maladie, l'adoption d'un programme de dépistage en masse reste un préalable nécessaire pour améliorer la PEC de nos patients de tant plus que le diagnostic anténatal reste difficile.

C/ APPROCHE DIAGNOSTIQUE :

1/ Les types de l'AVB :

Deux formes d'AVB sont distinguées:

- le type syndromique dit fœtal (environ 10 %) :

Il est Caractérisé par une choléstase rapide, sans épisode anictérique après un ictère physiologique du nouveau-né. Il est accompagné dans 10 à 25 % des cas de malformations, dont les plus fréquentes sont regroupées sous le nom de syndrome

de polysplénie (SPS). Le SPS est plus communément décrit en association avec des malformations cardiaques (communication interauriculaire, communication inter-ventriculaire, défaut septal, sténose pulmonaire, coarctation de l'aorte, hypoplasie du ventricule gauche), Ou digestives.

Le syndrome de polysplénie regroupe :

- une polysplénie, à laquelle sera ajoutée une asplénie ou double rate par Davenport.
- une absence de veine cave inférieure, avec continuité par une veine azygos.
- une veine porte préduodénale.
- une anomalie de la vascularisation artérielle hépatique (provenant directement du tronc Coeliaque).
- un situs inversus.
- une malrotation digestive.
- un poumon droit bilobé ou levo-isomérisme pulmonaire en cas d'asplénie.

D'autres anomalies digestives congénitales, comme une atrésie du grêle, une atrésie de l'œsophage, une malformation anorectale, peuvent être observées mais ne font pas partie du syndrome de polysplénie.

Approximativement, 15 à 20 % des enfants présentant une atrésie des voies biliaires ont des anomalies de situs et de latéralisation.

• l'AVB non syndromique (environ 90 %) :

Elle est caractérisée par une histoire plus longue, la présence d'intervalles anictériques, de selles colorées et par l'absence d'anomalies congénitales associées.

Plusieurs classifications chirurgicales ont été proposées. La classification française repose sur les caractéristiques anatomiques du reliquat biliaire extra hépatique.

Tableau 8: Classification des atrésies des voies biliaires.

Classification française	Incidence	description	Niveau supérieur de l'obstruction des voies biliaires extra hépatiques	Correspondance dans la classification Japon/États-Unis/Royaume-Uni
Type 1	± 3 %	Atrésie limitée au cholédoque	Cholédoque	Type 1
Type 2	± 6 %	Kyste du hile hépatique communiquant avec des voies biliaires intra hépatiques dystrophiques	Canal hépatique	Type 2
Type 3	19 %	Vésicule, canal cystique et cholédoque perméables	Porta hepatis	Type 3
Type 4	72 %	Atrésie extra hépatique complète	Porta hepatis	Type 3



Type 1



Type 2



Type 3



Type 4

2/ Le diagnostic anténatal :

Le diagnostic anténatal de l'AVB reste exceptionnel et globalement décevant vu la rareté de la maladie et l'absence d'une population à risque clairement identifiée. Les types 1 et 2, qui sont rares, peuvent être suspectés à l'échographie anténatale si une structure kystique est détectée dans le hile du foie. L'absence de vésicule biliaire à l'échographie anténatale peut correspondre à une AVB (type 4), à une agénésie isolée de la vésicule biliaire ou à l'absence de visualisation d'une vésicule normale et nécessite de même un bilan post-natal.

Amniocentèse : des taux très bas (< 1 percentile) de GGT dans le liquide amniotique entre la 16^{ème} et 20^{ème} semaine d'aménorrhée permettent parfois quelques diagnostics rétrospectifs d'AVB [57].

Dans notre contexte aucun diagnostic anténatal n'a été anticipé.

3/ Le diagnostic post natal:

a/ La Clinique:

Après la naissance, la triade clinique caractéristique de l'AVB associe:

- un ictère qui persiste après deux semaines de vie.
- des selles décolorées (grises-blanches, mastic) et des urines foncées.
- une hépatomégalie.



Figure 29: Selles décolorées et urines foncées

L'état général du nouveau-né est habituellement excellent et la croissance staturo-pondérale reste normale à ce stade. Les signes tardifs sont: une splénomégalie (hypertension portale) et/ou une ascite. Des signes hémorragiques peuvent être révélateurs, parfois sous forme d'une hémorragie intracrânienne.

b/ Les examens para-cliniques :

Ø L`échographie abdominale :

L'échographie hépato-biliaire est réalisée après un jeûne strict de 12 heures (l'enfant étant perfusé) afin de permettre un bon remplissage de la vésicule biliaire si elle est normale. En cas d`AVB, l`échographie ne montre pas de dilatation des voies biliaires, la vésicule est généralement atrophique, et parfois elle peut mettre en évidence un kyste hilaire.

L`AVB peut être suspectée également devant un aspect hyperéchogène du hile hépatique (signe de cône fibreux)

Une étude menée par S. Takamizawa et al [58] a conclu au rôle fondamental de l'échographie dans le diagnostic de l'AVB en se basant sur : le signe du cône fibreux (the triangular cord sign TCS) décrit par Choi et al en 1996 comme un reliquat fibreux triangulaire hyperéchogène des voies biliaires extra-hépatiques au niveau hilaire et il est considéré comme positif s'il est $\geq 3\text{mm}$.

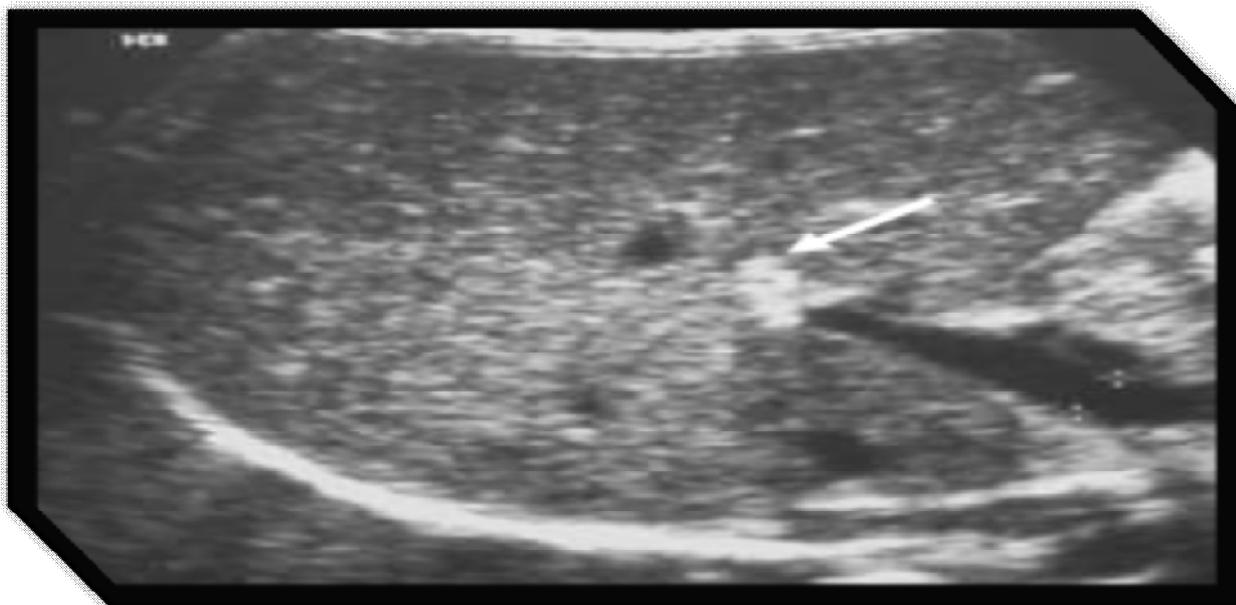


Figure 30: le cône fibreux (la flèche) sur une image échographique [58].

Les autres signes sont la longueur et la contractilité de la vésicule biliaire (gallbladder contractility GBC , et gallbladder length GBL) considérées comme pathologiques si $GBL < 15$ mm et $GBC < 68\%$ ($\text{\AA} < 12$ semaines), ou $GBC < 25\%$ ($\text{\AA} > 12$ semaines).

Le tableau ci-dessous montre la valeur diagnostique des différents signes échographiques :

Tableau 9 : la valeur diagnostique des différents signes échographiques [58]

	<u>TCS (%)</u>	<u>GBL (%)</u>	<u>GBC (%)</u>
<u>Sensibilité</u>	85	77	87
<u>Spécificité</u>	95	73	72
<u>Valeur prédictive positive</u>	95	79	67
<u>Valeur prédictive négative</u>	83	71	90

Dans notre série le cône fibreux a été objectivé échographiquement chez 9 malades.

Ø La cholangiographie:

Dans les cas où la vésicule semble normale à l'échographie, une Cholangiographie reste nécessaire pour vérifier la perméabilité des voies biliaires. Cette cholangiographie peut être réalisée par voie percutanée (sous contrôle échographique) si la vésicule semble être accessible, ou bien par voie endoscopique rétrograde (CPRE), ou chirurgicale: par cœlioscopie, ou par mini laparotomie. Le choix de la technique dépend des techniques disponibles dans chaque centre et de la coordination logistique avec une éventuelle intervention de Kasai, afin d'éviter autant que possible la répétition des anesthésies générales.

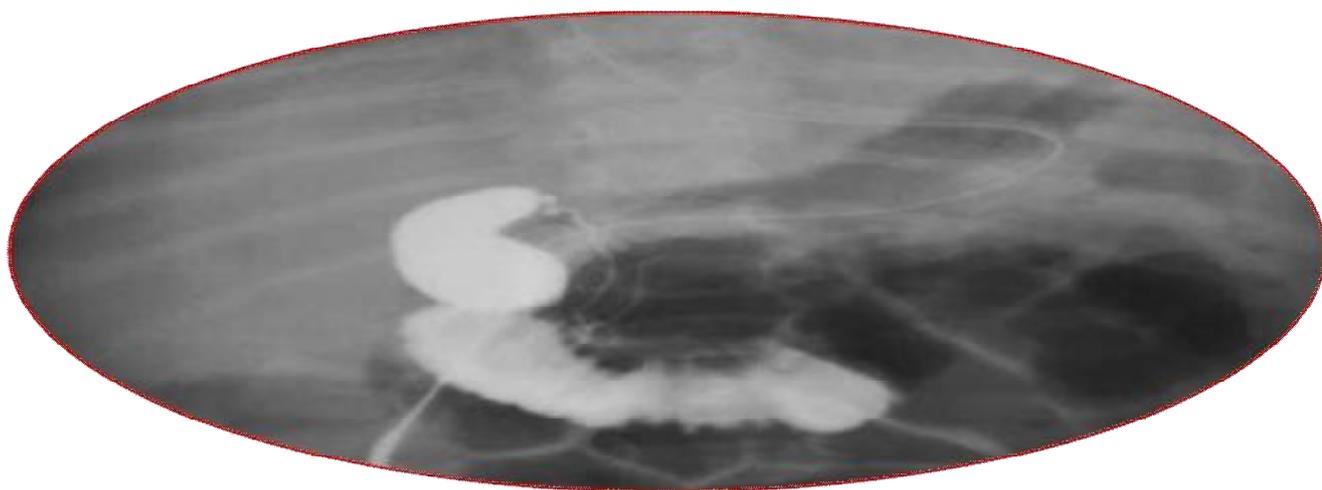


Figure 31: cholangiographie dans une AVB type III.

L'opacification montre une perméabilité de la vésicule, du cystique, et du cholédoque avec passage duodénal. En revanche aucune opacification du canal hépatique et des voies biliaires intra-hépatiques n'est visible. [59]

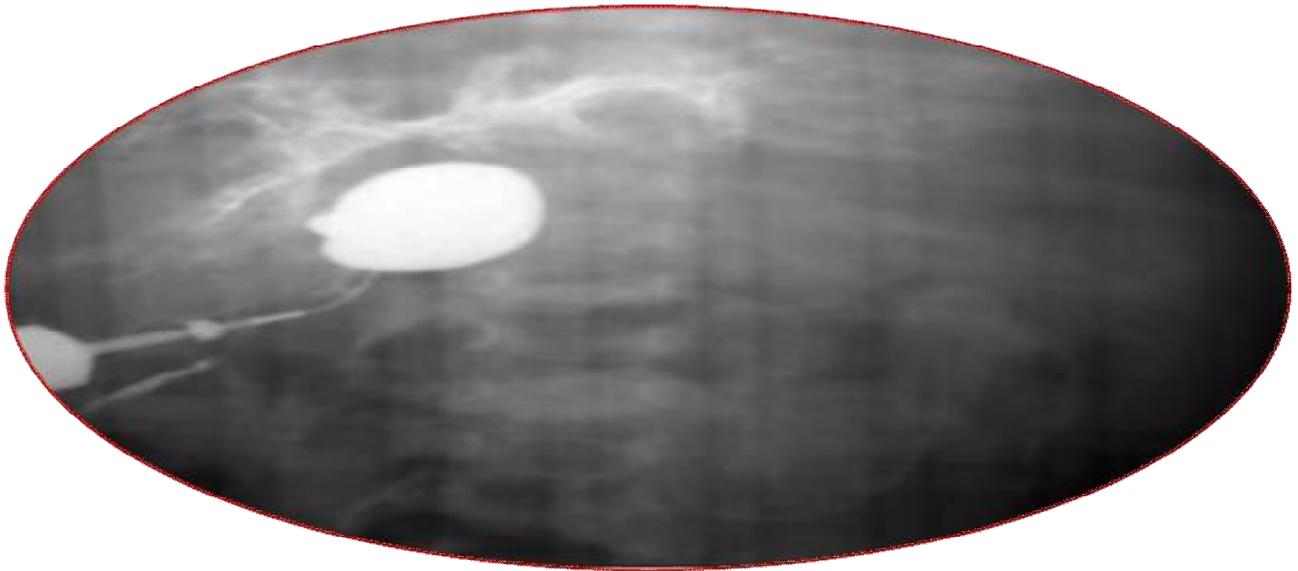


Figure 32: Atrésie avec kyste hilaire, à contenu bilieux.

Opacification per-opératoire par le kyste montrant une opacification des structures canales intra-hépatiques sans opacification en aval de fait de l'atrésie complète des voies biliaires extra-hépatiques. [70]



Figure 33: Atrésie respectant la voie biliaire accessoire.

Opacification per-opératoire par la vésicule biliaire [70].

Ø Biopsie hépatique:

La biopsie hépatique montre des signes d'obstacle sur les voies biliaires : bouchons biliaires, prolifération ductulaire, œdème et/ou fibrose portale (Fig. 34, 35). Ces signes ne sont pas spécifiques de l'AVB et peuvent être observés dans d'autres causes d'obstacle sur les voies biliaires (la cholangite sclérosante néonatale), et même en l'absence d'obstacle sur les voies biliaires dans certaines affections comme les choléstase intra hépatiques familiales progressives de type 3, de ce fait le diagnostic d'AVB ne peut donc être porté sur la seule histologie du foie. Par ailleurs, dans les premières semaines de vie, les signes d'obstacle peuvent être discrets chez des enfants porteurs d'une authentique AVB.

