

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 36

LES CHOLESTASES INTRA-HEPATIQUES
FAMILIALES PROGRESSIVES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Hélène MABUNGU MIAMPAMUKINA

Née le 24 Avril 1990 à Kinshara

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : PFIC – Cholestase familiale – Sécrétion biliaire –
Enfant.

JURY

Mme. N. MOUANE

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. T. MESKINI

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. N. LAMALMI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. S. ETTAIR

Professeur de Pédiatrie

JUGES

Mr. M. KISRA

Professeur de Chirurgie Infantile



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - *Directeur HMI Med V*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie



Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-ptisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie

Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie



Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie



Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





DEDICACES



Au Dieu tout puissant

Qui a été là au début de ce projet d'études

Qui m'a soutenue

Qui m'a toujours tendu la main quand je tombais

Qui m'a remplie de sagesse et d'intelligence

Tout cela, non pas à cause de moi

Mais

Par ta bonté infinie

A ma Mère

Toi qui n'as jamais baissé les bras pour nous tes enfants, Toi cette femme forte, belle, aimable.

Toi qui malgré toutes ces années passées sans te voir reste toujours proche de mon Cœur.

Rien de tout ce qui sortira de ma bouche ne saurait réellement exprimer le fleuve d'amour que mon cœur porte pour toi.

En ce jour tant attendu, je te dédie ce travail qui est le fruit de tous nos efforts.

A mon Père

Depuis toute petite tu as été le tout premier professeur que la vie m'a donné la chance d'avoir.

Ton dévouement au travail bien fait a toujours été la base de toutes mes entreprises.

Je te dédie ce travail en mémoire de toutes ces nuits de travail ensemble.

A mon Fiancé et meilleur ami

Je bénis Dieu pour le jour de notre rencontre et depuis ma vie à tes côtés est rempli de belles surprises.

Au-delà de tout, tu es tout d'abord un exemple de courage et de travail pour moi.

Ton amour, tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal m'ont permis de réussir mes études.

En ce jour mémorable, je te dédie ce travail en signe de reconnaissance pour tous tes précieux conseils.

Que Dieu réunisse nos chemins pour une longue et sereine vie à deux,

Je t'aime !

*A mes Frères : Risien, Arnold, Francis, Eric, Showme, Aimé, Egide, Bosco
et à ma sœur Christelle*

Vous, qui avez tous porté une pierre à cet édifice.

Le soutien que vous m'avez apporté durant mon cursus est inestimable.

Veillez trouver par ce travail l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mes tantes et oncles,

*Pour tous les conseils, soutien apportés tout long de mon cursus,
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression ma tendre affection.*

Je vous remercie.

A mes Amies et sœurs

*Karelle KOUAME, Fatimatou Zahra, COULIBALLY, Sylvia OPOKU,
Christelle NTUMBA, Carmen TAMBOUROU, Sonia VEIGA et Gilsa
CARDOSO, Amal LAHFIDI.*

En souvenir des moments agréables et désagréables passés ensemble.

Vous m'avez donné une famille au Maroc,

des sœurs sur qui je pouvais compter

Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma tendre affection.

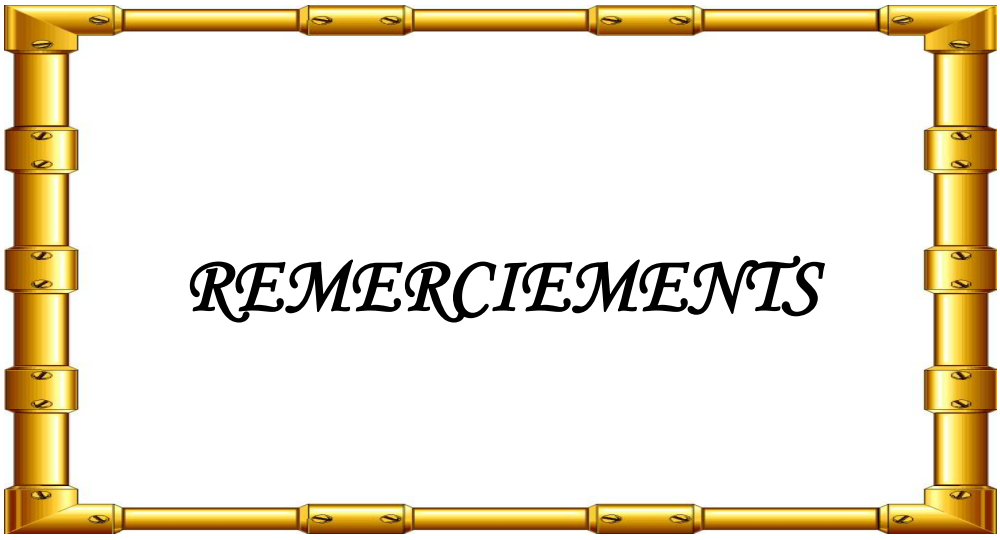


A mes autres amis que j'ai omis de citer

A toute l'équipe formidable du service P3

*Je vous dédie ce travail en signe de ma profonde reconnaissance
pour toute l'aide apportée.*

Remerciements



REMERCIEMENTS

A notre maitre et Présidente de thèse

Mme MOUANE NEZHA

Professeur de Pédiatrie

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en
acceptant de présider la soutenance de cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et
professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance,
notre profond respect et notre plus grande estime.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Mr. MESKINI TOUFIK

Professeur de Pédiatrie

*Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long
de son élaboration, avec bienveillance et compréhension.*

*Flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes
au cours de cette collaboration.*

*Votre accueil si simple, pour l'une de vos élèves, vos qualités
humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignement
complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.*

*Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et
l'expression de notre profonde reconnaissance*

A notre maître et juge de thèse

Mme LAMALMI NAJAT

Professeur d'Anatomie pathologique

*Permettez-nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire
partie de nos juges.*

*En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons
bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent
toute
admiration et tout respect.*

*Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et
admiration.*

A notre maître et juge de thèse

Mr. ETTAIRSAID

Professeur de Pédiatrie

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles.

Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse

Mr. KISRA Mounir

Professeur de Chirurgie infantile

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionnés par vos qualités humaines et professionnelles.

Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.



*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

LISTE DES ABREVIATIONS

ABCB4	: ATP binding cassette subfamily B member 4
ALAT/GPT	: Alanine amino-transférase/ Glutamate pyruvate transaminase
ASAT/GOT	: Aspartate amino-transférase/Glutamate oxaloacétique transaminase
AUDC	: Acide ursodésoxycholique
BD/BC	: Bilirubine directe/ bilirubine indirecte
BRIC 1	: Benign recurrent intrahepatic cholestasis 1
BSEP	: Bile salt export pump
CCK	: cholécystokinine
CMM	: Complexes migrants moteurs
CMV	: Cytomégalovirus
CVC	: Circulation veineuse collatérale
D.S	: Déviation standard
DBPI	: Dérivation biliaire partielle interne
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
FIC 1	: Familial intrahepatic cholestasis 1
FOGD	: Fibroscopie oeso-gastro- duodénale
GGT	: Gamma- glutamyl transpeptidase
HPM	: Hépatomégalie

HTA	: Hypertension artérielle
HTP	: Hypertension portale
Ictère NN	: Ictère néonatal
IHC	: Insuffisance hépatocellulaire
IM	: Intra Musculaire
MDR3	: Multi – drug resistant 3
NEDC	: Nutrition entérale à débit continu
NTCP	: Sodium / Taurocholate Co- transporting Polypeptide
PAL	: Phosphatase alcaline
PFIC	: Progressive Familial intrahepatic cholestasis
RE	: Réticulum endoplasmique
SNN	: Souffrance néonatale
SPM	: Splénomégalie
TCM	: Triglycérides à chaînes moyennes
TH	: Transplantation hépatique
TPJ2	: Tight junction protein 2.
ZO	: Zonula Occludens

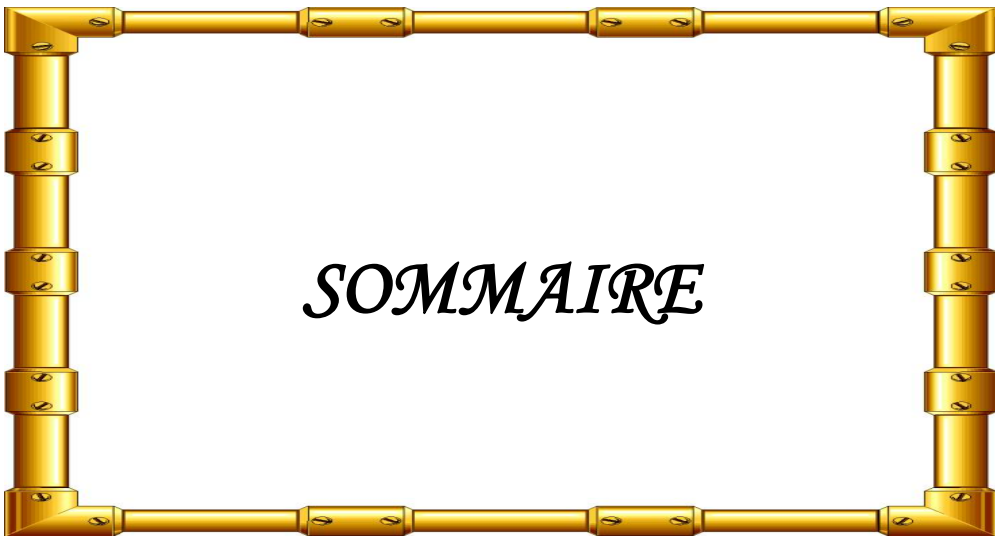
LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma montrant la structure du lobule hépatique	6
Figure 2 : Biopsie hépatique d'une fille de 6 ans atteinte de PFIC 1 montrant une bande de cholestase canaliculaire avec des pseudo rosettes et une inflammation minimale.(7)	9
Figure 3 : Transporteurs impliqués dans la formation et la sécrétion de la bile(8).....	10
Figure 4 : Localisation des principaux transporteurs hépatobiliaires.....	17
Figure 5 : Ethiopathogénèse des PFIC	24
Figure 6: PFIC type 1 avec une cholestase lobulaire sévère et un désordre architectural lobulaire (13)	26
Figure 7 : A : Patient atteint de PFIC 2 dont la biopsie est identique à la PFIC1 ; B : Immunohistochimie montrant une légère fixation.....	31
Figure 8 : Approche schématique pour le diagnostic des PFIC, excluant la période néonatale, durant laquelle l'atrésie des voies biliaires est la principale cause de cholestase.3 β -HSD : 3-bêta-hydroxy Δ 5-C27-stéroïde oxydoréductase ; α 1-AT : alpha-1-antitrypsine.(34)	42
Figure 9 : Schéma montrant l'anastomose cholécysto-iléo-colique lors d'une DBPI. ...	50
Figure 10 : Pharmacothérapie spécifique ciblée dans la PFIC	54
Figure 11 : Répartition des patients selon les types de PFIC.....	71
Figure 12: Répartition des cas de PFIC selon le sexe.	72
Figure 13 : Graphique montrant le pourcentage des patients issus d'un mariage consanguin.	73
Figure 14 : Répartition des patients selon le degré de consanguinité	73
Figure 15 : Répartition des patients selon le motif de consultation	76

Figure 16 : Répartition des patients selon l'âge de début de la symptomatologie.....	76
Figure 17 : Signes fonctionnels rapportés à l'admission	78
Figure 18 : Evaluation de la croissance des patients.....	79
Figure 19 : Répartition des patients atteints d'hypertension portale selon les types.....	80
Figure 20 : graphique récapitulatif des données biologiques de la cholestase	82
Figure 21 : Répartition des cas de cytolyse selon le type de PFIC	83
Figure 22 : Répartition des patients selon le TP	84
Figure 23 : Croissance staturo-pondérale du patient n°8 (PFIC2).....	90
Figure 24: Croissance staturo-pondérale du patient n°10 (PFIC1).....	91
Figure 25: Croissance staturo-pondérale du patient N°13 (PFIC 1).....	92
Figure 26 : Croissance staturo-pondérale du patient N°15 (PFIC2).....	93
Figure 27: Croissance staturo-pondérale du patient N°16 (PFIC1).....	94
Figure 28: Croissance staturo-pondérale du patient N°17 (PFIC1).....	95
Figure 29: Croissance staturo-pondérale du patient N°19 (PFIC3).....	96
Figure 30: Croissance staturo-pondérale du patient N°20 (PFIC1).....	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Nomenclature et fonction des principaux transporteurs hépatocytaires	12
Tableau II : Composition de la bile du cholédoque humain	13
Tableau III : Mutations provoquant une cholestase Intra hépatique familiale progressive de type 1(PFIC1).....	27
Tableau IV : Mutations provoquant une cholestase Intra hépatique familiale progressive de type 1(PFIC1).....	28
Tableau V : Caractéristiques de la PFIC3, du syndrome LPAC et de l'ICP, d'après (Berkane et al. 2000, Degiorgio et al. 2007, Reyes 2008, Rosmorduc and Poupon 2007, Rosmorduc et al. 2003, Jacquemin et al. 2001)	36
Tableau VI : récapitulatif de principales caractéristiques des trois types de PFIC	38
Tableau VII : Paramètres biologiques de cytolyse.....	82
Tableau VIII : Répartition des anomalies échographiques.....	86
Tableau IX: Etude comparative selon l'âge du début de la présentation clinique	104
Tableau X : comparaison des séries selon le motif de consultation.....	105
Tableau XI : Comparaison des antécédents dans les différentes études	107



INTRODUCTION	1
1. INTRODUCTION.....	2
2. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES	5
2.1. Anatomie fonctionnelle du foie.....	5
2.2. Voies biliaires intrahépatiques	6
2.3. Physiopathologie de la cholestase.....	7
2.3.1 Mécanisme de la cholestase	7
2.3.2. Conséquences de la cholestase.....	7
2.4. Formation de la bile.....	9
2.5. Composition de la bile.....	13
2.5.1.Sels biliaires.....	14
2.5.2.Les Pigments biliaires	18
2.6. Production de la bile et son stockage	19
2.7. La vésicule biliaire et sa vidange	20
3. DIFFERENTS TYPES DE CHOLESTASES INTRA-HEPATIQUES FAMILIALES PROGRESSIVES.....	22
3.1. Epidémiologie des PFIC	22
3.2. Cholestase intra hépatique familiale progressive de type 1 (PFIC 1)	23
3.2.1.Historique et synonyme	23
3.2.2.Etiopathiophysio.....	23
3.2.3.Présentation clinique et biologique	25
3.2.4.Diagnostic histologique et immunofixation	26

3.2.5.Diagnostic génétique	27
3.3. Cholestase intra hépatique familiale fibrogène de type 2.....	29
3.3.1.Histoire et synonyme.....	29
3.3.2.Physiopathologie.....	29
3.3.3.Présentation clinique et biologique	29
3.3.4.Diagnostic histologique et immunohistochimique.....	30
3.3.5.Diagnostic génétique	31
3.4. Cholestase Intra hépatique familiale de type 3 (PFIC 3).....	33
3.4.1.Historique et synonyme.....	33
3.4.2.Physiopathologie.....	33
3.4.3.Présentation clinique et biologique	34
3.4.4.Diagnostic histologique et immuno-histochimique	34
3.4.5.Diagnostic génétique	35
3.5. Evolution et Pronostic des PFIC.....	36
3.6. Récapitulatifs des caractéristiques distinctives des cholestases intrahépatiques familiales fibrogènes.....	38
3.7. Diagnostics différentiels	39
3.7. Prise en charge thérapeutique des PFIC.	43
3.7.1. Traitement médical.....	43
3.7.1.1. Traitement du prurit cholestatique.....	43
3.7.2. La prise en charge nutritionnelle.....	46
3.7.2.1. Le régime	46
3.7.2.2. Supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K)	46

3.7.3. Traitement chirurgical ou la dérivation biliaire	48
3.7.4. Transplantation hépatique (T.H).....	51
3.7.4.1. Indication et rôle de la TH dans la PFIC.....	51
3.7.4.2. Transplantation hépatique et chaque type de PFIC	52
3.8. LES MOYENS THERAPEUTIQUES D'AVENIR.....	53
3.8.1. Transplantation hépatocytaire et thérapie génique.....	53
3.8.2. Pharmacothérapie spécifique ciblée ou mutation specific drug therapy	53
MATERIELS ET METHODES.....	57
1. Objectifs de l'étude	58
2. Matériel	58
3. Méthode.....	59
RESULTATS.....	61
I. Résultats descriptifs	62
1-1. Résumé des données anamnestiques et épidémiologiques	62
1-2. Antécédents familiaux et personnels.....	64
1-3. Paramètres anthropométriques à l'admission	65
1-4. Signes physiques trouvés à l'admission	66
1-5. Sur le plan biologique.....	67
1-6. Sur le plan échographique.....	68
1-7. Sur le plan histologique	69
1-8. Prise en charge	70
II. ANALYSE DES RESULTATS.....	71
2-1- Epidémiologie.....	71

2-1-1- Type de PFIC	71
2-1-2- Sexe	72
2-1-3- Age de diagnostic	72
2.2. Données cliniques	72
2.2.1. Antécédents	72
2.2.2. Délai de consultation	75
2.2.3. Signes cliniques	75
2.2.3.1. Motif de consultation	75
2.2.3.2. Age de début des symptômes et notion de cholestase néonatale	76
2.2.3.3. Signes fonctionnels	77
2.2.3.4. Signes physiques	79
2.3. DONNEES BIOLOGIQUES, RADIOLOGIQUES ET ENDOSCOPIQUES	81
2.3.1. Données biologiques	81
2.3.1.1. Signes de cholestase	81
2.3.1.2. Signes de cytolyse	82
2.3.1.3. Signes d'insuffisance hépatocellulaire	83
2.3.1.4. Triglycémie	84
2.3.1.5. Hémogramme	85
2.3.2. DONNEES RADIOLOGIQUES	85
2.3.2.1. L'échographie Abdominale	85
2.3.2.2. Radiographie du poignet	86
2.3.2.3. Echocardiographie	86
2.3.3. EXPLORATION CHIRURGICALE	86

2.3.4.LA PONCTION BIOPSIE DU FOIE:	86
2.3.5.DONNEES HISTOLOGIQUES :	87
2.3.7. TRAITEMENT :	87
2.3.7.1. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE	87
2.3.7.2. TRAITEMENT CHIRURGICAL	88
2.4. DONNEES EVOLUTIVES	88
2.4.1. EVOLUTION CLINIQUE	89
2.4.1.1. La cholestase	89
2.4.1.2. Les complications : hémorragie, ascite, encéphalopathie hépatique	89
2.4.1.3. Sur le plan Staturo-pondéral	90
2.4.1.4. Sur le plan hépatique.....	98
2.4.1.5. Sur le plan psychomoteur.....	98
2.4.1.6. Sur le plan osseux	99
2.4.1.7. Sur le plan scolaire.....	99
2.4.2. EVOLUTION BIOLOGIQUE	99
2.4.2.1. La Cytolyse.....	99
2.4.2.2. Les paramètres de cholestase : BT, BC, GGT.....	99
2.4.2.3. L'insuffisance hépatocellulaire : TP, Albumine.....	100
2.4.2.3. Le dosage vitaminique (vitamines A, D, E)	100
2.4.3.TRAITEMENT POURSUIVI.....	100
2.4.4. TRAITEMENT CHIRURGICAL	100
2.4.5. DECES	101
DISCUSSION	102

1. APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE.....	103
2. APPROCHE CLINIQUE ET PARACLINIQUE	104
2.1. Motif de consultation	105
2.2. Délai de consultation	106
2.3. Antécédents	106
2.4. L'atteinte Hépatique	107
2.5. Croissance (Développement staturo-pondéral).....	108
2.6. Cholestase biologique.....	109
2.7. Signes de cytolyse	110
2.8. Signes d'insuffisance hépatocellulaire :	110
3. APPROCHE DIAGNOSTIQUE	112
4. APPROCHE THERAPEUTIQUE	113
5. APPROCHE EVOLUTIVE.....	114
1. Traitement des carences vitaminiques.....	116
1.1. Carence en vitamine A	117
1.2. Carence en vitamine D	117
1.3. Carence en vitamine E.....	118
1.4. Carence en vitamine K.....	119
2. Traitement du prurit cholestatique	119
CONCLUSION	121
RESUME	126
ANNEXES	130
BIBLIOGRAPHIE	138



1. INTRODUCTION

Les cholestases intra hépatiques fibrogènes familiales ou *Cholestases intra hépatiques progressives familiales* (de son sigle anglais PFIC) constituent un groupe hétérogène de maladies hépatiques autosomiques récessives rares de l'enfant affectant la sécrétion biliaire.

La prévalence reste inconnue mais elle est estimée entre 1/50000 à 1/100000 naissances par an dans le monde(1-3).

Initialement décrites dans la communauté Amish parmi les descendants de Jacob Byler d'où l'ancienne appellation de « Maladie de Byler » ensuite Syndrome de Byler pour décrire tous les patients non issus de la communauté Amish atteints de la maladie.

Actuellement, tous ces termes ont été remplacés par la PFIC. (4)(5)

De récentes études de la génétique moléculaire ont permis l'identification des gènes responsables. Trois types de PFIC ont été identifiés : les PFIC1, PFIC2, PFIC3. Ils sont liés à des mutations des gènes codant pour les transporteurs hépatocellulaires impliqués dans la sécrétion des sels biliaires(6).

Ces mutations concernent respectivement **le gène ATP8B1** codant pour la protéine **FIC1** dans les PFIC1, **le gène ABCB11** codant pour **la protéine BSEP** dans PFIC2, **le gène ABCB4** codant pour **la protéine MDR 3** impliquée dans la sécrétion biliaire des phosphatidylcholines.

Les signes cliniques de Cholestase apparaissent habituellement en période néonatale pour les PFIC 1 et PFIC 2, et souvent dans la petite enfance, l'adolescence ou à l'âge adulte jeune pour la PFIC type 3. (2,7)

Sur le plan biologique, on note une élévation de la gamma-glutamyltransférase uniquement chez les enfants atteints des PFIC 3 alors que dans les deux autres types, le taux sérique de GGT demeure normal.

Le diagnostic des cholestases intra hépatiques familiales progressives est basé sur un faisceau d'arguments cliniques, morphologiques (échographie et cholangiographie),

anatomopathologiques ainsi que sur l'exclusion des autres formes des cholestases par des tests spécifiques (1).

Par ailleurs, seule l'étude génétique peut distinguer avec certitude les différents types de PFIC.

Le diagnostic prénatal peut être proposé à des familles lorsque les mutations causales ont été identifiées

La prise en charge est habituellement initiée un traitement médical fait d'une supplémentation vitaminique ainsi que de l'acide ursodésoxycholique chez tous les patients. Une dérivation biliaire peut être nécessaire pour améliorer le prurit ainsi que ralentir l'évolution de la maladie

Une transplantation hépatique est nécessaire avant l'âge adulte chez la plupart des patients.

La transplantation hépatocytaire, la thérapie génique ainsi que la pharmacothérapie spécifique ciblée pourraient donner des meilleures alternatives thérapeutiques dans les jours à venir.(1,2)

A travers cette étude, nous relèverons les différentes particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives des PFIC au Maroc, tout en soulevant les difficultés diagnostiques et thérapeutiques dans le dit contexte.

Nous rappellerons tout d'abord les bases anatomiques et physiologiques sur la formation, le transport et la régulation de la bile. Nous décrirons ensuite les différents types de cholestases intra hépatiques familiales progressives ainsi que leurs conséquences physiopathologiques et évolutives. Ensuite, à la lumière de ce qui précède nous aborderons l'étude de 21 cas colligés au sein du service de P3 d'hépto-gastro-entérologie et nutrition pédiatriques.

Enfin, nous discuterons nos résultats en faisant la lumière sur les difficultés diagnostiques et thérapeutiques rencontrées.



*RAPPELS
PHYSIOLOGIQUES*

2. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

2.1. Anatomie fonctionnelle du foie

Selon la conception classique, le foie est composé d'unités structurales et fonctionnelles de taille microscopique à la forme d'un hexagone appelées *lobules hépatiques*.

Chaque lobule est constitué de deux types de cellules à savoir :

- **Les hépatocytes** organisés en travées comme des briques dans un mur, ces travées s'orientent radialement vers l'extérieur et partent d'*une veine centrale lobulaire*. Ils occupent 85 % du volume hépatique, ils sont responsables de la **formation de la bile** et différentes transformations métaboliques.
- **Les Cellules de Kupffer** sont des macrophages en forme d'étoile qui débarrassent le sang des débris tels que les bactéries et les cellules sanguines usées. Elles sont situées dans la lumière des capillaires sinusoides.

A la périphérie des lobules se trouvent des espaces inter lobulaires dits *espaces porte*. Ils sont occupés par trois structures fondamentales : Branche de l'artère hépatique, de la veine porte et un canal biliaire inter lobulaire.

La circulation sanguine est donc **centripète** allant de l'espace porte jusqu'à la veine centrolobulaires en passant par les sinusoides. La bile quant à elle progresse en sens inverse de façon centrifuge pour rejoindre les canaux biliaires dans les espaces portes

Les capillaires sinusoides passent à travers les travées d'hépatocytes. Grâce à leurs parois fenestrées, les grosses molécules entrent en contact direct avec les hépatocytes dans *l'espace de Disse*, situé entre les capillaires et les lames d'hépatocytes.

Grossièrement le lobule hépatique se présenterait sous la forme d'un livre ouvert dont le dos est la veine centrolobulaire et les pages les travées d'hépatocytes.

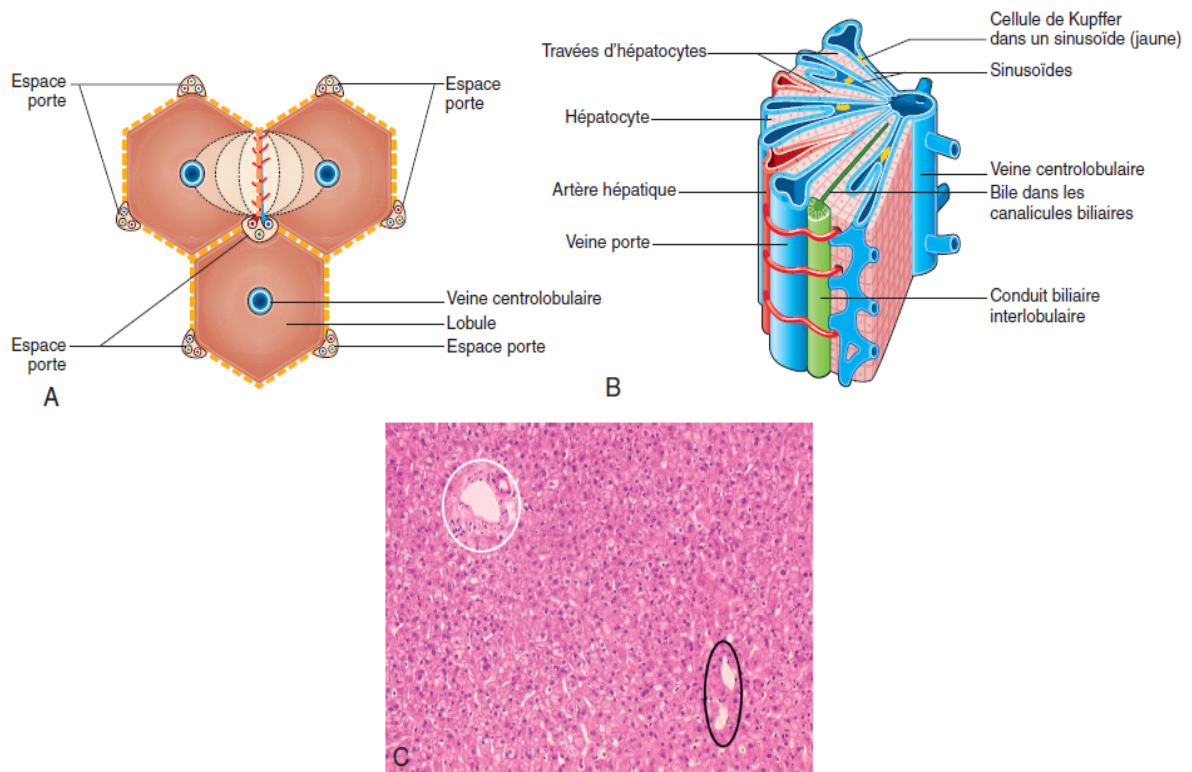


Figure 1 : Schéma montrant la structure du lobule hépatique

Schéma extrait du livre Les fondamentaux de la pathologie digestive-CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson,

Octobre 2014,Page 12.

2.2. Voies biliaires intrahépatiques : (8)

Dans notre étude, nous ne rappellerons pas l'anatomie des voies biliaires extra 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).

2.3. Physiopathologie de la cholestase (9)

2.3.1 Mécanisme de la cholestase :

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

La cholestase peut être secondaire à des lésions des voies biliaires extra hépatiques, extra- et intra-hépatiques, intrahépatiques, à des anomalies métaboliques d'origine hépatocytaire ou à des facteurs externes comme une infection bactérienne ou une nutrition parentérale.

2.3.2. Conséquences de la cholestase

- **Conséquences cliniques:**

L'accumulation des constituants normalement éliminés dans la bile est à l'origine des manifestations cliniques de la cholestase. L'ictère en est la manifestation la plus courante. Il résulte de l'accumulation sanguine de la bilirubine. Le prurit, très fréquemment observé, serait secondaire à l'augmentation sanguine du taux d'acides biliaires et d'autres substances pruritogènes, en particulier les endorphines. Lors des cholestases prolongées, l'accumulation de lipides entraîne des xanthomes et des xanthélasmas.

Les autres manifestations cliniques sont en rapport avec la diminution de la concentration intestinale des acides biliaires par interruption du cycle entéro-hépatique, entraînant une malabsorption de graisses alimentaires et de vitamines liposolubles (A, D, E, K).

L'évolution des maladies cholestatiques chroniques peut être marquée par l'apparition de signes d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale, faisant poser l'indication d'une transplantation hépatique.

- **Conséquences biologiques:**

La manifestation la plus précoce est l'augmentation des concentrations sanguines d'acides biliaires.

On note également:

- une augmentation des concentrations sanguines de la bilirubine conjuguée et du cholestérol ;
- une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline, de la 5'nucléotidase et de la gamma-glutamyl transpeptidase.
- un allongement du temps de prothrombine, initialement secondaire à une diminution de la synthèse des facteurs de la coagulation dépendant de la vitamine K (facteurs II, VII, IX, X), puis, associé à un déficit en facteur V, il traduit l'insuffisance hépatocellulaire.

- **Conséquences histologiques:**

Du point de vue histologique, la cholestase désigne un dépôt microscopiquement visible de bilirubine dans le parenchyme hépatique. Cette stase de bilirubine peut être intra hépatocytaire, intra kupfférienne ou canaliculaire.

Des lésions hépatocytaires de la région péri portale apparaissent au cours des cholestases prolongées. Les rosettes hépatocytaires (**Fig.3**) signent une cholestase prolongée.

Au sein du parenchyme hépatique, les hépatocytes se disposent autour des lumières de taille variable optiquement vides ou contenant un matériel éosinophile ou pigmentaire (bile), formant un aspect de tubule.

Il existe parfois une prolifération néo-ductulaire responsable en partie, de l'augmentation de l'activité gamma-glutamyl transpeptidase. L'évolution des cholestases chroniques est marquée par le développement d'une fibrose puis d'une cirrhose.

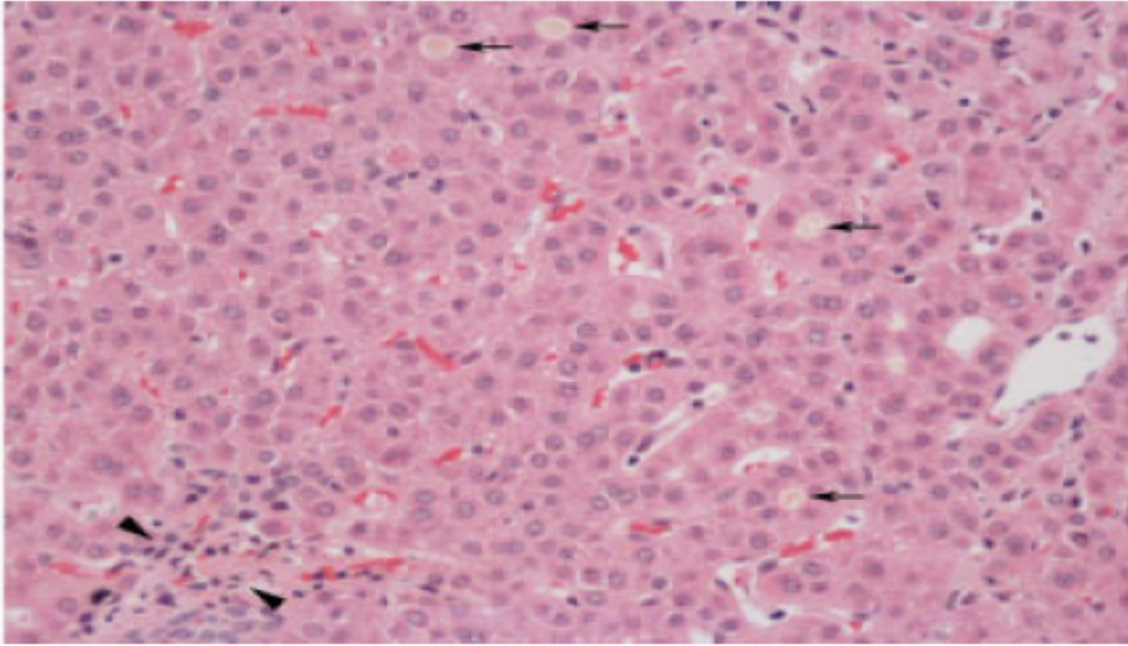


Figure 2 : Biopsie hépatique d'une fille de 6 ans atteinte de PFIC 1 montrant une bande de cholestase canaliculaire avec des pseudo rosettes et une inflammation minimale.(7)

Illustration extraite du Morotti Raffaella, SuchyFrederick, Magid Margretlivre ,Progressive Familial intrahepatic

cholestasis type 1,2 and 3 :Review of the liver pathology findings,2011,page 5.

2.4. Formation de la bile

La Bile est synthétisée par les hépatocytes puis modifiée continuellement par les différentes activités de sécrétion et de réabsorption des cellules épithéliales biliaires.

Elle est drainée par des sillons (gouttières) creusés sur *les surfaces pariétales des hépatocytes*. Ces gouttières appartiennent à deux hépatocytes adjacents, placées côte à côte, elles forment des *canalicules biliaires borgnes*.

