

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2010

Thèse N° 128/10

# L'ICTÈRE CHOLESTATIQUE DU NOURRISSON (A propos de 27 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/10/2010

PAR

Mme. RACHIDI IMANE

Née le 21 Octobre 1981 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Ictère - Cholestase - Nourrisson - Atrésie des voies biliaires  
Causes intrahépatiques

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUHARROU ABDELHAK.....	} JUGE
Professeur de Pédiatrie	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	} MEMBRE ASSOCIE
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. ABOURAZZAK SANA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	

# PLAN

INTRODUCTION .....	4
MATERIEL ET METHODES .....	7
1- La population étudiée .....	8
2- Les critères d'inclusion .....	8
3- Les paramètres étudiés.....	8
4- L'étude statistique .....	8
Fiche d'exploitation.....	9
Observations cliniques .....	11
RESULTATS.....	25
1-Difficultés et limites de l'étude .....	26
2- Epidémiologie .....	26
3- Antécédents .....	30
4- Données cliniques .....	31
5- Données biologiques .....	38
6- Signes radiologiques .....	43
7- Fond d'œil .....	44
8- Exploration chirurgicale .....	44
9- Biopsie du foie .....	45
10- Histologie .....	45
11- Délai du diagnostic .....	46
12- Diagnostic final .....	47
13- Traitement .....	52
14- Evolution générale de nos malades.....	55
15_Analyse statistique .....	57
DISCUSSION .....	58
I. Définition .....	59
II. anatomie des voies biliaires.....	60
III. Physiopathologie du syndrome de cholestase .....	73
IV. Epidémiologie .....	75
V. Circonstances du diagnostic .....	76
VI .Démarche Diagnostic de la cholestase .....	77
1- Données à recueillir à l'interrogatoire .....	77
2- Signes fonctionnels .....	79
3- Données à recueillir à l'examen physique .....	82
4. Données biologiques .....	86

5- Signes radiologiques .....	89
6- Fond d'œil .....	91
7- Biopsie hépatique .....	92
8- Exploration chirurgicale .....	92
9- Délai du diagnostic .....	93
10. Etiologies .....	94
10.1- L'atrésie des voies biliaires .....	97
10.2- Kyste du cholédoque.....	112
10.3- Cholécystite alithiasique .....	114
10.4- Etiologies intrahépatiques .....	115
a- Syndrome d'Alagille .....	115
b- Byler .....	127
c- Le déficit en $\alpha$ 1 antitrypsine .....	132
d- L'infection urinaire à E. coli .....	134
e- L'hépatite à cytomégalovirus .....	136
f- Maladie de Niemann Pick type C .....	138
g- Autres étiologies non rapportées dans notre série .....	143
CONCLUSION .....	144
RESUMES .....	147
BIBLIOGRAPHIE .....	151

## ABREVIATIONS

DS :	Déviations standards
TRC :	Temps de recoloration
ADP :	Adénopathies
BT :	Bilirubine totale
BC :	Bilirubine conjuguée
PAL :	Phosphatases alcalines
GGT :	Gammaglytaryl transférases
GB :	Globules blancs
VB :	Vésicule biliaire
HTP :	Hypertension portale
AVB :	Atrésie des voies biliaires
IU :	Infection urinaire
ID :	Indéterminé
SAG :	Syndrome d'alagille
H.CMV :	Hépatite à cytomégalovirus
K :	Kyste
Chol.A :	Cholécystite alithiasique
AVBIH :	Atrésie des voies biliaires intrahépatique
ADS :	Age de début des signes cliniques
ADE :	Age de diagnostic étiologique
CSG :	Consanguinité
CSF :	Cas similaires dans la famille
OBS :	Observation
C3G :	Céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération
IHC :	Insuffisance hépatocellulaire
PBF :	Ponction biopsie du foie
DKCC :	Dilatation kystique du cholédoque

# INTRODUCTION

La cholestase se définit comme l'ensemble des manifestations dues à la diminution ou l'arrêt du flux biliaire ou à une anomalie de formation de la bile. [1]

Le syndrome de cholestase est particulier par son incidence relativement élevée, évaluée à 1/2.500 naissances. [1-2]

Les cholestases du nourrisson sont particulières par la grande variété de leurs causes et la gravité du pronostic d'un grand nombre d'entre elles qui nécessiteront ultérieurement une transplantation hépatique.

En effet, si le diagnostic positif est généralement aisé basé essentiellement sur la présence d'un ictère cholestatique avec des urines foncées et des selles décolorées de façon permanente ou intermittente, le diagnostic étiologique demeure néanmoins difficile en raison du large éventail d'étiologies possibles incluant les cholestases intra et extra hépatiques en même temps, les cholestases extrahépatiques et les cholestases intrahépatiques.

Il est extrêmement important de faire le diagnostic précoce, d'atrésie des voies biliaires dont le pronostic est en partie lié à l'âge de l'intervention corrective exposant au risque de cirrhose [2-3].

Ce diagnostic est établi sur des critères cliniques biologiques, histologiques et radiologiques. Aucun examen pris isolément ne permet de le poser. [1].

Les objectifs de ce travail sont :

- Analyser les différents aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques, et évolutifs de la cholestase chez les nourrissons hospitalisés au sein du service de pédiatrie et de chirurgie pédiatrique CHU HASSAN II FES.
- Connaître le profil des étiologies des cholestases du nourrisson.

- Faire une comparaison de notre série avec d'autres séries nationales et internationales.
- Confirmer l'intérêt du diagnostic précoce et de la prise en charge précoce, des cholestases du nourrisson avant la survenue de la cirrhose.

# MATERIEL ET METHODES

## 1- La population étudiée :

Notre étude porte sur 27 cas de cholestase chronique du nourrisson colligés au sein du service de pédiatrie et de chirurgie pédiatrique du CHU HASSAN II de Fès.

C'est une étude rétrospective pendant une période de quatre ans, s'étalant du 1<sup>er</sup> janvier 2006 au 31 décembre 2009.

## 2- Les critères d'inclusion :

- L'âge compris entre 1 mois et 2 ans.
- La cholestase clinique : avec ictère, selles décolorées, avec ou sans urines foncées.
- La cholestase biologique : essentiellement avec un taux élevé de bilirubine conjuguée.

## 3- Les paramètres étudiés:

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient permettant l'analyse des différents paramètres anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

## 4- L'étude statistique :

L'analyse statistique a été faite par saisie des données sur Excel et analyse sur le logiciel SPSS.

# Fiche d'exploitation

## IDENTITE :

- N Dossier : DE : DS :
- Prénom-nom :
- Sexe : M F
- Age : (mois)
- Adresse :

## ATCD :

### PERSONNELS :

- Grossesse : suivie  non suivie
- Age gestationnel :
- Sérologies TORCH :
- Accouchement : médicalise  VH  VB
- Poids de naissance :
- SNN :
- Ictère NN : -Age de début  
-bilan :  
-âge de résolution  
-diagnostic  
-selles :  
- urines :
- Allaitement : maternel  artificiel
- DVPM : bon  mauvais
- Vaccination

### FAMILIAUX :

- Consanguinité : 1<sup>er</sup> degré  2<sup>eme</sup> degré
- Cas similaires dans la famille

### HDM :

- Date de début des signes cliniques :
- Mode d installation : brutal  progressif
- Ictère : permanent  intermittent  franc  modéré
- Décoloration des selles : complète  partielle  permanente  intermittente
- Urines foncées : permanente  intermittente
- Signes hémorragiques :
- Prurit
- Fièvre
- Autres signes :

### EXAMEN CLINIQUE :

#### EX GL :

- Poids : ( DS) / taille : ( DS) / PC : ( DS)
- $\theta$  : FR : FC :
- Faciès dysmorphique  déformation du squelette
- Malformation connue  xanthome cutané
- Ictère franc  modéré  discret

#### EX ABDOMINAL :

- HMG  SMG  CVC  Ascite  masse de l' hypochondre droit

AUTRES :

PARACLINIQUE :

1. NFS :
2. BIL T :                    BIL C :                    PAL :                    GGT :                    CHOL T :
3. GOT :                    GPT :
4. TP :                    TCK :
5. EPP :
6. VS :                    CRP :
7. AC anti HVA                    AG HBS                    AC antiHBC
8. TPHA-VDRL                    CMV :                    S Rubeole :                    S toxopl :
9. ECBU :
10. TSH :                    T3:                    T4:
11. Hémocultutre :
12. α1 antitrypsine :
13. FO:
14. RX thorax :
15. RX dorsolombaire :
16. RX squelette :
17. echo abdominale :
18. echo Coeur :
19. PBF :
20. AUTRES :

DIAGNOSTIC RETENU :

DATE DU DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

TRAITEMENT :

- MEDICAL : - SYMPTOMATIQUE :
- SPECIFIQUE :

• CHIRURGICAL :

EVOLUTION :

- SUIVI POST OP :
- GUERISON COMPLETE :
- EVOLUTION CHRONIQUE ET COMPLICATION SECONDAIRES :
  - Cholestase : diminuée    q    aggravée    q    stabilisée    q
  - Cirrhose    q
  - HTP                    q
  - IHC                    q
  - Infection :            q
  - Hémorragies    q
- DECES    cause et date du décès :
- Perdu de vue :

RECU : :

# OBSERVATIONS

OBSV	AGE	SEXE	MH	GROSSESSE	AGE GESTA	SERO TORCH	ACC	ICTERE NN	ALLAITEMENT	DVPM	VACCINATION
1	3mois	M	ictère	suivie	à terme	négatives	VB	-	artificiel	bon	en cours
2	1mois1/2	M	ictère	suivie	à terme	négatives	VH	j2	maternel exclusif	bon	en cours
3	3mois	F	ictère	non suivie	à terme	non faites	VB	J7	mixte	bon	en cours
4	3mois	M	ictère	non suivie	à terme	négatives	VB	J10	maternel exclusif	bon	en cours
5	4mois1/2	F	ictère	non suivie	à terme	non faites	VB	J5	artificiel	bon	en cours
6	2mois 10J	F	ictère	suivie	à terme	non faites	VB	J10	maternel exclusif	bon	en cours
7	2mois5j	M	ictère	non suivie	à terme	non faites	VB	J20	maternel exclusif	bon	en cours
8	1mois	M	ictère	suivie	à terme	négatives	VB	J7	artificiel	bon	en cours
9	2mois	M	ictère	non suivie	à terme	non faites	VB	J5	maternel exclusif	bon	en cours
10	4 mois	F	ictère	non suivie	à terme	non faites	VH	-	mixte	bon	en cours
11	1mois	F	ictère	suivie	à terme	négatives	VB	j7	maternel exclusif	bon	en cours
12	4mois	M	ictère	non suivie	à terme	non faites	VB	j7	maternel exclusif	bon	en cours
13	5mois	F	ictère	suivie	à terme	négatives	VB	J5	artificiel	bon	en cours
14	1mois	F	ictère	suivie	à terme	négatives	VB	-	maternel exclusif	bon	en cours
15	7mois	M	ictère	non suivie	à terme	non faites	VB	J7	mixte	bon	en cours
16	5mois	F	ictère	non suivie	à terme	non faites	VB	J15	maternel exclusif	bon	en cours
17	5mois	M	ictère	non suivie	à terme	non faites	VB	J20	maternel exclusif	bon	en cours
18	3mois 1/2	F	ictère	non suivie	à terme	non faites	VB	J7	mixte	bon	en cours
19	2mois	F	ictère	suivie	à terme	négatives	VH	J1	maternel exclusif	bon	en cours
20	24mois	M	ictère	suivie	à terme	négatives	VH	-	mixte	bon	en cours
21	3mois1/2	M	ictère	suivie	à terme	négatives	VB	-	mixte	bon	en cours
22	3mois	F	ictère	suivie	à terme	négatives	VB	-	mixte	bon	en cours
23	11mois	M	ictère	non suivie	à terme	non faites	VH	J15	mixte	bon	en cours
24	6mois	F	ictère	non suivie	prématurité à 32 SA	non faites	VB	J3	artificiel	bon	en cours
25	4mois1/2	M	ictère	suivie	à terme	négatives	VB	-	mixte	bon	en cours
26	1mois	F	ictère	suivie	à terme	négatives	VB	-	mixte	bon	en cours
27	3mois1/2	M	ictère	non suivie	à terme	non faites	VB	-	artificiel	bon	en cours

Abréviations :

M : Masculin ; F : Féminin, MH : Motif d'hospitalisation, Age Gesta : Age gestationnel, Acc : Accouchement, VB : Voie basse, VH : Voie haute, NN : néonatale, DVPM : Développement psycho-moteur

	Atrésie des voies biliaires
	Sd d'alagille
	Byler
	Niemann Pick
	Kyste du cholédoque
	Infection urinaire
	Hépatite à CMV
	Cholécystite alithiasique
	Déficit en $\alpha$ 1antitrypsine
	Indéterminé

OBSV	CSG	CSF	ADS (j)	MODE D'INSTL	ICTERE	SD	UF
1	1er degré	frère décédé à l'âge de 6mois dans un tableau d'ictère cholestatique non documenté	30	progressif	discret	partielle	-
2	2ème degré	-	2	progressif	permanent-franc	permanente-partielle	+
3	2ème degré	-	7	brutal	permanent-franc	permanente-complète	+
4	2ème degré	-	10	progressif	permanent-franc	permenente-complète	+
5	-	-	5	brutal	permanent-franc	permanente-partielle	+
6	1er degré	-	10	progressif	permanent-franc	permanente-complète	+
7	-	-	20	progressif	permanent-franc	permanente-complète	+
8	-	-	7	progressif	permanent-franc	permanente-complète	+
9	-	-	5	progressif	permanent-franc	permanente-complète	+
10	-	-	90	progressif	permanent-discret	permanente-complète	+
11	2ème degré	-	7	brutal	permanent-franc	permanente-partielle	+
12	2ème degré	-	7	progressif	permanent-moderé	pas de decoloration	+
13	-	-	5	progressif	permanent-franc	permanente-complète	+
14	-	-	25	progressif	permanent-moderé	permanente-partielle	+
15	-	-	7	progressif	intermittent-moderé	intermittente-partielle	+
16	2ème degré	-	15	progressif	permanent-franc	permanente-complète	+
17	2ème degré	-	20	progressif	permanent-franc	permanente-complète	+
18	1er degré	-	7	progressif	permanent-moderé	permanente-complète	+
19	1er degré	-	1	progressif	permanent-franc	permanente-complète	+
20	-	-	690	progressif	permanent-discret	permanente-partielle	+
21	1er degré	-	25	progressif	permanent-discret	permanente-partielle	-
22	-	-	30	progressif	permanent-discret	permanente-complète	+
23	1er degré	frère décédé à l'âge de 2 ans dans un tableau d'ictère cholestatique non documenté	15	progressif	intermittent-franc	intermittente-partielle	+
24	-	-	3	progressif	permanent-franc	permanente-partielle	+
25	2ème degré	-	30	progressif	permanent-franc	permanente-partielle	+
26	-	-	20	progressif	permanent-discret	permanente-partielle	+
27	1er degré	soeur decedée à l'âge de 2mois dans un tableau d'ictère cholestatique non documenté	30	progressif	permanent-discret	permanente-partielle	+

#### Abréviations :

Obs : Observation, CGS : Consanguinité, CSF : Cas similaires dans la famille,  
ADS : Age de début des signes cliniques, Mode d'instl : Mode d'installation,  
SD : Selles décolorées, UF : Urines foncées

	Atrésie des voies biliaires
	Sd d'alagille
	Byler
	Niemann Pick
	Kyste du cholédoque
	Infection urinaire
	Hépatite à CMV
	Cholécystite alithiasique
	Déficit en $\alpha$ 1antitrypsine
	Indéterminé

OBSV	PRURIT	SX HEMOR	FIEVRE	AUTRES SIGNES			TAILLE		PC		TEMPERATURE
					kg	DS	cm	DS	cm	DS	
1	-	-	-		5	NL	57	-1	38	-1	37
2	-	-	-		5,2	NL	56	-1	37	-1	37
3	-	-	-	VO PPP+Diarrhees liq	3,6	-5	56	-2	38	-1	37
4	-	meleana	+		5,2	-1	57	-1	38	-2	38
5	-	-	-		6,4	NL	60	NL	40	NL	37
6	-	-	-		4,8	NL	53	-2	38	NL	37
7	-	-	-		5	NL	56	NL	38	NL	37
8	-	-	-		5	NL	58	NL	38	NL	37
9	-	-	-		5	-1	54	-1	37	-1	37
10	-	-	+	VO PPP+ Constipation	4,5	-4	55	-4	41	NL	38,5
11	-	-	-		3,4	-1	52	NL	36	NL	37
12	-	-	-		5,5	-1	61	NL	38	NL	37
13	-	-	-		5,6	-1	60	-2	39	-2	37
14	-	-	+		4,2	NL	56	NL	36	NL	39
15	-	-	-		5,4	-2	62	NL	40	-2	37
16	-	-	-	VO PPP	5,5	-2	62	-1	37	-2	37
17	-	-	-		6	NL	64	NL	38	NL	37
18	-	-	-	VO PPP	3,6	-2	53	-3	37	NL	37
19	-	au point de ponction	-		4,3	1	57	2	38	1	37
20	-	-	+	Anorexie + asthénie	10	-2	82	-2	40	NL	37,5
21	-	-	-		5,5	-1	60	-1	39	-1	37
22	-	-	-		3,7	-2	55	-2	36	-1	37
23	+	-	-		8	-2	63	-2	43	NL	37
24	-	-	-		5	-3	65	NL	38	NL	38
25	-	-	-		3,5	-5	56	-2	38	-1	37
26	-	-	-		4,5	-3	53	-2	38	NL	37
27	-	-	-		6	-2	54	-1	36	NL	37

Abréviations :

Sx HEMOR : Signes hémorragiques, Vo

PPP : Vomissements post pondéraux précoces,

DS : Déviations standards, Pc : Périmètre crânien, liq : Liquidienne,

NL : Normal

■	Atrésie des voies biliaires
■	Sd d'alagille
■	Byler
■	Niemann Pick
■	Kyste du cholédoque
■	Infection urinaire
■	Hépatite à CMV
■	Cholécystite alithiasique
■	Déficit en $\alpha$ 1antitrypsine
■	Indéterminé

OBSV	DYSM.FACIALE	HEPATOMEGALIE		SMG	ASCITE	CVC	AUTRES ANOMALIES
		CARACTERISTIQUES	FH (cm)				
1	-	HMG ferme à surface lisse et bord inf mousse	9	-	-	-	
2	-	HMG ferme à surface lisse et bord inf mousse	10	-	-	-	
3	-	HMG ferme, avec surface nodulaire et bord inf tranchant	12	2TDD	+	+	souffle systolique
4	-	HMG ferme, foie à surface nodulaire, bord inf tranchant	12	2TDD	+	+	
5	-	HMG ferme, foie à surface lisse, homogène, bord inf tranchant	10	3TDD	+	+	
6	-	HMG ferme homogène, bord inf mousse	10	2TDD	-	-	
7	-	HMG homogène, bord inf mousse	11	-	-	-	
8	-	pas d'HMG		-	-	-	
9	-	HMG ferme, foie à surface lisse, bord inf tranchant	12	3TDD	+	+	TRC>3SEC
10	-	HMG à bord inf tranchant	12	1TDD	+	+	
11	-	HMG ferme homogène à bord inf mousse	11	-	-	-	
12	-	HMG ferme, foie à surface lisse, bord inf mousse	9	2TDD	-	-	
13	-	HMG homogène	8	2TDD	+	+	Hernie ombilicale
14	-	pas d'HMG		-	-	-	conjonctivite purulente
15	-	HMG à surface lisse bord inf tranchant	12	1TDD	+	+	
16	-	HMG homogène à surface lisse bord inf tranchant	10	2TDD	-	-	
17	-	HMG homogène à surface lisse et bord inf tranchant	11	1TDD	+	+	Hernie ombilicale
18	-	HMG homogène à surface lisse et bord inf mousse	12	-	-	-	
19	-	HMG homogène à bord inf tranchant	9	-	-	-	
20	-	pas d'HMG		-	-	-	ADP inguinales
21	-	pas d'HMG		-	-	-	
22	-	HMG homogène	7	2TDD	-	-	
23	-	HMG homogène	7	1TDD	-	-	
24	+	HMG homogène	9	-	-	-	
25	+	pas d'HMG		-	-	-	souffle systolique
26	-	HMG homogène à surface lisse	11	1TDD	-	-	
27	-	HMG homogène à bord ant mou	9	2TDD	-	-	Hernie ombilicale

Abréviations :

DYSM . Faciale : Dymorphie faciale, HMG : Hépatomégalie, FH : Flèche hépatique,  
SMG : Splénomégalie, CVC : Circulation veineuse collatérale,  
TRC : Temps de recoloration

	Atrésie des voies biliaires
	Sd d'alagille
	Byler
	Niemann Pick
	Kyste du cholédoque
	Infection urinaire
	Hépatite à CMV
	Cholécystite alithiasique
	Déficit en $\alpha$ 1 antitrypsine
	Indéterminé

OBSV	NFS					BC( mg/l)	BT( mg/l)	PAL( UI/l)	GGT( UI/l)	GOT( UI/l)	GPT( UI/L)	TP	CHOL T( g/l)	ALB( g/l)
	HGB( g/dl)	VGM( $\mu^3$ )	CCMH (%)	PTL (elts/mm <sup>3</sup> )	GB( elts/mm <sup>3</sup> )									
1	9,9	92	32	294000	2460	38	69	1100	82	635	529	81%	1,55	27,9
2	7,2	91	36	247000	9000	83,5	180	1310	350	200	100	90%		42,5
3	7	93	32	152000	11400	162	188	319	223	177	125	80%		36,9
4	8	84	34,9	111000	15400	60	100	1020	240	1236	850	80%	1,6	28,9
5	10	87	33	370000	23400	65	108	900	300	4810	358	75%	1,8	25,9
6	9	92,3	35	450000	7100	82	103	554	302	325	157	76%	2,61	26
7	10,8	88,4	33	334000	6000	113	154	200	1114	304	221	86%	1,9	39
8	11	90	31	345000	3458	34	56	189	70	100	80	100%	1,4	24
9														
10	9,3	83	30	243000	15700	62	88	3480	324	67	57	35%	2,1	32
11	10,4	96	32	324000	27000	99	123	773	116	80	75	100%	3,16	43
12	12	84	34	354000	12800	61	85	310	180	189	112	65%		39
13	12	92	34	275000	3000	90	120	232	89	428	252	90%		
14	11	94,4	33,4	423000	4500	61	101	921	48	41	29	100%		37
15	9	87	30	320000	3250	81	120	576	40	1030	580	36%	0,91	39
16	9	80	30	215000	11600	46	79	2556	98	430	187	76%		
17	11	89	32,07	238000	10400	30	49	321	144	500	280	79%		
18	12,7	92	34	371000	18000	13	33	1679	76	323	155	88%	1,69	39
19	9	89	33,2	80000	10600	122	172	479	273	450	135	100%		37
20	5,4	60	29,2	255000	6500	50	61	502	104	650	970	100%		
21	10,2	76	30	414000	14920	62	107	1137	46	633	206	81%	1,71	30
22	12,3	84	34	414000	59000	43	70	346	43	1290	968	89%		36
23	9,1	86	31	350000	4000	101	207	320	25	320	272	100%	1,49	39
24	10	90	30	315000	15000	139	225	3130	141	360	370	80%	2,45	28
25	11	91	30	256000	5689	172	228	751	441	135	270	100%	1,8	30
26	9	87	33,2	249000	12200	74	88	1372	694	133	106	100%	1,8	34,8
27	12	85	35	225000	12580	51	95	1902	609	331	153	89%	2,86	37,3

Abréviations :

HGB : Hémoglobine, VGM : Volume globulaire moyen, CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, GB : Globules blanc, BC : Bilirubine conjuguée, PT : Bilirubine totale, PAL : Phosphatases alcalines, GGT : Gamma glytamy transferases, TP : Taux de prothrombine, Chol T : Cholestérol total, Alb : Albumine

	Atrésie des voies biliaires
	Sd d'alagille
	Byler
	Niemann Pick
	Kyste du cholédoque
	Infection urinaire
	Hépatite à CMV
	Cholécystite alithiasique
	Déficit en $\alpha$ 1antitrypsine
	Indéterminé

OBSV	PROFIL D'EPP	SEROLOGIE	TSH	ECBU	TEST COOMBS	RX DORSOL
1	Normal	-		-		-
2	Normal	-	2,4	-	-	-
3	Normal					-
4	Normal	-		-		
5	Normal	-		-	-	-
6	Normal	-		-		
7	Normal	-				
8	Normal	-	2	-	-	-
9						
10	Normal	-	1,81	-		-
11	Normal	-		-		-
12	Normal	-	2,3	-		-
13		-	4,8	-		
14	Normal	-	2,1	bactériurie à E.COLI		
15	Normal	IGM CMV +	1,32	-		-
16		-		-		
17				-		
18	Normal	-	2,43	-		-
19	Normal	-		-	-	-
20		-				
21	Normal	-		-		-
22	Normal	-		-		-
23	Normal	-				
24	Normal	-	1,5	bactériurie à E.COLI		vertèbres en ailes de papillon
25	Normal	-	2	-		vertèbres en ailes de papillon
26	Normal	-	2,28	-		-
27	absence de pic en $\alpha$ 1 antitrypsine dosage bas < 0,3g/l	-	1,83	-		-

Abréviations :

EPP : Electrophorèse des protéines, CMV : Cytomégalovirus,  
E.coli : Escherichia. Coli, Rx Dorsal : Radiographie dorsolombaire

	Atrésie des voies biliaires
	Sd d'alagille
	Byler
	Niemann Pick
	Kyste du cholédoque
	Infection urinaire
	Hépatite à CMV
	Cholécystite alithiasique
	Déficit en $\alpha$ 1antitrypsine
	Indéterminé

OBSV	ECHOGRAPHIE ABDOMINALE								
	HMG	SMG		ASCITE	SX DE CIRRHOSE	HTP	VB	DVB	KYTE B
		SMG	SP						
1	HMG isolée	-	-	-	-	-	visualisée	-	-
2	HMG isolée	-	-	-	-	-	visualisée	-	-
3	HMG hétérogène	+	-	+	+	+	visualisée	-	-
4	HMG hétérogène	+	-	+	+	+	non visualisée	-	-
5	HMG hétérogène de surface micronodulaire	+	-	+	+	+	visualisée	-	-
6	HMG homogène	+	-	-	-	-	non visualisée	-	+
7	HMG homogène	-	-	-	-	-	non visualisée	-	-
8	HMG homogène	-	+	-	-	-	non visualisée	-	-
9									
10	HMG hétérogène de surface nodulaire	+	-	+	+	+	visualisée	-	-
11	légère HMG homogène	-	-	-	-	-	visualisée	+	+
12	HMG homogène	+	-	-	-	-	visualisée	-	-
13	HMG homogène	+	-	-	-	-	non visualisée	+	-
14	Pas d'HMG	-	-	-	-	-	visualisée	-	-
15	HMG hétérogène de surface nodulaire	+	-	+	+	+	non visualisée	-	-
16	HMG de surface nodulaire	+	-	+	+	+	non visualisée	+	-
17	HMG hétérogène avec surface nodulaire+angiome hépatique	+	-	+	+	+	non visualisée	+	-
18	HMG homogène	-	-	-	-	-	visualisée	-	-
19	HMG hétérogène avec surface nodulaire	-	-	-	+	-	visualisée	-	-
20	pas d'HMG	-	-	-	-	-	alithiasique à paroi épaissie	-	-
21	pas d'HMG	+	-	-	-	-	visualisée	-	-
22	HMG homogène	+	-	-	-	-	visualisée	-	-
23	légère HMG de contours réguliers +échostucture normale	+	-	-	-	-	visualisée	-	-
24	légère HMG homogène	+	-	-	-	-	visualisée	-	-
25	pas d'HMG	-	-	-	-	-	visualisée	-	-
26	HMG	+	-	-	-	-	visualisée	-	-
27	Signes de surcharge hépatique	+	-	-	-	-	visualisée	-	-

**Abréviations :**

HMG : Hépatomégalie, Sx : Signes, SMG : Splénomégalie,  
 SP : Syndrome de polysplénie, HTP : Hypertension portale, VB : Vésicule  
 biliaire, DVB : Dilatation des voies biliaires, Kyste B : Kyste biliaire

	Atrésie des voies biliaires
	Sd d'alagille
	Byler
	Niemann Pick
	Kyste du cholédoque
	Infection urinaire
	Hépatite à CMV
	Cholécystite alithiasique
	Déficit en $\alpha$ 1 antitrypsine
	Indéterminé

OBSV	ECHO COEUR	FO	PBF	EXPLORATION CHIRURGICALE
1	normale			
2	normale			+
3				
4				+
5	normale	normale		
6				+
7				+
8	normale			+
9				
10	normale			
11	normale			
12				
13	normale			
14				
15		normale		
16				+
17				+
18				+
19	normale	normale		+
20				
21	normale	normale	+	
22	normale			
23			+	
24	légère hypoplasie des bronches de l'artère pulmonaire	Embryotoxon postérieur	+	
25	Communication interventriculaire	Embryotoxon postérieur	+	
26	normale			+
27	normale	normale	+	

**Abréviations :**

FO : Fond d'œil, PBF : ponction biopsie du foie

	Atrésie des voies biliaires
	Sd d'alagille
	Byler
	Niemann Pick
	Kyste du cholédoque
	Infection urinaire
	Hépatite à CMV
	Cholécystite alithiasique
	Déficit en $\alpha$ 1antitrypsine
	Indéterminé

OBSV	HISTOLOGIE
1	
2	LESIONS DE SOUFRAANCE HEPATIQUE COMPATIBLE AVEC <b>NIEWMAN PICK</b>
3	
4	<b>CIRRHOSE BILIAIRE</b>
5	
6	<b>CIRRHOSE HEPATIQUE +TISSU INFLAMMATOIRE COMPATIBLE AVEC AVB</b>
7	<b>LESION DE CHOLESTASE INTRA HEPATOCYTAIRE +FIBROSE DES ESPACES PORTES</b>
8	<b>CHOLESTASE HEPETOCYTAIRE + FIBROSE PORTALE SANS FORMATION DE SEPTAS</b>
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	<b>CIRRHOSE HEPATIQUE DE SCORE A2F4 DE METAVIR+TISSU INFLAMMATOIRE COMPATIBLE AVEC AVB</b>
17	<b>LESIONS DE SOUFRAANCE HEPAT +CHOLESTASE COMPATIBLE AVEC AVB</b>
18	<b>CIRRHOSE HEPATIQUE +TISSU INFLAMMATOIRE COMPATIBLE AVEC AVB</b>
19	<b>CIRRHOSE HEPATIQUE +TISSU INFLAMMATOIRE COMPATIBLE AVEC AVB</b>
20	
21	<b>ASPECT HISTOLOGIQUE COMPATIBLE AVEC MALADIE DE BYLER</b>
22	
23	<b>ASPECT HISTOLOGIQUE COMPATIBLE AVEC MALADIE DE BYLER</b>
24	<b>PAUCITE DES VOIES BILIAIRES INTRAHEPATIQUES COMPATIBLE AVEC SAG</b>
25	<b>PAUCITE DES VOIES BILIAIRES INTRAHEPATIQUES COMPATIBLE AVEC SAG</b>
26	<b>CIRRHOSE BILIAIRE COMPATIBLE AVEC AVB, PAS DE SIGNES EN FONCTION DE MALADIE DE SURCHARGE</b>
27	<b>FIBROSE CIRRHOGENE AVEC ACTIVITE INFLAMMATOIRE</b>