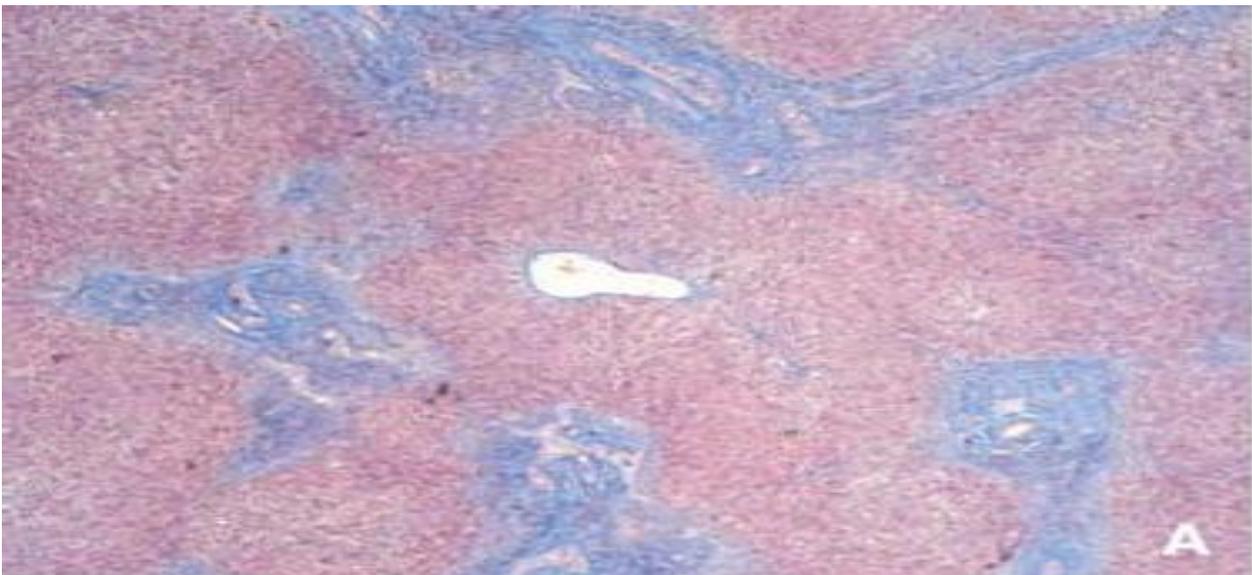


Figure 34: Coloration trichrome de Masson (grossissement $\times 40$) : fibrose portale modérée, avec ébauche de ponts porto portes. [59]

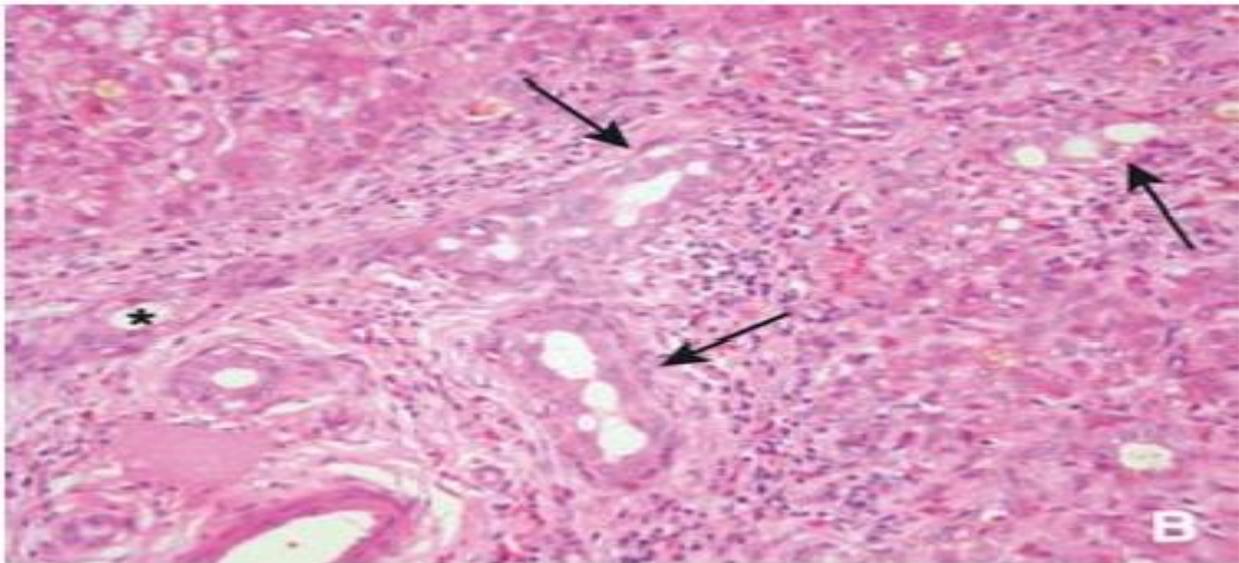


Figure 35: Coloration hématoxyline-éosine (grossissement $\times 200$) : prolifération ductulaire (flèches) et thrombis biliaires (astérisque). [59]

Ø Autres bilans:

La biochimie du sang montre une choléstase avec une élévation de la bilirubine totale et conjuguée, des GGT, des acides biliaires et parfois du cholestérol. Chez le nouveau-né, toute valeur de bilirubinémie conjuguée correspondant à plus de 10 % de la bilirubine totale est évocatrice de choléstase.

La scintigraphie à l'HIDA (dérivés iminodiacétiques marqués au technétium 99m) montre une absence d'excrétion du marqueur du foie vers l'intestin, mais ceci peut être également observé dans d'autres choléstase néonatales sévères.

D/ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

La choléstase se définit comme l'ensemble des manifestations dues à la diminution ou à l'arrêt du flux biliaire ou à une anomalie de formation de la bile. La choléstase néonatale reste particulière par la grande variété de ses causes dont l'atrésie des voies biliaires est la plus fréquente.

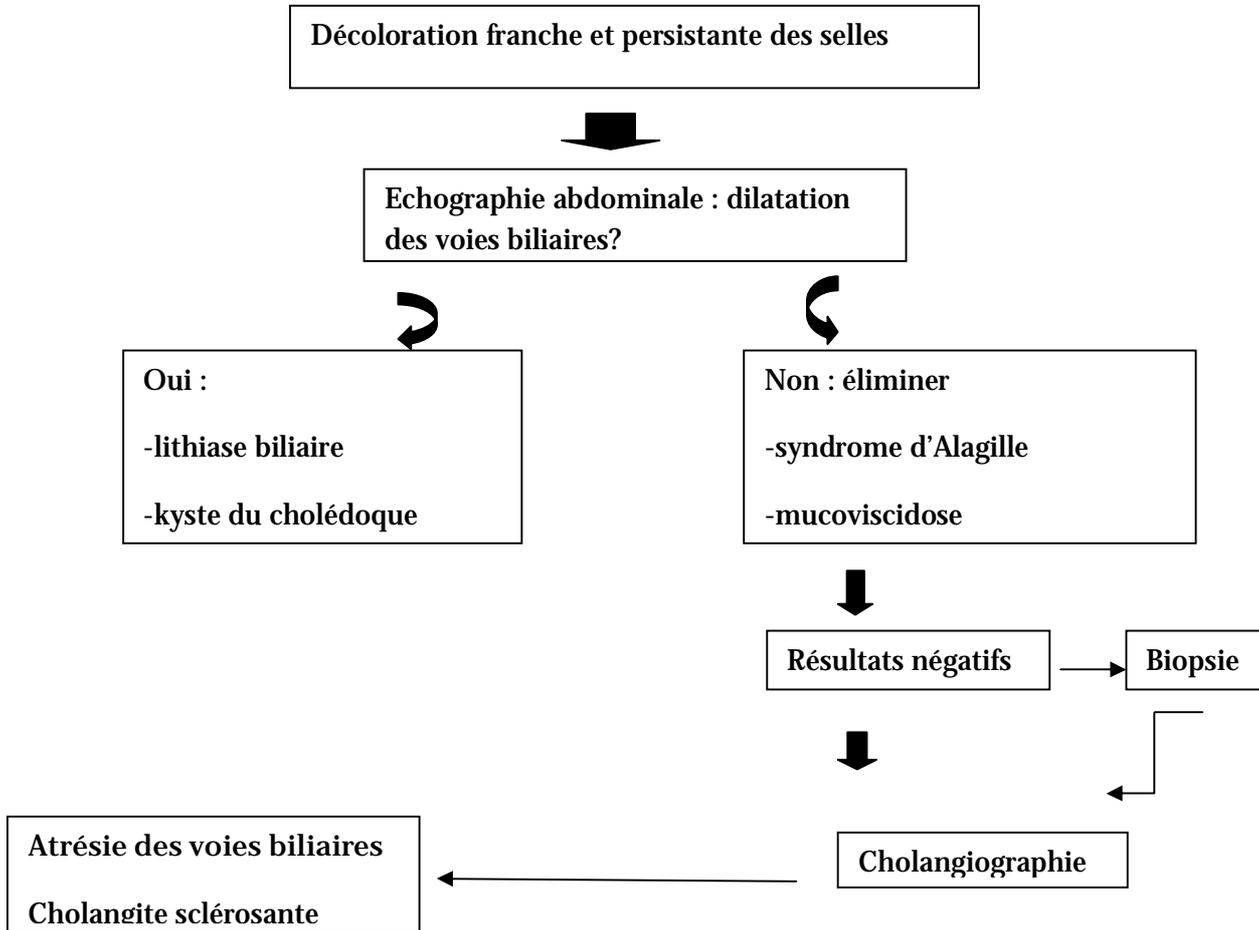
Le tableau sous-jacent montre les principales causes de choléstase y compris l'atrésie des voies biliaires.

Tableau 10: Les causes de choléstase néonatale

<u>Siège de la lésion</u>	<u>Nature de la maladie</u>
Voies biliaires extra-hépatiques (5% des cas)	Lithiase de la voie biliaire principale, Kyste du cholédoque, Sténose congénitale, Tumeur, Perforation spontanée des voies biliaires
Voies biliaires extra-et intra hépatiques (45,5% des cas)	Atrésie des voies biliaires, Cholangite sclérosante
Intra hépatique (voies biliaires ou hépatocyte) (47,5%)	Infection, Paucité des voies biliaires (syndrome d'Alagille) Maladies récessives autosomiques Choléstases néonatales transitoires (bénignes) Divers : Déficit en cortisol, Angiome, Alimentation parentérale exclusive prolongée Post hémolyse (bile épaisse)



CAT devant une choléstase néonatale :



Arbre décisionnel. Conduite pratique et étapes du diagnostic en cas de choléstase néonatale.

E/ PEC THERAPEUTIQUE:

1/ Le traitement diététique de la choléstase:

La choléstase chronique entraîne une diminution de la concentration des acides biliaires dans la lumière intestinale et une malabsorption lipidique, notamment des triglycérides à longues chaînes, des acides gras essentiels et des vitamines liposolubles.

La cirrhose hépatique, par ailleurs, entraîne une augmentation de la dépense énergétique de base et une anorexie qui, associées à la malabsorption, prédisposent à une malnutrition. D`ou la nécessité d`une alimentation hyper énergétique.

Alimentation hyperénergétique = 170 à 190 Kcal/kg/J

Hyperprotidique = 3 à 4 g / kg / jour (en cas d'insuffisance hépatique avec un temps de Quick < 50 %, limitation du taux de protéines à 0.5 g à 1 g / kg de poids / jour)

Hyperlipidique = 6 à 7 g / kg / jour (avec des Triglycérides à Chaînes Moyennes [TCM] > 50 % des lipides totaux)

Hyperglucidique = 24 à 28 g / kg / jour (polymères de glucose ++ pour une bonne tolérance)

Produit nutritionnel proposé en première intention = PEPTIJUNIOR^â (Nutricia Lactalis) ou Prégestimil. Riche en T.C.M (50 % des lipides totaux), pauvre en sodium (155 mg pour 100 g de poudre), osmolarité basse (144 mosm. pour 100 g de poudre), avec une bonne tolérance (hydrolysate de lactalbumine), même à concentration élevée.

Une supplémentation en vitamines liposolubles A, D, E, et essentiellement la vitamine K est très indispensable pour compenser le déficit lié à la choléstase.

2/ Le traitement symptomatique du prurit:

De nombreux médicaments notamment l'acide ursodeoxycholique, la choléstyramine et la rifampicine ont été proposés pour augmenter la cholérèse, réduire les phénomènes inflammatoires au niveau de la plaque hilaire et traiter le prurit accompagnant la choléstase.

a/ L'acide ursodeoxycholique:

L'acide ursodeoxycholique est un 7-épimère de l'acide chénodésoxycholique. Il représente 3 à 4 % du pool total des acides biliaires et possède une activité hépatoprotectrice expliquée par plusieurs mécanismes:

- une modification du pool des sels biliaires et diminution du taux des acides biliaires endogènes.
- une augmentation de l'excrétion biliaire hépatocellulaire par un effet cholérétique.
- une activité cytoprotectrice, antiapoptotique et des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires en inhibant la production de l'IL-1 bêta et de l'oxyde nitrique.

L'indication de l'AUDC dans l'AVB peut être discutée chez les malades opérés avec échec ultérieur de la chirurgie et chez les malades ayant amélioré l'ictère afin de prévenir l'évolution vers la cirrhose. Certains auteurs suggèrent que son utilisation peut être inefficace voire néfaste en cas de mauvaise excrétion biliaire d'où l'intérêt du dosage des acides biliaires durant le traitement avec arrêt en cas d'élévation de ces derniers. Chez les malades opérés avec succès, l'évolution à long terme montre fréquemment la persistance d'une atteinte hépatique modérée qui évolue progressivement vers la cirrhose biliaire. L'effet bénéfique du traitement par l'AUDC chez ces malades a été soulevé dans l'étude réalisée par Nittono et al. [62]

La prise en charge chirurgicale des atrésies des voies biliaires

sur 6 malades opérés entre l'âge de 4 à 10 semaines et traités par l'AUDC à la posologie de 15 mg/kg/j pendant 1 à 2 semaines après l'opération. 4 malades sur 6 augmentaient leur flux biliaire 12 semaines après l'administration de l'AUDC avec une diminution du taux des acides biliaires totaux, de la bilirubine totale et des autres paramètres hépatiques ainsi qu'une amélioration de la prise pondérale. Cependant dans une cohorte publiée par kotb et al en 2007, l'administration de l'AUDC n'a pas prouvé son efficacité mais plutôt elle était associée à une morbidité plus élevée [63].

Tableau 11: les résultats de kasai chez les enfants ayant AVB en fonction de la prise de l'AUDC selon l'étude de kotb.