Les hépatocytes excrètent les différents constituants de la bile grâce à de nombreux *transporteurs canaliculaires*. (Fig.4) La cellule hépatocyttaire comporte en son sein deux grands groupes des transporteurs hépatocytaires *canaliculaires et baso-latéraux* qui jouent chacun un rôle précis dans la sécrétion biliaire. (Tableau I)

Des mutations de gènes codant pour ces transporteurs sont responsables d'un groupe *de cholestases intra hépatiques familiales progressives*.

Les canalicules biliaires à leur tour vont confluer pour former des ductules biliaires qui à la différence des canalicules, sont dotées d'une paroi épithéliale propre.

De là, la bile va s'accumuler dans la vésicule biliaire où elle devient plus concentrée suite à une réabsorption d'une bonne partie de son eau. Elle va ensuite rejoindre le canal cholédoque se terminant par le *sphincter d'oddi* qui est la porte d'entrée dans le tube digestif.

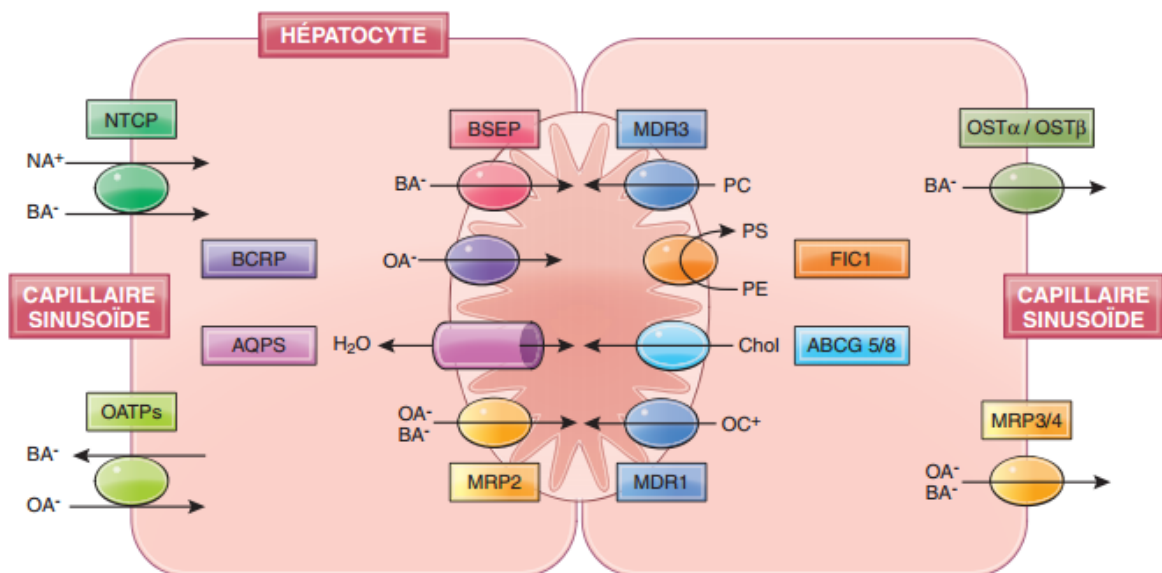


Figure 3 : Transporteurs impliqués dans la formation et la sécrétion de la bile(8)

Schéma extrait du livre Les fondamentaux de la pathologie digestive-CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson,

Octobre 2014,Page 17.

Les acides biliaires (BA-) circulants sont transportés des capillaires sinusoides vers le cytoplasme des hépatocytes au pôle basal par le transporteur NTCP. Les transporteurs OATP jouent un rôle accessoire. Au pôle canaliculaire, les acides biliaires (BA-) sont transportés dans la bile par le transporteur BSEP, ainsi que le transporteur MRP2. Les phospholipides (PC) sont transportés du cytoplasme vers la bile au pôle canaliculaire par MDR3. OA = anions organiques. Illustration : Carole Fumat

Par ailleurs, il faut signaler que la formation de la bile résulte de trois mécanismes distincts : une sécrétion hépatocytaire dépendante des acides biliaires (40 % de la sécrétion biliaire); une sécrétion hépatocytaire indépendante des acides biliaires (35 %) ; une sécrétion cholangiocytaire (25 %)(8).

Tableau I : Nomenclature et fonction des principaux transporteurs hépatocytaires

Noms	Nomenclature	Fonction
HEPATOCTYES : TRANSPORTEURS BASO-LATERAUX		
Sodium taurocholates co-transporting polypeptide	NTCP (SLC10A1)	Capture des acides biliaires
Organic anion-transporting polypeptides	OATPs (SLC21A)	Capture des anions organiques (bilirubine)
HEPATOCTYES : TRANSPORTEURS CANALICULAIRES		
Multidrug-resistance 1	MDR1 (ABCB1)	Sécrétion des xénobiotiques (anticancéreux)
Multidrug-resistance 3P-glycoprotein	MDR3 (ABCB4)	Transport de la phosphatidyl choline
Multidrug-resistance-associated protein 2	MRP2 (ABCC2)	Sécrétion des anions organiques (bilirubine)
Bile salt export pump	BSEP (ABCB11)	Sécrétion des sels biliaires
Stérolines	ABCG5/ABCG8	Sécrétion du cholestérol et des stérols végétaux
Échangeur chlore/bicarbonate, isoforme 2	AE2 (SLC4A2)	Sécrétion de bicarbonate

2.5. Composition de la bile

La bile est un liquide visqueux de couleur variant entre le jaune (*bile hépatique*) et le vert olive (*bile vésiculaire*) constituant ainsi la sécrétion exocrine du foie.

C'est un liquide complexe de pH alcalin dont la composition est faite essentiellement *d'eau (97%), des sels biliaires, des pigments biliaires, et d'une solution d'électrolytes* (Tableau II) (10).

Ses deux fonctions fondamentales sont de:

- Faciliter l'absorption des *lipides alimentaires* ainsi que celles de *vitamines liposolubles* dans l'intestin grêle par ses sels biliaires.
- Constituer une voie d'élimination des déchets organiques sécrétés dans la bile pour être éliminée dans les fèces.

La bile est sécrétée en continu par le foie et stockée éventuellement dans la vésicule biliaire où elle est concentrée ce qui sous-tend sa composition presque différente de la bile hépatique.

L'homme adulte produit environ 400 à 800 ml par jour.

Tableau II : Composition de la bile du cholédoque humain

Eau	97,0% (bile hépatique), 87,0 % (bile vésiculaire)
Sels Biliaires	0.7 %
Pigments biliaires	0.2 %
Cholestérol	0,06 %
Sels inorganiques	0,7 %
Acides gras	0,15 %
Lécithine	0,1 %
Graisse	0,1 %
Phosphatase alcaline	...

2.5.1. Sels biliaires

Les sels biliaires sont des stéroïdes à 24 atomes de carbone synthétisés par les hépatocytes à partir du cholestérol sous l'action d'une enzyme la « cholestérol -7-hydrolase ». Leur structure chimique est faite à partir de la conjugaison d'un acide biliaire avec un acide aminé.

Ils sont classés par :

- Le nombre des radicaux hydroxyles
- Leur caractère.

Les Acides biliaires primaires sont synthétisés par le foie où ils sont conjugués à des acides aminés la glycine, la taurine ainsi qu'à des ions sodium et potassium pour former des sels de potassium et de sodium (**Glycocholates et taurocholates**).

Chez l'homme, on note une prédominance des acides biliaires glycoconjugués. En revanche, dans les cholestases, les tauro conjugués forment la majorité du pool.

Les principaux acides biliaires sont donc *l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique*

Une fois conjugués, ces acides biliaires sont sécrétés dans la bile pour être stockés et concentrés dans la vésicule biliaire. Après un repas, ils seront libérés dans l'intestin où ils vont subir plusieurs modifications par la flore bactérienne dont la plus importante est la 7 α -déshydroxylation qui conduit à la formation des *acides biliaires secondaires*.

Les Acides biliaires secondaires, principalement *l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique*, qui en poursuivant leur acheminement dans le tube digestif, seront déconjugués, absorbés pour passer dans la circulation sanguine et enfin transportés jusqu'au foie où ils seront à nouveau sécrétés dans la bile : C'est **le cycle entérohépatique**. L'acide lithocholique est très peu réabsorbé.

La régulation de la synthèse hépatique des sels biliaires dépend essentiellement de leur concentration sanguine portale via un feed back négatif c.à.d. plus la concentration portale en sels biliaires est faible, plus la synthèse hépatique est accrue.

Transport hépatocytaire des acides biliaires(11)

Les principaux transporteurs hépatocytaires et cholangiocytaires jouant un rôle dans la sécrétion de la bile sont schématisés sur la figure 4 et leur nomenclature est indiquée dans le tableau I. Les sels biliaires sont capturés par l'hépatocyte grâce à un transporteur dépendant du sodium, le **NTCP** (ou sodium taurocholate cotransporting polypeptide). Ils sont ensuite liés à des protéines intracellulaires pour gagner le pôle canaliculaire de l'hépatocyte, où ils sont pris en charge par un transporteur actif dépendant de l'ATP, la **BSEP** (bile salt export pump) pour être sécrétés dans la bile.

Au cours de la traversée de l'hépatocyte, les sels biliaires interagissent avec un récepteur nucléaire, le **FXR** (Farnesoid X receptor) : cette interaction a pour résultat une régulation négative de NTCP (donc de l'entrée du sel biliaire) et de la synthèse des sels biliaires, et une régulation positive de BSEP (donc de la sécrétion dans la bile).

Le second transporteur qui joue un rôle crucial dans la sécrétion de la bile hépatocytaire est celui des phospholipides (essentiellement la phosphatidylcholine) appelé MDR3 (Multidrug-resistance 3) P-glycoprotein. Son rôle a été mis en évidence par l'inactivation de son gène, qui provoque une cholestase par un mécanisme détaillé plus loin.

Le transporteur FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1) est probablement responsable du transport biliaire d'un autre groupe des phospholipides, les aminophospholipides, comme la phosphatidyl-ethanolamine.

La bilirubine, autre constituant essentiel de la bile, est capturée par un transporteur distinct, qui fait partie de la famille des **OATP** (Organic-anion transporting polypeptides), indépendants du sodium. Elle est ensuite liée à une protéine intracellulaire, la **ligandine**, puis conjuguée à l'acide glucuronique grâce à l'enzyme glucuronosyl transférase, avant d'être exportée dans la bile par un autre transporteur ATP-dépendant, le **MRP2** (Multidrug-resistance associated protein 2).

Mentionnons aussi, le transporteur canaliculaire du cholestérol, une stéroline nommée ***ABCG5/ABCG8*** (ATP binding cassette G5/G8), et la présence, sur la membrane canaliculaire, de l'isoforme 2 de l'échangeur chlorebicarbonate, ***AE2*** (anion exchanger 2).

Les transporteurs de la membrane sinusoidale de l'hépatocyte, qui effectuent la capture des substrats sécrétés ultérieurement dans la bile, font partie de la famille **dessolute carriers (SLC)**, tandis que les transporteurs canaliculaires ATP dépendants, responsables de la sécrétion dans la bile, font partie de la superfamille des protéines **ATP-binding cassette** (protéines ABC) : ils possèdent un site de liaison pour l'ATP qui leur fournit ainsi l'énergie nécessaire au transport.

Les transporteurs cholangiocytaires permettent de modifier la composition de la bile au cours de son passage dans les voies biliaires.

Sur la membrane luminale se trouvent essentiellement le transporteur ***CFTR*** (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et l'échangeur ***AE2***. Le CFTR est un canal chlore effectuant le transport du chlore vers la lumière biliaire, ce qui facilite l'échange chlorebicarbonate effectué par l'échangeur ***AE2***. La conjonction de ces deux mécanismes aboutit finalement à une sécrétion de bicarbonate et à une alcalinisation de la bile. L'hormone sécrétine augmente la sécrétion de bicarbonate par l'intermédiaire de l'AMP cyclique qui stimule le CFTR.

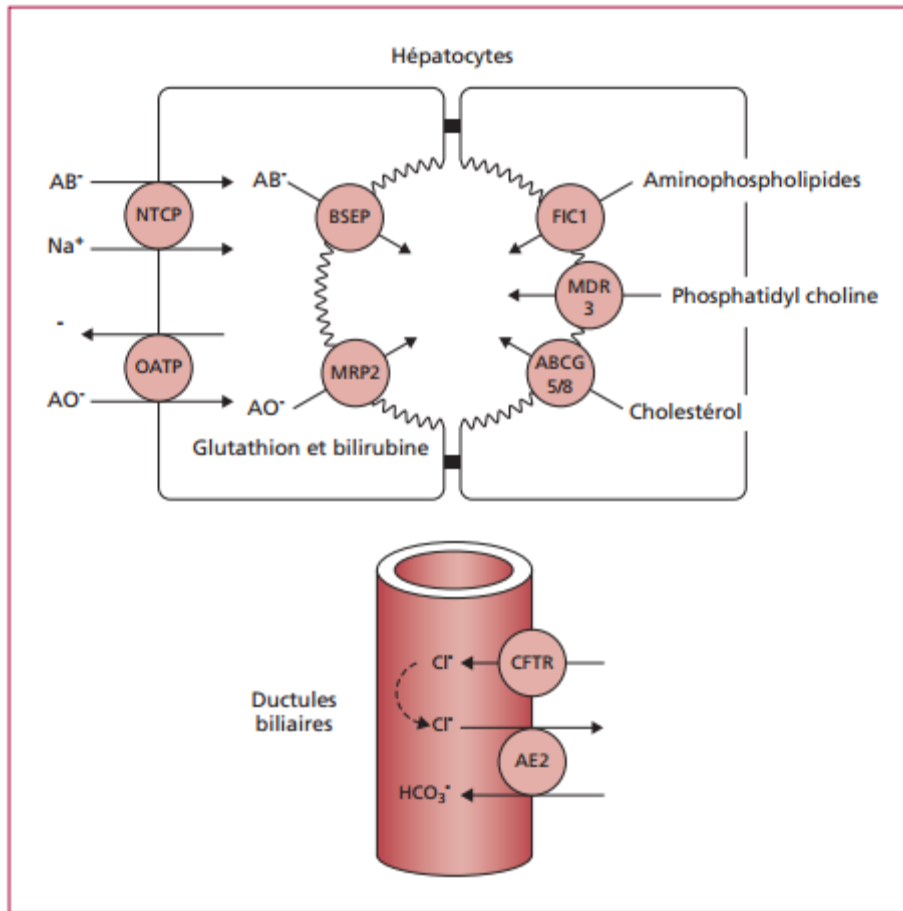


Figure 4 : Localisation des principaux transporteurs hépatobiliaires

Schéma extrait du Serge Erlinger, Physiopathologie de la cholestase, Mini-revue, 2016, Page 16.

Rôle des Acides biliaires

Le rôle des acides biliaires est rendu possible grâce à leur propriété chimique **amphiphile** c'est-à-dire qui possède à la fois un groupe hydrophile et un groupe hydrophobe.

Cette propriété confère aux acides biliaires un pouvoir détergent qui favorise l'émulsification des graisses c'est-à-dire dispersion des lipides dans l'eau. Pour ce faire, les acides biliaires se combinent avec les phospholipides pour fractionner les gouttelettes de graisses.

Il est à noter que l'émulsification n'est pas la digestion elle-même, elle permet d'augmenter la surface des lipides et permettre ainsi l'action des lipases pancréatiques.

Ces gouttelettes émulsifiées vont former des **micelles** incorporant des molécules de cholestérol et des phospholipides permettant ainsi leur solubilisation et leur absorption.

Le cholestérol et les lécithines ne sont pas hydrosolubles. Grâce à la présence des sels biliaires et à la formation des micelles, ils resteront en solution.

L'absorption des vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K) est liée à celle des lipides et donc favorisée par les acides biliaires.

2.5.2. Les Pigments biliaires

Pigment jaune qui donne la couleur jaune-brun aux urines, fèces et hématomes.

Le principal pigment biliaire est la bilirubine (PM= 584). Elle provient de la dégradation de l'hémoglobine par les macrophages du système réticuloendothélial (cellules de Kupffer) avec une production de l'ordre de 300 mg par jour chez l'homme. Le fer et la globine sont recyclés.

En revanche, l'hème est transformé en **biliverdine** qui sera réduit en bilirubine. Les pigments biliaires doivent être éliminés et leur accumulation conduit à l'ictère.

La bilirubine étant toxique, non soluble et très lipophile doit être transportée par l'albumine dans le sang avec une grande affinité. La fraction circulante est improprement appelée « libre » car non encore glucurono-conjuguée. ***La Bilirubine non conjugquée est très lipophile et elle peut passer dans le système nerveux central où elle est toxique pour les noyaux gris du cerveau.***

La captation de la bilirubine non conjugquée a lieu au pôle sinusal par un mécanisme actif grâce à des transporteurs membranaires. La bilirubine captée est liée à des protéines acceptrices appelées **ligandines** dont la concentration est faible en période néonatale.

La bilirubine captée par l'hépatocyte sera glucuronoconjuguée. La molécule conjugquée devient polaire et sera éliminée activement par les canaux biliaires. La glucuronoconjugaison nécessite une enzyme : **la glucuronyl-transférase.**

La bilirubine conjuguée devient soluble ce qui permet son élimination dans la bile où elle se retrouve sous la forme des micelles avec le cholestérol, les sels biliaires et les phospholipides.

Dans l'intestin, la bilirubine est transformée en *urobilinogène* par les bactéries. Ce dernier est d'une part éliminé dans les fèces sous forme de *stercobiline*. D'autre part il est absorbé puis recyclé dans la bile ou éliminé dans l'urine sous forme d'*urobiline*.

2.5.3. Electrolytes

Pendant que la sécrétion d'ions Na^+ , Cl^- , K^+ , Ca^{2+} est assurée par les hépatocytes au niveau de leur pôle, celle des bicarbonates HCO_3^- est assurée par les cellules épithéliales des canaux biliaires (cholangiocytes).

La sécrétine augmente la sécrétion des bicarbonates en réponse à l'acidité duodénale.

2.6. Production de la bile et son stockage

La production de la bile est très variable selon les espèces allant de 800 à 1000 ml chez l'homme. Sa sécrétion est régulée par des facteurs nerveux et hormonaux :

- **La stimulation vagale** du foie peut multiplier par deux le taux normal de production de bile.
- **La sécrétine**, une hormone qui stimule la production de suc pancréatique riche en ions bicarbonates (HCO_3^-), stimule également une bile riche en ions bicarbonates (HCO_3^-).
- **La présence d'une grande concentration des sels biliaires dans le sang porte** augmente aussi le taux de production de la bile.

La bile peut être directement évacuée vers l'intestin par le canal cholédoque notamment en phase postprandiale chez l'homme et chez le chien. En dehors des phases post prandiales, la bile s'accumule dans la vésicule biliaire où elle va être provisoirement stockée et y subir des transformations pour donner la bile vésiculaire dont la composition est différente de la bile hépatique.

2.7. La vésicule biliaire et sa vidange

La vésicule biliaire est un petit réservoir en lien avec les voies biliaires au travers du canal cystique. Son volume peut aller de 10cc à 50cc. Elle stocke et concentre une partie de la bile produite par le foie en période inter prandiale (au total moins de 50% de la bile produite par 24H chez l'homme). Cela protège la muqueuse digestive de la toxicité des sels biliaires pendant la période de jeûne.

La muqueuse vésiculaire va **réabsorber de l'eau et des électrolytes** (Na^+ , Cl^-) pour limiter le volume de bile à stocker et elle sécrète de la **mucine** (protectrice des parois) et des **ions H^+** (acidification de la bile).

La bile vésiculaire devient filante et 4 à 5 fois plus concentrée que la bile hépatique ce qui peut dépasser les limites de solubilité pour les acides biliaires, le cholestérol et la bilirubine avec des risques de formation des **calculs**.

La vidange de la vésicule biliaire se fait soit de façon quasiment totale au cours d'un repas (chasse biliaire) ou périodiquement mais de **façon partielle** (environ 20% du contenu) en phase inter prandiale chez le sujet à jeun.

Vidange postprandiale

La vésicule biliaire se vide presque complètement et exponentiellement en 15-45 minutes grâce aux contractions des fibres lisses de la paroi vésiculaire et le relâchement du sphincter d'Oddi. Ces contractions de la paroi vésiculaire ainsi que le relâchement du sphincter d'oddí sont déclenchés au cours de la phase céphalique du repas par :

- la stimulation vagale
- la libération d'une enzyme digestive, **la cholécystokinine (CCK)**, par les cellules endothéliales du duodénum.
- La libération d'une hormone polypeptidique, **la motiline**, sécrétée par les cellules chromaffines duodénales.

En plus des mécanismes suscités, un repas gras avec la présence de lipides dans le duodénum favorise la vidange biliaire via une sécrétion accrue de CCK.

En postprandiale, la totalité de la bile produite par le foie est directement dirigée vers le duodénum. Ce n'est qu'en période de jeûne que la vésicule biliaire va à nouveau se remplir car le sphincter d'oddi est fermé.

Vidange inter prandiale

Chez le sujet à jeun, ces vidanges périodiques sont synchronisées avec **les Complexes moteurs migrants (CMM)** de l'intestin. Il s'agit alors d'une vidange partielle de 20 à 30 % du contenu vésiculaire pendant chaque phase II du CMM au niveau du duodénum.

C'est grâce à **la phase III du CMM** que la bile atteint l'iléon en 60-90 minutes.

Ce mécanisme de vidange partielle permet le renouvellement de la bile vésiculaire en période de jeûne (pendant la nuit) par de la bile hépatique prévenant ainsi la formation de micro calculs.

3. DIFFERENTS TYPES DE CHOLESTASES INTRA-HEPATIQUES FAMILIALES PROGRESSIVES

Les Cholestases intra-hépatiques familiales progressives est un groupe hétérogène des maladies hépatiques autosomiques récessives caractérisées par une cholestase intra-hépatique débutant en période néonatale voir même dans l'enfance et qui évolue vers l'insuffisance hépatocellulaire en phase terminale, le décès et nécessite souvent une transplantation hépatique dès l'enfance (2,3,7,12).

Elles sont habituellement classées en trois types (type 1, 2 et 3). Cette classification est essentiellement basée sur les différentes mutations des gènes codant pour des protéines impliquées dans le transport des sels biliaires.

A l'heure actuelle, un quatrième type a été décrit dont la mutation implique le gène TPJ2 codant pour les protéines de jonction serrées ZO-2 (13,14).

3.1. Epidémiologie des PFIC

La PFIC reste une maladie rare dont l'incidence est estimée entre 1/50000 – 1 /100000 naissances. Elle n'a montré aucune prédominance sur une zone géographique spécifique (2,15). Cependant, il y a eu des communautés qui ont constaté des cohortes des patients incluant les îles Faence, les indiens Eskimo Inuits (au Canada et en Groenland) et les Amish(5,16,17).

La PFIC représente 10 à 15% des causes des cholestases néonatales et fait partie des indications de première ligne de transplantation hépatique(3,18). Parmi les PFIC, les types 1 et 2 représentent deux tiers des cas et le type 3 un tiers des cas.

Elle affecte de façon égale les deux sexes à travers le monde(19,20).

3.2. Cholestase intra hépatique familiale progressive de type 1 (PFIC 1)

3.2.1. Historique et synonyme :

Elle a été initialement décrite en 1969 chez 7 enfants de la communauté Amish aux Etats-Unis pratiquant le mariage consanguin, tous descendants de **Jacob et Nancy Byler**, qui ont émigré d'Allemagne aux Etats-Unis à la fin du XVIII^e siècle. C'est la raison pour laquelle la PFIC1 est aussi connue sous le nom de la **maladie de Byler**(5).

3.2.2. Etiopathologie(1,2,13)

Elle résulte de la mutation du gène ATP8B1 localisé sur le bras long du chromosome 18 codant pour la protéine FIC1 (Familial intrahepatic cholestasis 1). Le gène muté est localisé sur le même segment de 19cm que celui supposé contenir le gène de **la cholestase récurrente bénigne** au cours de laquelle la fonction de la protéine FIC1 n'est que partiellement altérée.

La protéine FIC 1 est une protéine membre de la famille des **adénosine triphosphatases** (ATPase) de type 4 ou P. Sa fonction encore hypothétique pourrait être la translocation des aminophospholipides (phosphatidyl sérine et phosphatidyl ethanolamine) du feuillet externe au feuillet interne de la membrane plasmique canaliculaire.

Ce transport est responsable d'une asymétrie de la composition de la membrane plasmique en phospholipides. Cette asymétrie contribue à protéger la membrane canaliculaire des fortes concentrations des sels biliaires. La disparition de cette asymétrie au niveau de la membrane canaliculaire, du fait de la mutation, la rend vulnérable à l'action détergente des sels biliaires hydrophobes et serait responsable de l'excrétion biliaire de cholestérol et de l'activité BSEP (21)(22).

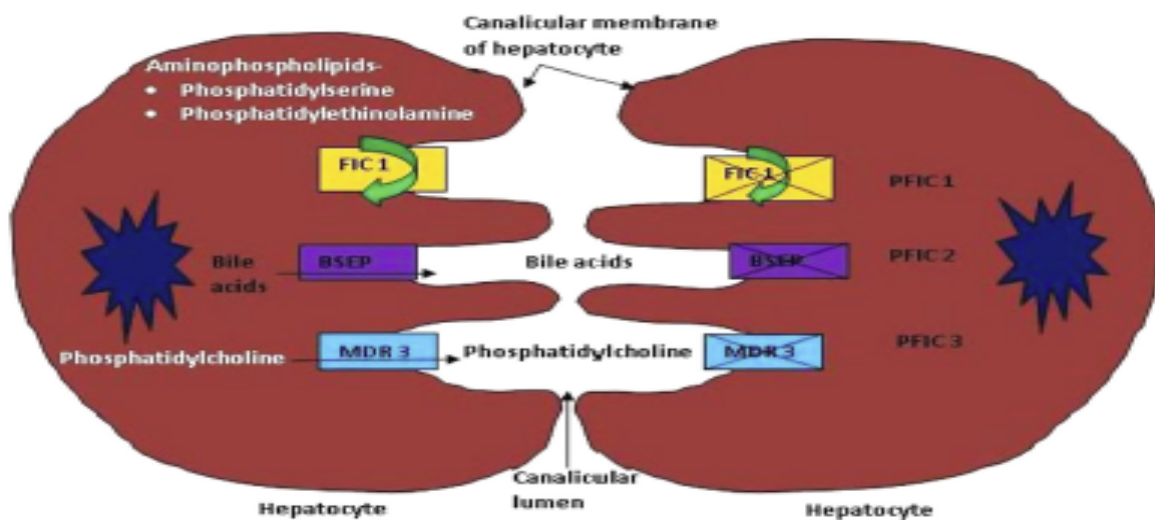


Figure 5 : Etiopathogénèse des PFIC

Schéma extrait du Anshu Srivastava , Progressive Familial Intrahepatic cholestasis, J Clin Exp Hepatol, Page 26.

Les mécanismes exacts de la cholestase et la symptomatologie dans la PFIC ne sont pas encore entièrement élucidés . Les mécanismes proposés incluent :

- o **La diminution du Farnesoid X Receptor(FXR)** , un récepteur nucléaire lié à la régulation du métabolisme des acides biliaires. Cette dysrégulation entraîne une surcharge hépatocytaires en acides biliaires .

Cependant il n'est pas encore prouvé que la diminution du FXR est premièrement due à la mutation du gène ATP8B1 ou secondairement due à la concentration accrue des acides biliaires (23).

- o **La diminution du Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR)** a été décrite dans les cholangiocytes des patients atteints de la PFIC1, ce qui explique ses manifestations cliniques extra-hépatiques et contribue à l'altération de la sécrétion biliaire.

- Le gène ATP8B1 est aussi exprimé par la membrane des cellules intestinales, rénales et pancréatiques. Sa mutation est aussi responsable d'une insuffisance pancréatique et anomalies des électrolytes de la sueur.(1)

- Enfin la protéine FIC1 a probablement une fonction biologique cellulaire générale dont l'anomalie entraînerait ***un retard statural et une surdité neurosensorielle*** (1).

Tous ces mécanismes conduisent soit à la synthèse d'une protéine FIC 1 non fonctionnelle soit à un défaut de synthèse.

3.2.3. Présentation clinique et biologique

Le syndrome de cholestase est le signe clinique majeur observé au cours de différents types de PFIC. Sa présentation comporte quelques particularités selon les types :

Dans le type 1 :

- Il apparaît durant les premiers mois de vie.
- Il se caractérise par des épisodes récurrents d'ictère, au début, qui devient permanent au cours de l'évolution.
- Il comporte un prurit sévère avec des lésions de grattage.
- Hépatomégalie.

Des manifestations extra-hépatiques ont été rapportées à savoir : un retard statural, surdité neurosensorielle, diarrhée hydrique abondante, pancréatite,

Sur le plan biologique, la PFIC de type 1 se caractérise par :

- Une activité sérique normale de la gamma glutamyl-transférase (GGT).
- Une cholestérolémie normale
- Une élévation de la concentration sérique en acides biliaires.
- Une élévation des phosphatases alcalines
- Elévation des électrolytes de la sueur.

- Elévation de l'International normalised ratio (INR) qui se corrige avec des injections de vitamine K dans les débuts de la maladie.

3.2.4. Diagnostic histologique et immunofixation

Bien que le diagnostic de la PFIC se base sur plusieurs éléments, l'étude histologique est essentielle pour confirmer le diagnostic.

Chez les patients atteints de PFIC 1, l'histologie hépatique montre :

- Une cholestase de type canaliculaire centrolobulaire, une fibrose lobulaire modérée avec des formations acineuses ou pseudo rosettes (7).
- Bouchons biliaires et anarchie de la structure lobulaire

On note par ailleurs, l'absence de prolifération ductulaire vraie, des cellules géantes et de fibrose portale.

De nos jours, les avancées sur la maladie ne permettent pas à encore de réaliser une étude immunohistochimique pour la PFIC 1 compte tenu du manque de disponibilité des Anticorps standardisés.

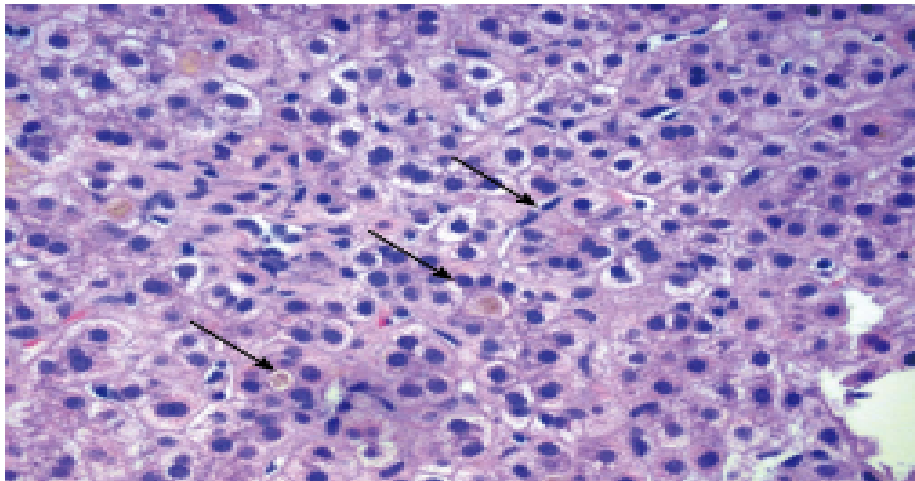


Figure 6: PFIC type 1 avec une cholestase lobulaire sévère et un désordre architectural lobulaire (13)

Schéma extrait de Mehl et al, liver transplantation and management of PFIC in children, WJT, Page 280.

3.2.5. Diagnostic génétique

La PFIC de type 1 est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive due à la mutation du *gène ATP8B1* qui code pour une ATPase de type P.

Le gène ATP8B1 appartient à la famille des ATP8B. Cette famille se compose chez l'homme de 5 isoformes identifiées : *ATP8B1*, *ATP8B2a* (locus 1q21.3), *ATP8B2b* (locus 1q21.3), *ATP8B3* (locus19q13.3) et *ATP8B4* (locus15q21.2).

Le gène ATP8B1 est porté par le chromosome 18 au locus 18q21-q22 (Carlton et al.1995(24) ; Bull et al.1997(19)). Ce gène de 87kpb code, en 27 exons, un ARNm de 5818 bases qui produit la protéine *ATP8B1(FIC1)* de 1251 acides aminés.

L'étude moléculaire a mis en évidence de nombreuses mutations qui sont classées en deux grandes catégories.

La première catégorie comporte les mutations entraînant la forme la plus grave de cholestase, la cholestase intra-hépatique familiale progressive de type 1. Plus de 40 mutations ont été répertoriées.

Mutations provoquant une large délétion	Mutation provoquant un changement de cadre de lecture
Ex1-Ex13del, del645-699	N205fs, K672fs, K709fs, P792fs, 853fs, R867fs N958fsR1014fs, Q1023fs, L104fs, A1208fs
Mutations ponctuelles	
L127P, L288S, G308V, S403Y, R412P, T456M, Y500H, F529del, H535L, D554N, R602X, I661T, E65X, G733R, F853S, G892R, R952X, G1040R	

Tableau III : Mutations provoquant une cholestase Intra hépatique familiale progressive de type 1(PFIC1)

La seconde catégorie des mutations de la protéine ATP8B1 regroupe l'ensemble des mutations ayant pour conséquence deux pathologies proches : une forme atténuée de cholestases intra hépatique décrite sous le terme de cholestase intra hépatique récurrente bénigne qui est épisodique ainsi que la cholestase intra hépatique gravidique (25).

Mutations provoquant une large délétion	Mutation provoquant un changement de cadre de lecture
	G1241 fs (délétion d'une guanine)
Mutations ponctuelles	
D70N, G308D, I344F, S453Y, D454G, R600W, R600Q, R628W, I661T, I1694T, 795de IGNR	

Tableau IV : Mutations provoquant une cholestase Intra hépatique familiale progressive de type 1(PFIC1)

Devant une cholestase à activité sérique GGT normale, une immunofixation diminuée à la BSEP, il est recommandé de faire une analyse moléculaire qui permettrait de trancher entre la PFIC de type 1 et la PFIC de type 2 grâce à la mise en évidence de leur mutations respectives.

3.3. Cholestase intra hépatique familiale fibrogène de type 2

3.3.1. Histoire et synonyme

Anciennement connue sous le nom de « **Syndrome de Byler** » à cause de la similarité des signes cliniques avec la maladie de Byler, cependant rencontrée chez des enfants non apparentés à la famille Amish.

Les études ont montré qu'il s'agissait d'une ressemblance essentiellement phénotypique et qu'il n'en était pas le cas sur le plan génotypique.