Abréviations :

AVB : Atrésie des voies biliaires, MDIE : Maladie,  
SAG : Syndrome d'alagille

	Atrésie des voies biliaires
	Sd d'alagille
	Byler
	Niemann Pick
	Kyste du cholédoque
	Infection urinaire
	Hépatite à CMV
	Cholécystite alithiasique
	Déficit en $\alpha$ 1antitrypsine
	Indéterminé

OBSV	DIAGNOSTIC	AGE DIA (mois)
1	Indeterminé	
2	Niemann Pick	
3	Indeterminé	
4	Atrésie des voies biliaires complète au stade de cirrhose	3 mois 15 jours
5	Indetermine	
6	Atrésie des voies biliaires complète au stade de cirrhose	3 mois
7	Atrésie des voies biliaires complète au stade de cirrhose +coecum flottant associé	3 mois 10 jours
8	Atrésie des voies biliaires complète	1 mois 18 jours
9	Indeterminé	
10	Indeterminé	
11	Kyste du choledoque	1 mois 5 jours
12	Indeterminé	
13	Atrésie des voies biliaires complète au stade de cirrhose	5 mois 2 jours
14	infection urinaire à E.COLI	1 mois 3 jours
15	Embyofoetopathie à CMV	
16	Atrésie des voies biliaires complète au stade de cirrhose	5 mois 25 jours
17	Atrésie des voies biliaires complète au stade de cirrhose	5 mois 20 jours
18	Atrésie des voies biliaires complète au stade de cirrhose	4 mois
19	Atrésie des voies biliaires complète au stade de cirrhose	3mois
20	Cholecystite alithiasique	24 mois 3 jours
21	BYLER	4 mois
22	Indeterminé	
23	BYLER	14 mois
24	Syndrome d'alagille	7 mois
25	Syndrome d'alagille	6 mois
26	Atrésie des voies biliaires non précisé au stade de cirrhose	1 mois
27	Déficit en $\alpha$ 1 antitrypsine	4 mois

**Abréviations :**

E. coli : Echerchia coli, CMC : Cytomégalovirus

	Atrésie des voies biliaires
	Sd d'alagille
	Byler
	Niemann Pick
	Kyste du cholédoque
	Infection urinaire
	Hépatite à CMV
	Cholécystite alithiasique
	Déficit en $\alpha$ 1antitrypsine
	Indéterminé

OBSV	TRAITEMENT	T.CHIR	SUIVI POST OP
1	traitement symptomatique		
2	traitement symptomatique		
3	traitement symptomatique		
4	traitement symptomatique	+	simple
5	traitement symptomatique		
6	traitement symptomatique	+	simple
7	traitement symptomatique	+	simple
8	traitement symptomatique	+	simple
9			
10	traitement symptomatique+motilium sirop dose n 5 4/j +biosel 1 s/l +ultralevures1/2 s 2/j		
11	traitement symptomatique		
12	traitement symptomatique		
13	HPV sirop 10gttes 3/j +traitement symtomatique		
14	C3G(7j)+aminosides(5j) +antipyretique		
15	C3G(7j ) +cebemxine pommade une appl le soir +tobrex 1gtt2/j + traitement symptomatique		
16	traitement symptomatique	+	pics fébriles+DR
17	traitement symptomatique	+	pics fébriles + crises convulsives
18	traitement symptomatique	+	pics fébriles + sd de mindelson
19	traitement symptomatique	+	VO bilieux+rectorragies
20	Amox protegee(10j)+aminosides +fer UCB 1 amp/j		
21	traitement symptomatique		
22	traitement symptomatique		
23	traitement symptomatique+AUDC		
24	C3G(7j)+aminoside(5j) +AUDC		
25	traitement symptomatique+AUDC +RIFAMPICINE		
26	traitement symptomatique	+	simple
27	traitement symptomatique		

**Abréviations :**

C3G : Céphalosporines 3<sup>ème</sup> génération, AUDC : Acide

ursodésoxycholique, T.chir : Traitement chirurgical,

Suivi post-op : Suivi post-opératoire, DR : Détresse respiratoire,

VO : Vomissements

	Atrésie des voies biliaires
	Sd d'alagille
	Byler
	Niemann Pick
	Kyste du cholédoque
	Infection urinaire
	Hépatite à CMV
	Cholécystite alithiasique
	Déficit en $\alpha$ 1antitrypsine
	Indéterminé

OBSV	EVOLUTION						
	CHOLESTASE		HTP	CYTOLYSE	IHC	INFECTION	DECES
	CLINIQUE	BIOLOGIQUE					
1							
2	persiste	persiste	apparition	persiste	apparition	-	+
3							
4	persiste	persiste	+	persiste	apparition		
5							
6	régression	persiste	apparition	persiste	apparition		
7	régression	régression	apparition	persiste	apparition	+	+
8	régression	régression	-	-	-	-	
9							+
10							
11							
12							
13							
14	régression	régression	-	-			
15							+
16	persiste	persiste	-	persiste	apparition		
17	persiste	aggravation	+	persiste	apparition	+	+
18	persiste	aggravation	apparition	persiste	apparition	+	+
19	persiste	aggravation	apparition	persiste	apparition		
20	régression	régression	-	-	-	-	
21	persiste	persiste	apparition	persiste			
22							
23	persiste	persiste	-	persiste	-		
24	persiste	persiste	apparition	persiste	-	+	
25	aggravation	aggravation	apparition	persiste	-	-	
26	persiste	aggravation	apparition	persiste	apparition	-	
27	persiste	aggravation	+	persiste	+		+

**Abréviations :**

HTP : Hypertension portale

IHC : Insuffisance hépatocellulaire

	Atrésie des voies biliaires
	Sd d'alagille
	Byler
	Niemann Pick
	Kyste du cholédoque
	Infection urinaire
	Hépatite à CMV
	Cholécystite alithiasique
	Déficit en $\alpha$ 1antitrypsine
	Indéterminé

OBSV	RECU	SCAM
1	PERDU DE VUE	
2		
3		+
4	PERDU DE VUE	
5		+
6	PERDU DE VUE	
7		
8	GUERISON + BON DVPM PSYCHO MOTEUR APRES 2 ANS	
9		
10		+
11	PERDU DE VUE	
12	PERDU DE VUE	
13	PERDU DE VUE	
14	GUERISON	
15		
16	PERDU DE VUE	
17		
18		
19	MALADE SUIVI EN CONSULTATION	
20	GUERISON	
21	MALADE SUIVI EN CONSULTATION	
22	NSS ADRESSE A R ABAT POUR PBF	
23	NSS EST SUIVI EN CONSULTATION	
24	NSS AGE DE 17 MOIS ACTUELLEMENT , RETARD STATUROPONDERAL +AGGRAVATION DE L'ICTERE CONCOMMITANT AUX INFECTIONS RESPIRAT A REPETITION .	
25	NSS AGE DE 18MOIS GARDE UNE CHOLESTASE IMPORTANTE +APPARITION DE PRURIT +GARDE RETARD SP DE -4DS.	
26	MALADE SUIVI EN CONSULTATION	
27		

Abréviations :

NSS : Nourrisson

SCAM : Sortie contre Avis médical

	Atrésie des voies biliaires
	Sd d'alagille
	Byler
	Niemann Pick
	Kyste du cholédoque
	Infection urinaire
	Hépatite à CMV
	Cholécystite alithiasique
	Déficit en $\alpha$ 1antitrypsine
	Indéterminé

# RESULTATS

## 1-Difficultés et limites de l'étude :

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploration des dossiers. En plus du fait que certains dossiers n'étaient pas exploitables, nous avons observé certaines données manquantes telles que les résultats anatomopathologiques, l'âge du diagnostic étiologique et le recul des malades en consultation.

## 2- Epidémiologie :

### 2-1- Incidence hospitalière :

Est de 0,7% par an.

### 2-2-Origine géographique :

Tableau n1 : répartition selon l'origine géographique

Région	Pourcentage
Fès et régions	78%
Rif	15%
Oriental	7%

### 2-3- Age de consultation :

L'âge de consultation est compris entre 1 mois de vie et 24 mois avec une moyenne d'âge de 4 mois et 10 jours  $\pm$  4 mois et 14j, soit 70% des patients ont consulté à un âge inférieur à la moyenne.

La médiane est de 3 mois et demi.

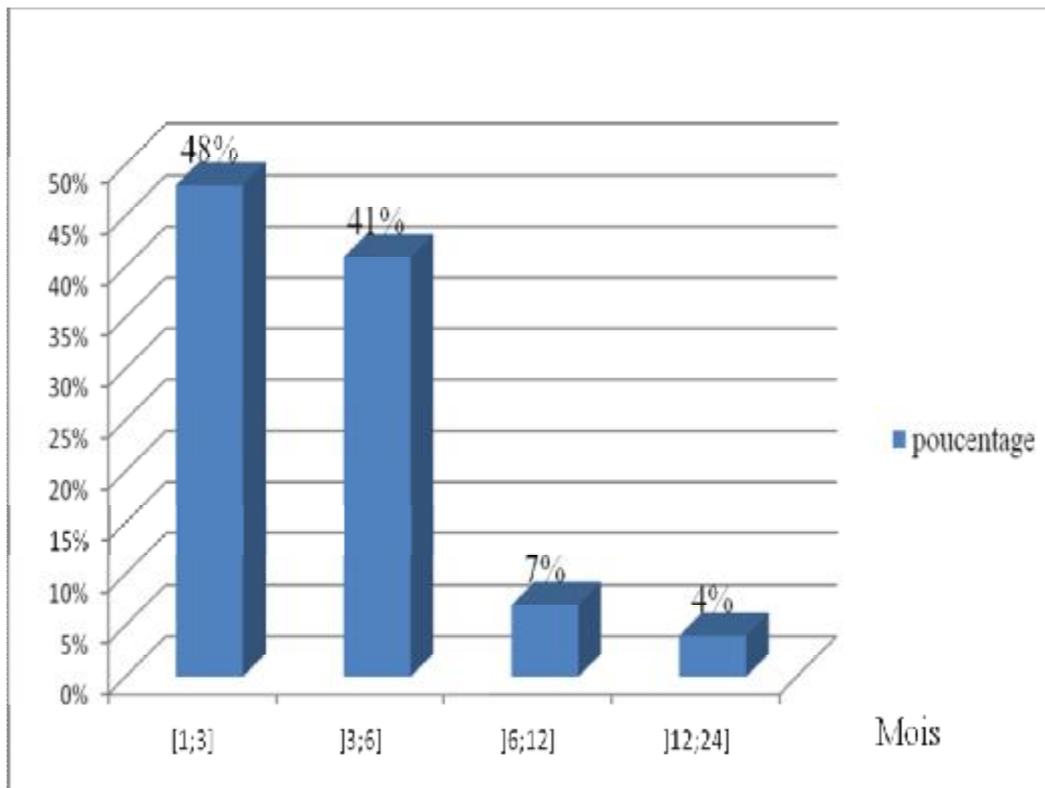


Figure 1 : Répartition des cas de cholestase selon l'âge de consultation

## 2-4- Sexe :

Le sexe ratio est de 1,07 avec 14 garçons et 13 filles.

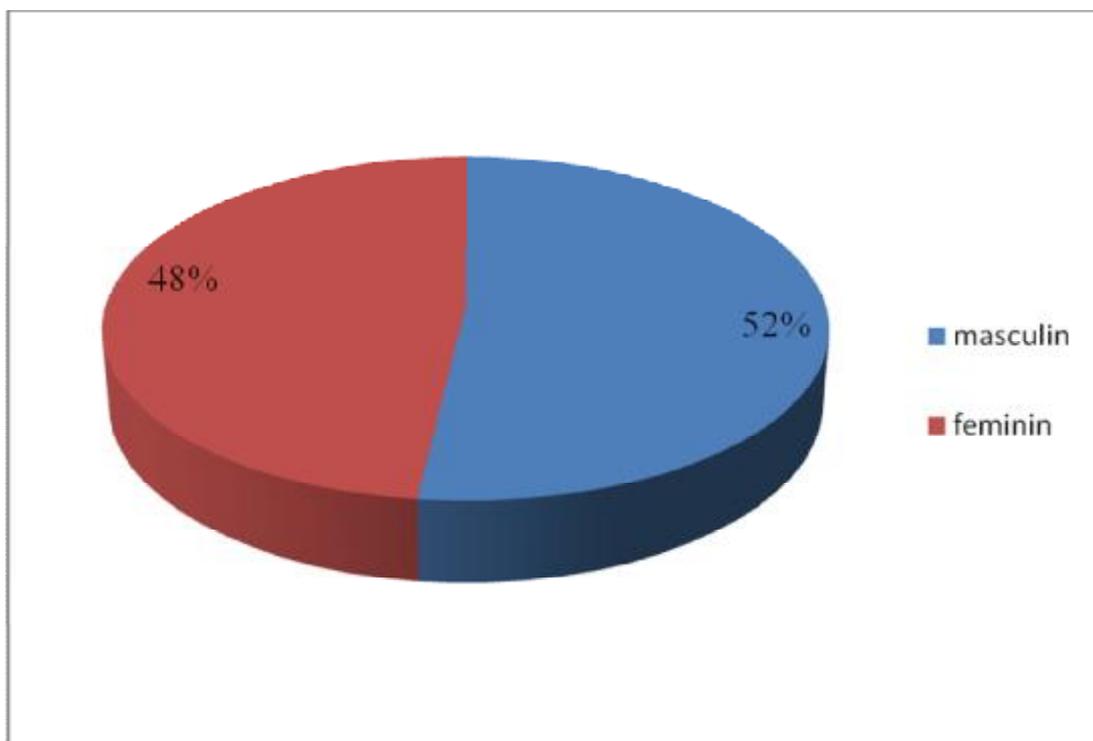


Figure 2 : Répartition des cas de cholestase selon le sexe.

Une légère prédominance masculine est notée parmi nos patients 14 garçons soit 52% et 13 filles soit 48%.

## 2-5- Rapport âge de consultation – sexe :

La répartition du sexe des nourrissons selon leurs tranches d'âge retrouve une nette prédominance féminine surtout dans la tranche d'âge [1-6] mois.

Après l'âge de 6mois, les nourrissons sont tous de sexe masculin.

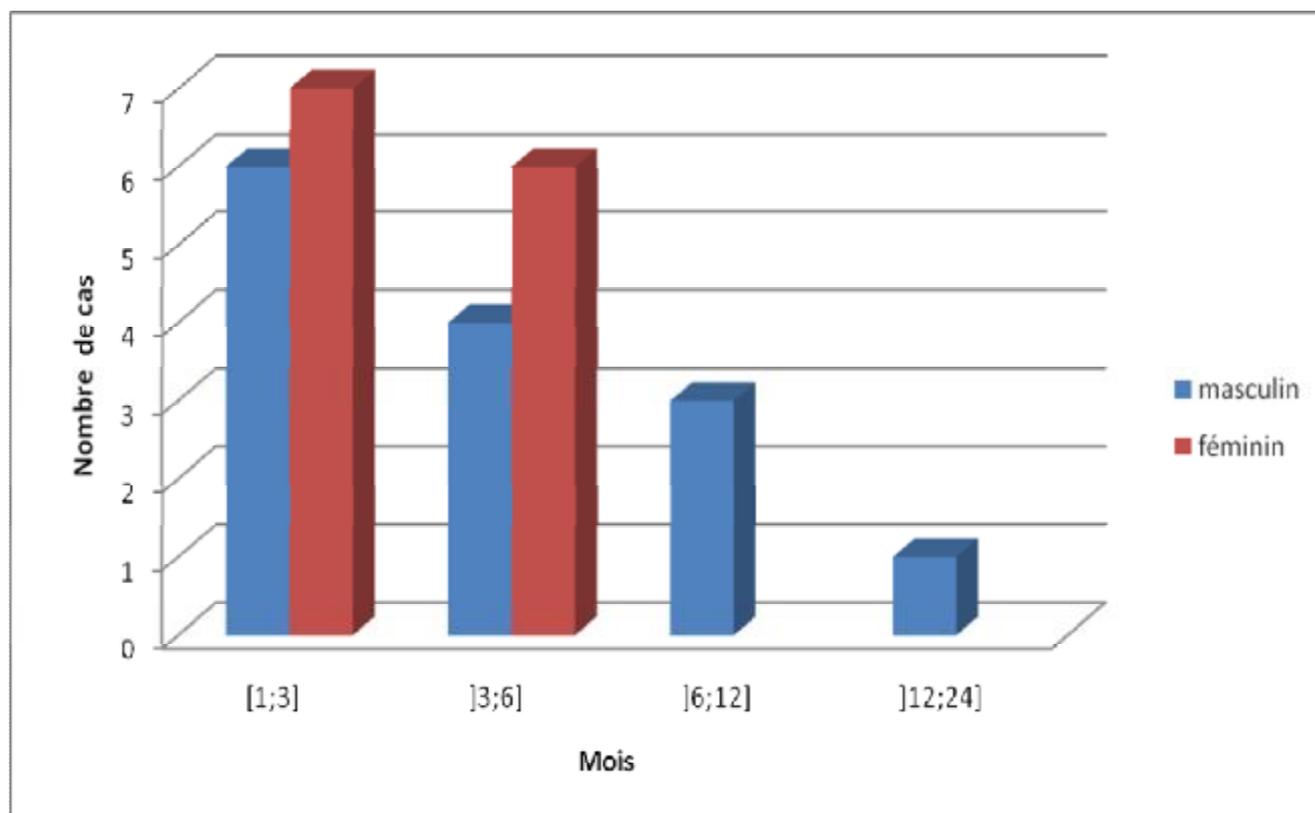


Figure 3 : Répartition selon l'âge et le sexe

### 3- Antécédents :

#### 3-1-Grossesse :

14 grossesses (52%) ont été suivies avec des sérologies maternelles toutes négatives.

#### 3-2-Age gestationnel :

Toutes les grossesses ont été estimés à terme sauf un cas (observation N°24 : syndrome d'alagille) ou on a enregistré une prématurité de 32 SA .

#### 3-3-Développement psychomoteur :

Tous les patients ont eu un bon développement psychomoteur, et aucun malade n'a présenté une régression des acquisitions motrices.

#### 3-4- Consanguinité :

Présente dans 16 cas soit 59% :

- 1er degré 7 cas soit 44% des cas,
- 2ème degré 9 cas soit 56% des cas.

#### 3-5-Notion de cas similaire dans la famille :

Présente dans 3 cas :

- Observation N° 1 (diagnostic indéterminé): un frère décédé à l'âge de 6 mois dans un tableau d'ictère cholestatique non documenté.
- Observation N° 23 (Byler) : un frère décédé à l'âge de 2 ans dans un tableau d'ictère cholestatique prolongé.

- Observation N 27 (déficit en  $\alpha 1$  antitrypsine) : une sœur décédée à l'âge de 2mois dans un tableau d'ictère évoluant rapidement vers les troubles neurologiques et hémorragiques.

#### 4- Données cliniques :

##### 4-1-Motif de consultation :

L'ictère a été le motif de consultation dans tous les cas.

##### 4-2-Age de début des signes cliniques :

L'âge de début des signes cliniques est compris entre 1 jour et 23 mois, avec une moyenne de 17 jours  $\pm$  18j et une médiane de 10 jours.

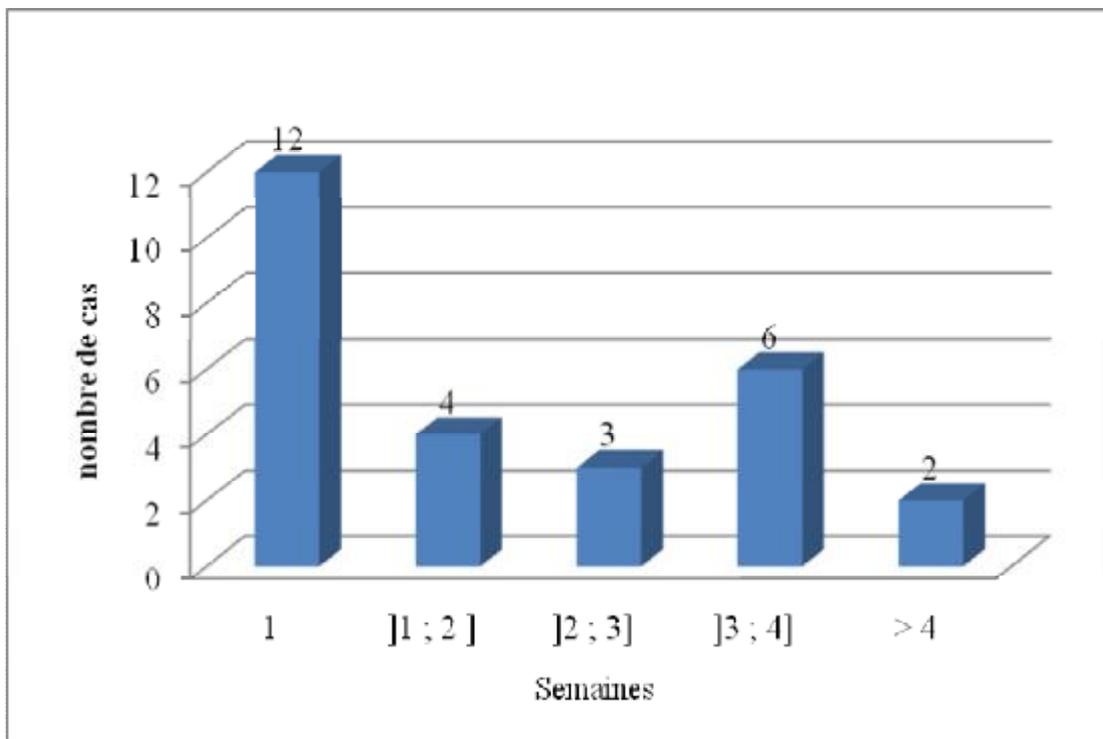


Figure 4 : Répartition des cas selon l'âge de début des signes cliniques.

#### 4-3-Délai de consultation :

Le délai de consultation est défini comme l'intervalle séparant l'âge de début des premiers signes cliniques et l'âge de consultation, il est très variable, allant de 5 jours à 10 mois1/2 avec une moyenne de 87 jours  $\pm$ 68jours et une médiane de 75 jours.

Tableau 2 : Répartition des cas selon l'âge et le délai de consultation après l'apparition de l'ictère

	délai de consultation	Age au moment de la consultation
Cas 1	2mois	3mois
Cas 2	1mois 13j	1mois1/2
Cas 3	2mois 23j	3mois
Cas 4	2mois 20j	3mois
Cas 5	4mois 10j	4mois1/2
Cas 6	2mois	2mois10j
Cas 7	1mois 15j	2mois5j
Cas 8	23j	1 mois
Cas 9	1mois 25j	2mois
Cas 10	1mois	4mois
Cas 11	23j	1mois
Cas 12	3mois 23j	4mois
Cas 13	4mois 25j	5mois
Cas 14	5j	1mois
Cas 15	6mois 23j	7mois
Cas 16	4mois 15j	5mois
Cas 17	4mois 10j	5mois
Cas 18	3mois 8j	3mois1/2
Cas 19	1mois 29j	2mois
Cas 20	1mois	24mois
Cas 21	2mois 20j	3mois1/2
Cas 22	2mois	3mois
Cas 23	10mois 15j	11mois
Cas 24	5mois 27j	6mois
Cas 25	3mois 15j	4mois1/2
Cas 26	10j	1mois
Cas 27	2mois 15j	3mois1/2

#### 4-4-Les singes fonctionnels :

a. Ictère :

L'ictère est présent dans tous les cas.

Son intensité est précisée chez tous nos patients.

Son évolution est précisée dans 26 cas.

Tableau 3 : Répartition de l'ictère selon son intensité et son évolution

Ictère	Nombre	Pourcentage%
Permanent franc	16	62
Permanent modéré	3	12
Permanent discret	5	18
Intermittent franc	2	8

b. Selles :

Elles sont décolorées dans 26 cas, normo colorées dans un cas (observation N° 12).

Le caractère de la décoloration est précisé dans les 26 cas :

§ Décoloration partielle dans 12 cas.

§ Complète dans 14 cas.

L'évolution a été marquée dans 25 cas :

§ Intermittente 2 cas.

§ Permanente 23 cas.

Tableau 4 : Répartition de la décoloration des selles selon le caractère et l'évolution.

Décoloration des selles	Nombre	Pourcentage %
Permanente complète	13	52
Partielle permanente	10	40
Permanente intermittente	2	8

c. Urines foncées :

Les urines sont foncées dans 25 cas soit 93%.

d. Prurit :

Il est présent chez un cas soit dans 4% des cas (observation N° 23 : Byler).

e. Signes hémorragiques :

Présents dans 2 cas d'AVB soit 7% (observation N° 4 : Mélaena, observation N° 19 : saignement au point de ponction)

f. Vomissements :

Présents chez 4 cas soit dans 15%, ils sont post prandiaux précoces (observation n° 3, 10, 16,18).

g. Diarrhées :

Présentes dans un cas (observation N° 3 : diagnostic indéterminé).

h. Constipation :

Présente dans un cas soit 4% (observation N°10 : diagnostic indéterminé).

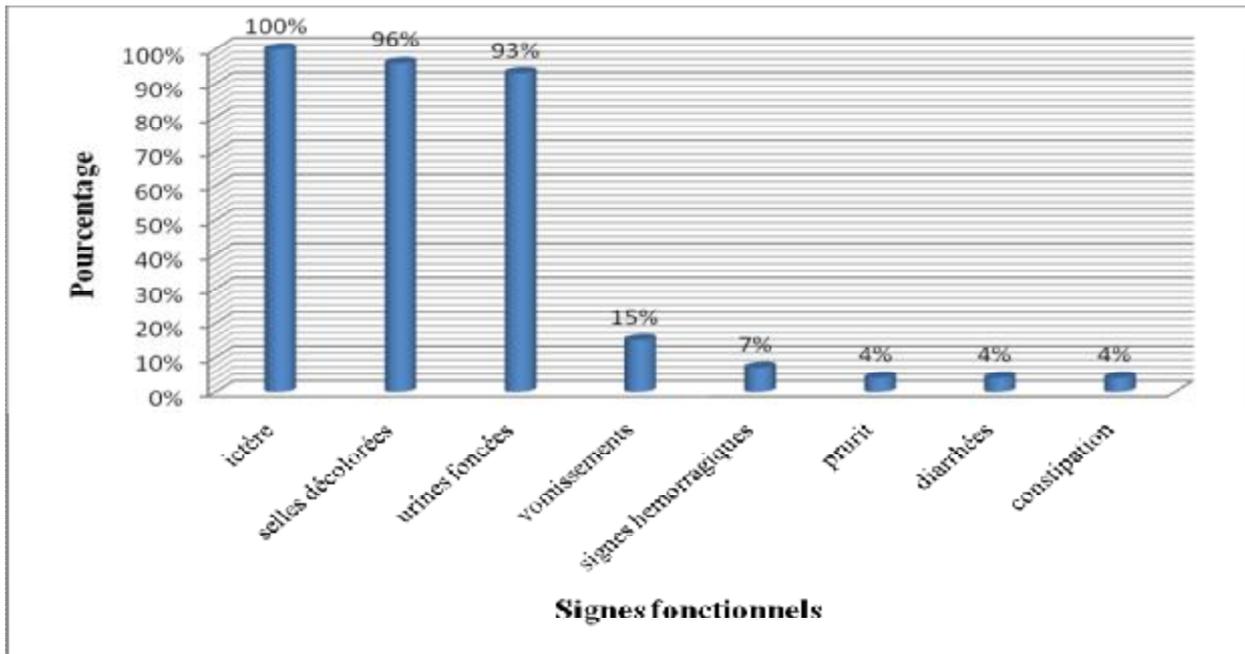


Figure 5 : Les signes fonctionnels rapportés dans les observations cliniques

#### 4-5-Signes généraux :

Tableau 6 : Répartition des cas de cholestase selon la présence de signes généraux

Signes généraux	Cas 4 AVB	Cas 10 ID	Cas 14 IU	Cas 20 Chol. A	Pourcentage
Fièvre	+	+	+	+	15%
AEG				+	3%

#### 4-6-Signes physiques :

a. Poids – Taille – Périmètre crânien :

Tableau 7 : Evaluation de la croissance des nourrissons

	Nbre de cas	Pourcentage %
Croissance normale	14	52
Retard staturo-pondéral $\leq -2DS$	8	30
Retard pondéral isolé $\leq -2DS$	3	11
Retard statural isolé $\leq -2DS$	2	7

b. Autres signes physiques :

Tableau 7 : Répartition des cas selon les Signes physiques.

Signes physiques	Nombre de cas	%
Fièvre	4	15
TRC > 3 sec	1	4
Faciès dysmorphique	2	7
Conjonctivite purulente	1	4
Circulation veineuse collatérale	8	30%
Hépatomégalie à bord tranchant	9	33
Hépatomégalie à bord mousse	14	52
Splénomégalie	15	56
Circulation veineuse collatérale	8	30
Ascite + œdèmes	8	30
Hernie ombilicale	2	7%
ADP Inguinales	1	4%



Figure 6 : Photos des deux nourrissons (observation n: 24-25) montrant une dysmorphie faciale

## 5-Données biologiques :

### 5-1-Signes de cholestase :

Tableau 8: Tableau descriptif des valeurs biologiques de la cholestase

Paramètres de cholestase	Moyenne
BT (mg/l)	116 ± 54
BC (mg/l)	76 ± 39
PAL (UI/l)	1015 ±891
GGT (UI/l)	237 ±249

Tableau 9: Résultats du rapport bilirubine conjuguée et bilirubine totale

Observation	BC/BT
Cas 1	0,55
Cas 2	0,46
Cas 3	0,86
Cas 4	0,60
Cas 5	0,60
Cas 6	0,80
Cas 7	0,73
Cas 8	0,61
Cas 9	-
Cas 10	0,70
Cas 11	0,80
Cas 12	0,72
Cas 13	0,75
Cas 14	0,60
Cas 15	0,68
Cas 16	0,58
Cas 17	0,61
Cas 18	0,39
Cas 19	0,71
Cas 20	0,82
Cas 21	0,58
Cas 22	0,61
Cas 23	0,49
Cas 24	0,62
Cas 25	0,75
Cas 26	0,84
Cas 27	0,54
Moyenne	0,65

## 5-2-Signes de cytolyse :

Tableau 10 : Paramètres biologiques de la cytolyse

paramètres de cytolyse	Moyenne +/- DS
GOT (UI/l)	584±924
GPT (UI//l)	292 ±270

## 5-3-Signes d'insuffisance hépatocellulaire :

a - Taux de prothrombine :

Tableau 11: répartition des cas de cholestase selon le taux de prothrombine

Taux de prothrombine	Nombre de cas (N=26)	Pourcentage
< 50%	2	8%
entre 50% et 70%	1	4%
> 70%	23	88%

b- cholestérol :

Ce taux est précisé dans 16 cas soit 62% des cas, ce dernier varie entre 0,91 et 3,16 g/l avec une moyenne de  $1,92 \pm 0,58$ .