	Enfants ayant reçu l'AUDC n=108	Enfants n'ayant pas reçu l'AUDC n=33	P
Succès	11 (10,2 %)	8 (24,2%)	.043
Amélioration	7 (6,4%)	0	.148
Echec	84 (77,8%)	25 (75,7%)	.489
Décès	5 (4,6%)	0	.258

A l'heure actuelle les données disponibles concernant l'utilisation de l'AUDC dans l'AVB restent minimales (tableau 12) :

Tableau 12: Efficacité de l'AUDC dans l'atrésie des voies biliaires.

Auteur, année, (référence)	Nombre de malades	Type d'étude	Efficacité
Ullrich, 1987 (64)	2	Prospective	Gain pondéral, amélioration des paramètres biologiques
Nittono, 1989 (62)	6	Prospective	Effet sur la réduction de l'ictère, amélioration du flux biliaire chez 4 enfants
Yamashiro, 1994 (65)	16	Prospective	↓bilirubine totale et sels biliaires, effet sur le déficit en acides gras essentiels chez les malades opérés
Meyers, 2003 (66)	28	rétrospective	Disparition de l'ictère chez la majorité des malades, ↓nombre de décès et de la nécessité de TH

Dans notre série 11 patients ont reçu un traitement par AUDC à la dose de 600 mg/m²/jour per os et fractionné en 2 prises avec les résultats suivants :

- ✚ Reprise totale de la cholerèse chez 3 cas
- ✚ Reprise partielle de la cholerèse chez 3 cas
- ✚ Absence de reprise de la cholerèse chez 5 cas

b / La Rifampicine:

Plusieurs études randomisées ont démontré son efficacité sur le prurit sans amélioration de la biologie hépatique, et ceci par son effet inducteur enzymatique sur le cytochrome P450 mais l'interprétation des résultats est rendue difficile du fait de l'utilisation concomitante de la choléstyramine chez certains malades [67].

Dans notre série, la rifampicine est introduite chez la quasi-totalité des malades et chez certains en association avec l'AUDC.

c/ La Cholestyramine:

La cholestyramine est une résine échangeuse d'ions, elle libère des ions chlorures en captant les acides biliaires dihydroxylés (acide désoxycholique et acide chénodésoxycholique). Son efficacité sur le prurit est admise par la plupart des auteurs, bien qu'elle soit inconstante et parfois temporaire.

Le questran a été administré chez un seul de nos malades devant la persistance de la choléstase malgré l'association de l'AUDC et la rifampicine.

d/ Corticostéroïdes :

En se référant à la littérature, la dose recommandée des corticostéroïdes est de 2mg/kg à 20mg/jr avec une durée allant de 7 jours à 3 semaines. Au Japon, le prédnisolone est le plus utilisé avec une dose de 20mg (environ 4mg/kg en 2 prises) comme dose initiale puis dégression tous les 2 jours.

En 2007 stringer et al ont conclu que l'adjonction d'un traitement par dexaméthazone courte durée et de l'AUDC à long cours améliore les résultats après l'intervention de Kasai [69].

Tableau 13: Résultats après kasai selon l'étude de stringer et al [68].

	Groupe 1 (dex/urso) n=50	Groupe 2 (autre adjuvant) n=10
Disparition de l'ictère	76%	40%
Cholangite	36%	80%
Transplantation hépatique	25%	70%

En 2009 Colusso et al ont publié leur expérience ayant confirmé l'impact positif de l'utilisation de corticostéroïdes à forte dose en postopératoire [55]

Le moment de l'introduction des corticoïdes ne semble pas avoir d'effet sur les résultats à long terme d'après les auteurs y compris Muraji et al dans une étude menée en 2004 [69] (tableau 14).

Tableau 14: Résultats à long terme selon le moment de l'introduction des corticostéroïdes en postopératoire [69].

Moment de début des corticostéroïdes en postopératoire (jours)	Nombre des patients	Patients anictériques	Taux de survie (%)
< 7	35	41	63,1
7-14	133	70	52,6
15-21	5	2	40
> 21	5	3	60

Dans notre série aucun malade n'a reçu une corticothérapie post-opératoire.

3/ Le traitement chirurgical:

Actuellement Le traitement de l'AVB est séquentiel :

- en période néonatale, l'intervention de Kasai (hépto-porto-entérostomie), visant à restaurer le flux biliaire vers l'intestin.
- la transplantation hépatique secondairement, en cas d'échec de rétablissement de la cholérèse et/ou de complications de la cirrhose biliaire.

a/ INTERVENTION DE KASAI :

Avant l'avènement de la porto-entéro-anastomose par Kasai en 1959, la majorité des enfants avec une atrésie des voies biliaires non corrigible (figure 36) n'était pas traitée et ils décédaient dans un tableau d'insuffisance hépatique dans les 19 mois Kasai et Suzuki observèrent un flux biliaire après excision des reliquats fibreux des canaux biliaires extra-hépatiques et publiaient leurs premiers résultats en 1959.

Ces résultats en terme de survie étaient de 13% entre 1957 et 1976 puis amélioration nette dès 1975 avec 63% de survie grâce à une meilleure technique opératoire et un âge plus précoce à l'opération. Cette opération ne sera introduite en Europe qu'à partir de 1973 et les premiers résultats démontrent une survie moyenne de 38%.

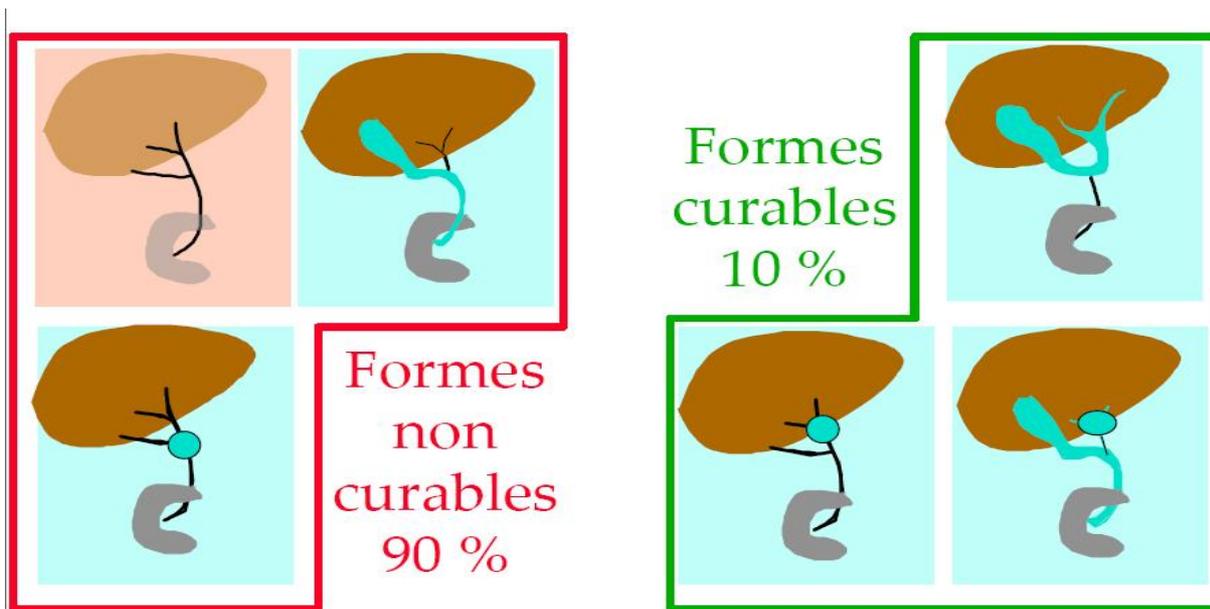


Figure 36: les formes corrigibles et non corrigibles de l'AVB avant les années 1950

Ø Les principes de l'hépto-porto-entérostomie (intervention de Kasai) :

- Information des parents :

Les informations qu'il faut savoir communiquer d'une manière claire à la famille sont :

- L'intervention est une dérivation palliative
- Les résultats de l'intervention ont un caractère aléatoire
- Certaines complications peuvent survenir en postopératoire
- L'éventualité d'une transplantation hépatique à échéance +/- lointaine est à prendre en considération

- L'intervention [70] :
 - Installation et incision :



Enfant installé en décubitus dorsal avec un billot de 5cm de hauteur placé sous la base du thorax.

Incision transversale, horizontale au dessus de l'ombilic, atteignant de chaque côté le niveau de la 10^{ème} côte afin de permettre une extériorisation du foie.

Figure 37: Installation du malade [70]

- Exploration :

Après une incision transversale sus-ombilicale, le diagnostic d'AVB est confirmé par l'inspection du foie et des voies biliaires extra hépatiques : dans la plupart des cas (AVB type 4), le diagnostic est évident avec un foie cholestatique (vert) plus ou moins fibreux, voire cirrhotique, avec un aspect atrophique de la vésicule biliaire, parfois par contre la vésicule est présente et sert à faire l'opacification pour préciser l'intégrité de la voie biliaire accessoire.

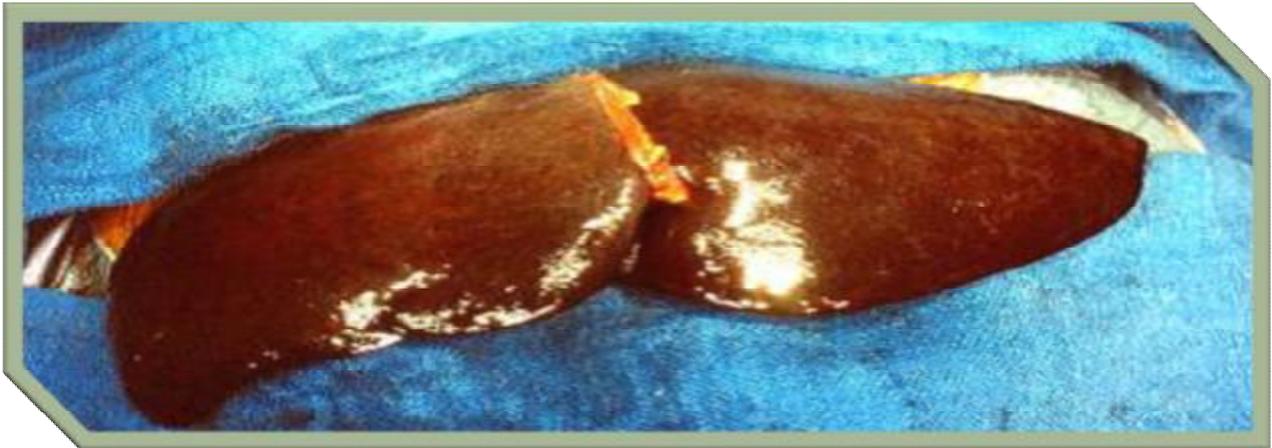


Figure 38: foie normal [71]



Figure 39: foie cholestatique [71]



Figure 40: foie cirrhotique [71]

Les éléments du syndrome de polysplénie sont recherchés, ainsi que d'autres anomalies intra-abdominales (diverticule de Meckel notamment). La pression portale est mesurée par la veine ombilicale et après section du ligament falciforme et du ligament triangulaire gauche, le foie est extériorisé à travers l'incision abdominale.

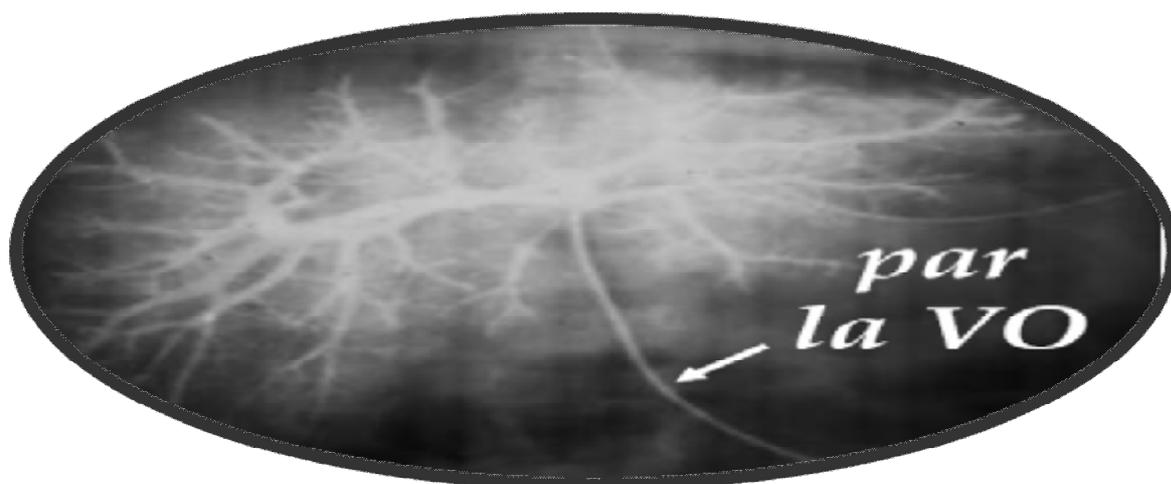
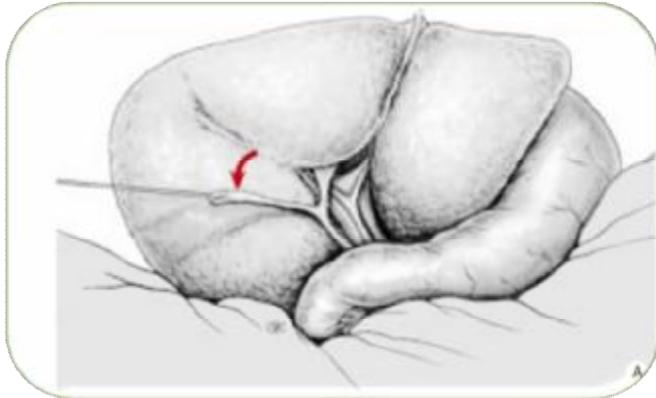


Figure 41: mesure de la pression portale par la veine ombilicale [71]



Figure 42: extériorisation du foie [71]

- réparation :



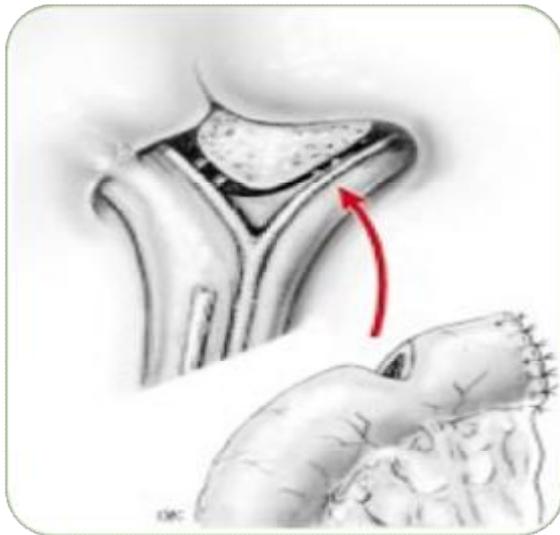
A. Traction sur le reliquat vésiculaire qui permet de guider la dissection vers le reliquat de la voie biliaire principale.