3.3.2. Physiopathologie

Elle résulte de la mutation du gène *ABCB11*, situé sur le chromosome 2 (2q24), qui code pour la protéine BSEP.

La BSEP est une protéine transporteuse exprimée au niveau de la membrane canaliculaire de l'hépatocyte. Elle est la principale molécule qui exporte les acides biliaires de l'hépatocyte au canalicule contre son gradient de concentration.

Des mutations génétiques (délétion, insertion, épissage) entraînent d'une part la baisse ou l'absence totale de production de la BSEP. D'autre part, certaines mutations entraîneraient l'altération de la structure touchant les zones fonctionnelles de la protéine.

Ainsi, le déficit en BSEP aura pour conséquence la baisse de la sécrétion des acides biliaires dans la bile suivie de la baisse du flux biliaire vers le canalicule, accumulation des sels biliaires qui endommagerait les hépatocytes par leur toxicité. Ce déficit représente aussi un continuum sur le plan phénotypique avec la **BRIC2**.

3.3.3. Présentation clinique et biologique

Sur le plan clinique, la PFIC de type 2 se manifeste très tôt en **période néonatale** ou à **quelques mois de vie** avec un **syndrome de cholestase sévère**. Il se traduit par un ictère sévère et persistant dès la naissance, un prurit sévère visible à partir de 4 à 5 mois source d'irritabilité et d'insomnie, baisse de l'attention et concentration chez les enfants.

L'examen clinique trouve une hépatomégalie, un ictère cutanéomuqueux, des lésions de grattage, un retard staturo-pondéral, des signes cliniques en rapport avec le déficit en vitamines liposolubles A,D,E,K, et les signes d'insuffisance hépatocellulaire.

La symptomatologie de la PFIC de type 2 est très proche du type 1 mais se caractérise par son pronostic sévère, elle évolue très rapidement vers une IHC terminale et l'absence des manifestations extra-hépatiques fréquentes dans la PFIC de type 1.

Sur le plan biologique, la PFIC de type 2 se caractérise par une activité normale sérique de la GGT, une cholestérolémie normale, concentration sérique élevée en acides biliaires, une forte augmentation du taux sérique en transaminases (ASAT et ALAT) témoin d'une cytolyse sévère et ainsi que l'élévation du taux sérique en Alpha foeto protéine (AFP).

3.3.4. Diagnostic histologique et immunohistochimique

Chez les patients atteints de PFIC de type 2, l'étude histologique montre une cholestase canaliculaire associée à une désorganisation de l'architecture hépatocellulaire marquée, avec une fibrose lobulaire et portale.

La nécrose hépatocellulaire et la transformation des hépatocytes en cellules géantes prédominent au moment du diagnostic.

La métaplasie biliaire est très prononcée avec absence de prolifération ductulaire vraie.

L'immunohistochimie montre une fixation canaliculaire diminuée ou absente des anticorps anti-BSEP. Chez des enfants atteints de la PFIC, l'immunofixation objective soit une BSEP indétectable, soit une BSEP présente mais non fonctionnelle.

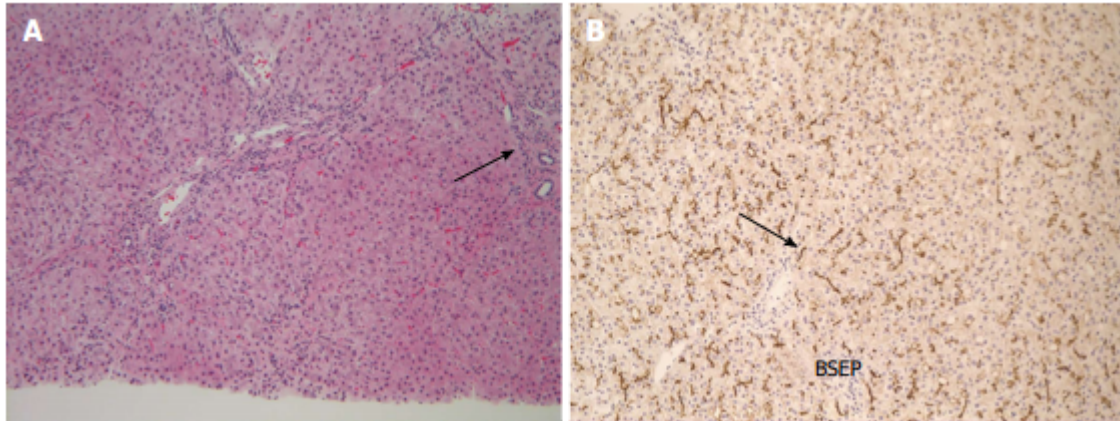


Figure 7 : A : Patient atteint de PFIC 2 dont la biopsie est identique à la PFIC1 ; B : Immunohistochimie montrant une légère fixation.

Schéma extrait de Mehl et al, liver transplantation and management of PFIC in children, WJT, Page 281.

3.3.5. Diagnostic génétique

La PFIC de type 2 est une maladie autosomique récessive due à la mutation du gène **ABCB11** (*ATP-binding cassette sous famille B11*). Ce gène est localisé sur le chromosome **2q24** qui code pour une protéine responsable du transport canaliculaire ATP-dépendant des acides biliaires, la BSEP (*bile salt export pump*). Cette protéine a été initialement identifiée comme la sister P-glycoprotéine (SPGP).

De nombreuses études génomiques chez des patients atteints de la PFIC 2 (26) ont montré plusieurs types de mutations associées au gène ABCB11 à savoir les mutations faux-sens, insertion, délétion, épissage jonctionnel aboutissant à une troncature prématurée de la protéine ou production de protéine défailante. Parmi ces mutations, deux mutations faux-sens, **E297G** et **D482G**, sont fréquemment rencontrées chez les patients atteints de PFIC2.

Chacune des deux mutations est retrouvée chez 30% des familles atteintes de PFIC2 en Europe.

Malgré la détermination des mutations du gène ABCB11 chez des patients atteints de PFIC2, peu d'informations seulement sont disponibles concernant le mécanisme qui explique l'association de la PFIC2 à ces mutations du gène ABCB11.

L'étude génétique est réalisée grâce au séquençage d'ADN de 27 exons codants et de leur jonction d'épissage. En cas de mutation silencieuse ou intronique, un *in silico* test pourrait servir à prédire un potentiel défaut d'épissage à confirmer par un **RT-PCR**.

3.4. Cholestase Intra hépatique familiale de type 3 (PFIC 3)

3.4.1. Historique et synonyme

Smit et al. ont étudié la protéine Mdr2 (multi drug resistance de type 2) chez les souris présentant une cholestase sévère avec un faible taux biliaire en phosphatidylcholine. Ils ont trouvé une protéine non fonctionnelle qu'ils ont supposé être une protéine transporteuse de phospholipide.

Deleuze et al.(27) ont découvert l'absence d'expression de MDR3 (l'homologue humain de la MDR2 chez la souris) chez des patients atteints de PFIC avec activité sérique GGT élevée et un taux biliaire faible en phosphatidylcholine. Ils suggèrent que le dommage causé à l'hépatocyte est dû à l'effet toxique des acides biliaires en l'absence des phospholipides biliaires.

De Vree (28) a étudié la corrélation entre la séquence du gène ABCB4 et l'expression de la protéine MDR3. Il a utilisé des anticorps antiMDR3 chez deux patients avec GGT élevée issus de 2 familles consanguines non apparentées ce qui a permis la découverte des mutations homozygotes sur le gène aboutissant à une protéine MDR3 tronquée et indétectable à l'immunofixation.

Jacquemin et al. ont étudié les différentes variations génétiques au sein du gène ABCB4 chez 23 patients atteints de PFIC 3 et ont trouvé la présence des mutations homozygotes dans plus de 1/3 des patients. Ils ont aussi constaté que l'âge de début des symptômes variait de la petite enfance à l'âge adulte chez les patients et une concentration biliaire normale en acides biliaires et en phospholipides contrairement aux précédents types de PFIC.

3.4.2. Physiopathologie

La PFIC de type 3 est liée à des mutations du gène **ABCB4** (*ATP binding cassette sous famille B4*) aussi appelé MDR3. Ce gène est situé sur le chromosome 7 (7q21) codant pour une p- glycoprotéine (pGP), la MDR3.

Cette protéine est indispensable à la sécrétion des phospholipides dans la bile. Elle effectue la translocation ATP-dépendante de la phosphatidylcholine du feuillet externe vers le

feuillet interne de la membrane canaliculaire. Elle est exprimée en grande partie dans la membrane canaliculaire de l'hépatocyte.

L'inactivation du gène ABCB4 du fait des mutations, se suit d'un déficit en protéine MDR3 par conséquent un manque des phospholipides dans la bile. Ce qui aboutirait à des lésions multiples de l'épithélium biliaire ainsi que le canalicule biliaire pour finir enfin par une cholestase.

En plus d'être toxique, une bile pauvre en phospholipides déstabilise les micelles. Ce qui favorise la cristallisation du cholestérol, la rendant ainsi sujette à une lithogénèse accrue avec risque de cholelithiase, cholestase et cirrhose biliaire.

3.4.3. Présentation clinique et biologique

Sur le plan clinique, la PFIC 3 commence un peu tardivement dans l'enfance, dans l'adolescence voir même chez l'adulte jeune. Elle se manifeste par un syndrome de cholestase modéré fait d'ictère à début intermittent qui devient ensuite chronique associé à un prurit modéré. Chez l'adolescent, le tableau clinique se présente souvent par une hémorragie digestive, complication de l'hypertension portale et par une cirrhose. L'évolution est marquée par la chronicité de la cholestase avec ou sans ictère et un risque élevé de lithiase biliaire.

A l'examen clinique, on trouve une hépatomégalie, une splénomégalie.

Sur le plan biologique, le signe le plus évocateur est une activité sérique de la GGT très augmentée (en moyenne 12 fois la normale). La concentration biliaire des phospholipides est très diminuée alors que celle de acides biliaires l'est beaucoup moins. On note un taux sérique normal en cholestérol et une augmentation modérée du taux sérique des acides biliaires.

3.4.4. Diagnostic histologique et immuno-histochimique

Histologiquement, on observe une fibrose portale et une prolifération parfois considérable des néo-ductules biliaires, un infiltrat inflammatoire mixte et une cholestase. Ces lésions sont dues à un effet toxique des micelles d'acides biliaires dépourvus de phospholipides. Elles évoluent vers une cirrhose biliaire, souvent présente dès le premier examen chez des malades plus âgés.

A l'immunohistochimie, la détection de l'expression de la MDR3 donne des résultats hautement variés. Chez certains patients ayant des mutations homozygotes avec une symptomatologie précoce, on note une expression absente ou considérablement diminuée de la MDR3 sur la membrane canaliculaire. Chez d'autres, particulièrement ceux avec des mutations hétérozygotes, l'étude immunohistochimique a révélé une expression exclusivement normale de la protéine.

3.4.5. Diagnostic génétique

La PFIC3 est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive associée à des mutations du gène ABCB4, situé sur le chromosome 7(7q21).

Les mutations non-sens et les délétions/insertions qui font apparaître un codon stop suite à un décalage du cadre de lecture sont les mutations les plus graves. Elles conduisent à une absence de protéine détectable à l'analyse immunohistochimique. Les patients homozygotes pour de telles mutations sont les plus gravement atteints et développent la maladie très tôt.

Les mutations faux sens, quant à elles, conduisent à une protéine détectable, mais dont la fonction est complètement ou partiellement compromise. Dans ce dernier cas, la maladie paraît débiter plus tardivement et être moins sévère que dans les précédentes mutations.

Il existe plusieurs pathologies liées à des mutations d'ABCB4 dont les principales sont à savoir : *le Syndrome de LPAC* (low Phospholipid Associated Cholelithiasis), la *cholestase gravidique* et la *PFIC 3*.

Il faut noter que les mutations d'ABCB4 ne sont responsables que de 15 à 56 % des cas de PFIC3, de syndrome LPAC et de cholestase gravidique. Des investigations en ce sens devraient permettre de mieux définir toutes les origines de ces maladies.

	PFIC 3	Syndrome LPAC	Cholestase gravidique
Transmission	Autosomique récessive	Autosomique récessive	Sporadique Polygénique /polyfactorielle
Apparition	Enfance à jeune adulte	Avant 40ans	Adulte
Ratio (homme/femme)	1	1/3	0
Prévalence	1 /100000 à 1/400000	Inconnue (rare)	<1% à 15% des grossesses
Description Clinique	Episodes récurrents d'Ictère et prurit modéré. Cholangite, lithiase biliaire, fibrose hépatique et inflammation portale. Prolifération ductulaire importante. Evolution vers une cirrhose biliaire secondaire et hypertension portale	Lithiase cholestérolique avec cholecystite, cholangite, calculs intrahépatiques et/ou pancréatite associée à une micro lithiase biliaire.	Prurit au second et troisième semestre de la grossesse, taux d'acides biliaires sériques élevé
Activité Gamma-GT sérique	Elevée	Elevée	Elevée
Phospholipides	Basses	Basses	Non dosées
Cas ABCB4 muté	30-50 %	37%-56%	15%-27%
Traitement	AUDC en première intention. Transplantation hépatique	AUDC	AUDC

Tableau V : Caractéristiques de la PFIC3, du syndrome LPAC et de l'ICP, d'après (Berkane et al. 2000, Degiorgio et al. 2007, Reyes 2008, Rosmorduc and Poupon 2007, Rosmorduc et al. 2003, Jacquemin et al. 2001)

3.5. Evolution et Pronostic des PFIC.

L'évolution des PFIC est caractérisée par une progression de la cholestase qui devient permanente en dehors de tout traitement. Ses conséquences sur le foie sont responsable de la morbidité.

Le prurit plus prononcé dans les types 1 et 2, peut avoir des répercussions majeures sur la qualité du sommeil, la capacité à se concentrer et la performance scolaire des enfants atteints.

Cette cholestase chronique va endommager le foie évoluant ainsi vers la cirrhose biliaire, l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale

L'hypertension portale et ses complications à savoir une décompensation ascitique, hémorragie digestive sont entachées d'une morbidité élevée.

Le retard statural est multifactoriel. Il est retrouvé chez plus 95% des patients. Les principales causes retrouvées sont la cholestase, l'insuffisance hépatique et en fin, la malabsorption des acides gras à longue chaîne (29).

La maladie osseuse métabolique (rachitisme, ostéoporose, hypocalcémie, hypophosphatémie) est une autre de majeures complications. Elle est principalement liée au défaut d'absorption de la vitamine D altérant le métabolisme du calcium (2).

La PFIC 2 est associée à un risque accru de développer un hépatocarcinome ou cholangiocarcinome très tôt dans la vie, ce qui justifierait une surveillance par le dosage d'Alpha foeto protéine tous les 6 mois(30).

Les enfants atteints de PFIC 3 ont un risque théorique de développer au cours de l'évolution, une cholelithiase(31), une cholestase médicamenteuse et à l'âge adulte une cholestase gravidique(1). C'est pourquoi il est recommandé que les filles qui atteignent l'âge adulte avec leur foie natif et sous traitement par l'AUDC, ne doivent pas arrêter leur traitement pendant leur grossesse à cause du risque de développer une cholestase gravidique sévère.

3.6. Récapitulatifs des caractéristiques distinctives des cholestases intrahépatiques familiales fibrogènes.

	PFIC 1	PFIC 2	PFIC 3
Transmission	Autosomique récessive	Autosomique récessive	Autosomique récessive
Age de Début	Enfance	Période néonatale ou plus tôt dans l'enfance	Plus tard dans l'enfance
Prurit	Sévère	Très Sévère	Modéré
Manifestations Extra hépatiques	Présentes	Absentes	Absentes
Evolution	Modérément sévère	Sévère	Insidieuse
I.H stade Terminal	1 ^{ère} Décennie	1 ^{ères} Années	1 ^{ère} – 2 ^{ème} Décennie
Risque de tumeur hépatique	Nulle	Forte	Modérément élevée
Risque de lithiase biliaire	Absente	Elevée	Elevée
GGT	Normale	Normale	Elevée
Composition de la bile	Concentration des A.B.P basse.	Concentration des A.B.P très basse	Concentration des phospholipides basse.
Taux sérique d'A.B.	élevé	Elevé	Elevé
Histologie	Cholestase faible, Fibrose lobulaire modérée,	Cholestase, Hépatocytes géants, Fibrose portale,	Prolifération ductulaire, Infiltrats inflammatoire et Fibrose biliaire.
Gène/Protéine	ATP8B1/FIC	ABCB11/BSEP	ABCB4/MDR3
Locus Chromosomique	18q21-22	2q24	7q21

Tableau VI : récapitulatif de principales caractéristiques des trois types de PFIC

3.7. Diagnostics différentiels :

Devant une cholestase néonatale ou du nourrisson, une série de diagnostics sont évoqués (**Fig.9**). Et cela par ordre de fréquence et de gravité afin d'éliminer ceux qui mettent en péril le pronostic vital de l'enfant.

En outre, le diagnostic de PFIC est un diagnostic d'élimination qui ne peut être retenu qu'après un bilan d'exploration non en faveur d'une étiologie quelconque. Parmi ces étiologies nous pouvons citer :

I. Devant une cholestase clinique chez un enfant, il faut évoquer(32)(33) :

1. Par atteinte des voies biliaires extra hépatiques

- Kyste du cholédoque
- Sténose congénitale de la voie biliaire principale
- Lithiase biliaire
- Perforation des voies biliaires

Pour toutes ces étiologies, l'échographie hépatique aide à redresser le diagnostic.

2. Par atteinte des voies biliaires intra et extra hépatiques

- Atrésie des voies biliaires
- Cholangite sclérosante

3. Déficit en α -1-antitrypsine (α 1-AT) :

- Dosage de α 1-AT

- Phénotype ZZ

4. Mucoviscidose :

- Test de la sueur

- Étude génétique (mutation)

5. Déficit de synthèse des acides biliaires primaires :

- Activité GGT normale
- Acides biliaires sériques bas ou normaux.

6. Maladies métaboliques

- Galactosémie
- Fructosémie
- Cytopathie mitochondriale
- Manifestations extra hépatiques.
- Maladie peroxysomale

5. Maladies de surcharge

- Maladie de Niemann- Pick
- Maladie de Gaucher

Elles sont caractérisées par la présence d'une volumineuse splénomégalie

- Maladie de wilson

6. Autres

❖ Foetopathies : marqueurs biologiques spécifiques.

- Cytomégalovirus

- Toxoplasmose

- Syphilis

- Rubéole

❖ Infections

- Infection urinaire

- Sepsis sévère

- ❖ Angiome du foie
- ❖ Cholestase néonatale transitoire bénigne
 - diagnostic d'élimination
 - nouveau-né apparemment sain

II. Devant une paucité ductulaire à l'histologie hépatique, il faut évoquer :

1) Maladies autosomiques récessives

- Les glycogénoses
- Déficit en α 1-antitrypsine
- Hyperoxalurie primitive
- Syndrome d'ARC (arthrogrypose, dysfonctionnement rénale et cholestase)
- Maladie de Niemann-Pick de type C
- Cholestases intrahépatiques bénignes récurrentes

2) Syndrome d'Alagille

3) Maladies métaboliques

- Galactosémie
- Maladies mitochondriales
- Affections peroxysomales

3) Autres

- Atrésie des voies biliaires extra hépatiques
- Idiopathique

III. Autres causes :

- Endocriniennes : hypothyroïdie, hypopituitarisme
- Auto-immune : hépatite auto-immune
- Hypercholanémie familiale
- Fibrose kystique

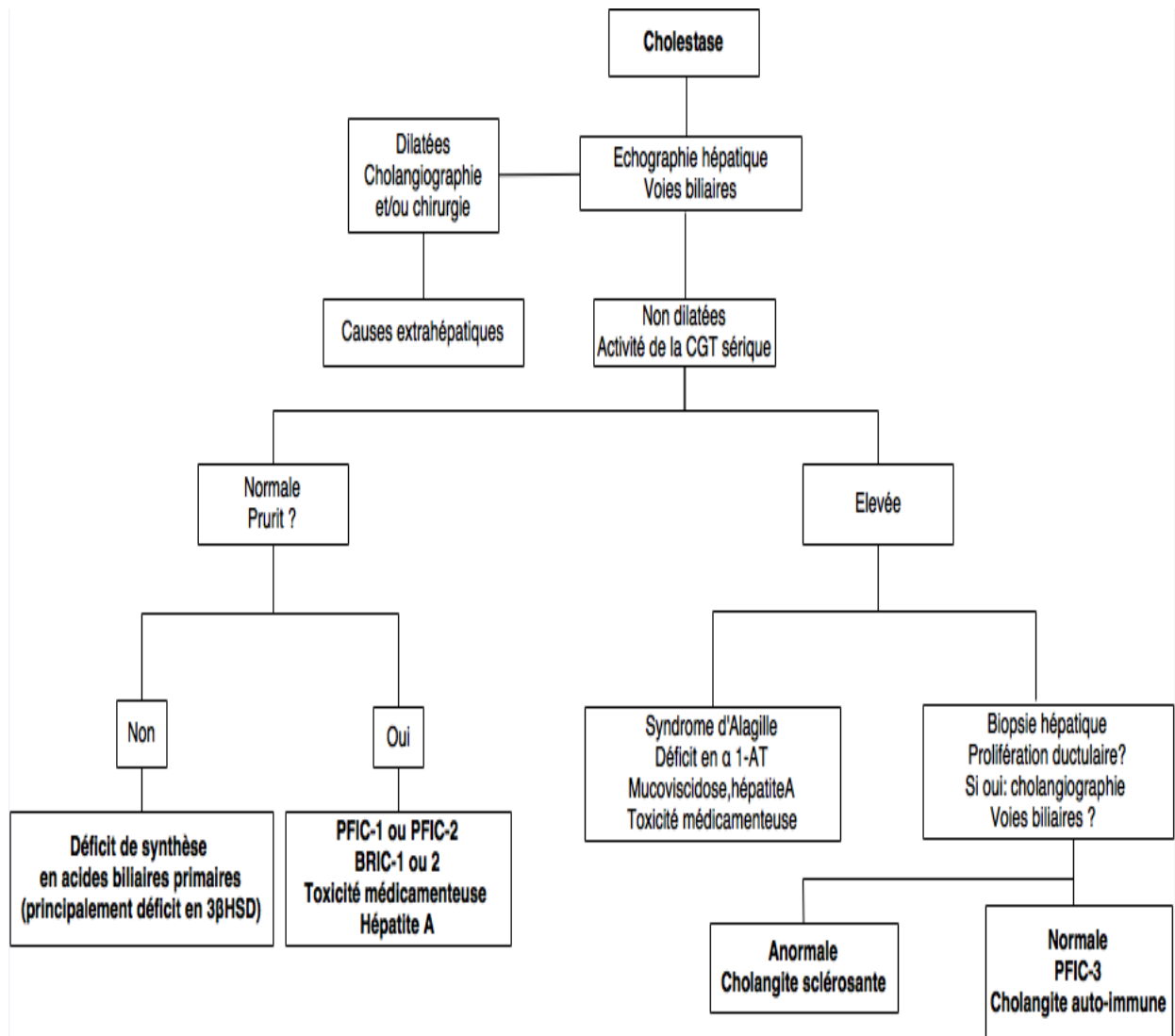


Figure 8 : Approche schématique pour le diagnostic des PFIC, excluant la période néonatale, durant laquelle l'atrésie des voies biliaires est la principale cause de cholestase. 3β-HSD : 3-bêta-hydroxyΔ5-C27-stéroïde oxydoréductase ; α1-AT : alpha-1-antitrypsine.(34)

3.7. Prise en charge thérapeutique des PFIC.

3.7.1. Traitement médical

L'approche médicale est le traitement de première ligne des patients atteints de PFIC, tous types confondus.

Les objectifs étant :

- de soulager le prurit,
- de prévenir les conséquences nutritionnelles de la cholestase
- de traiter les complications pouvant survenir au cours de l'évolution.

Toutefois, ce traitement reste inefficace à long terme et seulement 10% des patients ont observé une amélioration. Quoiqu'une amélioration clinique et biologique significative est observée lorsque le traitement médical est associé la dérivation biliaire partielle externe(29).

3.7.1.1. Traitement du prurit cholestatique

A- Mesures d'hygiène

- L'usage d'émollients pour hydrater la peau.
- Les bains ou douches courtes pour éviter la sécheresse de la peau.
- Tailler les ongles (2).

B- L'Acide ursodésoxycholique (AUDC)

L'AUDC est le traitement le plus utilisé pour atténuer le prurit ce qui améliore la qualité de vie des enfants atteints des PFIC.

✚ Généralités

L'AUDC (acide 3α , 7α -dihydroxy- 5β -cholanique), isomère de l'acide chénodésoxycholique qui est un acide biliaire hydrophile. Composant majeur de la bile de l'ours noir de chine, il est utilisé depuis des siècles dans la médecine traditionnelle chinoise. Cet acide biliaire est également présent en faible quantité dans la bile humaine (2-4%)(35).

Les premiers cas cliniques d'utilisation de l'AUDC dans les maladies cholestatiques datent des années 60 au Japon. Depuis la fin des années 80, L'AUDC est utilisé dans la maladie lithiasique, la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante primitive et la mucoviscidose(36).

Son action passe par plusieurs mécanismes à savoir la protection contre la cytotoxicité des AB, la protection contre l'apoptose des hépatocytes, l'inhibition de la synthèse des acides biliaires, la stimulation de la métabolisation des AB ainsi que l'inhibition de la réabsorption des acides biliaires(37).

🚩 L'efficacité de l'AUDC dans la PFIC

L'AUDC est un acide biliaire **hydrophile** non toxique pour les hépatocytes sans effets secondaires majeurs pour l'organisme.

Son intérêt dans la PFIC est d'une part de remplacer les sels biliaires hydrophobes toxiques jusqu'à atteindre 40% de la concentration sérique des sels biliaires lors d'une thérapie au long cours. D'autre part, certaines études parlent d'une possible induction de l'expression du MDR3 et du BSEP qui s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion biliaire des acides biliaires et des phospholipides (38).

Il a été démontré que les patients ayant le gène MDR3 totalement défaillant n'ont pas une bonne réponse à la prise de l'AUDC(39).

L'étude rétrospective réalisée par Jacquemin et al sur 39 enfants ayant une cholestase fibrogène familiale type I, II, III traités par l'AUDC à une posologie de 20 à 30mg /kg/jour a montré une amélioration de la fonction hépatique chez 50 % des malades traités.

Cependant, il est souhaitable de commencer tôt ce traitement chez de tels malades, ce qui pourrait être bénéfique à long terme en prévenant l'évolution vers la cirrhose biliaire et en diminuant à court terme la nécessité de la transplantation hépatique.

Par ailleurs, d'autres études réalisées par Ismail et al montraient une amélioration de la fonction hépatique et la disparition du prurit chez seulement 10% des malades traités indépendamment du type de la maladie.

Il est administré à la dose de 600mg/m² .

C- La rifampicine

Sa place dans le traitement du prurit est actuellement reconnue(40).

La plupart des auteurs proposent l'association d'AUDC et la rifampicine vu leurs effets complémentaires (41).

Son mécanisme d'action :

- L'accélération de la détoxification et de l'excrétion de la bilirubine, des acides biliaires et d'autres composés.

Malgré qu'il contribue à l'amélioration du prurit, l'usage de la Rifampicine n'améliore pas significativement les patients atteints de PFIC 1 et 2 (42) . Par ailleurs, l'hépatotoxicité due à sa prise n'est pas à négliger.

La dose standard administrée est de 10 mg/kg/j en deux prises par jour.

D- Cholestyramine

La Cholestyramine est une *résine échangeuse d'anions non absorbables* qui se lie aux acides biliaires dans la lumière intestinale grêlique et inhibe leur absorption iléale en favorisant l'excrétion des sels biliaires dans les selles. La Cholestyramine permet de diminuer le cycle entérohépatique des acides biliaires.

Biologiquement, la cholestyramine permet une diminution des taux sériques de bilirubine, des acides biliaires et du cholestérol.

Elle est administrée à la dose de 240 mg/kg/ j en 3 prises. Son efficacité est indéniable grâce à la baisse considérable du pool d'acides biliaires.

Ce traitement peut interférer avec l'absorption des vitamines liposolubles, dont la vitamine K et exposerait à un risque hémorragique.

Selon les recommandations de l'European Association for the Study of the liver (EASL), la cholestyramine n'a pas d'indication dans la PFIC (43).

3.7.2. La prise en charge nutritionnelle.

La prise en charge diététique consiste à maintenir et ce d'autant que le patient est plus petit, un statut nutritionnel satisfaisant car elle est le gage d'un développement correct staturo-pondéral et psycho-sensoriel à moyen et long terme.

3.7.2.1. Le régime

Les mesures diététiques se basent sur un régime hypercalorique et une supplémentation en triglycérides à chaînes moyennes(44).

La baisse du flux biliaire qui aboutit à une réduction de la concentration intraluminale des acides biliaires, semble être le mécanisme physiopathologique majeur responsable de la malnutrition. Une cholestase aboutit à une diminution significative de l'absorption des lipides. L'absorption des triglycérides à longue chaîne nécessite la présence d'acides biliaires(34,45).

Et pour ce faire, l'alimentation devrait être enrichie d'une part des triglycérides à chaîne moyenne étant donné que leur absorption ne nécessite pas les acides biliaires et aussi apporte une quantité conséquente des calories dans de faibles volumes.

D'autre part, l'alimentation devrait privilégier l'usage des laits hydrolysés anallergéniques dont l'absorption ne nécessite pas les enzymes biliaires.

Chez les enfants atteints de PFIC, le régime hypercalorique est celui à adopter vu les besoins accrus en énergie des enfants atteints de cholestase chronique. La ration calorique journalière requise est de 125% de la ration journalière de base recommandée (2,44), dont 50-70% est sous forme de TCM.

A un stade avancé de la maladie, le recours à une alimentation par sonde nasogastrique pourrait être requis pour continuer à assurer un apport calorique adéquat en réduisant tout de même le stress qu'occasionne l'alimentation par voie orale chez des enfants altérés(44).

3.7.2.2. Supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K)(44)

Les maladies cholestatiques entraînent une malabsorption des lipides et des vitamines liposolubles. Les préparations multi vitaminiques fournissent un ratio fixe de certaines

vitamines liposolubles avec un apport insuffisant des autres. Il est donc recommandé que les vitamines soient administrées sous forme de suppléments individuels, adaptés aux besoins spécifiques du patient.

La vitamine A est supplémentée à la dose de 10000 à 25000 UI/j par voie orale. Son déficit est associé à une xérophtalmie, cécité et un déficit immunitaire.

Son taux est considéré bas lorsqu'il est inférieur à 250ng/ml.

Un contrôle biologique régulier permet de suivre l'efficacité de la voie orale ; des taux bas nécessitent d'administrer de la vitamine A par voie parentérale soit 50000 Unités en IM/mois.

La vitamine D est supplémentée à la dose de 400 – 800 UI/j par voie orale. Le rachitisme, les fractures, l'ostéoporose sont bien connues comme étant des complications liées au déficit en vitamine D.

La concentration sérique de 25(OH) vitamine D est le meilleur marqueur témoignant du niveau de la vitamine D dans l'organisme. Son taux est considéré bas à partir de

Une administration parentérale peut s'avérer nécessaire si ce taux est bas à la dose de 5mg en IM/3mois.

La vitamine E, antioxydante, est supplémentée à la dose de 50 -100 UI/jour par voie orale. Son déficit peut entraîner une ataxie tronculaire, une hyporéflexie voire même une aréflexie. Toutes ces anomalies s'expliquent par la vulnérabilité de la membrane axonale face aux oxydants en cas de baisse de vitamine E (46).

Le suivi du traitement repose sur le rapport vitamine E/lipides totaux.

La valeur du rapport considérée basse si inférieure à 0,6mg/g.

La valeur sérique de vitamine considérée basse si inférieure à 3,8ng/l.

Des taux sériques bas indiquent la prescription du D-alpha-tocophérol soit sous la forme orale hydrophile à la dose de 0,34ml/kg/j ou la forme injectable à la dose de 10mg/kg tous les 15 jours en IM sans dépasser 200 mg.

Enfin, la **vitamine K** est administrée de 2.5-5 mg/j par voie orale ou 10 mg par voie intramusculaire tous les 15 jours. La vitamine K est requise pour la carboxylation post-traductionnelle des protéines vitamine K dépendantes. La prothrombine et l'ostéocalcine font partie des protéines qui dépendent de cette carboxylation. Le taux de prothrombine est souvent utilisé pour apprécier le niveau de la vitamine K. Le déficit en vitamine K entraîne une coagulopathie qui se présente cliniquement par des ecchymoses et des saignements.

3.7.3. Traitement chirurgical ou la dérivation biliaire

Le traitement chirurgical dans la PFIC a pour principe de base d'interrompre le cycle entérohépatique des AB en vue de réduire le taux d'AB toxiques qui en même temps a un effet bénéfique sur le prurit (13).

Souvent utilisé en recours lorsque le prurit est intense et réfractaire au traitement médical. Il permet de retarder la progression de la maladie chez beaucoup de patients ainsi que la transplantation hépatique.(47)

Deux principales procédures sont réalisées :

A-Dérivation biliaire partielle

Cette méthode a été longtemps utilisée chez les enfants atteints de PFIC de type 1 et 2 n'ayant pas répondu au traitement médical et qui ne sont pas encore candidats à la transplantation hépatique.

A noter que le résultat est très fortement lié au status du foie au moment de la procédure. Chez des patients ayant déjà développé une cirrhose, la procédure n'est pas efficace comme on le voudrait sur le prurit (47). Néanmoins, cette intervention n'évite pas la détérioration de l'atteinte hépatique(48).

Il existe trois types de dérivation biliaire partielle à savoir la dérivation biliaire partielle externe, le drainage biliaire partiel interne (DBPI) ainsi que l'exclusion iléale.

✚ La dérivation biliaire partielle externe,

Elle peut être réalisée par laparotomie ou par laparoscopie. La description initiale de la technique d'après Whittington et al (48), consistait à la création d'un conduit à partir du jéjunum(10-15cm) allant de la vésicule biliaire à la paroi abdominale . Au niveau de l'abouchement du conduit à la paroi, une stomie est mise place pour assurer la collecte.

Le taux de réussite s'élevant à 75 % a été rapporté chez les patients qui ne présentaient pas un foie cirrhotique au moment de la chirurgie(49).

La DBPE a pour avantage (50) :

- Une amélioration de la croissance des enfants atteints,
- Une amélioration voire même normalisation de la fonction hépatique,
- Une réduction significative des AB sériques.
- Sur le plan histologique, un ralentissement de la progression chez près de 80% des patients atteints de PFIC 1 et 2.