2 nourrissons ont présenté des taux bas de cholestérol (cas n: 10, cas n : 15).

10 nourrissons ont présenté un taux élevé de cholestérol soit 62% des cas.

c- Albuminémie :

Ce taux est précisé dans 22 cas, soit 82% des nourrissons avec une moyenne de 34 g/l  $\pm 5,7$ .

10 nourrissons ont une hypoalbuminémie, soit 45%.

## 5-4-Hémogramme :

Tableau 12: Répartition des paramètres de l'hémogramme

Paramètres	Moyenne
Hémoglobine (g/dl)	9,9 ±1,8
VGM (μ3)	87,04 ±7,2
CCMH (%)	32 ±2
GB (Elts /mm <sup>3</sup> )	12498±11354
Plaquettes (Elts/mm <sup>3</sup> )	272.10 <sup>3</sup> ±178.10 <sup>3</sup>

Sur 26 hémogrammes effectués:

- 6 nourrissons ont présenté une anémie normochrome normocytaire, régénérative soit 23%.
- 14 nourrissons ont présenté une anémie hypochrome microcytaire, soit 54%.
- 7 nourrissons ont présenté une leucopénie, soit 26%, et 3 ont présenté une hyperleucocytose à prédominance polynucléaire soit 11%.
- 2 nourrissons ont présenté une thrombocytopenie (cas n: 4 et cas n: 19).

## 5-5- Profil de l'électrophorèse des protéines :

Effectuée dans 22 cas, soit 82% :

- normale dans 21 cas, soit 95%.
- absence de pic en α1 antitrypsine, chez un seul nourrisson.
- dosage de l'α1 antitrypsine < 0,3g/l

### 5-6- Sérologies des embryofetopathies:

Effectuées dans 25cas soit 93% :

- négatives dans 24 cas, soit 96%
- positives dans un cas, soit 4% : IgM à CMV présente chez le cas n : 15.

### 5-7-Bilan thyroïdien : TSH

Effectué dans 12 cas, soit 44%, et a été normal.

### 5-8-Examen cytobactériologique des urines :

Effectué dans 22 cas, soit 81% des cas :

- négatif dans 20 cas, soit 91%.
- positif dans 2 cas, soit 9%: infection urinaire a E.COLI (cas n : 14, cas n : 24).

### 5-9- Test de coombs :

Effectué dans 4 cas, soit 15% des cas, et a été négatif chez tous ces patients.

## 6- Signes radiologiques :

### 6-1 - Echographie hépatobiliaire :

26 cas ont bénéficié d'une échographie abdominale ; elle est sans anomalies

Dans 2 cas (observation N° 14, N°25).

Tableau 13 : Répartition des données échographiques

Données échographiques	Nombre de cas (N=26)	%
Hépatomégalie	22	85
Splénomégalie	16	62
Angiome hépatique	1	4
Signes de surcharge hépatique	1	4
Polysplénie	1	4
Ascite	8	31
VB non visualisée	8	31
VB à paroi épaissie	1	4
Dilatation des voies biliaires	4	15
Kyste biliaire	2	7
Signes de cirrhose	8	31
Signes d'HTP	8	31

## 6-2- Radiographie du rachis dorsolombaire :

Réalisée dans 17 cas, soit 63% :

- normale dans 15 cas, soit 88%
- vertèbres en ailes de papillon dans 2 cas (cas n: 24, cas n: 25), soit 12%.

## 6-3- écho cœur :

Effectuée dans 14 cas :

- normale dans 12 cas, soit 86%
- légère hypoplasie de l'artère pulmonaire, (cas n : 24 ↔SAG)
- communication inter ventriculaire restrictive, (cas n : 25 ↔SAG)

## 7- Fond d'œil :

Effectué dans 7 cas, soit 26% :

- normal dans 5 cas.
- a montré un embryotoxon postérieur dans 2 cas (cas n : 25, cas n : 24).

## 8- Exploration chirurgicale :

10 patients ont bénéficié d'une laparotomie exploratrice, soit 37%.

## 9- Biopsie du foie :

✓ après exploration chirurgicale :

10 nourrissons ont bénéficié d'une biopsie hépatique au cours de l'exploration chirurgicale.

✓ Ponction biopsie du foie :

5 patients ont bénéficié d'une Ponction biopsie du foie à l'hôpital d'enfants à Rabat, soit 18%.

## 10- Histologie :

Tableau 14 : Répartition des cas de cholestase selon l'histologie

Lésion	Nombre de cas
Cirrhose Biliaire + tissu inflammatoire compatible avec AVB	6
Cholestase hépatocytaire modérée + fibrose portale sans formation de septas	3
Aspect histologique compatible avec maladie de Byler	2
Paucité des voies biliaires intrahépatiques compatible avec SAG	2
Aspect histologique compatible avec NIEMANN PICK	1

## 11-Délai du diagnostic :

C'est le délai entre l'apparition des signes cliniques et le diagnostic étiologique.

Il est précisé dans 19 cas et il varie entre 8 jours et 13 mois 15 jours. Avec une moyenne de 4 mois  $\pm$  3 mois et une médiane de 3 mois 5 jours.

17 cas sont diagnostiqués dans un délai de plus de 1 mois, soit 85%.

Tableau 15 : Répartition des cas de cholestase selon le délai de diagnostic

Délai de diagnostic	Nombre de cas	Pourcentage
$\leq$ à 1 mois	2	11%
1-3 mois	7	37%
> de 3mois	10	52%

## 12-Diagnostic final :

Il est déterminé dans 20 cas, soit 74% des cas étudiés.

Tableau 16 : Répartition des cas de cholestase selon l'étiologie

Diagnostic final	Nombre de cas	Pourcentage
Atrésie des voies biliaires	10	36%
Byler	2	7%
Syndrome d'alagille	2	7%
K du cholédoque	1	4%
Infection urinaire à E.COLI	1	4%
Hépatite à CMV	1	4%
Cholécystite alithiasique	1	4%
Déficit en $\alpha$ 1 antitrypsine	1	4%
Niemann Pick	1	4%
Indéterminé	7	26%

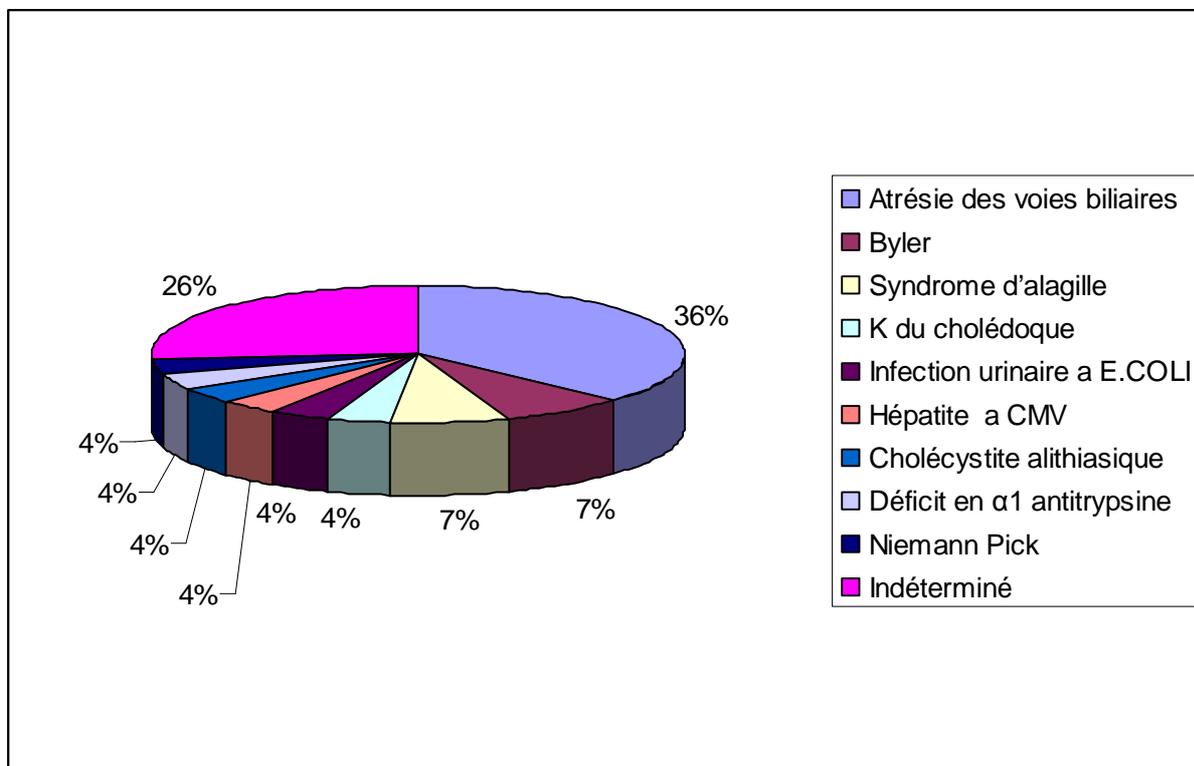


Figure N° 7 : Répartition des cas de cholestase selon l'étiologie

## 12-1-Atrésie des voies biliaires :

Fréquence :

Dans notre série l'atrésie des voies biliaires représente la cause la plus fréquente de cholestase chez le nourrisson, environ le 1/3 des étiologies.

Age de consultation :

L'âge de consultation de nos patients porteurs de cette pathologie dépasse 1 mois dans 8 cas, alors qu'il est de j14 dans le cas 8, et de 1 mois dans le cas 26.

Sexe :

On note une prédominance féminine parmi ces malades porteurs d'atrésie (6 filles sur 4 garçons, soit 60% des cas).

Consanguinité :

6 nourrissons ont la notion de consanguinité soit 60% :

- 1<sup>er</sup> degré : 3 cas soit 50% (cas 6, cas 18, cas19).
- 2<sup>eme</sup> degré : 3 cas soit 50% (cas 4, cas16, cas 17).

Type d'atrésie :

L'atrésie est complète dans 9 cas soit 90% des cas, avec :

- cas 7 : atrésie complète au stade de cirrhose avec caecum flottant.
- cas 8 : atrésie complète au stade de cirrhose avec kyste pédiculaire +polysplènie.

Cirrhose :

L'atrésie est au stade de cirrhose dans 9 cas, soit 90% des cas.

Tableau 17 : Répartition des cas d'atrésie des voies biliaires selon l'âge de début des signes cliniques et l'âge du diagnostic étiologique

Obs.	Age de consultation	Sexe	CSG	ADS	ADE	Type d'atrésie
4	3MOIS	masculin	2ème degré	10j	3MOIS 1/2	complète au stade de cirrhose
6	2MOIS 10J	féminin	1 <sup>er</sup> degré	10j	3 MOIS	complète au stade de cirrhose
7	2mois5j	masculin	-	20j	2MOIS 10J	complète au stade de cirrhose+caecum flottant
8	J14	masculin	-	7j	J48	Complète +kyste pédiculaire+ polysplénie
13	5MOIS	féminin	-	5j	5MOIS2J	complète au stade de cirrhose
16	5MOIS	féminin	2 <sup>ème</sup> degré	15j	5MOIS15J	complète au stade de cirrhose
17	5MOIS	masculin	2ème degré	20j	5MOIS 20J	complète au stade de cirrhose
18	3MOIS1/2	féminin	1 <sup>er</sup> degré	7j	4MOIS	complète au stade de cirrhose
19	2MOIS	féminin	1 <sup>er</sup> degré	1j	3MOIS	complète au stade de cirrhose
26	20j	féminin	-	20j	1 mois	non précisé au stade de cirrhose

## 12-2-etiologies extrahepatiques :

### 12-2-1 kyste du cholédoque :

Dans notre série on note la présence d'un seul cas de kyste du cholédoque, soit 4% des cas.

Tableau n 18 : Données cliniques du cas du kyste de cholédoque

Obs.	Sexe	CSG	Age de consultation	Age de Début des signes cliniques	Age de Diagnostic
11	féminin	2ème degré	1 mois	J7	j35

### 12-2-2 Cholécystite alithiasique :

Un seul cas de cholécystite alithiasique a été diagnostiqué dans notre série.

Tableau n 19 : Données cliniques du cas de cholécystite alithiasique

Observation	Sexe	Age de consultation	Age de Début des signes cliniques	Age de Diagnostic
20	Masculin	24 mois	23 mois	24mois 3J

## 12-3-Etiologies de cholestase intrahépatique :

Tableau 20: Répartition des cas selon l'âge de début des signes cliniques et l'âge du diagnostic étiologique

Diagnostic	N Obs.	Age de consultation	Sexe	CSG	CSF	ADS	ADE
NIEWMAN PICK	2	1mois1/2	féminin	2 <sup>ème</sup> degré	-	j2	Non précisé
BYLER	21	3mois1/2	féminin	1 <sup>er</sup> degré	+	j25	4mois
	23	11mois	féminin	1 <sup>er</sup> degré	+	j15	14mois
ALAGILLE	24	6mois	masculin	-	-	j3	7mois
	25	4mois1/2	féminin	2 <sup>ème</sup> degré	-	1 mois	6mois
DEFICIT EN $\alpha$ 1anti	27	3mois1/2	masculin	-	-	1 mois	4mois
IU	14	1mois	féminin	-	-	j25	1mois3J
HEPATITE A CMV	15	7mois	masculin	-	-	j7	7mois6J

## 13- Traitement :

### 13-1 Traitement symptomatique:

a. Prise en charge nutritionnelle et vitaminée :

- Précisée dans 23 cas soit 85% des cas :

VitK 10 mg en IM / 15 jours ;

VitD 200000 UI/ 3mois ;

VitA 100000 UI et VitE 20 UI, une capsule / 3mois.

- Régime hypercalorique riche en triglycérides à chaîne moyenne.

b. Plasma frais congelé :

Administrée à la dose de 15cc/kg/12h, chez 75% des patients

c. Acide ursodésoxycholique :

Administré dans 1 cas à la dose 15mg/kg/j avec régression du prurit (observation n : 23 ↔ byler).

d. Antibiothérapie :

Utilisée dans 3cas :

- Observation 14 : dont le diagnostic est une IU à E.COLI, C<sub>3</sub>G pendant 7 jours + aminoside pendant 5 jours ;
- Observation 20 : cholécystite alithiasique : amoxicilline protégée en IVL + aminoside pendant 5j.
- Observation 24 : syndrome d'alagille avec infection urinaire associée, le nourrisson a bénéficié d'une antibiothérapie à base de C<sub>3</sub>G pendant 7 jours + aminosides pendant 5j.

## 13-2 Traitement chirurgical après hospitalisation au sein du service de chirurgie pédiatrique :

L'intervention Kasai a été effectuée dans 9 cas sur 10 d'atrésie des voies biliaire (le cas 13 a été perdu de vue après sortie provisoire).

- Suivi post-opératoire :

Tout nourrisson opéré bénéficie systématiquement à : J1 d'une antibiothérapie post opératoire selon le schéma suivant C3G pendant 10 jours + métronidazole pendant 3 semaines + aminosides pendant 5jours.

A J16 : d'une corticothérapie à base de cortancyl 2 mg/Kg/J pendant 2 - 3 semaines puis dégression par paliers de 0,5 mg/ semaine sur 5 semaines. Avec traitement adjuvant à base de calcium, VitD, potassium et surveillance clinique et biologique.

Le suivi opératoire été simple dans 5 cas (observation 4, 6,7, 8 et 26), compliqué dans 4 cas (observ16, 17,18 ,19).

Observation 16 : le nourrisson a présenté des pics fébriles + détresse respiratoire, le nourrisson a été mis sous antibiothérapie selon le schéma précédent avec bonne évolution.

Observation 17 : le patient a présenté des pics fébriles avec crises convulsives partielles en J 1 post-opératoire secondairement généralisées en J 2 post-opératoire, le patient a été mis sous le même schéma d'antibiothérapie que le patients précédent et a été mis sous Valium puis sous gardéнал dose de charge , sans amélioration .

Observation 18 : le patient a présenté des pics fébriles à J 1 post-opératoire, il a été mis sous le même schéma d'antibiotique. L'évolution a été marquée par la survenue du syndrome de mindelson (ou syndrome d'inhalation bronchique est une

inflammation pulmonaire qui résulte de la pénétration dans les bronches du liquide gastrique) à J 7 post- opératoire.

A j16 post op le nourrisson a bénéficié d'une corticothérapie selon le même schéma.

Observation 19 : les suites opératoires ont été compliquées de vomissements de bile et de sang noirâtre le premier jour et de réctorragies à j3 en postopératoire qui ont duré 3jours ; la patiente a été transfusée plusieurs reprises jusqu'à l'arrêt du saignement.

A j16 la patiente a débuté sa corticothérapie selon le même Schéma.

Tableau n21 : Données du suivi post opératoire des atrésies des voies biliaires

Suivie post op simple		Suivi post op compliqué	
Nbre de cas	%	Nbre de cas	%
5	56	4	44

## 14- Evolution générale de nos malades :

### 14-1-Décès :

L'évolution globale des patients est marquée par le décès de 7 patients, soit 26% des cas.

Tableau 22: Répartition des cas de décès en fonction de l'étiologie, de l'âge, et de la cause

Observation	Age de décès	Etiologie	Cause de décès
9	2mois	Indéterminée	Arrêt cardio-respiratoire
7	1an1/2	AVB complète au stade de cirrhose	Insuffisance hépatocellulaire
15	8mois1/2	Hépatite à CMV	
17	6mois	AVB complète au stade de cirrhose	
18	5mois	AVB au stade de cirrhose	
27	3mois1/2	Déficit en $\alpha$ 1 antitrypsine	
02	4 ans	Niemann Pick	

### 14-2 Guérison complète :

Par ailleurs, on note une guérison complète dans 3cas, soit 11%.

Cas 8 : cas d'atrésie des voies biliaires complète diagnostiquée à j48 de vie, dont l'évolution est bonne avec disparition de la Cholestase clinique et biologique, disparition de la cytolyse, et bon développement psychomoteur.

Cas14 : infection urinaire à E.COLI, l'évolution a été bonne avec disparition de la Cholestase clinique et biologique.

Cas 20 : cholécystite alithiasique, l'évolution a été bonne avec disparition de la Cholestase clinique et biologique, de la cytolyse, avec bon développement psychomoteur.

### 14-3 Evolution chronique avec complications secondaires :

10 cas ont été suivis en consultation et ont eu une évolution chronique avec apparition de complications secondaires.

Tableau 23 : type d'évolution selon l'étiologie

Obs.	Etiologie	Evolution					
		Cholestase		Cytolyse	HTP	IHC	Infection
		clinique	Biolog.				
2	N.PICK	P	P	P	APP	APP	-
4	AVB	P	P	P	P	APP	-
6	AVB	R	P	P	APP	APP	-
16	AVB	P	P	P	-	APP	-
19	AVB	P	AGV	P	APP	APP	-
21	BYLER	P	P	P	APP	-	-
23	BYLER	P	P	P	-	-	-
24	ALAGILLE	P	P	P	APP	-	-
25	ALAGILLE	AGV	AGV	P	APP	-	-
26	AVB	P	AGV	P	APP	APP	-

P : Persistence

AGV : Aggravation

APP : Apparition

R : Régression

#### 14-4-Les Perdus de vue :

5 malades ont été perdus de vue après leur sortie :

Cas 1 : la décision d'une laparotomie exploratrice a été prise, mais le nourrisson a été perdu de vue.

Cas11 : le diagnostic d'un kyste du cholédoque a été posé, avec RDV en chirurgie pédiatrique, mais le nourrisson a été perdu de vue.

Cas12 : la décision d'une laparotomie exploratrice a été prise, le nourrisson a été perdu de vue après sortie provisoire.

Cas13 : le diagnostic d'une atrésie des voies biliaires a été posé, le nourrisson a été perdu de vue après sortie provisoire.

Cas 22 : le nourrisson a été adressé a Rabat pour effectuer une PBF et a été perdu de vue après.

#### 14-5 Sortie contre avis médical :

3 nourrissons sont sortis contre avis médical, sans diagnostic, soit 11% des patients (cas3, cas 5, cas 10).

#### 15- Analyse statistique :

Dans notre étude on n'a pas pu trouvé des corrélations statistiquement significatives vu le nombre d'effectif.

# DISCUSSION

## I. Définition : [4]

L'ictère est la coloration jaune de la peau, des muqueuses, et des conjonctives.

Le syndrome de cholestase chez le nourrisson se définit par l'existence d'un ictère associé à des selles décolorées et urines foncées survenant à un âge de >1 mois.

La fluctuation de l'ictère et surtout la coloration des selles permettent de distinguer les cholestases complètes ou incomplètes, permanentes ou intermittentes.

Une hépatomégalie est présente le plus souvent, le prurit est absent avant l'âge de 4 ou 5 mois.

La cholestase est un déficit de la sécrétion hépatique des acides biliaires, avec élévation anormale du taux sanguin.

L'hyperbilirubinémie est de type conjuguée ou mixte à prédominance conjuguée, elle s'accompagne dans le sang d'une élévation des acides biliaires totaux, du cholestérol, des phosphatases alcalines, des 5' nucléotidases.

Au total, la cholestase est l'ensemble des manifestations cliniques, biologiques, et histologiques secondaires à l'absence ou à la diminution du flux biliaire dans le duodénum.

Ictère est la coloration jaune de la peau et des muqueuses.

Syndrome de cholestase se définit par :

- Cliniquement : ictère + selles décolorées + urines foncées.
- Biologiquement : hyperbilirubinémie essentiellement de type conjuguée.

## II. Anatomie des voies biliaires [5-6]

La bile, sécrétée par les cellules hépatiques, est d'abord collectée par les voies biliaires intrahépatiques. Elle est ensuite conduite du foie jusqu'au duodénum par les voies biliaires extrahépatiques (qui se composent de la voie biliaire principale et de la voie biliaire accessoire).

### A. Voies biliaires intra-hépatiques :

Ce sont des canalicules intra-lobulaires, cheminant entre les cellules, qui se réunissent en canaux péri-lobulaires; ceux-ci se regroupent entre eux pour former le canal biliaire hépatique droit (qui draine le foie droit) et le canal biliaire hépatique gauche (qui draine le foie gauche).

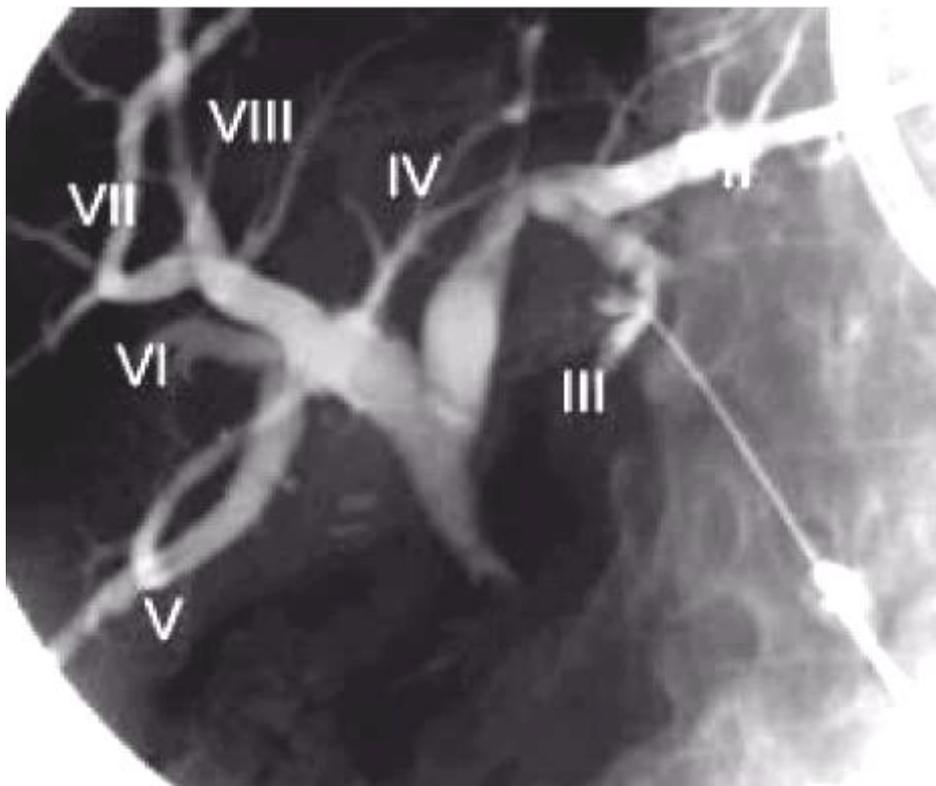


Figure 8 : Cholangiogramme direct par ponction percutanée de la branche de segment III : anatomie normale des voies biliaires intrahépatiques et de la convergence

## B. Voies biliaires extra-hépatiques:

Les voies biliaires extra-hépatiques sont disposées sur trois niveaux:

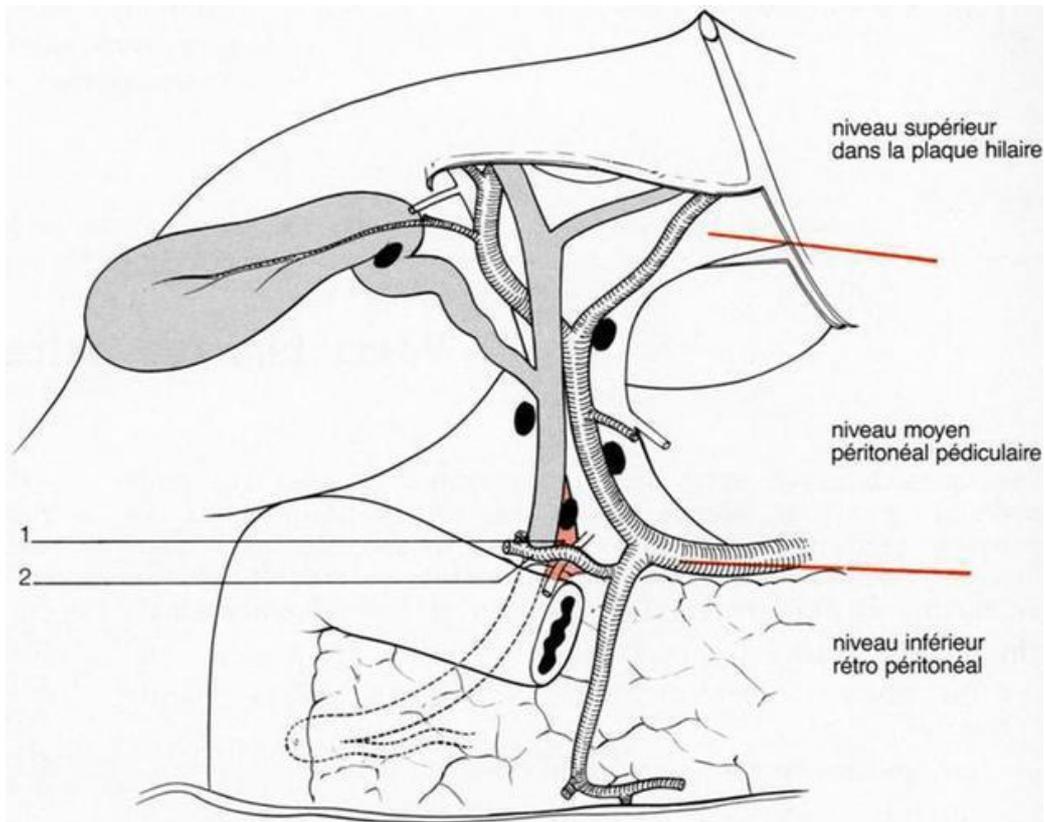
- Un niveau supérieur, dans les limites de la plaque hilaire;
- Un niveau moyen, péritoné2J, pédiculaire ;
- Un niveau inférieur, dans la loge duodéno-pancréatique.

### 1. Niveau supérieur, convergence biliaire dans la plaque hilaire:

La réunion des conduits hépatiques droit et gauche se fait dans le hile du foie (porta hepatis) et constitue le confluent biliaire supérieur ou convergence biliaire. Celle-ci est entourée par la gaine glissonienne dont l'épaississement au niveau du hile hépatique forme la plaque portale.

### 2. Niveau moyen péritonéal:

C'est la partie des voies biliaires qui est la plus accessible chirurgicalement ; elle est représentée par la voie biliaire accessoire qui se jette dans la voie biliaire principale.



**Figure 9 : Les trois niveaux des voies biliaires extra-hépatiques**

1. Triangle inter-porto-cholédocien.
2. Artère pancréatico-duodénale postéro-supérieure

a. La voie biliaire accessoire:

✓ Vésicule biliaire:

Réservoir musculo-membraneux, la vésicule biliaire est appliquée à la face inférieure du foie, à la limite des foies droit et gauche, dans une fossette.

Longue de 8 à 10 cm, large de 3 à 4 cm, la vésicule biliaire a une morphologie très variable. On lui distingue classiquement trois portions.

Le fond vésiculaire répond à l'échancrure cystique du bord inférieur du foie. Il est entièrement péritonisé, et entre dans sa partie ventrale en rapport avec les espaces péritonéaux entourant le foie, le récessus sous-phrénique droit et le récessus sous-hépatique droit.

Le corps vésiculaire est orienté d'avant en arrière et de dehors en dedans : à son niveau, la capsule de Glisson du foie est épaissie en une plaque vésiculaire, qui se prolonge directement, en dedans, avec la plaque hilaire. Sa face inférieure est en rapport, par l'intermédiaire du péritoine viscéral, avec la portion droite du côlon transverse, l'angle supérieur du duodénum et la partie descendante du duodénum.

Le col forme la partie la plus postérieure et la plus étroite de cet organe. Il présente une disposition en siphon en se dirigeant en avant et en bas, en déterminant des bosselures dont la plus visible est le bassinnet.

Le col de la vésicule peut être uni au duodénum ou au côlon par un prolongement du petit omentum formant le ligament cystico-colique ou le ligament cystico-duodéal.

La section de cette formation permet la mobilisation du col vésiculaire et la dissection du conduit cystique.

✓ Le conduit cystique:

Il prolonge le col vésiculaire, en faisant avec le bassinet un angle ouvert en dedans. De longueur variable, entre 20 et 50 mm, il se dirige en bas et en dedans pour rejoindre le conduit hépatique commun. Son diamètre est de 4 mm environ.

Les modalités d'abouchement du conduit cystique sont très variables puisqu'il peut se jeter dans la voie biliaire principale n'importe où entre la convergence biliaire et l'ampoule de Vater. Exceptionnellement (moins de 2% des cas), le conduit cystique se jette dans le conduit hépatique droit ou le conduit sectoriel latéral droit. Ainsi se trouvent constitués des conduits hépato-cystiques drainant soit la totalité du foie droit, soit le secteur latéral droit. Cette variante anatomique, qui est la plus dangereuse, doit être impérativement reconnue lors de la cholécystectomie pour éviter une lésion de la voie biliaire principale.

b. La voie biliaire principale:

La voie biliaire principale est constituée de deux segments canaux. Le conduit hépatique commun, né de la convergence des conduits hépatiques droit et gauche, se termine à l'abouchement du conduit cystique.

Le conduit cholédoque est constitué de la fusion des conduits cystiques et hépatiques communs. Il se termine dans la partie descendante du duodénum.