Figure 43: traction sur le reliquat vésiculaire [70]



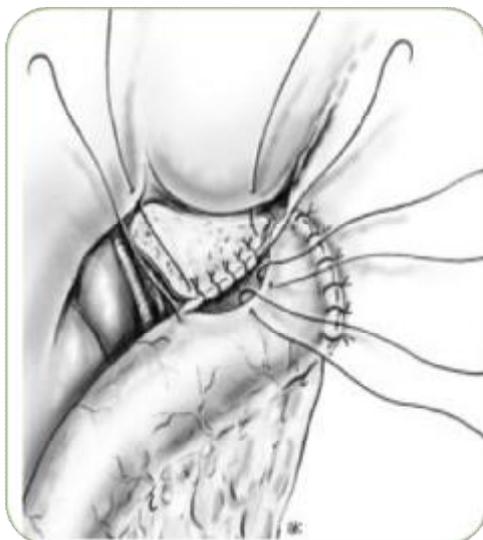
B. Le reliquat de la voie biliaire principale est sectionné à la partie moyenne du pédicule hépatique, après ouverture du péritoine pédiculaire, puis disséqué de bas en haut jusqu'au hile où il est de nouveau sectionné au ras du parenchyme hépatique.

Figure 44: section du reliquat [70]



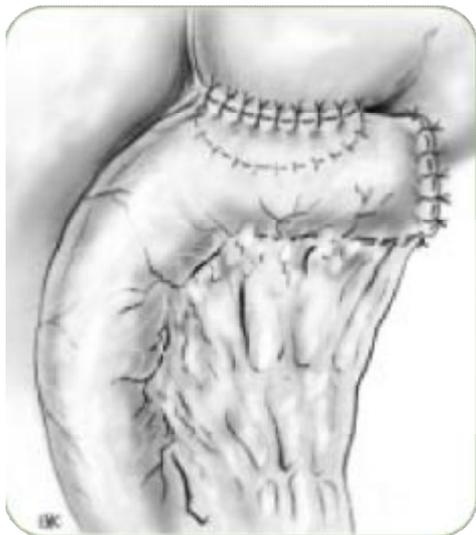
C. La tranche de section est examinée à la loupe pour l'hémostase et la recherche de canaux biliaires encore fonctionnels, c'est au contact de cette tranche qu'est amenée l'anse jéjunale en Y ouverte sur son bord antémésentérique pour l'hépto-porto-entérostomie.

Figure 45: montée de l'anse en Y [70]



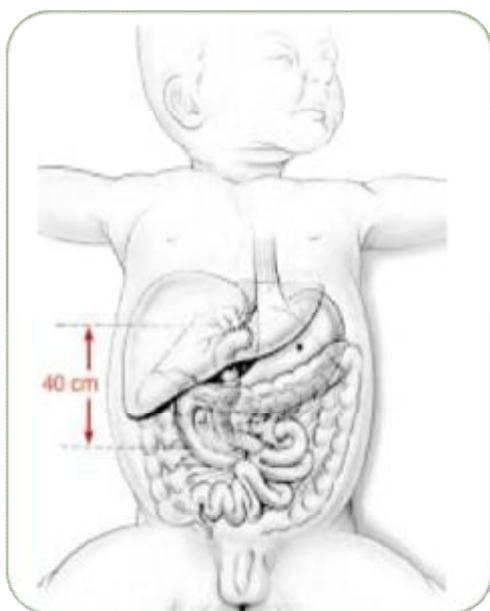
D. suture du plan postérieur de l'HPE : points prenant le plan extra-muqueux sur l'intestin d'une part, et le bord postérieur de la tranche de section du ligament fibreux d'autre part, juste au dessus de la bifurcation.

Figure 46: suture du plan postérieur de l'HPE [70]



E. Le Plan antérieur de l'HPE : points solidarissant la berge antérieure de l'incision intestinale au parenchyme hépatique situé au devant de la tranche de section du reliquat fibreux.

Figure 47 : suture du plan antérieure de l'HPE [70]



F. Disposition intra-abdominale de l'anse en Y, elle est passée au travers de la partie droite du mésocôlon transverse devant le duodénum et elle doit mesurer 40cm.

Figure 48: disposition de l'HPE [70]

Le reliquat biliaire disséqué est orienté avec schéma explicatif afin de permettre une analyse histologique étagée.

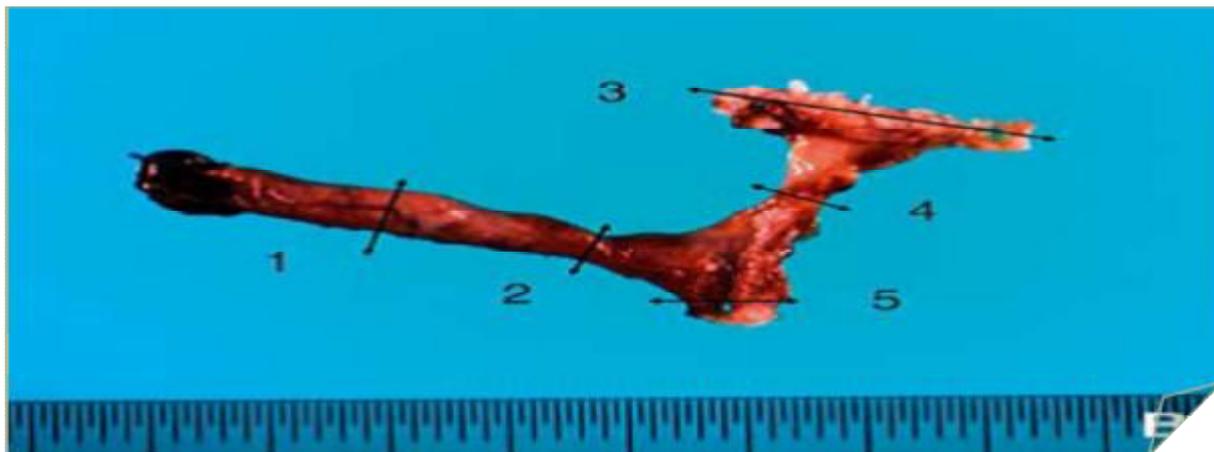


Figure 49: reliquat biliaire extra-hépatique [59]

1. vésicule ; 2. cystique ; 3. plaque hilaire ; 4. canal hépatique ; 5. cholédoque

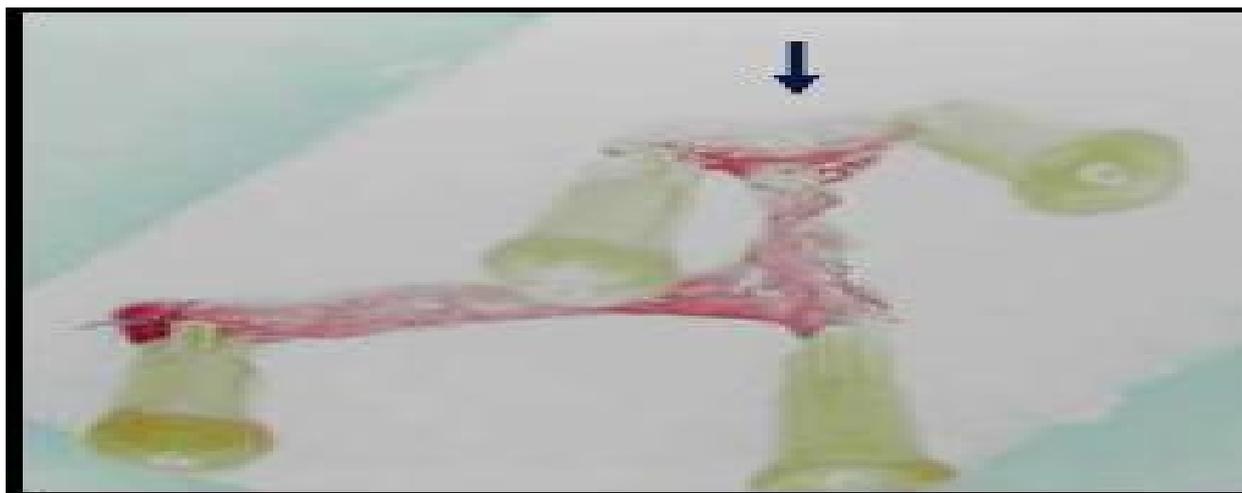


Figure 50 : cône fibreux après dissection [71]

Plusieurs variantes techniques sont possibles, en fonction de l'anatomie du reliquat biliaire extra hépatique :

- AVB type 1 : cholecystoentérostomie, ou hépaticoentérostomie.
- AVB type 2 : kystoentérostomie. Cette opération ne peut être réalisée qu'après avoir vérifié par cholangiographie que le kyste hilaire communique avec les voies biliaires intra hépatiques dystrophiques.

- AVB type 3 : hépato-porto-cholécystotomie. La vésicule, le cystique et le cholédoque, tous perméables (cholangiographie) sont conservés. La vésicule est libérée de son lit, en préservant son pédicule vasculaire. L'anastomose est réalisée entre le pourtour de la plaque hilaire et le fond vésiculaire mobilisé au niveau du hile du foie. Comme cette intervention ne met pas en contact direct l'intestin avec les voies biliaires, elle est supposée réduire le risque de cholangites postopératoires. Ses complications spécifiques sont la fuite biliaire anastomotique avec biliopéritoine postopératoire, la torsion et l'obstruction du cystique et du cholédoque.

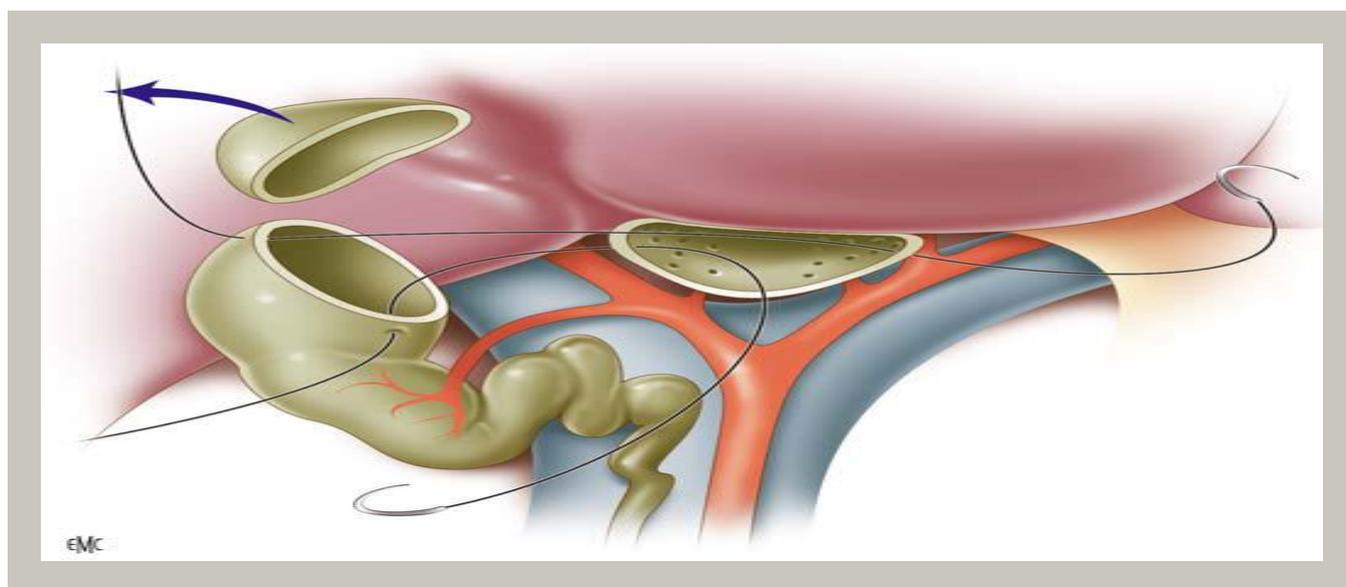


Figure 51: Hépato-porto-cholécystotomie.

Le canal hépatique et le cône fibreux hilaire ont été réséqués. La vésicule a été mobilisée en préservant sa vascularisation. Le fond vésiculaire est anastomosé sur le pourtour de la plaque hilaire.[59]

Les controverses ont été longues quant à la longueur de l'anse à monter. Certains auteurs pensent en effet que le flux ralenti par une anse trop longue prédispose aux cholangites, recommandant d'effectuer une anse très courte. D'autres ont prouvé que la juste longueur à adopter était de 40 cm, longueur habituellement appliquée.

Le facteur pronostic le plus important est l'efficacité du drainage biliaire. Celui-ci est surtout dépendant de l'anastomose à la plaque hépatique. Kasai, dans sa première vision, insista déjà sur l'importance du niveau de la section de la corde fibreuse. En 1978, il préconise une dissection large, sur le plan postérieur de la veine porte. D'autres chirurgiens, tels Ohi , en 1985 [72], vont plus loin, en disséquant latéralement la porta hepatis puis plus en profondeur, dans le parenchyme hépatique, comme Endo en 1983 [73] . Actuellement plusieurs auteurs appuient le principe de la dissection latérale extensive par rapport à l'originale procédure de Kasai [74,75].

Vu le risque potentiel d'obstruction biliaire après rétablissement de l'anastomose du fait de la prolifération de la muqueuse intestinale lorsque l'espace entre la surface de la masse fibreuse et la muqueuse intestinale est court, KOBAYASHI et al ont publié leur modification visant à créer un espace large entre le reliquat fibreux et la muqueuse jéjunale avec un taux de succès de 92,9% [76].

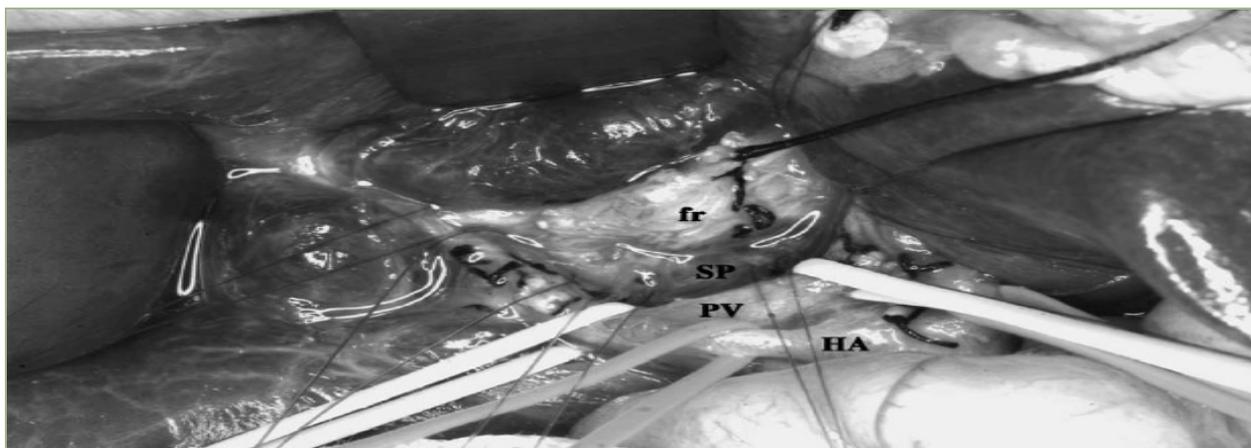


Figure 52: The remnant is being retracted caudally, and the encircled portal veins are being retracted distally to maximize the SP for the HPE. [76]

Fr : fibrous tissue remnant; SP : space; PV : portal vein; HA : hepatic artery.