Le drainage biliaire externe comporte diverses complications qui sont liées d'une part à la stomie (abcès, nécrose, éventration, sténose, prolapsus) .Et d'autre part, le risque de développer une cholangite post opératoire et de faire une déshydratation(47).

Son côté inesthétique fait que les familles préfèrent une dérivation biliaire partielle interne

✚ Le drainage biliaire partiel interne

C'est une technique similaire à la dérivation partielle externe, mais sans l'inconvénient d'une stomie permanente.

Il a été développé par Bustorff – Silva et al(51). Il consiste en l'utilisation du jéjunum comme conduit entre la vésicule biliaire et le colon ou encore l'anastomose directe de la vésicule biliaire avec la boucle anti reflux du colon (cholécysto-colostomie) (**Fig.7**).

Le principal avantage du drainage biliaire partiel interne est d'éviter aux patients les différentes complications d'une stomie et il est très facilement accepté par les parents.

Cependant, le DBPI est une intervention complexe qui nécessite plus de deux anastomoses isolées. La voie laparoscopique n'y est pas appropriée d'où l'obligation d'une chirurgie ouverte.

Cette technique a montré son efficacité à court terme chez les sujets atteints de PFIC(51,52). Néanmoins, il reste une nouvelle technique qui comporte encore peu d'étude à long terme concernant le devenir des patients ayant bénéficié de ces techniques.

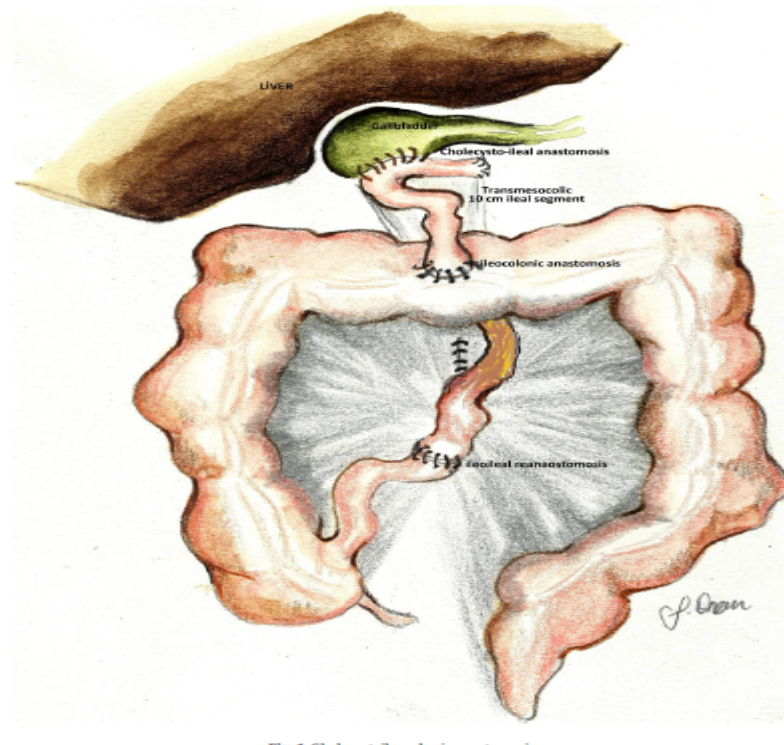


Figure 9 : Schéma montrant l'anastomose cholécysto-iléo-colique lors d'une DBPI.

Schéma extrait du M. Gunaydin et al. /Journal of Pediatric Surgery (2015) Page 2.

✚ Exclusion iléale ou By-pass iléal

En 1998, Hollands et al(53) ont décrit une autre intervention de dérivation partielle, par l'exclusion de 15% de la partie distale de l'iléon terminal, dans le but d'éviter la réabsorption iléale des acides biliaires

La dérivation iléale a été réalisée initialement auprès des patients qui avaient déjà bénéficié d'une cholécystectomie

Ses avantages regroupent :

- L'évitement de la stomie externe ainsi que le déséquilibre hydro électrolytique qui lui est associé.
- La réversibilité de l'intervention.
- La simplicité de la technique chirurgicale

Par ailleurs, l'exclusion iléale n'est pas aussi bénéfique dans les PFIC à activité normale de GGT car l'étude de l'évolution sur une période d'un an a montré que près de 50% des patients ont vu les symptômes réapparaître du fait de l'adaptation iléale (2,54).

3.7.4. Transplantation hépatique (T.H)

Malgré le traitement médical et la dérivation biliaire qui sont des réelles alternatives pour retarder la progression, la plupart des patients atteints de PFIC évolueront vers une insuffisance hépatocellulaire stade terminal, développeront une cirrhose dans la première décennie conduisant au décès des tous les patients non traités.

De nos jours, la TH est le seul traitement efficace curatif de la PFIC. Elle prolonge l'espérance de vie et améliore la qualité de vie des patients.

Par la greffe d'un foie venant d'un donneur vivant ou décédé, le greffon sain corrige en même temps l'anomalie génétique.

3.7.4.1. Indication et rôle de la TH dans la PFIC (2,13,29)

La transplantation est indiquée (préconisée) chez des patients avec :

- Insuffisance hépatocellulaire stade terminal
 - Carcinome hépatocellulaire
 - Un prurit réfractaire au traitement médical et à la dérivation biliaire
 - Un retard de croissance.

La TH améliore la cholestase biologique et clinique chez 75 à 100% des patients tous types confondus(2).

3.7.4.2. Transplantation hépatique et chaque type de PFIC

Dans la PFIC type 1

D'après Ashley Mehl et al, l'intérêt ainsi que la période appropriée de la transplantation sont toujours sujet de controverse pour la PFIC1.

Chez ces patients, la TH a comme effet indésirable, l'exacerbation de la diarrhée et du retard statural(29,55). Elle ne prévient pas la progression des atteintes extrahépatiques.

Hori et al(56) dans une étude d'une large série des patients PFIC type 1 ayant bénéficié d'une TH à partir des donneurs vivants, rapportèrent qu'après la TH 72,7% des patients ont développé une stéatose modérée à sévère, 90,9% ont présenté des symptômes digestifs post transplantation et 2 patients sur 11 ont perdu le greffon. Le taux de survie à 5,10 et 15 ans était respectivement de 90,9%, 72,7%, 54,5%.

Dans la PFIC type 2

Dans la PFIC type 2, la TH est préconisée plus tôt car plusieurs études trouvèrent qu'elle semble évoluée plus rapidement vers la cirrhose que les autres types et comporte un risque élevé de développer des tumeurs hépatiques primitives. L'hépatoblastome, carcinome hépato cellulaire et cholangiocarcinome ont tous été rapporté dans la PFIC 2(30,57,58).

Dans ce type, la TH est complètement curative avec une amélioration de la qualité de vie. Elle est bien tolérée avec un haut taux de survie et de succès du greffon.

Par contre, il a été récemment rapporté une récurrence du déficit en BSEP après la TH résultant de la production des anticorps anti BSEP par le receveur en réponse à une allo-immunisation contre BSEP du donneur du foie(1)(59).

Dans la PFIC type 3

Il n'existe pas beaucoup d'étude sur les résultats de la transplantation chez les patients atteints de PFIC 3. Néanmoins, quelques petites séries des patients ont rapporté un haut taux de survie et une bonne greffe fonctionnelle comme dans la PFIC 2(29,60).

3.8. LES MOYENS THERAPEUTIQUES D'AVENIR.

La TH a été remarquablement efficace dans la prise en charge des patients en insuffisance hépatocellulaire stade terminal. La principale limite de la TH se situe dans le déséquilibre entre les patients en attente de greffe et les donneurs d'organes source de longues listes d'attente et taux élevé de morbi-mortalité.

Pour palier à cela, plusieurs alternatives thérapeutiques ont été proposées à savoir :

3.8.1. Transplantation hépatocytaire et thérapie génique.

Dans les conditions normales, les hépatocytes sont habituellement en stade de quiescence mais gardent toujours leurs capacités d'entrer rapidement en réplication. Cette capacité unique de prolifération a été utilisée avec succès en études expérimentales sur la repeuplement hépatique sur des souris atteintes de PFIC type 3(61).

Elle consiste à transplanter des hépatocytes humains différenciés à un organe receveur dans des quantités assez importantes afin d'assurer la survie de ces cellules et la restauration de la fonction de l'organe.

L'objectif premier de la transplantation hépatocytaire est de récupérer et maintenir la fonction hépatique jusqu'à ce qu'un don d'organe compatible soit disponible. Dans les maladies métaboliques, elle permet aussi de corriger le déficit enzymatique responsable de la maladie.

Selon Dhawan A et al, il n'a pas été constaté un bénéfice net et clair de cette procédure chez des patients atteints de PFIC par rapport aux maladies métaboliques(62).

3.8.2. Pharmacothérapie spécifique ciblée ou mutation specific drug therapy.(63)

Avant tout, il faut savoir que la thérapie génique n'a pas encore été initiée. Comme décrit dans la physiopathologie, des mutations touchant les transporteurs canaliculaires causent une sécrétion biliaire déficiente ainsi que la rétention des substances normalement secrétées dans la bile.

Il y a d'un côté des mutations non-sens et faux sens qui aboutissent à l'absence complète de l'expression de la protéine au niveau de la membrane canaliculaire. De l'autre côté, il existe d'autres mutations faux sens qui affectent non pas l'expression mais la fonction de la protéine.

Les études sur la protéine ont révélé que dans la PFIC2, la plupart des mutations faux sens du gène ABCB11 conduit à une détérioration du trafic intracellulaire ainsi qu'une dégradation accrue du produit de la mutation par le protéasome(64). [5,6]

Dans la PFIC3, il a été démontré qu'une seule mutation faux sens conduisait à un mauvais repliement de la protéine et un défaut de sa structure tridimensionnelle. De pareilles études sur la PFIC1 manquent dans la littérature.

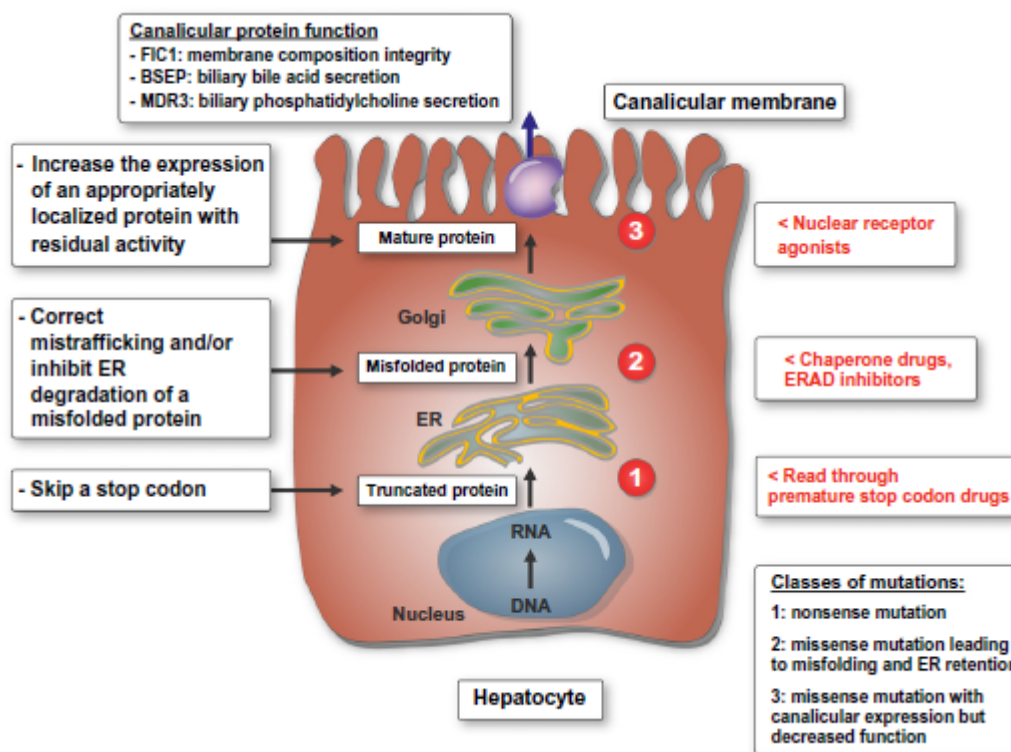


Figure 10 : Pharmacothérapie spécifique ciblée dans la PFIC

Schéma extrait du Emmanuel Gonzales, Emmanuel Jacquemin / Journal of Hepatology 2010 vol. 53, Page 386.

En effet, bien assimiler les effets de différentes mutations sur les transporteurs canaliculaires surtout au niveau moléculaire (protéine) ensuite tester les médicaments spécifiques des mutations *in vitro* constituent la base de la thérapie génique pour la PFIC dans l'avenir.

L'objectif visé est d'accroître l'expression canaliculaire des protéines transporteuses fonctionnelles (FIC1, BSEP, MDR3) juste assez pour inverser le phénotype déficitaire.

Son artillerie dans la PFIC regorge quelques grands groupes des médicaments à utiliser dans des indications spécifiques à savoir (**Fig.11**) :

- ***FXR receptor ligands*** (ex : 6- α -éthyl-chénodésoxycholate, les fibrates, statines), ils activent le FXR qui à son tour va activer les gènes impliqués dans la sécrétion biliaire. Tout ceci conduira à la baisse de la consommation des acides biliaires et l'augmentation de la sécrétion des acides biliaires et des phospholipides. Par ailleurs, il existe des ligands pour des récepteurs nucléaires par exemples les récepteurs activés par les proliférateurs des peroxisomes (PPAR). Ces derniers accroissent l'expression de l'ABCB4 et induisent la sécrétion biliaire des phosphatidylcholines.
- ***Médicaments pouvant supprimer les codons stop prématurés*** notamment les aminoglycosides et l'Ataluren (PTC124). Ces substances pourront aider à sauter et lire à travers les codons stop.
- ***Les inhibiteurs du système de contrôle de qualité associé au réticulum endoplasmique (ERAD)*** notamment le MG132 qui vont contribuer à diminuer la dégradation des protéines tronquées ou mal repliées.
- ***Les chaperons pharmacologiques*** par exemple 4-phenylbutyrate sont initialement des inhibiteurs enzymatiques qui, à des concentrations sub-inhibitrices, aident à stabiliser la conformation de la protéine naissante mutée, favorisant ainsi son transport du RE , *via* l'appareil de Golgi, jusqu'au lysosome où elle peut exercer sa fonction catalytique(65) .

3.8.3. Dialyse d'albumine ou Molecular Adsorbent Recirculating system (66)

MARS a été développé initialement comme un système d'hémodialyse extracorporelle utilisant un dialysat enrichi en albumine pour extraire les substances liées à l'albumine.

Cependant, il a été rapporté que cette technique était valable pour le traitement de prurit réfractaire même après une TH.

Le mécanisme par lequel cette technique améliore le prurit n'est pas clair tandis que plusieurs études n'ont pas observé de modifications sur la concentration des AB sériques. Une possible explication serait la clairance des substances lipophiles liées à l'albumine dans le plasma des patients.



*MATERIELS
ET METHODES*

1. Objectifs de l'étude

Notre étude a pour objectif de relever les différentes particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des patients atteints de PFIC et d'identifier les différentes difficultés diagnostiques et thérapeutiques rencontrées dans la prise en charge de ces affections.

2. Matériel

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée au sein de l'Hôpital d'enfants de Rabat du Centre Hospitalier universitaire Ibn Sina.

Dans cette étude, nous rapportons une série de 21 patients atteints de la PFIC et suivis au service de pédiatrie (P3) d'hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatriques de l'hôpital d'enfants de Rabat.

Les critères d'inclusion pour cette étude étaient les suivants :

- Apparition d'un signe clinique de cholestase (ictère, prurit, selles décolorées, urines foncées).
- Cholestase biologique : élévation du taux de bilirubine conjuguée avec une gamma glutamyl transférase normale ou élevée.
- Absence d'obstacle sur les voies biliaires extra hépatiques.
- Un examen anatomopathologique confirmant le diagnostic.
- Absence d'autre signe clinique, biologique ou échographique pouvant évoquer d'autres diagnostics.

Les critères d'exclusion étaient les suivants

- Cholestase transitoire bénigne
- Hépatite chronique virale ou auto-immune

- Syndrome malformatif évocateur d'autre diagnostic.
- Dossier clinique inexploitable
- Manque des données sur l'évolution.

Après avoir passé en revue tous ces critères, l'étude a retenu les dossiers comportant les éléments d'orientation diagnostique : cliniques, paracliniques et histologiques étalés sur une période de 13 ans, allant de Juin 2003 à Août 2016.

Nous rapportons donc dans notre étude 21 patients atteints de PFIC suivis au sein du service pédiatrique P3 à l'hôpital d'enfants de Rabat.

3. Méthode

Les données de cette étude rétrospective sont issues des dossiers médicaux d'hospitalisation, des fiches et des comptes rendus du service d'Anatomo-pathologie et enfin les carnets de consultation trimestrielle.

La majorité des patients ont été contactés par téléphone et revus en consultation pour compléter d'une part les données manquantes et d'autre part s'enquérir des paramètres concernant l'évolution des patients.

Malgré cela, nous n'avons pas pu récolter les données évolutives de tous les patients. Le manque de numéro téléphonique joignable, les dossiers non renseignés sur l'évolution au cours des consultations constituent les obstacles rencontrés à ce stade de l'étude.

La classification des patients selon le type des PFIC s'est basée essentiellement sur :

- Les données cliniques (l'âge de début de la symptomatologie, signes extra-hépatiques ou extra-digestifs, sévérité de la cholestase).
- Les données paracliniques (bilan biologique : GGT, acides biliaries, GOT, GPT, Cholestérol échographie, le TP, histologie).

- Et les données évolutives (sur le plan digestif, sur le plan osseux, la croissance et le développement psychomoteur, l'évolution sous traitement).

Grâce à *la fiche d'exploitation préétablie* (annexe), nous avons recueilli les différentes données anamnestiques, épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

L'étude statistique a été faite par saisie des données sur Excel.



I. Résultats descriptifs

1-1. Résumé des données anamnestiques et épidémiologiques

OBS	Sexe	Type De PFIC	Age du Diagnostic	Délai de consultation	Motif de consultation	Urines foncées	Selles décolorées	Prurit	Signes extra hépatiques	Notion de cholestase néonatale
N°1	M		2mois (âge réel)	1mois (âge réel)	Ictère	Oui	Oui	Non	-	Non
N°2	F		7mois	5mois et ½	Ictère	Oui	Oui	Non	-	Non
N°3	M		10 mois	9 mois	Ictère	Oui	Oui	Non	Vomissement Toux	Non
N°4	M		20jours	13jours	Ictère	Oui	Non	Non	Héxadactylie	Oui
N°5	M		38 jours	1mois4jours	Ictère	Oui	Oui	Non	-	Oui
N°6	M		5ans et 6mois	4ans 6mois	Prurit Sans ictère	Non	Non	Oui	Lésions achromiques sur le visage	Non
N°7	M		14mois	13mois 15jours	Ictère	Oui	Oui	Oui	-	Oui
N°8	F		4mois	2mois 20jours	Ictère	Non	Oui	Non	Notion hématome sous dural	Non
N°9	F		2mois	1mois	Ictère	Oui	Non	Non	Cardiopathie congénitale*	Oui
N°10	M		3ans 8mois	3ans 7mois	Ictère prurit	Non	Non	Oui	Diarrhées Chroniques glaireuses nauséabondes	Non
N°11	F		4mois	1mois	Ictère	Oui	Oui	Non	-	Non
N°12	M		6mois	1 mois	Ictère	Oui	Oui	non	Diarrhées glaireuses Otorragies	Non
N°13	M		7ans	3ans	Prurit	Non	Non	Oui	-	Non

N°14	F	3ans 6mois	-	Ictère Prurit	Oui	Oui	Oui	-	-
N°15	F	2mois	15 jours	Ictère	Non	Non	Non	-	Non
N°16	F	16mois	16mois	Ictère	Oui	Oui	Non	Ecchymoses Saignement au point de prélèvement	Oui
N°17	F	9 mois	8 mois	Ictère	Oui	Oui	Non	Diarrhées	Non
N°18	F	3mois	1mois	Ictère	Oui	Oui	Non	-	
N°19	M	6mois	5mois	Ictère	Oui	Oui	Oui	- Intense	Non
N°20	M	7mois	5ans et 5mois	Ictère Prurit	Oui	Oui	Oui	-	Non
N°21	F	2ans 4mois	2ans2mo is20jours	Ictère	Oui	Oui	Non	Epistaxis	Non

Cardiopathie congénitale : dextroposition des vaisseaux, ventricule unique, situs solitus)

1-2. Antécédents familiaux et personnels

OBS	D°Consanguinite	Cas similaires	Accouchement	SNIN	DPM	Alimentation
N°1	1er	-	- prématuré* - V. B	-	Normal	A.M.E (J16)
N°2	2eme	-	- A terme - V.H	-	retarde	A.M.E (M1.5) Bien diversifiée
N°3	Aucune	-	- A terme - V.B	-	Normal	Allaitement maternel (J45) Diversifiée à 3mois
N°4	-	+	- A terme a domicile - V.B	-	Normal	A.M.E
N°5	Aucune	-	-A terme - V.B	-	N.P	A.Mixte (J0)
N°6	2eme	-	-	NP	NP	NP
N°7	1er	+	-A terme -VH	-	Normal	AME(M6) Bien diversifié
N°8	2eme	-	-A terme -V B	-	Normal	A.M.E(M3)
N°9	3eme	-	-A terme -V.B	Oui	Normal	A.M.E
N°10	1er	-	-A terme -VB	-	Normal	A.M.E(M4) Diversifiée à 4 mois
N°11	Aucune	-	-A terme -VB	-	Normal	A.M.E
N°12	Aucune	-	-A terme -VB	-	Normal	A.M.E (M3) diversifiée à 4mois
N°13	1er	+	- A terme -VB	-	Normal	-
N°14	-	NP	NP	NP	NP	NP
N°15	2eme	-	-A terme -VB	-	NP	A.M.E
N°16	Oui	+	-A terme -VB	-	Retarde	A. Artificiel dès J0 (lait sans lactose) Bien diversifiée
N°17	Aucune	+	- A terme -VB	Oui	Normal	A.M.E(M1.5) Bien diversifiée
N°18	1er	+	- A terme -VB	Oui	Normal	A.M.E
N°19	Aucune	+	-A terme -V.B	-	Normal	A.M.E (M3)
N°20	Oui	+	-A terme -VB	-	Normal	-A. Maternel (2ans) - Bien diversifié
N°21	Aucune	-	-A terme -VB	-	Normal	-A. Maternel (2ans) -Diversifiée à 8mois

A.M.E : allaitement maternel exclusif VB : Voie basse NP : Non précisé - : Non trouvé

1-3.Paramètres anthropométriques à l'admission

OBS	Age	Taille	Poids	P/T
N°1	2mois	M	+2DS	0,75
N°2	7mois	-1DS	-2DS	0,637
N°3	10mois	M	-1DS	0,911
N°4	20jours	[-1DS -2DS]	M	0,975
N°5	38jours	[M +1DS]	-3DS	0,6
N°6	5ans 6mois	M	+2DS	1,21
N°7	14mois	< -4DS	-2DS	1,62
N°8	4mois	-2DS	-2DS	1
N°9	2mois	-2DS	M	1,25
N°10	3ans8mois	-1DS	-2DS	0,92
N°11	4mois	-3DS	-2DS	1,16
N°12	6mois	-2DS	-1DS	0,916
N°13	7ans	[-1DS,M]	M	1,05
N°14	3ans6mois			
N°15	2mois	NP	NP	NP
N°16	16mois	-4DS	[-1DS,-2DS]	1,10
N°17	9mois	-2DS	M	1,18
N°18	3mois	M	M	0,91
N°19	6mois	NP	M	-
N°20	7mois	NP	NP	NP
N°21	2ans4mois	NP	NP	NP

1-4. Signes physiques trouvés à l'admission

OBS	Age	Ictère	HMG	SMG	Ascite	CVC	Lésions de grattage	Signes Hémorragiques	Autres
N°1	2mois	+	2TD	+	-	+	-	-	Distension Abdominale
N°2	7mois	+	+	-	-	+	-	-	-
N°3	10mois	+	-	2TD	-	-	-	-	Distension Abdominale
N°4	20jours	+	-	-	-	-	-	-	Hexadactylie
N°5	38jours	+	-	-	-	-	-	-	SS au FM
N°6	5ans 6mois	-	2TD	±	-	-	+	-	Lésions café au lait sur le visage
N°7	14mois	+	+	+	-	+	-	-	Distension Abdominale
N°8	4mois	+	3TD	3TD	-	-	-	-	Hernie Ombilicale
N°9	2mois	+	+	+	-	-	-	-	Cyanose centrale et Périphérique Etat neurologique altéré
N°10	3ans8m ois	+	-	-	-	-	+	-	Yeux bleus
N°11	4mois	+	2TD	-	-	-	-	-	-
N°12	6mois	+	+	-	-	-	-	-	-
N°13	7ans	-	-	-	-	-	+	-	-
N°14	3ans6m ois								
N°15	2mois	+	2cm	-	-	-	-	-	-
N°16	16mois	+	+	-	-	-	-	+	-
N°17	9mois	+	+	+	-	-	-	-	Distension abdominale
N°18	3mois	+	1TDD	-	-	-	-	-	-
N°19	6mois	+	2TD	2TD	-	+	+	-	-
N°20	7mois								
N°21	2ans4m ois	+	2TD	-	-	-	-	-	-

1-5. Sur le plan biologique

OBS	Hémogramme				GGT (UI/l)	BT (mg/l)	BC (mg/l)	ASAT (UI/l)	ALAT (UI/l)	TP (%)	ALB (g/l)	C.T (g/l)	TG (g/l)	PAL (UI/l)	A.B (μmol/l)
	Hb (g/dl)	VGM (μm ³)	GB (/ml)	PQ (/ml)											
N°1	10	87,2	15,3	20	63	113	74	570	148	84	25,08	-	-	1188	102,6
N°2	11,5		16,2	42,3	401	63	34,3	431,5	294,6	100	42,24	2,5	2,16	316	-
N°3	8,4	76,7	15,9	191	144	275	90	540	610	86,3	38,6	1,19	1,45	966	-
N°4	-	-	-	-	220	130	31	766	545	100	-	2,43	2,3	1219	-
N°5	12,1	103	10,2	102	73	165	120	1497	557	74	-	1,92	1,68	914	-
N°6	12,1	80,6	8,16	385	150	17	N	111	93	100	-	1,98	-	385(3N)	35,6
N°7															
N°8	4,5	-	13,5	-	56	367	207	2520	1835	24	34	2,01	-	1835	-
N°9	-	-	-	-	74	222	111	1080	507	89,9	-	2,71	2,73	1564	-
N°10	11,7	76,6	16,5	668	20	247	139	43	15	99	-	-	-	303	-
N°11	N	N	N	N	43	51	28	1113	718	88	-	1,48	2,77	346(2N)	-
N°12	12	88	13,4	599	27	32	17	634	38	30	40	1,29	1,41	2257	29,5ng/
N°13	12,1	86,2	6,7	347	N	-	-	35	26	90	-	1,82	-	N	-
N°14	11,3	83,5	12,8	402	18,5	48,5	38,5	436	575	100	46,2	1,82	-	N	-
N°15	9,4	82,2	9,15	142	49	102	67	445	1075	100	N	1,44	1,23	682 (4N)	258,6(25N)
N°16	9,2	86	22,9	488	15	154	117	125	83	<10%	43,7	1,94	2,71	NF	451,3 (45N)
N°17	10,8	79,7	16,6	533	36	91	62	1900	775	90	36,86	2,22	3,32	242	-
N°18	11,4	72,9	7,6	450	39	104	80	418	792	65	39	1,71	1,08	433	-
N°19	11,6	79	14,7	426	156	84	65	97	118	100	42	1,6	0,42	305	-
N°20	-	-	-	-	19	302	218	45	39	100	-	-	-	194	-
N°21	10,9	90,7	17	349	333	110	100	224	216	89	30,7	-	-	579	-

Abréviations:

Hb : Hémoglobine, **VGM** : Volume globulaire moyen, **PQ** : plaquettes, **GB** : Globules blancs, **BC** : Bilirubine conjuguée, **BT** : Bilirubine totale, **PAL** : Phosphatases alcalines, **GGT** : Gamma glutamyl transférase, **TP** : Taux de Prothrombine, **CT** : Cholestérol total, **TG** : Triglycérides.

1-6. Sur le plan échographique

OBS	Hépatomégalie	Splénomégalie	Dilatation des VBIH ou VBEH	Signes d'HTP	ASCITE	Autres anomalies
N°1	+	+	-	-	-	-
N°2	-	-	-	-	-	-
N°3	-	-	-	-	-	-
N°4	-	-	-	-	-	-
N°5	- Foie micronodulaire à contours réguliers	+	-	+	+	Néphrocalcinose bilatérale stade I
N°6	+	-	-	+	-	Petites adénopathies du hile hépatique et mésentériques
N°7						
N°8	+	-	-	-	-	-
N°9	+	-	-	-	-	-
N°10	+	+	-	-	-	Pancréatomégalie Inflammation de la paroi vésiculaire
N°11	-	-	-	-	-	-
N°12	+	-	+	-	-	-
N°13	-	-	-	-	-	-
N°14	+	-	-	-	-	-
N°15	-	-	-	-	-	-
N°16	+	-	-	-	-	-
N°17	-	-	-	-	-	-
N°18	+	-	-	-	-	-
N°19	+	-	-	-	-	-
N°20						
N°21	-	-	-	-	-	-

1-7. Sur le plan histologique

OBS	Type de PFIC	Fibrose portale				Lésions lobulaires				Cholestase		Localisation	Réaction ductulaire
		E.P	Septas	Cirrhose	Avec thrombi biliaires	Fibrose	Hépatocytes géants	Nécrose	Parenchyme hépatique	Bouchons biliaires	Néogénèse Canaliculaire		
N°1	2	F2	-	-	+	+	+	-	Métaplasie acineuse	-	-		-
N°2	3	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-		Ck7+
N°3	3	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	h	-
N°4	1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	h	-
N°5	2	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	h	-
N°6	3	+	+	-	-	F3	-	+	-	-	+	il	Ck7+, CK34+, CK31+
N°7	2	+	+	-	-	-	±	-	-	-	-	h	-
N°8	2	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	h, il	-
N°9	2	cc	cc										
N°10	1		-	-	-	-	-	-	Micro granulome intra lobulaire	-	-		+
N°11	2	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	h	+
N°12	1	+	+	-	-	-	Foyer de séquestration hépatocytaire	-	-	-	+	h	-
N°13	1	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	h	-
N°14	1	+	+	-	-	1 à 2	+	-	-	-	-	h	CK7-
N°15	2	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	h	-
N°16	1	Élargis	-	-	-	+	±	-	Métaplasie acineuse	-	-	h	-
N°17	1	élargis	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
N°18	2	+	+	-	+	F2-F3	+	+	-	-	-	-	-
N°19	3	+	+	-	-	F3 Hépatite A1	(présence de globules hyalins PAS+)	+	parcellaire	-	-	Cl	-
N°20	1	élargis	+	-	-		-	-	Métaplasie acineuse	-	-	-	-
N°21 *	3	élargis			-	+	+	-				-	

* : l'architecture générale bouleversée par une fibrose généralisée lâche non inflammatoire.

1-8. Prise en charge

OBS	Traitement Médical		Traitement Chirurgical		Autres
	P.e.c nutritionnelle	AUDC	Dérivation biliaire	Grefe Hépatique	
N°1	+	-	-	-	Traitement antiviral
N°2	+	+	-	-	-
N°3	+	+	-	-	-
N°4	NP	NP	-	-	-
N°5	+	+	-	+	Antibiothérapie
N°6	NP	NP	-	-	-
N°7	NP	NP	-	-	-
N°8	+	+	-	-	Transfusion des C.G
N°9	+	+	-	+	Traitement cardiaque
N°10	+	+	-	-	-
N°11	NP	NP	-	-	-
N°12	+	+	-	-	-
N°13	+	+	-	-	-
N°14	NP	NP	-	-	-
N°15	+	+	-	+	Traitement d'ascite
N°16	+	+	-	+	-
N°17	+	-	-	-	-
N°18	+	-	-	-	-
N°19	+	+	-	-	-
N°20	+	+	-	-	-
N°21	+	+	-	-	-

II. ANALYSE DES RESULTATS

2-1- Epidémiologie

2-1-1- Type de PFIC

Dans notre étude nous avons analysé les cas de 21 patients (**Fig.13**) dont :

- 8 Patients atteints de PFIC de type 1 soit 38 % des cas étudiés.
- 8 Patients atteints de PFIC de type 2 soit 38% des cas étudiés.
- 5 Patients atteints de PFIC de type 3 soit 24 % de l'ensemble des cas étudiés.

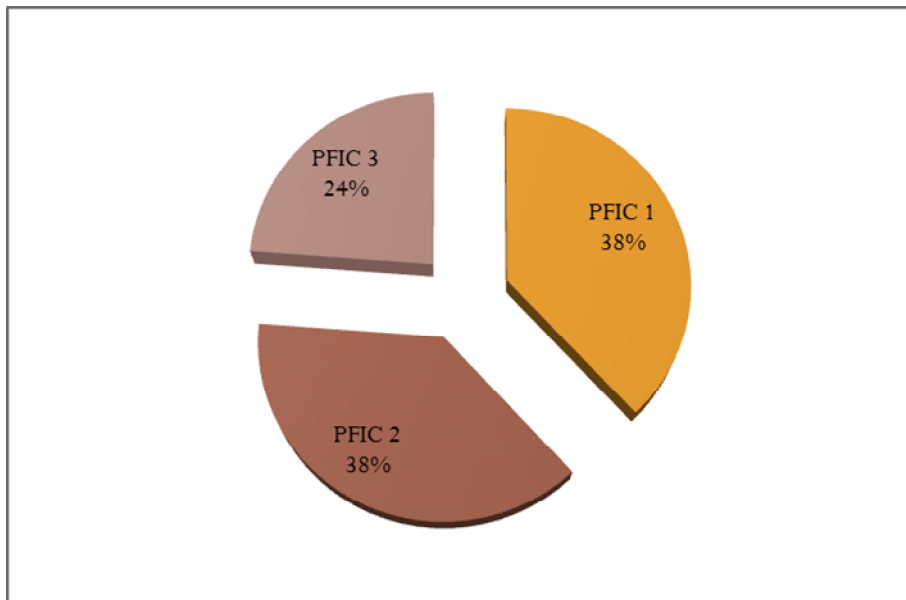


Figure 11 : Répartition des patients selon les types de PFIC

2-1-2- Sexe

Parmi les 21 cas de PFIC étudiés, nous avons enregistré 10 filles (48%) et 11 garçons (52%). Le sex-ratio était de 1,1 (**Fig.14**).