Le trajet de la voie biliaire principale, comme le montre la cholangiographie trans-cystique, est oblique en bas, à droite et en arrière. La longueur de la voie biliaire principale se situe entre 80 mm et 100 mm ; son diamètre est d'environ 5 mm et augmente légèrement avec l'âge.

La voie biliaire principale, au niveau de l'étage péritonéal, dans sa portion la plus chirurgicale, est située dans le ligament hépato-duodéal.

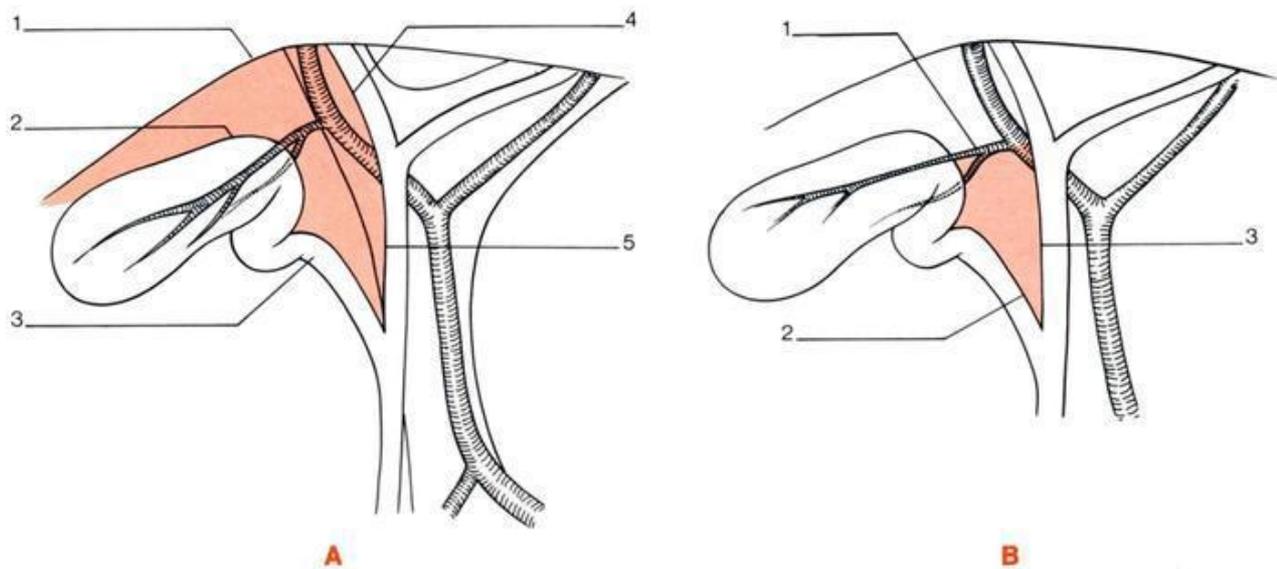
A l'intérieur du ligament hépato-duodéal la voie biliaire principale descend sur la face antérieure et droite du tronc de la veine porte, qui est elle-même oblique en haut, à droite et en avant.

De ce fait, en arrière du duodénum, la veine porte dessine avec le conduit cholédoque le triangle inter-porto-cholédocien.

L'artère hépatique propre, qui monte contre la partie antérieure et gauche du tronc porte, est située en dedans de la voie biliaire. La division artérielle en rameaux hépatiques droit et gauche se fait en dessous de la convergence biliaire.

Les courants lymphatiques juxta-biliaires longent le cholédoque ; parmi ses éléments les plus constants, figure le noeud rétrocholédocien (noeud du confluent biliaire inférieur).

Cette portion pédiculaire du conduit hépatique commun et surtout du conduit cholédoque est le site du repérage et de l'isolement des éléments biliaires, après incision longitudinale de la séreuse péritonéale. C'est toujours à l'intérieur des feuillets péritonéaux de la partie droite et antérieure du ligament hépato-duodéal que sont logés le col vésiculaire et le conduit cystique. Entre ces deux éléments et le conduit hépatique commun se place le pédicule vasculo-nerveux de la vésicule biliaire; on l'expose et on le dissèque en attirant en dehors le corps et le col de la vésicule: ainsi on fait apparaître chirurgicalement le triangle de la cholécystectomie, constitué par le conduit cystique et la vésicule en dessous, la voie biliaire principale en dedans et en haut la face inférieure du foie. C'est devant ce triangle que passe l'artère cystique. Après exposition du triangle et incision péritonéale, tous les éléments du pédicule cystique doivent être identifiés avec soin avant d'être liés et sectionnés, la voie biliaire accessoire représentant le véritable fil conducteur chirurgical vers la voie biliaire principale.



**Figure 10 : Triangles de la cholécystectomie**

**A. Triangle hépato-cystique.**

1. Face viscérale du foie.
2. Vésicule biliaire.
3. Canal cystique.
4. Canal hépatique droit.
5. Canal hépatique commun.

**B. Triangle de Calot.**

1. Artère cystique.
2. Canal cystique.
3. Canal hépatique

### 3. Niveau inférieur rétroduodénal

La voie biliaire principale, d'une longueur de 40 mm à 60 mm, continue son trajet en bas, à droite et en arrière en trois portions distinctes dans la loge duodéno-pancréatique, en situation rétropéritonéale.

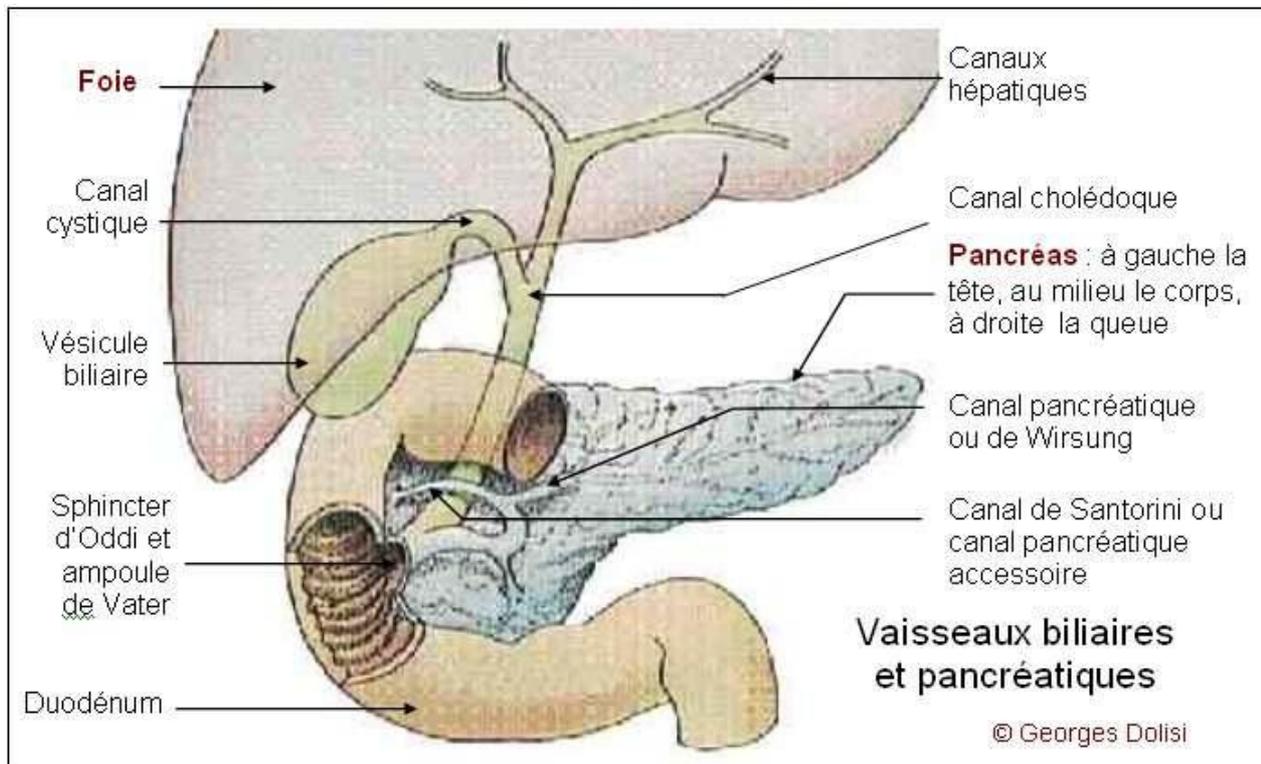


Figure n°11 : Etage inférieur rétroduodénale

#### a. Position rétroduodénale :

Sur 10 à 25 mm, le cholédoque vient croiser la face dorsale de la partie supérieure du duodénum fixe, qui masque le bord inférieur du triangle inter-porto-cholédocien.

Le conduit biliaire est croisé par l'artère supraduodénale et, dans un cas sur cinq, par l'artère gastro-duodénale.

### b. Portion pancréatique

D'une longueur de 20 mm environ, le cholédoque est au contact de la face postérieure de la tête du pancréas.

A l'intérieur du pancréas, passe transversalement en avant du cholédoque le conduit pancréatique accessoire (canal de Santorini).

Le décollement duodéno-pancréatique ou manœuvre de Kocher, précédé de la mobilisation du côlon transverse et de son méso, permet d'examiner le cholédoque et de le mobiliser par rapport à la face antérieure de la veine cave inférieure qui, à ce niveau, reçoit les veines rénales.

Le tronçon pancréatique du cholédoque se projette sur la deuxième vertèbre lombaire. Le cholédoque pénètre alors dans la partie descendante du duodénum à travers une fenêtre de la tunique musculuse, dans la configuration la plus fréquente (60% des cas) au niveau de la partie moyenne de la deuxième portion duodénale,

### c. Portion intraduodénale ou intramurale :

Il descend obliquement, sur 10 à 15 mm environ, à travers les tuniques de la paroi duodénale, en formant avec le conduit pancréatique, ou conduit de Wirsung, un conduit commun (85% des cas).

Ce conduit hépato-pancréatique de longueur variable débouche au sommet de la papille duodénale majeure.

Les deux conduits cholédoque et pancréatique, de même que le conduit commun, possèdent chacun un appareil sphinctérien, circulaire ou spiralé, situé au niveau de leur portion distale: il s'agit du sphincter d'Oddi.

Le sphincter du conduit commun contribue à former la saillie en relief de la papille duodénale majeure. Il se confond avec la muscularis mucosae du duodénum.

### C. Structure des voies biliaires:

La vésicule biliaire est constituée de trois tuniques:

- une tunique muqueuse, plissée, comportant des cryptes glandulaires;
- une sous-muqueuse ;
- une tunique musculaire, lisse, avec des renforcements circulaires.

La voie biliaire principale comporte seulement deux tuniques:

- une tunique interne, muqueuse, pourvue de glandes;
- une tunique externe conjonctive élastique avec quelques fibres musculaires.

### D. Vascularisation des voies biliaires:

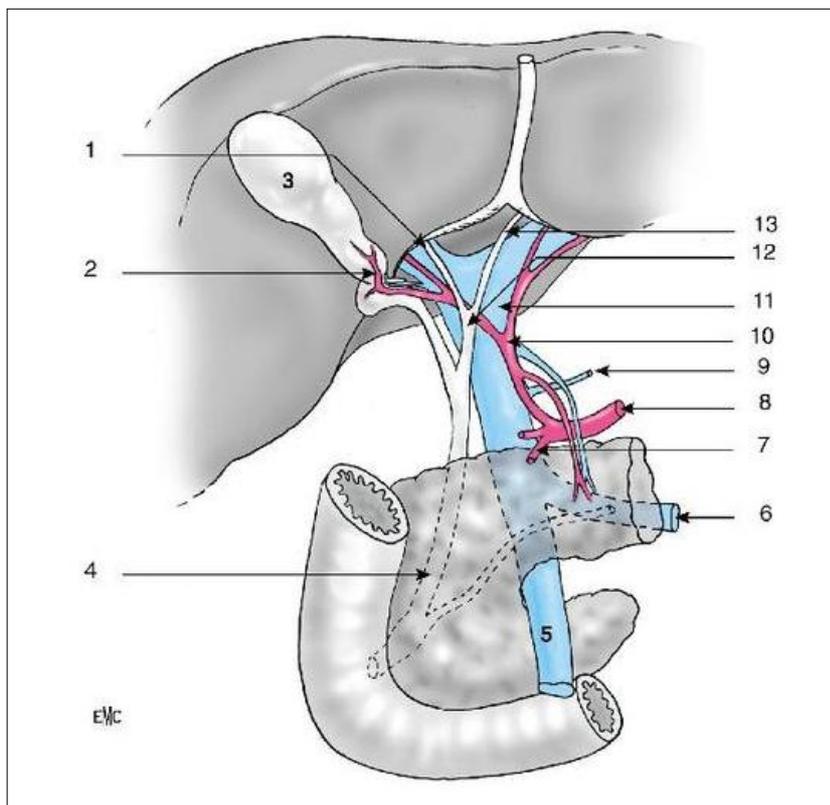


Figure n°12 : Vascularisation des voies biliaires

- |                                  |                             |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 1. Canal hépatique droit         | 8. Artère hépatique commun  |
| 2. Canal cystique                | 9. Veine gastrique gauche   |
| 3. Vésicule biliaire             | 10. Artère hépatique propre |
| 4. Canal cholédoque              | 11. Tronc porte             |
| 5. Veine mésentérique supérieure | 12. Canal hépatique commun  |
| 6. Veine splénique               | 13. Canal hépatique gauche  |
|                                  | 7. Artère gastroduodénale   |

## 1. Vascularisation artérielle :

Les artères de la voie biliaire principale proviennent essentiellement de l'artère pancréaticoduodénale supérieure droite, qui naît de la gastroduodénale et passe à la face antérieure de la voie biliaire. Elle donne à ce niveau plusieurs artéριοles qui s'anastomosent entre elles en un riche réseau épitrochléen. Ce réseau est doublé par deux autres réseaux intramuraux : l'un dans l'épaisseur de la paroi canalaire, l'autre sous-muqueux.

La voie biliaire accessoire reçoit sa vascularisation de l'artère cystique qui, au niveau du col de la vésicule, se divise en deux branches droite et gauche.

Dans les trois quarts des cas, l'artère cystique est unique et «courte» et provient du rameau droit de l'artère hépatique propre.

Dans un quart des cas, l'artère cystique provient d'un point quelconque de l'artère hépatique propre, elle est dite « longue» et croise par en avant le trajet de la voie biliaire principale.

## 2. Vascularisation veineuse:

Les veines cystiques empruntent deux voies de drainage: l'une, venue de la paroi vésiculaire juxta-hépatique, traverse le lit vésiculaire pour gagner directement la circulation veineuse hépatique (veines portes accessoires) ; l'autre, la plus étendue, est constituée des deux veines cystiques qui rejoignent soit la branche droite de la veine porte soit l'arcade para-biliaire.

Les veines de la voie biliaire principale sont tributaires de la veine porte à partir d'une arcade para-biliaire antérieure et interne par rapport au conduit biliaire.

### 3. Drainage lymphatique:

Le drainage de la voie biliaire accessoire est intriqué avec le drainage du foie. A partir d'un riche réseau muqueux, les vaisseaux lymphatiques gagnent directement un réseau sous-séreux plus superficiel et forment le groupe du bord droit, le groupe de la face inférieure, le groupe du bord gauche et dessinent sur la vésicule la lettre N.

La plupart des collecteurs se rendent soit dans le nœud du col de la vésicule biliaire, soit dans le nœud de l'hiatus, sous le bord libre du ligament hépato-duodéal.

Les lymphatiques de la voie biliaire principale comprennent des éléments ganglionnaires de volume variable attendant à tous les niveaux des voies biliaires extra-hépatiques; en particulier, le nœud de l'hiatus sur le bord libre de l'hiatus de

Winslow en arrière du cholédoque qu'il peut comprimer en cas d'envahissement.

## E. L'innervation:

L'innervation sympathique, comme l'innervation parasympathique, dépendent du plexus coélique et du tronc vagal antérieur.

La sensibilité douloureuse est transmise par le nerf grand splanchnique droit et par le nerf phrénique droit: ceci explique la projection scapulo-cervicale droite des syndromes douloureux hépatobiliaires.

Les filets nerveux accompagnent les faces antérieure et surtout postérieure de la voie biliaire principale (nerf postérieur du conduit cholédoque). Ils entourent le conduit cystique qu'ils permettent de reconnaître: ils doivent en être libérés avant sa ligature. Ils suivent enfin les bords latéraux de la vésicule biliaire.

## F. Embryologie :

L'organogenèse des voies biliaires est encore mal connue. Deux conceptions tentent d'en éclaircir l'évolution entre la cinquième et la septième semaine de vie embryonnaire. Selon Streeter et Patten [7], le développement des conduits biliaires résulterait de 13 transformations précoces, cellule par cellule, des hépatocytes en cellules canalaire. Ces conduits biliaires, de disposition plexiforme, seraient orientés dans les 3 plans de l'espace. Ils se continueraient par un conduit hépatique commun rejoignant le conduit cystique dans le prolongement du cholédoque.

Cependant, les conduits biliaires, au lieu de se réunir en un conduit unique, pourraient parfois s'ouvrir séparément dans le conduit cystique.

Selon Lassau et Hureau [8], les conduits biliaires s'individualiseraient plus tardivement à partir de bourgeons de l'axe cholécystique; ces bourgeons coloniseraient le parenchyme hépatique. L'axe cholécystique déterminerait ainsi la genèse des conduits biliaires.

### III. Physiopathologie du syndrome de cholestase: [4]

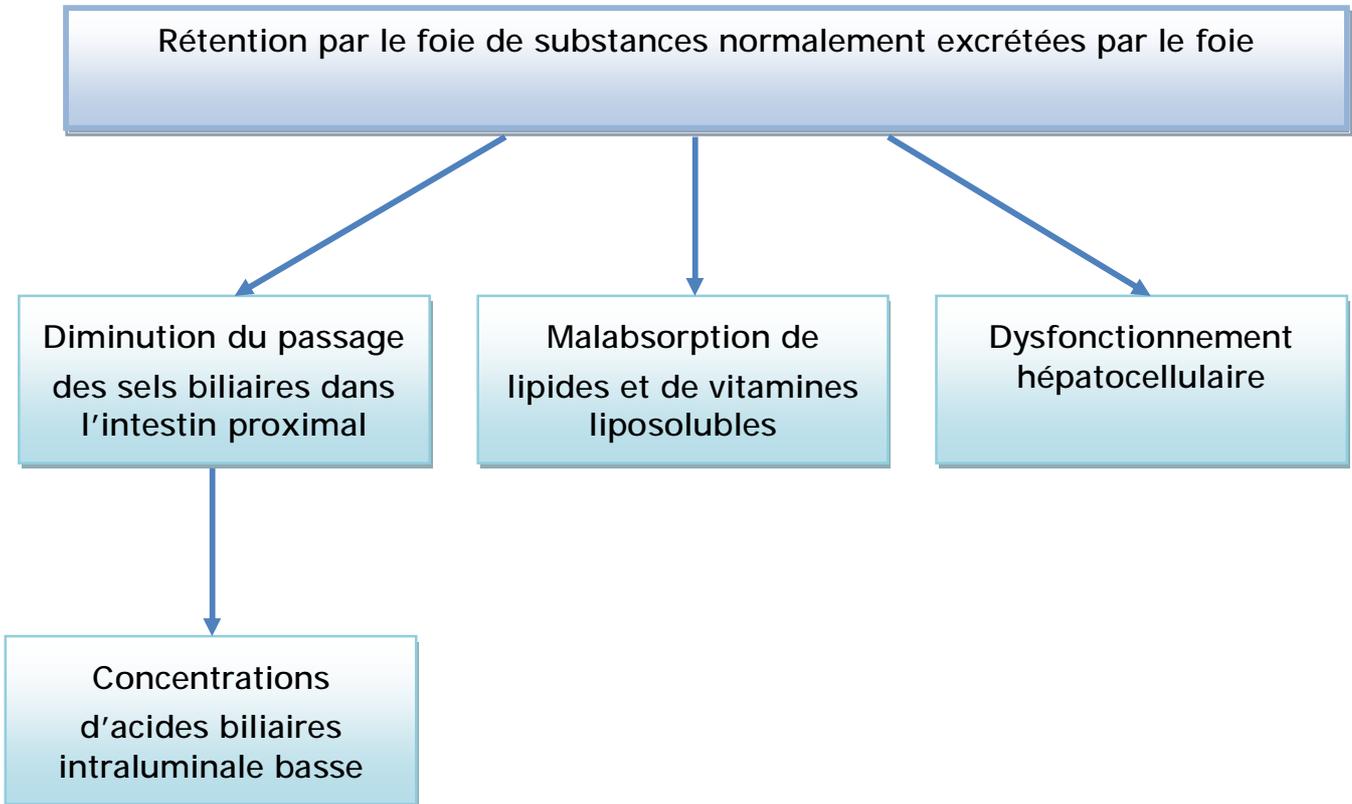


Figure n 13 : Mécanismes à l'origine des principales conséquences cliniques de la cholestase

Tableau N°24- Corrélation clinico-biologique de la cholestase prolongée [4]

ANOMALIE	Effet
Défaut d'excrétion biliaire:	
Bilirubine	Ictère
Sels biliaires	Prurit
Cholestérol	Xanthelasma.
Diminution des sels biliaires dans l'intestin:	
Malabsorption des triglycérides à chaînes longues	Trouble du développement et/ou de la croissance - malnutrition - diarrhée
Malabsorption VitD	Ostéoporose Rachitisme et ostéomalacie.
Malabsorption VitK	Syndrome hémorragique.
Malabsorption Vit A	Cécité nocturne
Malabsorption VitE	Anémie hémolytique Dégénérescence neuromusculaire
Dysfonctionnement hépatocellulaire	
Cirrhose Hypertension portale Insuffisance hépatique Susceptibilité aux infections	

## IV. Epidémiologie:

### 1- Fréquence de la cholestase chez le nourrisson

La cholestase du nourrisson constitue une préoccupation majeure dans le service de pédiatrie et de chirurgie pédiatrique du CHU Hassan II Fès.

Notre étude porte sur 27 cas d'ictère cholestatique colligés au sein du service de pédiatrie et de chirurgie pédiatrique durant une période de 4 ans (du Janvier 2006 au Décembre 2009).

Dans notre série, 52% des nourrissons sont de sexe masculin avec un âge moyen de consultation estimé à 4 mois 10j  $\pm$  4 mois 14j, 30% des patients consultent à un âge supérieur à la moyenne.

Dans les 6 premiers mois de vie la prévalence des ictères cholestatiques est plus élevée chez les filles, ce qui est concordant avec la littérature [9-10-11]

Tableau N°25: Comparaison des données épidémiologiques avec les autres séries

Série	Lieu	Effectif	Incidence	Age moyen de consultation	Sexe ratio G/F	Rapport âge de consultation- sexe
Notre série 2006-2009	Fès	27	0,7%	4 mois 10j	1,07	Filles consultent à un âge plus précoce
Service pédiatrie III 1990-2002 [9]	Rabat	40	-	4 mois	1,2	Filles consultent à un âge plus précoce
O. Bouyahia et al [10] 1995-2005	Tunis	94	0,72%	3 mois ½	1,08	Filles consultent à un âge plus précoce
M. Sbihi et al [11]	Casablanca	32	0,2%	-	1,23	-
F.zgouti et al [12] 2008 -2010	Marrakech	23	-	-	1,09	-

## V. Circonstances du diagnostic :

L'ictère cholestatique sera évoqué devant :

- Un ictère d'intensité variable associé à une décoloration de selles complète ou partielle, intermittente ou permanente avec des urines foncées.
- Dans notre série, l'ictère est le motif de consultation de tous les cas.

Tableau n 26 : comparaison des circonstances de diagnostic dans les différentes séries

	Ictère	Signes hémorragiques	Angiocholite	Découverte fortuite	Signes d'HTP
Notre série	100%	-	-	-	-
O.Bouyahia et al [10]	85%	7%	2%	6%	-
M.Sbihi et al [11]	97%	-	-	-	3%

## VI. Démarche Diagnostic de la cholestase : [4-13-14-15-16]

### 1- Données à recueillir à l'interrogatoire :

Elles sont nombreuses à pouvoir orienter le diagnostic étiologique :

#### a- La notion d'infection maternelle ou de médication en fin de grossesse :

- Pouvant orienter vers une fœtopathie [13]
- Dans notre série 14 grossesses seulement ont été suivies avec sérologies maternelles négatives.

#### b- La prématurité :

- Dans la littérature, elle oriente vers une fœtopathie ou un syndrome d'alagille [61].
- Dans notre série, un seul nourrisson a présenté une prématurité de 32 SA (cas n°24 : SAG).

#### c- La consanguinité :

- Généralement elle oriente vers une maladie métabolique, maladie de Byler, ou un syndrome d'alagille.
- En effet, dans notre série, 56% des nourrissons sont issus de couples consanguins, dont 6 ont des étiologies connues comme héréditaires : 2 cas d'alagille, 2 cas de Byler, un cas de Niemann Pick, et un cas de déficit en  $\alpha$ 1 antitrypsine.
- Cependant, elle est présente aussi dans 6 cas d'atrésie des voies biliaires complètes, dans un cas de kyste du cholédoque et 3 cas dont le diagnostic est indéterminés.

Ceci est dû sûrement à l'incidence élevée de la consanguinité dans notre pays.

d- Notion de cas similaire dans la famille :

Elle oriente généralement vers une cholestase familiale.

Dans notre série, elle est présente dans 3 cas :

- Nourrissons n°1 : (Diagnostic indéterminé)
- Nourrisson n°23 : (Diagnostic est une maladie de Byler)
- Nourrisson n°6 : (Diagnostic est un déficit en  $\alpha$ 1 antitrypsine).

Tableau n°27: Comparaison des antécédents entre les séries

Antécédents			
	Prématurité	Consanguinité	Cas similaires dans la famille
Notre série 2006-2009	4%	56%	11%
Service P III Rabat [9] 1990-2002	-	25%	5%
M. Sbihi et al [11] 1980-1995	-	13%	13%
O. Bouyahia et al [10] 1995-2005	4,2%	38%	15%
F.Zegouti et al [12] 2008-2010	-	33%	-

e- Age de début des signes cliniques :

Dans notre série, l'âge de début des signes cliniques est compris entre J1 de vie et 23 mois avec une moyenne de 41j.

78% des nourrissons ont eu le début en des signes cliniques à un âge <1 mois.

Tableau n°28 : Fréquence des malades ayant l'âge de début des signes cliniques <1 mois

Série	Pays	Effectif	Fréquence
Notre série	Maroc	27	78%
M. Sbihi et al [11]	Casablanca	32	60%
O. Bouyahia et al [10]	Tunisie	94	30%
F.Zgouti et al [12]	Marrakech	23	35%

## 2- Signes fonctionnels :

a- Ictère :

Dans notre série, c'est le maître symptôme présent chez tous les nourrissons (100%).

Dans une série tunisienne menée à l'hôpital d'enfant Bab Saadoun, l'ictère est le motif de consultation le plus fréquent (85%). [17]

b- Selles décolorées :

Le caractère de la décoloration est très important pour l'orientation étiologique face à une cholestase.

Une décoloration complète et permanente des selles s'observe essentiellement dans l'atrésie des voies biliaires [18-19], rarement dans certaines formes sévères de cholestase intrahépatique. [20]

Par contre, une décoloration partielle ou intermittente des selles évoque plutôt une cholestase intrahépatique [20]

Cependant, dans 15% des cas, l'atrésie des voies biliaires ne s'accompagne pas d'une décoloration qui apparaît de façon retardée. [18-20]

Dans notre série, une décoloration permanente et complète des selles a été trouvée chez :

- 9 cas d'atrésie des voies biliaires
- 1 cas de déficit en  $\alpha$ 1 antitrypsine

La décoloration partielle intermittente a été trouvée chez :

- 1 cas d'hépatite à CMV
- 1 cas de Byler

La décoloration partielle permanente a été trouvée dans 9 cas, dont 5 cas ont des étiologies de cholestase intrahépatiques.

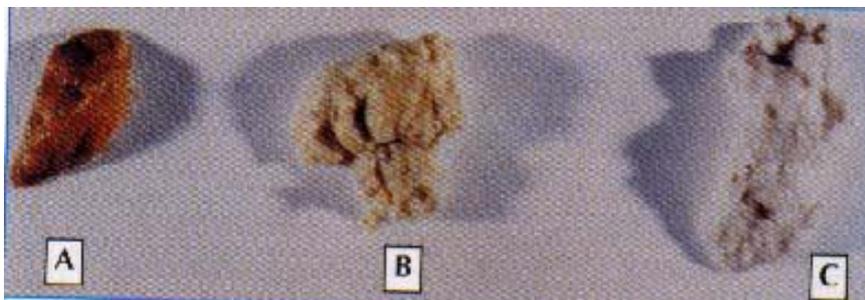


Figure 13 : Aspect morphologique des Selles décolorées [19]

A : Selles normalement colorées

B : Selles partiellement décolorées

C : Selles blancs mastics

c- Urines foncées :

Dans notre série, les urines sont foncées dans 25 cas, soit 93% des nourrissons.



Figure n° 15 : urines foncées tachant la couche

d- Prurit :

Selon la littérature, le prurit n'apparaît jamais avant l'âge de 4 mois [17], et il est plus sévère chez les patients ayant la maladie de byler, ou un syndrome d'alagille.

Dans notre série, les lésions de prurit, ont été trouvés chez un cas de Byler.

e- Les signes hémorragiques :

Les complications hémorragiques sont dues à un déficit en vit K.

Dans notre série, elles sont présentes dans 2 cas, soit 7%.

f- Autre signes :

Les symptômes généraux tel que (l'anorexie- vomissements- diarrhée- fièvre...) sont dus à la cause sous jacente plutôt qu'à la cholestase. Ils ont donc une valeur dans l'orientation étiologique.

Tableau n°29: Comparaison des signes fonctionnels selon les séries

	O. Bouyahia et al [16] Tunis 1995-2005	Service P III Rabat 1990-2002 [21]	Notre série
Ictère	85%	100%	100%
Selles décolorées	48%	100%	96%
Urines foncées	-	97%	93%
Prurit	18%	25%	11%
Signes hémorragiques	11%	2,5%	7%

### 3- Données à recueillir à l'examen physique :

a- Croissance :

Le retard staturo pondéral est déjà décrit dans la littérature en cas de cholestase chronique. [21]

Dans notre série, le retard de croissance est présent chez 13 nourrissons soit 48%.

b- Faciès dysmorphique : [22]

Bien que son appréciation soit subjective, le faciès est un des éléments importants du syndrome d'Alagille, il y est présent dans 95% des cas.

La dysmorphie faciale est présente des les premiers mois de vie et devient plus facilement identifiable avec l'âge. Elle associe un front bombant, des yeux enfoncés dans les orbites avec hypertélorisme modéré, une racine du nez aplatie et un petit menton pointu et projeté en avant [20].

Dans notre série, il est présent dans les 2 cas d'alagille.

c- Hépatomégalie :

La présomption d'obstacle sur la voie biliaire extrahépatique est d'autant plus forte que le foie est plus ferme et l'hépatomégalie est plus importante [23,24].

Dans notre série, l'hépatomégalie est présente à l'admission chez la majorité des patients (81%).

Parmi les 16 cas présentant une hépatomégalie assez importante, 7 cas ont eu une atrésie des voies biliaires complète et un cas du kyste du cholédoque.