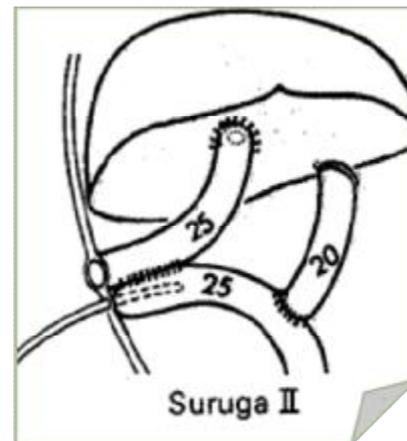
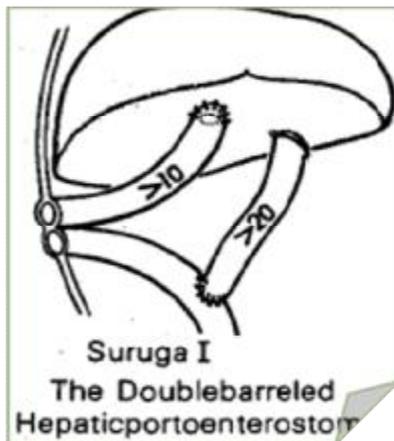
Dans le but de prévenir les cholangites en post opératoire de nombreuses modifications furent apportées au montage intestinal initial de Kasai, il s'agit des techniques suivantes :

-montage en (double Y) (Kasai II) : on sectionne l'anse montée anastomosée au hile, pour extérioriser son segment proximal en stomie abdominale sous l'incision pariétale, le circuit étant rétabli par une anastomose termino-latérale sur le segment distal.

La prise en charge chirurgicale des atrésies des voies biliaires



- Sawaguchi : l'anse montée au hile est isolée du reste de l'intestin et extériorisée en stomie
- Suruga : stomie en canon de fusil sur l'anse montée au hile



- Endo : avec un iléo-conduit

Toutes ces techniques avec stomie impliquaient la suppression de celle-ci dans un délai de 1 à 2 ans, période au bout de laquelle les risques de cholangite deviennent moins importants.

En réalité, les inconvénients entraînés par ces méthodes contrebalancent largement la prévention contre la cholangite qu'elle est sensée assurer. Après plusieurs années, ces procédés ont fini par être abandonnés du fait de leur inefficacité habituelle et aussi des complications inhérentes aux procédés eux-

mêmes (les fuites de la bile et du liquide intestinal entraînés par la fistule digestive _ les hémorragies au site de stomie digestive qui constitue un endroit d'élection du fait du développement d'une circulation collatérale intense provoquée par les anastomoses porto-systémiques avec le réseau veineux de la paroi abdominale_ les adhérences très hémorragiques compliquant les hépatectomies pour ceux qui devront subir une TH.

Ø La place de la laparoscopie:

La 1^{ère} opération par laparoscopie remonte à 2002 avec ESTEVEZ E et al [77], puis Martinez Ferro et al en 2005 dans une large série portant sur 41 cas d'atrésie des voies biliaires [78] et dont les résultats sont comme suit :

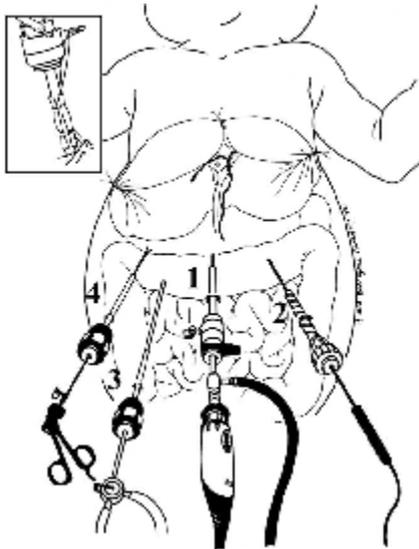
Tableau 15: Comparaison entre les résultats de l'intervention de Kasai conventionnelle (1997 à 2001) et l'intervention de Kasai par laparoscopie en 2002 à JPGNCH [78]:

	Kasai interventionnelle (n=29)	Kasai par laparoscopie (n=22)
Age à l'intervention (jours)	82,4	79,15
Bons résultats	52%	73%
Mauvais résultats	48%	27%
Transplantation hépatique	15/29 (51,7%)	10/22 (45,45 %)
Age à la transplantation hépatique (mois)	14	13

La Technique :

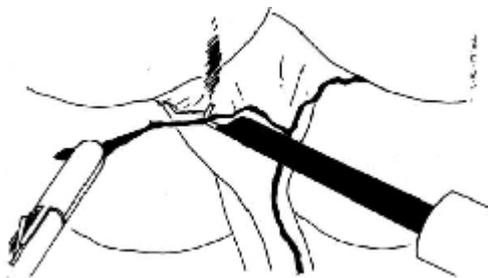
A : placement des ports :

Tableau 16 : caractéristiques des trocarts utilisés.(78)



trocarts	Diamètre (mm)	Longueur (cm)	devise	position
1	6	8.5	Storz 3016 WX	ombilicale
2	6	6	Storz 30120EKX	Flanc gauche
3 et 4	3.9	5	Storz 30117KPK	Flanc droit

Figure 53 : placement des ports [78]



B: la dissection et résection du reliquat fibreux est réalisée par un instrument à agrafes (3-mm monopolar hook instrument)

Figure 54: dissection du reliquat fibreux [78]

C: section de la plaque ductale.

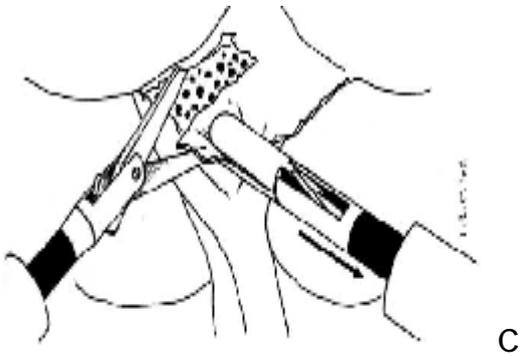


Figure 55: section de la plaque ductale [78]

D: L'anse en Y.

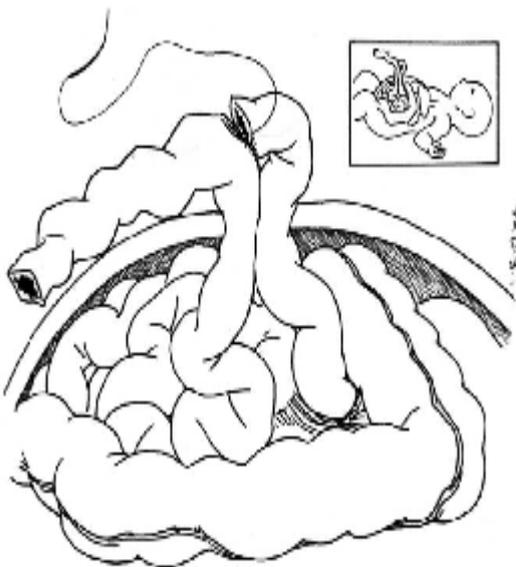


Figure 56 : anse en Y [78]

E: La porto-entero-anastomose

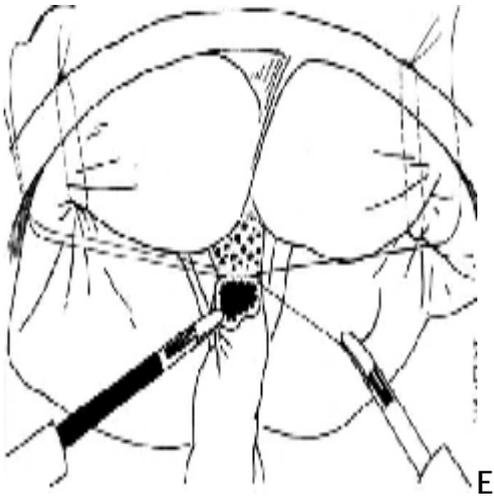


Figure 57 : porto-entero-anastomose [78]

F: résultats 7mois après l'intervention.



Figure 58 : résultats après 7mois [78]

Les avantages de la laparoscopie:

- Technique moins invasive
- Technique faisable
- Permet un temps opératoire réduit
- Moins d'adhérences au moment de la transplantation hépatique
- Moins de douleur en postopératoire
- Moins de complication pulmonaire



La laparoscopie doit être considérée comme une alternative à l'approche chirurgicale standard, mais plusieurs investigations restent nécessaires pour démontrer son bénéfice à long terme.

Ø La place du système robotique:

La technique robotique permet aux chirurgiens de réaliser des procédures hépatobiliaires complexes, JOHN J MEEHAN et al [79] ont publié en 2007 leur expérience portant sur 4 procédures et utilisant le robot chirurgical Da Vinci: 2 interventions de Kasai et 2 interventions pour le kyste de cholédoque avec de bons résultats et un minimum du temps opératoire.

Actuellement l'opération initiale de Kasai (Kasai I) est la seule qui est pratiquée dans les centres de référence pour cette chirurgie avec des taux de succès très acceptables

Tableau 17 : le taux du succès de Kasai selon les séries

Auteurs, référence	période	place	Patients, n	Taux du succès, %
Kasai et al, 80	1953-1987	Japan	245	84
Lilly et al, 81	1973-1988	Colorado	125	35
Lin et al, 82	1976-1989	Taiwan	60	23
Wildhaber et al, 83	1974-2001	Michigan	81	31
Carceller et al, 84	1974-1998	Quebec	63	27
Sookpotarom et al, 48	1996-2002	thailand	75	38
Notre série	1999-2009	maroc	35	53

Notre série s'inscrit, malgré son petit collectif, dans les séries de bons résultats avec un taux du succès de 53%.

Ø Les complications :

Après une porto-entéro-anastomose, un certain nombre de complications peuvent survenir, influençant à long terme le pronostic. Ces complications peuvent être précoces ou tardives.

- Les Complications précoces :

- La cholangite :

Une fièvre élevée souvent accompagnée d'une nette altération de l'état général doit immédiatement faire penser à cette complication. Le tableau peut d'ailleurs se compléter très vite, avec collapsus du fait de la survenue d'une septicémie à germes à gram négatif. Ces cholangites doivent être immédiatement dépistées et traitées car les épisodes récurrents de cholangites favorisent l'apparition d'une cirrhose, d'hypertension portale, de varices œsophagiennes, d'ictère, d'hypersplénisme et de décès, diminuant ainsi le pourcentage de survie à 5 ans et précipitant le besoin

d'une transplantation hépatique. Le traitement repose essentiellement sur l'ATB adaptée aux résultats des hémocultures, ou de la mise en culture d'un fragment du parenchyme hépatique prélevé par ponction. Son incidence diminue avec l'âge, et son taux retrouvé dans la littérature varie entre 25 % pour Toyosaka [75] et 86 % pour Lilly [100]. Dans notre série un seul malade l'a développé 6 mois en post-opératoire, il a été mis sous ATB thérapie avec une bonne évolution.

– L'Ascite :

Une poussée d'ascite postopératoire est assez fréquente chez les enfants après 3mois. Elle peut se révéler par l'issue du liquide citrin au travers de la plaie dont elle retarde la cicatrisation en provoquant une désunion partielle. En règle, les diurétiques permettent de la contrôler. En dehors d'une dyspnée menaçante liée au volume de l'abdomen, il n'est pas recommandé de faire des ponctions d'ascite évacuatrices, qui exposent à des modifications volémiques et à un risque de nécrose ischémique du foie pouvant conduire à la transplantation hépatique en urgence.

– L'Occlusion postopératoire :

Dans les années 1980 cette complication était relativement fréquente du fait de l'utilisation du protoxyde d'azote pour l'anesthésie et de la distension intestinale fréquente qui s'ensuivait et les plicatures du grêle réintégré qui en résultaient cependant avec le changement des conditions d'anesthésie actuelle le risque de sa survenue est devenu moindre.

– La Récidive de la rétention biliaire :

Une récurrence précoce de la choléstase chez un enfant ayant complètement déjauni après l'intervention peut faire discuter une réintervention, dans l'idée qu'une fibrose cicatricielle est venue obturer la région de l'HPE, et que la réfection de l'anastomose après curetage de la plaque hilare pourrait lever l'obstruction. En réalité une telle récurrence relève de l'extension des lésions diffuses des VBIH et aussi

de l'insuffisance de perméabilité des canaux du hile. Dans de rare cas une ré intervention peut être tentée, tout en sachant que c'est une nouvelle source d'adhérences ultérieures pouvant compliquer la transplantation.

- Les Complication secondaires :

- L'Hypertension portale :

Cette complication survient chez au moins 2 tiers des enfants après la porto entérostomie , même après régression complète de la choléstase du fait de la fibrose hépatique qui est toujours présente et qui peut rester très dense confinant à un état de cirrhose plus au moins marqué et contribuer ainsi à entretenir la gêne à la circulation portale intra hépatique. Elle est présente selon les séries entre 10 % [85] et 56 % [86]

Les varices œsophagiennes : les varices œsophagiennes surviennent dans 20 % [87] à 71 % [88], et dans notre étude 9 de nos malades ont développé les signes d'HTP dont un avec hémorragie digestive sur VO stade I. Le traitement par les B bloquants est justifié pour les VO grade I et II sans signes rouges et surtout s'elles n'ont encore saigné, pour les grosses varices ou celles ayant déjà saigné la sclérothérapie est le traitement à préconiser mais une ligature élastique peut être envisagée pour les enfants dont le saignement se répète de manière inquiétante et ou le contrôle par sclérothérapie est inefficace ou impossible il peut devenir nécessaire de les inscrire en liste d'attente pour la transplantation hépatique alors même si leurs fonctions hépatiques sont encore correctes.

- Bilomes intra-hépatiques :

L'évacuation imparfaite de la bile et son accumulation intra hépatique peut se faire dans des cavités néoformées, souvent nombreuses et, parfois volumineuses, Ces cavités peuvent s'infecter et/ou comprimer la veine porte et nécessiter un

drainage externe Une kystoentérostomie ou une transplantation peuvent ensuite être nécessaires.