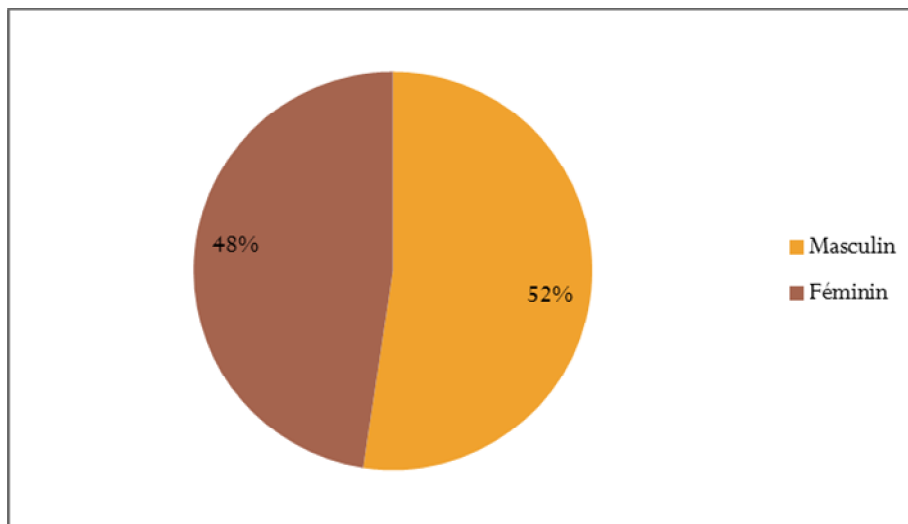


Figure 12: Répartition des cas de PFIC selon le sexe.

2-1-3- Age de diagnostic

L'âge de diagnostic est compris entre 0,7 mois (20 jours) et 84 mois avec un âge médian de 7mois. 14 patients soit (67%) ont été admis à un âge inférieur à 12mois.

2.2. Données cliniques

2.2.1. Antécédents :

- **Notion de Consanguinité :**

Dans notre série, 12 patients soit (57%) étaient issus des mariages consanguins, 7 patients soit 33% des mariages non consanguins. La notion de consanguinité n'a pas été précisée chez 2 patients soit 10% des cas étudiés.

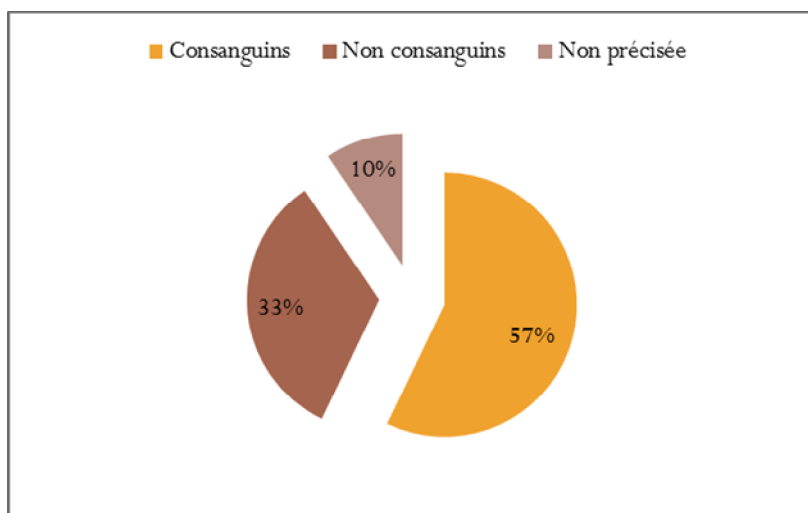


Figure 13 : Graphique montrant le pourcentage des patients issus d'un mariage consanguin.

Les 12 patients issus de mariage consanguin ont été répartis selon leur degré de consanguinité parentale comme suit :

- 1^{er} degré de consanguinité chez 5 patients soit 41,6% des mariages consanguins.
- 2^{ème} degré de consanguinité chez 4 patients soit 33,3% des mariages consanguins.
- 3^{ème} degré de consanguinité chez 1 patient soit 8,3% des mariages consanguins.

2 patients (soit 16,7%) étaient issus de mariage consanguin dont le degré était indéterminé.

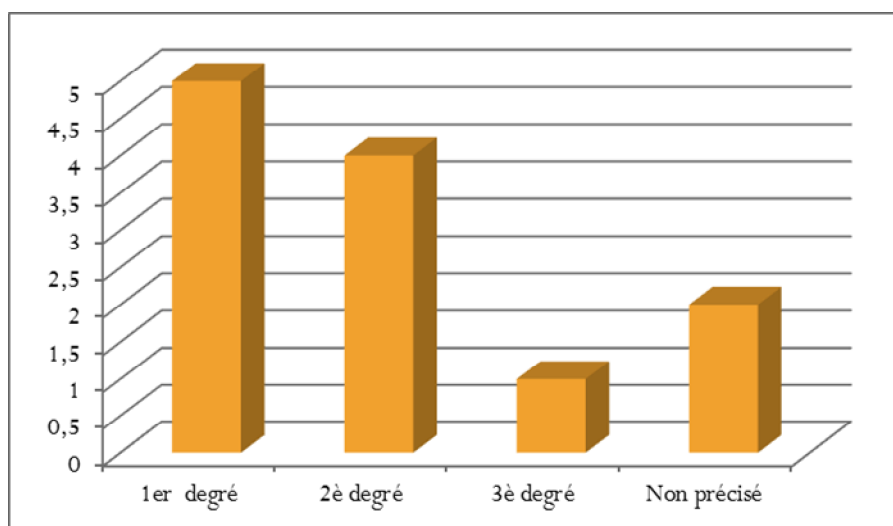


Figure 14 : Répartition des patients selon le degré de consanguinité

- **Accouchement :**

Terme de la grossesse :

Un seul accouchement (4,7%) était prématuré, survenu à 8mois d'âge gestationnel (OBS N°1).

Voie d'accouchement :

Deux accouchements (10%) se sont déroulés par voie haute. Dix-sept accouchements (80%) se sont déroulés par voie basse. Chez 2 patients (10%), la voie d'accouchement n'a pas été précisée.

- **Notion de souffrance néonatale :**

A été retrouvée auprès de 3 patients soit 14,2% (OBS N°9, N°17, N°18).

- **Développement psychomoteur :**

Dans notre série, 15 patients (71%) ont eu un bon développement psychomoteur. Un retard de développement psychomoteur a été noté chez 2 patients (10%) de notre série (OBS N°2, N°17). Dans 19% des cas, les données concernant le développement psychomoteur n'ont pas été notifiées.

- **Antécédents de cas similaires dans la famille :**

Des cas similaires ont été notés dans les antécédents familiaux de 9 malades :

Observation N° 4 : un frère aîné décédé dans un tableau d'ictère à l'âge de 5mois.

Observation N° 7 : un frère décédé à l'âge de 2ans dans un tableau d'ictère prolongé.

Observation N°8: trois oncles paternels décédés dans un tableau d'ictère.

Observation N°13 : Notion de prurit chronique modéré chez le frère.

Observation N°16 : - trois tantes et un oncle maternels décédés entre 6mois et 8mois dans un tableau d'ictère.

- notion d'ictère résolutif chez deux oncles maternels à l'âge de 2 et 4 mois et une cousine paternelle les 3 premiers mois.

- cousin et cousine paternels décédés à l'âge de 2 et 7 mois dans un tableau d'ictère.

Observation N°17 : deux frères décédés respectivement à 6mois et 1mois dans un contexte d'ictère.

Observation N°18: un frère décédé dans un tableau d'ictère à 7mois de vie.

Observation N°19 : un frère décédé dans un tableau d'insuffisance hépatocellulaire stade terminal. Un autre frère décédé dans un tableau hémorragique non précisé.

Observation N°20 : un frère décédé dans un tableau d'ictère.

2.2.2. 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 a été précisé chez 20 malades allant de 13jours à 65 mois avec une moyenne de 14,6mois et une médiane de 5,25 mois.

Le délai médian de consultation par rapport à chaque type est de 12mois, 1mois, 16 mois respectivement pour la PFIC type 1, type2, type 3.

2.2.3. Signes cliniques :

2.2.3.1. Motif de consultation :

L'ictère constituait le motif de consultation principal rencontré chez 16 patients de notre série soit 76 %. 2 patients soit 10% avaient pour motif le prurit. L'association de l'ictère au prurit a motivé la consultation de 3 patients soit 14%.

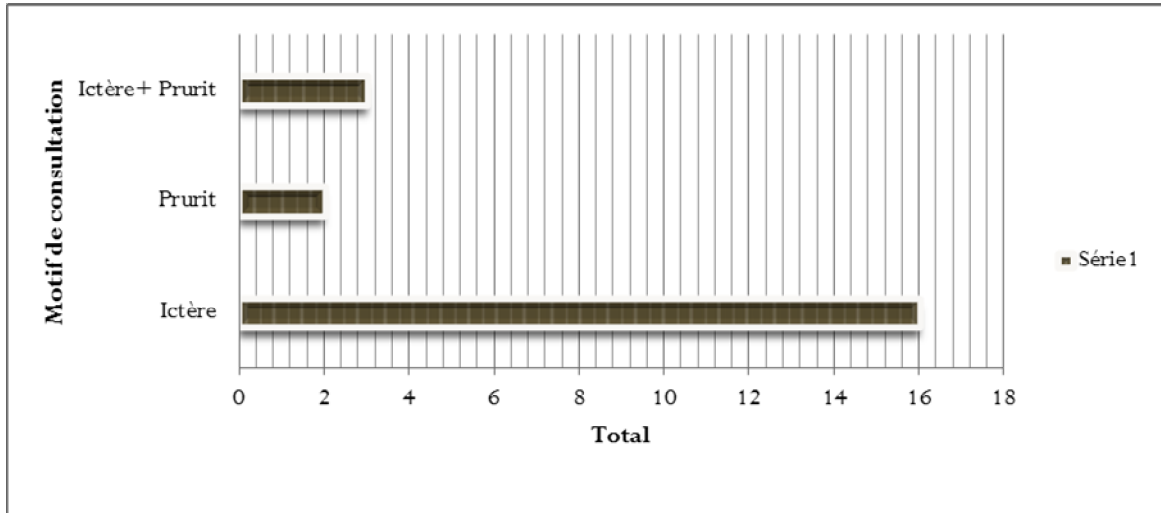


Figure 15 : Répartition des patients selon le motif de consultation

2.2.3.2. Age de début des symptômes et notion de cholestase néonatale :

L'âge de début de la symptomatologie était compris entre 1 jour et 48 mois, avec une moyenne de 5mois et une médiane de 1mois. Les symptômes débutaient dans la plupart des cas (15cas) dans la première enfance.

4 patients de notre série (19%) ont rapporté la notion de cholestase pendant la période néonatale.

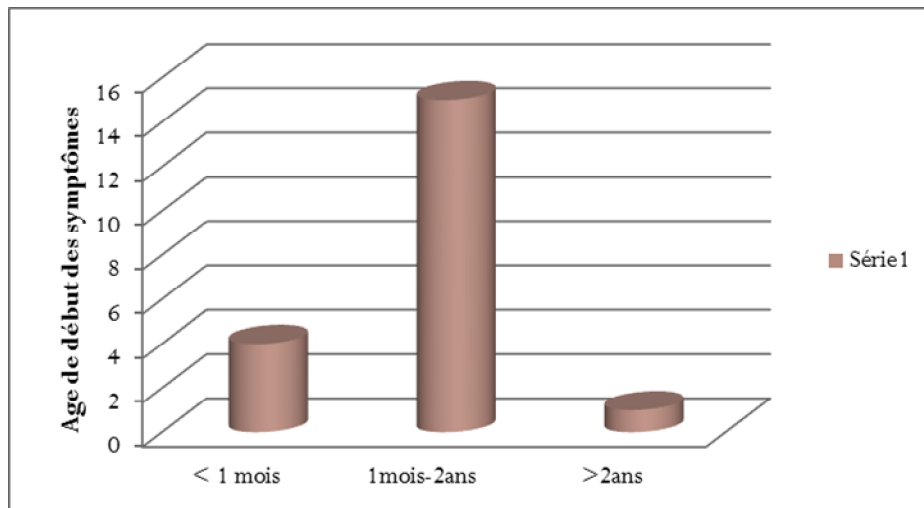


Figure 16 : Répartition des patients selon l'âge de début de la symptomatologie

2.2.3.3. Signes fonctionnels :

a. L'ictère :

L'ictère était présent dans 19 cas soit 90%. . Son mode d'installation a été précisé dans 6 cas. Son intensité a été précisée dans 12 cas.

2 cas parmi les 21 patients de notre série (10%) n'ont jamais présenté d'ictère.

b. Selles :

Elles étaient décolorées dans 16 cas soit 76%. Elles étaient normalement colorées dans 5 cas soit 24 %.

c. Urines :

Elles étaient foncées dans 17 cas soit 81%. 4 patients de notre série ont gardé des urines claires soit 19 %.

d. Prurit :

Il était présent dans 7 cas soit 33% au moment du diagnostic.

e. Les lésions de grattage :

Les lésions de grattage ont été observées chez 3 patients.

f. Signes hémorragiques :

Ils étaient présents dans 4 cas soit 19% (observations N°8 PFIC 2, N°12 PFIC 1, N°16 PFIC 1, N°21 PFIC 3) à type d'hémorragie cérébrale, d'otorragies, d'ecchymoses et d'épistaxis.

Aucun patient n'a rapporté d'hémorragie digestive.

g. Signes extra hépatiques :

Ils étaient présents dans 3 cas soit 14 % (observations N°10, N°12, N°17).

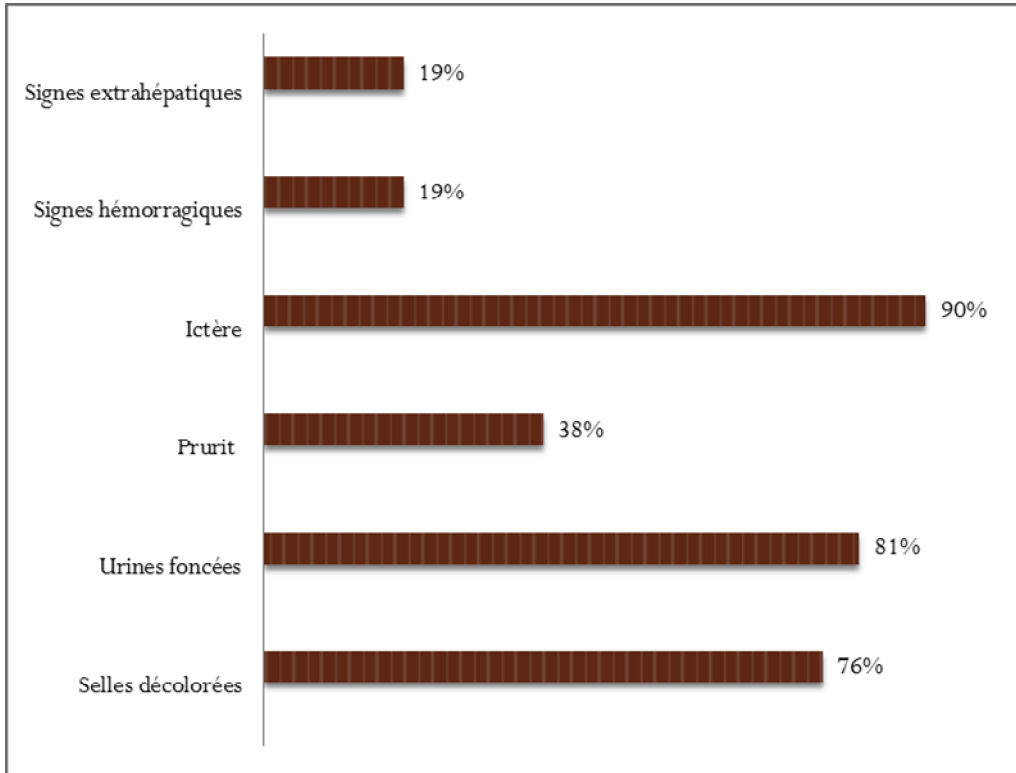


Figure 17 : Signes fonctionnels rapportés à l'admission

2.2.3.4. Signes physiques :

a. Poids – Taille – P/T :

Ces paramètres anthropométriques n'ont été correctement renseignés que chez 16 patients.

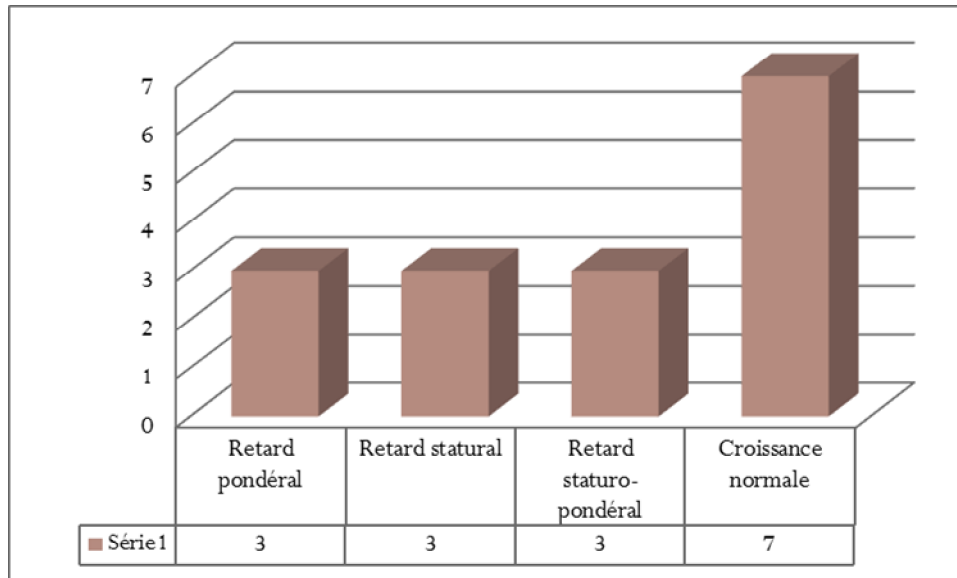


Figure 18 : Evaluation de la croissance des patients

b. L'ictère :

L'ictère a été retrouvé chez 19 patients de notre étude soit 90%.

c. L'hépatomégalie :

Dans notre étude, l'hépatomégalie était retrouvée chez 16 patients soit 76%. Elle était associée à la splénomégalie dans 6 cas (23,8%).

Sa consistance était précisée dans 6 cas :

- Ferme chez 4 patients. (Observation N°2, N°8, N°11, N°16).
- Elastique chez un patient (Observation N°19).
- Dure chez un patient (Observation N°21).

Son volume était précisé dans 9 cas variait entre 2 à 3 travers de doigt sous le rebord costal droit. Le bord inférieur était tranchant dans 2 cas sur les 6 cas où il a été précisé.

d. L'hypertension portale :

Les signes de l'hypertension portale ont été présents au moment du diagnostic chez 7 patients.

- La splénomégalie a été retrouvée dans 7 cas. Dans 1 cas, elle n'était pas associée à une HPM.

- La CVC était présente chez 4 patients de notre série.

(1 patient de type I, 3 patients de type II ,3 patients de type 3).

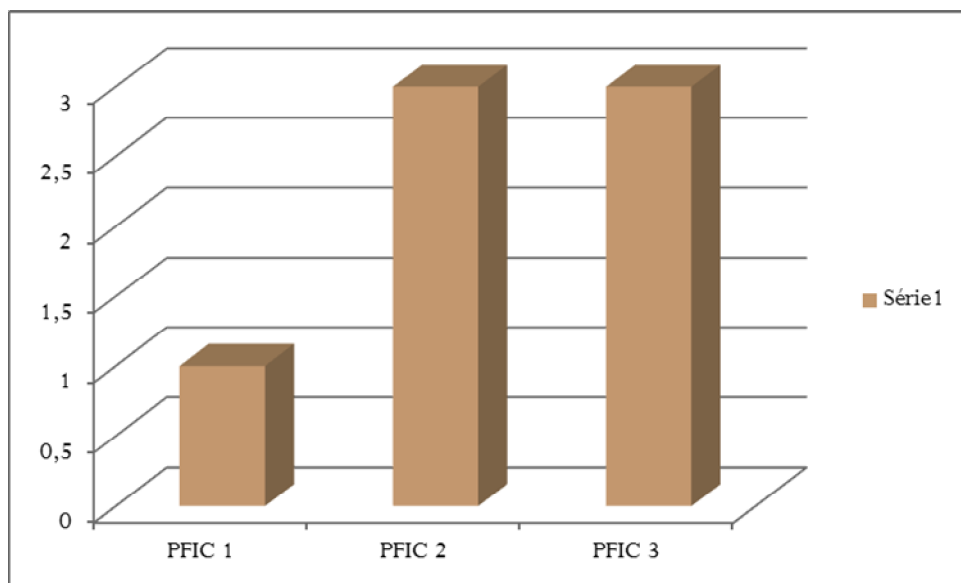


Figure 19 : Répartition des patients atteints d'hypertension portale selon les types

e. Ascite :

Aucune décompensation ascitique n'a été observée dans notre série au moment du diagnostic.

2.3. DONNEES BIOLOGIQUES, RADIOLOGIQUES ET ENDOSCOPIQUES

2.3.1. Données biologiques :

2.3.1.1. Signes de cholestase :

a. Gamma glutamyl transférase (GGT) :

Ce paramètre a été renseigné chez 20 patients de notre série.

15 patients soit 75% de notre série avaient une activité sérique normale de la GGT.

5 patients soit 25% de notre série avaient une activité sérique de la GGT élevée et représentent les patients de PFIC de type 3 (Observations N°2, N°3, N°6, N°19 N°21).

b. Bilirubine totale et conjuguée :

Ces paramètres n'ont pas été renseignés chez 2 patients de notre série au moment du diagnostic.

15 patients (soit 79%) présentaient une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée, 2 une hyperbilirubinémie à prédominance libre, 1 patient une hyperbilirubinémie à prédominance mixte.

1 patient de notre série avait un taux sérique normal de bilirubine (Observation N°6 PFIC3).

c. Phosphatases alcalines (PAL) :

Les valeurs sériques des PAL variaient entre 151 UI/l et 2257 UI/l avec une moyenne de 749 UI/L.

Dans les 19 cas où les PAL ont été demandés, 95% des patients ont présenté des taux sériques élevés.

d. Acides Biliaires :

Son taux sérique a été précisé dans 5 cas. Il était compris entre 35,6 et 451,3 $\mu\text{mol/l}$ avec une moyenne de 183,8 $\mu\text{mol/l}$.

Tous les patients avaient un taux élevé d'acides biliaires.

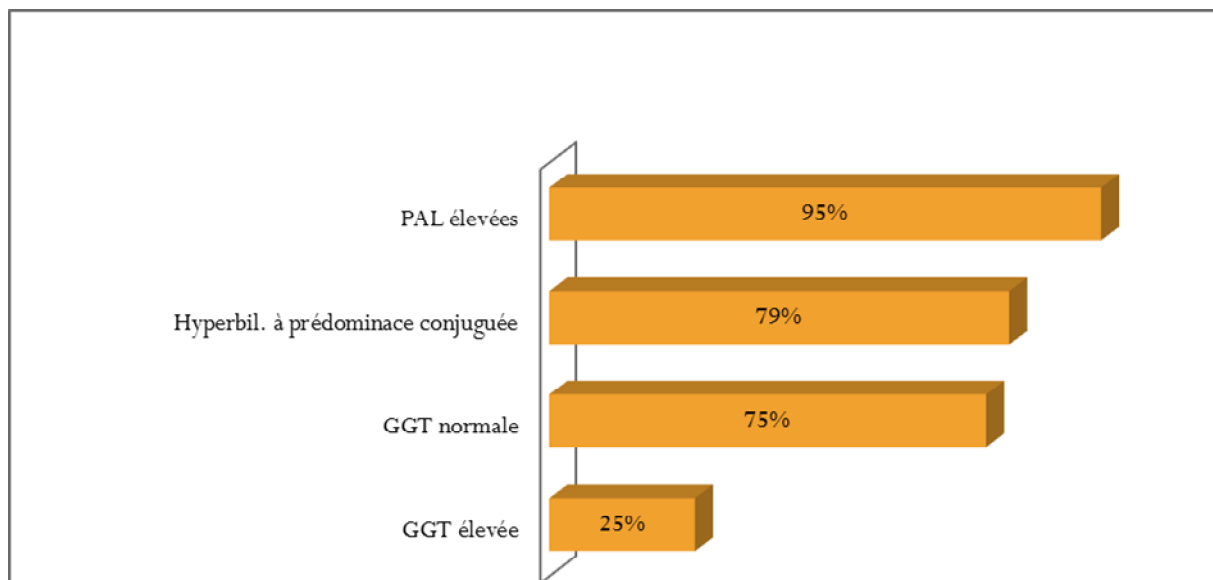


Figure 20 : graphique récapitulatif des données biologiques de la cholestase

2.3.1.2. Signes de cytolyse :

Tableau VII : Paramètres biologiques de cytolyse

Paramètres de cytolyse	Moyenne [Extrêmes]
ALAT (UI/l)	453 [15 – 1835]
ASAT (UI/l)	651,5 [35 – 2520]

Dans les 20 dossiers renseignés, 15 patients (soit 75%) ont présenté une cytolyse.

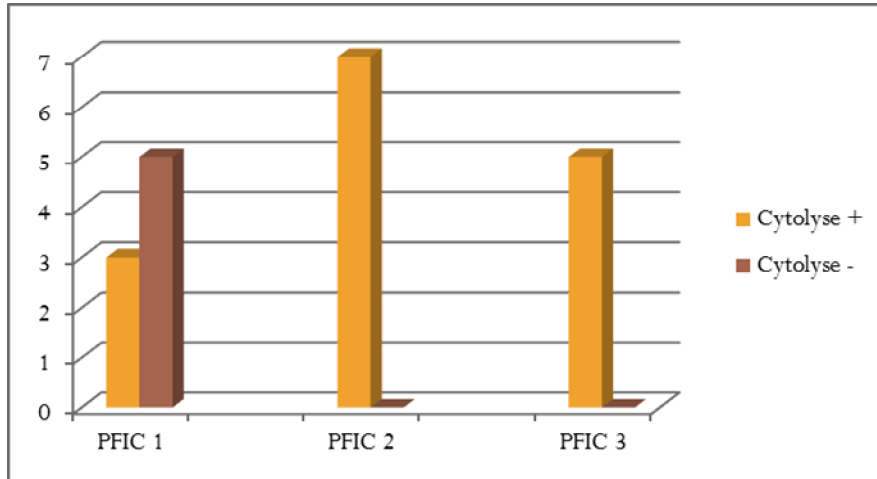


Figure 21 : Répartition des cas de cytolyse selon le type de PFIC

2.3.1.3. Signes d'insuffisance hépatocellulaire :

a. Taux de prothrombine (Fig.25):

Ce paramètre n'a pas été mentionné dans une observation (N°7).

Pour les 8 patients de type 1, 6 avaient un TP normal, 2 avait un TP très abaissé (< 50%).

Pour les 8 patients de type 2, 5 avaient un TP normal, 1 avait un TP entre 50 et 70%, 1 avait un TP très abaissé.

Tous les patients de type 3 avaient un TP normal.

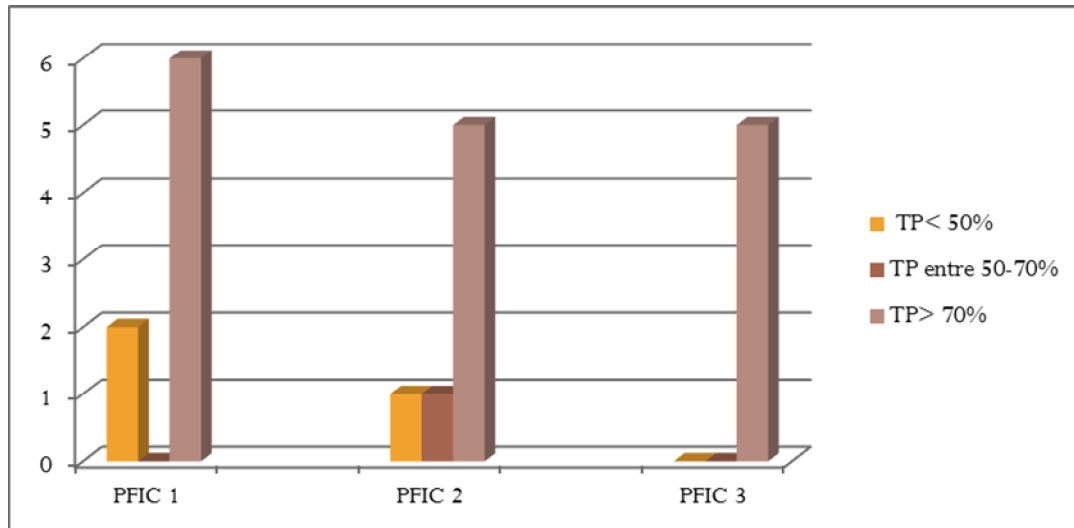


Figure 22 : Répartition des patients selon le TP

b. Cholestérolémie :

Son taux variait entre 1,19 et 2,71 g/l avec une moyenne de $1,89 \pm 0,33$ g/l.

Une hypercholestérolémie est notée au moment du diagnostic dans 4 cas répartis en 3 patients de type 1 et 1 patient de type 3.

Une hypocholestérolémie est notée au moment du diagnostic dans 4 cas repartis en 1 patient de PFIC type 1, 2 patients de PFIC de type 2, 1 patient de PFIC de type 3.

c. Albuminémie :

Son taux a été précisé dans 12 cas. Il variait entre 25,08 et 46,2 g/l avec une moyenne de $38,1 \pm 4,3$ g/l. Une hypoalbuminémie (< 35 g/l) a été notée dans 3 cas parmi les 12.

2.3.1.4. Triglycéridémie

Son taux a été précisé dans 12 cas. Il variait entre 0,42 et 3,32 g/l avec une moyenne de 1,94g/l.

7 patients parmi les 12, ont présenté une hypertriglycéridémie.

2.3.1.5. Hémogramme :

L'hémogramme a été fait chez tous nos patients. Ses paramètres n'ont pas été notifiés chez 3 patients.

a. Anémie :

Sur les 18 hémogrammes notifiés : 7 patients présentaient une anémie dont 4 patients avaient une anémie normocytaire, soit 22,2% et 3 patients avaient une anémie microcytaire soit 16,7%.

b. Anomalies des globules blancs :

2 patients sur 18 ont présenté une hyperleucocytose, soit 11,1%.

c. Anomalies des plaquettes :

4 patients sur 18 ont présenté une thrombocytose, soit 22,2%.

2 patients sur 18 ont présenté une thrombopénie soit 11,1%.

2.3.2. DONNEES RADIOLOGIQUES :

2.3.2.1. L'échographie Abdominale :

Elle a été faite chez tous les patients, les données ont été renseignées que dans les dossiers de 19 patients de notre série.

Parmi les données recueillies, 11 échographies objectivaient des anomalies au moment du diagnostic.

Tableau VIII : Répartition des anomalies échographiques

Anomalies échographiques	Nombre de cas (N=19)	%
Hépatomégalie	10	53
Splénomégalie	3	16
Dilatation des voies biliaires	1	5
Ascite	1	5
Signes d'HTP	2	10
Signes de cirrhose	1	5
Pancréatomégalie	1	5
VB à paroi épaissie	1	5

2.3.2.2. Radiographie du poignet :

Elle a été réalisée dans 3 cas et n'a objectivé aucune anomalie notamment pas de signe de rachitisme.

2.3.2.3. Echocardiographie :

Elle a été réalisée dans 2 cas. Une échographie a objectivé une malformation congénitale associant une dextroposition des vaisseaux, un ventricule unique, un situs solitus).

2.3.3. EXPLORATION CHIRURGICALE :

Un seul patient a subi une laparotomie exploratrice qui a éliminé une atrésie des voies biliaires extra hépatiques et au cours de laquelle une biopsie hépatique fut réalisée.

2.3.4. LA PONCTION BIOPSIE DU FOIE:

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une ponction biopsie hépatique à visée diagnostique.

2.3.5. DONNEES HISTOLOGIQUES :

L'étude anatomopathologique a permis de mettre en évidence des signes de cholestase intra hépatique familiale progressive.

2.3.7. TRAITEMENT :

2.3.7.1. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE:

Les données sur la prise en charge symptomatique ont été précisées dans 16 cas soit 76% au moment du diagnostic.

a. Prise en charge nutritionnelle et vitaminée :

Tous les 16 patients ont bénéficié de cette prise en charge qui consistait à donner :

- Vitamine K 10mg en IM / 15 jours ;
- Ergocalciférol sous forme d'ampoule 200000 UI/ 3mois en IM ;
- Rétinol sous forme de capsule 200000 UI /2 mois per os ;
- Alpha Tocophérol 20 UI, une capsule / 3mois ou D-alpha- tocophérol 50 mg/ml
Solution buvable: 0,34 ml/kg/jour.
- Régime hypercalorique riche en triglycérides à chaîne moyenne (Hydrolysate de protéines de lait de vache riche en TCM).

b. Acide ursodésoxycholique :

Il a été prescrit chez 13 patients de notre série à la dose de 600mg/m² de surface corporelle (soit 15mg/kg/j) au moment du diagnostic.

c. Cholestyramine :

Elle a été administrée chez un patient de notre série.

d. Autres traitements :

- Transfusion de culot globulaire :

Un patient a reçu une transfusion des culots globulaires pour anémie profonde à 4,5g/dl d'hémoglobine (observation N°8).

-Traitement cardiaque :

Un patient de notre série a reçu Lasilix 2mg/kg, Dobutrex 20µg/kg/min pour détresse respiratoire sur cardiopathie congénitale (Observation N°9).

-Traitement d'ascite :

Un patient de notre série a reçu de l'Aldactone 12,5mg 1jr sur 2 (Observation N°15).

- Traitement antiviral :

Il a été donné à un patient de notre série ayant une sérologie CMV positive à savoir Ganciclovir 20mg/12h en IVL pendant 4 semaines. (Observation N°1).

-Antibiothérapie :

Elle a été donnée chez 1 patient de notre série.

Observation N°5 : Aminosides pendant 3 jours et Amoxicilline pendant 10 jours pour suspicion de gastroentérite.

-Supplémentation en Fer :

Un patient de notre série a été supplémentation en fer (Observation N°9).

2.3.7.2. TRAITEMENT CHIRURGICAL :

a. Dérivation biliaire :

Aucun patient de notre série n'a bénéficié d'une dérivation biliaire.