Donc 73% des patients ayant une cholestase extra hépatique ont une hépatomégalie importante contre 38% des patients avec cholestase intrahépatique.

d- La splénomégalie :

Presque la moitié de nos patients présentent à l'admission une splénomégalie.

Généralement, l'existence d'une splénomégalie pousse à chercher le retentissement portal de la cirrhose.

En effet, dans notre série, parmi les 15 cas présentant une splénomégalie, 8 nourrissons (soit 29%) sont déjà au stade d'hypertension portale.

Cependant une splénomégalie volumineuse fait penser à une maladie de surcharge Niemann Pick, une maladie de Gaucher ou une fœtopathie. [25]

e- L'ascite + Circulation veineuse collatérale :

La présence d'ascite avec CVC mentionne la présence d'hypertension portale.

Dans notre série, 8 nourrissons soit 30% des patients arrivent en consultation déjà au stade d'hypertension portale.

f- Les signes généraux :

Ø 4 patients ont eu une fièvre, soit 15% des cas.

Ø TRC > 3 secondes : chez un nourrisson qui a été admis en état de choc, et décédé 2h après son hospitalisation.

Tableau n°30 : Comparaison des signes physiques selon les séries

	O. Bouyahia et al [10] Tunis 1995-2005	Service P III Rabat [9] 1990-2002	Notre série
Dysmorphie faciale	3%	5%	7%
Hépatomégalie	45%	72,5%	81%
Splénomégalie	30%	40%	56%
Ascite	23%	30%	30%
CVC	23%	30%	30%

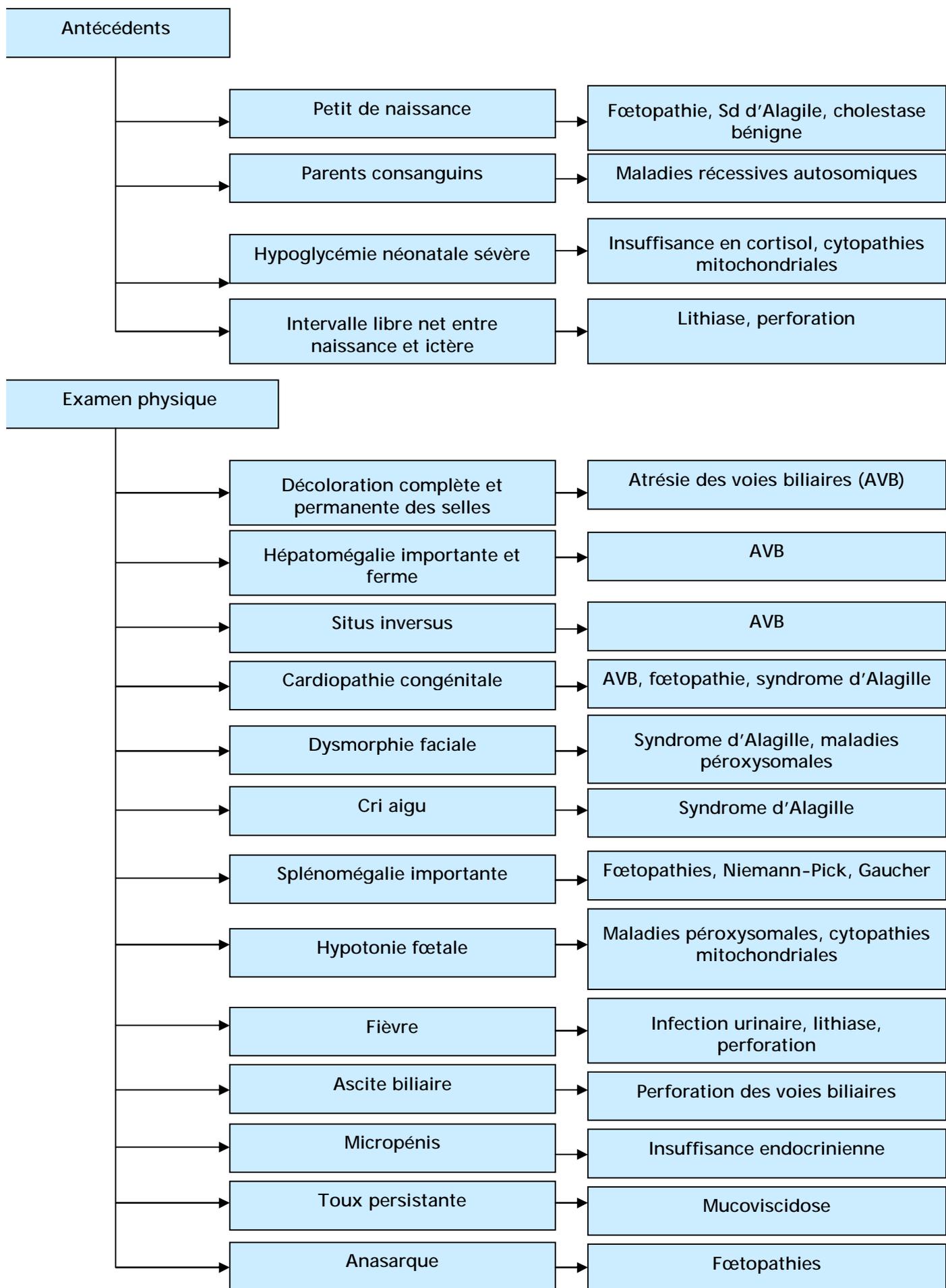


Figure 16: éléments cliniques et anamnestiques d'orientation devant une cholestase du nouveau-né et du nourrisson.

## 4. Données biologiques :

### 4.1- Signes de cholestase :

#### a- Bilirubine totale:

On note une hyperbilirubinémie dans tous les cas, conjuguée ou mixte.

#### b- Bilirubine conjuguée :

Dans notre série, elle n'est prédominante que dans 23 cas soit 88% malgré la présence des signes cliniques de cholestase dans tous les cas étudiés, cela est sans doute, cela est en rapport avec une composante hémolytique associée.

Parmi les 3 cas qui ne présentent pas une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée, on a un cas de Byler, un cas d'atrésie des voies biliaires, et un cas de Niemann Pick.

#### c- Phosphatases alcalines:

Dans les cholestases, on a généralement une élévation de ce taux [23]. En effet, une élévation de ce taux est notée chez tous nos malades.

#### d- Gamma glutamyl transférases:

Ce taux est généralement élevé dans les cholestases. Un taux normal de Gammaglutamyl transférases est très évocateur de la cholestase familiale fibrogène (maladie de Byler), exceptionnellement du syndrome de cholestase récurrente bénigne [4-23].

Dans notre série, ce taux est normal dans 3 cas : 2 cas de Byler et un cas dont le diagnostic est indéterminé.

#### 4.2- Signes de cytolyse :

Les transaminases ne contribuent guère au diagnostic en dehors de rares cas ou elles sont particulièrement augmentées et témoignent alors d'une nécrose hépatique importante, cependant, le syndrome de cholestase n'est alors pas le syndrome dominant.

La cytolyse hépatique est présente chez 25 cas avec des chiffres très variables. Cependant elle est absente dans le cas d'infection urinaire.

#### 4.3- Cholestérol:

- Normalement, dans les cholestases, on a une élévation du taux de cholestérol.
- Des taux très élevés de cholestérol orientent vers un syndrome d'Alagille [23].
- Dans notre série, plus que la moitié des patients ont une hypercholestérolémie, soit 63% des cas.
- Les 2 cas d'alagille ont présenté selon notre étude des taux élevés du cholestérol sérique.
- 1 cas du kyste du cholédoque a présenté un taux très élevé de cholestérol.

#### 4.5- Tests d'insuffisance hépatocellulaire :

Presque 11% des malades sont déjà à l'admission au stade d'insuffisance hépatocellulaire.

##### a- Taux de prothrombine

Dans notre série, 16% des malades ont présenté des taux bas de TP.

##### b- Hypocholestérolémie :

Dans notre série, l'hypocholestérolémie est présente chez les 2 nourrissons qui ont présenté des taux bas de TP, soit 7%.

#### c- Albuminémie :

Dans la littérature, l'hypoalbuminémie est présente dans l'insuffisance hépatocellulaire [23].

Dans notre série, 10 nourrissons ont présente une albuminémie < 35g/l, soit 45%.

#### 4.6- Hémogramme :

Selon la littérature, la malabsorption dans la cholestestase chronique entraîne une anémie hypochrome microcytaire.

Selon notre série, 14 nourrissons ont présenté des anémies hypochromes microcytaires soit 54%, et 6 autres nourrissons ont présenté des anémies normochromes normocytaires régénératives, surtout en rapport avec l'hémolyse.

#### 4.7- Electrophorèse des protides sanguins :

Dans la littérature [14], le déficit en  $\alpha$ 1 antitrypsine représente 5 à 10% des causes de cholestase néonatale. Il peut se présenter comme une cholestase complète soulevant le problème de diagnostic différentiel avec l'atrésie des voies biliaires. [26]

D'où l'intérêt de cet examen qui a révélé un cas de déficit en  $\alpha$ 1 antitrypsine dans notre série.

#### 4.8- Tests sérologiques:

Le diagnostic d'infection à cytomégalovirus doit être évoqué avec prudence et il est indispensable d'éliminer une atrésie des voies biliaires associée [13].

Dans notre série, un seul nourrisson a présenté une sérologie à cytomégalovirus positive.

#### 4.9- Bilan thyroïdien : TSH

L'hypothyroïdie fruste peut entrainer un ictère qu'est souvent mixte.

Dans notre étude, ce bilan a été normal chez tous les malades qui ont en bénéficié.

#### 4.10- Examen cyto bactériologique des urines :

L'infection urinaire est une situation clinique un peu particulière à rechercher de principe devant un ictère cholestatique du nourrisson.

Le mécanisme exact de ces ictères accompagnant les infections urinaires reste obscures. [27]

Selon notre série, l'examen cyto bactériologique des urines réalisé chez 22 cas, a permis de retenir le diagnostic d'infection urinaire comme seule cause de cholestase chez un seul nourrisson, par contre une infection urinaire a été associée au syndrome d'Alagille chez un nourrisson.

#### 4.11- Test de Coombs :

A la recherche du syndrome de bile épaisse.

Ce test a été effectué chez 4 nourrissons et s'est révélé négatif.

### 5- Signes radiologiques :

#### 5.1- L'échographie hépatobiliaire :

Elle est plus souvent trompeuse qu'utile [14] : en effet, l'absence de vésicule dûment contrôlée est un argument de poids en faveur de l'atrésie des voies biliaires [23] mais sa présence n'élimine pas le diagnostic (dans 20% des cas d'atrésie, la vésicule biliaire est présente) [13]. La découverte des éléments du syndrome de polysplénie en plus de l'absence de la vésicule renforce le faisceau de présomption d'une atrésie des voies biliaires [23].

Dans notre série, parmi les malades présentant une vésicule biliaire absente, 88% sont des atrésies des voies biliaires.

En outre, 30% des cas d'atrésies confirmées, la vésicule biliaire est présente à l'échographie.

### 5.2- Radiographie du rachis dorsolombaire :

Elle est faite systématiquement à la recherche d'anomalies vertébrales orientant vers un syndrome d'Alagille. En effet, dans notre série la radiographie a montré la présence de vertèbres en « aile de papillon » chez 2 patients présentant un syndrome d'Alagille.

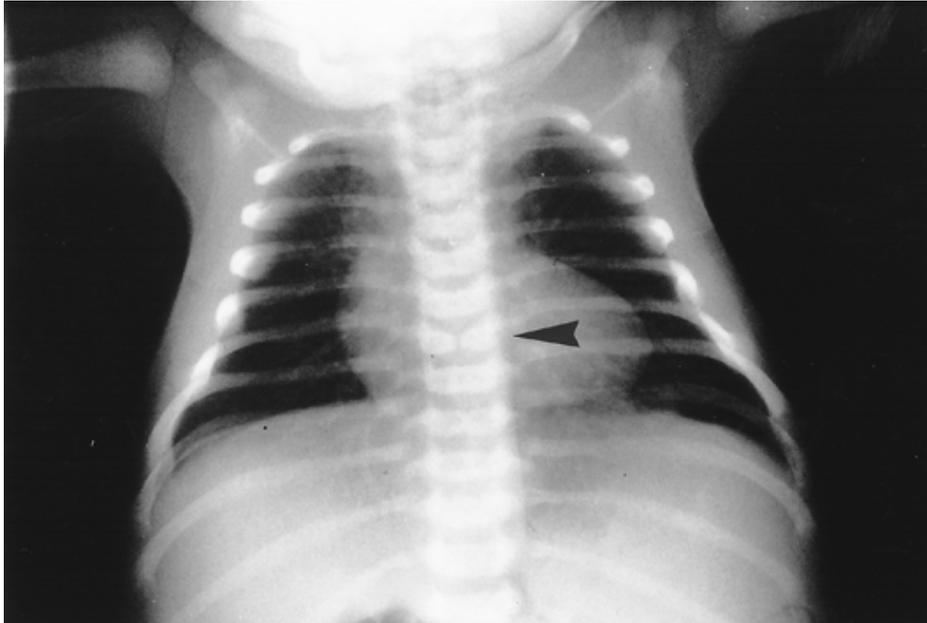


Figure 17 : Vertèbres en ailes de papillon [28]

### 5.3- Echocœur :

Elle est faite essentiellement à la recherche d'anomalies cardiaques pouvant orienter vers un syndrome d'Alagille,

Dans notre série, elle est effectuée chez 14 nourrissons, et elle est anormale dans les 2 cas d'alagille.

## 6- Fond d'œil :

Il est fait à la recherche d'anomalies oculaires pouvant orienter vers un syndrome d'Alagille.

Il est fait chez 7 de nos malades et a montré la présence d'un embryotoxon postérieur dans les 2 cas du syndrome d'Alagille.

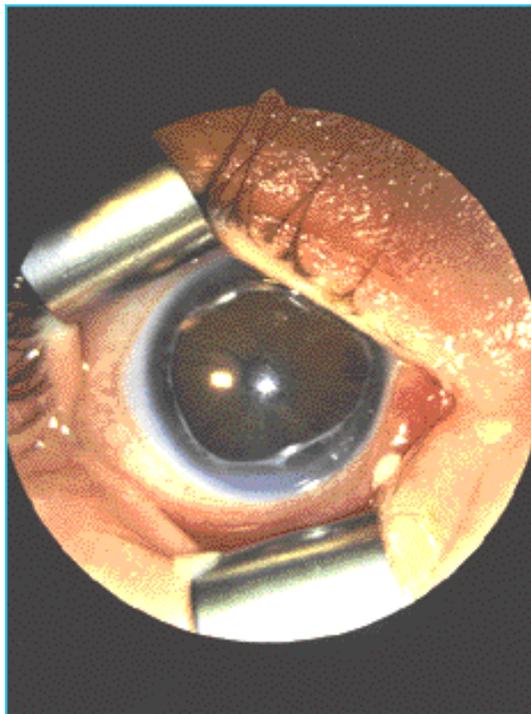


Figure n18 : Embryotoxon postérieur [28]

## 7- Biopsie hépatique :

Théoriquement, elle n'est pas toujours nécessaire au diagnostic [23]. Elle est indiquée lorsque les données cliniques, biologiques, et radiologiques de première intention n'ont pu reconnaître la nature intra ou extra hépatique de la cholestase [23].

Par contre, dans notre série en l'absence de moyens pour des investigations spécifiques, la biopsie surtout chirurgicale (71% des cas) prend une place considérable dans le diagnostic étiologique.

En effet, elle est faite chez 52% des nourrissons, et elle a posé le diagnostic dans tous les cas :

La biopsie chirurgicale a confirmé le diagnostic d'atrésie des voies biliaires dans 9 cas, et a confirmé aussi la maladie de Niemann Pick chez un nourrisson.

La ponction biopsie du foie a été réalisée chez 15% des nourrissons et a posé le diagnostic du syndrome d'alagille dans 2 cas, et la maladie de Byler dans 2 cas.

En outre, elle a montré les signes de cirrhose chez 43% des patients, et les signes de fibrose chez 21% de nos malades.

Alors que dans la série PIII Rabat, la biopsie a été faite chez 62,5% des patients et n'a posé le diagnostic que dans 77% des cas, et a montré les signes de cirrhose chez les 2/3 de leurs patients, et les signes de fibrose chez 90% des cas.

## 8- Exploration chirurgicale :

Dans notre série, 37% des patients ont bénéficié d'une exploration chirurgicale, et elle a confirmé le diagnostic dans 10 cas d'atrésie des voies biliaires soit 100%.

Chez nous, en l'absence de moyens pour des investigations spécifiques, l'exploration chirurgicale garde tout son intérêt dans le diagnostic des cholestases

du nourrisson car elle permet de confirmer ou d'infirmier le diagnostic d'atrésie des voies biliaires qui est une urgence chirurgicale.

Dans la série service PIII- Rabat, l'exploration chirurgicale a été faite dans 55% des cas, et elle a posé le diagnostic de 13 cas d'atrésie des voies biliaires soit environ 2/3 des cas et un cas du kyste du cholédoque.

Dans la série tunisienne, l'exploration chirurgicale a été réalisée chez 10% des nourrissons et a confirmé le diagnostic d'atrésie des voies biliaires chez 6 malades, soit environ 46%.

### 9- Délai de diagnostic :

Dans notre série, 85% des cas étudiés sont diagnostiqués plus de un mois après l'apparition des premiers signes cliniques.

Ce retard diagnostique peut expliquer l'incidence élevée de la cirrhose et de l'hypertension portale parmi nos patients.

Tableau n°31 : Comparaison de l'âge moyen du diagnostic étiologique selon les séries

Série	Age moyen du diagnostic étiologique	Nombre de cas selon le délai du diagnostic $\leq$ 1 mois
O. Bouyahia et al [10] Tunis 1995-2005	3 mois 15j	10%
Service PIII- Rabat 1990-2002	3 mois 15j	12,5%
Notre série	3 mois 25j	11%

## 10. Etiologies :

Dans notre série, l'atrésie des voies biliaires est l'étiologie la plus fréquente de cholestase du nourrisson et en représente 36%.

- Les étiologies de cholestase intrahépatique viennent en 2ème rang après l'atrésie, elles représentent 30%.
- Les cholestases extrahépatiques représentées par 1 cas du kyste du cholédoque et 1 cas de cholécystite alithiasique soit 8%.
- Les causes indéterminées représentent 26%.

Tableau n° 32: Répartitions des étiologies selon les différentes séries

Etiologies				
	Atrésie des voies biliaires (%)	Autres étiologies extrahépatiques (%)	Etiologies intrahépatiques (%)	Causes indéterminées
Notre série	36%	8%	30%	26%
M. Sbihi et al [11] (n= 32) Casablanca Maroc	14%	14%	72%	-
F. Zegouti et al [12] (n=23) Maroc	13%	-	87%	-
O. Bouyahia et al [10] (n=94) Tunis	14%	6%	67%	13%
B. Becher et al [29] (n=32) Tunis	19%	3%	56%	22%
Série algérienne [32] (n=25)	24%	4%	68%	4%
Gauthier et al [30]	42%	7%	51%	-
Rosental et al [31] (n=26) USA	46%	-	54%	-

- Dans la série O. Bouyahia et al [16], Tunisie (n=94), l'atrésie des voies biliaires représente 14%, les causes de cholestase extra hépatiques représentent 6% de l'ensemble des étiologies.
  - Les étiologies de cholestase intrahépatique viennent en 1<sup>er</sup> rang, elles représentent 67%,
  - Les étiologies indéterminées représentent 13%.

- Dans la série M. Sbihi et al [22] Casablanca, Maroc 1998, L'atrésie des voies biliaires, représentent 14%, alors que les causes extra hépatiques de cholestase présentent 14% ; alors que les causes extrahépatiques de cholestase présentent 14%.

Les étiologies de cholestase intrahépatique présentent 72%.

Dans la série Ben Becher et al [24], étude rétrospective à propos de 32 cas. L'atrésie des voies biliaires représente 19%, les étiologies de cholestase extra hépatique représentent 3%. Alors que les étiologies de cholestase intrahépatique représentent 56% des cas, et les étiologies indéterminées représentent 22%.

- Dans la série Gauthier et al [25], France (n= 201), l'atrésie des voies biliaires représente 42%, les étiologies de cholestase intrahépatiques viennent en 1<sup>er</sup> rang avec 51%, les étiologies de cholestase extra hépatiques représentent 7%.
- Dans la série de Rosental (USA) et al [27], l'atrésie des voies biliaires représente 46%, avec une prédominance des étiologies de cholestase intrahépatiques (54%).
- Dans la série Algérienne, service Pédiatrie D- CHU Oran (n= 25n) 1999 è 2004, l'atrésie des voies biliaires représente 24%.
  - Les étiologies de cholestase extrahépatique représentent 4%.
  - Les étiologies de cholestase intrahépatique représentent 68%.
  - Les étiologies indéterminées représentent 4%.

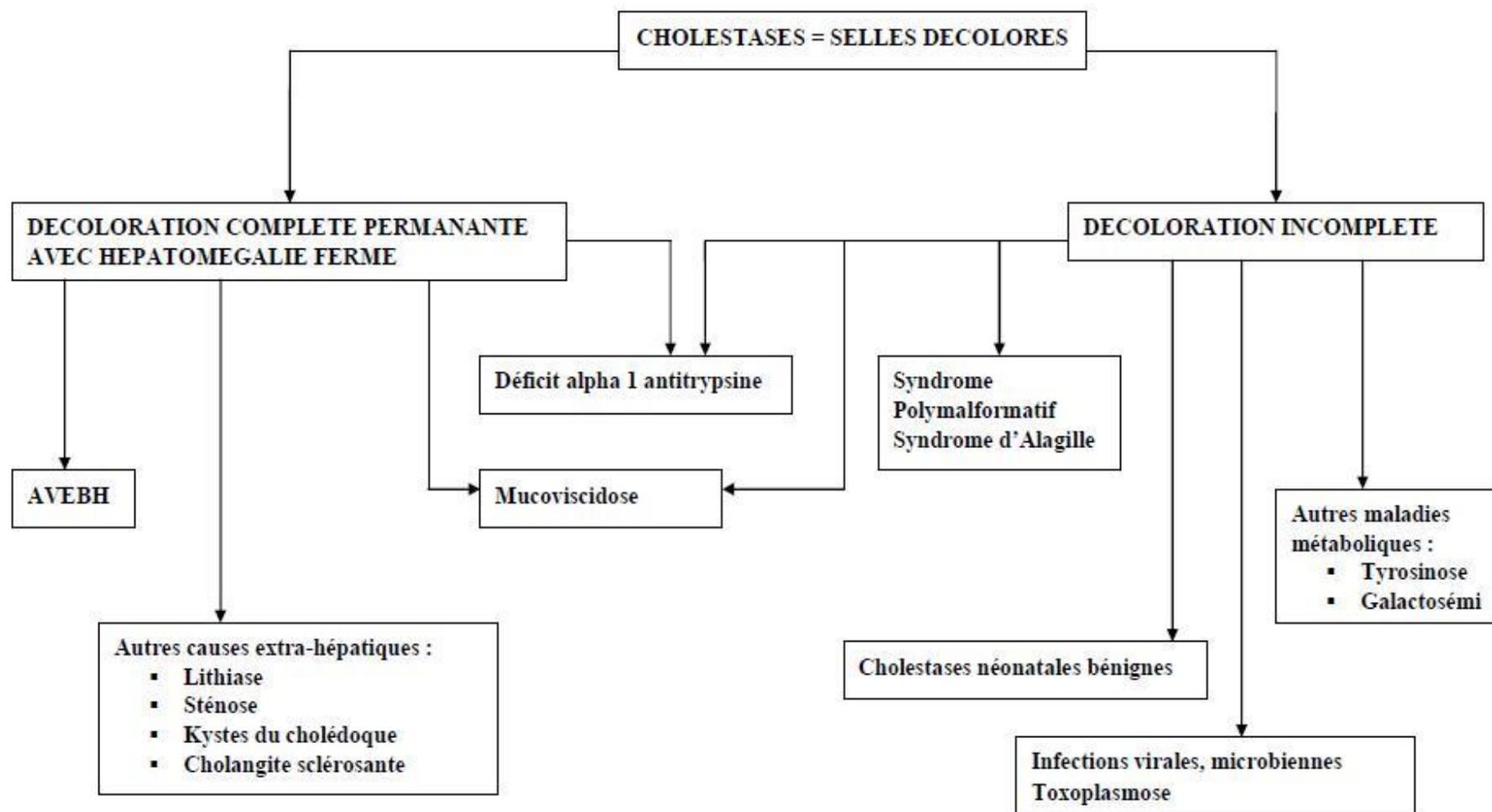


Figure n19: Diagnostic étiologique d'une décoloration des selles

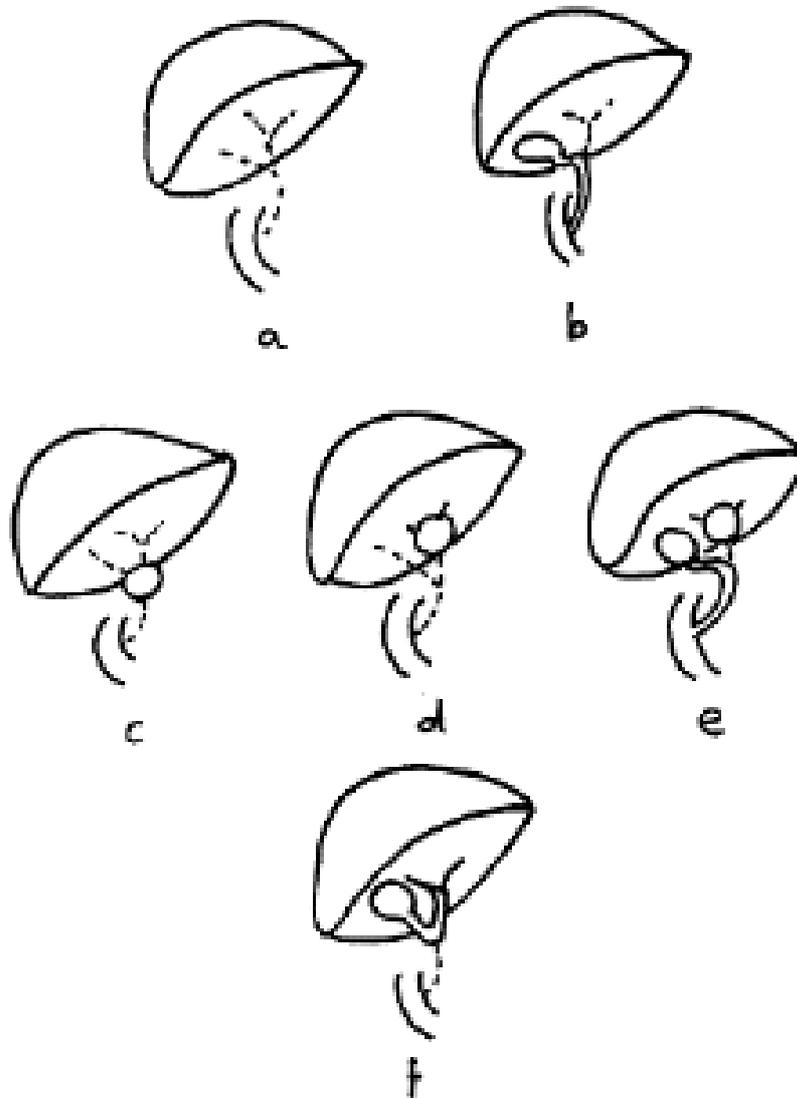
## 10.1- L'atrésie des voies biliaires :

### a- Définition :

L'atrésie des voies biliaires, maladie de cause inconnue qui se manifeste en période néonatale, est définie par une oblitération fibreuse plus ou moins étendue de la voie biliaire principale extrahépatique, associée à une atteinte constante des voies biliaires intrahépatiques.

### b- Types anatomiques : [33]

Nous utiliserons ici un schéma simple, souvent utilisé, des lésions biliaires extra-hépatiques décrites en six types les plus fréquemment rencontrés.



Figures n° 20: Principaux types d'AVB rencontrés [34]  
(Les pointillés représentent les voies biliaires atrésiées)

#### -L'atrésie des voies biliaires complète (a) :

C'est la forme anatomique la plus fréquente (72% des cas). La vésicule biliaire est réduite à un cordon blanchâtre, ou à un nodule plus ou moins enchâssé dans le parenchyme, dont la lumière habituellement virtuelle ne communique ni avec le canal hépatique ni avec le duodénum. La voie biliaire principale est également réduite à un reliquat cordonal qui s'évase en cône aplati au niveau du hile hépatique.

#### - L'atrésie des voies biliaires avec conservation de la voie biliaire accessoire (b)

Cette forme représente 20% des cas d'AVB. La vésicule biliaire de volume variable, contient un liquide incolore. La perméabilité du cystique et du cholédoque jusqu'au duodénum est confirmée par cathétérisme de la vésicule biliaire puis injection d'un produit de contraste.

#### - Les atrésies des voies biliaires avec kystes :

Ces formes sont plus rares et représentent 10 à 20% des cas.

- Atrésie des voies biliaires avec kyste pédiculaire (c)
- Atrésie des voies biliaires avec kyste hilair (d), recevant alors directement les canaux hépatiques.
- Atrésie des voies biliaires avec conservation de la voie biliaire accessoire et présence d'un kyste , le kyste est en général de petit volume, et contient soit de la bile liquide, ou concrétée, soit un liquide d'aspect séro-lymphatique.

#### - L'atrésie isolée du cholédoque:

Cette forme anatomique est très rare et représente 1% des cas (f). La vésicule biliaire communique par le cystique avec les voies biliaires intra hépatiques.

c- Etiologies :

L'atrésie des voies biliaires, demeure encore une affection dont l'étiologie reste incertaine.