- shunt intra pulmonaire :

Peut se révéler par une cyanose et une insuffisance respiratoire progressive et très invalidante, la mesure de la pression partielle en oxygène sous 100% d'oxygène reste un élément important pour apprécier le risque de cette complication. C'est une complication à craindre surtout en cas d'association à une polysplénie, elle représente une indication indiscutable pour la transplantation, en sachant qu'une régression complète des symptômes peut être observée après la greffe.

b/ LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE :

La cirrhose hépatique est une évolution inéluctable même après intervention de Kasai, de ce fait le traitement de l'AVB est séquentiel : intervention de Kasai puis transplantation hépatique en cas d'échec du Kasai ou en cas de complication de cirrhose.

Cette alternative thérapeutique fut amenée par Starzl depuis 1963, Dans les premières séries, les résultats des transplantations hépatiques pour les atrésies des voies biliaires étaient moins bons que pour d'autres indications, en raison des complications dues à l'hépto-porto-entéro-anastomose (hémorragie, perforation intestinale). Dès lors, certains auteurs ont suggéré en 1984 la possibilité d'une transplantation hépatique primaire [101,102], largement controversée par d'autres séries et études.

Depuis l'avènement des réductions hépatiques et des foies partagés (split) où un foie (donneur) est partagé entre deux receveurs, les transplantations hépatiques se font également chez des enfants de moins de 10 kg.

Il est maintenant clairement établi que ces deux traitements sont complémentaires plutôt que compétitifs. En effet, l'hépto-porto-entéro-anastomose amène ; dans la plupart des cas; les enfants vers de meilleures conditions pour une transplantation hépatique et augmente leur chance de survie postopératoire

Les indications pour la transplantation hépatique restent :

- En première intention
 - Cirrhose déjà très évoluée au diagnostic
(Diagnostics « tardifs »)
- En deuxième intention
 - Échec initial d'intervention de Kasai
 - Échec secondaire d'intervention de Kasai
 - Nécrose hépatique aiguë --> urgence
 - Complications cardiovasculaires de cirrhose
 - Syndrome hépto-pulmonaire
 - Syndrome porto-pulmonaire
 - Cholangites à répétition

Selon kasai lui-même un âge de référence plus grand que 120 jours avec une cirrhose hépatique avancée est une indication à la TH de novo [103], et selon certaines études, la comparaison entre les transplantations hépatiques effectuées de novo ou après un Kasai ne révèle pas de différence de survie [104]. Dans notre série aucun malade n'a bénéficié d'une TH que ça soit de novo ou après intervention de kasai.

D'une façon générale, le pronostic global des enfants atteints d'AVB s'est nettement amélioré depuis les débuts de la transplantation hépatique, et

actuellement plus de 90% de ces enfants survivent avec une qualité de vie normale ou proche de la normale pour la plupart d'entre eux [105]

Tableau 18: pronostic de l'AVB en France et au Royaume-Uni [106]

	France 1986-1996	France 1997-2002	Royaume-Uni 1999-2002
	N=472	N=271	N=148
Survie globale à 4ans	74%	87%	89%
Survie à 4ans avec le foie natif	40%	43%	51%
Survie à 4ans après TH	75%	89%	90%

Cette amélioration spectaculaire du pronostic après transplantation hépatique telle qu'elle ressort des chiffres publiés doit nous inciter à renforcer nos efforts pour introduire cette alternative thérapeutique dans notre centre et notre pratique.

Bicêtre : 164 patients nés entre 1984 et 1992

survie actuarielle

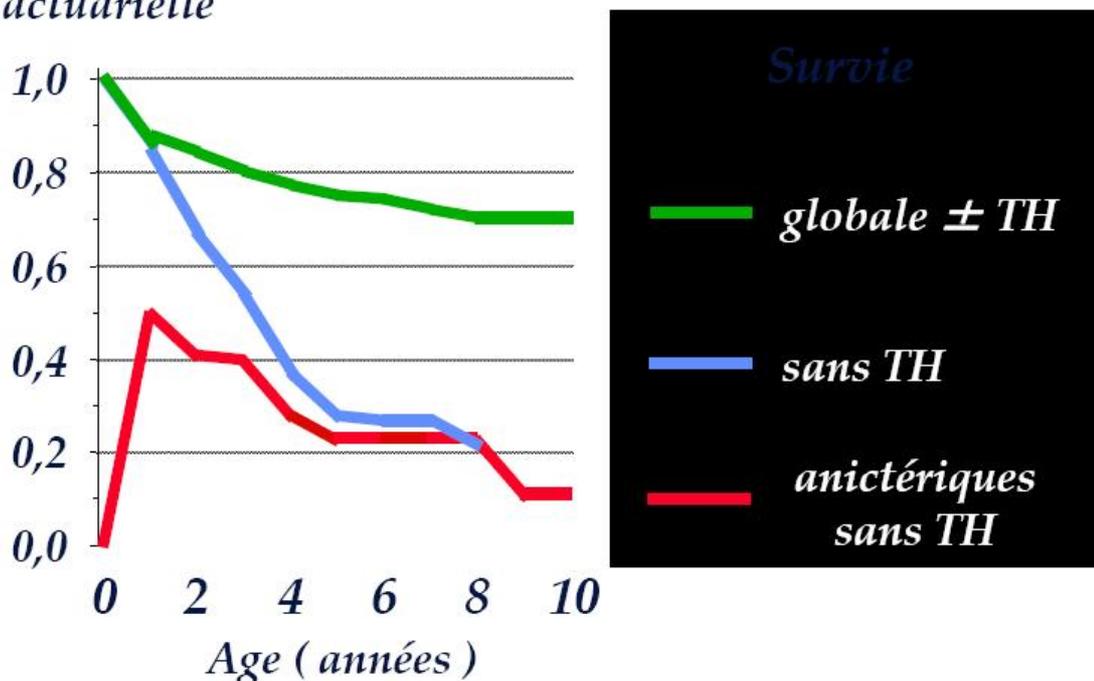


Figure 60: résultats globaux [71]

F/ LE PRONOSTIC :

Malgré les résultats de l'intervention de Kasai qualifiés de bons en terme de survie et de qualité de vie, il ne faut pas croire à la guérison définitive, puisque à très long terme une dégradation lente des fonctions hépatiques peut encore s'observer au point que la transplantation hépatique peut devenir indispensable au cours de la 3^{ème} ou la 4^{ème} décennie de vie de sujet.

Plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés. Certains sont liés aux caractéristiques de la maladie (présence d'un syndrome de polysplénie, type anatomique du reliquat biliaire extrahépatique, lésions histologiques du reliquat biliaire extrahépatique, importance de la fibrose hépatique au moment de l'intervention de Kasai, pression portale lors de l'intervention de Kasai), d'autres liés à la prise en charge (âge à l'intervention de Kasai, accessibilité à la transplantation hépatique (disponibilité en greffons hépatiques pédiatriques), expérience du centre traitant dans la prise en charge de tels enfants).

1/ Age à l'intervention:

L'âge à l'intervention reste le facteur pronostic le plus important, Celui-ci varie beaucoup selon les auteurs, allant de 45 jours [92] à 141 jours [93], dans notre série l'âge médian à l'opération rejoint celui de la littérature (72,3jours).

Tableau 19: Age médian à l'opération selon les séries

Auteurs, références	L'année	Enfants ayant AVB	Enfants opérés par HPE	Age médian à l'opération (jours)
Mc clement et al 49	1980 à 1982	114	107	63
Mc kiernan et al, 50	1993 à 1995	93	91	54
uchida et al 89	1978 à 2001	-	55	68
Davenport et al 52	1999 à 2002		142	54
serinet et al, 54	1986 à 2002	743	695	60
Sookpotarom et al, 48	1996 à 2002	-	92	90,26
Notre série	1999 à 2009	43	35	72,3

Le timing de l'HPE reste un sujet de controverse et d'investigation. Bien que certains auteurs suggèrent que l'intervention à un âge précoce n'a pas de bénéfice, la plupart d'entre eux suggèrent que HPE précoce est un facteur clé qui est souvent soldé du succès et qui permet la résolution précoce de l'ictère et une survie longue avec le foie natif.

Tableau 20 : impact de l'âge sur les résultats de kasai selon les séries

Auteur	Référence	Année	Patients opérés	Age moyen à l'opération	Résultats
Nio et al	56	1959-2009	242 AVBIII	79,9	L'âge précoce à l'opération a un impact positif sur les résultats à court terme, mais il n'a pas affecté les résultats à long terme
Serinet et al	54	1996-2002	695	60	L'âge avancé à l'opération a un impact négatif sur les résultats de Kasai jusqu'à l'adolescence
Raval et al	90	1997-2006	192	65,5	L'âge précoce à l'intervention a un impact positif sur les résultats de kasai
Etude genevoise	91	1989-2001	19	62,3	tendance à avoir plus de chance de réussite, si l'enfant est opéré avant l'âge de 60 jours

En 2006, lors d'un workshop de NIH (the national institutes of Health) en collaboration avec the human resources services administration et the américain liver fondation, l'âge à l'intervention inférieur à 60 jours a été identifié à l'échelle internationale comme un facteur pronostic très important à prendre en considération pour améliorer les résultats de Kasai [92], mais la question résiduelle reste la place de l'intervention de kasai après l'âge de 2 mois ou 3mois ?

Notre travail, en essayant, d'évaluer l'impact de l'âge à l'intervention sur les résultats de kasai et ceci en prenant un âge de 2mois à l'intervention comme âge de référence pour comparer deux groupes de malades (groupe A : malades opérés à un âge < 2mois, groupe B : malades opérés à un âge \geq 2mois), a permis de mettre en évidence un parallélisme entre les deux catégories en matière de reprise de la cholérèse après traitement chirurgical avec des taux du succès comparables : succès (57,14% pour le groupe A versus 57,14% pour le groupe B) , succès partiel (21,42% pour le groupe A versus 19,04% pour le groupe B) , par ailleurs l'étude logistique de la survie a montré des résultats meilleurs au profit des enfants opérés à l'âge de 2mois ou au delà. Ce résultat peut s'ajouter aux résultats des autres auteurs tels Davenport et al qui ont rapporté de remarquables résultats avec 45% et 40% de survie avec le foie natif à 5ans et à 10 ans, respectivement, chez les enfants traités à un âge supérieur à 100jours [96], une autre étude menée par chardot et al [93] a conclu aussi que l'intervention de kasai après l'âge de 3mois peut être justifiée chez des cas sélectionnés avec une survie à 5ans avec le foie natif de 25% .

En 2007, l'expérience canadienne a publié une survie avec le foie natif de 23% à 4 ans chez les patients opérés à un âge supérieur à 90 jours [94].

Ces acquis sont prometteurs, et montrent que l'intervention chirurgicale garde sa place même à un âge avancé.

2/ Importance de la fibrose hépatique au moment de l'intervention :

Selon certains auteurs, le degré de la fibrose hépatique au moment de l'opération est un facteur pronostic à prendre en considération, Hays et Kimura [95] ont rapporté une corrélation entre la fibrose hépatique et le pronostic et dans leur étude aucun malade parmi ceux ayant une fibrose sévère n'a survécu, Schweizer et al [88] ont aussi rapporté dans une étude rétrospective menée sur 132 enfants

La prise en charge chirurgicale des atrésies des voies biliaires

opérés pour atrésie des voies biliaires, une survie à 5ans de 100% en cas de fibrose discrète et de 19% en cas de cirrhose débutante. Par ailleurs Sookpotarom et al [48] n'ont pas objectivé de lien entre la fibrose hépatique et les résultats de l'intervention ($p=0,902$) comme le montre le tableau sous jacent :

Tableau 21 : les résultats en fonction de la fibrose hépatique selon l'étude de Sookpotarom et al [48]

	Bons résultats	Mauvais résultats	p
Pas de fibrose hépatique	18	17	0,902
Fibrose hépatique	20	20	

Selon une étude menée par shteyer et al en 2006 [96], l'expression des α SMA (a-smooth-muscle actin) qui sont des marqueurs d'activation des cellules étoilées de foie est corrélée avec la sévérité de la fibrose et peut être considérée comme facteur prédictif déterminant le pronostic du foie natif après kasai.

3/ La taille des canalicules biliaires :

L'étude histologique du reliquat fibreux avec détermination de la taille des canalicules biliaires perihilaires était l'objet d'étude de plusieurs auteurs ayant montré que la présence de canalicules biliaires plus larges est associée à de bons résultats après l'intervention de Kasai

Tableau 22: relationship between biliary luminal size and establishment of bile flow following the kasai procedure [97]

Size of duct	Total of patients	No of patient with bile flow (%)
> 150 um	12	11(92)
50 -150 um	42	32(81)
No epithelial-lined structures	11	2(18)

4/ Autres facteurs :

Une étude menée par Chardot et al [98] a permis de décrire d'autres facteurs pronostic y compris le type anatomique de l'AVB, l'association à un syndrome de polysplénie, et l'expérience du centre traitant.

Tableau 23 : les taux de survie à 5ans et à 10ans avec le foie natif selon les différents facteurs pronostiques décrits par Chardot et al [98]

	Survie à 5ans (%)	Survie à 10ans (%)
Tous les patients	32	27
Opération de kasai :		
Oui	33,9	29
Non	4,3	
Type anatomique :		
1	83,6	83
2	40,1	36
3	24,9	20
Syndrome de polysplénie :		
1	13,8	9,2
2	34,6	30,3
Expérience du centre :		
<2 kasai/an (29 centres)	23,5	18
3-5 kasai/an (2 centres)	30,7	20,9
20 kasai/an (1 centre)	39	36,4

Les résultats publiés par GAUTHIER et al en 2010 [99]; dans une cohorte comportant 290 enfants, dont 24 avec un syndrome de polysplénie (SPS) ; suggèrent que le SPS est un facteur significativement associé au type anatomique d'AVB « atrésie complète » et qu'il aggrave significativement le pronostic de ce type d'AVB, déjà connu pour être plus péjoratif que celui des autres types anatomiques.