2.4. DONNEES EVOLUTIVES

Parmi les 21 patients de notre série, nous avons pu récolter les données sur l'évolution de 9 patients soit 42% des cas.

2.4.1. EVOLUTION CLINIQUE :

2.4.1.1. La cholestase

Trois patients de notre série ont connu une aggravation des symptômes de la cholestase:

- ❖ Patient N°8 (PFIC 2) : nous avons noté une intensification de l'ictère, une décoloration des selles ainsi que des urines foncées.
- ❖ Patient N°15 (PFIC 2) : nous avons noté une intensification de l'ictère avec persistance d'un prurit modéré sans lésions de grattage à 14mois.
- ❖ Patient N°21(PFIC 3) : Apparition d'un prurit avec persistance de l'ictère.

2.4.1.2. Les complications : hémorragie, ascite, encéphalopathie hépatique

Trois patients ont présenté au cours de l'évolution une complication.

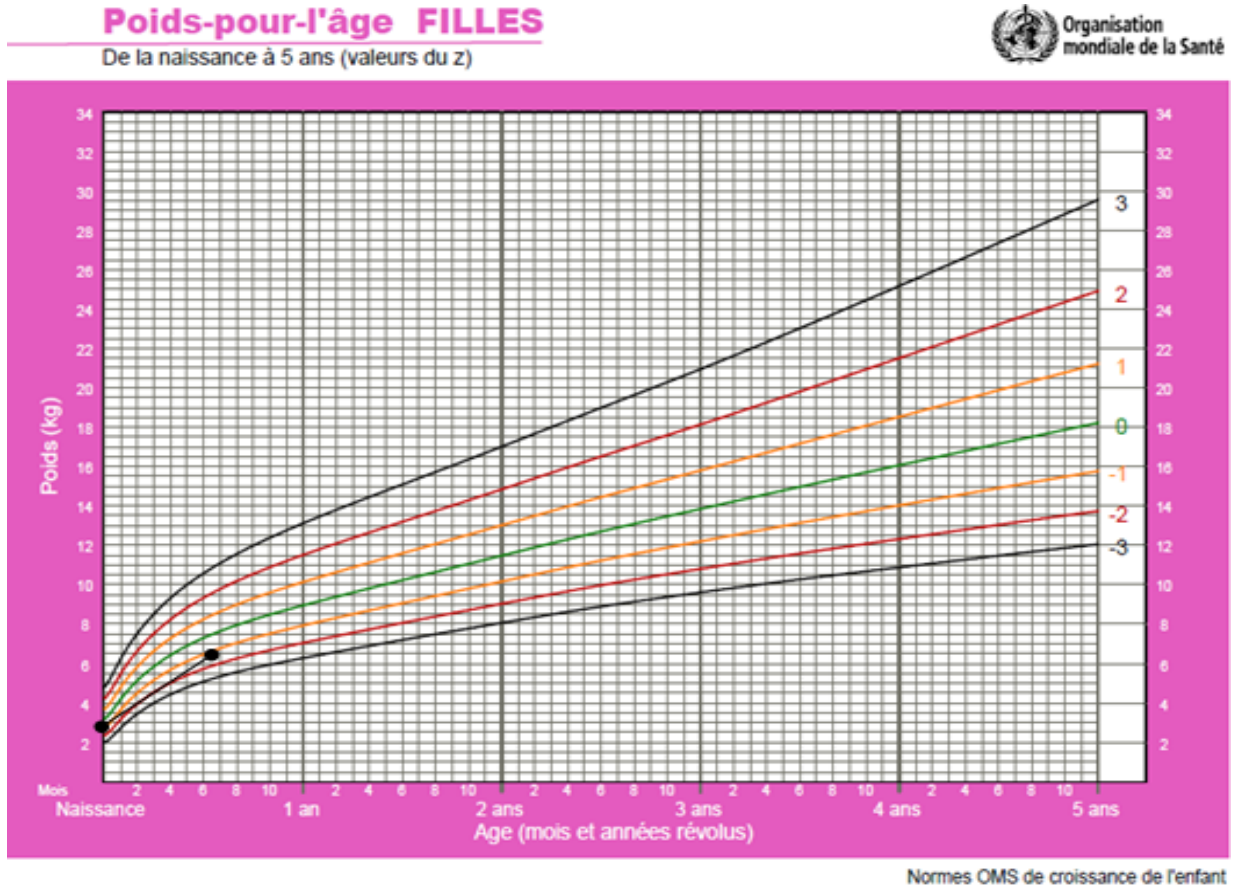
Les patients N°8 (PFIC 2) et N°20 (PFIC 1) ont présenté des épisodes hémorragiques à type d'hémorragie du siège, épistaxis, gingivorragies et ecchymoses. Aucun patient n'a rapporté une notion **d'hémorragie** digestive.

Le patient N°15(PFIC 2) a présenté une décompensation ascitique au cours de l'évolution.

2.4.1.3. Sur le plan Statur pondéral :

Courbes de Croissance :

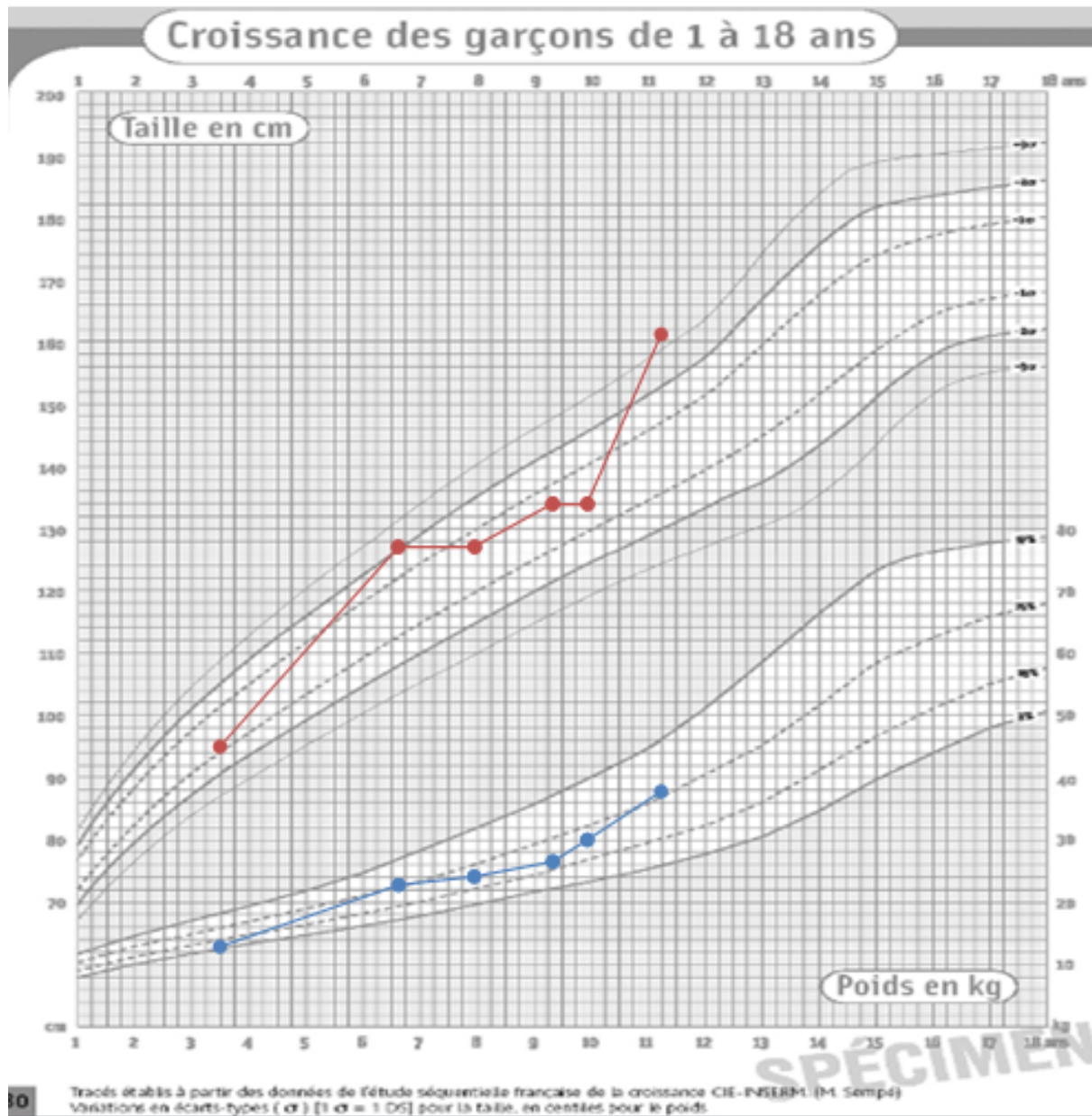
Figure 23 : Croissance staturo-pondérale du patient n°8 (PFIC2)



Les données sur la taille du patient n'ont pas été notifiées dans le dossier.

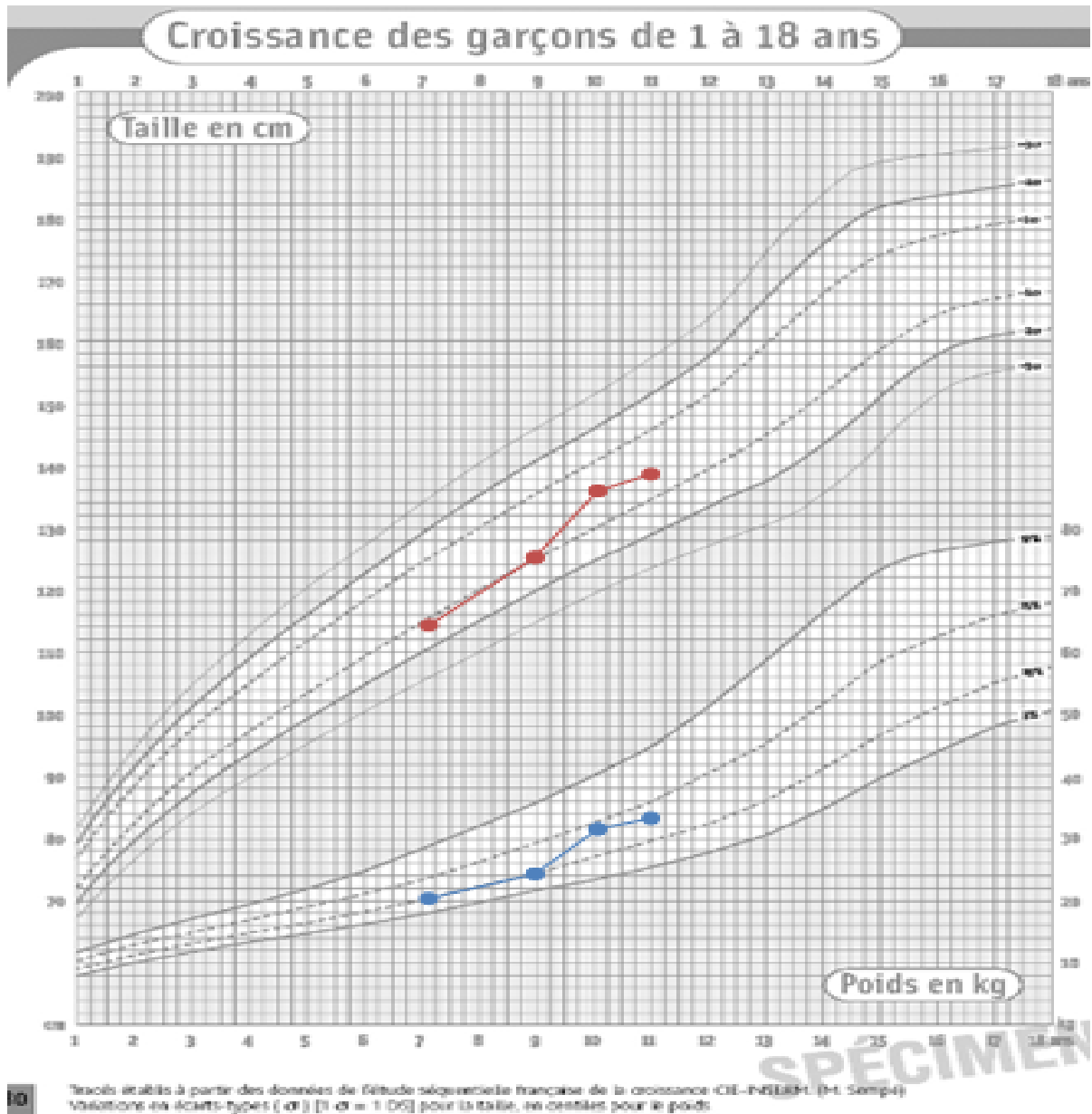
Evolution : L'enfant est né avec un faible poids de 2,2 kg ; et n'a pas retrouvé une croissance pondérale jusqu'à son décès survenu à 3 mois.

Figure 24 : Croissance staturo-pondérale du patient n°10 (PFIC1)



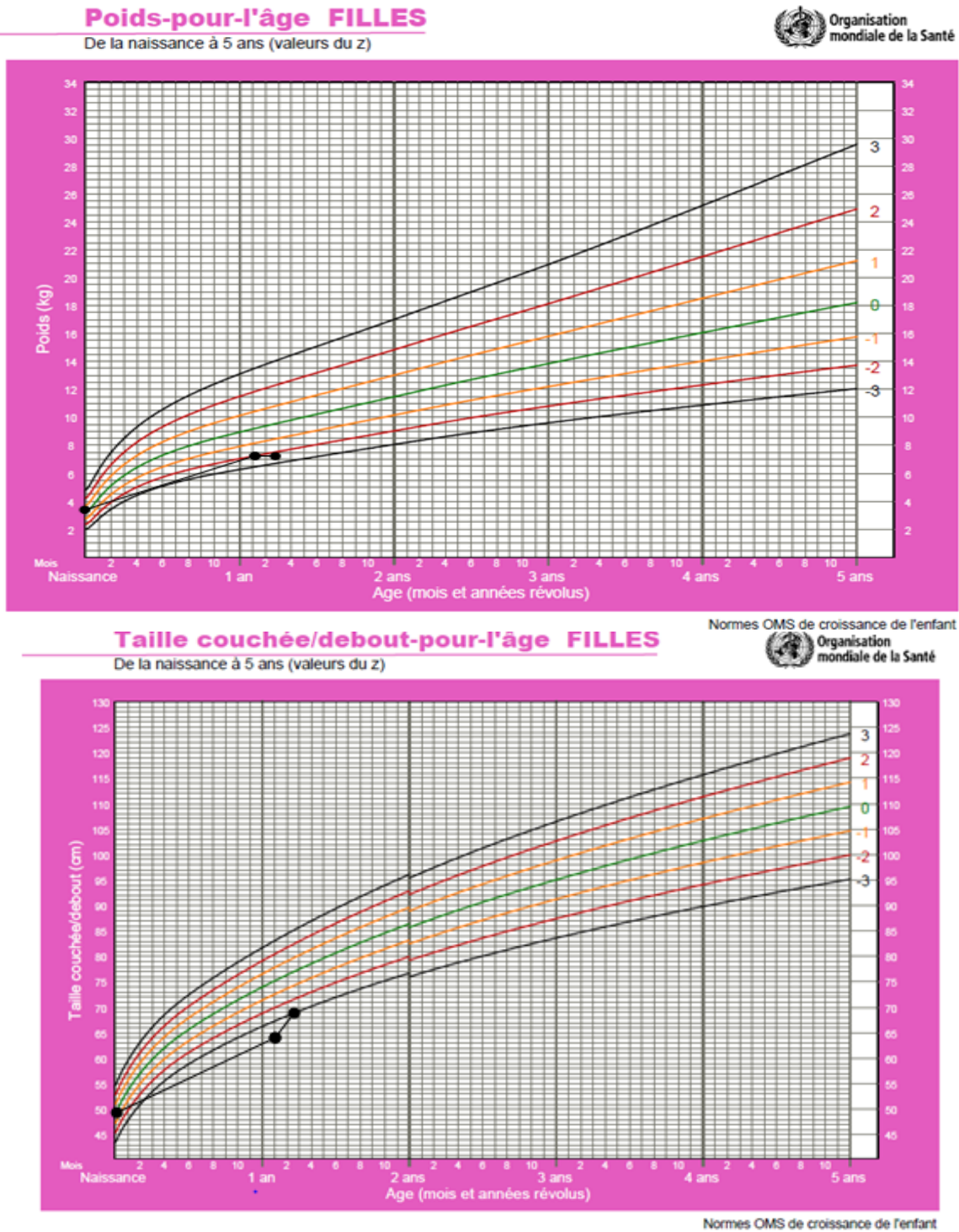
Evolution : Le patient N°10 présente une croissance staturo-pondérale normale à l'heure actuelle. A l'admission, il a été noté un retard pondéral qui s'est amélioré au cours de l'évolution sous traitement symptomatique.

Figure N°25 : Croissance staturo-pondérale du patient N°13 (PFIC 1)



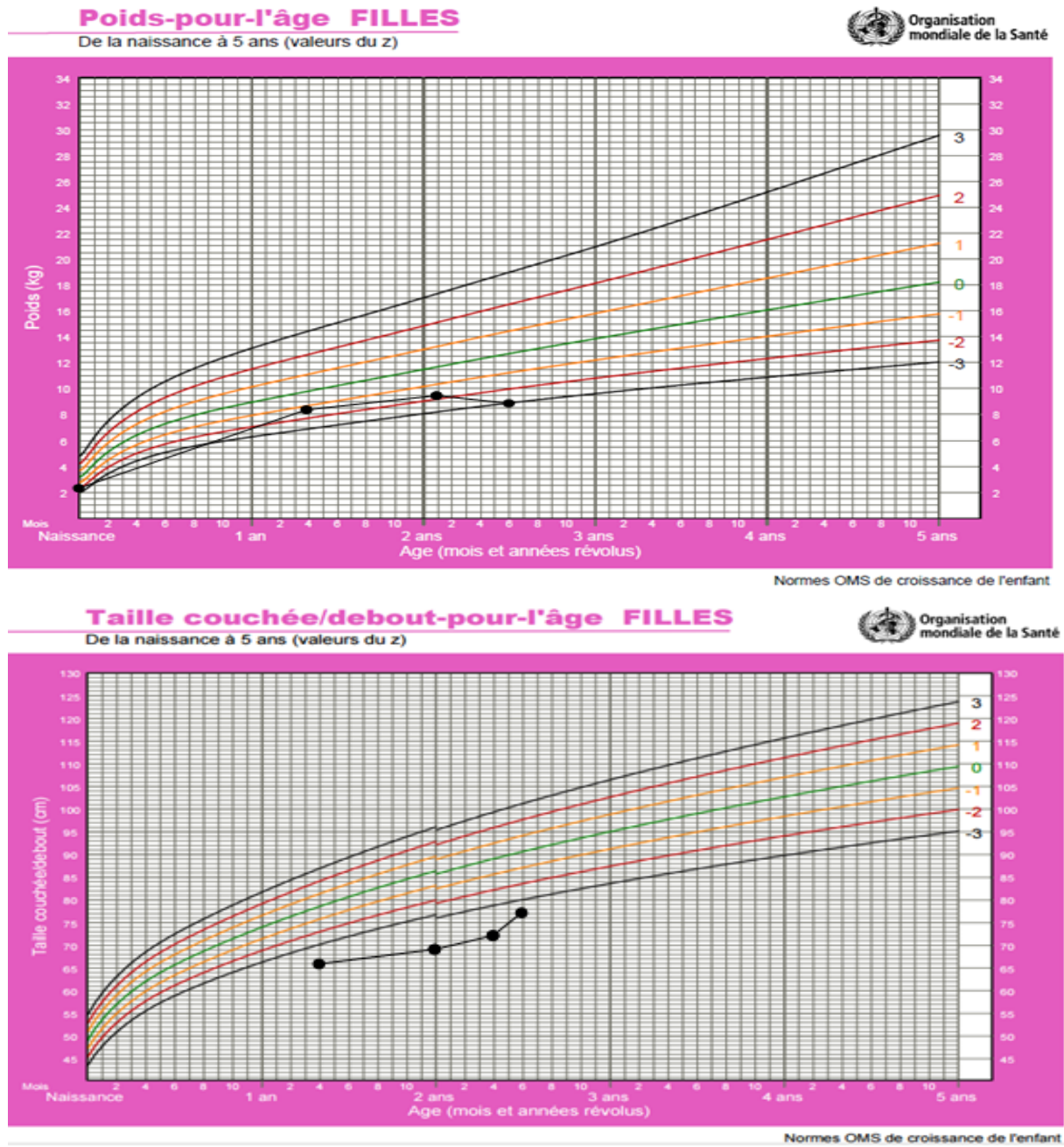
Evolution : Le patient N° 13 a gardé une croissance normale au cours de l'évolution.

Figure N°26 : Croissance staturo-pondérale du patient N°15 (PFIC2)



Evolution : Le patient N°15 a présenté un retard staturo-pondéral depuis son admission qu'il a gardé jusqu'à son décès survenu à 14mois.

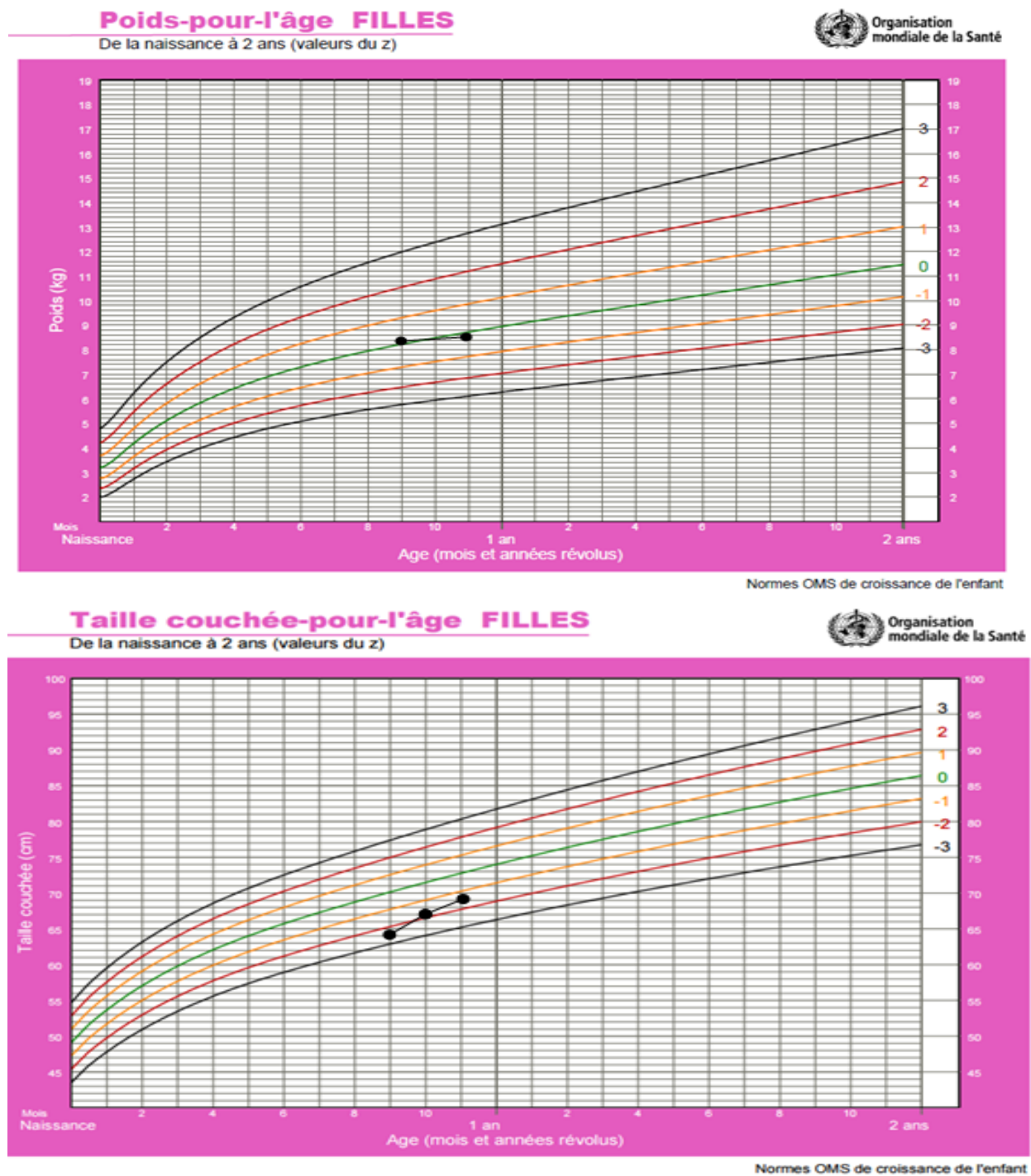
Figure N°27: Croissance staturo-pondérale du patient N°16 (PFIC1)



Evolution : Le patient N°16 a présenté un ralentissement de sa croissance staturale constaté à 16 mois qui s'est aggravé progressivement qui coïncidait avec l'apparition des signes d'hypertension portale.

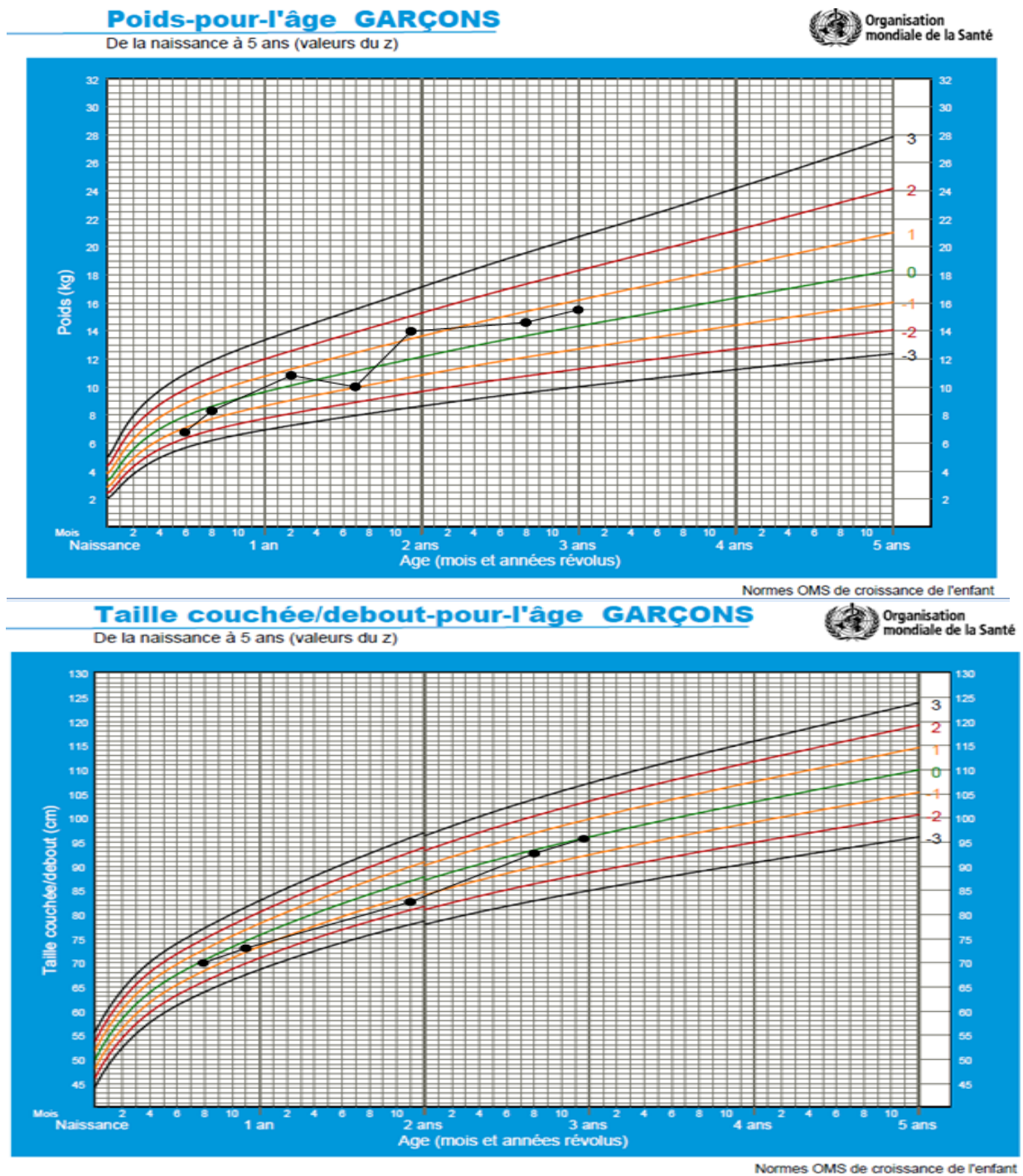
Pour le poids, on a noté une persistance du retard pondéral au cours de l'évolution.

Figure N°28 : Croissance staturo-pondérale du patient N°17 (PFIC1)



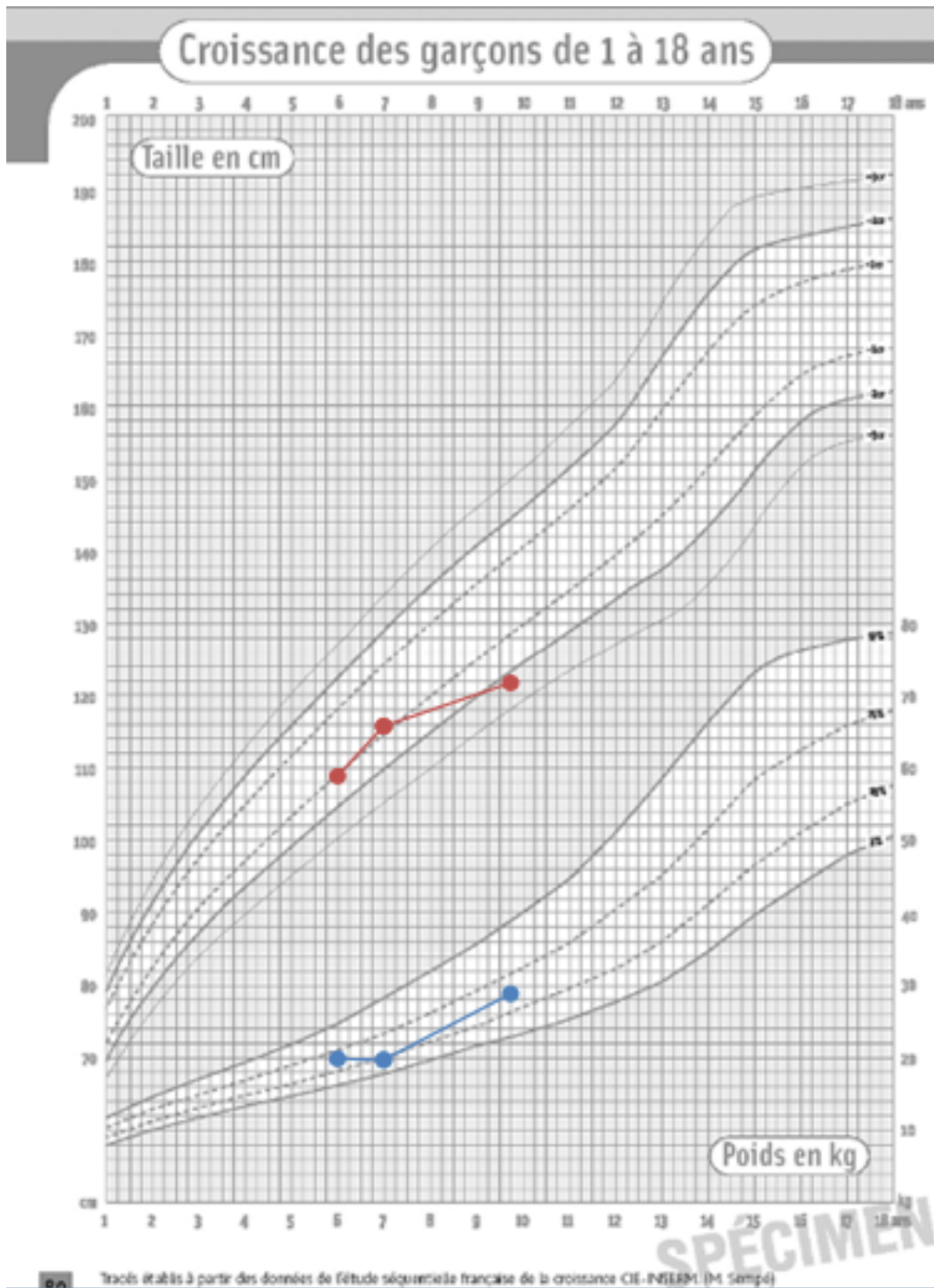
Evolution : Le Patient N°22 présenté au cours de l'évolution un retard statural depuis son admission qui s'améliore progressivement. On note par contre une stagnation pondérale au cours de l'évolution.

Figure N°29 : Croissance staturo-pondérale du patient N°19 (PFIC3)



Evolution : Le patient N°19 a conservé une croissance staturo-pondérale normale au cours de l'évolution.

Figure N° 30: Croissance staturo-pondérale du patient N°20 (PFIC1)



Evolution : Le patient N°20 a présenté un ralentissement de sa croissance staturale constaté à 10 ans.
Une bonne croissance pondérale est notée.

○ **Patient N°21**

Les données anthropométriques sur l'évolution de la croissance staturo-pondérale n'ont pas été notifiées dans le dossier de la patiente.

A la dernière consultation, la patiente âgée de 6 ans et 8 mois pesait 18kg (-2DS) pour une taille de 108,5cm (-2DS).

Au total, au cours de l'évolution 3 patients ont développé un retard staturo-pondéral et 1 patient a développé un retard statural isolé.

2.4.1.4. Sur le plan hépatique

❖ *L'hépatomégalie*

Dans notre série, 3 patients ont bien évolué avec disparition de l'hépatomégalie (Patients N°19, N°20 et N°21) respectivement de type 2,1 et 3. Chez 4 patients (Observations N°8,15, 16, 21) respectivement de type 2, 2, 1,3, il persistait toujours une hépatomégalie qui augmentait de taille progressivement.

Les patients N°10 et N°13 n'ont pas développé d'hépatomégalie au cours de l'évolution.

❖ *L'hypertension portale*

Les patients N°15 et N°16 ont développé une hypertension portale au cours de l'évolution non existant au début.

Deux autres patients gardent toujours l'hypertension portale déjà présente au moment du diagnostic (Observations N°8 et N°17).

Les 5 autres patients n'ont pas développé une hypertension portale au cours de l'évolution.

2.4.1.5. Sur le plan psychomoteur

7 patients sur 9 ont connu un bon développement psychomoteur, tandis que deux patients (N°9 et N°19) ont eu un retard psychomoteur au cours de l'évolution.