Actuellement, L'atrésie des voies biliaires est considérée comme une réponse phénotypique du foie et des voies biliaires, à une variété de facteurs prénataux et périnataux (agents infectieux, toxiques, métaboliques ou vasculaires), qui perturbent le développement normal ou la maturation de l'arbre biliaire, et se produisant durant une période spécifique allant de la période prénatale jusqu'au troisième mois de vie au maximum, Tout ceci intervient vraisemblablement sur un terrain génétique ou immunologique particulier. [35]

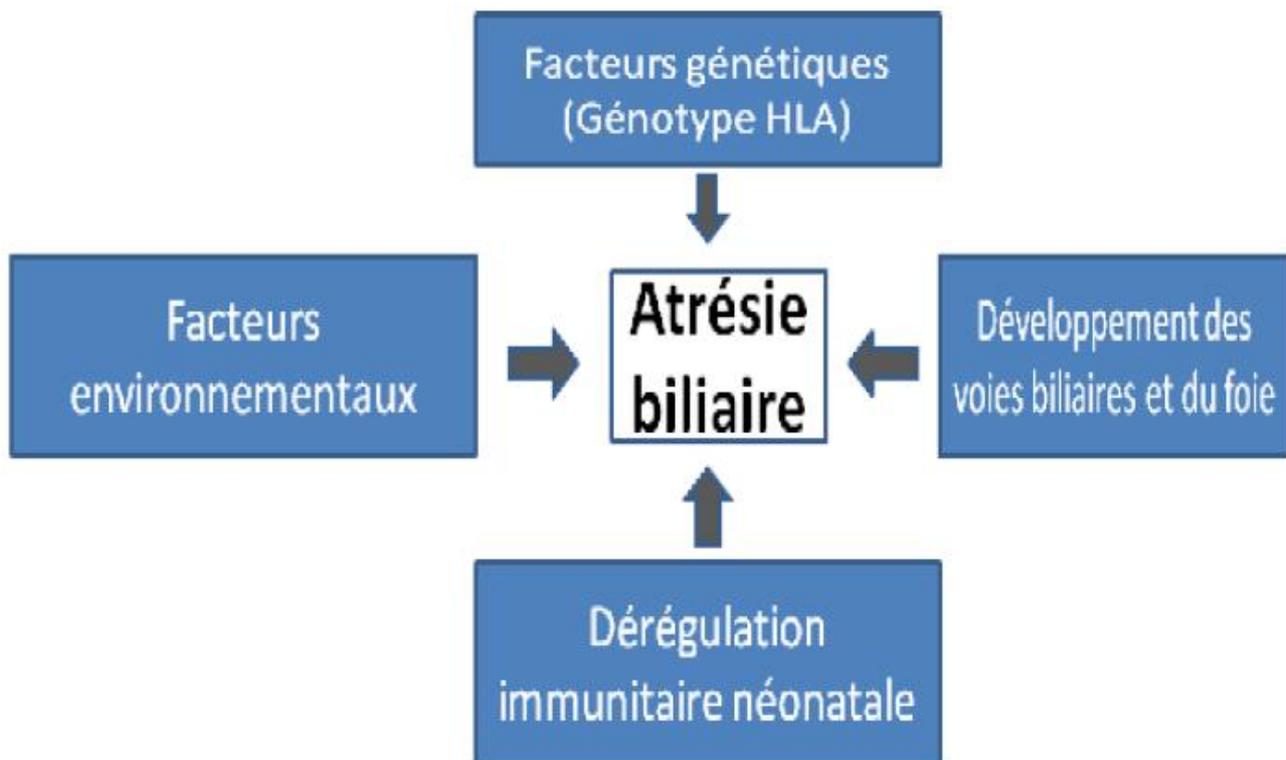


Figure n° 21 : Proposition de l'interaction de quatre facteurs dans le développement de l'atrésie des voies biliaires [35]

b- Epidémiologie :

Incidence :

Tableau 33 : Incidence de l'atrésie des voies biliaires selon les différents auteurs

Auteurs	Incidence
Chardot (1999)	5,12/100.000 naissances en France Métropolitaine.
Green (2000)	0,5 à 1/10.000 naissances.
Mackiernan 2000	1/16700 naissances dans le Royaume Uni et l'Irlande
Série P III Rabat 2003	3.3 cas par an
Notre série	2 ,51/1000 naissance

Dans notre série l'incidence de l'atrésie des voies biliaires est assez élevée par rapport aux autres séries.

Sexe :

Tableau 34: Répartition du sexe dans les différentes séries

Séries étudiées	Sexe F (%)	Sexe M (%)
Série de Karrer (1990)	60	40
Série de Davenport (1997)	53,5	46,5
P III- Rabat (2003)	69.2	30,8
Série génoise (2001) et al [36]	61	39
Notre série	60	40

Dans notre série on a une prédominance féminine qui est trouvée également dans les autres séries étudiées.

Syndrome de Polysplénie :

Tableau 35 : Fréquence du syndrome de polysplénie dans les différentes séries

Séries étudiées	Le syndrome de polysplénie
Série de Karrer (1990)	10-15%
Série de Davenport (1997)	9,4%
Série de Chardot (1999)	8%
Série P III Rabat	8%
Notre série	10%

Type d'atrésie :

Tableau 36: Fréquence de l'atrésie complète dans les différentes séries

Séries étudiées	Atrésie complète
Série de Karrer	70 %
Série de Davenport	86%
Série de Chardot	70 %
P III Rabat	61,5 %
Notre série	80%

Dans notre série l'atrésie des voies biliaires complète est présente dans 80% des cas, on a également une atrésie de type c (10%), et une atrésie non précisée (10%).

### Consanguinité :

La consanguinité est présente dans 60% des cas dans notre série, alors qu'elle est peu décrite dans la littérature, mais des cas familiaux ont été déjà décrits dans la littérature [41-42].

### Signes fonctionnels :

Histoire périnatale de l'enfant porteur d'une atrésie des voies biliaires passe inaperçu et généralement le seul signe anormal est une prolongation de l'ictère physiologique néonatal normal [41]. Parfois, l'ictère ne devient apparent qu'après 2 à 3 semaines [41]. Des selles décolorées et des urines foncées l'accompagnent. Cependant et paradoxalement, l'enfant est bien portant et il se développe normalement; ce qui retarde le recours à la consultation [41]. En effet, tous nos patients consultent tardivement après l'âge de 1 mois alors que dans la série de Chardot, on a un retard diagnostique chez seulement 4,5% des patients.

Ce retard de consultation explique le taux très élevé de la cirrhose parmi nos patients (90% des cas) contre 84,6% dans la série P III Rabat et 26% seulement dans la série de Karrer.

Dans notre série, le recours à l'intervention KASAI été chez 100% de nos patients, contre 15,3% dans la série P III Rabat, 90% des patients dans la série de Karrer, 100% dans la série de Davenport, 93,2% dans la série de Chardot et 97,8% dans la série de Mackierman, 23% dans la série de O. Bouyahia Tunisie, 11% dans la série de M. Sbihi service P III Casablanca.

Tableau 37 : Fréquence du recours à l'intervention chirurgicale dans les différentes séries

Séries étudiées	Fréquence du recours à l'intervention chirurgicale (%)
Série de Karrer 1990	90 %
Série de Davenport 1997	100 %
Série de Chardot 1999	93,2 %
Série de Mackiernan 2000	97,8 %
Série P III Rabat 2003	15,3 %
Série O. Bouyahia Tunisie 2008	23%
Série M. Sbihi P III Casablanca 1998	11%
Notre série	100%

Dans la série de Karrer au moment de l'opération, 17% ont moins de 30 jours, 10% seulement ont plus de 4 mois avec un âge moyen de 69 jours.

Dans la série de Davenport, les patients sont divisés en 3 groupes: groupe 1 (1974-1979) avec un âge d'opération moyen de 77jours, avec une décroissance significative de cet âge au fil des années, groupe2 (1980-1989) avec un âge moyen de 69 jours et le groupe 3 (1990-1995) qui a un âge moyen d'opération de 56 jours.

Dans la série de Chardot, cet âge est de 61 jours.

Dans la série de Green, cet âge est de 62 jours.

Dans la série P III CHU Avicenne Rabat, l'âge moyen est de 90 jours.

Dans la série O. Bouyahia, Tunisie, l'âge moyen est de 90 jours.

Dans notre série, l'âge moyen est de 104 jours  $\pm$  48 jours :

Tableau 38 : Répartition de l'âge moyen de l'opération dans les différentes séries

Séries étudiées	Age moyen de l'opération (jours)
Série de Karrer (1990)	69
Série de Davenport 1974-79	77
(1997) 1980-89	69
1990-95	56
Série de Chardot (1999)	61
Série de Green (2000)	62
Série P III Rabat 2003	90
Série O. Bouyahia Tunisie 2008	90
Notre série	104

Dans la série de Karrer, l'âge de l'opération est fortement corrélé à la survie du patient; ainsi plus cet âge augmente plus la survie diminue.

Tableau 39 : Influence de l'âge de l'opération sur la survie dans la série de Karrer

Age de l'opération (jours)	Survie (%)
<30	62,5
31-60	43,6
61-90	39,5
91-120	28,6
>120	28,8

Karrer a pu identifier, au terme de sa série, des facteurs prédictifs d'une évolution défavorable permettant ainsi soit de continuer les efforts avec l'intervention de Kasai soit de référer précocement le patient pour une transplantation hépatique.

Ces facteurs sont:

- l'âge de l'opération
- la présence d'une cirrhose à la biopsie initiale: plus l'âge de l'opération augmente, plus il y a de fibrose ou cirrhose sur la biopsie hépatique.
- atrésie de type III (survie à 5 ans de 38% seulement contre 72% et 62% pour le type I et II respectivement).
- Développement ultérieur de varices ou d'ascite : Il est fortement corrélé à l'importance de la fibrose dans la biopsie hépatique chirurgicale et au type d'atrésie (les patients porteurs d'atrésie de type III avec une fibrose et cirrhose importante ont une incidence significativement élevée de varices et d'ascite).

Dans la série de Mckiernan, 91 enfants sont opérés dans 15 centres de chirurgie; ces centres sont divisés en 2 groupes:

- groupe A qui a plus de 5 cas/an.
- groupe B qui a moins de 5 cas/an.

Dans cette série, la survie à 5 ans dans les groupes A et B est respectivement de 91,2% et 75%.

Donc, Mckiernan a conclu qu'une fois l'expérience du centre en matière d'opération de Kasai prise en compte, aucun autre facteur, y compris l'âge d'opération, n'est prédictif de la survie du patient; plus l'expérience du centre est grande, plus la survie est importante.

Ce qui rejoint l'avis de Davenport concernant la relation: âge d'opération - survie et celui de Chardot concernant la relation : expérience du centre de chirurgie

survie.

Par ailleurs, le taux de survie, aussi bien dans la série de Karrer que dans la série de Chardot, est nettement plus élevé après l'intervention de Kasai que sans cette chirurgie. Ainsi, la survie à 5 ans dans la série de Karrer est de 48% après l'intervention de Kasai, mais elle est de moins de 10% à 3 ans sans intervention. De même, dans la série de Chardot, ce taux est de 33,9% à 5 ans avec intervention et 4,3% à 5 ans sans.

Selon Chardot, les meilleurs résultats de survie sans transplantation hépatique sont associés à l'opération de Kasai, l'âge au moment de l'opération (une chirurgie précoce est associée aux meilleurs résultats), le type anatomique de l'atrésie (type III a le plus mauvais pronostic), l'absence de syndrome de polysplénie et l'expérience du centre dans le domaine de l'opération de Kasai.

Tableau 40: Variation de la survie sans transplantation hépatique en fonction des différents facteurs pronostics dans la série de Chardot. [36]

	Survie à 5 ans (%)	Survie à 10 ans (%)
Tous les patients	32	27,3
Opération de Kasai	33,9	29,3
Oui	4,3	0
Non		
Type anatomique de l'atrésie		
I	83,6	83,6
II	40,1	36,1
III	24,9	20,7
Syndrome de polysplénie		
Oui	13,8	9,2
Non	34,6	30,3
Expérience du Centre:		
≤ 2 opérations Kasai / an (29 centres)	23,5	18
3-5 opérations Kasai / an (2 centres)	30,7	20,9
≥ 20 opérations/an Kasai (1 centre)	39	36,4

Tableau 41 : Le taux de survie avec et sans intervention dans les deux séries

	Série de Karrer: (1990)	Série de Chardot : (1999)
Survie%		
avec intervention	48% à 5 ans	33,9% à 5 ans
sans intervention	<10% à 3ans	4,3% à 5 ans

Dans la série de Davenport où tous les patients sont opérés, la survie à 5 ans est proche de celle de la série de Karrer avec un taux dans les groupes 2 et 3 respectivement de 50% et 60%. La survie à 10 ans dans cette même série est de 16,8%.

Dans la série de Nio [44] (1997), la survie à 10 ans était de 9% avant 1969 puis la survie a augmenté de façon spectaculaire pour atteindre 61% entre 1976 et 1985. Dans cette même série, presque le 1/3 des patients a survécu plus de 10 ans et 10% ont survécu plus de 20 ans.

Dans la série de Green (2000), 72% des patients sont en vie après un suivi de 8 ans et 22% ont survécu plus de 5 ans.

Dans la série Génoise (1998-2001) et al [43], 78% des patients opérés avant 60 jours de vie sont guéris alors que seulement 28% des nourrissons opérés entre 60 et 90 jours de vie sont guéris.

Tableau n '42 : Résultats du Kasai en fonction de l'âge selon l'étude génoise [43]

Age op (jours)	Nombre total	Succès (n)	Partiel (n)	Echec (n)	Transplan tés (n)	Survie totale (%)	Décès (n)
< 60j	9	7	2	0	1	88	1
60-90j	7	2	2	3	4	71	1
>90j	3	1	1	1	1	66	1

Dans notre série, 100% des patients sont opérés 10% ont eu un succès, 30% sont décédés par insuffisance hépatocellulaire, 60% des nourrissons ont eu une évolution chronique vers l'insuffisance hépatocellulaire et se sont perdus de vue. Et de ce fait, on ne peut estimer le taux de survie après l'intervention Kasai dans notre série.

Tableau 43 : taux de survie après l'intervention Kasai selon l'étude génoise [43]

Age opératoire (jours)	Succès (n)	Evolution chronique	Décès
< 60j	1	1	-
60-90j	-	2	1
>90j	-	3	2

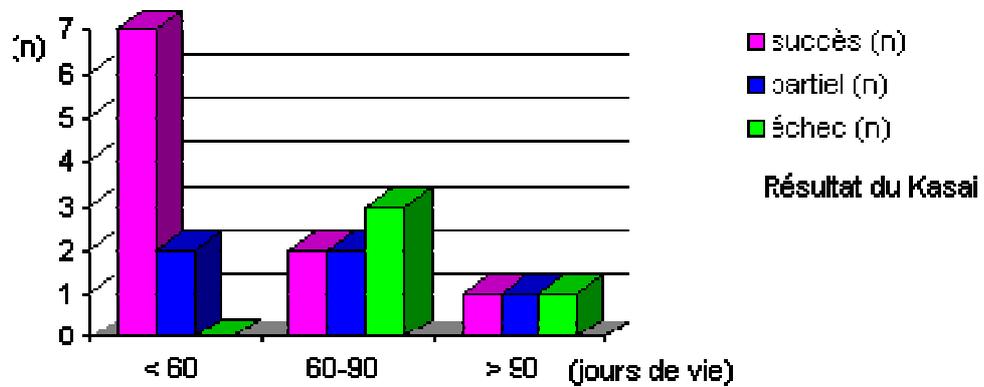


Figure 22: Résultats du Kasai en fonction de l'âge de l'opération[43].

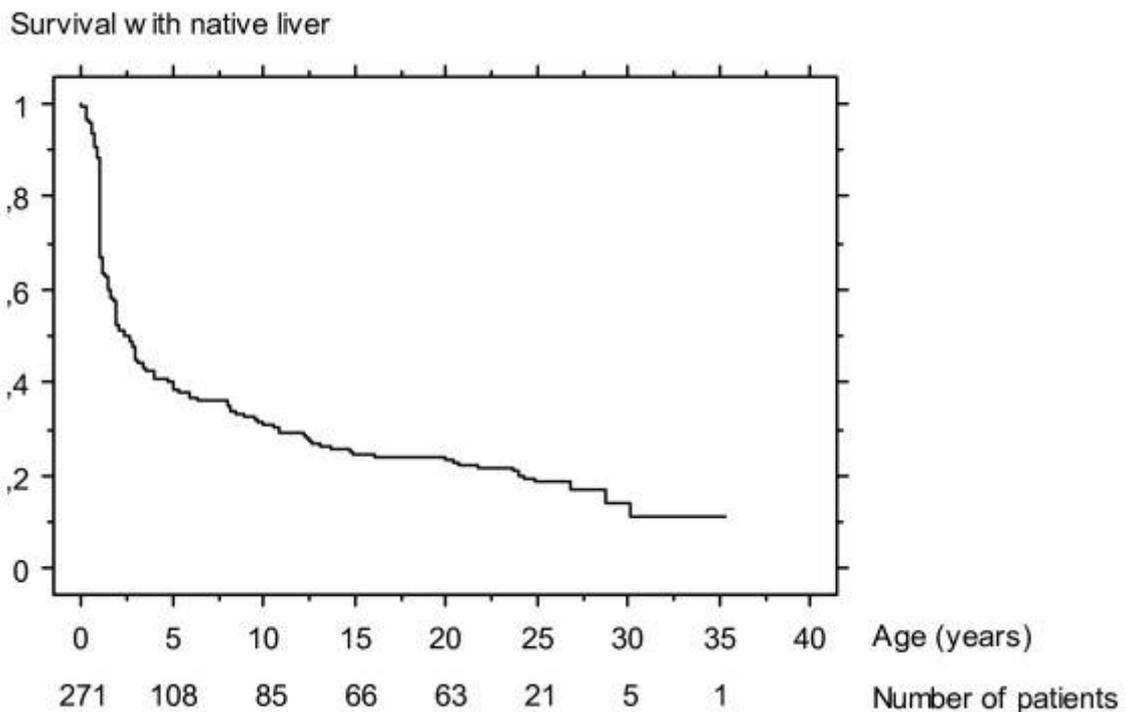


Figure 22: Courbe de survie : postopératoire en fonction de l'âge en jours lors de l'intervention

La survie actuelle à 5 ans après transplantation hépatique est de

82,1% dans United Network for organ Sharing registry [45] transplantations hépatiques pour atrésie biliaire de 1987 à 1995) [45] 76% dans le registre européen de transplantation hépatique (1,293 patients porteurs d'atrésie biliaire 1988-1997), [46] et 71% dans la série de Chardot.

Selon ce dernier, la survie après transplantation hépatique dépend uniquement de 2 facteurs pronostics indépendants: la sévérité de l'insuffisance hépatique au moment de la transplantation hépatique et l'expérience du centre dans le domaine de la transplantation hépatique pédiatrique.

Une autre étude conduite par l'établissement français des greffes [47] montre que les résultats de la transplantation hépatique sont positivement corrélés à l'expérience du centre de transplantation.

Tableau n 44 : Variation de la survie après transplantation hépatique en fonction des différents facteurs dans la série de Chardot [36]

	Survie à 5 ans après transplantation Hépatique%	Survie à 8 ans après transplantation%
Tous les patients Transplantés	71	70,8
Age au moment de la transplantation < 1 an > 1 an	48,6 75,8	75,8
Degré de l'insuffisance Hépatique au moment de la transplantation TP mde / Nle <50% TP mde / Nle > 50%	52 77,9	52 77,9
Expérience du centre (1986-1996) ≤2 transplantations / an (3 centres) 3 à 5 transplantations / an (5 centres) > 20 transplantations / an (1 centre)	45,8 59,8 77,5	59,8 77,5
Opération de Kasai précédant la transplantation Oui Non	70,2 76,5	70,2

Dans notre série, la plupart de nos patients ne sont opérés au stade de cirrhose, (90% des cas).

Donc leurs seule chance de survivre est la transplantation hépatique. Malheureusement elle est n'est pas encore possible dans notre pays.

#### 10.2- Kyste du cholédoque:

##### a- Définition :

C'est une dilatation kystique de la voie biliaire principale

##### b- Epidémiologie :

La dilatation kystique du cholédoque est une affection fréquente au Japon comme le témoigne Yomaguchi [50] qui a colligé dans la littérature 1433 cas en 1980 dont plus des 2/3 sont d'origine japonaise.

Elle est relativement rare en Europe, aux Etats-Unis et surtout en Afrique où les publications restent pauvres. [49]

Dans notre série, on a eu un seul cas de la dilatation kystique du cholédoque pendant 4 ans.

Tableau 45 : Nombre de cas de DKCC en fonction des différents auteurs

Auteurs	Année de publication	Pays	Nombre	Période d'étude
Mallet Guy et al [51]	1961	France	6	8 ans
Borde et al [52]	1973	France	11	15 ans
Klotz [53]	1973	USA	8	10 ans
Meradji et al [54]	1974	Algérie	2	9 ans
Delaitre et al [55]	1975	Algérie	3	3 ans
Cornet et al [56]	1976	Côte d'Ivoire	4	18 ans
Cornet / Moubiot et al [49]	1986	Côte d'Ivoire	3	5 ans
M. Sbihi et al [11]	1998	Maroc	1	15 ans
O. Boyahia [10]	2008	Tunisie	5	10 ans
Notre série	2010	Maroc	1	4 ans

c- Tableau clinique :

Dans la littérature [49-50-51-54-55-56], on a une nette prédominance féminine, et dans notre série le seul cas qu'on a est de sexe féminin.

Dans la littérature, le tableau clinique complet réalisant la triade de Bernheim [53] (ictère- masse de l'hypochondre droit- douleur à la palpation de l'hypochondre droit) est rarement retrouvé, et il est absent dans notre série.

Tableau n°46 : Fréquence respective des éléments de la triade de Bernheim en fonction des séries des différents auteurs

Auteur	Ictère	Douleur	Masse
Shalow et coll [60] n= 182	70%	59%	77%
Alonso Lej et coll [59] n= 94	73%	64%	59%
Meradji [54] n= 1	50%	-	50%
Cornet- Subreville 1976 [56] n= 4	100%	80%	60%
Cornet- Mobiet (1986) [49] n= 3	66%	66%	100%
Notre série	100%	-	-

Dans la littérature [51], les vomissements et le trouble de transit peuvent être présents, alors qu'ils sont absents dans notre série.

Dans la série Cornet- Mobiet et al [49], le délai de consultation moyen est de 30j, et il est de 28j dans notre série. Ce long délai s'explique par le fait que les parents s'adressent aux tradipraticiens soit au contraire parce que le diagnostic

n'est pas évoqué par les médecins du fait du polymorphisme clinique de cette affection.

L'étiologie dans notre série a mis en évidence la dilatation kystique du cholédoque avec certitude alors que dans la série Cornet/Mobiot et al [49], elle n'a posé le diagnostic de (DKCC) que dans un seul cas sur 3, le diagnostic a été affirmé dans les 2 autres cas lors de l'exploration chirurgicale, ce qui illustre bien les difficultés de diagnostic.

Dans notre série, la cytolyse été modérée.

#### d- Traitement :

L'indication du traitement chirurgical est formelle. L'intervention de référence comporte donc l'exérèse en bloc de la voie biliaire dilatée et de vésicule suivie d'une dérivation hépato-jéjunale sur anse en Y [53]

Pour l'attitude thérapeutique, notre nourrisson n'a pas bénéficié d'un acte chirurgical, il a été perdu de vue après sortie provisoire.

#### 10.3- Cholécystite alithiasique :

Dans notre série, un seul nourrisson a présenté une cholécystite alithiasique à l'âge de 23 mois, avec sérologie hépatique négative.

Le nourrisson a eu une bonne évolution avec disparition de la cholestase clinique et biologique, disparition de la cytolyse et il a eu un bon développement psychomoteur après traitement médical.

#### 10.4- Etiologies intrahépatiques :

##### a- Syndrome d'Alagille :

Ce syndrome associe 5 éléments majeurs :

- La cholestase chronique
- Les anomalies cardiaques
- Le faciès caractéristique
- Les anomalies vertébrales
- Les anomalies oculaires

##### a.1) La cholestase chronique :

Dans la série d'Alagille [63], la cholestase chronique est observée dans 91%, contre 93% des cas dans la série de Deprettere (27 patients atteints) et contre 96% des cas dans la série d'Emerik [65] (92 patients atteints).

Alors que dans notre série, la cholestase chronique est présente chez tous les nourrissons qui ont un syndrome d'Alagille.

Tableau n° 47 : La fréquence de la cholestase chronique dans les différentes séries

Séries	Fréquence de la cholestase chronique
Alagille et al [63]1987	91%
Depetterre et al [64] 1987	93%
Emerick et al [65] 1999	96%
Notre série	100%

Cette cholestase apparaît, dans la série d'Alagille durant les premiers mois de vie chez 40% des cas.

Et dans notre série d'alagille faite au service de pédiatrie CHU HASSAN II FES la cholestase apparaît durant les trois premiers mois de vie dans 75% des cas. [66]

Dans notre série, la cholestase apparaît en période néonatale chez 1 nourrisson soit 50% des cas et à l'âge de 1 mois chez un autre soit 50% des cas.

Donc 100% des malades ont une cholestase qui a apparu avant l'âge de 3 mois.

Tableau n°48 : La fréquence des malades dont la cholestase a commencé avant 3 mois de vie dans les différentes séries

Séries	Fréquence des malades dont la cholestase a commencé avant 3 mois de vie
Alagille et al [63]1987	40%
Service pédiatrie CHU HASSAN II FES [66]	75%
Notre série	100%

Cette cholestase était le principal symptôme révélateur du SAG dans tous les cas, dans la série Service pédiatrie CHU HASSAN II FES [66].

Et c'est le même cas dans notre série, il s'agit typiquement d'un ictère à Bilirubine conjuguée.

La paucité ductulaire intra hépatique est présente chez 100% des cas dans la série d'Alagille [63], alors qu'elle n'est présente dans les séries de Deprettere et d'Emerick que dans respectivement 81% et 85% des cas.

Dans notre série, cette paucité est présente chez 100% des malades.

Tableau n°49 : La fréquence des malades dont la cholestase a commencé avant 3 mois de vie dans les différentes séries

Séries	Fréquence des malades dont la cholestase a commencé avant 3 mois de vie
Alagille et al [63]1987	40%
Service pédiatrie [66]	75%
Notre série	100%

Cette cholestase était le principal symptôme révélateur du SAG dans tous les cas, dans la série Service pédiatrie [66].

Et c'est le même cas dans notre série, il s'agit typiquement d'un ictère à Bilirubine conjuguée.

La paucité ductulaire intra hépatique est présente chez 100% des cas dans la série d'Alagille [63], alors qu'elle n'est présente dans les séries de Deprettere et d'Emerick que dans respectivement 81% et 85% des cas.

Dans notre série, cette paucité est présente chez 100% des malades.

Tableau n° 50: La fréquence de la paucité ductulaire intrahépatique dans les différentes séries

Séries	Fréquence de la paucité ductulaire intrahépatique
Alagille et al [63]1987	100%
Depetterre et al [64] 1987	81%
Emerick et al [65] 1999	85%
Service pédiatrie [66] 2009	75%
Notre série	100%

Dans la série d'Alagille, les épisodes d'ictère sont séparés par des périodes de rémissions.

Alors que dans notre série, les malades n'ont pas présente de périodes de rémission.

Dans la série d'Alagille, le prurit est présent depuis le 6<sup>ème</sup> mois de vie chez 85% des cas, est persistant.

Dans la série Service pédiatrie, le prurit est présent chez un seul nourrisson soit 75% des cas.

Dans notre série, aucun nourrisson n'a présenté un prurit au moment de la consultation, alors que l'âge au moment de la consultation été respectivement de 6 mois et 4 mois et demi.

Tableau n° 51: La fréquence de prurit dans les différentes séries

Séries	Fréquence de prurit
Alagille et al [63]1987	85%
Service de pédiatrie [66] 2009	75%
Notre série	-

Dans la série d'Alagille, l'hépatomégalie est présente dans tous les cas, contre 93% des cas dans la série d'Emerick, et 50% dans la série Service de pédiatrie [66]. Alors que dans notre série l'hépatomégalie été présente chez 50% des cas.

Dans la série d'Alagille, la splénomégalie est présente chez 41% des cas, contre 70% dans la série d'Emerick, 25% dans la série Service de pédiatrie [66].

Alors que dans notre série, la splénomégalie est présente chez un seul nourrisson, soit 25% des cas.

Tableau n° 52 : La fréquence d'hépatomégalie et la splénomégalie dans les différentes séries

Séries	Hépatomégalie	Splénomégalie
Alagille et al [63]1987	100%	41%
Emerick et al [65] 1999	96%	70%
Service de pédiatrie [66]	50%	25%
Notre série	50%	25%

Aussi bien dans la série d'Alagille que dans la série d'Emerick, le taux de gamma glutamyl transferases et de phosphatases alcalines est toujours élevé.

Dans notre série ces taux sont aussi élevés.

De même, on note une hypercholestérolémie dans les séries d'Alagille, d'Emerick, Service de pédiatrie et dans notre série aussi.

a.2) Le faciès :

Le faciès caractéristique est présent chez tous nos patients, aussi bien que dans les séries de Deprettere, d'Alagille, d'Emerick, et du service de pédiatrie [66]. Où la fréquence est respectivement de 70%, 95%, 96% et 100%.

Tableau n° 53 : La fréquence du faciès dysmorphique dans les différentes séries

Séries	Fréquence du faciès dysmorphique
Alagille et al [63]1987	70%
Depetterre et al [64] 1987	95%
Emerick et al [65] 1999	96%
Service de pédiatrie [66]	100%
Notre série	100%

a.3- Les anomalies cardiaques :

Sont fréquentes (85-95%) des cas [67]. La branche de l'artère pulmonaire est le segment le plus touché de l'arbre cardiovasculaire (75% des cas) [68]. Il s'agit d'une sténose localisée  $\pm$  sévère le plus souvent non évolutive et sans conséquences hémodynamiques [66].

Les anomalies cardiaques sont présentes dans les séries de Deprettere, D'Alagille, d'Emerick et Service de pédiatrie avec une fréquence de respectivement 96%, 85%, 97% et 50% des cas.

Dans notre série, ces anomalies cardiaques sont présentes chez 100% des cas. Il s'agit d'une sténose pulmonaire dans 82,5% des cas dans la série d'Alagille contre 67 des cas dans la série d'Emerick, et 25% dans la série Service de pédiatrie [66].

Alors que dans notre série il s'agit de la sténose pulmonaire dans 50% des cas.

Tableau n° 54: La fréquence d'anomalies cardiaques dans les différentes séries

Séries	Fréquence d'anomalies cardiaques	Fréquence de Sténose de l'artère pulmonaire
Alagille et al [63]1987	85%	82,5%
Depetterre et al [64] 1987	96%	67%
Emerick et al [65] 1999	97%	-
Service de pédiatrie [66] 2009	50%	25%
Notre série	100%	50%

D'autres malformations cardiaques plus complexes sont décrites dans la littérature comme la tétralogie de Fallot (8 à 12% des cas) qu'est plus sévère chez les patients atteints du SAG que dans d'autres contextes cliniques [68-69], d'autres anomalies cardiaques rares ont été décrites telles que la communication inter ventriculaire ou inter auriculaire, la coarctation de l'aorte, les anomalies de l'artère coronaire gauche et de l'arc aortique droit. [68-69]

Ces anomalies peuvent être isolées ou associées à une sténose de l'artère pulmonaire.

Dans notre série, un nourrisson a présenté une communication inter ventriculaire rétractive soit 50% des cas.

#### a.4- L'atteinte ophtalmologique :

Est caractérisée par la persistance d'un embryotoxon postérieur (56 à 95% des cas) sans aucune relation avec le taux d'hyperlipidémie [70-71]. L'embryotoxon postérieur est retrouvé chez 56% des patients dans la série de Deprettere, contre 88% des cas dans la série d'Alagille, 78% dans la série d'Emerick et contre 75% dans la série Service de pédiatrie CHU HASSAN II.

Tableau n° 55 : La fréquence de l'embryotoxon postérieur dans les différentes séries

Séries	Fréquence de l'embryotoxon
Alagille et al [63]1987	88%
Depetterre et al [64] 1987	56%
Emerick et al [65] 1999	78%
Service de pédiatrie [66] 2009	75%
Notre série	100%

D'autres anomalies oculaires sont décrites incluant une microcornée, un kératocône, une dystrophie maculaire congénitale, une pupille ectopique, une cataracte, un strabisme divergent, une chambre antérieure superficielle une hypoplasie iridienne et des anomalies du disque optique.