Tableau 24: résultats de Kasai selon le type de l'AVB selon une 1^{ère} étude nationale française 1986-1996 [107]

Type d'AVB	Survie à 10ans avec le foie natif après intervention de kasai	p
AVB complète	20,7 ± 3,0 %	<i>p < 0,0001</i>
VB accessoire indemne	36,1 ± 5,9 %	
Kyste au hile	56,1 ± 11,4 %	
Atrésie du cholédoque	83,6 ± 10,8 %	

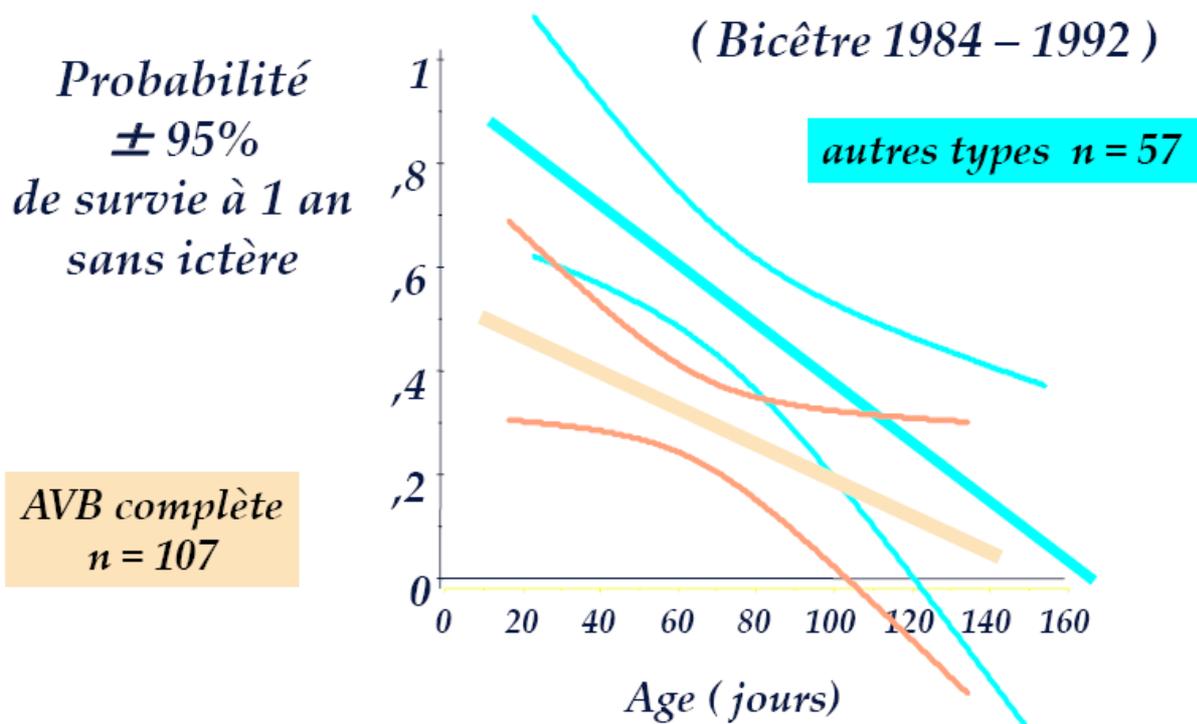


Figure 59 : résultats de kasai selon le type de l'AVB [71]

Ainsi une amélioration du pronostic global des enfants atteints d'AVB peut être espérée dans la mesure où on peut agir sur certains de ces facteurs.

CONCLUSION

L'AVB est une affection rare et grave dont le dépistage et le diagnostic précoce sont des enjeux majeurs qui reposent essentiellement sur la clinique par constatation d'un ictère choléstatique qui persiste au delà de 15 jours puis confirmation par cholangiographie et histologie hépatique. Son traitement actuellement est séquentiel faisant appel à l'intervention de Kasai en 1^{er} temps suivi d'une transplantation hépatique en cas d'échec ou de survenue de complications, cette PEC peut être heurtée par plusieurs contraintes et difficultés.

Notre étude a permis de soulever certains problèmes liés d'une part au retard diagnostic et d'autre part à la PEC thérapeutique dont le non recours à la TH est le principal défi en particulier avec l'avènement de la technique de réduction de foie, de foie partagé (split) et de donneurs vivants ayant permis de limiter le nombre de décès d'enfants en liste d'attente

Notre étude également a montré que l'intervention de Kasai garde sa place même après l'âge de 60 jours et ceci en montrant des taux de succès acceptables chez cette catégorie d'enfants.

Le problème de suivi rigoureux des malades est aussi notre crainte incessante ceci s'avère dans le nombre beaucoup plus important des patients perdus de vue. De ce fait l'amélioration du pronostic de nos enfants atteints d'AVB peut être espérer dans la mesure où on peut poser le diagnostic très tôt et intervenir chirurgicalement à un âge très précoce en attendant l'instauration de la transplantation hépatique.

RESUME

L'AVB est une urgence chirurgicale néonatale, une anomalie de l'ensemble de l'appareil biliaire dont la cause reste jusqu'à l'heure actuelle inconnue. Son évolution spontanée se fait rapidement vers une choléstase complète et une cirrhose biliaire irréversible, pour cette raison son traitement doit être organisé sans délai dès le diagnostic envisagé et confirmé

Actuellement, son traitement est séquentiel : en période néonatale, l'hépto-porto-entéro-anastomose ou intervention de Kasai qui permet de restaurer le flux biliaire vers l'intestin et secondairement la transplantation hépatique en cas d'échec de Kasai ou de survenue de complications liées à la cirrhose.

Notre étude portant sur 35 malades opérés au service de pédiatrie chirurgicale A sur un total de 43 patients ayant l'AVB et colligés sur une période de 10ans (1999-2009), a pour objectifs de rapporter notre expérience dans la PEC des AVB, analyser les délais de PEC diagnostique et thérapeutique, soulever certains facteurs du retard diagnostique et évaluer les principaux facteurs pronostiques.

Notre effectif se compose de 18 garçons et 17 filles, et leur âge moyen à l'admission est de 1,8 mois, le diagnostic de l'AVB est porté sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques ainsi que histologiques et confirmé par la cholangiographie per-opératoire réalisée chez tous nos patients et permettant de classer l'AVB.

Sur le plan thérapeutique, une PEC nutritionnelle avec supplémentation en vitamines ADEK a été instaurée chez tous les patients pour compenser le déficit lié à la choléstase et pour avoir un bon état nutritionnel chez ces malades candidats à la chirurgie.

30 malades ont bénéficié d'une intervention de Kasai, par ailleurs l'HPC a été indiquée chez 5 malades avec un âge moyen à l'opération de 2,41 mois (60% des malades ont un âge supérieur à 2mois), et une histologie en faveur de la cirrhose dans 36% .

le délai moyen entre le début des symptômes et le traitement chirurgical est de 61,65 jours avec des extrêmes allant de 10 jours à 125 jours et ceci est dû à priori à la méconnaissance de l'urgence de la maladie de la part essentiellement des parents. Les suites opératoires sont simples dans 80%, et les complications notées en postopératoire sont un cas de décès, un syndrome occlusif, et 3cas d'infections nosocomiales. Le taux du succès dans notre série est de 57,14%, résultat qui reste encourageant vue les difficultés qui peuvent heurter la PEC.

La durée de suivie de nos malades est de 6,6 +/- 7,1 mois en moyenne, avec un nombre important de malades perdus de vue, et l'étude logistique de la survie en fonction de l'âge à l'opération a montré une survie meilleure chez les patients opérés à un âge supérieur à 2mois par rapport à ceux opérés à un âge moindre, chose qui montre que l'intervention de Kasai garde sa place même après l'âge de 60 jours ou 90 jours et ceci sous réserve de notre petit collectif.

Notre défi actuel est le recours à la transplantation hépatique lorsque l'indication est posée, et surtout avec l'avènement des techniques des foies partagés.

ABSTRACT

Biliary atresia is an obliterative fibrosing cholangiopathy of unknown origin that lead to cholestasis and liver cirrhosis. Untreated, this condition leads to death within the first years of life.

Currently, surgical treatment usually involves 2 steps: the kasai operation, a palliative bili-intestinal derivation performed in the neonatal period, and subsequent liver transplantation, if needed because of failure of kasai operation to restore biliary flow and/or because of complications of cirrhosis.

The purpose of our study is to present our experience, to review the short and long-term outcomes of patients with biliary atresia treated in our institution and to assess the main prognostic factors.

A total of 35 infants who had undergone surgery for biliary atresia in the pediatric surgery 'A' departments at the children's hospital of rabat, over the period of 10 years (1999- 2009) were reviewed.

The average age of patients at admission is 1,8 months, with a slight male predominance (18 boys and 17 girls). The diagnosis of biliary atresia was confirmed by intra-operative cholangiography performed in all infants. Before undergoing surgery treatment, the nutritional supplementation with vitamin A, D, E, and K was needed to offset the deficit caused by malabsorption of lipids and fat soluble vitamins due to cholestasis.

The hepatoportoenterostomy (HPE) was performed in 30 patients and the hepatoporto-cholecystostomy in 5 cases. The average age at surgery was 2,41 months (60% were \geq 2 months), and histologically, 36% had liver cirrhosis at the time of surgery.

the average time between symptoms onset and surgery was 61,65 days (10 days -125 days) and this may be due to parent's ignorance of the urgency of the disease.

The success rate in our study is 57,14%, and the post operative course was marked by one case of death, one case of intestinal obstruction, and three cases of nosocomial infections.

The patients were reviewed in consultation for 6,6+/7, 1 month on average, we have noted a large number of patients lost to follow. Survival with native liver (kaplain- Meier method) was compared by using log-rank test and results showed better survival in patients operated at age older than 2months compared to those operated at the younger age but Our results can't be general because of the briefness of the follow-up.

Early diagnosis is very important, therefore we have to conduct a compaign to explain the urgency of referral for neonates with jaundice in order to optimize the chance of success of kasai operation waiting to develop liver transplantation witch remain our current challenge.

ملخص

يعتبر رتق الأوعية الصفراوية حالة جراحية استعجالية وليدية ناتجة عن انسداد هاته الأوعية لسبب ظل و لا يزال غير معروف لحد الساعة

في غياب العلاج يؤدي هذا المرض إلى ركود صفراوي تام ثم إلى التليف و التشمع الكبدي الصفراوي لهذا وجب اللجوء إلى العلاج الجراحي فور تشخيص المرض لتدارك ما يمكن تداركه

حاليا علاج رتق الأوعية الصفراوية متسلسل في الفترة الوليدية عملية كازاي تمكن من صرف المجرى الصفراوي إلى المعى الدقيق و ثانويا عملية زرع الكبد في حالة فشل عملية كازاي أو حدوث مضاعفات متعلقة بالتشمع الكبدي

دراستنا تهم 35 حالة رتق الأوعية الصفراوية خضعت للعلاج الجراحي بمصلحة جراحة الأطفال بمستشفى الأطفال بالرباط و ذلك لمدة 10 سنوات ممتدة من 1999 إلى 2009 و تستهدف تسليط الضوء على التجربة الخاصة لمصلحتنا في العلاج الجراحي لهذا المرض تحديد بعض عوامل التأخر في التشخيص و بيان متوسط سن الأطفال عند التشخيص هو 1.8 شهرا مع أغلبية نسبية للذكور (18 ذكرا و 17 انثى) . تشخيص المرض اعتمد على معطيات سريرية، نتائج الفحوصات البيولوجية و كذا معطيات الأشعة و التشريح المرضي الدقيق في حين تم إكمال التشخيص و تحديد نوعية الرتق عن طريق الفحص الداخلي للأوعية الصفراوية فيما يخص العلاج كانت الحاجة ماسة إلى مكملات للدعم الغذائي مع فيتامينات ا، د، ه و خاصة فيتامين ك لتعويض النقص الناتج عن الركود الصفراوي

30 طفلا خضعوا لعملية كازاي في حين خضع 5 منهم لعملية الوصل بين الكيس الصفراوي و الكبد و ذلك في متوسط عمري يصل إلى 2.41 شهرا و 60 طفلا كان سنهم يتجاوز شهرين

الفترة بين بداية ظهور علامات المرض و الخضوع للعلاج الجراحي وصلت في المتوسط إلى 61.65 يوما و هذا راجع إلى عدم معرفة استعجالية المرض من طرف الاباء خصوصا

التطور الفوري ما بعد الجراحة كان بسيطا في 80 في حين سجلت بعض المضاعفات كحالة وفاة حالة انسداد معوي و 3 حالات تعفن من عدوى المستشفيات

نسبة النجاح في سلسلتنا وصلت الى 57.41% رغم بعض الصعوبات

مدة متابعة مرضانا وصلت إلى 6.6+/- 7.1 شهرا في المتوسط مع عدد مهم من الأطفال الذين تخلوا عن المتابعة كما بينت الدراسة اللوجيستكية لمعدل البقاء على قيد الحياة حسب السن الذي تمت فيه العملية نتائج افضل عند الأطفال الذين خضعوا للعملية في سن يفوق شهرين

التحدي الذي نواجهه حاليا هو التمكن من القيام بالزرع الكبدي خصوصا مع ظهور تقنيات الكبد المشتركة

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Davenport M, Savage M, Mowat AP, et al. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery* 1993; 113(6):662-668.
- [2] Sandler A, Azarow K, Superina R. The impact of a previous Kasai procedure on liver transplantation for biliary atresia. *J Ped Surg* 1997; 32(3):416-419.
- [3] Yves Deugnier. Anatomie-physiologie du foie. Univ-Rennes 1-Poy copié Médecine M2-Semiologie du foie et des voies biliaires. Sept 2005.
- [4] Couinaud C. The parabiliary system. *Surg Radiol Anat Anatomie clinique tome 2* QS 004 ANA. 1988.
- [5] Mafortune M, Denys A, Sauvanet A, Schmidt S. Anatomie du foie : ce qu'il faut savoir. *J Radiol* 2007 ; 88 :1020-35.
- [6] Perlmutter L, Waligora J. Cahiers d'anatomie Abdomen QS 004PER.
- [7] Anatomie des voies biliaires. Med. Univ-Rennes.fr.
- [8] Wikipedia. Vésicule biliaire. Anatomie.
- [9] Canal cystique. s319740517.onlinehome.fr.
- [10] Severn CB. A morphological study of the development of the human liver. II. Establishment of liver parenchyma, extrahepatic ducts and associated venous channels. *Am J Anat* 1972; 133: 85-108.
- [11] Am D. The embryonic liver. New York: Academic Press. 1963.
- [12] Tan CEL, Moscoso GJ. The developing human biliary system at the porta hepatis level between 29 days and 8 weeks of gestation: a way to understanding biliary atresia. Part 1. *Pathol Int* 1994b ; 44: 587-599.

- [13] Tan CEL, Moscoso GJ. The developing human biliary system at the porta hepatis level between 11 and 25 weeks of gestation: a way to understanding biliary atresia. Part 2. *Pathol Int* 1994a ; 44: 600–610.
- [14] Tan J, Hytiroglou P, Wieczorek R, et al. Immunohistochemical evidence for hepatic progenitor cells in liver diseases. *Liver* 2002; 22: 365–373.
- [15] Shiojiri N, Katayama H. Secondary joining of the bile ducts during the hepatogenesis of the mouse embryo. *Anat Embryol (Berl)* 1987; 177: 153–163.
- [16] Severn CB. A morphological study of the development of the human liver. II. Establishment of liver parenchyma, extrahepatic ducts and associated venous channels. *Am J Anat* 1972; 133: 85–108.
- [17] Dubois AM. The embryonic liver. In: Rouiller C, editor. *The liver*. New York: Academic Press. 1963. p 1–39.
- [18] Tan CEL, Moscoso GJ. The developing human biliary system at the porta hepatis level between 29 days and 8 weeks of gestation: a way to understanding biliary atresia. Part 1. *Pathol Int* 1994b; 44: 587–599.
- [19] Jorgensen M. The ductal plate malformation: a study of the intrahepatic bile duct lesion in infantile polycystic disease and congenital hepatic fibrosis. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 1977; 257: 1–88.
- [20] Moll R, Franke WW, Schiller DA, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31: 11–24.
- [21] Van Eyken P, Sciote R, Callea F, Van der Steen K, Moerman P, Desmet VJ. The development of the intrahepatic bile ducts in man: a keratin-immunohistochemical study. *Hepatology* 1988; 8: 1586–1595.