2.4.1.6. Sur le plan osseux

Sur les 9 patients, Un seul a présenté des signes cliniques de rachitisme au cours de l'évolution (patient N°15) constaté à l'âge de 14 mois.

Par ailleurs, aucun patient n'a présenté de fracture osseuse.

2.4.1.7. Sur le plan scolaire

5 patients (N°8, N°15, N°16, N°17, N°19) sur 9 ne sont pas en âge scolaire.

Parmi les 4 patients scolarisés, 3 ont connu un rendement scolaire allant de moyen à mauvais avec retard scolaire. Un patient vient de débiter sa scolarité cette année (patient N°21).

2.4.2. EVOLUTION BIOLOGIQUE

Les données sur l'évolution de la biologie ont pu être recueillies dans 7 cas.

2.4.2.1. La Cytolyse

5 patients de notre série ont connu une baisse des concentrations plasmatiques des transaminases hépatiques au cours de l'évolution.

Par contre le patient N°13(PFIC 1) a présenté une élévation des transaminases lors de l'évolution et le Patient N°10 (PFIC 1) présente une cytolysse de même intensité qu'au moment du diagnostic.

2.4.2.2. Les paramètres de cholestase : BT, BC, GGT

Concernant les paramètres de cholestase, 5 patients ont présenté une régression de la cholestase.

Le patient N°15 a présenté une aggravation de sa cholestase ; Le patient N°17 a gardé les mêmes valeurs qu'au moment du diagnostic.

2.4.2.3. L'insuffisance hépatocellulaire : TP, Albumine

5 patients de notre étude ont gardé une fonction hépatique adéquate tout au long de l'évolution. 2 patients (N°8 et N°15) ont présenté une insuffisance hépatocellulaire ayant conduit au décès.

2.4.2.3. Le dosage vitaminique (vitamines A, D, E)

Il a été réalisé que chez deux patients de notre série.

Le patient N°10 a présenté un déficit en vitamines A et E.

Le patient N°13 a présenté un déficit en vitamine D.

2.4.3. TRAITEMENT POURSUIVI

OBSERVATIONS	TYPE DE PFIC	P.E.C NUTRITIONNELLE ET VITAMINEE	AUDC	RIFAMPICINE	EVOLUTION DE LA CHOLESTASE SOUS TRAITEMENT
PATIENT N°8	2	+	+	-	DECES
PATIENT N°10	1	+	+	-	REGRESSION
PATIENT N°13	1	+	+	-	REGRESSION
PATIENT N°15	2	+	+	-	DECES
PATIENT N°16	1	+	+	+	AGGRAVATION
PATIENT N°17	1	+	-	-	AGGRAVATION
PATIENT N°19	3	+	+	-	REGRESSION
PATIENT N°20	1	+	Arrêté	Arrêtée	REGRESSION
PATIENT N°21	3	+	Arrêté	-	REGRESSION

2.4.4. TRAITEMENT CHIRURGICAL :

Greffe hépatique :

4 patients de notre étude ont été candidats à la greffe hépatique et ont été transférés à d'autres formations spécialisées à l'étranger (Observation N°5, 9, 15,16). Seul un patient a été greffé.

Un autre patient est décédé en cours de préparation pour la greffe hépatique.

2.4.5. DECES :

Deux décès (Observations N°8, N°15) sont survenus après des délais respectifs de 3mois et 12 mois à partir du moment du diagnostic suite à une insuffisance hépatocellulaire terminale.



1. APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE

Même si les PFIC sont des maladies rares (1/50000 -1/100000) (15), le nombre faible des cas étudiés (21 patients) n'est pas représentatif, du moment qu'il ne reflète pas l'ensemble des cas existants.

Nous avons étudié une série de 21 patients diagnostiqués et suivis au service d'hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatriques de l'hôpital d'enfants de Rabat. De ce fait l'étude de la fréquence et de l'incidence s'avère impossible.

Dans la présente étude, trois types de PFIC sont représentés dans différentes proportions réparties respectivement sur 38%, 38 %, 24% pour les types 1, 2, 3.

Malheureusement, dans la littérature il n'existe pas de proportions bien définies de chaque type de PFIC. Selon l'étude réalisée en Inde par Agarwal et al(67), les types de PFIC étaient représentés sous des proportions suivantes : 8% pour la PFIC 1, 79% pour la PFIC 2, 13% pour la PFIC 3.

Dans la littérature, la PFIC affecte de façon égale les deux sexes(19)(2), dans notre étude nous avons noté une légère prédominance masculine peu décrite dans la littérature.

L'âge médian de début de la présentation clinique est de 1 mois avec 19% des cas qui ont connu un début plus tôt dans la période néonatale.

Ces résultats vont de pair avec la littérature(7)(12), qui stipule un début plutôt durant le premier mois de vie ou la petite enfance. En outre, dans la PFIC 3 un début tardif jusqu'à 20 ans de vie peut être constaté.

Dans notre étude l'âge médian de début de la symptomatologie selon chaque type était respectivement 1mois, 1mois et 2 mois (1,5 -7 mois) pour les types PFIC1, PFIC 2, PFIC 3.

Tableau IX : Etude comparative selon l'âge du début de la présentation clinique

Etudes	Nombre de cas	Age médian (mois) au début de la symptomatologie		
		PFIC 1	PFIC 2	PFIC 3
Sajan Agarwal et al (67)	24	3	5,5	24
Davit –Spraul et al(68)	62	2	2	-
Pawlikowska et al(69)	145	2	2	-
Notre série	21	1	1	2

Les résultats de l'étude ont démontré que 57 %(12 sur 21) des patients sont issus d'un mariage consanguin dont 5 étaient du premier degré. La notion de consanguinité a été retrouvée dans l'étude de Davit-Spraul et Al, ce qui n'a pas été le cas dans la série Malaisienne (70). Ce pourcentage considérable est une conséquence de la transmission sur un mode autosomique récessif des PFIC soutenue par l'incidence élevée de la consanguinité dans notre contexte.

2. APPROCHE CLINIQUE ET PARACLINIQUE

Les PFIC forment un groupe hétérogène de maladies autosomiques récessives dues aux différentes mutations touchant les gènes impliqués dans la formation et le transport de la bile.

Les patients se présentent généralement avec un tableau de cholestase intra-hépatique dont l'expression clinique ne note pas de grandes variations selon les types.

La PFIC de type 1 peut présenter en plus de la cholestase quelques signes extra hépatiques à savoir diarrhée, retard statural, surdité neurosensorielles et pancréatite.

la PFCI de type 2, quant à elle, est une forme sévère avec une évolution rapide vers la cirrhose. Plusieurs études ont démontré la sévérité de sa présentation clinique et biologique

avec une prévalence élevée en calcul biliaire, hypertension portale et en carcinome hépatocellulaire (68,69)(30) et un haut risque de développer très tôt une insuffisance hépatocellulaire et un cholangiocarcinome(57).

Dans la PFIC type 3, les patients développent habituellement la cholestase un peu plus tardivement dans l'enfance (un tiers des cas)(3).l'hémorragie digestive peut être le premier symptôme chez ces patients(2) révélant ainsi la maladie au stade d'hypertension portale.

2.1. Motif de consultation :

Dans notre étude, l'ictère était le symptôme majeur qui motivait la consultation chez 16 patients (76%). Il a été associé au prurit chez 4 patients.

Par ailleurs, le prurit isolé a motivé la consultation chez deux patients (soit 10%) de notre série. Ce taux faible peut s'expliquer par l'âge précoce pendant lequel apparait les premiers symptômes de la cholestase car selon la littérature le prurit n'apparait pas avant l'âge de 4 mois.

Nos résultats se rapprochent de ceux de l'étude de Pawlikowska et al qui retrouve majoritairement l'ictère comme motif de consultation.

Tableau X : comparaison des séries selon le motif de consultation

Etudes	Ictère	Prurit	Ictère + Prurit
Sajan Agarwal et al (67)	1/3 des cas	1/3 des cas	1/3 des cas
Pawlikowska et al(69)	76%	-	-
WS Lee et al (70)	100%	-	-
Notre série	76%	10%	13%

2.2. Délai de consultation :

Dans notre étude, l'intervalle de temps médian compris entre le premier symptôme et la consultation était de 5,25 mois (13jours à 65mois). Ce délai est plus court par rapport à celui trouvé dans l'étude indienne.

2.3. Antécédents :

L'étude des antécédents a montré que des antécédents familiaux de cholestase étaient notés chez 9 patients soit 43% avec notion de décès chez 8 patients. Cette surreprésentation des cas similaires dans la famille peut être expliquée par la consanguinité parentale qui est une pratique assez courante dans notre contexte.

La notion de souffrance néonatale a été retrouvée chez 3 patients (soit 14,2%). Ce contexte est pourvoyeur d'errance diagnostique. En effet, une souffrance néonatale peut induire une cholestase transitoire bénigne. Ce diagnostic peut être retenu à tort alors qu'il s'agit d'une PFIC, donc, il reste un diagnostic d'élimination et souvent les données évolutives permettent de faire la part.

Deux patients avaient (9,5%) un retard des acquisitions psychomotrices à l'admission qui peut être rattachée au déficit en vitamine E déjà décrit dans la littérature chez les enfants présentant une cholestase chronique.(71).

Des études faites par Sokol et al(71)(72) ont démontré le lien entre la vitamine E et le développement neurologique. Le rôle le plus important de la vitamine E est sa fonction anti oxydante agissant comme épurateur des radicaux oxygènes libres. Une disponibilité insuffisante de cette vitamine peut prédisposer à une peroxydation, dont celle des acides gras insaturés, ce qui perturbe la fonction des membranes cellulaires du système nerveux central et du système nerveux périphérique.

Tableau XI : Comparaison des antécédents dans les différentes études

Etudes	Cas similaires dans la famille	Prématurité	Retard psychomoteur
Sajan Agarwal et al (67)	40%	0%	-
Pawlikowska et al(69)	-	8,7% (PFIC1) 3,8% (PFIC 2)	-
WS Lee et al (70)	1/5	0%	1/5
Notre série	43%	4,7%	9,5%

2.4. L'atteinte Hépatique :

Dans la littérature il est décrit que les PFIC se manifestent essentiellement par les symptômes de la cholestase à savoir ictère, prurit avec ou sans selles décolorées, et les urines foncées.(2)(3).

Selon les types, l'ictère apparaissait plus souvent de manière récurrente dans le type 1 devient permanent ,tandis que le type 2 se manifeste plus sévèrement avec un ictère permanent dès le début(3). Le prurit est souvent présent mais surtout sévère dans les PFIC type 1 et 2.

Dans la PFIC 3, il est souvent noté une hémorragie digestive comme signe révélateur de la maladie.

Dans la présente étude, la grande majorité (90%) des patients ont présenté **un ictère** associé à des selles décolorées dans 76% des cas et urines foncées dans 81% des cas. Des résultats similaires ont été décrits (69).

Seulement une minorité des patients (33%) ont présenté **un prurit**, les lésions de grattage ont été retrouvés chez 3 patients soit 14%.

4 patients soit 19% ont présenté **une hémorragie** dont une cérébrale au moment du diagnostic. Ce taux faible peut être lié d'une part à la prise en charge rapide avant que

l'insuffisance hépatocellulaire ne s'installe prouvé par un délai de consultation plus court que celui trouvé en Inde et d'autre part à l'administration précoce de vitamine K à ces patients évitant ainsi les hémorragies par déficit en vitamine K dû à la cholestase.

Aucun patient de notre série n'a présenté *une hémorragie digestive* rentrant dans le cadre des complications de l'hypertension portale. Selon la littérature, les complications liées à l'HTP sont relativement rares, car la maladie est principalement lobulaire et évolue inexorablement vers l'insuffisance hépatocellulaire (73).

Au moment du diagnostic, les signes extra hépatiques ont été présents chez 4 patients soit 19%. Parmi, ces patients trois étaient atteints de PFCI de type 1 et ont présenté des diarrhées.

Plusieurs études, ont démontré que les patients atteints de PFIC de type 1(68) manifestent en plus de la cholestase des signes extra hépatiques à savoir la diarrhée aqueuse, une pancréatite, surdité neurosensorielle, retard statural et anomalie des électrolytes de la sueur(1)(3).

L'hépatomégalie était présente dans la majorité des cas soit 76%. Elle était associée à une splénomégalie dans 6 cas soit (28,5%).

L'HTP était présente au moment du diagnostic dans 7 cas (soit 33%) ; Il s'agit du type 2 dans 3 cas et du type 3 dans 3 cas. Ce qui témoigne de la progression rapide de l'atteinte hépatique dans le type 2 et d'autre part du début tardif du type 3 déjà sous forme de manifestation exprimant les complications.

Aucun des patients de notre série n'a présenté une décompensation ascitique au moment du diagnostic.

2.5. Croissance (Développement staturo-pondéral)

Dans notre série, le retard de croissance était présent dans 43% soit 9 patients. Ce résultat est peut être sous estimé car les données n'ont pas été correctement renseignées chez 5 patients soit 24 % des patients. Parmi ces patients, 1/3 avait un retard statural seul, 1/3 était atteint d'un retard pondéral, 1/3 avait un retard à la fois statural et pondéral.

Néanmoins dans la littérature, le retard de croissance est une caractéristique majeure des PFIC. Plus de 95% des patients ont un retard statural bien que la croissance pondérale soit souvent normale(74).

2.6. Cholestase biologique

⚡ GGT

Dans notre étude, une grande majorité (75%) avait une activité sérique normale de la GGT (type 1 et type 2 confondus). Ce qui est très évocateur des PFIC car habituellement dans les cholestases, une élévation de GGT est souvent notée.

Une minorité (25%) avait une activité sérique élevée (type3).

Sa valeur est un élément capital pour l'identification de différents types mais aussi un indicateur pronostic.

⚡ Bilirubine

Dans les cholestases, l'hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée ou mixte est de règle.

Dans notre étude, 79% des patients ont eu une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée. 2 avaient un hyperbilirubinémie à prédominance libre et 1 patient à prédominance mixte.

Un patient de notre étude qui ne présentait pas d'ictère n'avait pas d'hyperbilirubinémie.

⚡ PAL

Dans la présente étude, nous avons noté que la grande majorité (95%) de nos patients avait des taux élevés.

⚡ Acides biliaires

Les PFIC est un groupe de maladies affectant le transport des acides biliaires. Plusieurs études ont montré que l'accumulation prolongée des acides biliaires dans le foie aboutit à la fibrose et au final au développement d'une hypertension portale et à la cirrhose(75).

Dans les PFIC 1 et 2, le taux sérique des acides biliaires est très élevé alors que dans la bile, leur taux reste bas. Par contre, dans le type 3, leur taux sérique est aussi élevé mais reste normal dans la bile avec des phospholipides biliaires bas(2,7).

Dans notre étude, les patients chez qui le dosage sérique avait été effectué, ont eu un taux élevé ce qui est en conformité avec tous les types de PFIC.

2.7. Signes de cytolyse

Bien que les transaminases (ASAT et ALAT) ne contribuent guère au diagnostic des cholestase, elle témoigne d'une nécrose hépatocytaire et par ricochet témoigne de la sévérité de la maladie.

Dans la littérature, l'étude réalisée par Pawlikoska et al a trouvé que dans le type 2, les valeurs des transaminases étaient très élevées par rapport au PFIC 1(69).

Dans notre étude, 3 sur 8 patients porteurs de PFIC1, 8 sur 9 patients porteurs de PFIC 2, tous les patients du type 3 avaient une cytolyse au moment du diagnostic.

2.8. Signes d'insuffisance hépatocellulaire :

L'insuffisance hépatocellulaire est un stade inhérent à la cholestase chronique.

Dans la littérature, tous les types de PFIC évoluent inévitablement vers une insuffisance hépatocellulaire((2,3). Selon les types, elle apparait à des différents stade de vie durant la première décennie pour le type 1, les premières années pour le type 2 et 1^{ère} ou 2^{ème} décennie pour le type 3(2).

Dans notre étude, Nous l'avons évaluée à travers trois paramètres témoignant de la fonction de synthèse hépatique :

✚ Taux de prothrombine bas :

25% des patients porteurs de PFIC1 et 29% des patients porteurs de PFIC 2 avaient un TP bas au moment du diagnostic malgré l'administration de vitamine K.

Cette diminution du TP est due à la baisse de synthèse des facteurs de coagulation.

✚ Hypoalbuminémie :

Parmi les 12 patients chez qui le taux a été précisé, 3 avaient une hypoalbuminémie soit 25%.

L'hypoalbuminémie est un bon marqueur de la malnutrition mais aussi de l'état d'avancement de la maladie.

✚ Cholestérolémie (dyslipidémie)

Dans la présente étude, nous avons noté 4 patients présentant une hypocholestérolémie et 4 autres patients ont présenté une hypercholestérolémie.

Dans la littérature, il est rapporté que les patients porteurs des PFIC type 1 et 2 avaient une cholestérolémie normale ou basse due à la présence de la lipoprotéine X, au taux élevé de LDL oxydés et au faible taux de HDL cholestérol. Par ailleurs, les détails du métabolisme des lipoprotéines dans les PFIC n'ont pas encore été élucidés (76,77).

D'un autre côté, le type 3 est souvent associé à une hypercholestérolémie(77).

Cependant, la publication d'une étude ayant comparé l'épaisseur intima-média à titre d'indicateur d'athérogénèse chez des patients atteints de PFIC et du syndrome d'Alagille a montré que les patients atteints de PFIC (types 1 et 2) sont exposés à un risque plus élevé d'affections cardio-vasculaires due à une athérosclérose. L'épaisseur intima-média et la rigidité pariétale étaient accrues chez ces patients(76).

Dans notre étude, 7 patients sur 12 ont présenté une hypertriglycéridémie. l'étude réalisé par Nagasaka et al, stipule que les LDL des patients porteurs de PFIC sont riches en triglycérides, en protéines et en phospholipides mais pauvres en ester de cholestérol(76).

3. APPROCHE DIAGNOSTIQUE

Dans notre étude, le diagnostic positif des PFIC a été basé sur les données épidémiologiques, cliniques, échographiques et biologiques. Ce diagnostic est posé après que l'ensemble de l'exploration ne penche vers une quelconque étiologie de la cholestase car les PFIC sont tout d'abord un diagnostic d'élimination.

Ensuite ce diagnostic positif est réconforté par la ponction biopsie hépatique qui est un outil diagnostique car elle permet non seulement de réaliser l'étude des lésions histologiques mais aussi de réaliser l'immunofixation aux anticorps anti BSEP et anti MDR3.

Cette immunofixation permet d'orienter la classification des PFIC à défaut de Biologie moléculaire. Dans notre étude, nous n'avons pas pu réaliser d'immunofixation par manque de disponibilité au Maroc.

Tous nos patients ont bénéficié d'une biopsie hépatique qui montrait des lésions histologiques très variées. Dans les PFIC à GGT normale, on retrouve grossièrement des lésions d'hépatite à cellules géantes avec des degrés variables de fibrose lobulaire et de cholestase sans prolifération ductulaire. Dans certains cas avancés, on retrouve une fibrose portale ainsi qu'une cirrhose biliaire.

Dans le type 3, les lésions histologiques retrouvées sont celles d'une prolifération ductulaire et d'un infiltrat inflammatoire avec parfois des bouchons biliaires dans la lumière des ductules pouvant mimer une image d'obstacle sur les voies biliaires évoluant vers une cirrhose biliaire.

Il convient de rappeler que les PFIC constituent un groupe hétérogène des maladies génétiques affectant les gènes codant pour les protéines impliquées dans le transport biliaire. L'étude génétique représente le gold Standard pour poser un diagnostic de certitude et permettre la classification en différents types.

Dans notre pratique, l'étude génétique n'a pu être faite. L'indisponibilité de l'étude génétique des PFIC au Maroc, rend le typage des PFIC une affaire présomptive basée sur la présentation clinique, biologique, histologique et évolutive, qui parfois peut être insuffisant surtout pour distinguer le type 1 du type 2.

Au cours de notre démarche diagnostique, plusieurs investigations ont été réalisées en vue d'éliminer les différentes causes de cholestase néonatale.

4. APPROCHE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des PFIC comme dans toutes les cholestases chroniques de l'enfant, se veut d'être un suivi à vie.

Outre la transplantation hépatique qui demeure le seul traitement curatif de nos jours, le traitement des conséquences de la cholestase est primordial afin d'éviter des complications. La conséquence majeure est l'altération de l'absorption des lipides due à l'absence de bile dans l'intestin qui fera suite à des carences en vitamines liposolubles et à la malnutrition.

La prise en charge nutritionnelle comporte un régime hypercalorique enrichi en TCM et la supplémentation des vitamines liposolubles (A, D, E et K).

Des formules enrichies en TCM peuvent être associées à l'allaitement maternel durant les 6 premiers mois de vie ou donner exclusivement aux bébés non allaités. Les formules disponibles au Maroc sont généralement des hydrolysats de protéine de lait de vache avec un bon pourcentage de TCM. Leur coût reste élevé pour une bonne proportion des patients.

Le but est d'apporter 125% de la ration journalière de base recommandée dont 50-70% est sous forme de TCM.

Après l'âge de 6 mois, les repas sont enrichis par les TCM sous forme d'huile. Il existe d'autres présentations de TCM sous forme de gélules ou de capsules. Ces dernières ne sont pas disponibles au Maroc.

Dans notre série, le régime hypercalorique enrichi en TCM et la supplémentation en vitamines liposolubles ont été prescrits chez tous les patients.

A un stade avancé de la maladie, une nutrition entérale à débit continu (NEDC) peut être mise en route afin d'assurer un apport calorique adéquat indispensable à la bonne croissance des patients. La NEDC est possible par deux méthodes : sonde nasogastrique ou sonde de gastrostomie.

Aucun patient de notre série n'a bénéficié d'une NEDC.

La prise en charge du prurit cholestatique comporte des traitements médicaux et /ou chirurgicaux. Ces stratégies thérapeutiques visent à réduire la rétention des composants de la bile. Ce qui permet l'amélioration des symptômes et le ralentissement de la progression de la maladie.

Comme traitement du prurit cholestatique, l'AUDC a été prescrit chez 13 patients (600mg/m²), et la cholestyramine a été prescrite comme traitement initial chez 1 patient de notre série.

5. APPROCHE EVOLUTIVE

✚ Sur le plan staturo-pondéral

Le retard de croissance est une des manifestations communes et une caractéristique majeure au cours des PFIC ; Il n'est pas systématiquement associé au retard de croissance pondérale. Il est retrouvé chez 95% des patients porteurs des PFIC(74).

La physiopathologie est généralement multifactorielle incluant l'apport calorique insuffisant, la malabsorption des vitamines liposolubles et des lipides, les dépenses énergétiques élevées, une stéatorrhée non liée à l'insuffisance pancréatique (78,79).

Au cours de l'évolution, Parmi les 9 patients de notre série, 3 ont développé un retard staturo-pondéral et 1 patient a développé un retard statural isolé.

Concernant le devenir du retard de croissance, plusieurs études dont celle de Melter et al ont rapporté une amélioration de la croissance après une dérivation biliaire partielle externe (80,81). Aydogdu et al (29) ont analysé l'impact de la transplantation hépatique sur la croissance et le contenu minéral osseux, et ont conclu que la transplantation accélère la croissance chez des patients porteurs de PFIC associés à une cirrhose.

Par ailleurs, ce retard peut être prévenu par l'observance stricte des mesures thérapeutiques et notamment les mesures nutritionnelles proposées telles une alimentation équilibrée, hypercalorique enrichie en TCM et dans certaines situations le recours à une NEDC.

✚ Sur le plan psychomoteur et intellectuel

Dans notre étude, 2 patients ont développé un retard d'acquisitions psychomotrices constaté vers l'âge de 7mois et 14mois. 3 patients avait un mauvais rendement scolaire.

Ce retard est multifactoriel dans la PFIC, la carence vitaminique notamment E, la malnutrition due à la cholestase chronique sont les principales causes incriminées.

✚ Sur le plan osseux

Au cours des cholestases chroniques, la maladie osseuse métabolique est une des complications bien connue. Elle se manifeste sous forme d'hypocalcémie, d'hypophosphatémie, d'ostéoporose et de rachitisme(74).

Sa cause est multifactorielle. Elle est liée à la malabsorption du calcium et de la vitamine D due à une sécrétion biliaire réduite, et aussi liée à la diminution du métabolisme de la vitamine D et à la diminution de sécrétion en protéine porteuse de vitamine D(78).

D'autres études, comme celle de Nagasaka et al, ont démontré l'existence d'une résistance rénale à la parathormone et un déséquilibre entre les ostéoblastes et les ostéoclastes chez des enfants porteurs de PFIC(82).

Dans notre étude, seul 1 patient a présenté des signes de rachitisme constatés à 14 mois (N°19) et un autre patient a développé des arthralgies vers l'âge de 12ans, aucun patient n'a eu de fractures osseuses au cours de l'évolution.

La place de l'ostéodensitométrie lors de l'évaluation de la densité osseuse chez l'enfant porteur d'une cholestase chronique a été démontrée par une étude menée par de Albuquerque Taveira et al(83).

Sur le plan hépatique

Dans les PFIC, l'atteinte hépatique est le facteur pronostique et source de morbidité et de mortalité à long terme.

Les PFIC se compliquent dans la majorité des cas d'une insuffisance hépatocellulaire, d'une cirrhose, d'une hypertension portale. Dans certains cas, elles se compliquent de carcinome hépatocellulaire et de pathologie lithiasique surtout dans la PFIC type 3.

Dans la littérature, les informations sur l'évolution à long terme des enfants atteints de PFIC sont limitées. Cependant, quelques données sur le moyen terme sont disponibles(84).

Dans notre étude, nos patients ont évolué comme suit :

- 2 patients ont connu une persistance et intensification de l'ictère.
- 1 patient avait un prurit réfractaire, 1 a développé un prurit au cours de l'évolution constaté à l'âge de 6ans et 8mois.
- 2 patients ont présenté des épisodes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies et ecchymoses).
- une régression de l'hépatomégalie est notée chez 3 patients.
- 2 patients ont développé une hypertension portale vers l'âge de14mois et 2ans et 8mois au cours de l'évolution, 2 patients l'avaient déjà au moment du diagnostic.
- 2 patients ont développé une insuffisance hépatocellulaire au cours de l'évolution vers l'âge de 6 et 14mois.

Toutes ces complications rentrent dans le cadre de l'histoire naturelle des PFIC.

Sur le plan thérapeutique

1. Traitement des carences vitaminiques

La malabsorption des vitamines liposolubles reste une question majeure et très spécifique de la cholestase. Leurs carences se manifestent cliniquement de manière très spécifique à chaque vitamine. Dans les PFIC, une dérivation biliaire partielle peut arrêter la

progression des lésions hépatiques mais ne corrige pas une malabsorption des vitamines. D'où la nécessité d'une attention nutritionnelle particulière.

1.1. Carence en vitamine A(85)

Elle se manifeste habituellement par une sécheresse cutanée, une xérophtalmie, une cécité nocturne et un déficit immunitaire.

Bien que n'étant pas très fiable, le dosage du taux sérique est souvent utilisé afin d'estimer le statut de la vitamine A.

Un indicateur utile de ce statut est le rapport rétinol plasmatique/ protéines liant le rétinol au niveau molaire.

Des taux sériques inférieurs à $0,35\mu\text{mol/l}$ sont considérés comme bas.

Rétinol sérique (ng/dl)/ protéines sérique liant le rétinol (mg/d l) x 0,0734.

Le statut normal est défini par un rapport $> 0,8$.

La supplémentation en vitamine A devrait être réalisée avec précaution à cause de sa toxicité.

Dans notre contexte marocain, la Vitamine A injectable n'est pas commercialisée. Certains patients ont des difficultés d'approvisionnement à l'étranger, d'où le recours à la voie orale en raison de 100000 unités / 2 mois, mais cette prise per os ne corrige pas la carence en cas de cholestase sévère.

1.2. Carence en vitamine D

De fortes carences en vitamine D se manifestent habituellement par l'hypocalcémie, l'hypophosphatémie, l'hypotonie musculaire et le rachitisme.

Chez les patients atteints d'hépatopathie sévère, ce n'est pas seulement la médiocre absorption de la vitamine D qui est responsable de sa carence, mais aussi l'altération de son métabolisme hépatique. C'est pour cette raison que son métabolite, le 25-hydroxycholécalférol (25 -OH-D) est administré(85).

La supplémentation en vitamine D seule n'est pas efficace, mais devrait se faire de manière simultanée avec du calcium et du phosphore. Cependant, cette supplémentation ne s'avère toutefois pas efficace pour l'amélioration des anomalies osseuses(74).

Dans notre contexte, la vitamine D est administrée sous forme injectable (IM) à la dose de 1/3 d'ampoule de Cholécalférol tous les 3 mois soit une dose de 5mg en IM/3mois.

Le suivi du traitement est assuré par le dosage de la concentration sérique du 25-OH-D. Des taux inférieurs ou égal à 20ng/ml sont considérés comme bas.

1.3. Carence en vitamine E

Etant antioxydante, la vitamine E purifie l'organisme de tous les radicaux oxygène libres. Sa carence conduit à la dégénérescence neurologique par le biais de la peroxydation des acides gras insaturés qui à leur tour perturbent la fonction des membranes cellulaires du système nerveux central et système nerveux périphérique.

Les signes neurologiques liés à une carence en vitamine E comprennent habituellement une ataxie tronculaire, une hyporéflexie voire même une aréflexie, une neuropathie périphérique, une ophtalmoplégie, une altération des sensations vibratoires ainsi que des lésions dégénératives de la rétine.

Par ailleurs, les patients atteints de PFIC ont des taux extrêmement bas de vitamine E.

Malheureusement chez de nombreux enfants cholestatiques, il n'est pas possible d'obtenir une amélioration du statut en vitamine E par des préparations orales liposolubles, ce qui nécessite un recours à des injections IM souvent douloureuses (85).

La vitamine E est administrée sous la forme orale de d-alpha-tocophérol à la dose de 17 mg/Kg/j. Cependant cette forme hydrosoluble reste onéreuse pour beaucoup de familles. La forme injectable n'est pas disponible au Maroc.

Le suivi du traitement repose sur le rapport vitamine E/lipides totaux dont la valeur normale doit être supérieure à 0,8mg/g, mais avec une concentration plasmatique de vitamine E inférieure 30µg/ml(85).

1.4. Carence en vitamine K

Une carence en vitamine K peut être un signe précoce de malabsorption des graisses au cours d'une cholestase (86) et provoquer des hémorragies.

Sa carence peut être détectée par une valeur élevée de l'INR (prolongation du taux de prothrombine) ou bien une baisse de TP ; Ces paramètres sont corrigés par l'administration parentérale de vitamine K.

Dans notre contexte, la vitamine K est supplémentée sous la forme injectable (IM) à la dose de 10mg/kg tous les 15 jours. Elle reste disponible au niveau des tous les centres de santé du pays.

Elle est prescrite une fois que le diagnostic de cholestase est posé en vue de prévenir tout épisode hémorragique.

Dans notre étude, 1patient a présenté des signes en rapport avec des carences vitaminiques (Rachitisme à l'âge de 14 mois), deux patients avaient des taux vitaminiques (Patient N°10 : vitamines A et E, Patient N°13 : vitamine D) bas au cours de l'évolution.

Devant une prescription adéquate (voie d'administration, dose) de la supplémentation des vitamines, toute survenue ou persistance des signes de carences vitaminiques devrait faire poser la question de l'observance thérapeutique.

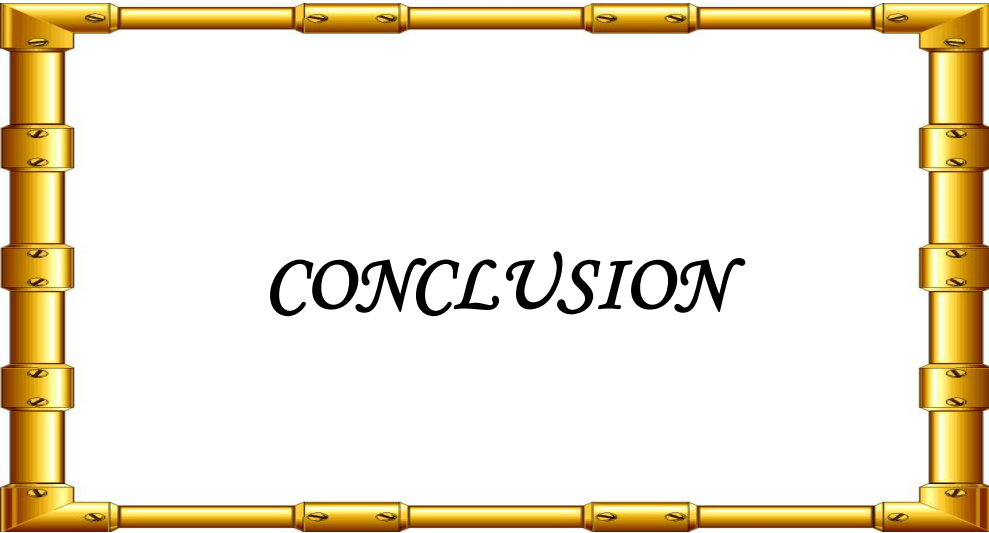
2. Traitement du prurit cholestatique

Dans la littérature, les résultats concernant l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique sur le prurit et la fonction hépatique chez des patients porteurs de PFIC sont mitigés.

Au cours de notre étude, nous sommes limités pour juger de l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique sur l'ensemble de nos patients vu que nous n'avons pas pu recueillir des données évolutives sur tous nos 21 patients et ce malgré les moyens et efforts déployés.

Cependant plusieurs auteurs proposent l'association à la rifampicine vu leurs effets complémentaires(41).

Concernant notre étude 2 patients ont été traités par cette association, 6 ont poursuivi le traitement par l'acide ursodésoxycholique et 2 patients l'ont arrêté. La non disponibilité des formes commerciales de l'acide ursodésoxycholique au Maroc et le coût d'achat élevé à l'étranger ne permettent pas toujours une observance thérapeutique correcte.



Les Cholestases intra-hépatiques familiales progressives constituent un groupe hétérogène des maladies hépatiques autosomiques récessives rares de l'enfant affectant les transporteurs biliaires. La consanguinité chez les parents est fréquemment notée.

Elles se manifestent très tôt dans la vie, souvent en période néonatale essentiellement par des signes de cholestase. Son expression clinique est essentiellement hépatique. Cependant, il faut rester en alerte devant une symptomatologie faite uniquement de prurit et penser aux causes cholestatiques.