#### a.5- Les anomalies vertébrales :

Représentent l'un des critères majeurs du diagnostic [61]. Ces anomalies sont observées dans 33% des cas dans la série Deprettere contre 87% dans la série d'Alagille contre 51% dans la série d'Emerick, et contre 50% dans la série .service de pédiatrie [66].

Dans notre série, elles sont observées dans 100% des cas.

Tableau n° 56 : La fréquence des anomalies vertébrales dans les différentes séries

Séries	Fréquence des anomalies vertébrales
Alagille et al [63]1987	87%
Depetterre et al [64] 1987	33%
Emerick et al [65] 1999	51%
Service de pédiatrie [66] 2009	50%
Notre série	100%

Ces anomalies vertébrales sont en rapport avec une anomalie de fusion au niveau de l'arc antérieur d'une ou de plusieurs vertèbres le plus souvent au niveau dorsal, sans conséquences sur la statique vertébrale.

Actuellement, d'autres anomalies osseuses sont décrites comme un raccourcissement de la distance inter pédiculaire, des phalanges courtes, une petite taille ou des fusions vertébrales. [72]

Dans le syndrome d'Alagille, l'altération sévère du métabolisme osseux peut être à l'origine d'une ostéoporose et de fractures pathologiques [73-74].

Plusieurs facteurs peuvent aggraver cette ostéopénie et augmenter le risque de fractures. Il s'agit essentiellement de la malnutrition chronique, du déficit en vitamines D et K, de l'atteinte hépatique et rénale chronique, du déficit en magnésium et de l'insuffisance pancréatique. [74,75]

#### a.6- Autres anomalies :

En dehors de ces cinq éléments caractéristiques, un certain nombre d'anomalies sont observées avec une fréquence moindre. Elles sont regroupées sous le nom d'éléments mineurs. Il s'agit essentiellement du timbre particulier de la voix [62,63] du retard mental de degrés variable, le plus souvent léger [61,63]. Le retard de la croissance touche environ 50% des patients; il est lié au degré de la cholestase et de la malnutrition [75-76]. Il a tendance à s'améliorer avec l'âge. Ce retard de

croissance était noté chez tous nos patients, sauf la troisième. Les anomalies vasculaires sont fréquentes; elles représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans cette population [77]. Les anomalies vasculaires cérébrales sont les plus fréquentes. Elles ont été mises en évidence chez 23% des patients asymptomatiques atteints du SAG [78]. Les lésions les plus fréquemment décrites sont les anomalies non athérosclérotiques de l'artère carotide, le syndrome de moya-moya et les amincissements de la paroi vasculaire [79-80]. L'hémorragie intracrânienne est actuellement de plus en plus décrite et représente la principale complication neurologique. Sa pathogénie n'est pas bien connue. Elle est décrite chez 10 à 25% des patients; 30 à 50% de cette hémorragie sont fatales [65-77-81-82]. Certains auteurs suggèrent que cette hémorragie est liée à l'expression du gène JAG1 au niveau du plexus durai [83]. D'autres suggèrent qu'elle est liée aux complications hématologiques des cardiopathies [84-85]. Les anomalies rénales sont rencontrées dans 40 à 50% des cas [86-87]. Une grande variété d'anomalies structurales, fonctionnelles et acquises a été identifiée: rein unique ou de petite taille, ectopie rénale, duplication urétérale, dysplasie rénale, néphrocalcinose, acidose tubulaire rénale, insuffisance rénale néonatale ou néphropathie tubulo-interstitielle avec un risque d'insuffisance rénale à l'âge adulte [86-88]. L'anomalie histologique la plus décrite correspond à une mésangioliipidose. [89-90]

Certaines anomalies très rares ont été décrites dans le SAG, incluant des sténoses trachéales et bronchiques, des atteintes pancréatiques, des sténoses et des atrésies jéjunales et iléales, la malrotation intestinale, le microcôlon, l'otite moyenne, la sinusite chronique, la macrocéphalie, l'hypothyroïdie, le diabète insulino-dépendant et parfois des lésions vasculaires multiples incluant les sténoses. La sténose de l'artère rénale peut être à l'origine d'une hypertension artérielle [91].

Tableau n° 57 : La fréquence des éléments syndromiques dans les différentes séries

	Depretière 1987	Alagille 1987	Emerick 1999	Service de pédiatrie 2009	Notre série
Paucité des voies biliaires	81%(22/27)	100%(80/80)	85%(69/81)	75%	100%
Cholestase chronique	93%(25/27)	91%(73/80)	96%(88/92)	75%	100%
Anomalies cardiaques	96%(26/27)	85%(68/80)	97%(90/92)	50%	100%
Anomalies vertébrales	33%(6/18)	78%(70/80)	51%(37/71)	50%	100%
Faciès	70%(19/27)	95%(76/80)	96%(86/92)	100%	100%
Anomalies oculaires	56%(9/16)	88%(55/62)	78%(65/83)	75%	100%
Maladie rénale	-	73%(17/23)	40%(28/69)	-	-
Eléments mineurs:					
- retard de croissance	73%(16/23)	50%	87%(27/31)	75%	100%
- retard mental	0	16%	2% (2/92)	-	-

Selon Alagille, par l'observation des éléments majeurs, il est possible de différencier le syndrome complet dans lequel tous les 5 éléments majeurs sont présents (32,5% dans sa série contre 25% dans la série d'Emerick), du syndrome partiel dans lequel seulement 4 (52,5% dans sa série contre 53% dans la série d'Emerick) ou 3 (15% dans sa série contre 22% dans la série d'Emerick) éléments majeurs sont présents,

D'après ces 2 séries, le syndrome partiel avec 4 éléments majeurs est le plus fréquent, ce qui explique sans doute le fait que notre patient ait aussi un syndrome partiel dans lequel 4 éléments majeurs sont présents:

Tableau n 58 : La fréquence des syndromes d'Alagille partiel et complet dans les différentes séries

	Série d'Alagille	Série d'Emerick	Notre série
Syndrome d'Alagille complet	32,3%	25%	100%
Syndrome d'Alagille partiel avec 4 éléments majeurs	52,5%	53%	-
Syndrome d'Alagille partiel avec 3 éléments majeurs	15%	22%	-

Par contre dans notre série tous les patients ont un syndrome d'Alagille complet avec les cinq éléments majeurs, ce pourcentage est dû probablement au nombre minime des malades (deux nourrissons).

a.7- Prise en charge thérapeutique et évolution

Dans la série d'Alagille, tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge nutritionnelle qui consiste en une supplémentation de triglycérides à chaînes moyennes et de vitamines liposolubles :

- Vitamine A: 100.000 ru tous les 2 mois,
- Vitamine E: 10 mg/Kg jusqu'à 200 mg, tocophérol toutes les 2 semaines,
- Vitamine D3 : 5 mg tous les 3 mois,
- Et Vitamine KI : 100 mg toutes les 2 semaines.

Dans cette même série, tous les patients ont reçu soit du phénobarbital (5 à 10 mg/Kg) soit de la cholestyramine (4 à 8 g/j), ce qui a réduit le prurit chez les plus jeunes patients et a permis un soulagement complet du prurit chez les plus grands. Cependant, la cholestase n'a pas été modifiée.

Dans la série d'Emerick, un prurit sévère est la cause d'une morbidité significative (approximativement 45% des enfants) durant la première décade de vie, mais ce prurit s'est amélioré typiquement avec le temps. Quatre patients ont bénéficié d'une diversion biliaire, pour un prurit réfractaire, à un âge moyen de 3 ans. Ces patients ont actuellement 4, 8,8 et 20 ans avec un temps moyen par rapport à la diversion de 6ans et demi. Trois de ces patients ont eu un soulagement prolongé de leur prurit et des xanthomes depuis la diversion biliaire.

Dans la série Service de pédiatrie les patients ont bénéficié d'un régime hypercalorique riche en triglycérides à chaînes moyennes, d'une supplémentation en vitamines liposolubles et d'une prescription de la rifampicine ou l'acide ursodésoxycholique.

Dans notre série, les deux nourrissons ont bénéficié du même protocole que dans la série Service de pédiatrie CHU HASSAN II FES.

Le décès est observé chez 26% des patients dans la série d'Alagille contre 17% seulement dans la série d'Emerick.

Dans la série d'Emerick, la transplantation hépatique pour une décompensation hépatique est nécessaire chez 21% des patients avec un taux de survie à 1 an après transplantation de 79%.

Dans notre série, l'évolution été marquée par la persistance du retard staturo pondéral et l'aggravation de la cholestase avec apparition des signes d'hypertension portale, et du prurit.

Une transplantation hépatique a été proposée chez un de nos patients ou vu de la sévérité du tableau clinique.

Cependant, cette transplantation n'a pu être réalisée en raison du manque de moyens financiers de la famille.

b- Byler :

Définition : [92]

Appelé également cholestases intrahépatiques familiales fibrogènes, c'est une cholestase intrahépatique évoluant par poussées qui a été décrite pour la première fois par Clayton et coll en 1965.

Historique :

Comme l'écrivait Riely en 1994 dans un livre consacré aux maladies du foie de l'enfant, le diagnostic des cholestases familiales restait "frustrant", car en dehors des déficits de synthèse des acides biliaires pour lesquels un diagnostic biochimique était possible depuis la fin des années 80, aucun outil de diagnostic positif n'était possible [93]. Depuis 1997, l'identification de trois gènes impliqués dans les cholestases intrahépatiques familiales fibrogènes (CIFF) va permettre de disposer d'outils de diagnostic positif, notamment en ce qui concerne le diagnostic anténatal, de progresser dans la compréhension du mécanisme de ces maladies et peut être, à plus long terme, de pouvoir proposer de nouvelles thérapeutiques.

Physiopathologie et génétique :

L'étude des acides biliaires dans le sérum et la bile des patients atteints a révélé que le mécanisme physiopathologique de cette maladie était probablement en rapport avec une anomalie du transport hépatocytaire des acides biliaires [94].

Deux gènes sont impliqués dans ce type de cholestase intrahépatique familiale fibrogène. Un premier locus a été cartographié dans une région du chromosome 18 et a permis d'identifier le gène en cause (FIC1) à la fois impliqué dans ce type de cholestase intrahépatique familiale fibrogène, répertorié sous le terme de PFIC1, mais aussi dans la cholestase récurrente bénigne [95,96]. Des mutations de ce gène qui code une ATP ase de type P, éventuellement impliquée dans le transport membranaire des amino-phospholipides, ont été identifiées chez plusieurs patients [84].

Un second locus a été cartographié sur le chromosome 2 et a permis d'identifier le gène en cause (SPGP, sister of P-glycoprotein) qui code une p-glycoprotéine responsable du transport canaliculaire ATP-dépendant des acides biliaires primaires [85,86]. Des mutations du gène SPGP ont été identifiées chez plusieurs patients dont la maladie est répertoriée sous le terme de PFIC2.

Un diagnostic anténatal pourra donc probablement être envisagé pour certains malades.

#### Epidémiologie :

L'incidence globale de la maladie est difficile à préciser mais il s'agit cependant d'une maladie rare qui atteint environ un enfant sur 100.000 nouveau-nés.

Dans l'expérience de l'hôpital Bicêtre France, les cholestases intrahépatiques familiales fibrogènes représentent 10 à 15% des causes de cholestase néonatales.

Dans notre série, elles représentent 7% des étiologies.

Tableau n 59 : Fréquence de la maladie de Byler dans les différentes séries

	Fréquence de la maladie de Byler
Notre série	7%
O.bouyahia et al [10] (n=94)	12%
M.sbihi et al [11] (n=32)	3%
Service PIII [9] (n=40)	-

C'est une affection qui touche indifféremment les 2 sexes, alors que RAZMON rapporte dans une série de 7 cas une forte proportion des garçons (5/7) [100].

Dans notre série les deux cas sont de sexe masculin.

La cholestase apparaît souvent dans les 6 premiers mois de vie [93], peut évoluer par poussées plus ou moins ictériques, puis il existe un ictère cholestatique permanent. [92]

Ce qui est le cas dans notre série, où les deux nourrissons ont eu le début des signes cliniques avant 6 mois :

- Cas n°21 : J25
- Cas n°23 : 1 mois de vie.

Consanguinité et cas similaires dans la famille :

Le caractère familial de l'affection est facile à affirmer lorsque plusieurs enfants de la même fraterie sont atteints ou lorsqu'il existe une consanguinité chez les parents, suggèrent un mode de transmission autosomique récessive. [93]

Dans notre série, la consanguinité est présente chez les deux cas présentant la maladie de Byler et elle est du 1<sup>er</sup> degré.

Le cas n°23 a un frère décédé à l'âge de 2 ans dans un tableau de cholestase non documenté.

Tableau n° 60 : Fréquence de la consanguinité et des cas similaires dans la famille selon les séries

Séries	Consanguinité	Cas similaires dans la famille
H.Aitomar et al [101]	50%	25%
Notre série	100%	50%

Clinique :

Initialement, il existe toujours une hépatomégalie ferme ou dure et une splénomégalie apparaît plus tard dans l'évolution.

Dans notre série, un seul cas sur deux qui a présenté une hépatomégalie avec splénomégalie.

Cette cholestase est caractérisée par un prurit féroce. Dans notre série le prurit a été présent chez le cas n°23.

Tableau n° 61: Paramètres cliniques selon les différentes séries

Séries	HMG ferme	Prurit
H.Aitomar et al [101]	100%	50%
Notre série	50%	50%

Biologie :

La cholestase est caractérisée par une activité sérique toujours normale de la gamma-glutamyl transférase (GGT) et une cholestérolémie normale [102-101].

Les transaminases sériques sont toujours augmentées ce qui est le cas dans notre série.

Traitement :

Des expériences préliminaires suggèrent que l'administration à long terme de l'acide ursodésoxycholique peut être un traitement efficace, et bien toléré de l'enfant ayant une cholestase familiale progressive avec GGT sérique normale [104].

La thérapie à l'acide ursodésoxycholique doit être considérée comme la thérapie de première intention [104],

En cas d'échec du traitement par l'acide ursodésoxycholique et en l'absence de cirrhose hépatique constituée, une dérivation partielle biliaire externe ou interne peut être proposée après avoir éliminé un déficit de synthèse des acides biliaires [106].

En cas d'échec du traitement médical et en présence d'une cirrhose, la transplantation hépatique représente le traitement de choix [107].

Dans notre série, les deux nourrissons ont reçus (AUDC) à raison de 15/mg/kg/j.

### L'évolution :

Les complications liées à l'hypertension portale sont relativement rares, car la maladie est principalement lobulaire et évolue inexorablement vers l'insuffisance hépatocellulaire et la mort à des âges variant de quelques mois à l'adolescence.

[102]

Dans notre série, les deux malades qu'on a ont présenté ont des poussées d'ictère tous les quatre à cinq mois. Aucun cas n'a présenté encore des signes d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatique.

Tableau n° 62 : L'évolution selon les séries

Séries	Poussées d'ictère	Décès par insuffisance HC
H.AITOUMAR et al [101]	50%	50%
Notre série	100%	-

La survenue d'un hépatocarcinome est une complication connue qui peut survenir dès l'âge de 2 ans et qu'ils font régulièrement dépister par des dosages d'alphafœtoprotéine et des échographies hépatiques [93].

c- Le déficit en  $\alpha$ 1 antitrypsine :

Définition :

C'est une maladie autosomique récessive liée à la présence d'une synthèse d' $\alpha$ 1 antitrypsine anormale intra-hépatocytaire.

Epidémiologie :

La maladie survient essentiellement chez des blancs d'origine européenne, et sa fréquence en Europe et en Amérique du Nord est comparable à celle de la mucoviscidose (1 pour 2000 à 1 pour 7000). [108]

Le déficit en  $\alpha$ 1 antitrypsine, qui se révèle avant tout par une atteinte hépatique, représente environ 5 à 10% des causes de cholestase néonatale [108].

Dans notre série la fréquence est de 4%.

Clinique :

Cette affection peut être progressive au cours des premières semaines de Vie, sans caractéristiques cliniques spécifiques, ou se présenter comme une cholestase complète soulevant le problème du diagnostic différentiel d'une atrésie des voies biliaires. [109-110].

Test de confirmation :

Le déficit en  $\alpha$ 1 antitrypsine peut être mis facilement en évidence sur une simple électrophorèse des protéides devant la disparition quasi-pathognomonique du pic des  $\alpha$ 1 globulines. Il est cependant impératif de confirmer le diagnostic par un dosage pondéral et une étude du phénotype (maladie ZZ, normal MM).

Autres examens paracliniques :

La biopsie hépatique n'est pas nécessaire au diagnostic. L'aspect histologique est même parfois trompeur par la présence de cellules géantes ou une raréfaction des voies biliaires au sein des espaces portes (paucité ductulaire). La présence de signes d'obstacle (prolifération ductulaire, thrombi biliaires) peut justifier en période néonatale, lorsque les autres investigations (échographie, voire cholangiographie

trans-hépatique) ne mettent pas en évidence de voies biliaires extra hépatiques, une laparotomie exploratrice afin d'éliminer formellement la possibilité d'une atresie des voies biliaires.

#### Evolution :

L'évolution est le plus souvent marquée par une disparition progressive de l'ictère au cours de la première année de vie, mais sa persistance au delà doit être considérée comme un mauvais élément pronostique [110] à court terme et faire envisager à terme l'inscription dans un programme de transplantation qui reste à ce jour la seule thérapeutique curative.

Cependant, la disparition de l'ictère ne correspond pas à une guérison car l'hépatopathie persiste et évolue parfois insidieusement vers une cirrhose, une hypertension portale, ou une insuffisance hépatocellulaire.

Les progrès récents de la biologie moléculaire [111] en permettent le diagnostic anténatal avec certitude puisque l'étude des phénotypes est possible.

Cependant, il n'est toujours pas actuellement possible de déterminer quel sujet parmi un homozygote PiZZ risque, ou non, de développer une hépatopathie.

d- L'infection urinaire à E. coli : [27]

Physiopathologie :

La physiopathologie reste toujours mal élucidée, plusieurs mécanismes associés ou séparés sont possibles pour expliquer la survenue de l'ictère dans l'infection urinaire chez le nourrisson :

- ✓ Perturbation de la microcirculation hépatique par l'effet direct de la bactérie en cause, particulièrement les germes gram négatif.
- ✓ Perturbation de la microcirculation hépatique par l'action des endotoxines et des médiateurs chimiques suite à l'action du germe en cause.
- ✓ Immaturité et perturbation des mécanismes hépatiques de la conjugaison.
- ✓ Atteinte non spécifique liée à la fièvre, la dénutrition ou l'anoxie cellulaire.

Dans notre série, on a eu un seul cas d'infection urinaire à E. coli responsable de la cholestase soit 4% des cas.

Tableau 63: fréquence de l'infection urinaire dans les étiologies de la cholestase dans les différentes séries

Séries	Fréquence de l'infection urinaire
Notre série	4%
O.bouyahia et al [10]	6%
F.Zgouti et al [12]	15%

La cholestase apparaît entre le 10<sup>ème</sup> j et le 20<sup>ème</sup> jour de vie [27], notre nourrisson a développé l'ictère à l'âge de 25j de vie.

Clinique :

L'infection urinaire est le plus souvent cliniquement asymptomatique, par contre on trouve un syndrome fébrile, des troubles digestifs, neurologiques, les manifestations urinaires ont été rapportées tardivement.

Dans notre série le nourrisson a présenté un syndrome fébrile associé à l'ictère cholestatique.

Caractères cliniques de la cholestase :

Selon la littérature [27] ,l'ictère est franc, les selles sont normocolorées, et les urines sont normocolorées ou foncées, alors que notre nourrisson a présenté un ictère modéré permanent, avec selles partiellement décolorées de façon permanente, et urines foncées.

L'examen physique n'a pas rapporté d'hepatosplenomegalie dans notre contexte.

Examens complémentaires :[27]

La bilirubinémie est à prédominance non conjuguée ,alors que dans notre série le nourrisson a présenté une hyperbilirubinémie de type conjuguée avec un rapport BC/BT=0 ,60 .

Les examens d'urines montrent l'infection urinaire toujours à colibacilles.

Il n'existe pas histologiquement d'aspect d'infection.

Les hémocultures peuvent cependant être positives

Traitement :

Est l'association C3G et aminosides pour diminuer le risque de récurrence. Et c'est le même traitement qu'a reçu notre patient.

Evolution : l'évolution est généralement favorable avec régression de la cholestase clinique et biologique après une bonne conduite thérapeutique.

Ce qui est le cas pour notre patient.

e- L'hépatite à cytomégalovirus :

Les infections congénitales à cytomégalovirus sont graves, parcontre les infections acquises après la naissance ont des conséquences moins sévères. [119]

Elles peuvent cependant laisser des séquelles sensorielles et comportent des risques qui justifient leur traitement.

Mode de transmission materno-fœtal [118] : intra-utérin, périnatal, post natal.

Epidémiologie :

L'infection du nouveau-né est relativement courante puisqu'on a recensé 1 cas /100 naissance, il n'existe néanmoins de séquelles que pour environ 1 cas/1000 naissance [119].

Dans notre série la fréquence de l'hépatite à cytomégalovirus est de 4%.

Tableau n 64: Données épidémiologiques de l'hépatite à CMV selon les différentes séries

Séries	Nombre	Fréquence
Notre série	1/27	4%
O.bouyahia et al [10]	1/94	1%
F.zegouti et al [12]	5/23	22%

## Clinique :

Les infections congénitales par cytomégalovirus peuvent causer des troubles très graves chez le nouveau-né, impliquant différents systèmes et organes

Et pouvant augmenter la mortalité néonatale [119].on considère maintenant que l'infection à CMV est une des infections principales expliquant le retard mental et la surdité congénitale.

### ✓ Conséquences fœtales :

RCIU, anasarque, oligo/hydramnios, hyperéchogénécité digestive, hépatique, cérébrale, dilatation ventriculaire.

### ✓ Conséquences néonatales :

- forme asymptomatique : 90% excrétion du virus dans les urines, séquelles dans 5-10% des cas : surdité évolutive et retard psychomoteur.
- infections pauci symptomatique : surdité, chorioretinite, microcéphalie, hépatomégalie
- maladies des inclusions cytomegaliques :
  - § Système nerveux central : microcéphalie, encéphalite, calcifications.
  - § Surdité, chorioretinite, hepatosplenomegalie syndrome hémorragique

Chez le nouveau-né l'infection à CMV s'accompagne fréquemment d'une atteinte hépatique parfois sévère.

Il n'est pas habituel de constater des selles décolorées lors de l'infection à CMV, l'association AVBIH et infection à CMV est décrite comme très rare [117] certains auteurs ont avancé l'hypothèse d'une intrication entre les deux pathologies.

Notre patient été admis au stade de cirrhose et HTP, il a présenté un ictère modéré avec décoloration partielle et intermittentes des selles, avec urines foncées.

### Diagnostic :

Le diagnostic a été établi sur sérologie IgM positive chez le nourrisson.

L'enquête étiologique a été poursuivie à la recherche d'une AVB associée,

Pour notre patient l'échographie qui l'a réalisé n'a pas montré de signes en faveur de l'AVB.

### Traitement :

Ganciclovir : 6 mg/kg toutes les 12h pendant 6 semaines. [118]

Dans notre série le nourrisson a bénéficié juste d'un traitement symptomatique.

### Evolution : [118]

Guérison : L'ictère cholestatique peut persister des mois, l'hépatomégalie peut persister plus d'un an après le retour à la normale du bilan hépatique.

Evolution chronique : par hypoplasie ductulaire, avec évolution vers l'HTP.

Dans notre série l'évolution globale a été vers le décès dans un délai de 1 mois dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire.

f- Maladie de Niemann Pick type C :

Définition :

C'est une lipidose lysosomale complexe avec hépatosplénomégalie et atteinte neurologique progressive. [115]

Physiopathologie :

Elle est liée le plus souvent à des mutations du gène NPC1 dans 90-95% des cas, et 4 à 5% des cas sont dus à des mutations du gène NPC2, il reste quelques cas qui sont dus à des mutations non identifiés.

Ces mutations impliquent des anomalies de transport intracellulaire du cholestérol aboutissant à une accumulation de cholestérol non estérifié dans les compartiments endosomaux tardifs et lysosomaux [112]

Epidémiologie :

La prévalence à la naissance est estimée à environ 1/130.000. [113]

Il existe une hétérogénéité clinique extrême avec un âge de début variant entre la période périnatale et plus de 50 ans.

Clinique :

L'ictère cholestatique apparaît en période néonatale qui se complique généralement d'une insuffisance hépatocellulaire avec un décès en quelques jours ou semaines.

L'ictère cholestatique néonatal prolongé est assez fréquemment le premier signe de la maladie, la maladie de Niemann Pick type C est à l'origine de 8% des ictères cholestatiques néonataux.

Cet ictère peut être isolé ou associé à une hépatomégalie dans la majorité des cas, il régresse spontanément en quelques semaines et dans 12% des cas il s'accompagne d'une insuffisance hépatocellulaire.

C'est le cas de notre patient qui a présenté son ictère dès le deuxième jour de vie avec une évolution vers l'insuffisance hépatocellulaire et le décès.

L'atteinte neurologique vient en 2<sup>ème</sup> plan : hypotonie ou retard d'éveil.

La 3<sup>ème</sup> manifestation est respiratoire, affecte particulièrement mais non exclusivement les patients atteints de NPC2.

Pour notre patient, il n'a pas présenté de signes neurologiques ni respiratoires.

### Confirmation du diagnostic

Le test à la filipine est l'examen clé du diagnostic. Il est réalisé sur une culture de fibroblastes. Un test positif montre des vésicules perinucléaires qui signent la présence intra lysosomale de cholestérol non estérifié. Lorsque la surcharge est moins évidente (phénotype biochimique «variant»), le test à la filipine peut être optimisé par la mesure du taux d'estérification du cholestérol dans les fibroblastes après charge en LDL.

L'étude moléculaire des gènes NPC1 et NPC2 est indispensable à la confirmation du diagnostic, notamment en cas de phénotype biochimique variant, et pour le diagnostic prénatal. Elle est réalisée si le test à la filipine est positif ou en cas de forte suspicion clinique.

Sur le plan anatomopathologique, le foie a un aspect non spécifique d'hépatite à cellules géantes, la recherche de cellules de surcharge est positive dans le foie.

Pour les formes infantiles précoces :

Elles débutent avant l'âge de 2 ans, et représentent 20 % à 30 % des cas. Habituellement, l'entourage ou le médecin est alerté par une hypotonie, un retard ou une stagnation des acquisitions motrices. Posturo-motrices puis psychomotrices qui s'installent entre 6 mois et 18 mois. La recherche systématique d'une perte des acquisitions précoces est un élément important dans l'orientation du diagnostic. Il apparaît une hypertonie spastique des membres évoluant rapidement vers une

tétraparésie sévère. Il existe parfois un déficit moteur des membres à prédominance distale avec des « mains tombantes » en rapport avec une neuropathie périphérique [113]. L'imagerie cérébrale peut montrer une atrophie corticale et une leucodystrophie. Le décès survient en règle avant l'âge de 5 ans. Dans ces formes précoces, l'hépatosplénomégalie est habituelle, la paralysie supranucléaire verticale du regard rarement signalée et il n'y a pas d'épilepsie.

Devant un retard psychomoteur, a priori peu spécifique, le diagnostic peut être orienté par la notion d'un ictère néonatal prolongé et ou par l'existence d'une viscéromégalie qui, lorsqu'elle existe, fait évoquer une maladie de surcharge.

Tableau n 65 : Formes pédiatriques de la maladie de NPC [112]

Âge de début	Manifestation viscérale	Manifestations neurologiques
Période pré périnatale (< 3mois)	Ascite fœtale, hydramnios Insuffisance hépatique Hépatosplénomégalie Ictère cholestatique prolonge Insuffisance respiratoire	Habituellement aucune
Forme infantile précoce (3mois à < 2ans)	Organomégalie isolée (fréquente)	Hypotonie centrale Retard des acquisitions psycho-motrices Syndrome pyramidal Neuropathie PSVR* (souvent non détectée)
Forme infantile tardive (2 à < 6ans)	Organomégalie (habituellement présente)	Maladresse motrice, chutes fréquentes Hypotonie centrale Ataxie, dysphagie, dysarthrie Dystonie Crises épileptiques, myoclonies Cataplexie PSVR* (habituellement présente)
Forme Juvénile (6-15ans)	Organomégalie (peut manquer)	Difficultés d'apprentissage Troubles du comportement. Ataxie, dysarthrie, dysphagie progressives Cataplexie Crises épileptiques. myoclonies PSVR* (quasi constante)
Adolescents (> 15 ans)	Organomégalie (peut manquer)	Signes psychiatriques (psychose, dépression) Difficultés d'apprentissage Régression cognitive Démence PSVR* Cataplexie Ataxie, dysphagie lentement progressives Crises épileptiques, myoclonies

\*PSVR, paralysie supra nucléaire verticale du regard

Récemment, le traitement par miglustat, inhibiteur de la glucosylcéramide synthétase, a permis de stabiliser les atteintes neurologiques de certains patients [116]. Cet abord thérapeutique actuellement reconnu par les autorités de santé, pourrait être d'autant plus efficace qu'il est instauré précocement [114]. Cet espoir rend le diagnostic précoce essentiel.

g) autres étiologies non rapportées dans notre sérié :

Tableau N°65 : Principales étiologies des cholestases chroniques du nourrisson selon la littérature [27]

<b>*CHOLESTASES EXTRA ET INTRAHEPATIQUES:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Atrésie des voies biliaires.</li><li>• Cholangite sclérosante.</li></ul>
<b>*CHOLESTASES EXTRAHEPATIQUES :</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Perforation des voies biliaires.</li><li>• Lithiase de la voie biliaire principale.</li><li>• Sténose congénitale du cholédoque.</li><li>• Kyste du cholédoque.</li></ul>
<b>*CHOLESTASES INTRAHEPATIQUES:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cholestases intrahépatiques familiales:<ul style="list-style-type: none"><li>– Syndrome d'Alagille.</li><li>– Cholestases intrahépatiques familiales progressives.</li><li>– Cholestase intrahépatique récurrente bénigne.</li></ul></li><li>• Déficit en al antitrypsine</li><li>• Mucoviscidose.</li><li>• Défaut de synthèse des acides biliaires.</li><li>• Galactosémie.</li><li>• Cytopathie mitochondriale.</li><li>• Glycogénose de type IV.</li><li>• Maladie de Niemann-Pick.</li><li>• Maladies peroxysomales.</li><li>• Maladie de Gaucher.</li><li>• Infections.</li><li>• Nutrition parentérale prolongée.</li><li>• Déficit en cortisol.</li><li>• Cholestase bénigne.</li></ul>

# CONCLUSION

Il est essentiel de reconnaître très rapidement la nature cholestatique d'un ictère chez un nourrisson et de préciser sa cause. La crainte de méconnaître une atrésie des voies biliaires doit être constamment présente à l'esprit. Son identification précoce doit permettre une intervention corrective avant le 45ème jour.

Vu la grande variété d'étiologies possibles et la gravité du pronostic d'un grand nombre d'entre elles, en matière de cholestase, le diagnostic étiologique doit se faire le plus rapidement possible.

Les conditions de ce diagnostic sont:

- Une anamnèse minutieuse recherchant une consanguinité, des cas similaires dans la famille.
- Un examen clinique attentif à la recherche d'un faciès particulier, du caractère de la décoloration des selles et de la taille et la consistance de l'hépatomégalie.
- Certains examens complémentaires à savoir une échographie hépatobiliaire, une cholongiographie, une biopsie hépatique, et éventuellement une exploration chirurgicale de l'abdomen.

En effet, dans notre série, le diagnostic est orienté par ces différents éléments, ainsi 36% des étiologies sont des atrésies des voies biliaires.

8% des causes sont d'origine extrahépatique et sont représentées par un cas de kyste du cholédoque et cas de cholécystite alithiasique.

30% des causes sont d'origine intrahépatique :

- 2 cas d'alagille
- 2 cas de Byler
- 1 un de déficit en  $\alpha$ 1 antitrypsine
- 1 cas de Niemann Pick
- 1 cas d'hépatite à cytomégalovirus

- 1 cas d'infection urinaire à E.coli.

Environ 44% des patients sont déjà au stade de cirrhose (26% sont au stade d'hypertension portale et presque 15% des malades sont au stade d'insuffisance hépato cellulaire.

# RESUMES

# Résumé

Les cholestases du nourrisson sont particulières par la grande variété de leurs causes et la gravité du pronostic d'un grand nombre d'entre elles qui nécessiteront ultérieurement une transplantation hépatique.

Dans le but d'estimer la place de la cholestase du nourrisson dans la pathologie gastroentérologique du nourrisson et pour une meilleure politique de diagnostic et de prise en charge, nous avons réalisé cette étude.

Ce travail concerne une étude rétrospective portant sur 27 nourrissons, atteints d'ictère cholestatique, colligés dans les services de pédiatrie, et de chirurgie pédiatrique au CHU Hassan II de Fès durant la période allant de janvier 2006 à décembre 2009.

A travers cette série, nous dégagons les caractéristiques suivantes :

L'incidence hospitalière est de 0,7%, l'âge moyen dans notre série est de 4 mois et 10 jours avec des extrêmes allant de 1 mois de vie à 24 mois. 70% de nos patients ont consulté à un âge inférieur à la moyenne. Le sexe ratio est de 1,07.

Le diagnostic est orienté par l'anamnèse, l'examen clinique et les examens paracliniques. Ainsi, l'atrésie des voies biliaires est la cause la plus fréquente de cholestase chez le nourrisson (36% des cas).

Les causes intrahépatiques viennent en deuxième position (30%), avec 2 cas de syndrome d'Alagille, 2 cas de Byler, un cas de déficit en  $\alpha$ 1 antitrypsine, un cas de maladie de Niemann Pick, un cas d'hépatite à cytomégalovirus et un cas d'infection urinaire à E. coli. Les cholestases extra hépatiques (8% des cas) sont représentées par un cas du kyste du cholédoque et un cas de cholécystite alithiasique.

Environ 44% des malades consultent déjà au stade de cirrhose, 26% sont au stade d'hypertension portale et 15% des patients sont au stade d'insuffisance hépatocellulaire.

Ces résultats sont concordants avec la littérature malgré le retard de consultation dans notre contexte, et les difficultés de prise en charge.

Dans le but d'améliorer le devenir global de ces nourrissons atteints de cholestase, une bonne conduite diagnostique et thérapeutique s'impose

## Summary

Cholestasis in infants is unique by the wide variety of causes and severity of the prognosis of a large number of them that will require a liver transplant later. In order to estimate the role of cholestasis in infants in the infant and gastroenterological diseases for better diagnosis and policy support, we conducted this study.

This work concerns a retrospective study of 27 infants with cholestatic jaundice, collected in the area of pediatrics and pediatric surgery at the CHU Hassan II of Fez during the period from January 2006 to December 2009.

Through this series, we highlight the following characteristics: The hospital incidence was 0.7%, the average age in our series was 4 months and 10 days, with extremes ranging from 1 to 24 months of life .70% of our patients were consulted at an age below moyenne. The sex ratio is 1.07.

The diagnosis is guided by history, physical examination and diagnostic tests. Thus, biliary atresia is the most common cause of cholestasis in infants and accounts for 36%. The causes intrahepatic ranked second (30%), with 2 cases of Alagille, 2 cases of Byler, a case of  $\alpha$  1-antitrypsin deficiency, a case of Niemann Pick, a case of cytomegalovirus hepatitis and one case urinary infection with E. coli. Extrahepatic cholestasis (8% of cases) are represented by a case of choledochal cyst and acalculous cholecystitis.

About 44% of patients already consulting with cirrhosis, 26% are at the stage of portal hypertension and 15% of patients are at the stage of renal hépatocellulaire.ces results are consistent with the literature despite the delay in consultation in our context, and difficulties in management.

In order to improve overall fate of these infants with cholestasis, a good conduct necessary diagnostic and therapeutic

## ملخص

الركود الصفراوي للرضيع هي خاصة باختلافها الكبير لأ سبابها و خطورة توقعات عدد كبير منها التي ستتطلب مستقبلا زرع كبد بهدف تقدير مكانة الركود الصفراوي للرضيع في علم امراض الجهاز الهضمي و من اجل تحسين السياسة التشخيصية و التكفل، انجزنا هذه الدراسة. هذا العمل يتعلق بدراسة استعراضية ل 27 رضيع مصابين بالركود الصفراوي منتقاة بمصلحة طب الأطفال و جراحة الأطفال بالمستشفى الجامعي بفاس على مرحلة 4 سنوات ( من يناير 2006 الى دجنبر 2009).

من خلال هذه السلسلة سوف نستعرض الخصائص التالية:

معدل الإصابة هو 0,7% بالسنة، معدل سن المرض في سلسلتنا هو 4 اشهر و 10 ايام ، الأقبصيين هما شهر واحد و 24 شهرا. من مرضانا استشاروا في سن اقل من المتوسط ، نسبة الجنس هي 1,07 مع غلبة طفيفة للذكور 70% .

التشخيص تم توجيهه بالإذكار ، الفحص السريري و الفحوصات القبريرية. هكذا رتق القنوات الصفراوية هو السبب الأكثر شيوعا للركود الصفراوي للرضيع و يمثل 36% الركود الصفراوي داخل الكبد يأتي في المرتبة الثانية (30%)، منها حالتان من متلازمة الأجيل، حالتان ببليير، حالة واحدة من نقص الألفا 1 انتربسين، حالة واحدة من نيومان بيك ، حالة من التهاب الكبد الوبائي بالفيروس المضخم لخلايا الكبد، و حالة من عدوى المسالك البولية القولونية. الركود الصفراوي خارج الكبد تمثل ( 8%) من الحالات ، منها حالة واحدة لكيسة قناة الصفراء و حالة لإلتهاب المرارة بدون حصي.

حوالي 44% من المرضى استشاروا في مرحلة تشمع الكبد، و 26% منهم في مرحلة فرط ضغط الدم البابي، و 15% في مرحلة الفشل الكبدي. هذه النتائج لا تتعارض عموما مع تلك المنشورة في مختلف السلسلات رغم تأخر العيادة و صعوبة التكفل في سياقنا. من أجل تحسين مستقبل هؤلاء الرضع المصابون بالركود الصفراوي، لابد من تحسين طريقة التشخيص و التكفل.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] A. HABZI, S. BENOMAR.  
Les cholestases néonatales: aspects diagnostiques, thérapeutiques et évolutives. *Espérance médicale* 2001 Avril tome 8 N° 71 pages 187 - 192.
- [2] MIELI-VERGANI G, HOWARD ER, POTMANN B, MOWAT AP.  
Late referral for biliary atresia missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1989; 421-23.
- [3] BERNARD O, GAUTHIER F.  
Progrès récents en hépatologie pédiatrique. *Arch Fr pédiatr* 1991,48: 53-56.
- [4] BALVIRS. TOMAR.  
Infantile cholestasis-Advances in its understanding: New concepts. *Acta Paediatrica Taiwanica* 2000 vol 41, N° 1 page 6-12.
- [5] D. CASTING.  
Centre hépatobiliaire ville juif, cedex, France. 2008. EM/ Consulte. Hépatologie [7-001-A-10]
- [6] O. DE VERDELHAN.  
Anatomie des voies biliaires, Méd. Univ. Rennes 1.fr.
- [7] CHANDRA. R.  
Biliary atresia and other structural anomalies in the congenital polysplenia syndrome. *J. Pediatr* 1974 85(5) : 649-655.
- [8] 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.
- [9] A. ELOURHDOUNI.  
Cholestases chroniques du nourrisson. A propos de 40 cas. Thèse n°169. Université Mohammed V. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat.
- [10] O. BOUYAHIA, I. KHELIFI, S. MRADMAZIGH, L.. CHARSALLAH, B. CHAOUACHI, M. HAMZAOUI, S. BARSAOUI, S. BEN BECHER.  
Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson: expérience de l'hôpital d'enfants de Tunis. *La Tunisie médicale*- 2008, vol 86 (N°2) : 128-135.
- [11] M. SBIHI.  
Cholestase du nouveau-né et du nourrisson : a propos de 32 cas Service de pédiatrie III. CHU Ibn Rochd Casablanca. *Revue maghrébine de Pédiatrie* 1998.

- [12] F. ZEGOUTI, K. LACHGUER, I. AIT SAB, J. ELHOUDZI, M. SBIHI.  
Cholestase du nouveau-né et du nourrisson. A propos de 32 cas, service de pédiatrie B, CHU Mohammed VI, Marrakech.
- [13] ARMENGAUD D.  
Cholestase du nourrisson. Encycl Med chic (Elsevier, Paris), Pédiatrie, 4-060-A-15, 1997,6P.
- [14] EMMANUEL JACQUEMIN, DL/VIER BERNARD.  
Diagnostic des cholestases du nouveau-né. Mt pédiatrie vol 1 n° 4 juillet Aout 1998.
- [15] BRUNELLE. F.  
Pathologie des voies biliaires de l'enfant EMC, Radio-Die IV, 33496, A10, 3,1987.
- [16] ODIEVRE. M, ALAGILLE. D.  
Hépatologie de l'enfant, EMC, pédiatrie 4060 A 10, 3-1982.
- [17] LES CHOLESTASES DU NOUVEAU-NE ET DU NOURRISSON.  
Expérience de l'hôpital d'enfants de Tunis. La Tunisie médicale 2008. Vol 86 n°02.
- [18] O. BERNARD.  
Diagnostic précoce des ictères cholestatiques chez le nourrisson. Archiv. Pédiatrique 1998, Elsevier Paris.
- [19] PIERRE BROUE, AURELIE LE MONDAT.  
Centre de compétence d'atrésie des voies biliaires de Toulouse. 2008.
- [20] A. HABZI, S. BENOMAR.  
Les cholestases néonatales. Aspects diagnostiques, thérapeutiques et évolutives. Espérance médicale 2001. Avril Tome n°871 page 187-192.
- [21] ARQ.  
Gastroentérol. Vol 43 n°4 , Sao Paolo oct/ Décembre 2006.
- [22] MICHEL ODIEVRE.  
Cholestase du nourrisson. Service de pédiatrie, hôpital Antoine- Béclère vol 3 n°2. 1996.
- [23] M. HERMIER, I. LORAS, DUCLOUX.  
Cholestases du nouveau-né et du jeune nourrisson : orientation diagnostique. La médecine infantile 1992. n°4 page : 297-305.
- [24] DEDIER ARMENGOUD.  
Livre pédiatrique, orientation diagnostiques : Ictère néonatal. Page 65.

- [25] M. STRULLU, M. VANIER, A. DAVID, B. ISIDOR.  
Métabolisme- Un cas de maladie de Niemann-Pick avec insuffisance hépatocellulaire prédominante. Science direct, SFP-P190 .
- [26] NEBBIA G, HADCHOUEL M, OD/EVRE M, ALAGILLE D.  
Early assessment of liver disease associated with  $\alpha$ 1antitrypsin deficiency in childhood. 1. *Pediatr* 1983,102: 661-665.
- [27] GARCIA.FJ, NAGER,ET AL .  
Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infancy .  
*pediatrics* 2002,109:p846-851.
- [28] ALAGILLE D, ESTRADA A HADCHOUEL M et al.  
Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia) : Review of80 cases.*J. Pediatr* 1987;110: 195-200.
- [29] BENBECHER, GAMOUDI.A, BOUGHANMI. M.  
Cholestase et maladies hépatiques de l'enfant. Etude épidémiologique et histologique rétrospective de 660 cas. *Revue Magrèbine de Pédiatrie* 1993, 3: 255-8.
- [30] DEBRAY. D, PARIENTE. D, GAUTHIER. F.  
Cholestiasis in infancy : a study of 40 cases. *J. Pediatr.* 1993, 3 : 385-91.
- [31] ROSENTAL. P, MILLER J.H, SINOTRA.FR.  
Hepatobiliary scintigraphy and the string test in the evolution of neonatal cholestasis. *J. Pediat. Gastroenterol Nutr* 1989 ; 8 : 292-6.
- [32] CHOLESTASE DU NOURRISSON :  
A propos de 25 cas service de pédiatrie D, CHU Oran. Algérie (Janvier 1999- Juillet 2004). *Revue maghrébine de pédiatrie.* 2005.
- [33] GAUTIER M, MOITIER G, ODIEVRE M.  
Uncorrectable "extrahepatic biliary atresia: relation ship between intrahepatic bile duct pattern and surgery. *J Pediatr surg* 1980, 15: 129-32.
- [34] F. GAUTHIER.  
Atresie des voies biliaires aspects chirurgicaux. *La chirurgie hépatobiliaire de l'enfant* page 73-84.
- [35] BATES MD, BUCUVALAS JE, ALONSO MH, . RYCKMAN FC.  
Biliary atresia: pathogenesis and treatment.. *SemIn Liver Dis* 1998,18: 281-93.

- [36] CHARDOT. C, CARTON. M, SPIRE BENDELAC. N, LE POMMELET. C, GOLMARD.JL, AUVERT. B.  
Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999, 30: 606-11.
- [37] D.W. GREEN. MB, FRCA, MBA, E.R, HOWARDS. MS, FRCS AND MARK DAVENPORT.  
Anaesthesia. A perioperative management and outcome of correction of extra hepatic biliary atresia in the infant : a review of 50 cases in the king's college hospital series. *Pediatrics anaesthesia* 2000 10 : 581-589.
- [38] MCKIERNAN. PJ, BAKER. AJ, KELLY. DA.  
The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000, 355 : 25-29.
- [39] FREDERICK M KARRER, JOHN. R. LILLY, BARBARA. A, STEWART. AND ROBERTA J HAIL.  
Biliary atresia registry, 1976 to 1989. *J Pediatr Surg* 1990; 25: W 10: 1076-1081.
- [40] MARK DAVENPORT, NANDA KERKAR, G. MELI-VERGANI, A. P. MOWAT, AND E.R. HOWARD.  
Biliary atresia: The King's College Hospital experience (1974-1995). *Journal of pediatric surgery*, vol 32 W 3 (March), 1997: 479-485.
- [41] LACHAUX.A, DESCOS. B, PLAUCHU. H, WRIGHT.C, LOUIS.D, RAVEAU. J et al.  
Familial extrahepatic biliary atresia, *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998, 7 (2) ; 280-3.
- [42] BOB. L, OJEH.C, CHIUD.D, MACHADO. A, COLOMBANI.P, SCHWARTZ.K.  
Lack of evidence for rotavirus by polymerase chain reaction / with biliary atresia. *Pediatr Res* 1997, 41 (2) : 229-34.
- [43] Service de chirurgie pédiatrique à l'hôpital Cantonal de Genève, étude rétrospective portant sur 23 cas.  
Depuis Août 1989 jusqu'à août 2001. c : Documents and settings/ user/Mes Documents/ impor avb. Htm.
- [44] NIOM, OHI R, SHIMAOKA S et al.  
The outcome of surgery for biliary atresia and the current status of long-term survivors. *Tohoku J Exp Med* 1997; 181: 235-244.

- [45] UNOS.  
1997 SR G OPTN. Annual report. Richmond: United Network for organ sharing, 1997.
- [46] European liver transplant registry.  
ELTR report 1997. Ville juif: European liver transplant Registry 1998.
- [47] GOLMARD JL, CHALEM Y, DUNBAVAND A, MESNIL F, DURAND D.  
Evaluation des greffes d'organes en France: existe-t-il un effet centre? Bull Acad Nationale Med 1999; 183 : 7-38.
- [48] JCF COUTO, JMB LEITE, AV MACHADO, NST SOUZA.  
Service de médecine fœtale, Brésil. Journal de radiologie Vol 83, N°5- Mai 2002 PP. 647-649. EM consulte.com/article/121297.
- [49] R. BANKOLE, B. BONKOUNGOU, A. N'GUESSAN, L. MOBIOT, L. CORNET.  
Les dilatations kystiques congénitales du cholédoque. A propos de 3 cas. Médecine d'Afrique noire :1997, 44(6)
- [50] YAMAGUCHI.  
Congenital choledochal cyst Analysis of 1,433 patients in the Japanese literature. The Amer .J .of Surg Nov, 1980,140: 653-656
- [51] P. MALLET GUY, J. REBOUILLAT, F. ROWSKI.  
La dilatation congénitale du cholédoque. A propos de 6 cas opérés en 8 ans sous contrôle manométrique et radiographique. Lyon Chic 1961,57 (1): 15-31.
- [52] J.L BORDE,P.MITROFANOFF, M. GROSLEY.  
Dilatation kystique congénitale au choledoque. Ann. Chir. 1973,26 (3): 286-291
- [53] D. KLOTZ, RD. COHN, P K. KOHMEIER.  
Choledochal cysts: diagnostic and therapeutlc problems. J. Pediatr. Surg 1973,8,(2) 271-283.
- [54] B .MERADJI.  
Dilatation Kystique de la voie biliaire principale à propos une observation. Ann Alger de Chir. ]974, VII (3): 40-45.
- [55] B. DELAITRE J. LEMAIGRE, J. A TSAMERNA ,Z. KLIOURA.  
Dilatation kystique du choledoque, a propos de 3 cas Chir 1975 101: 769-776
- [56] L..CORNET, C .SUBREVILLE, J.L ORSONI.  
Quatre cas de dilatations kystiques de la voie biliaire principale. Bordeaux Méd. 1976,9, (25): 2005

- [57] M. BERNHEIM, P. MARLON, A. RAUJ.  
Kyste congénital du cholédoque chez le nourrisson. Rapport d'un cas  
*Pédiatrie*, 1953, 8: 677-683;
- [58] J.M. BABUT, FEUILLU ET M. GERMAIN.  
Exérèse ou dérivation interne - une alternative thérapeutique pour les  
dilatations kystiques du cholédoque à propos de 4 cas. *Ann. de Chir. inf.*  
Nov. Dec, 1973, 14 (6) 3: 9-38:
- [59] F. ALONSO LEJ, W.B. REVER. D.J. PESSAGNO.  
Congenital choledocal cyst with a report of 12 and analysis of 94 cases *Int.*  
*Abst Surg*, Janv. 1959, 108 (1): 1-30 .
- [60] E. TSARDAKAS. A.M. ROBNETT.  
Congenital Cystic dilatation of the common bile duct report of 3 cases,  
analysis of 57 cases and review of literature. *Arch, Surg*, 1956, 72: 311-327.
- [61] ALAGILLE D, ODIEVRE M, GAUTIER M, DOMMERGUES JP.  
Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral  
malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and  
sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975, 86 ; 63-71.
- [62] SPINNER NB.  
Genetics of Alagille Syndrome. *Prog Pediatr Cardiol* 2005, 20 : 169-76.
- [63] ALAGILLE D.  
Alagille syndrome today. *Clin Invest Med* 1996, 19 (5) : 325-30.
- [64] DEPRETTERE A, PORTMANN B, MOWAT AP.  
Syndromic paucity of the intrahepatic bile ducts: diagnostic difficulty ; severe  
morbidity through-out childhood. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987 ; 6 :  
865-871.
- [65] EMERICK KM, RAND EB, GOLDMUNTZ. E et al  
Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to  
prognosis. *Hepatology* 1999 ; 29 : 822-9.
- [66] S. BENMILOUD, Z. LAKHSSASSI, I. LAFRAN, S. ATMANI, A. BOUHARROU, M.  
HIDA.  
Le syndrome d'Alagille, service de pédiatrie, Hôpital El Ghassani, CHU II, Fès,  
Maroc. 2009. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2009) 22, 278-285 .
- [67] SPINNER NB.  
Genetics of Alagille syndrome. *Prog Pediatr Cardiol* 2005, 20 : 169-76.

- [68] MC ELHINNEY.DB, KRANTZ.ID, BASON.L., PICCOLI.DA, EMERICK.KM, SPINNER.NB, et al.  
Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or alagille syndrome. *Circulation* 2002, 106 : 2567-74.
- [69] NANCY. B. SPINNER.  
Genetics of alagille syndrome. Divisions of Human Genetics and clinical laboratoires, The children's Hospital of Philadelphia at the University of Penn Sylvania School of Medecine. *Progressin Pediatric cardiology* 20 (2005) 169-176.
- [70] WELLS. KK, PULIDO .JS, JUDISCH. GF, OSSOINIG .KC, FISHER .TC, LABRECQUES.DR.  
Ophtalmic features of alagille syndrome (aterio hepatic dysplasia). *J. Pediatr. Ophtalmol strabismus* 1993, 30 : 130-5.
- [71] HINGORANI M, NISCHAL KK, DAVIES A, BENTLEY C, VIVIAN A, BAKER AJ et al.  
Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophtalmology* 1999, 106 : 330-7.
- [72] ROSENFELD. NS, KELLEY .MJ, JENSEN .PS, COTLIER .E, ROSENFILED .AT, RIELY.CA.  
Arteriohepatic dysplasia : radiologic features of a new syndrome. *Am J Roentgenol* 1980 ; 135 : 1217-23.
- [73] HEUBI JE, HOLLIS BW, SPECKER B, TSANG RC.  
Bone disease in chronic childhood cholestatis. I. Vitamin D absorption and metabolism. *Hepatology* 1989 ; 9 : 258-64.
- [74] HEUBI.JE, HIGGINS.JV, ARGAO.EA, SIERRA.RI, SPECKER.BL.  
The role of magnesium in the pathogenesis of bone disease in childhood cholestatic liver disease : a preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997 ; 25 : 301-6.
- [75] OLSEN.IE, ITTENBACH.RF, ROVENER.AJ, LEONARD.MB MULBERG.AE, STALLINGS.VA, et al.  
Deficits in size-adjusted bone mass in children with alagille syndrome. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005, 40 : 76-78.
- [76] ARVAY JL, ZEMEL BS, GALLAGHER PR, ROVNER AJ, MULBERG AE, STALLINGS VA, et al.  
Body composition of children aged 1 to 12 years with biliary atresia or Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:146-50.

- [77] KAMATH BM, SPINNER NB, EMERICK KM, CHUDLEY AE, BOOTH C, PICCOLI DA, et al.  
Vascular anomalies in Alagille syndrome: A significant cause of morbidity and mortality. *Circulation* 2004;109:1354-8.
- [78] EMERICK KM, KRANTZ ID, KAMATH BM, DARLING C, BURROWS DM, SPINNER NB, et al.  
Intracranial vascular abnormalities In patients with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:99-107.
- [79] WOOLFENDEN AR, ALBERS GW, STEINBERG GK, HAHN JS, JOHNSTON DC, FARRELL K.  
Moya-moya syndrome in children with Alagille syndrome: additional evidence of a vasculopathy. *Pediatrics* 1999;103:505-8.
- [80] CONNOR SE, HEWES D, BALL C, JAROSZ JM.  
Alagille syndrome C associated with angiographic moya-moya. *Childs Nerv Syst* 2002;18:186-90.
- [81] HOFFENBERG EJ , NARKEWICZ MR, SONDHEIMER JM, SMITH DJ, SILVERMAN A, SOKOL RJ.  
Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr* 1995;127:220-4.
- [82] LYKAVIERIS P, CROSNIER C.  
Bleeding tendency in children with Alagille syndrome. *Pediatrics* 2003;111:167-70.
- [83] CROSNIER C, ATTIE-BITAEH T, ENEHA-RAZAVI F, AUDOLTENT S, SOUDY F, HADEHOUE M, et al.  
Jagged1 gene expression during human angiogenesis elucidates the wide phenotypic spectrum of Alagille syndrome. *Hepatology* 2000;32:574-81.
- [84] GILL JC, WILSON AD, ENDRES-BROOKS J, MONTGOMERY RR.  
Loss of the largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects. *Blood* 1986;67:758-61.
- [85] SCHIEVINK WI, MOKRI B, PIEPGRAS DG, GITTENBERGER DE GROOT AC.  
Intracranial aneurysms and cervicocephalic arterial dissections associated with congenital heart disease. *Neurosurgery* 1996; 39:685-9.
- [86] TOLIA V, DUBOIS RS, WATTS FB, PERRIN E.  
Renal abnormalities in paucity of interlobular bile ducts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:971-6.

- [87] BERARD E, SARLES J, TRIOLA V, GAGNADOUX MF, WERNERT F, HADCHOUËL M, et al.  
Renovascular hypertension and vascular anomalies in Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998;12:121-4.
- [88] MARTIN SR, GAREL L, ALVAREZ F.  
Alagille's syndrome associated with CYSTIC renal disease. *Arch Dis Child* 1996;74:232-5.
- [89] HABIB R, DOMMERGUES JP, GUBTER MC, HADCHOUËL M, GAUTIER M, ODIEVRE M, et al.  
Glomerular mesangiolipidosis in Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *Pediatr Nephrol* 1987
- [90] CHANG SK, LINDRIDGE J, MANIZ C, MOWAT AP.  
Exocrine pancreatic insufficiency in syndromic paucity of interlobular bile ducts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9:445-9.
- [91] DHORNE POLLET S, DELEUZE JF, HADCHOUËL M, BONAITI-PELLIE C.  
Segregation analysis of Alagille syndrome. *J Med Genet* 1994; 31:453-7.
- [92] JACQUEMIN E, SETCHELL KDR, O'CONNELL NC et al.  
A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 $\beta$ -hydroxy-C27-steroid dehydrogenase / isomerase deficiency. *J Pediatr* 1994 125. 379-84
- [93] RIELY CA.-  
Familial intrahepatic cholestasis syndromes. In :Suchy FJ, eds. *Mosby Year Book* 1994,443-459.
- [94] JACQUEMIN E, DUMONT M, BERNARD O et al.-  
Evidence for defective primary bile acid secretion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease). *Eur J Pediatr* 1994 ; 153 : 424-8.
- [95] HOUWEN RHJ, BAHARLOO S, BLANKENSHIP K et al.  
Genome screening by searching for shared segments: mapping a gene for benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Nature Genet* 1994; 8 : 380-386.
- [96] LACHAUX A. LORAS-DUCLAUX I. BOUVIER R et al.-  
Benign recurrent cholestasis with normal gamma-glutamyl-transpeptidase activity. *J Pediatr* 1992 ; 121 : 78-80.

- [97] BULL LN. VAN EJK JT. DEYOUNG JA et al.-  
A gene encoding a P-type A TPase mutated in two forms of hereditary cholestasis. *Nature Genet* 1998; 18: 219-223.
- [98] STRAUTNIEKS SS. KAGALWALLA AF. TANNER MS et al.  
Identification of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC2 on chromosome 2q24. *Am: J Hum Genet* 1997. 61 : 630-633.
- [99] STRAUTNIEKS SS. BULL LN. KNISELY AS et al.-  
A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nature Genet* 1998 ; 20 : 233-8.
- [100] RAZEMON. P, LECOMTE. M, MARY JP.  
La maladie de Byler à propos de 7 cas. *Pédiatrie* 1988, 43 ; 361-370.
- [101] H. A ITOUMAR, F. JABOURIC, B. CHKIRATE, A. ROUICHI, A. BENTAHILA, A.M. BELHADJ.  
Maladie de Byler à propos de 2 cas. Service de pédiatrie IV. Hôpital d'enfants CHU Ibn Sina Rabat.
- [102] MAGGIORE G, BERNARD O, RIEL Y CA et al.-  
Normal gammaglutamyl-transpeptidase activity identifies groups of infants with idiopathic cholestasis with poor prognosis. *J Pediatr* 1987 ; 111: 251-2.
- [103] ALONSO EM, SNOVER DC, MONTAG A et al.  
Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 128-133.
- [104] JACQUEMIN E, HERMANS D, MYARA A, HABES D, DEBRAY D, HADCHOUEL M, et al..  
Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hépatology* 1997,25: 519-23 .
- [105] WHITINGTON .PF, WHITINGTON .GL..  
Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988 ; 95: 130-6.
- [106] HOLLANDS.CM, RIVERA-PEDROGO.FJ. GONZALEZVALINA.R et al..  
Ileal exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Ped Surg.* 1998. 2 : 220-224 .
- [107] SOUBRANE.O, GAUTHHER.E, DEVICTOR.D et al..  
Orthotopic liver transplantation for Byler disease. *Transplantation* 1990 ; 50: 804-6.

- [108] ANTITRYPSIN DEFICIENCY:  
Memorandum. Bulletin of the world health Organization, 1997,75 (5) 397-415.
- [109] WALL.M et al.  
Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1-antitrypsin deficiency. Journal of pediatrics, 1990, 116: 248-251.
- [110] IBARGUEN.E, GROSS.CR, KAYSAVIK.S, SHARP.L.  
Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency, prognostic indicators. J Pediatr 1990, 117: 864-870.
- [111] SCHWATZ.M, BRUUN PETERSEN .K, GREGERSEN .N.  
Prenatal diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency using polymerase chain reaction. Clin Genet 1989,36: 419-426.
- [112] B. HERON, H. OGIER.  
La maladie de Niemann-Pick type C : Diagnostic clinique des formes pédiatriques. Science Direct 2010, 17 : 545-549.
- [113] ZAFEIRIOU .DI, TRIANTAFYLLOU. P, GOMBAKIS. NP et al..  
Niemann Pick type C disease associated with peripheral neuropathy. Pediatr Neurol 2003, 29 : 242-4.
- [114] WRAITH. JE, BOUMGARTNER. MR, BEMBI.B, et al.  
Recommendations on the diagnosis and management of Niemann Pick disease type C. Mol Genet Metab 2009, 98 : 152-65.
- [115] PATTERSON. MC, VANIER.MT, SUZUKI .JA, et al.  
Niemann-Pick disease type C: a lipid trafficking disorder. In: Scriver CR et al Eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw. Hill, New York, 2001: 3611-33.
- [116] PINDA.M, WRAITH .JE, MENGEL. E, ET AL.  
Miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C (NPC-C): a multicenter observational retrospective cohort study: Mol Genet Metab 2009, 98 243-9.
- [117] FISCHLER.B, EHRNST.A, FORSGREN.M.  
The viral association of neonatal cholestases in Sweden , a possible link between cytomegalovirus and extra hepatic biliary atresia . J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998 : 57-64 .

[118] A.HABZI.

Infections virales néonatales. Service de néonatalogie soins intensifs. Hôpital d'enfants .CHU IBN ROCH Casablanca. Santé Maghreb/ Maroc.

[119] R.DUNDARUZ, R.AKIN, V.OKUTAN, U.SARICI, F.APLAY, E.GOKCAY.

Infection acquise par cytomégalovirus chez le nourrisson .un cas traite avec succès par le Ganciclovir .La presse médicale 21juin 1997 /26/n21.