- [22] Vijayan V, Tan CE. Developing human biliary system in three dimensions. *Anat Rec* 1997; 249: 389–398.
- [23] Roskams T, Desmet V. Embryology of extra- and intrahepatic bile ducts, the ductal plate. *The anatomical Record: Advances in integrative anatomy and evolutionary biology*. Vol 291, issue 6, pages 628–635; June 2008.
- [24] Desmet VJ, Van Eyken P, Sciote R. Cytokeratins for probing cell lineage relationships in developing liver. *Hepatology* 1990; 12: 1249–1251
- [25] Desmet VJ. Embryology of the liver and intrahepatic biliary tract, and an overview of malformations of the bile duct. In: Bircher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizzetto M, Rhodes J, editors. *The Oxford textbook of clinical hepatology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press 1999; p 51–61.
- [26] Sergi C, Adam S, Kahl P, Otto HF. 2000. The remodeling of the primitive human biliary system. *Early Hum Dev* 2000; 58: 167–178.
- [27] Landing BH, Wells TR. Considerations of some architectural properties of the biliary tree and liver in childhood. Basel: Karger. 1991
- [28] Crawford JM. Development of the intrahepatic biliary tree. *Semin Liver Dis*. 2002. 22: 213–226.
- [29] Gressner AM, Bachem MG. Molecular mechanisms of liver fibrogenesis- a homage to the role of activated fat-storing cells. *Digestion* 1995; 56: 335–46.
- [30] Trivedi P, Dhawan A, Risteli J, et al. Prognostic value of serum hyaluronic acid and type I and III propeptides in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Res* 1995; 38: 568–73.
- [31] Sasaki F, Hata Y, Hamada H, et al. Laminin and procollagen III peptide as a serum marker for hepatic fibrosis in congenital biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 700–3.

- [32] Riepenhoff-Talty M, Saekel K, Clarck HF, et al. Groupe A rotaviruses produce extrahepatic biliary obstruction in orally inoculated newborn mice. *Pediatr Res* 1993; 33: 394-99.
- [33] Feng J, Li M, Cai T, et al. Rotavirus-induced murine biliary atresia is mediated by nuclear factor-Kb. *Journal of pediatric surgery*. Vol 40, April 2005.
- [34] Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ and al. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *JID* 1996; 174:8-15.
- [35] Morecki R, Glaser J, Cho S, Balistreri W and al. Biliary atresia and reovirus type 3 infection. *N Eng J Med* 1982; 307(8):481-485.
- [36] Tyler K, Sokol R, Oberhaus S, et al. Detection of Reovirus RNA in hepatobiliary tissues from patients with extrahepatic biliary atresia and choledochal cysts. *Hepatology* 1998; 27(6):1475-1482.
- [37] Landing BH. Considerations of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst- the concept of infantile obstructive cholangiopathy. *Prog Pediatr Surg* 1974; 6: 113-39.
- [38] Bellomo-Brandao M-A, Andrade D, Costa CB, et al. cytomegalovirus frequency in neonatal intrahepatic cholestasis determined by serology, histology, immunohistochemistry and PCR. *World J Gastroenterol* 2009 July 21; 15 (27), 3411-3416.
- [39] Strickland AD, Shannon K. Studies in the etiology of extrahepatic biliary atresia : Time-space clustering. *J Pediatr* 1982; 100(5):749-753.
- [40] Funaki N, Sasano H, Shizawa S, Nio M, Iwami D, Ohi R, Nagura H. Apoptosis and cell proliferation in biliary atresia. *J Pathol* 1998; 186:429-433.

- [41] Urushihara N, Iwagaki H, Yagi T, et al. Elevation of serum interleukin-18 levels and activation of kupffer cells in biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2000; 35(3):446-449.
- [42] Kobayashi H, Puri P, O'Brian DS, et al. Hepatic overexpression of MHC class 2 antigens and macrophage-associated antigens (CD68) in patients with biliary atresia of poor prognosis. *J Pediatr Surg* 1997; 32(4):590-593.
- [43] El Hourhdouni Atika. Cholestases chroniques du nourrisson (à propos de 40 cas). Thèse n° 169. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. 2003.
- [44] Altman RP. The portoenterostomy procedure for biliary atresia : A five year experience. *Ann. Surg.* Septembre 1978.
- [45] Karner F, Lilly J, Stewart B. Biliary atresia registry 1976 to 1989. *J Pdiatr Surg* 1990; 25 (10): 1076-1081.
- [46] Tagge DU, Tagge EP, Drongowski RA, et al. Along-term experience with biliary atresia, reassessment of prognostic factors. *Ann. Surg.* Novembre 1991.
- [47] Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. prognosis of biliary atresia in the era of transplantation : French national study from 1986 to 1996, *Hepatology* 1999; 30 (3): 606-611.
- [48] Sookpotarom P, Vejchapipat P, Chittmittrapap S, et al. Short term results of kasai operation for biliary atresia: Experience from one institution, *Asian journal of surgery*, Vol 29-N° 3-July 2006.
- [49] Mc clement JW, Howard ER, Mowat AP, et al. Results of surgical treatment for extrahepatic biliary atresia in united kingdom 1980-1982. *Br Med J* 1985; 290: 345-7.
- [50] M c Kiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA, et al. The frequency and outcome of biliary atresia in UK and Ireland. *Lancet* 2000; 355; 25-9.

- [51] Baerg J, Zuppan C, Klooster M, et al. Biliary atresia- a fifteen year review of clinical and pathologic factors associated with liver transplantation, J Pediatr Surg. 39:800-803. 2004.
- [52] Davenport M, Deville de godet J, Stringer MD, et al. Seamless management of biliary atresia in england and wales (1999-2002). Lancet 2004; 2004; 363: 1354-7.
- [53] Stefan Bittman. The surgical experience in children with portoenterostomy. Current surgery, vol 62; Issue 11; July-august 2005.
- [54] Serinet MO, Wildhaber BE; Broué P, et al. Impact at age de kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening, American academy of pediatrics. 2010.
- [55] Colosso M, Zaranko E, T Terzi C, et al. Three year follow-up after kasai portoenterostomy for biliary atresia : outcomes and role of high dose steroid therapy, abstracts of XVI national congress of SIGENP/ digestive and liverdisease 41S (2009), S199-S239.
- [56] Nio M, Sasaki H, Wada M, et al. Impact of age at kasai operation on short and long-term outcomes of type III biliary atresia at a single institution, 10. 1016/ J Ped Surg. 2010.
- [57] Hasegawa T. Pediatr Surg Int 2002 ; 18 : 4251.
- [58] Takamizawa S, Zaima A, Muraji T, et al. Can biliary atresia be diagnosed by ultrasonography alone? J Pediatr Surg 2007.08.032.
- [59] Chardot C, Darwish A.A, Jacquemin E. Atrésie des voies biliaires. EMC, Hépatologie 2009 ; 7-070-A-10.
- [60] Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. Hepatology. 2008; 47(4): 1233-40.

- [61] Wildhaber BE, McLin VA. Programme Suisse de dépistage de l'atrésie des voies biliaires. *Med suisse* ; 2010 ; 10(28-29) : 480-482.
- [62] Nittono H, Tokita A, Hayashi M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in the treatment of biliary atresia. *Biomed Pharmacother* 1989 ; 43 : 37-41.
- [63] Kotb MA. Review of historical cohort: ursodeoxycholic acid in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1321-1327.
- [64] Ullrich D, Rating D, Schröter W, et al. Treatment with ursodeoxycholic acid renders children with biliary atresia suitable for liver transplantation. *Lancet* 1987; 5 : 1324.
- [65] Yamashiro Y, Ohtsuka Y, Shimizu T , et al. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on essential fatty acid deficiency in patients with biliary atresia. *J Pdiatr Surg* 1994 ; 29 : 425-8.
- [66] Meyers RL, Book LS, O'Gorman MA, et al. High-dose steroids, ursodeoxycholic acid and chronic intravenous antibiotics improve flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2003 ; 38 : 406-11.
- [67] Sapey T, Guyader D, Brissot P. Traitement symptomatique du prurit de la cholestase. *Gastroenterol Clin Biol, Masson , Paris, 1997 ; 21 : 472-480.*
- [68] Stringer MD , Davison SM, Rajwal SR, et al. Kasai portoenterostomy : 12-year experience with a novel adjuvant therapy regimen. *Journal of pediatric surgery* (2007) 42, 1324-1328.
- [69] Muraji T, Nio M, Ohlma Y. Postoperative corticosteroid therapy for bile drainage in biliary atresia- a nationwide surgery . *Journal of pediatric surgery, vol 39, n° 12 (december), 2004: PP 1803-1805.*
- [70] Valayer J et Chardot C. Atrésie des voies biliaires. Traitement chirurgical. *Encyd Méd Chir. Techniques chirurgicales- Appareil digestif 2002 ; 40-980, 2002, 11p.*

- [71] Gauthier F, Branchereau S, Jacquemin E, Atrésie des voies biliaires, DESC 2011.
- [72] Ohi R, Hanamatsu M, Mochizuki I, et al. Progress in the treatment of biliary atresia. *World J Surg* 1985; 9(2):285-293.
- [73] Endo M, Katsuma K, Yokohama J, et al. Extended dissection of the portahepatis and creation of an intussuscepted ileocolic conduit for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1983; 18(6):784-793.
- [74] Ando H, Seo T, Ito F, et al. A new hepatic portoenterostomy with division of the ligamentum venosum for treatment of biliary atresia: a preliminary report. *J Pediatr Surg* 1997;32:1552- 4.
- [75] Toyosaka A, Okamoto E, Okasora T, et al. Extensive dissection at the porta hepatic for biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1994;29:896 - 9.
- [76] Kobayashi H, Yamataka A, Urao M, et al. Innovative modification of the hepatic portoenterostomy. Our experience of treating biliary atresia. *J Ped Surg*.2005.12.056.
- [77] Estevez E, Neto EC, Neto MO, et al. Laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2002;28:737- 40.
- [78] Martinez-Ferro M, Estevez E, Laje P. Laparoscopic treatment of biliary atresia and choledochal cyst. *Semin Pediatr Surg* 2005;14: 206- 15.
- [79] Meehan JJ, Elliott S, Sandler A, et al. The robotic approach to complex hepatobiliary anomalies in children: preliminary report. *Journal of Pediatric Surgery* (2007) 42, 2110–2114 .
- [80] Kasai M, Mochizuki T, Ohkohchi N, et al. Surgical limitation for biliary atresia : Indication for liver transplantation. *J Pediatr Surg*. 1989; 24: 851-4.
- [81] Lilly JR, Karrer FM, Hall RJ, et al. The surgery of biliary atresia. *Ann Surg* 1989; 210: 289-96.

- [82] Lin JN, Wang KL, Chuang JH. The efficacy of kasai operation for biliary atresia: a single institution experience. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 704-6.
- [83] Wildhaber BE, Coran AG, Drongowski RA, et al. The kasai portoenterostomy for biliary atresia: A review of a 27-year experience with 81 patients. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1480-5.
- [84] Carceller A, Blanchard H, Alvarez F, et al. Post and future of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 7-20.
- [85] Valayer J, Gauthier F, Yandza T, et al. Biliary atresia : Result of long term conservative treatment and of liver transplantation. *Transplant Proceedings* 1993; 25(6):3290-3292.
- [86] Okazaki T, Kobayashi H, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T. Long-term post surgical outcome of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1999; 34(2):312-315.
- [87] Oh M, Hobeldin M, Chen T, Thomas DW, Atkinson JB. The Kasai procedure in the treatment of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1995; 30(7):1077-1080; discussion 1080-1081.
- [88] Schweizer P, Lunzmann K. Extrahepatic bile duct atresia : how efficient is the hepatoportoenterostomy ?. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8(3):150-154.
- [89] Uchida K, Urata H, Suzuki H, et al. Predicting factor of quality of life in long-term jaundice-free survivors after the kasai operation. *J Pediatr Surg* 2004; 39:1040-1044.
- [90] Raval MV, Dzakovic A, Bentrem DJ, et al. Trend in age for hepatoportoenterostomy in the united states. *J.Surg.*2010.07.028
- [91] BATTAGLIN Céline. Atrésie des voies biliaires extra-hépatiques : revue des cas genevois sur 12 ans. Thèse de doctorat : Univ. Genève, 2002, no. Méd. 10282.

- [92] Davenport M, Puricelli V, Farrant P, et al. The outcome of the older (> 100 days) infant with biliary. *J Pediatr Surg* 2004; 39:575-581.
- [93] Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Is the kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *The Journal of Pediatrics* 2001; Vol 138, Number 2.
- [94] Richard A, Schreiber MD, Collin C, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *The journal of pediatrics*. Vol 151, issue 6, December 2007, pages 659-665.
- [95] Hays DM, Kimura K. Biliary atresia: new concepts of management. *Curr Probl Surg* 1981;18:541-608.
- [96] Shteyer E, Ramm GA, Xu C, et al. Outcome after Portoenterostomy in Biliary Atresia:Pivotal Role of Degree of Liver Fibrosis and Intensity of Stellate Cell Activation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* January 2006. 42:93-99.
- [97] BALISTRERI WF, GRAND R, HOOFNAGLE JH, et al. Biliary Atresia: Current Concepts and Research Directions Summary of a Symposium. *HEPATOLOGY* 1996 Vol. 23, No. 6.
- [98] chardot C, Carton M, Mowat AP, et al. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery* 1993, 113: 662-668.
- [99] Gauthier F, Branchereau S, Héry G, et al. Influence du syndrome de polysplénie sur le pronostic de l'intervention de kasai pour atrésie des voies biliaires. *SNFGE*, 2010.

- [100] Lilly JR, Altman RP. Hepatic portoenterostomy (the Kasai operation) for biliary atresia. *Surg* 1975; 78(1):76-86
- [101] Sandler A, Azarow K, Superina R. The impact of a previous Kasai procedure on liver transplantation for biliary atresia. *J Ped Surg* 1997; 32(3):416-419.
- [102] Azarow K, Phillips M, Sandler A, Hagerstrand I, Superina R. Biliary atresia : Should all patients undergo a portoenterostomy ? *Ped Surg* 1997; 32(2):168-174.
- [103] Kasai M, Mochizuki N, Chiba T, Ohi R. Surgical limitation for biliary atresia : Indication for liver transplantation. *J Ped Surg* 1989; 24(9):851-854.
- [104] 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(3):606-11.
- [105] Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet* 2004;363(9418):1354-7.
- [106] Champion A, Guinber D, Michaud L, et al. Analyse du retard au diagnostic de l'AVB, *archives de pédiatrie* 2001; vol 8, n°5, PP, 493-498.
- [107] Chardot C, et al. Biliary atresia. *Hepatology* 1999; 30: 606-11.