Dans la littérature, trois types (1, 2 et 3) ont été anciennement décrits et récemment, un quatrième type vient d'être décrit. Ce typage est essentiellement basé sur la génétique, car sur le plan phénotypique, il reste présomptif vu l'expression clinique identique de tous les PFIC avec quelques différences mineures.

La ponction biopsie hépatique permet de confirmer le diagnostic positif des PFIC et le diagnostic génétique permet de confirmer le typage des PFIC surtout distinguer le type 1 du 2.

L'indisponibilité du diagnostic génétique des PFIC au Maroc pose un problème réel au niveau du diagnostic du type des PFIC. Au sein du service, nous continuons à demander des diagnostics génétiques de nos patients au près du service de Génétique dans le but de faire savoir qu'il y a un besoin fréquent et dans l'espoir de voir des solutions.

Dans notre étude, la classification a été faite grâce à une bonne revue de la littérature qui a permis de relever quelques caractéristiques spécifiques selon les types :

Concernant la PFIC de type 1, nous nous sommes basés sur les critères suivants :

- Début de cholestase durant les premiers mois de vie.
- Présence des manifestations cliniques extra hépatiques.
- Sur le plan biologique, on note une cholestase biologique avec une activité sérique des GGT normale, une cytolyse modérée, une fonction hépatique souvent conservée au début de la symptomatologie.

- Sur le plan histologique, les lésions retrouvées sont proches du type 2 avec quelques exceptions : absence de cellules géantes et de fibrose portale surtout au début.

- Bonne réponse à l'acide ursodésoxycholique.

- Evolution progressive vers une hypertension portale ou une insuffisance hépatocellulaire.

Concernant La PFIC 2, nous nous sommes basés sur les critères suivants :

- Début de la cholestase durant les premiers mois de vie, le prurit est remarquable et invalidant.

- Rareté des manifestations cliniques extra hépatiques.

- Sur le plan biologique, on note une cholestase biologique avec une activité sérique des GGT normale, une cytolysse sévère, des acides biliaires sériques élevés, une fonction hépatique souvent altérée au début de la symptomatologie.

- Sur le plan histologique, les lésions se caractérisent par la présence des cellules géantes.

- Mauvaise réponse à l'acide ursodésoxycholique.

- Evolution rapide et sévère vers une hypertension portale ou une insuffisance hépatocellulaire.

- Risque de développer une pathologie maligne

Et enfin, concernant le type 3, les éléments retenus étaient les suivants :

- Début de cholestase dans l'enfance un peu plus tardivement.

- Sur le plan biologique, on note une cholestase biologique avec une activité sérique des GGT élevée, une cytolysse sévère, des acides biliaires sériques élevés, une fonction hépatique souvent altérée au début de la symptomatologie.

- L'exclusion des autres causes de cholestase à GGT élevée.

- Sur le plan histologique, les lésions se caractérisent par la présence d'une prolifération ductulaire et des infiltrats inflammatoires très tôt au cours de l'évolution.

- Bonne réponse à l'acide ursodésoxycholique dans 50% des cas.

A l'issue de ce qui précède, nos 21 patients ont été classés en 8 patients relevant du type 1, 8 patients du type 2 et 5 relevant du type 3.

La méconnaissance des PFIC et de son histoire naturelle par le médecin marocain est source de retard diagnostique et de retard de prise en charge inadéquate d'où la nécessité de sensibiliser les praticiens à travers une formation continue et la publication d'articles scientifiques les cas marocains sur le sujet.

A court terme et à moyen terme, ce sont les complications de la cholestase chronique et le trouble nutritionnel qui émaillent l'évolution initiale.

Les PFIC évoluent par la suite progressivement vers la cirrhose, l'insuffisance hépatocellulaire, l'hypertension portale. Ces complications sont responsables de mortalité et de morbidité à long terme.

Par ailleurs, d'autres complications redoutables peuvent survenir au cours de l'évolution à savoir la maladie métabolique osseuse, le retard de croissance staturo-pondérale, la maladie lithiasique et le risque de malignité (carcinome hépatocellulaire) qui est l'apanage du type 2.

Cette évolution dépend du type de PFIC, de la précocité de la prise en charge et de l'observance thérapeutique.

En dehors de toute complication, la prise en charge initiale des patients atteints de PFIC s'articule essentiellement sur deux volets :

- Le volet nutritionnel qui concerne d'une part les mesures diététiques basées sur un régime hyper calorique enrichi en triglycérides à chaînes moyennes et sur la supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K).

La thérapie nutritionnelle permet de lutter contre la malnutrition, de prévenir la survenue des carences vitaminiques et assurer un développement staturo-pondéral, psychomoteur et intellectuel satisfaisants.

○ Le traitement du prurit est basé essentiellement sur l'utilisation de l'acide ursodésoxycholique seul ou l'association avec d'autres molécules en cas de prurit réfractaire. Dans notre contexte, les molécules les plus utilisées étaient l'acide ursodésoxycholique et la rifampicine.

La non disponibilité et le coût élevé de la plupart de ces produits dans notre contexte, rendent douteuse l'observance thérapeutique ce qui retentit sur l'état nutritionnel des patients.

La qualité du suivi est déterminante dans l'amélioration du pronostic à court et à moyen terme.

Le pronostic à long terme est conditionné par la réalisation d'une transplantation hépatique qui demeure le seul traitement curatif de nos jours. Malheureusement son coût élevé, sa non disponibilité réserve un avenir sombre aux patients démunis. Cependant, même pour les patients capables d'assurer le coût, cette option n'est pas souvent de réalisation aisée vue la difficulté de trouver un centre de transplantation, l'absence des fois des donneurs vivants compatibles, la difficulté d'assurer le suivi post-greffe.

Il est souhaitable de sensibiliser les parents des patients porteurs de PFIC à s'organiser en association pour promouvoir :

- Le partage des expériences ;
- Le soutien psychologique et social,
- Et l'accompagnement.



Résumé

Titre : Les cholestases intrahépatiques familiales progressives

Auteur : Mabungu Miampamukina Hélène

Mots clés : PFIC ; Cholestase familiale ; Sécrétion biliaire ; Enfant.

Introduction : Les PFIC constituent un groupe hétérogène des maladies héréditaires de l'enfant affectant la sécrétion biliaire et se présentant sous forme de cholestase intrahépatique. L'objectif de cette étude est d'identifier les différentes particularités de ces affections et relever les difficultés diagnostiques et thérapeutiques.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective de 21 patients atteints de PFIC colligés au sein du service d'hépto-gastro-entérologie et nutrition pédiatriques (P3) à l'hôpital d'enfants de Rabat durant une période de 13 ans (2003-2016).

Résultats : Il s'agit de 11 garçons et 10 filles, dont 8 patients porteurs de PFIC type 1, 8 patients de type 2, 5 patients de type 3. L'âge de début allait de la période néonatale à 4ans. La consanguinité parentale est retrouvée dans 12 cas. L'ictère était présent dans 19 cas, le prurit dans 5 cas, l'hépatomégalie dans 16 cas, le retard statural dans 6 cas. Biologiquement, la GGT était élevée dans 5cas et normale dans 16cas, une hypercholestérolémie dans 4 cas, une cytolyse dans 15cas. La ponction biopsie hépatique a montré des signes histologiques en faveur de PFIC chez tous les patients. Tous les patients ont bénéficié d'une prise en charge nutritionnelle. 13 patients ont été traités par l'AUDC. Actuellement, 2 patients vivent avec une cholestase chronique, 1 patient avec une hypertension portale, 1 patient a été greffé. 2 patients sont décédés suite à une insuffisance hépatocellulaire.

Conclusion : Les PFIC se manifestent sous forme de cholestase chronique qui est sévère dans le type 2. Il faut y penser devant une cholestase néonatale pour une prise en charge précoce. Dans notre contexte, Elles posent des difficultés diagnostiques (biologie moléculaire) et thérapeutiques en terme du coût et disponibilité des traitements.

ABSTRACT

Title: Progressive Familial intrahepatic cholestasis

Author: Mabungu Miampamukina Hélène

Keywords: PFIC; Familial cholestasis; Biliary secretion; Child.

Introduction: PFIC are a heterogeneous group of childhood hereditary diseases affecting biliary secretion and present with intrahepatic cholestasis. The objective of this study is to identify the different features of these diseases and to identify diagnostic and record the challenges in diagnosis and treatment.

Materials and Methods: A retrospective study of 21 patients affected by PFIC, compiled in the Pediatric Department of hepatology, gastroenterology and nutrition at the Rabat Children's Hospital during a period of 13 years (2003-2016).

Results: There were 11 boys and 10 girls including 8 patients with PFIC type 1, 8 with type 2, 5 with type 3 patients. The onset age ranged from the neonatal period to 4 years. Parental consanguinity was found in 12 cases. Jaundice was present in 19 cases, pruritus in 5 cases, hepatomegaly in 16 cases and the statural delay in 6 cases. Biologically, GGT was high in 5 cases and normal in 16 cases, hypercholesterolemia in 4 cases, cytolysis in 15 cases. Liver biopsy showed histological signs of PFIC in all patients. All patients received nutritional support. 13 patients were treated with UDCA. . Currently, 2 patients live with chronic cholestasis, 1 patient with portal hypertension, 1 patient was transplanted. 2 patients died from hepatocellular insufficiency.

Conclusion: PFICs manifest in the form of chronic cholestasis which is severe in type 2. It is necessary to think in front of neonatal cholestasis for an early management. In our context, they pose diagnostic difficulties (molecular biology) and therapeutics in terms of cost and availability of treatments.

ملخص

العنوان: الركوند الصفراوي العائلي التصاعدي داخل الكبد

الكاتب: هيلين Mabungu Miampamukina

الكلمات الأساسية: PFIC، ركود صفراوي العائلي، إفراز الصفراء، الطفل.

مقدمة: ب ف ي س

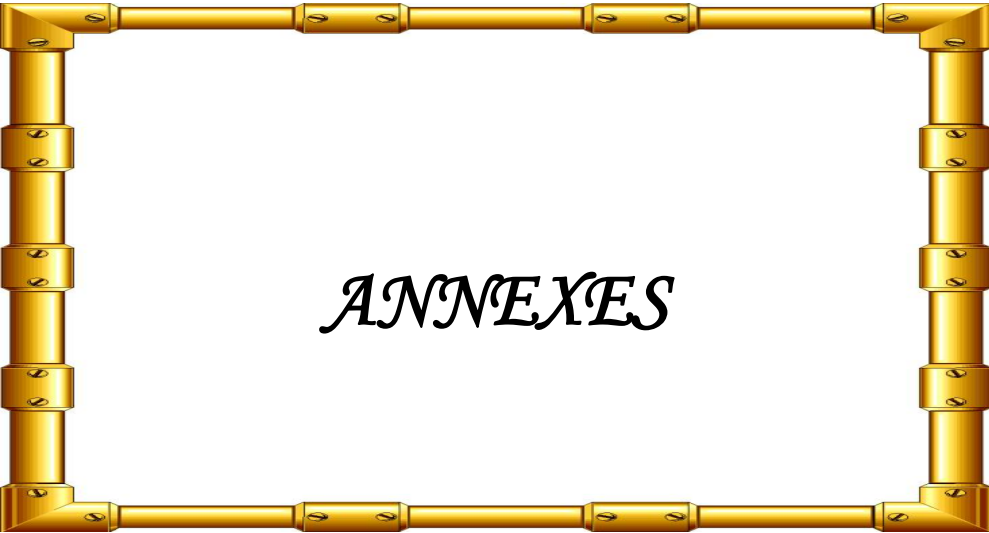
هي مجموعة غير متجانسة من الأمراض الوراثية التي تؤثر على إفراز الصفراء لدى الأطفال وتظهر على شكل ركود صفراوي داخل الكبد. الهدف من هذه الدراسة هو التعرف على الخصائص المختلفة لهذه الأمراض ومواجهة الصعوبات التشخيصية والعلاجية بالمغرب.

التي تم جمعها
PFIC في قسم أمراض الكبد
وأمراض الجهاز الهضمي والتغذية لدى الأطفال في مستشفى الأطفال 3 ب في الرباط
خلال مدة 13 سنة من 2003-2016

المرضى
النتائج: من 21 مريضا (11 الأولاد، و 10 إناث)، نجد 8 مرضى يعانون من PFIC نوع 1 . 8 من نوع 2 ، 5 مرضى نوع 3. ويتراوح عمر البداية من فترة ما بعد الولادة إلى 4 سنوات. كان تأخير التشخيص 5 أشهر تضخم الكبد في 16 حالة. 6 (متوسط). تم العثور على القرابة الأبوية في 12 حالة. اصفرار لدى 19 حالة، حكة عند 5 حالات حالات تاخر القامة
بيولوجيا GGT، كان مرتفعا عند 5 حالات
وطبيعيًا عند 16 حالة، ارتفاع الكوليسترول عند 4 حالات، وانحلال خلوي عند 15 حالة .
أظهرت خزعة الكبد علامات النسيجية PFIC لجميع المرضى.
خضع جميع المرضى لإدارة الغذائية و13 مريض تم علاجه بUDCA،
حاليا، 2 المرضى الذين يعيشون وهم يعانون من الكوليسترول المزمّن، 1 المريض مع ارتفاع ضغط الدم البابي، 1 المريض حصل على تطعيم. توفي 2 من المرضى بسبب فشل الكبد.

الخاتمة: PFIC

يظهر على شكل ركود مزمن شديد في نوع 2. يجب البحث عليه عند كل ركود صفراوي حديثي الولادة لتلقي العلاج في وقت مبكر. في سياقنا، فإنه يشكل صعوبة في التشخيص (البيولوجيا الجزيئية) والعلاج و التكلفة وتوافر الدواء.



FICHE D'EXPLOITATION

DOSSIER MEDICAL : Cholestases Intra Hépatiques Familiales Progressives (1^{er} Contact)

I. Identité :

-Initiales du Nom et Prénom :

- Patient n° :

-Age (date de naissance à préciser)

-Sexe :

II. Motif de Consultation initiale

III. Antécédents :

Familiaux

-Consanguinité : 1^{er} degré 2^{ème} degré

-Rang dans la Fratrie

-Cas similaires

-Notion de cholestase pendant la grossesse chez la mère ou dans la famille

-Notion de pathologie digestive dans la famille

Personnels

1. Accouchement :

-Terme : <37 SA 37-42 SA > 42SA

-Voie basse haute

-Notion de souffrance Néonatale : Oui Non

-Poids de naissance : APGAR :

-Allaitement : maternel artificiel mixte

3. Croissance

-Diversification alimentaire

-Développement psychomoteur : Normal retardé

IV. HISTOIRE DE LA MALADIE

-Début des symptômes remonte à..... (âge de survenue)

-Cholestase Néonatale (< 1mois) : OUI NON

- Signes de cholestases : ictère épisodes récurrent permanent
 Prurit modéré sévère
 Selles normales décolorées
 Urines foncées claires

<p>VIII. <u>EXAMENS MORPHOLOGIQUES :</u></p> <p>1. <u>Echographie Abdominale</u></p> <p><u>Foie :</u> - Echogénicité : - Taille _ structure</p> <p>- Dilatation des VB : - Calculs biliaires :</p> <p><u>Rate :</u></p> <p><u>Ascite</u></p> <p><u>Signes d'HTP</u></p> <p><u>Reins</u></p> <p>2. <u>Cholangiographie (Diagnostic différentiel)</u></p> <p><u>Diagnostic retenu :</u></p>	<p>3. <u>Biopsie Hépatique</u> Anapath :</p> <p>Immunohistochimie</p> <p>4. <u>Etude Génétique</u></p> <p>5. <u>FOGD</u></p> <p><u>6. AUTRES EXAMENS</u></p>
--	---

<p><u>Traitement médical</u></p> <p>1. <u>Prurit</u> : Hydratation cutanée Tailler les ongles</p> <p>Acide ursodésoxycholique : (dose , quand)</p> <p>Rifampicine :</p> <p>Cholestyramine :</p> <p>2. <u>Apport vitaminique</u> (dosage et disponibilité)</p> <p>Vit A :</p> <p>Vit D :</p> <p>Vit E :</p> <p>Vit K :</p> <p>Calcium :</p>	<p><u>3.Prise en charge</u></p> <p><u>Prise en charge nutritionnelle</u></p> <p>-Apport calorique :</p> <p>-Triglycérides : (dose, âge d'introduction)</p> <p>-Protéines :</p>
---	--

EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Date de consultation :

Age :

1. CLINIQUE :

-Episode de cholestase : nombre

-Prurit :

- Ictère :

- Hémorragie digestive :.....

- Ascite :

(A.A).....

-Encéphalopathie Hépatique :

(AA).....

- Signes d'insuffisance

hépatocellulaire :.....

-Croissance staturo-Pondérale : (Voire Courbe ci-dessous)

Poids :

Taille :

IMC

P/T

RSP.....

-Développement Psycho-moteur :

Assis :

Debout :

Marche :

Parole :

-Sur le plan Osseux :

Signes de Rachitisme :.....

Notion de Fracture

osseuse :.....

-Autres signes :

Xérophtalmie :.....

2. SCOLARITE

-Classe

-Rendement scolaire

3.EFFETS INDESIRABLES DU TRAITEMENT :

Rifampicine :.....
.....

AUDC :.....

4. EXPLORATION

- Echo Abdominale:

.....

Cirrhose, hTP, Hépatocarcinome

-Fonction Hépatique : ASAT ASAT..... Albumine

Bilirubine Totale..... Bilirubine Directe..... GGT :.....

TP :..... AlphaFP :..... Dosage vit D : (25OH D3)

Dosage : Vit A.....

Vit E

VitD.....

5.TRAITEMENT POURSUIVI

-Diététique :.....

- Vitamines :.....

- AUDC, Cholestyramine, Rifampicine :.....

6.TRAITEMENT CHIRURGICAL

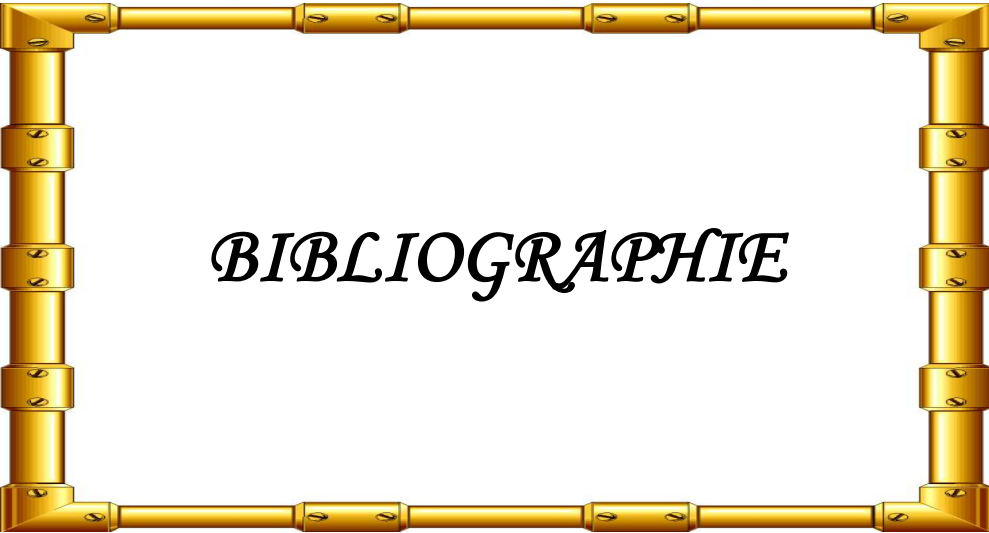
Dérivation Biliaire : (délai, type, évolution)

.....
.....
.....
.....

Transplantation

Hépatique :

.....
.....



- [1] Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E, Jacquemin E, Mil S Van, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009
- [2] Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):25–36.
- [3] Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36:26–35.
- [4] NAZMABEGUM, KARIM AB. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis - A Case Report. *BANGLADESH J CHILD Heal.* 2009;33(2):66–9.
- [5] Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH, McKusick VA. Byler disease. Fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am J Dis Child.* 1969 Jan;117(1):112–24.
- [6] Jacquemin E, Hadchouel M. Genetic basis of progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Hepatol.* 1999 Aug;31(2):377–81.
- [7] Morotti R, Suchy F, Magid M. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) Type 1, 2, and 3: A Review of the Liver Pathology Findings. *Semin Liver Dis.* 2011 Feb 22;31(1):003–10.
- [8] Elsevier M. Partie I: les organes. In: *LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE.* 2014. p. 1–39.
- [9] Hillaire S, Erlinger S. Physiopathologie moléculaire de la cholestase. In: *Encycl Méd Chir, hépatologie.* 2003. p. 5.
- [10] N.chignard, O.Chazouillères, C.Housset. Sécrétion biliaire. *EMC, Hépatologie.* 2006;7-6-8–10.
- [11] Erlinger S. physiopathologie de la cholestase. *HEPATO-GASTRO Oncol Dig.* 2012;19.

- [12] Amer S, Hajira A. A Comprehensive Review of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Genetic Disorders of Hepatocanalicular Transporters. 2014;7(2):39–43.
- [13] Mehl A, Bohorquez H, Serrano M-S, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant.* 2016;6(2):278.
- [14] Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark BE, Parry DA, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet.* 2014 Apr;46(4):326–8.
- [15] Nguyen KD, Sundaram V, Ayoub WS. Atypical causes of cholestasis. 2014;20(28):9418–26.
- [16] Klomp LWJ, Vargas JC, van Mil SWC, Pawlikowska L, Strautnieks SS, van Eijk MJT, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology.* 2004 Jul;40(1):27–38.
- [17] Ornvold K, Nielsen I, Poulsen H. Fatal familial cholestasis syndrom in Greenland Eskimo children.A histomorphological analysis of 16 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989;415:275–81.
- [18] Tomohide H, JustinH N, Shinji Uemoto, S U. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 9(6):570–8.
- [19] Bull LN, Carlton VE, Stricker NL, Baharloo S, DeYoung JA, Freimer NB, et al. Genetic and morphological findings in progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease [PFIC-1] and Byler syndrome): Evidence for heterogeneity. *Hepatology.* 1997 Jul;26(1):155–64.

- [20] Arnell H, Nemeth A, Annerén G, Dahl N. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): evidence for genetic heterogeneity by exclusion of linkage to chromosome 18q21-q22. *Hum Genet* . 1997 Aug 4 [cited 2016 Dec 19];100(3–4):378–81.
- [21] Paulusma CC, Oude Elferink RPJ. Diseases of intramembranous lipid transport. *FEBS Lett* . 2006 Oct 9;580(23):5500–9.
- [22] Paulusma CC, Groen A, Kunne C, Ho-Mok KS, Spijkerboer AL, Rudi de Waart D, et al. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport. *Hepatology*. 2006 Jul;44(1):195–204.
- [23] Cai S, Gautam S, Nguyen T, Soroka CJ, Rahner C, Boyer JL. ATP8B1 Deficiency Disrupts the Bile Canalicular Membrane Bilayer Structure in Hepatocytes, But FXR Expression and Activity Are Maintained. *Gastroenterology*. 2009 Mar;136(3):1060–1069.e4.
- [24] Carlton VE, Knisely AS, Freimer NB. Mapping of a locus for progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler disease) to 18q21-q22, the benign recurrent intrahepatic cholestasis region. *Hum Mol Genet*. 1995 Jun 4(6):1049–53.
- [25] Painter JN, Savander M, Ropponen A, Nupponen N, Riikonen S, Ylikorkala O, et al. Sequence variation in the ATP8B1 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Hum Genet*. 2005 Apr 12;13(4):435–9.
- [26] Hayashi H, Takada T, Suzuki H, Akita H, Sugiyama Y. Two common PFIC2 mutations are associated with the impaired membrane trafficking of BSEP/ABCB11. *Hepatology*. 2005;41(4):916–24.

- [27] Deleuze J, Jacquemin E, Dubuisson C, Cresteil D, Dumont M, Erlinger S, et al. Defect of multidrug-resistance 3 gene expression in a subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* [Internet]. 1996 Apr;23(4):904–8.
- [28] de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* . 1998 Jan 6;95(1):282–7.
- [29] Aydogdu S, Cakir M, Arikan C, Tumgor G, Yuksekkaya HA, Yilmaz F, et al. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: Clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth. *Pediatr Transplant*. 2007;11(6):634–40.
- [30] Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA, Portmann BC, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology*. 2006 Aug;44(2):478–86.
- [31] Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Mar;46(3):241–52.
- [32] Jacquemin E. Les cholestases néonatales : diagnostic et étiologie. *Arch Pédiatrie*. 2001 May;8:412–4.
- [33] Diagnostic des cholestases du nouveau né..pdf. 1998. p. 4.
- [34] Lacaille F, Lachaux A. *Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant* - F. Lacaille, A. Lachaux . 201. 408 p.
- [35] Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: An overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Sep;36:S3–12.

- [36] Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Gastroenterology*. 2005 Sep;129(3):894–901.
- [37] Audc L. L ' acide ursodésoxycholique : du foie au tube digestif. *Hepatology*. :149–56.
- [38] Matthieu LEB. Traitement médical de la Cholestase Intrahépatique Gravidique . 2014;
- [39] Jacquemin E, Bernard O, Hadchouel M, Cresteil D, De Vree JML, Paul M, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: From neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1448–58.
- [40] Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Karrer FM. Use of rifampin for severe pruritus in children with chronic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Oct;29(4):442–7.
- [41] MARSCHALL H, WAGNER M, ZOLLNER G, FICKERT P, DICZFALUSY U, GUMHOLD J, et al. Complementary Stimulation of Hepatobiliary Transport and Detoxification Systems by Rifampicin and Ursodeoxycholic Acid in Humans. *Gastroenterology*. 2005 Aug ;129(2):476–85
- [42] Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LWJ, Houwen RHJ, Oldham ML, Davidson AL, et al. Liver disease associated with canalicular transport defects: Current and future therapies. *J Hepatol*. 2010 Feb;52(2):258–71.
- [43] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237–67.
- [44] Valeria CC, Heubi JE. [Treatment of cholestatic liver disease]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2003;107(4):733–6.

- [45] Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA, et al. Nutritional support in children with end-stage liver disease: a randomized crossover trial of a branched-chain amino acid supplement. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1992 Jul;56(1):158–63.
- [46] Muller DPR. Vitamin E -its role in neurological function. *Postgrad Med J*. 1986;62:107–12.
- [47] Gunaydin M, Tander B, Demirel D, Caltepe G, Kalayci AG, Eren E, et al. Different techniques for biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg*. 2016;51(3):386–9.
- [48] Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* [Internet]. 1988 Jul;95(1):130–6.
- [49] Emond JC, Whittington PF. Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler’s disease). *J Pediatr Surg* [Internet]. 1995 Dec;30(12):1635–41.
- [50] Schukfeh N, Metzelder ML, Petersen C, Reismann M, Pfister ED, Ure BM, et al. Normalization of serum bile acids after partial external biliary diversion indicates an excellent long-term outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg*. 2012 Mar;47(3):501–5.
- [51] Bustorff-Silva J, Neto LS, Olímpio H, de Alcantara RV, Matsushima É, De Tommaso AMA, et al. Partial internal biliary diversion through a cholecystojejunocolonic anastomosis—a novel surgical approach for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: a preliminary report. *J Pediatr Surg*. 2007 Aug 21;42(8):1337–40.

- [52] Mousavi SA, Karami H. Partial internal biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis: introduction of a new approach. *Hepat Mon.* 2014 Mar;14(3):e13549.
- [53] Hollands CM, Rivera-Pedrogo FJ, Gonzalez-Vallina R, Loret-de-Mola O, Nahmad M, Burnweit CA. Ileal exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Pediatr Surg.* 1998 Feb;33(2):220–4.
- [54] Jankowska I, Czubkowski P, Kaliciński P, Ismail H, Kowalski A, Ryzko J, et al. Ileal Exclusion in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):92–5.
- [55] Nicastro E, Stephenne X, Smets F, Fusaro F, de Magnée C, Reding R, et al. Recovery of graft steatosis and protein-losing enteropathy after biliary diversion in a PFIC 1 liver transplanted child. *Pediatr Transplant.* 2012 Aug;16(5):E177–82.
- [56] Hori T, Egawa H, Takada Y, Ueda M, Oike F, Ogura Y, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a single-center experience of living-donor liver transplantation during two decades in Japan. *Clin Transplant.* 2011 Sep;25(5):776–85.
- [57] Scheimann AO, Strautnieks SS, Knisely AS, Byrne JA, Thompson RJ, Finegold MJ, et al. Mutations in bile salt export pump (ABCB11) in two children with progressive familial intrahepatic cholestasis and cholangiocarcinoma. *J Pediatr* [Internet]. 2007 May;150(5):556–9.
- [58] Richter A, Grabhorn E, Schulz A, Schaefer HJ, Burdelski M, Ganschow R. Hepatoblastoma in a child with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatr Transplant.* 2005 Dec;9(6):805–8.

- [59] Lin HC, Alvarez L, Laroche G, Melin-Aldana H, Pfeifer K, Schwarz K, et al. Rituximab as therapy for the recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2013 Dec;19(12):1403–10.
- [60] Cutillo L, Najimi M, Smets F, Janssen M, Reding R, de Goyet J de V, et al. Safety of living-related liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis. *Pediatr Transplant*. 2006 Aug;10(5):570–4.
- [61] De Vree JM, Ottenhoff R, Bosma PJ, Smith a J, Aten J, Oude Elferink RP. Correction of liver disease by hepatocyte transplantation in a mouse model of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1720–30.
- [62] Dhawan A, Mitry RR, Hughes RD. Hepatocyte transplantation for liver-based metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2–3):431–5.
- [63] Gonzales E, Jacquemin E. Mutation specific drug therapy for progressive familial or benign recurrent intrahepatic cholestasis: A new tool in a near future? *J Hepatol*. 2010;53(2):385–7.
- [64] Wang L, Dong H, Soroka CJ, Wei N, Boyer JL, Hochstrasser M. Degradation of the bile salt export pump at endoplasmic reticulum in progressive familial intrahepatic cholestasis type II. *Hepatology* . 2008 Nov ;48(5):1558–69.
- [65] Germain DP, Benistan K, Echevarria L. Les chaperons pharmacologiques Une nouvelle approche thérapeutique des maladies génétiques. :579–82.
- [66] Lemoine M, Revaux A, Francoz C, Ducarme G, Brechignac S, Jacquemin E, et al. Albumin liver dialysis as pregnancy-saving procedure in cholestatic liver disease and intractable pruritus. *World J Gastroenterol*. 2008;14(42):6572–4.

- [67] Agarwal S, Lal BB, Rawat D, Rastogi A, Bharathy KGS, Alam S. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC) in Indian Children: Clinical Spectrum and Outcome. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(3):203–8.
- [68] Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): Phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology* . 2010 May ;51(5):1645–55.
- [69] Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniou A, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):170–8.
- [70] Lee WS, Chai PF, Looi LM. Progressive familial intrahepatic cholestasis in Malaysian patients--a report of five cases. *Med J Malaysia* . 2009;64(3):216–9.
- [71] Sokol RJ, Guggenheim M, Iannaccone ST, Barkhaus PE, Miller C, Silverman A, et al. Improved Neurologic Function after Long-Term Correction of Vitamin E Deficiency in Children with Chronic Cholestasis. *N Engl J Med* . 1985 Dec 19;313(25):1580–6.
- [72] Sokol RJ, Kayden HJ, Bettis DB, Traber MG, Neville H, Ringel S, et al. Isolated vitamin E deficiency in the absence of fat malabsorption--familial and sporadic cases: characterization and investigation of causes. *J Lab Clin Med*. 1988 May;111(5):548–59.
- [73] Jacquemin E. Mise au point Cholestases intrahepatiques fibroses familiales et anomalies hereditaires du metabolisme hepatocytaire des acides biliaries. 1998;45–53.

- [74] Chen, Huey-Ling, Mei-Hwei. Growth Failure and Metabolic Bone Disease in Progressive Fam. : Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr.2004 ;39(4):328–30.
- [75] Alonso EM, Snover DC, Montag A, Freese DK, Whittington PF. Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr.1994 Feb 18(2):128–33.
- [76] Nagasaka H, Yorifuji T, Egawa H, Yanai H, Fujisawa T, Kosugiyama K, et al. Evaluation of risk for atherosclerosis in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis: Two congenital cholestatic diseases with different lipoprotein metabolisms. J Pediatr.2005 Mar; 146(3):329–35.
- [77] Black DD. Chronic cholestasis and dyslipidemia: What is the cardiovascular risk? Vol. 146, The Journal of Pediatrics. 2005. p. 306–7.
- [78] Pawłowska J, Piotr S, Jankowska I. Cholestatic syndromes in childhood and catch-up Growth. In: Victor RP, editor. Handbook of growth and growth monitoring in health and disease. 2012. p. 863–81.
- [79] Walkowiak J, Jankowska I, Lisowska A, Biczysko M, Wierzbicka A, Pawłowska J. Normal levels of serum pancreatic enzymes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2.
- [80] Melter M, Rodeck B, Kardorff R, Hoyer PF, Petersen C, Ballauff A, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis: partial biliary diversion normalizes serum lipids and improves growth in noncirrhotic patients. Am J Gastroenterol. 2000;95(12):3522–8.

- [81] Arnell H, Papadogiannakis N, Zemack H, Knisely AS, Németh A, Fischler B. Follow-up in Children With Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis After Partial External Biliary Diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2010 Oct 51(4):494–9.
- [82] Nagasaka, Hironori*†, Yorifuji, Tohru‡, Kosugiyama, Kiyotaka*, et al. Resistance to Parathyroid Hormone in Two Patients with Famil...: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 39(4):404–9.
- [83] de Albuquerque Taveira AT, Fernandes MIM, Galvão LC, Sawamura R, de Mello Vieira E, de Paula FJA. Impairment of bone mass development in children with chronic cholestatic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 Feb 8;0(0).
- [84] Ling SC. Congenital cholestatic syndromes: what happens when children grow up? *Can J Gastroenterol* 2007 Nov; 21(11):743–51.
- [85] Socha P. Prise en charge nutritionnelle des syndromes cholestatiques chez l'enfant. *Ann Nestlé [Fr]* 2008 .66:137–49.
- [86] Ijland MM, Pereira RR, Cornelissen EAM. Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2008 Feb;167(2):165–9.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لمخدمة الإنسانية .
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريضني هدي في الأول .
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .

الركود الصفراوي العائلي النطا عدي داخل الكبد

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: هلين مبانكو ميامباموكينا

المزودة في 24 أبريل 1990 بكشاسا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: PFIC - ركود صفراوي عائلي - إفراز الصفراء - طفل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: نزهة موعان

أستاذة في طب الأطفال

مشرف

السيد: توفيق مسكينى

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: نجاة لمعلمي

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيد: سعيد الطاير

أستاذ في طب الأطفال

السيد: منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال