

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 306

LE SYNDROME D'ALAGILLE
(A PROPOS DE 07 CAS)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Nana Adwoa Boatemaa NKETIA
Née le 15 Mai 1988 au Ghana

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Syndrome d'alagille – Cirrhose – Cardiopathie –
Cholestase.

JURY

Mme. N. MOUANE

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. T. MESKINI

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. N. ERREIMI

Professeur de Pédiatrie

Mme. N. LAMALMI

Professeur d'Anatomie Pathologie

Mr. M. KISRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

JUGES



**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 estudiantines
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. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALD Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNANOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA 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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
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 Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie - **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

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

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI 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

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 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. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
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
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
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. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
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

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

Octobre 2007

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
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. MOUTAJ Redouane *
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*

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
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

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 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 Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 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
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

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*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
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*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
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

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

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. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
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 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces

À ma très chère Mère

Une femme très près de mon cœur. Gracieuse, et sage ; tu es pour moi le symbole de la beauté par excellence. Grâce à tes prières et tes bénédictions, je deviens médecin. Merveilleuse maman, j'espère que j'ai été à la hauteur de vos espérances.

En ce jour mémorable, c'est ma prière que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi. Puisse Dieu te garder longtemps auprès de nous et te bénir.

À mon très cher Père

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect et l'amour que je te porte. Tu t'es investi à me transmettre le sens de la responsabilité, de la persévérance, et de la droiture. Tu m'avais soutenu et encouragé tout le long de mon parcours. Pour ton amour constant, je suis et je resterai pour toujours obéissante.

Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude. Que Dieu, le tout puissant puisse te garder longtemps auprès de nous, et te bénir infiniment.



À mes très chers sœur et frères

Vous constituez ce qui m'est le plus cher. Vous aviez été constamment ma source de joie, et de ma fierté. J'espère que ce travail sera la preuve de mon affection et de ma gratitude.

Que Dieu vous réserve le meilleur avenir.

Je vous aime.

À mon très cher mari

Tu connais bien ta place dans mon cœur. Aucun mot aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur l'être qui a consacré ces dernières années à me soutenir, avec un dévouement inégal.

En témoignage de tout l'amour que je te porte, je te dédie cette thèse.

Que Dieu nous réserve le meilleur avenir ensemble.



À tous mes amis

*En souvenir des moments agréables, et désagréables passés ensemble,
veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma tendre affection.*

À toute l'équipe formidable du service P3

Je vous remercie.



Remerciements

À notre maître 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.*

À notre maître et rapporteur de thèse

Mr. MESKINI TOUFIK

Professeur de Pédiatrie

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier cette thèse. Vous nous avez guidés 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'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, et 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.



À notre maître et juge de thèse

Mme ERREIMI N.

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.

À 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.*

À notre Maître et juge de thèse

Mr KISRA MOUNIR

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Veillez accepter l'expression de notre profond respect et notre sincère
reconnaissance.*



Liste des illustrations

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT/GPT	: Alanine amino transférase/ Glutamate pyruvate transaminase
ASAT/GOT	: Aspartate amino transférase/Glutamate oxaloacétique transaminase
AUDC	: Acide ursodéoxycholique
BD/BC	: Bilirubine directe/ bilirubine indirecte
CASADIL	: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infartus and Leukoencephalopathy
CIA	: Communication interauriculaire
CIV	: Communication interventriculaire
CMV	: Cytomégalovirus
D.S	: Déviation standard
ECBU	: Examen cytobactériologique des urines
FOGD	: Fibroscopie oeso-gastro- duodénale
GGT	: Gamma- glutamyl transpeptidase
HGF	: Hepatocyte Growth Factor
HPM	: Hépatomégalie
HTA	: Hypertension artérielle
HTP	: Hypertension portale

Ictère NN	: Ictère neonatal
IM	: IntraMusculaire
JAG1	: Jagged 1
PAL	: Phosphatase alcaline
PEC	: Prise en charge
SAG	: Syndrome d'Alagille
SNC	: Système nerveux central
SNP	: Système nerveux périphérique
SNN	: Souffrance néonatale
SPM	: Splénomégalie
TCM	: Triglycérides à chaînes moyennes
TOF	: Tétralogie de Fallot
TP	: Temps de Prothrombine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Angiographie pulmonaire montrant une sténose de l'artère pulmonaire gauche (LPA) (150).....	11
Figure 2 : Angiographie pulmonaire montrant une sténose de l'artère pulmonaire droite (RPA) (150).....	11
Figure 3 : Reconstruction 3D d'une sténose de l'artère pulmonaire (150).	11
Figure 4:L'embryotoxon postérieur (flèches)(1)	13
Figure 5: Radiographie thoracique de face montrant des vertèbres en "ailes de papillon"(13)	15
Figure 6: Des doigts avec un aspect fusiforme (1)	15
Figure 7 : courbe de croissance d patient 1(de la naissance à 5 ans)	49
Figure 8 : courbe de croissance du patient 2 (de la naissance à 5 ans)	54
Figure 9 : courbe de croissance du Patient 3 (de 2 ans à 5 ans).....	60
Figure 10 : Facies caractéristique, comportant un front bombant, un petit menton pointu et projeté en avant et une racine du nez aplatie (photo par Pr. Meskini, service P3).....	66
Figure 11 : Facies caractéristique, vue de profil montrant un front bombant, un petit menton projeté en avant, et une oreille large (photo par Pr. Meskini, service P3)	66
Figure 12 : courbe de croissance du patient 5 (de la naissance à 4 ans)	69

Figure 13 : Coloration hémalin éosine, GX 10, Parenchyme hépatique avec surcharge biliaire et réaction inflammatoire associée. (Photo du Service d'anatomie-pathologique, Pr N. LAMALMI).....	78
Figure 14 : Coloration hémalin éosine, GX 40, Espace porte montrant une branche de l'artère hépatique, et de la veine porte sans canaux biliaire inter lobulaire. (Photo du Service d'anatomie-pathologique, Pr N. LAMALMI).....	78
Figure 15 : Coloration au trichome, GX 40, Espace porte sans canaux biliaires. (Photo du Service d'anatomie- pathologique, Pr N. LAMALMI) ...	79
Figure 16 : Coloration au trichome, GX 20, Espaces portes fibreux élargis. (Photo du Service d'anatomie- pathologique, Pr N. LAMALMI) ...	79
Figure 17: courbe de croissance du Patient 7 (de la naissance à 6 mois).....	81
Figure 18: le sexe des patients	89
Figure 19: âge de début des symptômes	89
Figure 20: âge de consultation.....	90
Figure 21: Notion de consanguinité des parents	90
Figure 22: Manifestations en rapport avec l'atteinte hépatique	92
Figure 23: l'atteinte cardiaque	93
Figure 24: les atteintes du SAG	94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Évolution du bilan hépatique (Patient 1)	50
Tableau 2: Évolution du bilan hépatique (Patient 2)	55
Tableau 3: Évolution du bilan hépatique (Patient 3)	61
Tableau 4: Évolution du bilan hépatique (Patient 5)	70
Tableau 5: Dosage vitaminique à l'âge de 2 ans (Patient 5).....	71
Tableau 6: Évolution du bilan hépatique (Patient 7)	82
Tableau 7: Dosage vitaminique à l'âge de 6 mois (Patient 7)	83
Tableau 8: Tableaux récapitulatifs des observations	84



Sommaire

Introduction	1
Rappels et actualités	4
A. Définition	5
B. Historique	5
C. Description du Syndrome d' Alagille.....	7
1. L'atteinte hépatique	7
2. L'atteinte cardiaque	9
3. L'atteinte oculaire.....	12
4. L'atteinte vertébrale et osseuse	14
5. La dysmorphie faciale	16
6. L'atteinte rénale.....	16
7. L'atteinte vasculaire	17
8. L'atteinte du SNC.....	18
9. L'atteinte pancréatique	18
10. La croissance	19
11. Autres atteintes :	19
D. Les anomalies histologiques du foie	19
E. L'étude génétique	20
1. JAG 1	21
2. NOTCH 2.....	23

F.Évolution et pronostic	24
1.L'atteinte cardiaque	24
2.L'atteinte hépatique	25
3.Le prurit	26
4.Les xanthomes.....	27
5.L'atteinte vasculaire.	27
6.L'atteinte rénale.....	28
G.Diagnostic différentiels	28
H.Prise en charge	32
1.La prise en charge nutritionnelle.....	32
2.Traitement du prurit cholestatique	34
3.La transplantation hépatique	39
4.Autres	40
Etude de cas	41
Objectifs de l'étude.....	42
Matériels et méthodes	43
Résultats.....	45
A.Les observations.	46
Observation # 1	46
Observation #2	51

Observation #3	57
Observation #4	62
Observation #5	65
Observation #6	72
Observation #7	76
B. Tableaux récapitulatifs des observations	84
Analyse des résultats	88
A. Épidémiologie	89
1. Le sexe des patients	89
2. Âge de début des symptômes.....	89
3. Âge de consultation	90
4. La notion de consanguinité	90
B. Manifestations cliniques et paracliniques	91
1. L'atteinte hépatique	91
2. L'atteinte cardiaque	92
3. L'atteinte ophtalmique.....	93
4. Anomalies vertébrales et osseuses	93
5. La dysmorphie faciale	93
6. L'atteinte rénale.....	93
7. Le retard de croissance staturo-pondéral.....	94

8. Retard psychomoteur	94
9. La biopsie hépatique	94
10. Récapitulatif de différentes atteintes du SAG	94
C.La Prise en charge initiale.....	95
D.L'Évolution	95
1. Sur le plan hépatique	95
2. Sur le plan cardiaque	96
3. Sur le plan rénale	96
4. Développement staturo-pondéral	96
5. Sur le plan psychomoteur	97
6. Sur le plan osseux.....	97
7. Autres	97
Discussion	98
A.L'approche épidémiologique	99
B.L'approche clinique et paraclinique.....	99
1.L'atteinte hépatique	99
2.L'atteinte cardiaque	101
3.L'atteinte oculaire.....	102
4.L'atteinte vertébrale et osseuse	102
5.La dysmorphie faciale	102

6.L'atteinte rénale.....	103
7.La croissance (développement staturo-pondéral)	103
8.Le développement psychomoteur et intellectuel	104
C.L'approche diagnostique.....	104
1.La biopsie hépatique.....	105
2.L'étude génétique	106
D.L'approche thérapeutique	106
E.L'approche évolutive	108
1.Sur le plan cardiaque	108
2.Sur le plan hépatique	109
3.Sur le plan vasculaire.....	111
4.Sur le plan osseux.....	112
5.Sur le plan rénal.....	113
6.Sur le plan psychomoteur et intellectuel	113
7.Sur le plan de la croissance.....	113
8.L'observance thérapeutique	114
Conclusion	119
Résumé	122
Annexes	126
Bibliographie	136



Introduction

Le Syndrome d'Alagille (SAG) , également appelé Alagille –Watson syndrome ou dysplasie artériohépatique, est une affection multi systémique dont l'atteinte principale est caractérisée par l'atteinte hépatobiliaire associée à d'autres malformations qui peuvent toucher le cœur, le squelette, les yeux, les reins, le système nerveux central (SNC), ainsi qu'un faciès particulier.(1,2)

C'est un syndrome à transmission autosomique dominante mais des formes plus rares à transmission autosomique récessive ont été décrites(3). Le SAG se manifeste habituellement dès les premiers mois de vie, avec une expression clinique ou phénotypique très variable, ce qui est une source d'erreur diagnostique ou de retard diagnostique.

Un des principaux symptômes de ce syndrome est la présence d'un ictère d'allure cholestatique.

La prise en charge initiale est médicale et diététique en dehors de toute complication. La prise en charge à long terme est multidisciplinaire portant sur la surveillance de plusieurs paramètres : la disparition des symptômes, le développement statur pondéral, le régime alimentaire, la fonction hépatique, la fonction cardiaque, etc.....

Le pronostic est lié à la sévérité de l'ensemble des atteintes surtout les complications dues à l'atteinte hépatique et cardiaque(3).

À travers l'étude de 7 cas de SAG, nous relevons les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et évolutives du syndrome chez l'enfant marocain, tous en soulevant les difficultés diagnostiques et thérapeutiques dans le contexte marocain.

Nous décrivons en premier les différentes atteintes associées à ce syndrome, puis à la lumière d'une revue actualisée de la littérature nous étalerons les principes thérapeutiques. Ensuite, nous aborderons l'étude de 7 cas colligés au sein du service de pédiatrie P3 d'hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatriques de l'Hôpital d'Enfants Rabat. Enfin, nous discuterons nos données en mettant la lumière sur les difficultés diagnostiques et thérapeutiques.



Rappels et actualités

A. Définition

Le SAG est un syndrome à transmission autosomique dominante avec une expression clinique très variable ou sporadique. Pourtant, des formes plus rares à transmission autosomique récessive ont été décrites(3).

Ce syndrome est une affection multi systémique qui peut toucher le foie, le cœur, le squelette, les yeux, les reins, le SNC, associée à un faciès caractéristique(1). La cholestase néonatale reste un symptôme majeur du syndrome, ce qui est secondaire à une paucité ductulaire au niveau hépatique(3).

Son incidence est estimée à 1/ 100000 naissances vivantes(3), un chiffre qui peut être sous-estimé vue l'expression clinique très variable du syndrome.

Le syndrome d'Alagille est une affection génétique due à des mutations au niveau de la voie de signalisation de Notch. Cette voie fonctionne durant le développement embryonnaire. C'est une voie de signalisation du « destin » cellulaire(4,5). Dans la majorité des cas, cette mutation est due à des mutations du gène JAG 1(1), ou une mutation de NOTCH 2(6).

B. Historique

En 1969, Daniel Alagille a décrit pour la première fois ce syndrome, responsable d'une cholestase associée à une paucité ductulaire intrahépatique et qui s'exprimait dès l'enfance(7). Par la suite d'autres études étaient faites par Watson et Miller en 1973(8), et encore par Alagille et al en 1975(9). Ces travaux ont servi comme une base pour l'établissement des critères diagnostiques du syndrome.

Ces critères également appelés critères majeurs comportaient cliniquement les atteintes suivantes ;

- Au niveau hépatique, l'atteinte prédominante est la cholestase secondaire à une paucité ductulaire
- Au niveau cardiaque, il s'agit souvent d'une sténose des artères pulmonaires
- Au niveau oculaire, l'embryotoxon postérieur est l'atteinte la plus rencontrée
- Au niveau squelettique, il s'agit souvent d'un aspect de vertèbre en aile de papillon
- et un faciès caractéristique. (2)

L'association de tous ces 5 critères représente la forme complète du syndrome. Au départ, le syndrome était défini par la présence d'une paucité ductulaire associée à plus de 3 des 5 critères majeurs(10,11)

D'autres anomalies moins fréquentes ont été observées telles que les anomalies rénales et osseuses, le retard de croissance, et le retard mental(12,13).

Grâce aux progrès dans le domaine génétique du syndrome, Kamath et al, ont proposé la révision des critères diagnostiques. Cette version prend en considération la mutation de la voie de signalisation de Notch comme critère diagnostique, ainsi que des anomalies rénales et la notion d'antécédent familial d'Alagille. Selon Kamath et al, la cholestase est considérée comme une complication de la paucité ductulaire plutôt qu'un symptôme majeur (14,15). En utilisant ces nouveaux critères, le diagnostic peut être fait par la mise en

évidence de la mutation de la voie de signalisation de Notch associée à un critère de diagnostic ou un antécédent familial de syndrome. Néanmoins, la mutation du JAG 1 n'est pas un signe pathognomonique du syndrome ; les critères cliniques restent toujours essentiels dans le diagnostic du syndrome(10).

Pour mieux comprendre la variabilité de l'expression clinique et phénotypique du syndrome, nous aborderons la description des différentes atteintes qui peuvent être retrouvées dans ce syndrome.

C. Description du Syndrome d'Alagille

1. L' atteinte hépatique

La majorité des patients symptomatiques présentent dès leur enfance, des manifestations hépatiques de sévérité variable(2).

La cholestase chronique reste toujours un élément clé du diagnostic, présente chez la majorité des sujets atteints du syndrome (~ 95%) (16), et souvent présente dès la période néonatale ou dans les 3 premiers mois de vie. Cette cholestase est souvent associée à un ictère qui est secondaire à une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée ou direct (BC ou BD)(1). Chez certains enfants, l'ictère persiste, mais, peut régresser plus tard. La cholestase peut se manifester par un prurit, une élévation de taux des acides biliaires, des xanthomes, et un retard de croissance(2,17).

Le prurit au cours du SAG, est le plus sévère rencontré au cours d'une atteinte hépatique chronique. Il est rarement présent avant l'âge de 3-5 mois de vie. Il est dans la plupart des cas, persistant même en absence d'ictère.

L'ictère et le prurit peuvent être très invalidants au point de poser l'indication d'une transplantation hépatique même si la fonction hépatique est normale(2,17,18).

Les xanthomes peuvent être présents chez certains patients. Ils se forment typiquement au niveau des surfaces d'extension des doigts, des plis palmaires et inguinaux, de la nuque, des oreilles, de la fosse poplitée, et des fesses. Leur nombre peut augmenter lors des premières années de vie, et puis par la suite régresser avec la cholestase. (18,19).

Au niveau biologique, les anomalies les plus communes incluent une élévation des acides biliaires, de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines, du cholestérol, de gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), qui est due à un déficit en excrétion biliaire. Moins fréquemment, on note une élévation des taux des aminotransférases et des triglycérides. L'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie peuvent être importantes dans les cholestases sévères(2,17).

Malgré l'absence de moyens pour prédire quels enfants seraient à haut risque de développer une dégradation de la fonction hépatique et la cirrhose, ceux qui la développent plus tard ont habituellement une élévation des taux de bilirubine totaux, de bilirubine conjuguée, et de cholestérol de façon chronique (20).

La transplantation hépatique est nécessaire chez 21-50% de ceux qui ont eu des symptômes hépatiques dès l'enfance(16,21).

L'hépatomégalie peut être observée surtout aux dépens du foie gauche. Sa consistance est le plus souvent normale. La splénomégalie est observée chez 40% des sujets mais l'hypertension portale n'est retrouvée que chez la moitié des patients avec une splénomégalie(22).

2. L' atteinte cardiaque

Les malformations cardiaques constituent un des critères diagnostiques du Syndrome d'Alagille. Elles sont retrouvées chez de 85 à 97% des patients(3,11,16).

Les malformations cardiaques associées au syndrome sont variables. L'atteinte la plus commune est celle de l'arbre vasculaire pulmonaire et surtout de la branche de l'artère pulmonaire, notée dans la majorité des cas (~75%)(16,23). Il peut s'agit d'une sténose isolée sans conséquence physiologique, se traduisent par des souffles cardiaques à l'auscultation(24) (figure 1, 2, 3).

La tétralogie de Fallot (TOF) est la malformation la plus complexe souvent présente chez les sujets atteints de SAG (~ 16%), avec une sévérité plus marquée dans ces cas, par rapport à d'autres pathologies(16,23).

D'autres malformations cardiaques comprennent ;

- une communication interventriculaire (CIV), isolée ou associée à la sténose pulmonaire,
- une communication inter auriculaire (CIA), isolée ou associée à la sténose pulmonaire,
- une coarctation de l'aorte
- les anomalies de l'artère coronaire gauche

- les anomalies de l'arc aortique droit(17)

La présence d'une atteinte cardiaque congénitale complexe semble être l'indicateur le plus important de la mortalité à un âge précoce, surtout si elle comporte une sténose pulmonaire. Les complications hépatiques restent la cause de décès à un âge plus avancé (1).

Les patients porteurs d'anomalies cardiaques ont ~ 40% de survie à 6 ans par rapport à 95% de survie chez ceux qui n'ont pas d'anomalies cardiaques (16).

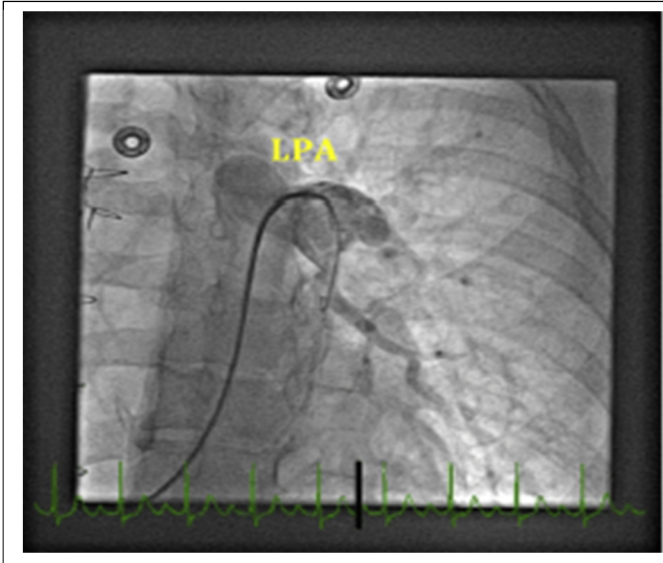


Figure 1 : Angiographie pulmonaire montrant une sténose de l'artère pulmonaire gauche (LPA) (150).

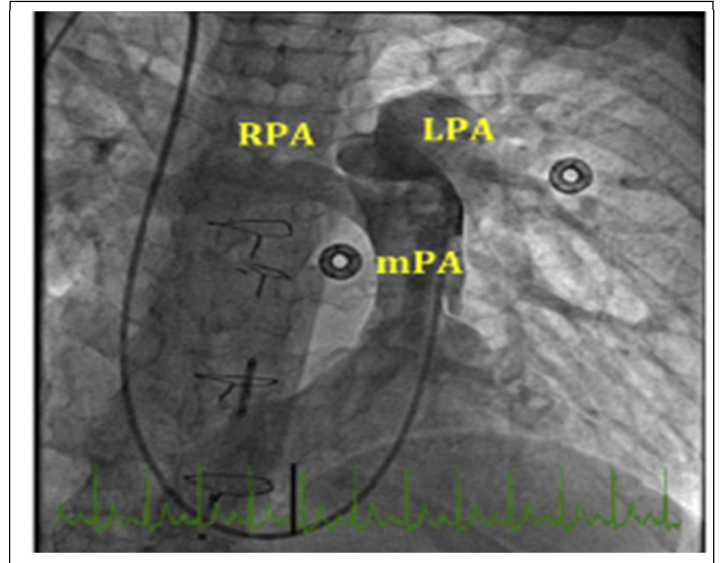
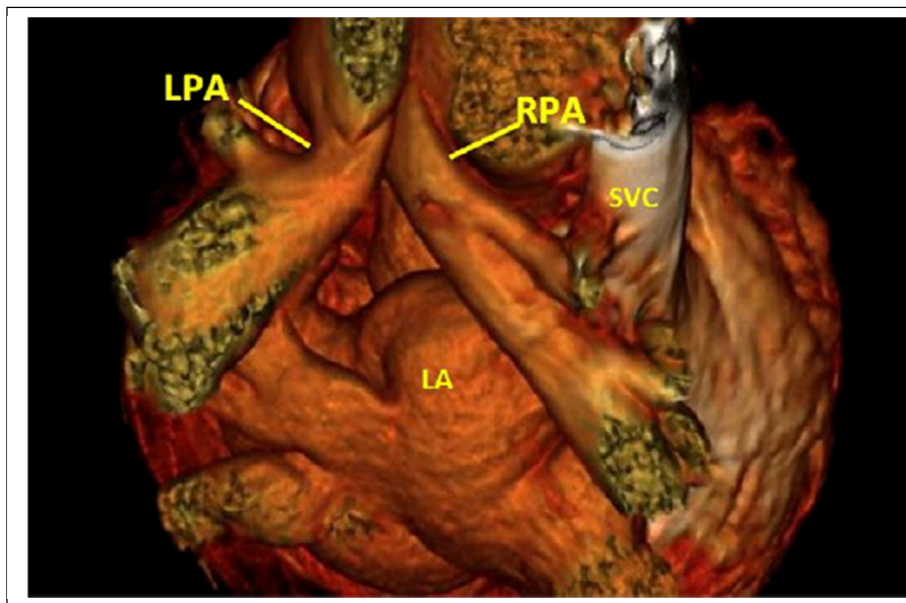


Figure 2 : Angiographie pulmonaire montrant une sténose de l'artère pulmonaire droite (RPA) (150).

LPA : Artère pulmonaire gauche, mPA : Tronc pulmonaire



*Figure 3 : Reconstruction 3D d'une sténose de l'artère pulmonaire (150).
SVC : Veine cave Supérieure, RPA : Artère pulmonaire droite, LPA : Artère pulmonaire gauche, LA : Auricule gauche*

3. L' atteinte oculaire

Diverses anomalies intéressant la cornée, l'iris, la rétine et le disque optique ont été décrites dans SAG(17).

L'embryotoxon postérieur, qui est l'anomalie ophtalmique la plus commune de SAG, fait partie des critères diagnostiques majeurs. Sa fréquence peut atteindre 90% chez certains patients(25). Il s'agit d'une proéminence anormale de la ligne de Schwalb, visible sous aspect d'une ligne blanche à l'intérieur du limbe (figure 4). L'embryotoxon postérieur, n'interfère pas avec la vision (11,16,25–27). Cependant, cette anomalie peut toucher jusqu'à 15% de la population générale. Elle est aussi bien présente chez 70% des patients ayant une délétion 22q 11(28).

D'autres anomalies oculaires sont rapportées et comprennent ;

- l'anomalie d'Axenfeld (présente chez 13% des SAG)
- l'anomalie de Rieger (dysgénésie primaire du mésoderme)
- le drusen du nerf optique
- la micro cornée
- le keratocône
- la dystrophie congénitale maculaire
- la chambre antérieure superficielle
- la pupille ectopique
- la cataracte

- le strabisme
- l'hypoplasie de l'iris
- les anomalies du disque optique (25,27).

Les changements de la pigmentation rétinienne étaient présents chez plusieurs patients avec une hypercholestérolémie mais ils ne sont pas spécifiques du SAG.

De façon générale le pronostic visuel est bon.

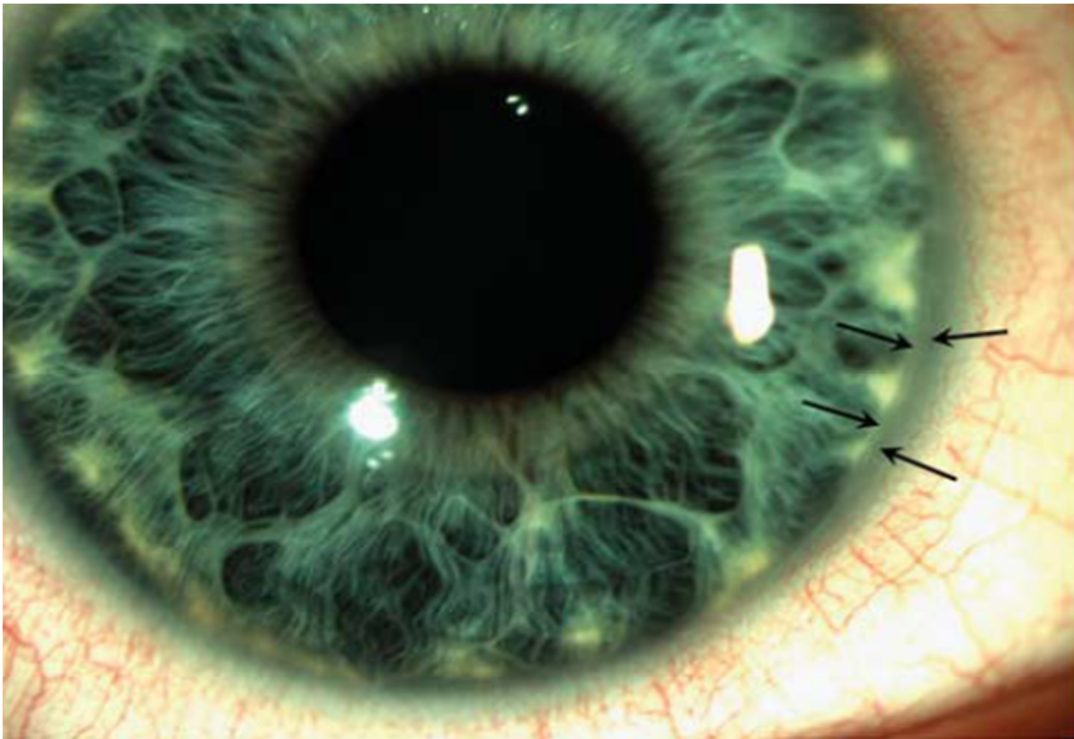


Figure 4:L'embryotoxon postérieur (flèches)(1)

4. L' atteinte vertébrale et osseuse

L'anomalie vertébrale la plus commune est l'aspect en ailes de papillon (2). Cette anomalie n'est pas commune dans la population générale. Cependant , elle est notée dans d'autres syndromes tels que le syndrome de VATER, le syndrome de Crouzon, Jarcho-Levin et dans la dystocie spondylocostale (17) , mais absente dans le syndrome de délétion 22q11(1). L'atteinte vertébrale est due à l'absence de fusion des arcs antérieurs vertébraux. Le corps vertébral est donc divisé en 2 héli vertèbres de façon sagittale (figure 5). L'atteinte vertébrale complète est caractérisée par une paire d' héli vertèbres triangulaires, séparées et déposées face à face comme les ailes de papillon. Elles sont asymptomatiques(17).

D'autres anomalies osseuses comprennent ;

- des espaces inter-pédiculaire étroits au niveau lombaire,
- une spina bifida,
- un processus antérieur de C1 pointu,
- une fusion de vertèbres adjacentes
- l'absence de la douzième côte (29,30)
- une craniosténose (31)
- des doigts avec un aspect fusiforme (figure 6).

Les sujets atteints de SAG peuvent développer les atteintes osseuses d'origine métabolique telles qu'une ostéopénie et des fractures pathologiques, probablement secondaire à l'atteinte multi systémique et l'état nutritionnel qui n'est pas optimal(1). L'incidence des fractures pathologiques semble être plus augmentée chez les atteints de SAG que dans les autres maladies hépatiques débutant dans l'enfance(17).

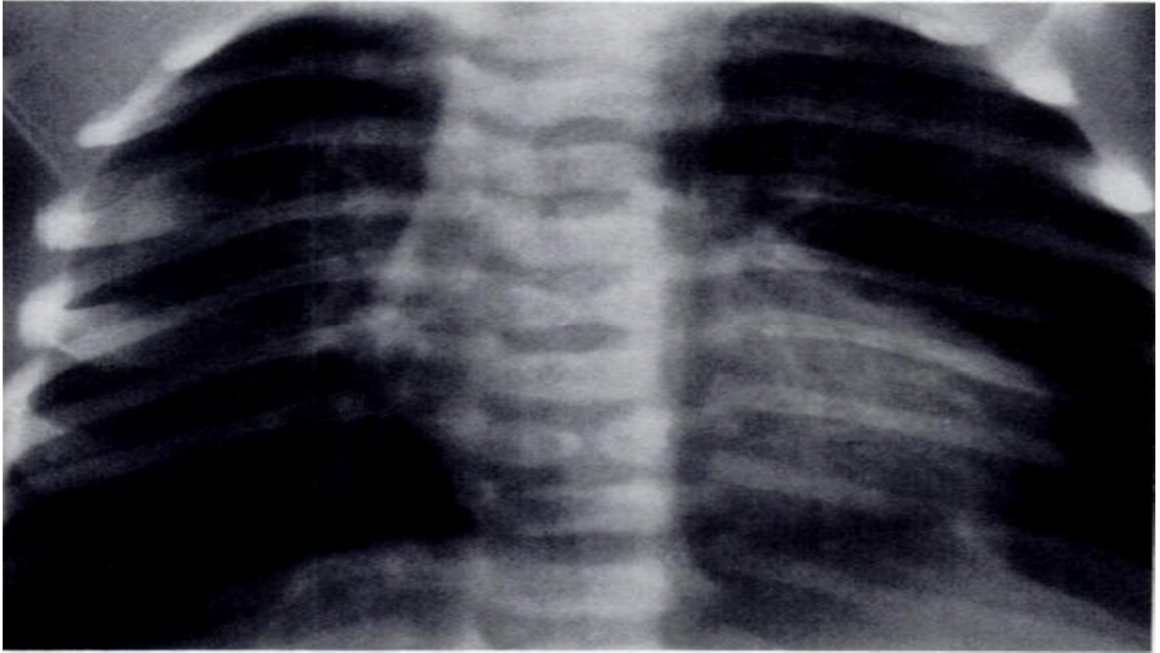


Figure 5: Radiographie thoracique de face montrant des vertèbres en “ailes de papillon”(13)



Figure 6: Des doigts avec un aspect fusiforme (1)

5. La dysmorphie faciale

Il s'agit d'un faciès caractéristique, comportant un front bombant, des yeux enfoncés avec hypertélorisme modéré, un petit menton pointu et projeté en avant, une racine du nez aplatie, et des oreilles larges. L'ensemble de ces traits donne un aspect triangulaire du visage.(9)

Les résultats d'une étude faite en Philadelphie(32) montrent que le faciès est spécifique du diagnostic SAG, sa spécificité avoisine les 82%, sa sensibilité est de 76%, une valeur prédictive positive de 81%, et une valeur prédictive négative de 77%. Cette étude a été faite avec la participation de cliniciens, généticiens, et pédiatres qui avaient la tâche d'observer les visages puis distinguer les sujets atteints de SAG d'autres sujets ayant une cholestase chronique.

6. L' atteinte rénale

Les anomalies rénales sont présentes chez 40-73% des patients avec SAG. Cette fréquence permet de considérer l'atteinte rénale comme un critère diagnostique de SAG (11,16,21,33,34).

Les atteintes rénales identifiées sont très diverses.

Les anomalies peuvent être structurales comme la présence d'un rein unique, un rein ectopique, un petit rein, un rein multi kystique unilatéral ou bilatéral, ou des uretères bifides (16,34-36).

Les anomalies fonctionnelles décrites sont l'acidose tubulaire, l'insuffisance rénale , la néphronophtise et la néphropathie tubulo-interstielle. (17).

La sténose de l'artère rénale est une cause de l'hypertension artérielle dans SAG(16,37) toutefois il est intéressant de noter qu'un cas de SAG avec insuffisance rénale chronique et hypertension sans évidence de sténose réno-vasculaire ni aortique a été décrit(38).

La première étude faite concernant NOTCH 2 et AGS, suggère que l'atteinte rénale est plus fréquente chez les sujets ayant une mutation de NOTCH 2, par rapport à ceux qui ont une mutation de JAG1(6)

L'implication de NOTCH2 et JAG1 dans la formation de néphron proximal et de podocytes peut expliquer l'existence de dysplasie rénale et de protéinurie chez certains patients. L'acidose tubulaire peut être un résultat de l'expression de JAG1.

L'hypertension réno- vasculaire observée chez les patients avec SAG peut être expliquée par l'implication de la voie de signalisation de Notch dans le développement vasculaire.

Au vu de la variabilité phénotypique, certains sujets peuvent avoir l'atteinte rénale qui prédomine cliniquement, avec ou sans atteinte hépatique. La sensibilisation des néphrologues dans ce domaine peut aboutir au diagnostic de SAG chez les patients ayant l'atteinte rénale isolée(39).

7. L' atteinte vasculaire

Les anomalies vasculaires ont été décrites chez certains patients avec SAG dès les premières publications du syndrome(8,11). En effet, même le nom alternatif pour la condition, la dysplasie artério-hépatique, reconnaît l'implication vasculaire dans ce syndrome.

L'atteinte de l'artère pulmonaire est considérée comme un symptôme caractéristique de l'affection et l'une des manifestations les plus communes(16). Cependant, d'autres anomalies vasculaires ont été décrites. Ces derniers comprennent les anomalies au niveau intracrânienne, aortique, rénales, cœliaque, mésentérique supérieure, et sous clavière (40–42).

Ces anomalies sont fréquemment décrites et responsables de mortalité et morbidité, surtout celle d'hémorragie intracrânienne.

8. L' atteinte du SNC

Les premières études ont mis en évidence une fréquence relativement élevée de retard mental(11). Avec des traitements plus agressifs, les difficultés d'apprentissage responsables d'une chute de rendement scolaire, sont devenues aussi fréquentes que rencontrées dans la population générale(2). Mais il semble y avoir une augmentation de la fréquence de retard moteur (~ 16%)(16). Ces derniers sont plus susceptibles d'avoir des difficultés d'apprentissage secondaires aux délétions cytogénétiques relativement larges, englobant le chromosome 20p12(1).

9. L' atteinte pancréatique

L'insuffisance pancréatique est observée dans certains cas (~40%). Mais son évaluation est difficile de par la présence de la paucité ductulaire, normalement considérée étant à l'origine de stéatorrhée. Cependant, la supplémentation orale (pancréatique) a été bénéfique. D'autres patients ont développé un diabète insulino- dépendant(16).

10. La croissance

Le retard de croissance est présent chez un nombre important de cas (50-87%) (11,16,43,44). La malabsorption et la malnutrition semblent être les causes majeures. Néanmoins, dans certains cas, il peut y avoir des restrictions de potentiel de croissance, indépendamment du statut nutritionnel(45) et probablement due à l'insensibilité aux hormones de croissance(46). Dans certains cas, l'hypothyroïdie et le retard pubertaire ont été aussi décrits.

11. Autres atteintes :

D'autres anomalies ont été notées chez certains sujets, notamment ;

- Au niveau respiratoire ; des sténoses bronchiques et trachéales
- Au niveau digestif ; atrésie et sténose jéjunale, atrésie iléale, des mal rotations et micro-colon.
- Au niveau ORL ; otite moyenne, sinusite chronique, développement sinusal insuffisant(17).

D. Les anomalies histologiques du foie

L'anomalie histologique principale lors de la biopsie hépatique est la paucité ductulaire interlobulaire biliaire(2).

La paucité ductulaire est définie chez un enfant à terme comme un ratio de nombre d'espace portes sans voies biliaires sur le nombre total d'espace portes < 0.5. l'examen d'au moins 5 -10 espace portes est nécessaire(47,48).

Le développement des voies biliaires se produit tardivement lors de la vie fœtale et se continue même dans la partie débutante de la vie postnatale, par conséquence, les biopsies faites lors de cette période, montre une paucité ductulaire, ce qui sont source de faux positifs (10).

Sur une série de biopsies hépatiques effectuées, la paucité ductulaire été présente chez 60% d'enfants âgés de moins de 6 mois, et 95% chez les plus de 6 mois. Les résultats font allusion au fait que la paucité ductulaire est progressive, et donc plus commune vers la fin de la petite enfance par rapport à la petite enfance(16).

Selon le moment où la biopsie a été effectuée, les lésions histologiques peuvent varier, allant de la fibrose à une prolifération ductulaire dans certains cas(2).

La présence d'une prolifération ductulaire associée à une inflammation au niveau portal peut conduire à un diagnostic erroné d'atrésie des voies biliaires. Ce qui pourra conduire par la suite à une intervention chirurgicale au détriment des patients(49).

E. L' Étude génétique

Le SAG est une maladie complexe à transmission autosomique dominante secondaire à des défauts (mutations) au niveau de la voie de signalisation Notch. Cette voie contrôle la compétence de plusieurs types cellulaires à se différencier(50), elle est aussi impliquée dans les transformations néoplasiques (51–58). Dans la majorité des cas cette mutation touche le gène JAG1. La mutation de NOTCH2 a été identifiée dans quelque rares cas.

L'expressivité phénotypique et la pénétrance au sein de la même famille et entre familles est très variable. Cette variabilité phénotypique est vue chez certaines jumeaux monozygotes(1,59). L'étude génétique a ouvert plusieurs portes notamment pour la confirmation du diagnostic, l'étude prénatale et pour comprendre le lien entre la mutation génétique et les anomalies décrites dans le syndrome.

1. JAG 1

Le gène JAG1 est impliqué dans la majorité de cas de SAG (> 90%)(1). Ces mutations ont été identifiées chez les sujets SAG en 1997 par 2 équipes (60)(61). Le gène JAG1 comporte 26 exons et codant le JAGGED1, un ligand (un de 5 ligands) de récepteurs Notch (Notch 1, 2, 3, 4).

Ces récepteurs sont des protéines transmembranaires et l'interaction avec leur ligand déclenche une cascade des effets intracellulaires qui résultent en la transcription des gènes qui aident à déterminer le « destin » et la différenciation cellulaire. Par exemple CASADIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarctus and Leukoencephalopathy) est une artériopathie qui se manifeste à l'âge adulte. Elle entraîne des migraines et des accidents vasculaires cérébraux. Cette maladie est due à une mutation de Notch 3 (62).

Une souris ayant une mutation homozygote de JAG1 a manifesté une létalité précoce, secondaire à des anomalies vasculaires(63). Cette situation été présente chez d'autres souris portant d'autres mutations du gène de la voie de signalisation de Notch. Ainsi le postulat a été avancé que le JAG1 joue un rôle dans la vasculogénèse (1). C'est intéressant à noter qu'une souris portant une

mutation hétérozygote combinée pour JAG1 et NOTCH2 , possède un phénotype semblable à celle du SAG(64).

Les patients ayant un diagnostic clinique caractéristique de SAG présentent les mutations de JAG1 ou des délétions englobant le JAG1(20p12) dans ~ 95% des cas(65). La délétion totale du gène (JAG1) est présente chez jusqu'à 7% des cas(66).

Les similarités phénotypiques entre les patients présentant des mutations intragéniques et ceux qui présentent les délétions totales de JAG1, suggèrent une haplo insuffisance comme mécanisme mutationnel.

À peu près 60% des mutations sont de novo. Le mosaïsme germlinal se produit dans ~8% des cas et doit être pris en compte lors du conseil génétique(67).

Le rôle exacte de JAG1 dans le développement des voies biliaires dans l'enfance n'est pas clair, mais une théorie rattache l'anomalie hépatique à une expression exagérée d'un facteur de croissance des hépatocytes (Hepatocyte Growth Factor ou HGF) (68). Dans cette théorie, JAG1 joue un rôle dans l'inhibition de l'expressivité de HGF, donc la mutation de JAG1 est responsable d'une inhibition réduite de ce dernier. HGF joue un rôle essentiel dans la différenciation de cellules souches hépatiques qui peuvent se différencier vers des hépatocytes, et à moindre degré vers les cellules biliaires. L'expression exagérée de HGF sera responsable d'une rareté des canaux biliaires interlobulaires.

2. NOTCH 2

Notch 2 est un gène qui comporte 34 exons et codant la protéine transmembranaire Notch 2. Chez 2 familles (5 individus en total) identifiées comme ayant une mutation de NOTCH 2. Il a été constaté que les atteintes du SAG étaient typiques, mais avec les atteintes rénales étaient plus ou moins sévères chez tous les cas(6).

Les récepteurs Notch sont cruciaux pour le contrôle de différenciation des cellules musculaires lisses vasculaires, et donc conditionnent la réponse phénotypique après une lésion vasculaire via des interactions des facteurs de transcription, travaillant en synergie lors de la régulation de différenciation des cellules musculaires lisses vasculaires(69). En outre, l'interaction entre Notch et Jagged 1 déclenche la prolifération et inhibe l'apoptose. Les mutations tronquantes de JAG1 peuvent provoquer l'inhibition de la voie de signalisation Notch, et par conséquent, favoriser l'apoptose(70).

Il n'y a pas assez de données sur la corrélation génotype /phénotype. La variabilité phénotypique de SAG représente une des difficultés.

Certains individus, ayant les critères caractéristiques pour SAG ne possèdent ni mutation, ni délétion de JAG1 ou NOTCH 2, ce constat plaide d'avantage, en faveur d'une hétérogénéité génétique(1).

F. Évolution et pronostic

L'évolution du SAG est caractérisée par des épisodes persistants ou récurrents de cholestase induits par des infections respiratoires communautaires, surtout pendant les premières années de vie.

Chez 30% des enfants, la cholestase peut être sévère et permanente pendant les premières 3 à 4 années entraînant une malnutrition. Cependant, la cholestase peut régresser progressivement après l'âge de 5 ans malgré la persistance des marqueurs biochimiques.

Chez certains patients, la fibrose portale était modérée voir absente même en présence de cholestase sévère associée à la malnutrition et le retard de croissance.

Le pronostic est lié à :

- La sévérité de l'atteinte cardiaque
- La sévérité de l'atteinte hépatique
- La sévérité et la durée de la cholestase
- L'atteinte vasculaire(22,40).

1. L' atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est responsable pour la majorité des décès précoces lors de SAG (16,23,71). Les patients ayant une atteinte cardiaque ont un taux de survie de ~40% à 6 ans par rapport à 95% de survie chez les sujets sans atteinte cardiaque(16).

Lors d'une étude de 200 patients faite par McElhinny et al(23), 14 patients sont décédés par des causes cardiovasculaires. Les lésions cardiaques impliquées étaient :

- Tétralogie de Fallot (TOF) (10 patients)
- Sténose pulmonaire (2 patients)
- Truncus arteriosus (1 patient)
- Anévrisme du sinus de Valsalva (1 patient)

Dans cette étude, 10/ 23 patients atteints de TOF sont décédés, un taux plus élevé par rapport à la population générale atteinte de TOF.

Une autre étude faite par Emerick et al(16), a trouvé le taux de suivi parmi leurs patients atteints de SAG avec TOF à 66% et ceux atteints de TOF associées l'atteinte de l'artère pulmonaire à 25%, par rapport au survie à 10ans.

De 77%- 89% des patients avec TOF non atteints de SAG, et 58% pour ceux atteints de TOF associées à l'atteinte de l'artère pulmonaire(72).

Ces résultats suggèrent que la présence d'atteinte cardiaque congénitale complexe, semble d'être l'indicateur le plus important de mortalité précoces.(1)

2. L' atteinte hépatique

Dans SAG l'atteinte hépatique sévère est une cause majeure de morbidité, mais une cause de mortalité moins importante(11,44)

L'étude réalisée par Lykavieris P et al (19), évaluant l'évolution à long terme de l'atteinte hépatique de 163 patients a divisé les patients dans 2 groupes un premier groupe caractérisé par la présence d'ictère cholestatique néonatal, et un deuxième groupe sans l'ictère cholestatique néonatal.

Le pronostic hépatique était mauvais chez ceux qui présentaient l'ictère cholestatique néonatal. Cependant, les complications peuvent se manifester même chez les patients qui développent l'atteinte hépatique à un âge plus avancé. Cette conclusion justifie la surveillance à vie de SAG.

Il n'y a pas de moyens pour identifier les enfants à haut risque de développer une dégradation de la fonction hépatique, néanmoins une étude a montré que certaines facteurs tels que des taux de bilirubine totaux > 65 mg/l ($111\mu\text{mol/l}$), bilirubine conjuguée > 45 mg/l ($77 \mu\text{mol/l}$), et le cholestérol >5.2 mg/ l (13.5mmol/l), s'ils sont présents chez un enfant moins de 5 ans peuvent servir comme indicateurs d'une atteinte hépatique plus sévère plus tard(20).

3. Le prurit :

Le mécanisme du prurit de la cholestase reste largement mystérieux. Le concept général est que ce prurit est induit par une ou plusieurs substances dont la concentration sérique et tissulaire augmente du fait de la diminution de la sécrétion biliaire. Ces substances « pruritogènes » pourraient agir au niveau périphérique (stimulation des fibres nerveuses de la peau) et au niveau central (modification des systèmes opioïdes et sérotoninergiques). Les principales substances sont classiquement les acides biliaires et les opioïdes endogènes,

mais il est désormais bien établi que le rôle des acides est soit nul, soit indirect et que celui des opioïdes endogènes n'est probablement qu'indirect(73–79).

Il est rarement présent avant 3- 5 mois de vie, et peut être responsable de l'insomnie, ayant un retentissement sur la qualité de vie et le développement cognitif. Il est dans la plupart des cas persistant même en absence d'ictère, et peut être très invalidant au point de poser l'indication d'une transplantation hépatique même si la fonction hépatique est normale(2,17,18).

4. Les xanthomes :

Ils sont liés à l'hypercholestérolémie et la cholestase sévère et prolongée. Ils forment typiquement au niveau des surfaces d'extension des doigts, des plis palmaires et inguinaux, de la nuque, des oreilles, des fosses poplitées, et des fesses. Leur nombre peut augmenter lors de premières années de vie, et puis par la suite régresser quand la cholestase régresse. Les xanthomes posent des problèmes essentiellement esthétiques(17–19,22).

5. L' atteinte vasculaire.

Les anomalies vasculaires sont responsables d'un nombre de morbidité et mortalité important. Elles étaient impliquées comme causes de décès dans plusieurs séries(16,19,40). Les anomalies diverses étaient impliquées. L'hémorragie intracrânienne était impliquée dans la majorité de décès. Certaines patients étaient asymptomatiques avant leurs décès, d'autres avaient une notion de traumatismes très minime entraînant des hémorragies très importantes. Il reste difficile à savoir si une surveillance cardiovasculaire étroite est nécessaire chez les sujets asymptomatiques(3,16,40).

6. L' atteinte rénale

Comme déjà discuté, les anomalies rénales sont très diverses, elles peuvent être structurales ou fonctionnelles. L'atteinte rénale lors de SAG rarement se détériore jusqu'à l'insuffisance rénale terminale(18). Cependant les bilans rénaux font partie de la surveillance lors de SAG(33).

G. Diagnostics différentiels

Le diagnostic de SAG est parfois difficile en l'absence des critères cliniques classiques. Il existe plus de 50 étiologies de cholestase néonatale et de paucité ductulaire. La liste suivante n'est pas exhaustive.

I. Devant une cholestase clinique, il faut évoquer (80,81) :

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. Maladies autosomiques récessives

- Cholestase fibrogène familiale (PFIC 1, 2) : caractérisée par
 - Activité γ GT normale
 - Acides biliaires sériques élevés
 - ALAT > 5 fois la normale
 - α Foeto Protéine augmentée
- Déficit en α 1 antitrypsine (α 1-AT) :
 - Dosage de α 1AT
 - Phénotype ZZ
- Mucoviscidose :
 - Test de la sueur
 - Étude génétique (mutation)
- Déficit de synthèse des acides biliaires primaires :
 - Activité GGT normale
 - Acides biliaires sériques bas ou normaux.

4. Maladies métaboliques

- Galactosémie
 - Début de la symptomatologie suite à la prise de lactose.
- Fructosémie
 - Début de la symptomatologie suite à la prise de fructose

- 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

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(82) :

1) Maladies autosomiques récessives

- Les glycoséoses
- Déficit en α 1 antitrypsine
- Hyperoxalurie primitive
- Syndrome d'ARC (arthrogrypose, dysfonctionnement rénale et cholestase)
- Maladie de Niemann-Pick de type C
- Cholestase fibrinogène familiale (PFIC)

2) Maladies métaboliques

- Galactosémie
- Maladies mitochondriales
- Affections peroxysomales

3) Autres

- Atrésie des voies biliaires extra hépatiques
- Idiopathique

H. Prise en charge

Les objectifs du traitement sont ;

- la prévention des conséquences nutritionnelles de la cholestase
- le traitement du prurit
- la prise en charge plus spécifique des organes atteints

La prise en charge est multidisciplinaire, et nécessite le suivi des patients à vie.

1. La prise en charge nutritionnelle.

1.1-Le régime

Les mesures diététiques se basent sur un régime hypercalorique et une supplémentation en triglycérides à chaînes moyennes(22).

La diminution du débit biliaire aboutissant à une réduction de la concentration intraluminale des acides biliaires ce qui semble d'être le mécanisme physiopathologique majeur responsable de la malnutrition. Une cholestase aboutit à une diminution significative de l'absorption des lipides. L'utilisation des triglycérides à longue chaînes nécessite la présence d'acides biliaires(83,84).

Des triglycérides à chaînes moyennes (TCM) sont utilisées à titre de supplément lipidique ou dans le cadre d'une formule enrichie en TCM. Ils sont utilisés avec succès dans le traitement de la malabsorption des lipides en raison de leur hydrosolubilité élevée et de leur clivage rapide par des lipides(85).

Les apports lipidiques recommandés chez l'enfant cholestatique est 120-150% des apports recommandés, dont 50-70% est sous forme de TCM.

L'apport calorique est 120-150% des apports recommandés(84).

L'alimentation est essentiellement par voie orale. La sonde nasogastrique est rarement utilisée(22).

1.2-Supplémentation vitaminique

La carence en vitamine liposoluble est présente à un degré variable dans la plupart des patients atteints de SAG. 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 formes de suppléments individuels, adaptés aux besoins spécifiques du patient.

Initialement, les vitamines liposolubles sont administrées par voie orale.

Elles doivent être administrées sous forme 'soluble dans l'eau' en raison de leur absorption variable.

Une surveillance périodique du taux vitaminique est recommandée, avec la mise à jour posologique en fonction des besoins(18,22).

- Vitamine A : 10000-25000 UI /j
- Vitamine D : 800- 500 UI/ j
- Vitamine E ; 50 – 100UI / kg / j
- Vitamine K1 : 5 mg x 2 / semaine

En cas de faible réponse à la voie orale, la voie parentérale ou l'administration de la forme hydrosoluble est indiquée à la dose suivante ;

- Vitamine A : 500000UI tous les mois en IM
- Vitamine D3 (cholécalférol) :5 mg tous les 3 mois en IM
- Vitamine E (alpha tocophérol) :10 mg/kg (avec un maximum de 200mg) tous les 15 jours en IM
Ou tocofésolan : 0,34 ml/kg/j (soit 15mg/kg/j) per os
- Vitamine K1 : 10mg tous les 15 jours en IM.

2. Traitement du prurit cholestatique

2.1-Mesures d'hygiène

- L'usage d'émollients pour hydrater la peau
- Les bains ou douches courts pour éviter la sécheresse de la peau
- Tailler les ongles(18,24)

2.2-L' acide ursodéoxycholique (AUDC)

Lors de l'étude de son utilisation, il a été constaté une amélioration du prurit, ainsi qu'une régression des xanthomes et des marqueurs biochimiques de la cholestase(86–88)

Une autre étude a constaté que l'AUDC était aussi efficace chez les enfants sans une hyper bilirubinémie lors du diagnostic. Chez ces patients une dose entre 20- 30 mg/ kg/ j était aussi associée à une diminution des transaminases, et des GGT(89).

La dose recommandée est de 600mg/m²/ j réparties en 2 prises.

Son mécanisme d'action est :

- L'amélioration de la sécrétion hépatobiliaire
- La détoxification de la bile
- L'effet anti apoptose au niveau des hépatocytes et les cholangiocytes(90).

Généralement, ce médicament est bien toléré par les enfants.

L'effet indésirable principal est la diarrhée.

2.3-La rifampicine

Sa place dans le traitement du prurit est actuellement reconnue(91–93) . Dans certaines séries l'amélioration du prurit peut atteindre 92%(93).

La plupart des auteurs proposent l'association d'AUDC et la rifampicine vu leurs effets complémentaires (94).

Son mécanisme d'action :

- L'accélération de la détoxification et de l'excrétion de la bilirubine, des acides biliaires et d'autres composés(78).

Une méta-analyse faite par Khurama et al(95), suggère que la rifampicine est sûre et efficace pour le traitement du prurit secondaire à une cholestase chronique. Son utilisation pour un traitement de courte durée est associée à un risque faible d'hépatotoxicité. Néanmoins, celle-ci n'empêche pas d'évaluer le taux sériques des transaminases à intervalles réguliers.

La dose recommandée est de 10 à 20mg/ kg /j en 2 prises.

2.4-Résines échangeuses d'anions non absorbables

Ce sont des macromolécules alcalines qui lient les anions et les substances amphipathiques, y compris des sels biliaires, au niveau de la lumière intestinale et d'éviter ainsi leur recapture dans l'iléon terminal(78).

Parmi ces résines :

- La cholestyramine (granulés aromatisés à l'orange) est utilisée depuis plusieurs décennies, son efficacité et tolérance est avérée(96–100). Sa palatabilité est cependant médiocre, ce qui limite son acceptabilité. Elle peut être instaurée à des doses de 2 à 4g / j réparties en 2 prises, augmentées ensuite à 8-16g/ jour en 2 ou 3 prises(78,79,101).

- Le colestipol n'est pas fréquemment utilisé chez l'enfant.

- Le colésévélam est un nouveau séquestrant de l'acide biliaire, initialement utilisé pour le traitement d'hypercholestérolémie, ayant une capacité plus élevée de liaison et d'affinité des acides biliaires comparativement aux 2 résines précédentes.(102,103). Sa place en pédiatrie n'est pas encore étudiée.

Les résines échangeuses d'anion non absorbables interfèrent avec l'absorption intestinale d'autres médicaments (par exemple l'AUDC et les vitamines liposolubles). Donc, son administration sera au moins 4 heures avant la prise d'autres médicaments (104).

2.5-Les antagonistes des opiacés

Leur utilisation et leur efficacité pour le traitement du prurit chez l'adulte cholestatique est bien documentée.(105–111). Les 3 molécules les plus étudiées sont Naltrexone, Naloxone, et Nalmefene.

Sur la base des expériences anecdotiques, ces molécules restent une option dans la prise en charge du prurit rebelle chez l'enfant.

Les effets indésirables et l'hépatotoxicité liés à leur utilisation ne peuvent pas être ignorés. Leur utilisation doit être surveillée.

2.6-La dérivation biliaire (externe et interne) et l' exclusion iléale.

Ces 3 techniques chirurgicales sont employées dans le contexte de prurit intense associé à une notion d'échec du traitement médical, ou dans le but d'éviter la transplantation hépatique.

La dérivation biliaire partielle externe

Elle permet le drainage externe de la bile par la création d'un conduit entre la vésicule biliaire et la peau, en utilisant un segment de jéjunum, vers une stomie. Cette intervention est permanente.

Cette intervention était utilisée par Whittington et Whittington (112), chez les patients atteints de PFIC ou de SAG. Dans cette étude, chez tous les patients atteints de PFIC, la régression du prurit, ainsi que la diminution de l'acide biliaire sérique et d'autres marqueurs biochimiques était notée. L'amélioration histologique était également observée. Alors que les patients atteints de SAG ont eu peu ou pas d'amélioration au niveau de ces paramètres.

D'autres études ont montré un degré d'amélioration du prurit et des autres paramètres biochimiques(113–118).

Les résultats de cette intervention sont médiocres si réalisée dans un contexte de fibrose hépatique, la biopsie hépatique préalable doit être considérée. Néanmoins, cette intervention n'évite pas la détérioration de l'atteinte hépatique (112).

L'exclusion iléale

En 1998, Hollands et al(119), ont décrit une autre intervention de dérivation partielle, par l'exclusion de 15% de la partie distale de l'iléon terminale, dans le but d'éviter la réabsorption iléale des acides biliaires. Une autre étude, a noté la diminution significative du prurit et des xanthomes après la réalisation d'une telle exclusion (120).

Les avantages de cette intervention sont ;

- La réversibilité de l'intervention
- L'évitement de l'utilisation d'une stomie et ainsi, les complications associées
- La simplicité de la technique chirurgicale.

La dérivation partielle interne

C'est une technique similaire à la dérivation partielle externe, mais sans le désavantage d'une stomie permanente. Elle consiste en la création d'un conduit jéjunal entre la partie latéro- terminale de la vésicule biliaire et la partie distale du colon ascendant.

Cette technique a montré son efficacité à court terme chez les sujets atteints de PFIC(121–123).

La technique était utilisée par des équipes chez les sujets atteints de SAG. Elle était associée à l'amélioration du prurit, des xanthomes et de la qualité de vie mais, sans effet sur la progression de la détérioration de l'atteinte hépatique vers la cirrhose(124).

3. La transplantation hépatique

Les indications principales chez les patients porteurs de SAG :

- Le prurit intense et réfractaire
- La cholestase sévère
- La cirrhose hépatique
- L'insuffisance hépatocellulaire
- Les fractures osseuses
- Le retard de croissance
- Les xanthomes extensifs (21,125)

La survie post-transplantation est encourageante(16,19,21,125,126). L'amélioration des symptômes est notée en post-transplantation, avec une amélioration de la qualité de vie.

Le succès de la transplantation hépatique est souvent associé à l'existence ou non d'une atteinte cardiaque et/ ou rénale. L'évaluation de ces systèmes est très importante.(19,127,128).

Vu l'expressivité variable du SAG, dans les cas de donneurs vivants par des parents biologiques, le dépistage pour exclure l'état de porteur de gène devrait être entrepris(125,129).

4. Autres

La prise en charge d'autres atteintes cardiaques, rénales, et/ou vasculaires nécessite une approche multidisciplinaire appropriée et adaptée.



Objectifs de l'étude :

L'objectif de notre étude est de relever les particularités épidémiologiques, cliniques, et évolutives du SAG chez l'enfant marocain, tout en soulevant les difficultés diagnostiques et thérapeutiques dans le contexte marocain.



Matériels Et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant sept (07) cas de SAG référés ou hospitalisés au service de pédiatrie (P3) d'hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatriques de l'Hôpital d'Enfants de Rabat. Durant une période de 14 ans allant de janvier 2002 à mars 2016.

Les dossiers retenus pour cette étude comportent les éléments d'orientation diagnostique du Syndrome d'Alagille, les données cliniques, para cliniques, histologiques (la biopsie hépatique), les données thérapeutiques et évolutives.

Une fiche d'exploitation a été élaborée (cf : fiche d'exploitation), pour recueillir ces informations. Nous avons consulté les archives du service, les carnets de suivi en consultation. Les données évolutives ont été complétées en appelant les patients ayant arrêté la consultation et ceux qui étaient considérés comme perdus de vue.

Lors de l'exploitation des dossiers, nous avons été limités par certains éléments notamment ; l'insuffisance ou le manque de certaines données sur les différentes atteintes associées au SAG, le manque de données sur l'observance thérapeutique.

Dans cette étude, nous avons exclu tous les cas chez qui la biopsie hépatique n'a pas été réalisée ainsi que les dossiers inexploitable par manque de données importantes.



Résultats

A. Les observations.

Observation # 1

- *Identité* : Il s'agit d'un enfant de sexe masculin, âgé de 5 ans. Unique de sa famille.
- Admis à l'âge de 10 mois pour ictère cholestatique prolongé.
- Pas de notion de consanguinité parentale. Il n'y a ni histoire familiale d'ictère, ni d'autres atteintes compatibles avec le SAG.
- *Histoire de la maladie* : Le début de la symptomatologie remonte à 4 jours de vie par l'apparition d'un ictère cutanéomuqueux. L'interrogatoire révèle une évolution d'allure cholestatique avec des urines foncées, des selles décolorées, et l'apparition d'un prurit d'aggravation progressive à l'âge de 5 mois.
- *Examen clinique* : l'examen à l'admission trouve,
 - Un nourrisson eutrophique, poids 9 kg (M), taille 72cm (M)
 - Un ictère cutanéomuqueux avec présence de lésions de grattage, sans xanthomes.
 - Une dysmorphie faciale caractéristique de SAG
 - Une hépatomégalie de consistance élastique, sans splénomégalie ni circulation veineuse collatérale.
 - L'examen cardiovasculaire : note la présence de souffle systolique.

- *Bilans biologiques :*

- Bilan hépatique (tableau 1) a objectivé une cholestase et une cytolysse hépatique, une hypertriglycéridémie, un temps de prothrombine normal.

Bilirubine totale (BT) : 84 mg/l

Bilirubine conjuguée (BC) : 51 mg/l

Phosphatase alcaline (PAL) : 585 UI/l

Gamma GT (GGT) : 572 UI/l

Cholestérol (CT) : 2,06 g/l

Triglycérides (TG) : 3,54 g/l

ASAT : 547 UI/l

ALAT : 628 UI/l

Temps de Prothrombine (TP) : 100%

- Le bilan rénal est normal

- *Bilan radiologiques :*

- L'échographie abdominale : HPM, pas de signe en faveur d'HTP
- L'échographie cardiaque : présence d'un flux de canal artériel au doppler couleur, d'un flux pulmonaire accéléré, et d'une sténose de l'artère pulmonaire.
- Radiographie du rachis dorsolombaire : normale.

- L'examen ophtalmologique : pas d'embryotoxon postérieur ni d'autre malformation ophtalmique.
- *Biopsie hépatique* : l'histologie et l'immunohistochimie montrent un aspect compatible avec une paucité ductulaire.
- *Critères diagnostiques du SAG*

Devant la présence des critères suivants ; la cholestase chronique, l'atteinte cardiaque, le faciès caractéristique, et la paucité ductulaire sur la biopsie hépatique, le diagnostic de SAG a été retenu.

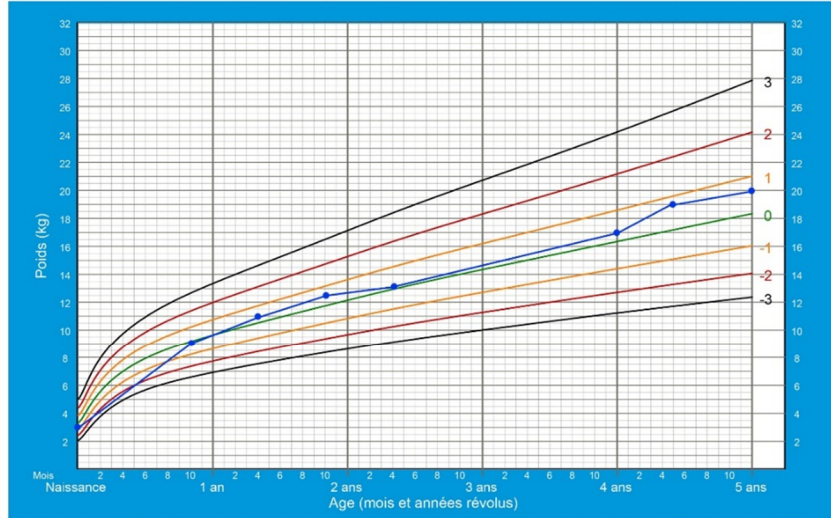
- *Prise en charge* : le traitement suivant a été prescrit ;
 - Un régime hypercalorique, enrichi en triglycérides à chaîne moyenne.
 - Supplémentation en vitamines liposolubles
Complexe vitaminique A, D, E, C : 1, 5 ml/jour per os
Vitamine K1 : 20 mg / 15 jours per os
 - Acide Ursodéoxycholique : 170 mg x 2/ jour per os
 - Un suivi conjoint avec les cardiologues
- *L'évolution*

Clinique

Le développement staturo-pondéral est satisfaisant (figure 7).

Poids-pour-l'âge GARÇONS

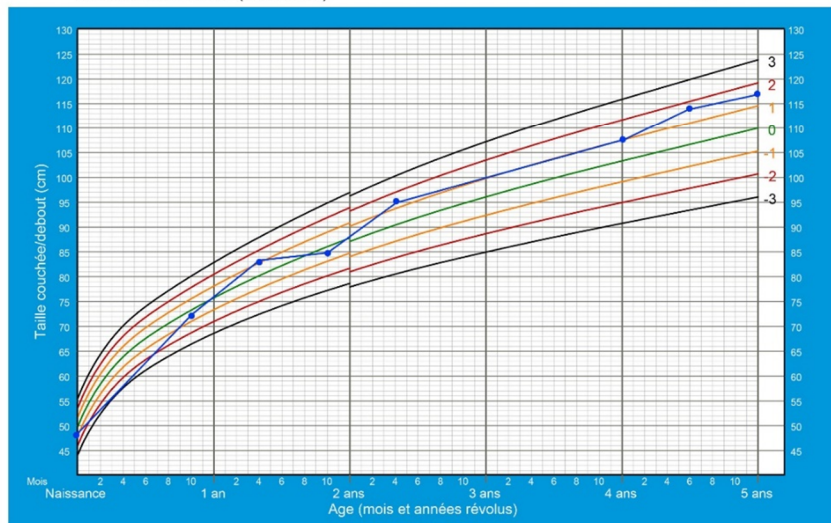
De la naissance à 5 ans (valeurs de z)



Normes OMS de croissance de l'enfant

Taille couchée/debout-pour-l'âge GARÇONS

De la naissance à 5 ans (valeurs de z)



Normes OMS de croissance de l'enfant

Figure 7 : courbe de croissance du patient 1 (de la naissance à 5 ans)

Son développement psychomoteur est normal. Il est actuellement scolarisé à la maternelle.

Sur le plan hépatique : la persistance du prurit malgré la prise régulière de l'AUDC à dose adéquate a motivé l'association de la rifampicine à la dose de 10 mg / kg/j ce qui a permis de maîtriser le prurit en quelques semaines. La régression puis la disparition de l'ictère et de l'hépatomégalie vers l'âge de 4ans 6 mois a été notée. Il n'a pas développé de xanthes.

Le bilan biologique montre la persistance d'une cholestase avec une bonne fonction hépatique (tableau 1)

Tableau 1: Évolution du bilan hépatique (Patient 1)

<u>Âge</u>	<u>10 mois</u>	<u>16 mois</u>	<u>22 mois</u>	<u>4 ans 9 mois</u>
<u>Bilirubine totale (mg/l)</u>	<u>84</u>	<u>19</u>	<u>14</u>	<u>14</u>
<u>Bilirubine conjuguée (mg/l)</u>	<u>51</u>	<u>13</u>	<u>9</u>	<u>8</u>
<u>Gamma-GT (UI/L)</u>	<u>572</u>	<u>659</u>	<u>828</u>	<u>592</u>
<u>PAL (UI/l)</u>	<u>585</u>	<u>586</u>	<u>733</u>	<u>531</u>
<u>ASAT (UI/l)</u>	<u>547</u>	<u>252</u>	<u>91</u>	
<u>ALAT (UI/l)</u>	<u>628</u>	<u>1060</u>	<u>141</u>	
<u>Temps de Prothrombine(%)</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>

L'atteinte cardiaque est stable avec une bonne fonction cardiaque.

La fonction rénale est restée conservée.

Il est asymptomatique sur le plan osseux.

Il est suivi régulièrement en consultation. Le recul est de 5 ans.

Observation #2

- *Identité* : Il s'agit d'un enfant de sexe masculin, âgé de 8 ans. Deuxième d'une fratrie de 3.
- Admis à l'âge de 30 mois pour ictère cholestatique.
- Notion de consanguinité parentale de deuxième degré. Pas de notion de cas similaire dans la famille.
- *Histoire de la maladie* : Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 3 mois par l'apparition d'un ictère d'allure cholestatique avec des urines foncées et des selles décolorées, et puis l'installation d'un prurit d'aggravation progressive vers l'âge de 7 mois.
- *Examen clinique* : L'examen à l'admission, trouve :
 - Une hypotrophie, poids 12kg (-1 D.S), taille 83cm (-2 D.S).
 - Un sub- ictère, avec des lésions de grattage mais sans xanthomes.
 - Pas de dysmorphie faciale.
 - Une hépatomégalie de consistance ferme, bord mousse, sans splénomégalie, ni circulation veineuse collatérales
 - L'examen cardiovasculaire : présence d'un souffle systolique au niveau des 4 foyers
- *Bilans biologiques* :
 - Le bilan hépatique est en faveur d'une cholestase et une cytolyse hépatique. Associées à une hypercholestérolémie et un TP normal.
BT : 231 mg/l
BC : 148 mg/l

GGT : 324 UI/l

PAL: 900 UI/l

CT: 3,6 g/l

TG: 1,04 g/l

ASAT: 258 UI/l

ALAT: 229 UI/l

TP: 100%

- La fonction rénale est normale.

• *Bilans radiologiques :*

- L'échographie abdominale : montre une HPM, pas de signe en faveur d'une HTP

- L'échographie cardiaque : présence d'une sténose aortique minime avec une communication inter auriculaire (CIA).

- La radiographie du rachis dorso- lombaire : normale.

- L'examen ophtalmologique : présence d'un embryotoxon postérieur bilatéral.

• *La biopsie hépatique :* paucité ductulaire avec fibrose F3.

• *Critères diagnostiques du SAG :*

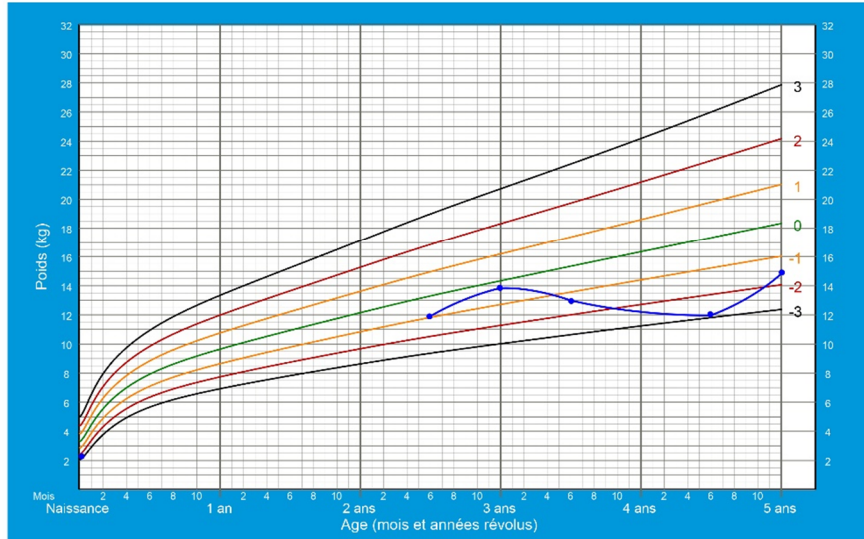
Devant l'association des critères suivants ; la cholestase chronique, l'atteinte cardiaque, l'embryotoxon postérieur bilatéral, et la confirmation de la paucité ductulaire à la biopsie hépatique, le diagnostic de SAG a été posé.

- *Prise en charge* : le traitement suivant a été prescrit,
 - Un régime hypercalorique, enrichi en triglycérides à chaînes moyennes.
 - Une supplémentation en vitamines liposolubles.
Vitamine K1 : 10 mg / 15 jours en IM
Ergocalciférol : 5 mg / 3 mois en IM
Vitamine A : 1 capsule / 2 mois per os
Vitamine E prescrite mais non prise (produit non disponible au Maroc)
 - L'Acides Ursodéoxycholique : 600 mg/ m²/ j en deux prises per os
 - Suivi conjoint en cardiologie

- *L'évolution*
 - Clinique et paraclinique.
La croissance staturo-pondérale est ralentie (figure 8). L'âge osseux était de 2 ans 8 mois à l'âge chronologique de 3ans 5mois.

Poids-pour-l'âge GARÇONS

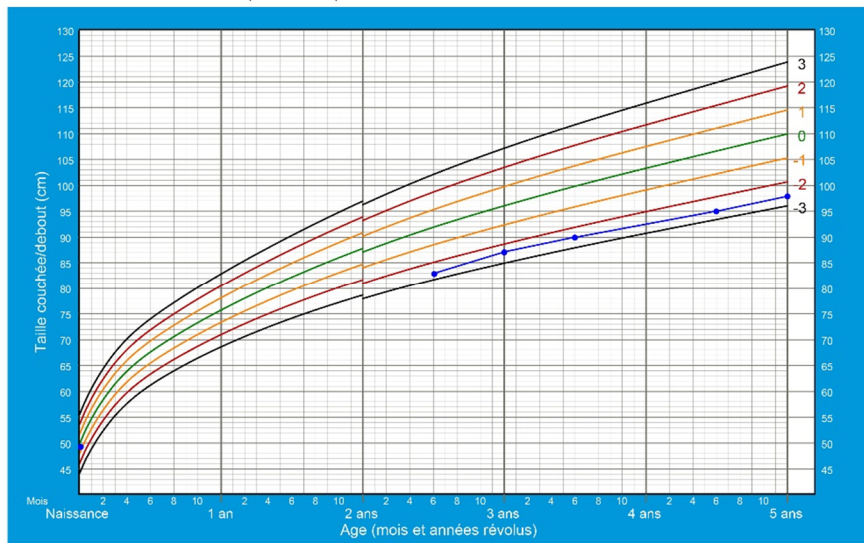
De la naissance à 5 ans (valeurs du z)



Normes OMS de croissance de l'enfant

Taille couchée/debout-pour-l'âge GARÇONS

De la naissance à 5 ans (valeurs du z)



Normes OMS de croissance de l'enfant

Figure 8 : courbe de croissance du patient 2 (de la naissance à 5 ans)

Le développement psychomoteur était normal, il fût scolarisé mais a arrêté l'école à l'âge de 7 ans 3 mois suite à la détérioration de son atteinte cardiaque.

Sur le plan hépatique : la persistance du prurit malgré la prise régulière de l'AUDC à dose adéquate a été remarquée. L'association de la rifampicine à dose de 10 mg/kg/jour a permis de maîtriser le prurit. Par ailleurs, aggravation de l'ictère, et augmentation de l'hépatomégalie avec signes d' HTP et apparition d'hématémèse de moyenne abondance à l'âge de 4ans 7mois a été notée ; présence de varices œsophagiennes objectivées à la FOGD. Il a présenté des hépatalgies à l'âge de 7ans 3 mois.

Le bilan biologique montre la persistance d'une cholestase avec une bonne fonction hépatique (tableau 2).

Tableau 2: Évolution du bilan hépatique (Patient 2)

Âge	30 mois	2ans 7mois	2ans 9mois	3ans 5mois	4 ans	5ans 7mois	7ans 3mois
Bilirubine totale (mg/l)	231	32	56	48	39		
Bilirubine conjuguée (mg/l)	148	19	29	25	24		
Gamma GT (UI/l)	324	324		276	196	382	
PAL (UI/l)	900		1923			1829	
ASAT (UI/l)	258			249		224	
ALAT (UI/l)	229			239		264	
TP (%)	100	100	100	100	100	100	80

Sur le plan cardiaque : il a présenté une aggravation progressive de l'atteinte cardiaque, avec l'apparition de dyspnée d'effort, d'asthénie, d'hippocratisme digitale et d'œdèmes des membres inférieurs à l'âge de 7ans 3mois.

L'échographie cardiaque a objectivé une aggravation de l'atteinte cardiaque avec disparition de la CIA et apparition d'une membrane sous valvulaire aortique sténosante. Également une fuite aortique minime avec l'aorte ascendante à crosse légèrement dilatée et la présence de sténose au niveau de l'isthme aortique a été notée, la présence d'un flux de coarctation, et ventricule gauche est modérément hypertrophique avec septum interventriculaire hypertrophique.

Il est resté asymptomatique sur le plan oculaire.

Il a présenté des arthralgies et des douleurs osseuses vers l'âge de 7 ans sans fractures.

L'évolution de la fonction rénale fut marquée par l'insuffisance rénale avec une protéinurie à l'âge de 7 ans 3 mois. L'échographique rénale a objectivé des reins aux contours réguliers, hyperéchogènes avec une mauvaise différenciation cortico-médullaire sans dilatation pyélocalicelle. Il a été pris en charge par les néphrologues.

Il présentait des pneumopathies à répétition.

Il est décédé à l'âge de 8 ans suite à la détérioration de la fonction cardiaque et rénale.

Le recul est de 8 ans.

Observation #3

- *Identité* : Il s'agit d'un enfant, de sexe féminin, âgée de 4 ans 6 mois. Première d'une fratrie de 3.
- Admise à l'âge de 2 ans 9 mois pour ictère cholestatique prolongé
- Pas de notion de consanguinité des parents, ni de notion de cas similaire dans la famille.
- *Histoire de la maladie* : le début de la symptomatologie remonte à la période néonatale par l'apparition d'ictère dont l'évolution fut marquée par une allure cholestatique, avec des selles décolorées et urines foncées, et l'apparition d'un prurit vers l'âge de 7 mois.
- *L'examen clinique* : à l'admission,
 - l'enfant est hypotrophe, poids 10kg (-2 D.S), taille 87cm (-1 D.S).
 - Un ictère cutanéomuqueux est noté, sans lésions de grattage ni xanthomes.
 - Une dysmorphie faciale caractéristique de SAG.
 - Une hépatomégalie de consistance ferme, sans splénomégalie
 - Pas de souffle à l'examen cardiovasculaire.
- *Bilans biologiques* :
 - le bilan hépatique est en faveur d'une cholestase et une cytolyse hépatique. On note une hypercholestérolémie avec hypertriglycéridémie et un Temps de prothrombine normale sous supplémentation de vitamine K.

BT : 150 mg/l

BC : 130 mg/l

GGT : 600 UI/l

PAL: 1200 UI/l

CT: 4,5 g/l

TG: 2,0 g/l

ASAT: 450 UI/l

ALAT: 540 UI/l

TP: 100%

- *Bilans radiologiques :*

- L'échographie abdominale : objective une HPM, sans de signe d'HTP
- L'échographie cardiaque est normale

La radiographie des vertèbres dorso-lombaire montre un aspect en ailes de papillon.

- L'examen ophtalmologique : objective la présence d'un embryotoxon postérieur bilatéral.

- *La Biopsie hépatique :* l'histologie et l'immunohistochimie révèlent un aspect compatible avec une paucité ductulaire avec une fibrose F3.

- Critères diagnostiques du SAG :

Devant l'association des critères suivants :

La cholestase chronique, le faciès caractéristique, l'aspect en aile de papillon des vertèbres dorsolombaires et la paucité ductulaire, le diagnostic de SAG a été retenu.

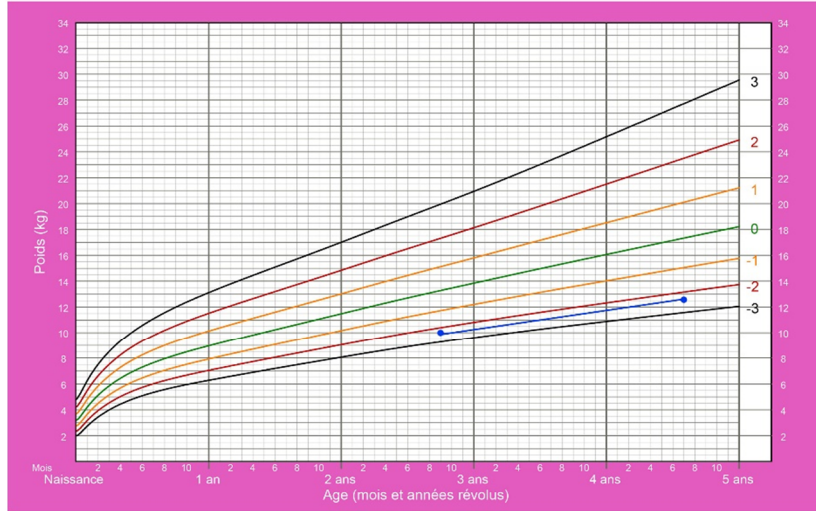
- *Prise en charge* : le traitement suivant a été prescrit :
 - Un régime hypercalorique, enrichi en triglycérides à chaînes moyennes.
 - Une supplémentation en vitamines liposoluble
 - Vitamine A : 1 capsule / 2 mois per os
 - Ergocalciférol : 5 mg / 3 mois en IM
 - Vitamine K1 : 10 mg /15 jours en IM
 - Tocofésolan : 0,35 mg/kg /jour per os
 - Acide ursodéoxycholique : 75mg * 2 / jour per os
- *L'évolution*
 - Clinique et paraclinique

Elle est revue en consultation à l'âge de 4 ans 6 mois.

Sa croissance staturo-pondérale est ralentie (figure 9).

Poids-pour-l'âge FILLES

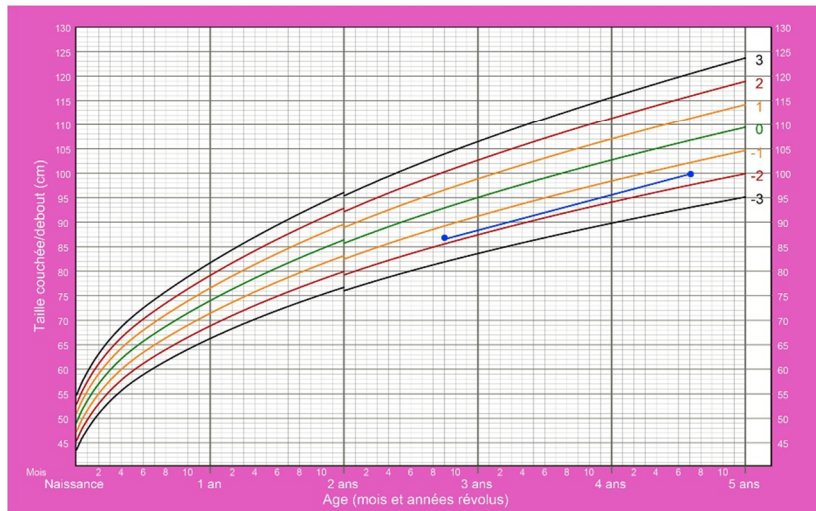
De la naissance à 5 ans (valeurs du z)



Normes OMS de croissance de l'enfant

Taille couchée/debout-pour-l'âge FILLES

De la naissance à 5 ans (valeurs du z)



Normes OMS de croissance de l'enfant

Figure 9 : courbe de croissance du Patient 3 (de 2 ans à 5 ans)

Son développement psychomoteur est normal.

Sur le plan hépatique : la persistance du prurit malgré la prise régulière de l'AUDC à dose adéquate a motivé l'association de la rifampicine à une dose de 10 mg/ kg / jour, ce qui a permis de maîtriser le prurit. Par ailleurs elle garde l'hépatomégalie avec apparition d'une splénomégalie, sans circulation veineuse collatérale associées à l'apparition des xanthomes au niveau des oreilles, des genoux, des coudes.

Tableau 3: Évolution du bilan hépatique (Patient 3)

Âge	2 ans 9 mois	4ans 6 mois
Bilirubine Totale (mg/l)	150	
Bilirubine conjuguée (mg/l)	130	
Gamma GT (UI/l)	600	560
PAL (UI/L)	1200	1600
Cholestérol (g/l)	4,5	5
Triglycéride (g/l)	2	1,9
ASAT (UI/l)	450	350
ALAT (UI/l)	500	440
TP (%)	100	96

Sur les plans cardiaque, oculaire, osseux et rénal : elle est asymptomatique.

Signe de carence vitaminique : elle présente une diminution de reflexes ostéotendineux témoignant d'une carence en vitamine E probable.

Par ailleurs, elle présente une anorexie et une fatigabilité à la marche.

Le recul est de 3 ans.

Observation #4

- *Identité* : Il s'agit d'un enfant de sexe féminin, âgée de 9 ans. Dernière d'une fratrie de 3.
- Admise à l'âge de 3 1/2 mois pour ictère cholestatique
- Pas de notion de consanguinité des parents. Il n'y a pas de notion de cas similaire dans la famille
- *Histoire de la maladie* : Le début de la symptomatologie est marqué par l'apparition d'un ictère. l'interrogatoire révèle une évolution d'allure cholestatique avec des urines foncées, des selles décolorées, puis l'installation d'un prurit à l'âge de 3 mois avec irritabilité.
- *L'examen clinique* : à l'admission
 - le nourrisson est eutrophique poids 5,5kg, taille 60cm.
 - un ictère cutanéomuqueux
 - une dysmorphie faciale caractéristique de SAG
 - L'examen abdominal trouve une hépatomégalie
 - L'examen cardiovasculaire trouve un souffle systolique
- *Bilans biologiques* :
 - Le bilan hépatique est en faveur d'une cholestase et une cytolysé hépatique, associées à un Temps de prothrombine (TP) normale.

BT : 175 mg/l

BC : 140 mg/l

GGT : 149 UI/l

Transaminases : élevées

TP : 75%

- La fonction rénale est normale

• *Bilans radiologiques :*

- L'échographie abdominale : montre une HPM, pas de signe en faveur d'HTP

- L'échographie cardiaque : hypoplasie de l'artère pulmonaire

- La radiographie des vertèbres dorso-lombaire : normale

- L'examen ophtalmologique objective un embryotoxon postérieur bilatéral.

• *Biopsie hépatique* objective une paucité ductulaire

• *Critères diagnostic du SAG :*

Devant l'association des critères suivants : la cholestase chronique, l'atteinte cardiaque, le facies caractéristique, l'embryotoxon postérieur bilatéral et la paucité ductulaire, le diagnostic de SAG a été retenu.

• *Prise en charge :* le traitement suivant a été prescrit :

- un régime hypercalorique, enrichi en triglycérides à chaînes moyennes

- une supplémentation en vitamines liposolubles
Complexe vitaminique A, D, E, C : 1, 5 mg/ jour per os
Vitamine K1 : 20 mg / 15 jours per os
- Acides Ursodéoxycholique : 600mg/m²/ jour en deux prises per os
- Un suivi conjoint en cardiologie

- *L'évolution :*

La croissance staturo-pondérale a été ralentie, avec une dénutrition sévère. Par le manque des données précises sur la croissance, ce paramètre n'était pas bien exploité.

Son développement psychomoteur est normal. Elle est scolarisée.

Sur le plan hépatique : elle a gardé l'ictère et l'hépatomégalie. Devant l'aggravation du prurit malgré la prise régulière de l'AUDC à dose adéquate, la rifampicine a été associée à une dose de 10 mg/kg/j. En dépit de ces mesures, elle a gardé son prurit sans aucune amélioration. Par ailleurs, la fonction hépatique est restée conservée.

Elle a présenté des fractures pathologiques vers l'âge de 7 ans.

Sur les plans cardiaque, oculaire et rénal : elle est restée asymptomatique

La transplantation hépatique : l'aggravation du prurit, l'apparition des fractures pathologiques et une dénutrition sévère a motivé une transplantation hépatique à l'âge de 9 ans 8mois, la fonction hépatique était encore conservée.

Observation #5

Identité : Il s'agit d'un enfant de sexe féminin, âgée de 3 ans 8 mois. Dernière d'une fratrie de 3.

- Admise à l'âge de 2 mois pour ictère cholestatique
- Pas de notion de consanguinité parentale. Notion de décès de 5 frères en période néonatale dans un contexte d'ictère.
- *Histoire de la maladie* : le début de la symptomatologie remonte à 15 jours de vie par l'apparition d'un ictère dont l'évolution était d'allure cholestatique avec des urines foncées et des selles décolorées, et une notion de vomissements post prandiaux.
- *Examen clinique* à l'admission :
 - Poids 4kg (-1 D.S), taille 53cm (- 1 D.S).
 - Un ictère cutanéomuqueux
 - Une dysmorphie faciale caractéristique du SAG (figure 10, 11).
 - Pas d'hépatomégalie ni splénomégalie.
 - L'examen cardiaque : pas de souffle systolique à l'auscultation.



Figure 10 : Facies caractéristique, comportant un front bombant, un petit menton pointu et projeté en avant et une racine du nez aplatie (photo par Pr. Meskini, service P3)



Figure 11 : Facies caractéristique, vue de profil montrant un front bombant, un petit menton projeté en avant, et une oreille large (photo par Pr. Meskini, service P3)

- *Bilans biologiques*

- Le bilan hépatique est en faveur d'une cholestase et d'une cytolyse hépatique. On note également une hypercholestérolémie, une hypertriglycémie, un Temps de prothrombine très bas et le facteur V normal.

BT : 88 mg/l

BC : 66 mg/l

GGT : 480 UI/l

PAL: 551 UI/l

CT: 2,29 g/l

TG: 2,36 g/l

ASAT: 297 UI/l

ALAT: 163 UI/l

TP: 15%

Facteur V: 200%

- La fonction rénale est normale.

- *Bilans radiologiques*

- L'échographie abdominale : normale
- L'échographie cardiaque : sténose pulmonaire peu serrée.
- La radiographie standard des vertèbres dorso- lombaire ; ne montre pas d'anomalie
- L'examen ophtalmologique : la présence d'un embryotoxon postérieur bilatéral.

- *Biopsie hépatique* : objective une paucité ductulaire

- *Critères du diagnostic du SAG* :

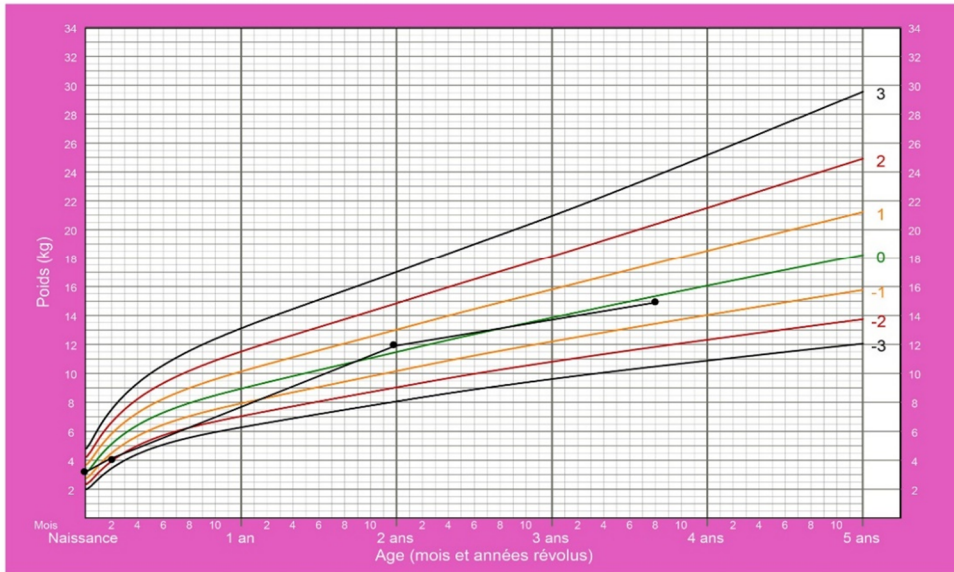
Devant l'association des critères suivants : la cholestase chronique, l'atteinte cardiaque, le facies caractéristique, l'embryotoxon postérieur bilatéral et la paucité ductulaire, le diagnostic de SAG a été retenu.

- *Prise en charge* : le traitement suivant a été prescrit
 - *Un régime hypercalorique, enrichi en triglycérides en chaînes moyennes.*
 - *Une supplémentation en vitamines liposolubles*
Complexe vitaminique A, D, E, C : 1,5 mg/jour per os
Vitamine K1 : 20 mg / 15 jours per os
 - *L'acide ursodéoxycholique : 600mg/ m2 / jour en 2 prises per os*
 - *Suivi conjoint en cardiologie*

- *L'évolution*
 - *Clinique et paraclinique*
Sur le plan staturo-pondéral : un retard statural à -1DS à l'âge de 3 ans 8 mois (figure 12). Un retard de l'âge osseux était de 6 mois pour l'âge chronologique de 22mois a été noté.

Poids-pour-l'âge FILLES

De la naissance à 5 ans (valeurs du z)



Taille couchée/debout-pour-l'âge FILLES

De la naissance à 5 ans (valeurs du z)

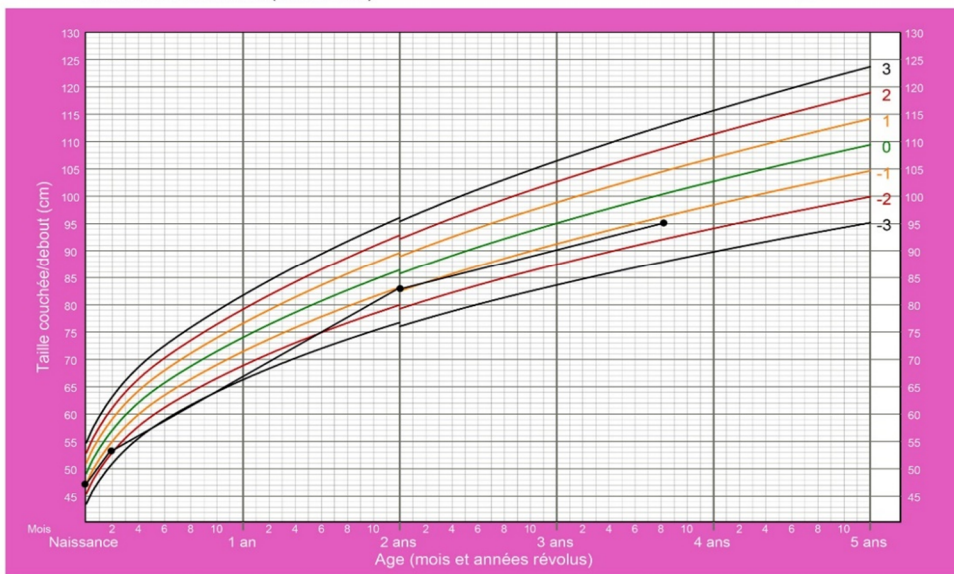


Figure 12 : courbe de croissance du patient 5 (de la naissance à 4 ans)

Son développement psychomoteur est normal.

Sur le plan hépatique : l'apparition d'un prurit insomniant malgré la prise régulière de l'AUDC à dose adéquate a motivé l'association de la rifampicine à une dose de 10mg / kg /jour. En dépit de ces mesures, elle garde toujours son prurit insomniant. Également, on note une persistance de l'ictère, une aggravation du prurit avec des lésions de grattage, une hépatomégalie, une splénomégalie et une persistance de circulation veineuse collatérale. L'échographie abdominale n'objective pas de signe d'HTP. La FOGD est normale.

La biologie révèle une persistance des anomalies hépatiques (tableau 4). Le taux de TP à 9% a été corrigé après la prise de la Vitamine K en IM ce qui dénote la mauvaise observance thérapeutique.

Tableau 4: Évolution du bilan hépatique (Patient 5)

Âge	2 mois	18 mois	2ans	2ans 6mois	3 ans	3ans 8 mois
Bilirubine totale (mg/l)	88	181,4	196			202,7
Bilirubine conjuguée (mg/l)	66	117	168			161,2
Gamma –GT (UI/l)	480	173	329			88
PAL (UI/l)	551	491	457			439
ASAT (UI/l)	297	132	119		98	134
ALAT (UI/l)	163	84	49		59	93
Temps de prothrombine (%)	15		9%	98 (sous vitamine K)		100

L'échographie cardiaque objective une sténose pulmonaire supra valvulaire plus marquée au niveau des branches pulmonaires.

La fonction rénale est normale.

Sur plan oculaire, et osseux : elle est asymptomatique.

Signe de carence vitaminique (tableau 5)

Tableau 5: Dosage vitaminique a l'âge de 2 ans (Patient 5)

Dosage vitaminique	Valeur	Valeur normales
25-OH Vitamin D (ng/ml)	22	30- 80 ng/l
Vitamine A (µg/l)	57	121- 194 µg/l
Vitamine E	Effondrée	

La carence en vitamine A, D, et E a nécessité le passage à la forme injectable aux doses suivantes :

Vitamine A : 500000 UI en IM tous les mois

Vitamine D3 : 5 mg tous les 3 mois

Vitamine E : 10 mg/ kg tous les 15 jours

Le recul est de 4 ans.

Observation #6

- *Identité* : Il s'agit d'un enfant de sexe féminin, âgée de 6 ans. Dernière d'une fratrie de 4.
- Admise à l'âge de 10 mois pour ictère cholestatique
- Pas de notion de consanguinité parentale, une notion de prématurité de 32 semaines d'aménorrhée et une notion de décès de 2 frères en période néonatale dans un contexte de prématurité.
- *Histoire de la maladie* : le début de la symptomatologie remonte en période néonatale par l'apparition d'ictère, traité par la photothérapie, avec régression incomplète. L'interrogatoire révèle une évolution d'allure cholestatique avec les urines foncées, les selles décolorées et l'installation du prurit vers l'âge de 5 mois. Elle a présenté une infection urinaire à *Escherichia coli* traitée par Céphalosporine 3ème génération à l'âge de 6 mois.
- *L'examen clinique* : à l'admission, le nourrisson présent :
 - Une hypotrophie, poids 6kg (-2 D.S), taille 65cm (-2 D.S)
 - Un ictère cutanéomuqueux, avec lésions de grattage sans xanthomes.
 - Une dysmorphie faciale caractéristique de SAG
 - Une hépatomégalie ferme, lisse à bord mousse avec splénomégalie
 - pas de souffle ni bruits surajoutés à l'auscultation cardiaque.

- *Bilans biologiques*

- Le bilan hépatique est en faveur d'une cholestase et d'une cytolysé hépatique. On note aussi une hypercholestérolémie et un Temps de prothrombine normal.

BT : 225 mg/l

BC : 139 mg/l

GGT : 141 UI/l

PAL: 3030 UI/l

CT: 2,39 g/l

ASAT: 360 UI/l

ALAT: 370 UI/l

TP: 100%

- La fonction rénale est normale

- *Bilans radiologiques*

- L'échographie abdominale : objective des signes d'hypertension portale.
- L'échographie cardiaque : des branches pulmonaires légèrement hypoplasiques.
- La radiographie des vertèbres dorso- lombaire : aspect en ailes de papillon des vertèbres dorsale.
- L'examen ophtalmologique : un embryotoxon postérieur unilatéral.

- La *Biopsie hépatique* : montre une paucité ductulaire

- *Le diagnostic étiologique* :

Devant l'association des critères suivants : la cholestase chronique, l'atteinte cardiaque, l'embryotoxon postérieur unilatéral, aspect en ailes de papillon des vertèbres, et la confirmation de la paucité ductulaire par la biopsie hépatique, le diagnostic de SAG a été retenu.

- *Prise en charge* : le traitement suivant a été prescrit

- Un régime hypercalorique, enrichi en triglycérides à chaînes moyennes

- Une supplémentation en vitamines liposolubles

Vitamine K1 : 10 mg/ 15 jours en IM

Vitamine A : 100000 unités/ 2 mois per os

Ergocalciférol : 5 mg/ 3 mois en IM

Vitamine E a été prescrite mais non prise due au non disponibilité du produit au Maroc.

- L'acide ursodéoxycholique : 600 mg / m²/ jour en 2 prises

- *L'évolution* :

La croissance staturo-pondérale est toujours ralentie.

Le développement psychomoteur est retardé.

Le manque de données précises sur la croissance staturo-pondérale et le développement psychomoteur, nous a empêchés de bien exploiter ces paramètres.

Sur le plan hépatique : après 6 ans d'évolution, elle a développé des signes de cirrhose avec l'hypertension portale et la cholestase chronique.

Sur les plans cardiaque, osseux, oculaire et rénal : elle est asymptomatique.

Le recul est de 6 ans.

Observation #7

- *Identité* : Il s'agit d'un nourrisson de sexe féminin, âgée de 6 mois. Dernière d'une fratrie de 2.
- Admise à l'âge de 4 mois pour ictère cholestatique
- Pas de notion de consanguinité parentale. Pas de notion de cas similaire dans la famille.
- *Histoire de la maladie* : le début de la symptomatologie remonte à 40 jours de vie. L'interrogatoire révèle l'apparition d'un ictère initialement rattache à une infection urinaire à *Escherichia coli*, mais qui a persiste malgré une antibiothérapie, avec un ECBU de contrôle négatif. Son évolution a été marquée par une allure cholestatique avec des urines foncées. Les selles sont normo-colorées et sans prurit.
- *L'examen clinique* : à l'admission le nourrisson présente
 - Poids 5,2 kg (-1 D.S), taille 54 cm (-2 D.S)
 - Un ictère cutanéomuqueux
 - Un front légèrement bombé
 - Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie
 - Pas de souffle systolique à l'examen cardiaque.
- *Bilans biologiques* :
 - Le bilan hépatique est en faveur d'une cholestase et d'une cytolyse hépatique

BT : 99 mg/l

BC : 74mg/l

GGT : 1500 UI/l

ASAT : 411 UI/l

ALAT : 375 UI/l

TP : 58%

- La fonction rénale est normale.

Bilans radiologiques :

- L'échographie abdominale : normale
- L'échographie cardiaque : hypoplasie des branches pulmonaires.
- La radiographie de dorso-lombaire : pas d'anomalie des vertèbres.
- l'examen ophtalmologique : Un embryotoxon incomplet bilatéral
- *La biopsie hépatique* : paucité ductulaire intra hépatique avec fibrose septale débutante (figure 13- 16).

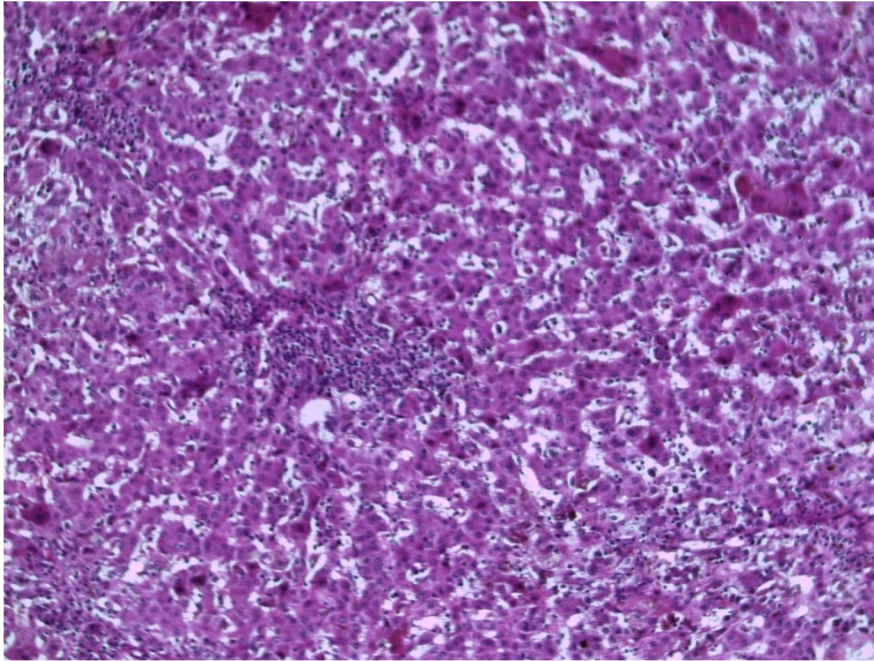


Figure 13 : Coloration hémalin éosine, GX 10, Parenchyme hépatique avec surcharge biliaire et réaction inflammatoire associée. (Photo du Service d'anatomie-pathologique, Pr N. LAMALMI)

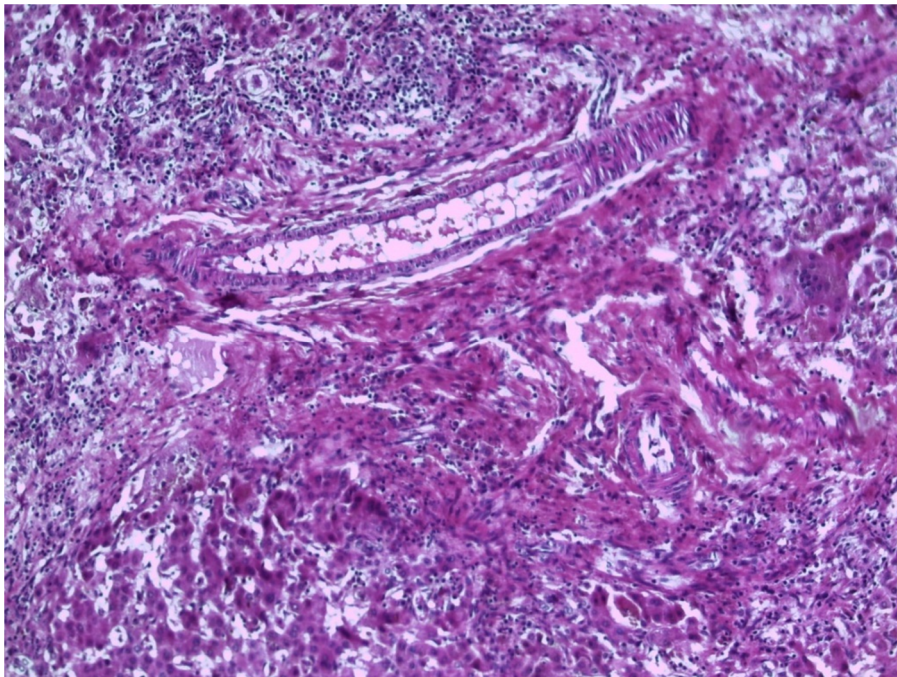


Figure 14 : Coloration hémalin éosine, GX 40, Espace porte montrant une branche de l'artère hépatique, et de la veine porte sans canaux biliaires inter lobulaires. (Photo du Service d'anatomie-pathologique, Pr N. LAMALMI)

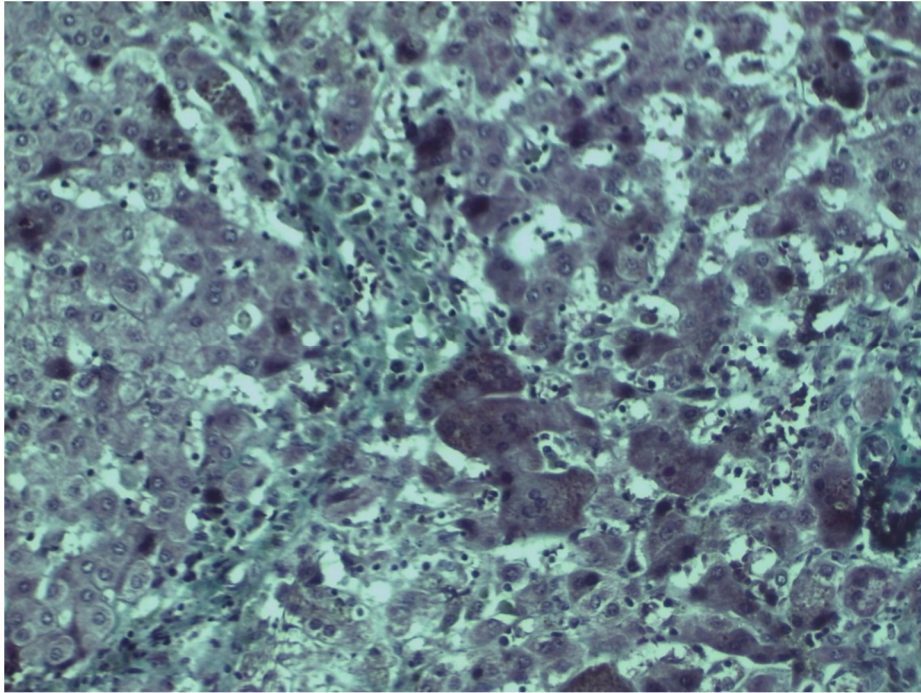


Figure 15 : Coloration au trichome, GX 40, Espace porte sans canaux biliaires. (Photo du Service d'anatomie- pathologique, Pr N. LAMALMI)

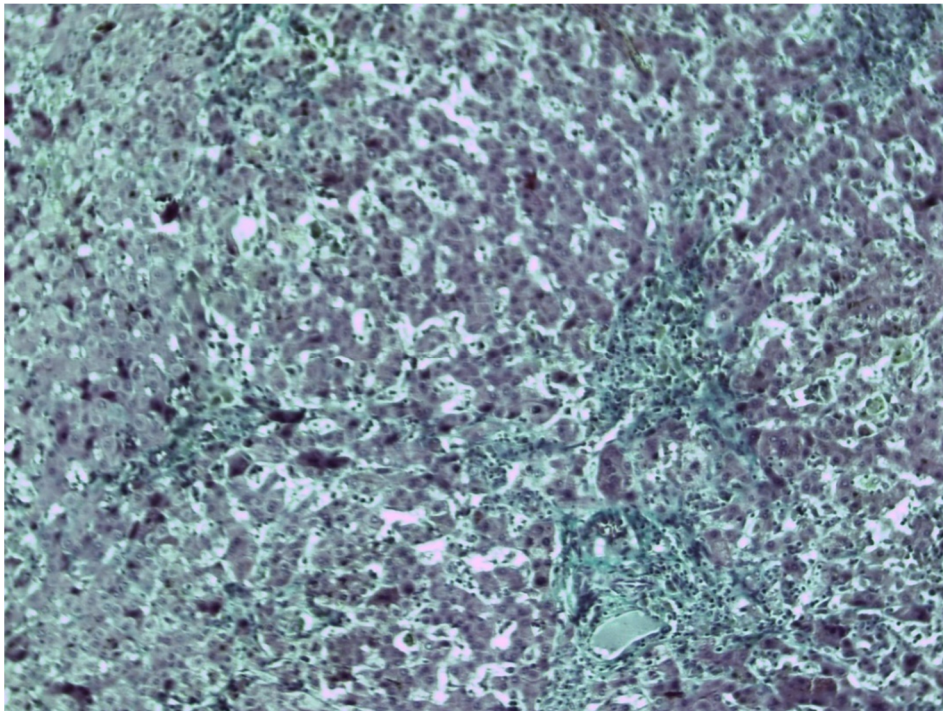


Figure 16 : Coloration au trichome, GX 20, Espaces portes fibreux élargis. (Photo du Service d'anatomie- pathologique, Pr N. LAMALMI)

- *Critères du diagnostic de SAG :*

Devant la présence des critères suivants : la cholestase chronique, l'atteinte cardiaque, l'embryotoxon postérieur incomplet bilatéral et la confirmation de la paucité ductulaire sur la biopsie hépatique, le diagnostic de SAG a été pose.

- *Prise en charge :* le traitement suivant a été prescrit

- Un régime hypercalorique, enrichit en triglycérides à chaînes moyennes.

- Une supplémentation en vitamines liposoluble

Vitamine K1 :10 mg / 15 jours en IM

Ergocalciférol : 1/2 ampoule / 3 mois per os

Vitamine A 100000 UI : une capsule per os / 2 mois

Tocofésolan : 0,34 ml/ kg / jour per os

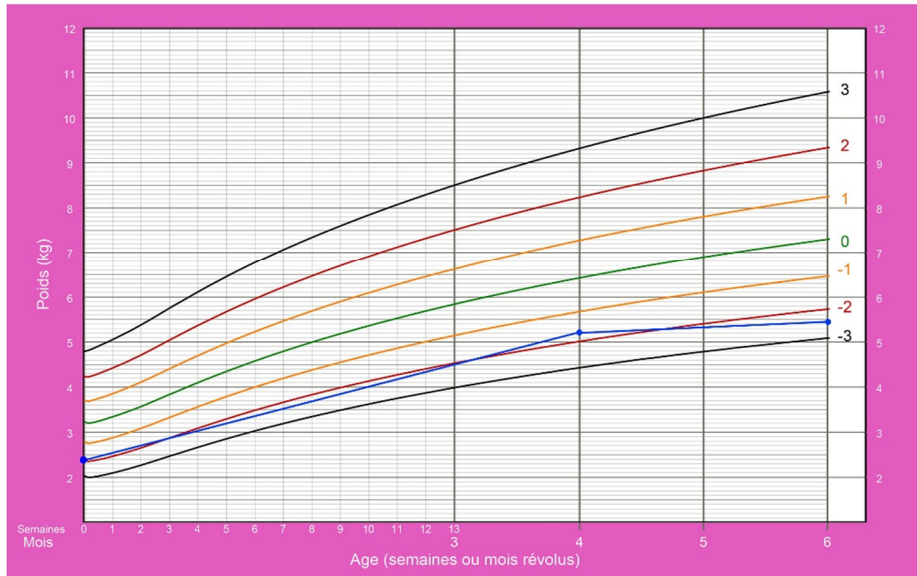
- *L'évolution*

- Clinique et paraclinique :

La croissance est ralentie (figure 17).

Poids-pour-l'âge FILLES

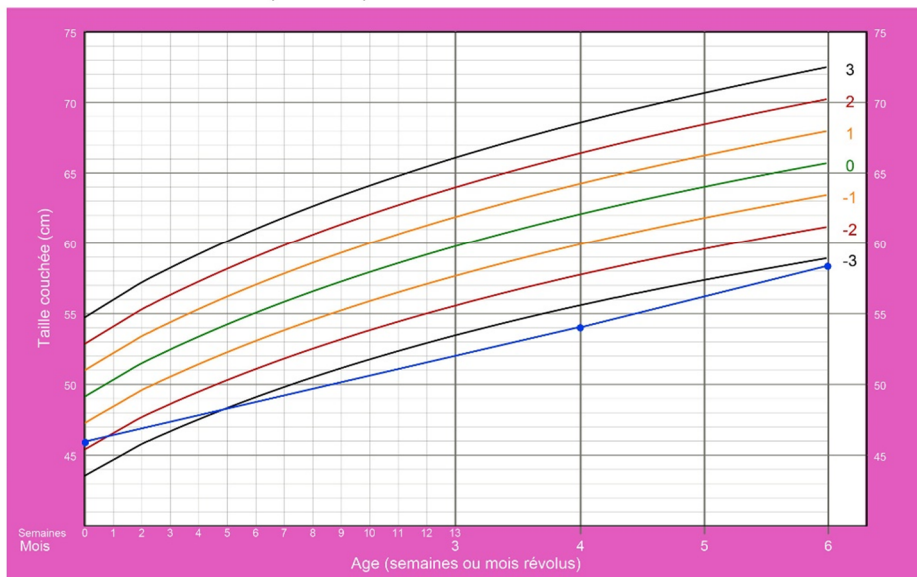
De la naissance à 6 mois (valeurs du z)



Normes OMS de croissance de l'enfant

Taille couchée-pour-l'âge FILLES

De la naissance à 6 mois (valeurs du z)



Normes OMS de croissance de l'enfant

Figure 17: courbe de croissance du Patient 7 (de la naissance à 6 mois)

Son développement psychomoteur est normal.

Sur le plan hépatique : ictère persistant, sur le plan biologique, *les* valeurs de bilan hépatique (tableau 6) sont en faveur d'une progression de la cholestase. Cette aggravation de la cholestase a motivé la prescription de l'AUDC à une dose de 100mg/ jours en 2 prises per os. On note également une hypercholestérolémie, une hypertriglycéridémie.

Tableau 6: Évolution du bilan hépatique (Patient 7)

<u>Âge</u>	<u>4 mois</u>	<u>6 mois</u>
<u>Bilirubine totale (mg/l)</u>	<u>99</u>	<u>133</u>
<u>Bilirubine conjuguée (mg/l)</u>	<u>74</u>	<u>109,2</u>
<u>Gamma-GT (UI/l)</u>	<u>1500</u>	<u>228</u>
<u>PAL (UI//)</u>		<u>844</u>
<u>Cholestérol (g/l)</u>		<u>2,75</u>
<u>Triglycérides (g/l)</u>		<u>2,46</u>
<u>ASAT (UI/l)</u>	<u>411</u>	<u>318</u>
<u>ALAT (UI/l)</u>	<u>375</u>	<u>278</u>
<u>Temps de prothrombine (%)</u>	<u>100</u>	

Signe de carence vitaminique : une diminution de taux vitaminiques (tableau 7)

Tableau 7: Dosage vitaminique a l'âge de 6 mois (Patient 7)

Dosage vitaminique	Taux	Valeurs normales
Vitamine A (µg/l)	60	121-194
25 -OH vitamin D (ng/l)	< 4	30-80
Vitamin E	Effondre	

Les carences vitaminiques a nécessité le passage aux formes injectables des vitamines A, D, E aux posologies suivantes :

Vitamine A : 50000 unités en IM / mois

Vitamine D3 : 200000 UI/l en IM tous les 3 mois

Alpha –Tocophérol : 100 mg en IM tous les 2 semaines.

Le recul est de 2 mois.

B. Tableaux Récapitulatifs Des Observations

Tableau 8: Tableaux récapitulatifs des observations

Identité	Sexe	Âge de début	Âge de consultation	Consanguinité Parentale	Signe révélateur	Autre signe	Retard staturo-pondéral	Retard psychomoteur
Patient 1	M	4 jours	9 mois	NON	Ictère	Prurit	NON	NON
Patient 2	M	3 mois	2ans 6mois	OUI	Ictère	Prurit	OUI	NON
Patient 3	F	1 jour	2 ans	NON	Ictère	Prurit	OUI	NON
Patient 4	F	3 mois	3,5 mois	NON	Ictère	Prurit	NON	NON
Patient 5	F	15 jours	2 mois	NON	Ictère	Vomissement	OUI	NON
Patient 6	F	3 jours	10 mois	OUI	Ictère		OUI	NON
Patient 7	F	40 jours	4 mois	NON	Ictère		OUI	NON

Identité	Dysmorphie faciale	HPM	SPM	Souffle cardiaque	Embryotoxon Postérieur	Cholestase biologique	Cytolyse hépatique	cholestérol	Triglycérides
Patient 1	OUI	OUI	NON	OUI	NON	OUI	OUI	Normal	Élevée
Patient 2		OUI	NON	OUI	OUI	OUI	OUI	Élevée	Normale
Patient 3	OUI	OUI	NON	NON	OUI	OUI	OUI	Élevée	Élevée
Patient 4	OUI	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	OUI		
Patient 5	OUI	NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI	Normale	Élevée
Patient 6	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	Normale	
Patient 7	NON	NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI		

Identité	Temps de prothrombine	Fonction rénale	Signe d' HTP à l'échographie abdominale	L'échographie Cardiaque anormale	Radiographie osseuse	Biopsie hépatique
Patient 1	Normal	Normale	NON	OUI	Normale	Paucité
Patient 2	Normal	Normale	NON	OUI	Normale	Paucité Fibrose F3
Patient 3	Normal	Normale	NON	OUI	Aspect en ailles de papillon	Paucité Fibrose F3
Patient 4	Normal	Normale	NON	OUI		Paucité
Patient 5	Diminué	Normale	NON	OUI	Normale	Paucité
Patient 6	Normal	Normale	OUI	OUI	Aspect en ailles de papillon	Paucité
Patient 7	Diminué	Normale	NON	OUI	Normale	Paucité Fibrose septale débutante

Identité	Régime	Supplémentation Vitaminique	Acide ursodéoxycholique
Patient 1	+	+	+
Patient 2	+	+	+
Patient 3	+	+	+
Patient 4	+	+	+
Patient 5	+	+	+
Patient 6	+	+	+
Patient 7	+	+	



Analyse Des Résultats

A. Épidémiologie

1. Le sexe des patients

Il s'agit de 2 garçons et 5 filles.

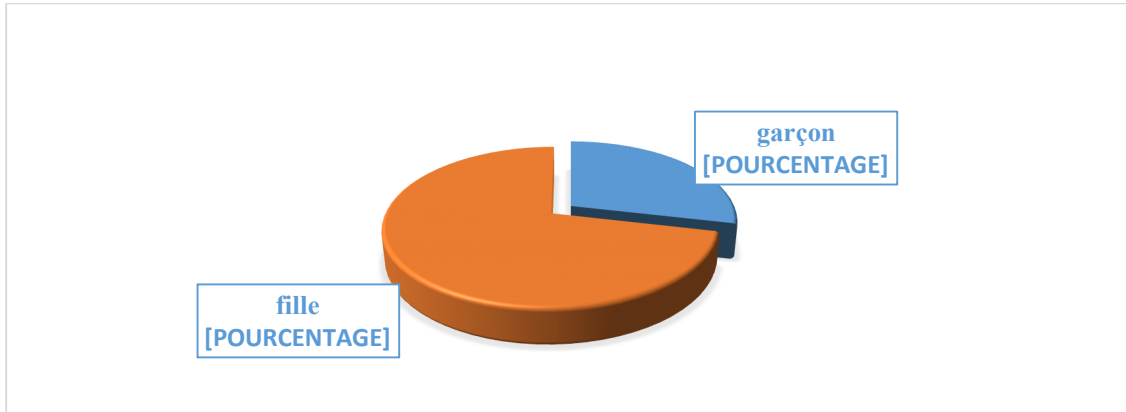


Figure 18: le sexe des patients

2. Âge de début des symptômes

4 patients ont présenté les premiers symptômes en période néonatale, et 3 patients après l'âge d'un mois (avec des extrêmes d'âge allant de la naissance à 3 mois)



Figure 19: âge de début des symptômes

3. Âge de consultation

5 patients ont consulté avant l'âge d'un an, et 2 patients après l'âge d'un an (avec les extrémités d'âge allant de 2 mois à 2 ans 1/2)

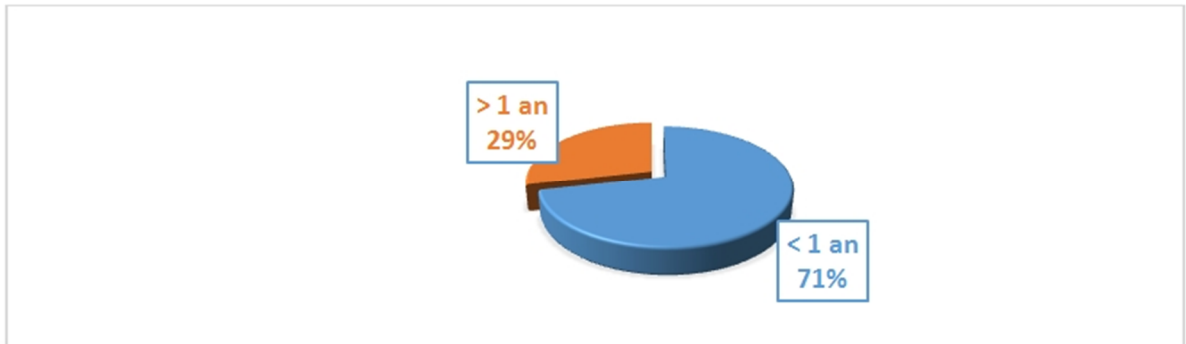


Figure 20: âge de consultation

4. La notion de consanguinité

Dans notre étude, seulement 2 patients sont issus d'un mariage consanguin.

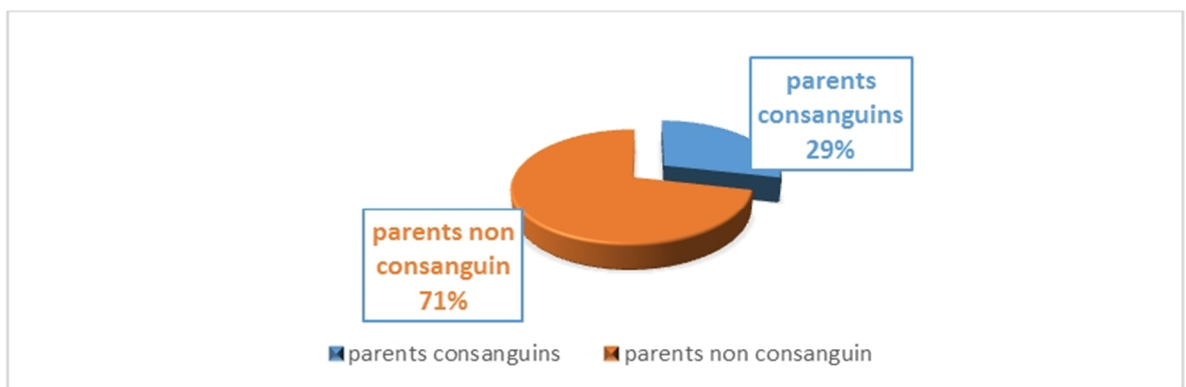


Figure 21: Notion de consanguinité des parents

B. Manifestations cliniques et paracliniques

1. L' atteinte hépatique

L'ictère cholestatique constitue le motif de consultation principal chez tous les patients (100%), qui a été compliqué par l'apparition de prurit de sévérité variable chez 4 patients.

Lors de l'examen physique, l'hépatomégalie a été présente chez 6 patients. Seulement une patiente a présenté une splénomégalie. Aucun patient ne présentait des xanthomes au moment du diagnostic.

Le bilan biologique objective une perturbation de bilans hépatique en faveur d'une cholestase et cytolyse hépatique chez tous les patients. Cette perturbation a été caractérisée par une élévation des concentrations sanguines de la bilirubine totale (> 70 mg/l) à prédominance de la bilirubine conjuguée, du GGT (> 55 UI/l), PAL (> 115 UI/l), et des transaminases (> 90 UI/l).

L'hypercholestérolémie ($> 2,5$ g/l) était présente chez 2 patients. L'hypertriglycéridémie ($> 1,5$ g/l) était présente chez 3 patients.

Le taux de prothrombine était diminué chez 2 patients.

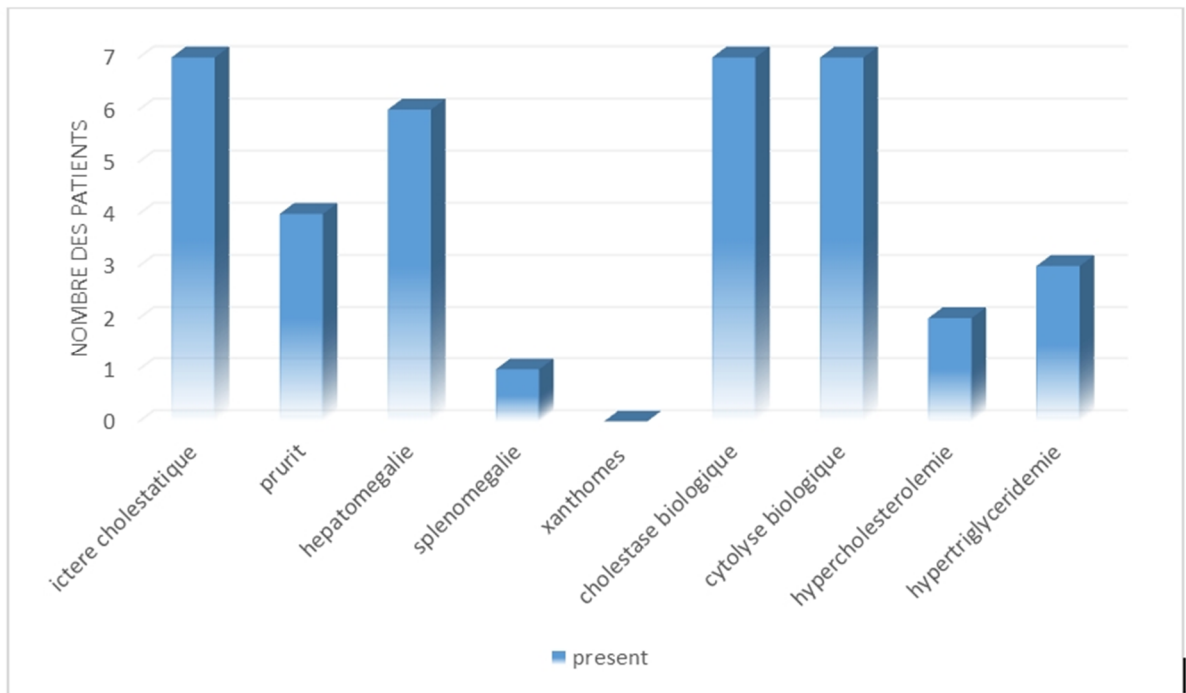


Figure 22: Manifestations en rapport avec l'atteinte hépatique

2. L' atteinte cardiaque

Lors de notre étude, l'examen cardiaque a mis en évidence un souffle systolique chez 3 patients.

L'échographie cardiaque a objectivé des anomalies chez 6 patients de type et de sévérité variables :

- Sténose de l'artère pulmonaire (chez 2 patients)
- Sténose aortique (chez 1 patient)
- Hypoplasie de l'artère pulmonaire (chez 1 patient) ou ses branches (chez 2 patients)
- CIA (chez 1 patient)
- Flux de canal artériel et pulmonaire (chez 1 patient)

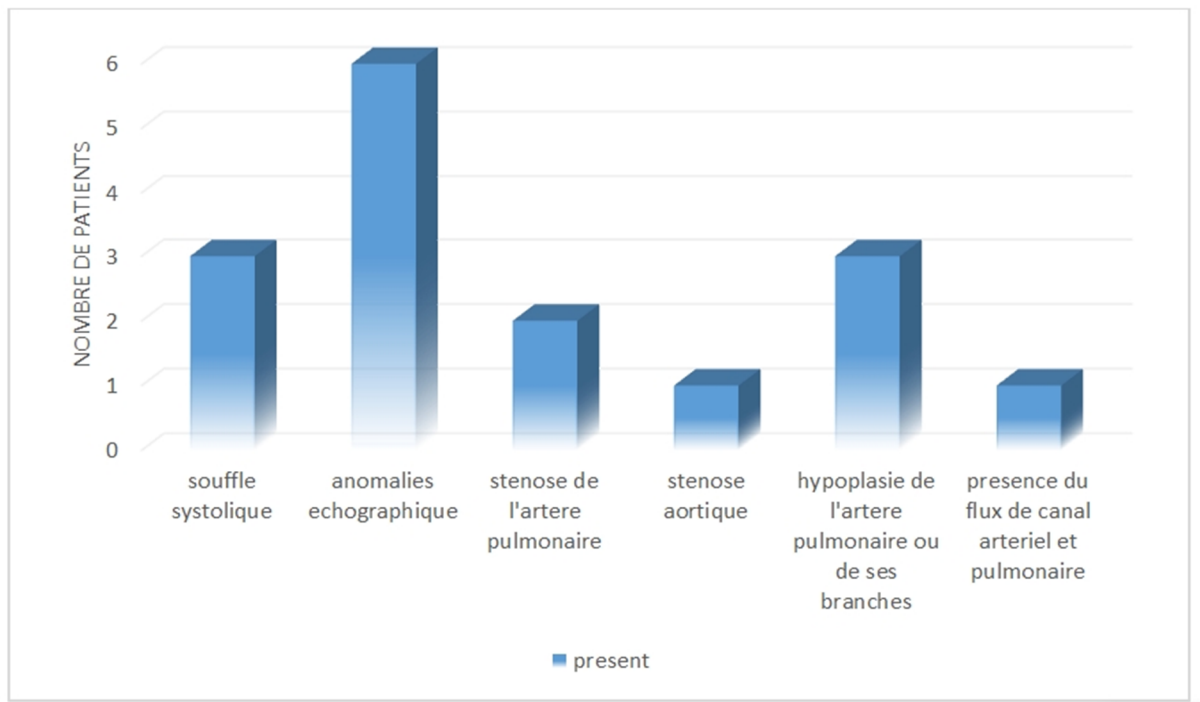


Figure 23: l'atteinte cardiaque

3. L' atteinte ophtalmique

L'embryotoxon postérieure était présent chez 6 patients.

4. Anomalies vertébrales et osseuses

Deux patients ont présenté un aspect de vertèbres en ailes de papillon.

5. La dysmorphie faciale

La dysmorphie caractéristique du SAG est présente chez 5 patients.

6. L' atteinte rénale

Aucun patient n'a présenté des anomalies rénales au moment du diagnostic.

7. Le Retard de croissance staturo-pondéral

Lors de cette étude, 5 patients présentaient un retard de croissance staturo-pondéral au moment du diagnostic.

8. Retard psychomoteur

Aucun patient ne présentait de retard psychomoteur au moment du diagnostic.

9. La biopsie hépatique

En plus de la paucité ductulaire retrouvée chez tous les patients, deux patients ont présenté une fibrose extensive F3, et une autre avait une fibrose septale débutante.

10. Récapitulatif de différentes atteintes du SAG

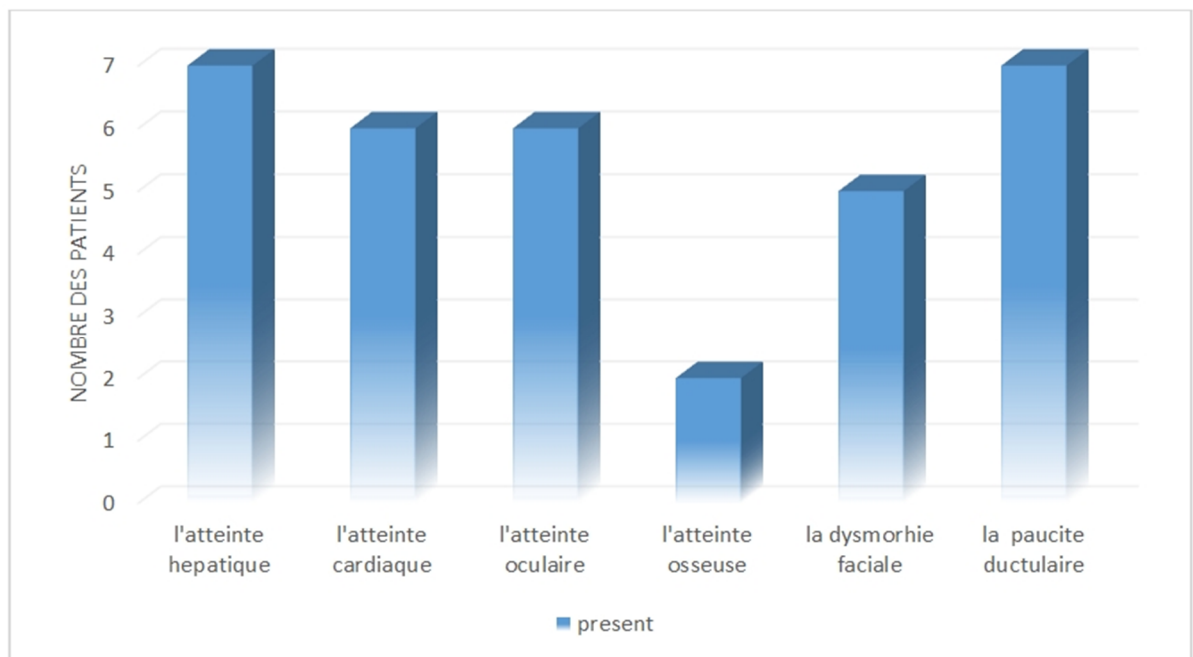


Figure 24: les atteintes du SAG

C. La Prise en charge initiale.

Le régime hypercalorique, enrichi en TCM a été prescrit chez tous les patients.

La supplémentation en vitamines liposolubles a été instaurée chez tous les patients selon leurs besoins individuels.

L'acide ursodéoxycholique est utilisé chez 6 patients.

D. L'Évolution

1. Sur le plan hépatique

- *L'ictère* : l'ictère a persisté chez 5 patients, aggravé chez un patient, et a régressé chez un patient.

- *Le prurit* : 2 patients ont présenté une accentuation du prurit malgré l'association de l'AUDC et la rifampicine, alors que 4 patients ont eu une amélioration du prurit après l'association de la Rifampicine.

- *Les xanthomes* : seulement une patiente a présenté des xanthomes après 2 ans d'évolution vers l'âge de 4ans.

- *L'hépatomégalie* : un patient a eu une régression de l'hépatomégalie, 2 patients ont présenté une persistance de l'hépatomégalie sans changement significatif de sa taille. Une patiente a eu une apparition de novo lors de l'évolution. Une patiente a développé une cirrhose lors de l'évolution de sa maladie.

- *L' HTP* : un patient a développé une HTP vers l'âge de 4 ans (non existante lors du diagnostic), une autre patiente a gardé son HTP constatée lors du diagnostic

- *La transplantation hépatique* : la transplantation hépatique était indiquée chez 2 patientes, mais une seule a bénéficié de cette dernière.

2. Sur le plan cardiaque

Lors d'évolution, seulement un patient a eu une aggravation de l'atteinte cardiaque, avec de nouvelles lésions observées sur l'échographie cardiaque. Ces lésions comportent :

- L'apparition d'une membrane sous valvulaire aortique sténosante
- La fuite aortique minime
- L'aorte ascendante légèrement dilatée
- L'hypertrophie modérée du ventricule gauche
- L'hypertrophie du septum interventriculaire

3. Sur le plan rénale

Seulement un patient a développé une insuffisance rénale avec une protéinurie ayant nécessité une prise en charge par les néphrologues.

4. Développement staturo-pondéral

Le seul patient qui avait un bon développement staturo-pondéral lors du diagnostic l'a maintenu lors de son évolution.

2 patients ont gardé un retard statural isolé, avec une évolution favorable sur le plan pondéral.

2 autres patients ont gardé un retard staturo-pondéral.

2 patients avaient en plus un retard de l'âge osseux.

5. Sur le plan psychomoteur

Seulement une patiente a présenté un retard psychomoteur lors de l'évolution, mais vue le manque de données précises, ce retard n'est pas bien exploré.

6. Sur le plan osseux

Une patiente a développé des fractures pathologiques et un autre a présenté des arthralgies lors de l'évolution.

7. Autres

- *Carence vitaminique* : 2 patients ont présenté des taux vitaminiques bas. Par ailleurs, 2 autres patients ont développé des signes cliniques en rapport avec la carence vitaminique ; une patiente a développé la diminution des réflexes ostéo-tendineux, et une autre a développé des fractures pathologiques.

- *Décès* : Lors de l'évolution, un patient est décédé à l'âge de 8 ans après décompensation de son atteinte cardiaque et rénale.



Discussion

A. L' approche épidémiologique

Même si le SAG est une maladie rare avec son incidence estimée à 1/100000 (3), notre série n'a inclus que les patients référés ou suivis au service d'Hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatriques à l'Hôpital d'Enfants de Rabat. Le nombre faible des cas étudiés (7 patients) n'est pas représentatif de l'ensemble des cas existants. De ce fait, l'étude de la fréquence et de l'incidence s'avère impossible.

Le symptôme révélateur dans la majorité des cas est l'ictère cholestatique (10,16,19,21,44,130), avec un âge de début moins de 6 mois dans la majorité des cas (16,19). Les résultats de notre étude conforme à ceux de la littérature. L'ictère cholestatique présente chez tous les patients avant l'âge moins de 6 mois.

La consanguinité parentale est présente chez 85,7% des cas (131). Dans notre étude, 2/7 (28,6%) des cas sont issue d'un mariage consanguin.

B. L' approche clinique et paraclinique.

SAG est une affection multi systémique dont l'atteinte principale est caractérisée par l'atteinte hépatobiliaire associée à d'autres malformations qui peuvent toucher le cœur, le squelette, les yeux, les reins, le SNC, ainsi qu'un faciès particulier (1,11)

1. L' atteinte hépatique

Au cours de SAG, la cholestase représente le principal symptôme de la maladie (10,16,19,21,44,130,131). Cette cholestase est souvent associée à un

ictère (100% des cas), un prurit (71,4 à 85% des cas), et les xanthomes (14,3 à 42% des cas) (16,22,131).

L'hépatomégalie est présente chez la majorité des cas (93 à 100%), et peut être associée à une splénomégalie chez 40 à 85% des patients (16,22,131).

Les résultats de l'étude faite par Emerick et al(16) sur 93 patients ont démontré que :

- 93% des patients présentaient une hépatomégalie
- 70% présentaient une splénomégalie
- 45% présentaient un prurit
- 42% avaient des xanthomes

Tous les patients de notre étude ont été ictériques, 5/7 (71,4%) ont présenté un prurit, et aucun patient n'avait des xanthomes au moment du diagnostic. L'hépatomégalie a été présente chez 6/7 (85,7%), et la splénomégalie présente chez 1/7 des cas.

La progression de l'atteinte hépatique ainsi que ses conséquences cliniques et biologiques expliquent les délais d'apparition de certains signes ; le prurit, les xanthomes et les signes d'HTP.

Sur le plan biologique, SAG est caractérisé typiquement par l'élévation des taux sériques de la bilirubine totale à prédominance bilirubine conjuguée, des acides biliaires, des phosphatase alcalines (PAL), du GGT, et du cholestérol, et moins fréquemment, on note une élévation des taux des aminotransférases et des triglycérides (2,22).

Dans notre étude, tous (100%) les patients ont présenté une élévation des taux de la bilirubine totale à prédominance bilirubine conjuguée, des PAL, de GGT, et des aminotransférases. 3/7 (42,9%) ont présenté une hypertriglycéridémie, et 2/7 (28,6%) ont présenté une hypercholestérolémie. Ces résultats concordent avec les données des différentes séries palliées.

2. L' atteinte cardiaque

Les anomalies cardiaques sont présentes lors de SAG avec une fréquence de 85 à 97% (10,11,16,21,23,44,130). L'anomalie la plus commune est celle de l'arbre vasculaire pulmonaire et de ses branches (16,23).

Dans l'étude faite sur 117 patients SAG(10) l'atteinte cardiaque est présente chez 91,4% des cas, dont 72% avec des anomalies de l'arbre pulmonaire.

6/7 (85,7%) des patients de notre étude ont présenté des anomalies cardiaques, et 5/7 (71,4%) ont présenté des anomalies de l'arbre pulmonaire et de ses branches.

D'autres anomalies ont été identifiées dans notre série, mais à un taux plus faible : une CIA chez 1/7 une sténose aortique chez 1/7 et la présence d'un flux de canal artériel associé à un flux pulmonaire accéléré chez 1/7 (14,3%).

En outre, l'atteinte cardiaque retrouvée chez un nourrisson ou un enfant porteur de cholestase est très révélateur d'un SAG, rare sont les diagnostics différentielles de cholestase chronique associant une cardiopathie.

3. L' atteinte oculaire

L'embryotoxon postérieur, qui est l'anomalie ophtalmique la plus commune de SAG, et est rencontré chez jusqu'à 90% des cas (25). Plusieurs études ont confirmé l'existence de cette atteinte oculaire lors de SAG (10,11,16,19,21,26,27,44,130).

Une étude faite par Hoffenberg et al sur 26 patients SAG(21) a montré que 85% des patients présentaient cette anomalie.

Dans notre étude, 6/7 (85,7%) avaient l'embryotoxon postérieur, ce qui rejoint les constats de la littérature.

Cette atteinte oculaire a plutôt une valeur diagnostique et n'entrave aucunement le pronostic visuel aussi bien chez le patient SAG que la population générale.

4. L' atteinte vertébrale et osseuse

L'anomalie vertébrale la plus commune est l'aspect en ailes de papillon, présente chez 33 à 87% des patients SAG (10,11,16,21,44,130).

2/7 (28,6%) des patients de notre étude ont présenté cette anomalie.

5. La dysmorphie faciale

Ce faciès caractéristique est présent chez 77 à 98% des cas (10,11,16,21,44,130). Selon l'étude de Quiros-Tejeira et al sur 43 patients SAG(130), cette dysmorphie faciale était présente chez 98% des patients.

Concernant notre série, ce dernier a été présenté chez 5/7 (71,4%).

Cet expression phénotypique serait en rapport avec la mutation génétique responsable du SAG et associant plusieurs de ses signes notamment la paucité ductulaire et ses conséquences cliniques.

6. L' atteinte rénale

L'atteinte rénale est présente chez 39 à 73% des cas (11,16,21,33,34).

Aucun patient n'a présenté l'atteinte rénale au moment du diagnostic.

Le rôle de la voie de signalisation de Notch lors du développement glomérulaire peut expliquer l'atteinte rénale lors de SAG. Cette atteinte rénale lors de SAG peut retarder la croissance staturo-pondérale et avoir un retentissement sur le succès de la transplantation hépatique d'où l'importance de l'évaluation du système rénale.

7. La croissance (développement staturo-pondéral)

Le retard de croissance est présent chez un nombre important des cas (50 à 87%) (10,11,16,44,130).

Ce retard de croissance était présent chez 86% des patients SAG dans une étude faite par Quiros-Tejeira et al sur 43 patients SAG(130).

Dans notre série, 4/7 (57,1%) ont présenté un retard staturo-pondéral.

La malnutrition, le degré de la cholestase, l'anorexie, ainsi qu'aux facteurs inhérents au syndrome semblent être les causes principales de ce retard.

8. Le développement psychomoteur et intellectuel

Contrairement aux résultats des études précédentes où la fréquence de retard mentale était plus élevée (11), l'étude récente faite par Emerick et al sur 92 patients SAG (16) a objectivé le retard des acquisitions psychomotrices chez 16% des patients, 2% présentaient un retard mental.

Aucun patient de notre étude ne présentait de retard mental au moment du diagnostic.

Cette amélioration est grâce aux traitements plus agressifs notamment la supplémentation de la vitamine E. Des études faites par Sokol et al(132,133) 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 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 SNC et du SNP.

C. L' approche diagnostique

L'association de tous les 5 critères (l'atteinte hépatique, l'atteinte cardiaque, l'atteinte oculaire, l'atteinte osseux, et la dysmorphie faciale) est définie comme la forme complète de SAG. La confirmation de la paucité ductulaire par la biopsie hépatique, associée à ≥ 3 de ces critères permet de poser le diagnostic de SAG(11).

Dans notre étude, le diagnostic positif a été basé sur l'association de différents critères de SAG avec une paucité ductulaire.

1. La biopsie hépatique

La biopsie hépatique a servi comme un outil diagnostique important lors de notre étude.

L'anomalie histologique principale est la paucité ductulaire interlobulaire biliaire (2). Cette dernière est présente chez 75 à 100% des patients (10,11,16,21,44,130). L'examen histologique nécessite la présence d'au moins 5 à 10 espaces portes (47,48).

D'autres lésions histologiques peuvent être observées allant de degrés variables de la fibrose à la cirrhose (22).

Dans notre étude, tous les patients (100%) ont bénéficié d'une biopsie hépatique, ce qui a montré la présence de la paucité ductulaire chez tous les cas. En outre, 2/ 7 (28,6%) avaient une fibrose F3 et 1/7 (14,3%) une fibrose septale débutante. Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature.

Néanmoins, le fait de trouver une paucité ductulaire chez un patient porteur de cholestase sans autres critères de SAG doit faire évoquer d'autres diagnostics d'autant plus si la biopsie hépatique a été réalisée durant les 6 premiers mois de vie.

Le développement des voies biliaires se produit tardivement lors de la vie fœtale et se continue même dans la partie débutante de la vie postnatale, par conséquence, les biopsies faites lors de cette période montre une paucité ductulaire, ce qui sont source de faux positifs(10).

2. L' étude génétique

SAG est une affection génétique due à des mutations de JAG 1 qui code pour un ligand de la voie de signalisation Notch (60,61) ou de NOTCH 2 , l'un des récepteurs Notch (6).

Le diagnostic de SAG est essentiellement clinique et donc l'étude génétique ne serait pas nécessaire au diagnostic dans la majorité des cas. Vue l'expressivité phénotypique variable de SAG au sein de la même famille et entre familles (1,59), on aura recours à l'étude génétique pour faciliter la confirmation du diagnostic dans ces cas.

L'étude génétique chez nos patients n'a pas pu être faite.

D. L' approche thérapeutique

La PEC de SAG nécessite un suivi à vie des patients. Cette PEC rejoint celle des maladies cholestatiques infantiles.

En plus d'un éventuel traitement spécifique, le traitement des conséquences d'une cholestase est important afin d'éviter des complications. La conséquence majeure est l'altération de l'absorption des lipides due à l'absence de bile dans l'intestin qui entrainera par la suite des signes en faveur de la carence des vitamines liposolubles et la malnutrition.

La PEC 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 données exclusivement au bébé non allaités. Les formules disponibles au Maroc sont généralement des hydrolysats de protéine de laits de vache avec un bon pourcentage de TCM.

Après l'âge de 6 mois, les repas sont enrichis par les TCM sous forme de solution huileuse. Les TCM se présentent aussi sous forme de gélules ou de capsules. Ces derniers 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.

La nutrition entérale peut être mise en route afin de maintenir la croissance sous forme de nutrition entérale à débit continue. La NEDC est possible par 2 méthodes ; une sonde nasogastrique ou une sonde de gastrostomie.

Aucun patient de notre série n'a bénéficié de cette dernière.

La PEC du prurit cholestatique comporte les traitements médicaux et / ou chirurgicaux. Ces stratégies thérapeutiques réduisent la rétention des composants de la bile ou pallient à certaines conséquences de cholestase chronique.

Pour le traitement du prurit cholestatique, seulement l'AUDC a été prescrit lors du traitement initial chez 6/7 (85,7%) de nos patients.

E. L' approche évolutive

Dans SAG, les principaux facteurs pronostiques sont liés à ;

- La sévérité de l'atteinte cardiaque
- La sévérité de l'atteinte hépatique
- La sévérité et la durée de la cholestase
- L'atteinte vasculaire (22,40)

1. Sur le plan cardiaque

L'atteinte cardiaque est responsable pour la majorité des décès précoces chez les patients SAG (16,23,71). Les résultats d'une étude faite par Emerick et al ont démontré que le taux de survie chez les patients SAG avec atteinte cardiaque est de ~ 40% à 6 ans par rapport à 95% de survie chez les sujets SAG sans atteinte cardiaque (16).

En outre, la présence d'atteinte cardiaque complexe, semble être l'indicateur le plus important de mortalité précoce (1,16,72).

La présence d'une atteinte cardiaque nécessite la PEC conjointe en cardiologie, en cardiologie interventionnelle, et en chirurgie cardiovasculaire afin d'améliorer le pronostic de SAG à court et à long terme.

Concernant notre étude, 1/7 a présenté une atteinte cardiaque complexe, avec l'apparition de nouvelles lésions à l'échographie cardiaque. La progression de son atteinte cardiaque a été responsable d'une qualité de vie médiocre, et ultérieurement a été un facteur responsable de son décès à l'âge de 8 ans.

2. Sur le plan hépatique

Dans SAG, l'atteinte hépatique sévère est une cause majeure de morbidité, et une cause de mortalité à long terme (11,44).

Les complications à craindre sur le plan hépatique sont l'HTP, la cirrhose, l'insuffisance hépatique, et le carcinome hépatocellulaire.

Malgré le fait qu'il n'y a pas de critères prédictifs des enfants qui sont à haut risque d'une évolution vers la cirrhose ou l'insuffisance hépatocellulaire, ceux qui les développent ultérieurement ont une élévation chronique de taux de la bilirubine totale, de la bilirubine conjuguée, et de la cholestérol de façon (20).

L'évolution vers le carcinome hépatocellulaire est rare chez l'enfant atteint de SAG. Cependant certaines études ont rapportés l'existence de ce dernier chez l'enfant porteur de SAG (134–136). La présence d'une cirrhose et une HTP semblent favoriser la transformation maligne. La surveillance clinique et paraclinique est de mise (135,137).

À la fin d'une étude menée par Lykavieris et al(19) sur l'évolution de 163 patients porteurs de SAG;

- L'ictère était persistant chez 107/163 (65,6%)
- Le prurit était réfractaire chez 123/160 (75,5%)
- Les xanthomes étaient présents chez 40/163 (24,5%)
- L'HPM était présente chez 126/163 (77,3%)
- La SPM était présente chez 68/161 (42,2%)

- Les varices œsophagiennes étaient présentes chez 29/89 (32,6%) patients qui ont bénéficié d'une FOGD

- 6/161 (3,7%) ont présenté des épisodes d'hématémèses.
- 41/96 (42,7%) ont bénéficié de la biopsie hépatique étaient cirrhotique.
- 1/163 (0,61%) ont développé un carcinome hépatocellulaire.
- 44/163 (27%) ont bénéficié d'une transplantation hépatique
- 19/163 (11,7%) sont décédés des complications hépatiques.

Concernant notre étude, l'évolution note que ;

- 6/7 (85,7%) ont présenté un ictère persistant
- 2/7 (28,6%) avaient un prurit réfractaire
- 1/7 a développé des xanthomes
- 3/7 (42,9%) ont présenté une HPM
- Les signes d'HTP étaient présents chez 2/3 patients qui ont bénéficié d'une FOGD.
- 1/7 a présenté la cirrhose hépatique au cours de l'évolution
- 1/7 a bénéficié d'une transplantation hépatique.
- Aucun patient n'est décédé suite à des complications hépatiques
- Aucun patient n'a présenté de carcinome hépatocellulaire.

3. Sur le plan vasculaire

Les anomalies vasculaires sont aussi responsables de mortalité et de morbidité.

L'anomalie vasculaire la plus impliquée est l'hémorragie intracrânienne. Elle survient chez 10 à 25% des patients porteurs de SAG, et fatale dans 30 à 50% des cas. Elle survient de façon spontanée dans la majorité des cas, et sans facteurs de risques clairs, notamment en l'absence des anomalies de l'hémostase. (16,40,42,138).

Sa localisation est variable et peut être épidurale, sous durale, sous arachnoïdienne ou intra parenchymateuse (16).

La fréquence et la sévérité de ces hémorragies intracrâniennes décrites lors des autres atteintes hépatiques chroniques ne sont pas autant important que celles décrites lors de SAG (17). Ceci pourraient renforcer la notion que l'atteinte vasculaire est l'anomalie primaire à l'origine de tous les phénotypes de SAG (40).

Malheureusement, sa prédiction et sa prévention ne sont pas possible, mais la correction d'une coagulopathie, et la surveillance après un traumatisme crânien peuvent diminuer la morbidité, et la mortalité dans certains cas (17).

Aucun patient de notre série n'a présenté d'hémorragie intracrânienne.

4. Sur le plan osseux

L'ostéoporose et les fractures pathologiques sont communes dans SAG, et sont d'origine métabolique. Elles sont principalement dues à la malnutrition chronique avec un déficit en vitamine D , aux atteintes hépatiques et rénales chroniques (139,140).

La survenue des fractures est plus fréquente dans SAG que dans d'autres maladies hépatiques chroniques. En plus, il semble qu'un support génétique soit à l'origine de cette fragilité osseuse. La découverte d'une mutation en delta-like-3 (un autre ligand des récepteurs Notch) responsable de la dystocie spondylocostale (141) renforce cette notion.

Les fractures osseuses peuvent être l'indication d'une transplantation hépatique chez les patients SAG(21,125).

Lors d'une étude concernant 163 patients SAG, 16,6% des patients atteints ont développé des fractures pathologiques, et 3/163 (1,8%) ont développé des arthropathies. L'indication de la transplantation hépatique a été posée chez 15/27 (55,6%)(19).

Dans notre étude, un patient a développé des arthralgies vers l'âge de 7ans, et un autre a présenté des fractures pathologiques et a bénéficié d'une transplantation hépatique à l'âge de 9 ans.

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 (142).

5. Sur le plan rénal

La fonction rénale lors de SAG se détériore rarement. L'insuffisance rénale a été la cause de décès chez 3/48 (6,3%) des cas dans la série de Lykavieris (19).

Concernant notre étude, les complications rénales ont été impliquées dans le décès d'un patient.

6. Sur le plan psychomoteur et intellectuel

Dans notre étude, seulement une patiente a développé un retard des acquisitions psychomotrices constatée vers l'âge de 2 ans. Ce retard est multifactoriel chez les patients SAG ; l'origine génétique, la carence vitaminique notamment E, la malnutrition due à la cholestase chronique sont les principales causes incriminées.

7. Sur le plan de la croissance

Le retard de croissance staturo-pondéral est principalement lié à la malnutrition, au degré de la cholestase, ainsi que d'autres facteurs inhérents au syndrome (22,45,46). Ce retard est présent chez un nombre important des cas (10,11,16,44).

5/7 (71,4%) de nos patients ont présenté un retard de croissance staturo-pondéral de sévérité variable et 1/7 (14,3%) a présenté un retard statural isolé. 2/7 (28,6%) ont présenté un retard de l'âge osseux associé.

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 la nutrition entérale par sonde nasogastrique.

8. L' observance thérapeutique

8.1-Les carences vitaminiques

La malabsorption des vitamines liposolubles semble être un problème nutritionnel majeur et très spécifique de la cholestase. Cette malabsorption se manifeste par les signes de carence spécifique à chaque vitamine.

La vitamine A

La carence en vitamine A se manifeste habituellement par une sècheresse cutanée, une xérophtalmie, et une cécité nocturne.

Le dosage de taux sérique est souvent utilisé afin d'estimer le statut de la vitamine A, mais ne traduit pas correctement ce dernier.

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

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

Un rapport supérieur à 0,8 indique un statut normal en vitamine A (143,144).

Un apport régulier, et surtout par voie parentale (IM), s'avère souvent nécessaire chez les patients SAG. Une dose de 50000 UI / mois améliore le taux sériques et évite toute carences en Vitamine A

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

Ce constat explique la mauvaise observance quant à la prise régulière de Vitamine A par voie parentérale et expose aussi à la pérennité de sa carence chez nos patients SAG

La vitamine D

La carence en vitamine D peut se manifester par l'ostéoporose, les fractures osseuses, les modifications métaphysaires, l'hypocalcémie, 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 la disponibilité insuffisante de cette vitamine, mais aussi une altération du métabolisme hépatique. C'est pour cette raison que son métabolite, le 25-hydroxycholecalciferol (25-OH-D) est administré.

Le meilleur indicateur du statut de la vitamine D dans la cholestase est la concentration sérique du 25-OH-D. Des concentrations excédant nettement 25 ng/ml peuvent être considéré comme souhaitable (145).

Chez les patients SAG, la voie orale est insuffisante pour prévenir la carence. Vu le degré de la cholestase chronique, l'administration par voie IM de 5 mg une fois tous les 3 mois assure un apport optimal et permet de diminuer le risque d'apparition de signes de la carence en Vitamine D. Ce risque est toujours à craindre malgré une bonne observance thérapeutique et l'apparition de l'atteinte osseuse s'avère inéluctable dans certains cas. Une de nos patients a développé une atteinte osseuse sévère malgré l'apport régulier de Vitamine D et ayant finalement nécessité une transplantation hépatique.

La vitamine E

La carence en vitamine E chez un enfant atteint de la cholestase chronique aboutit à une dégénérescence neurologique. Ces modifications neurologiques comprennent habituellement une neuropathie périphérique, une ophtalmoplégie, une ataxie, une altération des sensations vibratoires et des lésions dégénératives de la rétine.

Ces modifications sont initialement très discrètes, mais peuvent aboutir à des lésions irréversibles au bout de quelques années.

Le suivi du traitement par la vitamine E repose sur le rapport vitamine E/lipides totaux (132,133,146).

Ce monitoring biologique en plus des signes cliniques permet une bonne indication de la voie d'administration de cette vitamine. Néanmoins, chez les SAG, la cholestase est chronique et souvent sévère entravant toute absorption digestive de cette vitamine, nécessitant ainsi son apport en IM à une dose de 10mg/kg tous les 15 jours ou son apport sous forme hydrosoluble per os.

Dans notre contexte marocain, les patients ont de grande difficultés pour respecter la prise de Vitamine E. la forme injectable n'est pas disponible et la forme hydrosoluble orale est onéreuse et peu de ménages arrivent à supporter le coût à long terme.

La vitamine K

La carence en vitamine K peut être un signe précoce de malabsorption des graisses au cours d'une cholestase, et sera responsable des saignements. Cette carence peut être détectée par un temps de prothrombine allongé(147,148).

Elle doit être administrée dès la constatation d'une cholestase, et est maintenue tant que persiste la cholestase. Elle est rapidement donnée par voie parentérale en cas de cholestase sévère à une dose de 10 mg en IM tous les 15 jours.

La survenue et la persistance des signes de carences vitaminiques malgré la prescription de la supplémentation de ces vitamines à dose adéquate et par la voie d'administration adaptée peuvent évaluer la qualité d'adhérence à la prise des traitements.

Concernant notre étude, 3/7 (42,9%) ont présenté des signes en rapport avec des carences vitaminiques. 2/7 (28,6%) avaient des taux vitaminiques bas.

8.2-Le traitement du prurit cholestatique

L'efficacité de l'AUDC ou la rifampicine dans le traitement du prurit est bien admise. Leurs places sont largement et actuellement reconnues (86–88,91,93,149).

L'association de l'AUDC et la rifampicine a été proposée vu leur effets complémentaires (94).

Dans notre étude, l'AUDC a été prescrit seul comme traitement initial chez 6/7 (85,7%). Devant le prurit réfractaire malgré l'AUDC à dose adéquate, l'association avec la rifampicine a été proposée chez 4/7 patients. $\frac{3}{4}$ (75%) ont eu une nette amélioration du prurit après quelques semaines. Une patiente garde toujours un prurit sans aucune amélioration.

La mauvaise observance du traitement doit d'abord être éliminée avant de juger du caractère réfractaire du prurit qui aboutit souvent à indiquer d'autres moyens thérapeutiques.

Deux facteurs qui peuvent être responsable de la mauvaise observance thérapeutique sont le coût et la non disponibilité de certains de ces traitements au Maroc.



Le Syndrome d'Alagille est une affection génétique à transmission autosomique dominante. C'est une affection multi systémique qui se manifeste essentiellement par une cholestase chronique, une atteinte cardiaque, une atteinte ophtalmique, une atteinte osseuse, et une dysmorphie faciale caractéristique.

Le Syndrome d'Alagille se manifeste habituellement dès les premiers mois de vie avec une expression clinique et phénotypique très variable, ce qui est une source d'erreur diagnostique, d'où la nécessité de sensibiliser les praticiens à travers une formation continue.

La ponction biopsie hépatique permet de confirmer le diagnostic positif du Syndrome devant les critères cliniques.

Le diagnostic du Syndrome d'Alagille est essentiellement clinique, mais dans les formes pauci-symptomatiques, à expression atypique, ou si la paucité ductulaire est masquée par l'installation de la fibrose, l'étude génétique aide à faciliter la confirmation du diagnostic.

La mutation du gène Jagged 1 ou Notch 2, responsable de la maladie a révolutionné le spectre clinique de cette pathologie.

La prise en charge initiale des patients atteints du Syndrome d'Alagille est essentiellement médicale et nutritionnelle en dehors de toutes complications. La prise en charge à long terme est multidisciplinaire.

Le volet nutritionnel est composé de 2 parties ; les mesures diététiques basées sur un régime hypercalorique, enrichit en triglycérides à chaînes moyennes et la supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E et K). La thérapie nutritionnelle permet de lutter contre la malnutrition, l'apparition des

signes de carence liées à la carence des vitamines liposolubles, et assurer un développement staturo-pondéral, psychomoteur et intellectuel satisfaisant.

Dans notre contexte, vu la non-disponibilité et le coût élevé de la plupart de ces produits, l'observance thérapeutique était douteuse chez certains sujets ce qui a retenti de façon négative sur leur état nutritionnel.

Le traitement du prurit est basé sur l'utilisation d'une molécule ou l'association de plusieurs en cas de prurit réfractaire. Dans notre contexte, les 2 molécules les plus utilisées étaient l'acide ursodéoxycholique et la rifampicine avec maîtrise du prurit dans la majorité des cas.

L'évolution est dépendante du phénotype, la précocité de la prise en charge, et aussi l'observance thérapeutique.

L'atteinte cardiaque conditionne la morbidité et la mortalité précoce nécessitant le suivi conjoint par une équipe de cardiologie qualifiée.

L'atteinte hépatique a un mode évolutif progressif vers l'HTP, la cirrhose, et l'insuffisance hépatocellulaire nécessitant la transplantation hépatique après plusieurs années d'évolution. Cette dernière pourra être indiquée dans d'autres situations notamment une atteinte osseuse sévère et un prurit réfractaire à toute thérapeutique.

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

Tous ces facteurs retentissent sur l'évolution clinique et détermine le pronostic à moyen et à long terme.



Résumé

Titre : Le Syndrome D'Alagille (à propos de 7 cas)

Auteur : Nketia Nana Adwoa Boatemaa

Mots-clés : Syndrome d'Alagille, Cholestase, Cirrhose, Enfant, Cardiopathie

Introduction : Le Syndrome D'Alagille ou dysplasie artériohépatique, est une affection génétique à transmission autosomique dominante, caractérisée par les atteintes multi systémiques. L'objectif de ce travail est de relever les particularités de cette affection chez l'enfant Marocain, ainsi que les difficultés diagnostiques et thérapeutiques dans le contexte marocain.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective concernant sept cas de Syndrome d'Alagille colligés au service d'hépatogastro-entérologie et nutrition pédiatriques à l'Hôpital d'Enfants de Rabat, durant une période de 14 ans allant de janvier 2002 à mars 2016.

Résultats : Il s'agit de 2 garçons et 5 filles, ayant tous présenté un ictère cutanéomuqueux d'allure cholestatique évoluant depuis les premiers mois de vie.

L'examen clinique retrouve un ictère cutanéomuqueux chez tous les patients, une dysmorphie faciale caractéristique du Syndrome d'Alagille chez 5 patients. L'examen ophtalmologique a mis en évidence la présence d'un embryotoxon postérieur chez 6 patients. Présence de vertèbres en « ailes de papillon » chez 2 patients. La biopsie hépatique a confirmé la paucité des voies biliaires intrahépatique chez tous les patients. La prise en charge a consisté en un régime hypercalorique enrichi en triglycérides à chaînes moyennes, et une supplémentation vitaminique chez tous les patients. La prescription de l'acide ursodéoxycholique chez 6 patients. Le recul varie de 2 mois à 9 ans.

Conclusion : Le syndrome d'Alagille est caractérisé par la variabilité de l'expression clinique. Le prurit réfractaire peut être un symptôme très débilitant. L'observance thérapeutique est un élément très important, et peut conditionner l'évolution de la maladie à court et à long terme. Le pronostic est lié principalement à la sévérité de l'atteinte cardiaque.

Abstract

Title: Alagille Syndrome (concerning 7 cases)

Author: Nketia Nana Adwoa Boatemaa

Key words: Alagille Syndrome, cholestasis, cirrhosis, infant, cardiopathy

Introduction: Alagille syndrome (AGS) or arteriohepatic dysplasia is a genetic disease whose transmission follows an autosomal dominant pattern characterized by multisystemic disorders. The objective of this work is to identify the characteristics of this condition in the Moroccan child, as well as its diagnostic and therapeutic challenges in the Moroccan context.

Patients and Methods: This is a retrospective study of seven patients suffering from Alagille Syndrome, compiled at the Department of hepatology, gastroenterology and pediatric nutrition of the Rabat Children's Hospital, for a period of 14 years from January 2002 to March 2016.

Results: There are two boys and five girls, all presenting cholestatic jaundice, evolving since the first months after birth.

Clinical examination found cholestatic jaundice in all the patients, characteristic facies of Alagille Syndrome in five patients, and systolic heart murmur in three patients. Ophthalmological examination showed posterior embryotoxon in six patients. Butterfly vertebrae in two patients. Liver biopsy confirmed paucity of intrahepatic bile ducts in all patients. Medical management consisted of high-energy diet enriched with medium-chain triglycerides, and fat-soluble vitamin supplementation in all patients. Ursodeoxycholic acid prescribed in six patients.

Conclusion: Alagille Syndrome is characterized by its clinical variability. Refractory pruritus can be a debilitating symptom in AGS patients. Therapeutic adherence is an important factor, and can determine the short and long-term evolution of the disease. Prognosis is primarily linked to the severity of cardiac involvement.

ملخص

العنوان: متلازمة الاجيل (حول سبع حالات)

المؤلف: نكينيا نانا ادوا بواتيما

كلمات أساسية: متلازمة الاجيل ، ركود صفراوي ، تليف الكبد ، اطفال ، مرض القلب

مقدمة:

متلازمة الاجيل اوالتشوه الشرياني الوريدي هو اضطراب وراثي ذو انتقال عبر كروموسومات جسمية مهيمنة ،يتميز بخلل في العديد من أجهزة الجسم. و الهدف من هذا العمل هو الكشف عن مميزات هذا المرض لدى الطفل المغربي , مع تحديد الصعوبات التشخيصية و العلاجية في السياق المغربي .

مواد وطرق:

قمنا بدراسة رجعية لسبع حالات تحمل متلازمة الاجيل ثم جمعها في مصلحة الكبد والجهاز الهضمي والتغذية داخل مستشفى الأطفال بالرباط خلال 14 سنة وذلك في الفترة الممتدة بين يناير 2002 و مارس 2016

وقد تطرقت الدراسة للمعطيات الوبائية ،و السريرية ،و البيولوجية خلال التشخيص، وكذلك أشكال الاستجابة لمختلف الصيغ العلاجية.

نتائج:

يتعلق الأمر بطفلين و 5 طفلات و الذين اشتكوا جميعهم من يرقان ركودي منذ أشهرهم الأولى . قرابة العصب كانت موجودة لدى مريضين . و ولادة قبل الأوان لدى مريض واحد. وقد وجدنا خلال فحص العيون وجود قوس القرنية الخلفية لدى 6 مرضى . كما أوضحت التحاليل البيولوجية وجود ركود صفراوي مهم لدى كل المرضى. وجود

فقرات على شكل "أجنحة الفراشة" لدى مريضين .

وأكدت خزعة الكبد ندرة القنوات الصفراوية داخل الكبد لدى جميع المرضى .

واعتمد العلاج على نظام غذائي غني بالسعرات الحرارية والدهون الثلاثية ذات سلسلة متوسطة و مكملات فيتامينية لدى جميع المرضى.

و تضمن العلاج وصفة طبية لحامض اورسوديوكسيكوليك لفائدة ست مرضى.

تراوحت مدة التراجع بين شهرين و 9 سنوات.

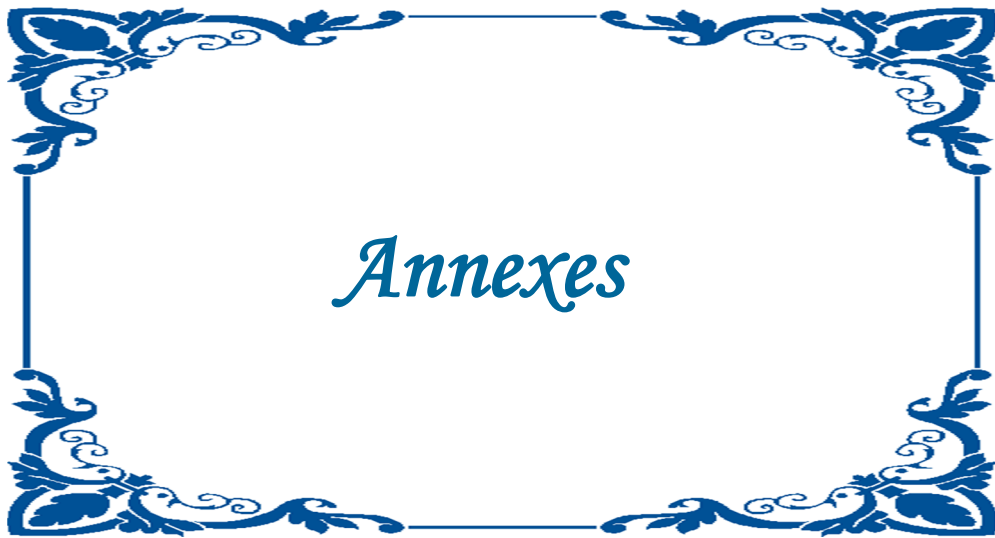
خاتمة:

تتميز متلازمة الاجيل باختلاف تعبيرها السريري .الحكة المستعصية من الأعراض الموهنة جدا.

الالتزام العلاجي عنصر مهم جدا وقد يؤثر على تطور المرض سواء على المدى القريب او البعيد .

عدم توافر بعض المنتجات العلاجية في المغرب في بعض الحالات ، يعيق الالتزام بالعلاج .

ويرتبط العنصر النذير الرئيسي بخطورة الإصابة القلبية .



DEVELOPPEMENT PSYCHO-MOTEUR :

NORMAL

RETARD

ÂGE :

RENDEMENT SCOLAIRE :

BONNE

RETARD

TEGUMENTS :

ICTERE C-M

SIGNE DE GRATTAGE

XANTHOMES

DYSMORPHIE FACIALE :

FRONT BOMBANT

HYPERTELORISME

MENTON POINTUE

PAVILLON DE L'OREILLE LARGE

YEUX ENFONCES

RACINE DU NEZ APLATIE

MENTON PROJETE EN AVANT

FACIES TRIANGULAIRE

EXAMEN ABDOMINAL

HPM :

TAILLE

CONSISTENCE

ABSENTE

SPM :

TAILLE

ABSENTE

CVC :

ABSENTE

ANGIOME :

ABSENT

EXAMEN CV

SOUFFLE :

EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE

EMBROTOXON POSTERIEUR

ANOMALIE D'AXENFELD

RETINITE PIGMENTAIRE
AUTRE

DRUSEN DU NERF OPTIQUE

EXAMENS COMPLEMENTAIRES INITIAUX

BIOLOGIQUE

HEPATIQUE

CHOLESTASE BIOLOGIQUE :

B.T B.D
PAL G-GT
CHOLESTEROLEMIE

TRIGLYCERIDES

CYTOLSE HÉPATIQUE :

ASAT/GOT

ALAT/GPT

TEMPS DE PROTHROMBINE :

RENAL :

UREE

CREATININE

AUTRE :

HVB HVC
 α 1AT

CMV
TEST DE LA SUEUR

NON
FAIT

RADIOLOGIQUES

ECHOGRAPHIE ABDOMINAL :

ECHOGRAPHIE RENAL :

REIN ECTOPIQUE

URETERE BIFIDE

REIN UNIQUE
PETIT REIN
AUTRES

REIN MULTIKYSTIQUE
STENOSE DE L'ARTERE RENALE

IMAGERIE CARDIAQUE :

ATRESIE DES ARTERES PULMONAIRES

STENOSE DES ARTERES PULMONAIRES

TETRALOGIE DE FALLOT

CIA

CIV

AUTRE

IMAGERIE OSSEUSE :

ASPECT EN AILES DE PAPILLON DES VERTEBRES

HEMIVERTEBRE

ABSENCE DU 12e COTE

RACOURCISSEMENT DES CUBITUS

RACOURCISSEMENT DES RADIUS

RACOURCISSEMENT DES PHALANGES DISTALES

CRANIOSTENOSE

AUTRE :

BIOPSIE HEPATIQUE

PAUCITE

DUCTULAIRE :

IMMUNOHISTOCHEMIE :

FIBROSE :

CIRRHOSE :

ETUDE GENETIQUE

PRISE EN CHARGE INITIALE

PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

REGIME HYPERCALORIQUE :

ENRICHISSEMENT EN TRIGLYCERIDES A CHAINE MOYENNE : NON PRISE

SUPPLEMENTATION EN VITAMINES LIPOSOLUBLE :

VITAMINE A	POSOLOGIE	VOIE
VITAMINE D	POSOLOGIE	VOIE
VITAMINE E	POSOLOGIE	VOIE
VITAMINE K	POSOLOGIE	VOIE

TRAITEMENT DU PRURIT

MEDICAMENTEUSE

ACIDE URSODEOXYCHOLIQUE : POSOLOGIE VOIE

RIFAMPICINE : POSOLOGIE VOIE

RESINES ECHANGEUSES D'ION NON ABSORBABLE :

CHOLESTYRAMINE POSOLOGIE VOIE

COLESTIPOL POSOLOGIE VOIE

COLESEVELAM POSOLOGIE VOIE

ANTAGONISTES DES OPACIES :

AUTRES

ATTEINTE HÉPATIQUE :

GREFFE HEPATIQUE

AUTRE

ATTEINTE CARDIOVASCULAIRE

ATTEINTE RENALE

		EVOLUTION	
<u>CLINIQUE</u>			
<u>ATTEINTE HEPATIQUE</u>			
ICTÈRE :	PERSISTANCE	AGGRAVATION	REGRESSION
PRURIT :	PERSISTANCE DE NOVO	AGGRAVATION DATE/AGE D'APPARITION	REGRESSION
RETENTISSEMENT :			
	INSOMNIANT	DERANGEANT	
	LESION DE GRATTAGE	IRRITABILITE	
	AUTRE		
HPM :		TAILLE	ABSENT
SPM :		TAILLE	ABSENT
SIGNES D'IHC :			ABSENT
SIGNES D'HTP :			ABSENT
	HEMATEMESE	MELENA	ANEMIE
	AGE DE 1ER SAIGNEMENT		
AUTRES :			

ATTEINTE CARDIOVASCULAIRE

INSUFFISANCE CARDIAQUE DROITE
INSUFFISANCE CARDIAQUE
GAUCHE
INSUFFISANCE CARDIAQUE GLOBALE
AUTRE :

ATTEINT RENALE

INSUFFISANCE RENALE
HTA RENOVASCULAIRE
NEPHROPATHIE TUBULO-INTERSTITIELLE
AUTRES :

ATTEINTE OSSEUSE

FRACTURES PATHOLOGIQUES
OSTEOPOROSE
OSTEOPENIE
RETARD DE L'AGE OSSEUSE

ATTEINTE OPHTHALMOLOGUE/ORL

ACUITE VISUELLE
SINUSITE CHRONQUE
OTITE MOYENNE
HYPOACOUSIE
AUTRES

ATTEINTE RESPIRATOIRE

DEVELOPPEMENT STATURO-PONDERAL

POIDS :	NORMAL	RETARD	D.S
TAILLE :	NORMAL	RETARD	D.S
RATTRAPAGE SI RETARD		OUI	NON

BIOPSIE HÉPATIQUE

IHC
CIRRHOSE
CARCINOME HEPATIQUE
AUTRE

IMAGERIE DE CONTRÔLE

ECHOCOEUR :

FIBROSCOPIE :

AUTRE :

**PRISE EN CHARGE DES
COMPLICATIONS**



- [1] Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* Nature Publishing Group; 2012;20(3):251–7.
- [2] Young I, Wilkie A. Syndrome of the month. *J Med Genet.* 1994;31:744.
- [3] Vajro P, Ferrante L, Paoletta G. Alagille syndrome: An overview. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* Elsevier Masson SAS; 2012;36(3):275–7.
- [4] Lewis J. Notch signalling and the control of cell fate choices in vertebrates. *Semin Cell Dev Biol.* 1998 Dec;9(6):583–9.
- [5] Jones EA, Clement-Jones M, Wilson DI. JAGGED1 expression in human embryos: correlation with the Alagille syndrome phenotype. *J Med Genet.* 2000 Sep 1;37(9):658–62.
- [6] McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet.* 2006 Jul;79(1):169–73.
- [7] Alagille D, Habib E, Thomassin N. L'atresie des voies biliaires extrahepatiques permeables chez l'enfant. *J Par Pediatr.* 1969;
- [8] Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child.* 1973 Jun;48(6):459–66.

- [9] Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr*. 1975 Jan;86(1):63–71.
- [10] Subramaniam P, Knisely a, Portmann B, Qureshi S a, Aclimandos W a, Karani JB, et al. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(1):84–9.
- [11] Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautler M, Odièvre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases. *J Pediatr*. 1987 Feb;110(2):195–200.
- [12] Heubi JE, Hollis BW, Specker B, Tsang RC. Bone disease in chronic childhood cholestasis. I. Vitamin D absorption and metabolism. *Hepatology* . 1989;9(2):258–64.
- [13] Rosenfield NS, Kelley MJ, Jensen PS, Cotlier E, Rosenfield AT, Riely CA. Arteriohepatic dysplasia: radiologic features of a new syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 1980 Dec;135(6):1217–23.
- [14] Kamath BM, Piccoli DA. Encyclopedia of Gastroenterology. Encyclopedia of Gastroenterology. Elsevier; 2004. 20-24 p.
- [15] Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Semin Liver Dis*. 2001 Nov 1;21(4):525–34.

- [16] Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli D a. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*. 1999;29(3):822–9.
- [17] Spinner NB. Genetics of Alagille syndrome. *Prog Pediatr Cardiol*. 2005;20(2):169–76.
- [18] Kamath BM, Loomes KM, Piccoli D a. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(6):580–6.
- [19] Lykavieris P. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut*. 2001 Sep 1;49(3):431–5.
- [20] Kamath BM, Munoz PS, Bab N, Baker A, Chen Z, Spinner NB, et al. A longitudinal study to identify laboratory predictors of liver disease outcome in Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 May;50(5):526–30.
- [21] Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM, Smith DJ, Silverman A, Sokol RJ. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr*. 1995 Aug;127(2):220–4.
- [22] Alagille D. Alagille syndrome today. *Clin Investig Med Médecine Clin Exp*. 1996 Oct;19(5):325–30.

- [23] McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, Piccoli D a., Emerick KM, Spinner NB, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation*. 2002;106(20):2567–74.
- [24] MacMillan JC, Shepherd R, Heritage M. Arteriohepatic dysplasia (Alagille syndrome; Watson-Alagille syndrome). *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1998;12(2):275–91.
- [25] Hingorani M, Nischal KK, Davies A, Bentley C, Vivian A, Baker AJ, et al. Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmology*. 1999 Feb;106(2):330–7.
- [26] Puklin JE, Riely CA, Simon RM, Cotlier E. Anterior Segment and Retinal Pigmentary Abnormalities in Arteriohepatic Dysplasia. *Ophthalmology*. 1981 Apr;88(4):337–47.
- [27] Wells KK, Pulido JS, Judisch GF, Ossoinig KC, Fisher TC, Labrecque DR. Ophthalmic Features of Alagille Syndrome (Arteriohepatic Dysplasia). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. SLACK Incorporated; 1993 Mar 1;30(2):130–5.
- [28] McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns*. 1999 Jan;10(1):11–24.

- [29] Greenwood RD, Rosenthal A, Crocker AC, Nadas AS. Syndrome of Intrahepatic Biliary Dysgenesis and Cardiovascular Malformations. *Pediatrics*. 1976 Aug 1;58(2):243–7.
- [30] Berrocal T, Gamo E, Navalón J, Prieto C, Al-Assir I, Cortés P, et al. Syndrome of Alagille: radiological and sonographic findings A review of 37 cases. *Eur Radiol*. 2014 Apr 3;7(1):115–8.
- [31] Kamath BM, Stolle C, Bason L, Colliton RP, Piccoli DA, Spinner NB, et al. Craniosynostosis in Alagille syndrome. *Am J Med Genet*. 2002 Oct 1;112(2):176–80.
- [32] Kamath BM, Loomes KM, Oakey RJ, Emerick KEM, Conversano T, Spinner NB, et al. Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies? *Am J Med Genet*. 2002 Oct 1;112(2):163–70.
- [33] Kamath BM, Podkameni G, Hutchinson AL, Leonard LD, Gerfen J, Krantz ID, et al. Renal anomalies in Alagille syndrome: a disease-defining feature. *Am J Med Genet A*. 2012 Jan;158A(1):85–9.
- [34] Berard E, Triollo V, Sarles J, Gagnadoux MF, Wernert F, Niaudet P. Hypertension renovasculaire et atteinte vasculaire chez 5 patients présentant un syndrome d'alagille. *Arch Pédiatrie*. 1997 Jan;4:239s.
- [35] Russo PA, Ellis D, Hashida Y. Renal Histopathology in Alagille's Syndrome. *Pediatr Pathol*. Taylor & Francis; 2009 Jul 9
- [36] Martin SR, Garel L, Alvarez F. Alagille's syndrome associated with cystic renal disease. *Arch Dis Child*. 1996 Mar 1;74(3):232–5.

- [37] Nischal KK, Hingorani M, Bentley CR, Vivian AJ, Bird AC, Baker AJ, et al. Ocular Ultrasound in Alagille Syndrome. *Ophthalmology*. 1997 Jan;104(1):79–85.
- [38] Harendza S, Hubner C, Glaser C. Renal failure and hypertension in Alagille syndrome with a novel JAG1 mutation. *J* 2005
- [39] Kamath BM, Spinner NB, Rosenblum ND. Renal involvement and the role of Notch signalling in Alagille syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Jul;9(7):409–18.
- [40] Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM, Chudley AE, Booth C, Piccoli D a., et al. Vascular Anomalies in Alagille Syndrome: A Significant Cause of Morbidity and Mortality. *Circulation*. 2004;109(11):1354–8.
- [41] Kayhan A, Ilkhchoui Y, Venu N, Jensen DM, Oto A. Multiple abdominal vascular anomalies in a patient with Alagille syndrome. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Jun;21(6):937–40.
- [42] Emerick KM, Krantz ID, Kamath BM, Darling C, Burrowes DM, Spinner NB, et al. Intracranial vascular abnormalities in patients with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(1):99–107.
- [43] Arvay JL, Zemel BS, Gallagher PR, Rovner AJ, Mulberg AE, Stallings VA, et al. Body composition of children aged 1 to 12 years with biliary atresia or Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Feb;40(2):146–50.

- [44] Deprettere A, Portmann B, Mowat AP. Syndromic paucity of the intrahepatic bile ducts: diagnostic difficulty; severe morbidity throughout early childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Jan;6(6):865–71.
- [45] Olsen IE, Ittenbach RF, Rovner AJ, Leonard MB, Mulberg AE, Stallings VA, et al. Deficits in size-adjusted bone mass in children with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jan;40(1):76–82.
- [46] Bucuvalas JC, Horn JA, Carlsson L, Balistreri WF, Chernausek SD. Growth hormone insensitivity associated with elevated circulating growth hormone-binding protein in children with Alagille syndrome and short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Jun 1;76(6):1477–82.
- [47] Kahn E, Markowitz J, Aiges H, Daum F. Human ontogeny of the bile duct to portal space ratio. *Hepatology.* 1989 Jul ;10(1):21–3.
- [48] Kahn E. Paucity of interlobular bile ducts. Arteriohepatic dysplasia and nonsyndromic duct paucity. *Perspect Pediatr Pathol.* 1991 Jan;14:168–215.
- [49] Kaye AJ, Rand EB, Munoz PS, Spinner NB, Flake AW, Kamath BM. Effect of Kasai procedure on hepatic outcome in Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Sep;51(3):319–21.
- [50] Brou C, Logeat F. Endocytose et voie de signalisation Notch. *M/S médecine Sci. SRMS: Société de la revue médecine/sciences; Éditions EDK;* 2006;22(8–9):685–8.

- [51] Weijzen S, Rizzo P, Braid M, Vaishnav R, Jonkheer SM, Zlobin A, et al. Activation of Notch-1 signaling maintains the neoplastic phenotype in human Ras-transformed cells. *Nat Med.* 2002 Sep;8(9):979–86.
- [52] Kastner P, Chan S. La voie Notch au centre du mécanisme de leucémogénèse dans un modèle murin de leucémies T. *M/S médecine Sci. SRMS: Société de la revue médecine/sciences; Éditions EDK; 2006;22(8–9):708–10.*
- [53] Leethanakul C, Patel V, Gillespie J, Pallente M, Ensley JF, Koontongkaew S, et al. Distinct pattern of expression of differentiation and growth-related genes in squamous cell carcinomas of the head and neck revealed by the use of laser capture microdissection and cDNA arrays. *Oncogene.* 2000 Jun 29;19(28):3220–4.
- [54] Rae FK, Stephenson SA, Nicol DL, Clements JA. Novel association of a diverse range of genes with renal cell carcinoma as identified by differential display. *Int J cancer.* 2000 Dec 1;88(5):726–32.
- [55] Song LL, Peng Y, Yun J, Rizzo P, Chaturvedi V, Weijzen S, et al. Notch-1 associates with IKK α and regulates IKK activity in cervical cancer cells. *Oncogene.* Macmillan Publishers Limited; 2008 Oct 2;27(44):5833–44.
- [56] Rizzo P, Osipo C, Foreman K, Golde T, Osborne B, Miele L. Rational targeting of Notch signaling in cancer. *Oncogene.* Macmillan Publishers Limited; 2008 Sep 1;27(38):5124–31.

- [57] Maple H, Dasgupta P. The role of “notch” in urological cancers. *BJU Int.* 2009 Jul;104(1):1–2.
- [58] Zagouras P, Stifani S, Blaumueller CM, Carcangiu ML, Artavanis-Tsakonas S. Alterations in Notch signaling in neoplastic lesions of the human cervix. *Proc Natl Acad Sci.* 1995 Jul 3;92(14):6414–8.
- [59] Kamath BM, Krantz ID, Spinner NB, Heubi JE, Piccoli D a. Monozygotic twins with a severe form of Alagille syndrome and phenotypic discordance. *Am J Med Genet.* 2002;112(2):194–7.
- [60] Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet.* 1997 Jul;16(3):243–51.
- [61] Oda T, Elkahloun AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet.* 1997 Jul;16(3):235–42.
- [62] Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature.* 1996 Oct 24;383(6602):707–10.
- [63] Xue Y, Gao X, Lindsell CE, Norton CR, Chang B, Hicks C, et al. Embryonic Lethality and Vascular Defects in Mice Lacking the Notch Ligand Jagged1. *Hum Mol Genet.* 1999 May 1 8(5):723–30.

- [64] McCright B, Lozier J, Gridley T. A mouse model of Alagille syndrome: Notch2 as a genetic modifier of Jag1 haploinsufficiency. *Development*. 2002 Feb 15;129(4):1075–82.
- [65] Spinner NB, Colliton RP, Crosnier C, Krantz ID, Hadchouel M, Meunier-Rotival M. Jagged1 mutations in alagille syndrome. *Hum Mutat*. 2001 Jan;17(1):18–33.
- [66] Kamath BM, Thiel BD, Gai X, Conlin LK, Munoz PS, Glessner J, et al. SNP array mapping of chromosome 20p deletions: genotypes, phenotypes, and copy number variation. *Hum Mutat*. 2009 Mar;30(3):371–8.
- [67] Giannakudis J, Röpke A, Kujat A, Krajewska-Walasek M, Hughes H, Fryns JP, et al. Parental mosaicism of JAG1 mutations in families with Alagille syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2001 Mar;9(3):209–16.
- [68] Yuan ZR, Kobayashi N, Kohsaka T. Human Jagged 1 mutants cause liver defect in Alagille syndrome by overexpression of hepatocyte growth factor. *J Mol Biol*. 2006;356(3):559–68.
- [69] Morrow D, Guha S, Sweeney C, Birney Y, Walshe T, O'Brien C, et al. Notch and vascular smooth muscle cell phenotype. *Circ Res*. 2008 Dec 5;103(12):1370–82.
- [70] Rocha R, Soro I, Leitão A, Silva ML, Leão M. Moyamoya vascular pattern in alagille syndrome. *Pediatr Neurol*. Elsevier Inc.; 2012;47(2):125–8.

- [71] Silberbach M, Lashley D, Reller MD, Kinn WF, Terry A, Sunderland CO. Arteriohepatic dysplasia and cardiovascular malformations. *Am Heart J*. 1994 Mar;127(3):695–9.
- [72] Vobecky SJ, Williams WG, Trusler GA, Coles JG, Rebeyka IM, Smallhorn J, et al. Survival analysis of infants under age 18 months presenting with tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*. 1993 Oct;56(4):944–9.
- [73] Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and toporitus. *Gastroenterology*. 1977 Nov;73(5):1125–30.
- [74] Jones EA, Bergasa N V. Hypothesis the pruritus of cholestasis: From bile acids to opiate agonists. *Hepatology*. 1990 May;11(5):884–7.
- [75] Jones EA, Bergasa N V. The pruritus of cholestasis. *Hepatology*. 1999 Apr;29(4):1003–6.
- [76] Ständer S, Steinhoff M, Schmelz M, Weisshaar E, Metze D, Luger T. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. *Arch Dermatol. American Medical Association*; 2003 Nov 1;139(11):1463–70.
- [77] Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Apr;17(7):857–70.
- [78] Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RPJ, Pusch T. Pathogenesis and Treatment of Pruritus in Cholestasis. *Drugs*. 2008;68(15):2163–82.

- [79] Kremer AE, Oude Elferink RPJ, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011 Feb;35(2):89–97.
- [80] Jacquemin E. Les cholestases néonatales : diagnostic et étiologie. *Arch Pédiatrie*. 2001 May;8:412–4.
- [81] Bernard O. [Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice]. *Arch pédiatrie organe Off la Société Fr pédiatrie*. 1998 Sep;5(9):1031–5.
- [82] YEHEZKELY-SCHILDKRAUT V, MUNICHOR M, MANDEL H, BERKOWITZ D, HARTMAN C, ESHACH-ADIV O, et al. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: Report of 10 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Lippincott Williams & Wilkins;;37(5):546–9.
- [83] Chin S, Shepherd R, Thomas B, Cleghorn G, Patrick M, Wilcox J, et al. The nature of malnutrition in children with end-stage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr*. 1992 Jul 1;56(1):164–8.
- [84] Lacaille F, Lachaux A. *Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant*. Doin; 2010. 408 p.
- [85] Bach A, Babayan V. Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr*. 1982 Nov 1;36(5):950–62.
- [86] Dinler G, Koçak N, Yüce A, Gürakan F, Ozen H. Ursodeoxycholic acid therapy in children with cholestatic liver disease. *Turk J Pediatr* Jan;41(1):91–8.

- [87] Narkewicz MR, Smith D, Gregory C, Lear JL, Osberg I, Sokol RJ. Effect of ursodeoxycholic acid therapy on hepatic function in children with intrahepatic cholestatic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998 Jan;26(1):49–55.
- [88] BALISTRERI WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease : The role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Lippincott Williams & Wilkins;;24(5):573–89.
- [89] Vicinanza A, Cirillo F, Ferrari F, Lombardi F, Rinaldi S, Verrico A, et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy in children with alagille syndrome. *Dig Liver Dis.* 2008 Oct;40(10):A106.
- [90] Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* Nature Publishing Group; 2006 Jun;3(6):318–28.
- [91] Cynamon HA, Andres JM, Iafrate RP. Rifampin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology.* 1990 Apr;98(4):1013–6.
- [92] Gregorio G V, Ball CS, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Effect of rifampicin in the treatment of pruritus in hepatic cholestasis. *Arch Dis Child.* 1993 Jul 1;69(1):141–3.
- [93] 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.

- [94] 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.
- [95] Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int*. 2006 Oct;26(8):943–8.
- [96] VAN ITALLIE TB, HASHIM SA, CRAMPTON RS, TENNENT DM. The treatment of pruritus and hypercholesteremia of primary biliary cirrhosis with cholestyramine. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 1961 Sep 7;265:469–74.
- [97] Oster ZH, Rachmilewitz EA, Moran E, Stein Y. Relief of pruritus by cholestyramine in chronic liver disease. *Isr J Med Sci*. 1965 Jul;1(4):599–606.
- [98] Kirby J, Heaton KW, Burton JL. Pruritic Effect of Bile Salts. *BMJ*. 1974 Dec 21;4(5946):693–5.
- [99] Duncan JS, Kennedy HJ, Triger DR. Treatment of pruritus due to chronic obstructive liver disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Jul 7;289(6436):22.

- [100] Di Padova C, Tritapepe R, Rovagnati P, Rossetti S. Double-blind placebo-controlled clinical trial of microporous cholestyramine in the treatment of intra- and extra-hepatic cholestasis: relationship between itching and serum bile acids. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1984 Dec;6(12):773–6.
- [101] Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with alagille syndrome: the King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Aug;57(2):149–54.
- [102] Aldridge MA, Ito MK. Colesevelam Hydrochloride: A Novel Bile Acid-Binding Resin. *Ann Pharmacother*. SAGE Publications; 2001 Jul 1;35(7–8):898–907.
- [103] Berg C. Use of colesevelam hydrochloride (welchol (TM)) as a novel therapeutic agent for the management of refractory pruritus in chronic liver disease. *Hepatology*. 2001;
- [104] Rust C, Sauter GH, Oswald M, Büttner J, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, et al. Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest*. 2000 Feb;30(2):135–9.
- [105] Wolfhagen F, Sternieri E, Hop W, Vitale G, Bertolotti M, Van Buuren H. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1997 Oct;113(4):1264–9.

- [106] Bernstein JE. Relief of Intractable Pruritus With Naloxone. *Arch Dermatol.* American Medical Association; 1979 Nov 1;115(11):1366.
- [107] Thornton JR, Losowsky MS. Opioid peptides and primary biliary cirrhosis. *BMJ.* 1988 Dec 10;297(6662):1501–4.
- [108] Bergasa NV. Effects of Naloxone Infusions in Patients with the Pruritus of Cholestasis: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med.* American College of Physicians; 1995 Aug 1 ;123(3):161.
- [109] Bergasa N V., Alling DW, Talbot TL, Wells MC, Jones EA. Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: A controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3):431–4.
- [110] Carson KL, Tran TT, Cotton P, Sharara AI, Hunt CM. Pilot study of the use of naltrexone to treat the severe pruritus of cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1996 May;91(5):1022–3.
- [111] Terg R, Coronel E, Sordá J, Muñoz AE, Findor J. Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol.* 2002 Dec;37(6):717–22.
- [112] Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology.* Elsevier; 1988 Jul 1;95(1):130–6.

- [113] Schwartz R, Rehder K, Parsons DJ, Morrell DS. Intense pruritus and failure to thrive in Alagille syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(2 SUPPL. 1):9–11.
- [114] Mattei P, Von Allmen D, Piccoli D, Rand E. Relief of intractable pruritis in Alagille syndrome by partial external biliary diversion. *J Pediatr Surg.* 2006;41(1):104–7.
- [115] Emerick KM, Whittington PF. Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology.* 2002 Jun;35(6):1501–6.
- [116] Gauderer MW., Boyle JT. Cholecystoappendicostomy in a child with alagille syndrome. *J Pediatr Surg.* 1997 Feb;32(2):166–7.
- [117] Neimark E, Shneider B. Summary of “Novel and Pharmacological Approaches to Chronic Cholestasis in Children.” *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003 Feb;36(2):296–7.
- [118] NG VL, RYCKMAN FC, PORTA G, MIURA IK, DE CARVALHO E, SERVIDONI MF, et al. Long-term outcome after partial external biliary diversion for intractable pruritus in patients with intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Lippincott Williams & Wilkins;;30(2):152–6.
- [119] 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.

- [120] Modi BP, Suh MY, Jonas MM, Lillehei C, Kim HB. Ileal exclusion for refractory symptomatic cholestasis in Alagille syndrome. *J Pediatr Surg.* 2007 May;42(5):800–5.
- [121] Bustorff-Silva J, Sbraggia Neto L, Olímpio H, de Alcantara RV, Matsushima E, 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;42(8):1337–40.
- [122] Gün F, Erginel B, Durmaz O, Sökücü S, Salman T, Celik A. An outstanding non-transplant surgical intervention in progressive familial intrahepatic cholestasis: partial internal biliary diversion. *Pediatr Surg Int.* 2010 Aug;26(8):831–4.
- [123] Mochizuki K, Obatake M, Takatsuki M, Nakatomi A, Hayashi T, Okudaira S, et al. Partial internal biliary diversion for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Pediatr Surg Int.* 2012 Jan;28(1):51–4.
- [124] Sheflin-Findling S, Arnon R, Lee S, Chu J, Henderling F, Kerkar N, et al. Partial internal biliary diversion for Alagille syndrome: Case report and review of the literature. *J Pediatr Surg.* Elsevier Inc.; 2012;47(7):1453–6.
- [125] Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y, Uryuhara K, Sakamoto S, Ito T, et al. Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. *Transplantation.* 2003 Jun 27;75(12):2147–50.

- [126] Cardona J, Houssin D, Gauthier F, Devictor D, Losay J, Hadchouel M, et al. Liver transplantation in children with Alagille syndrome--a study of twelve cases. *Transplantation*. 1995 Aug 27;60(4):339–42.
- [127] Kamath BM, Schwarz KB, Hadzić N. Alagille syndrome and liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jan;50(1):11–5.
- [128] Englert C, Grabhorn E, Burdelski M, Ganschow R. Liver transplantation in children with Alagille syndrome: indications and outcome. *Pediatr Transplant*. 2006 Mar;10(2):154–8.
- [129] Gurkan A, Emre S, Fishbein TM, Brady L, Millis M, Birnbaum A, et al. Unsuspected bile duct paucity in donors for living-related liver transplantation: two case reports. *Transplantation*. 1999 Feb 15;67(3):416–8.
- [130] Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, Martin MG, Rosenthal P, Hall TR, et al. Variable Morbidity in Alagille Syndrome: A Review of 43 Cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Oct;29(4):431–7.
- [131] Mozhgan Z, Bitar G, Mahmood H, Hajar E. Paucity of intrahepatic bile ducts in neonates: the first case series from Iran. *Iran J Pediatr*. 2013 Mar;23(1):65–70.
- [132] 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.

- [133] Sokol RJ, Guggenheim MA, 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.
- [134] Bhadri VA, Stormon MO, Arbuckle S, Lam AH, Gaskin KJ, Shun A. Hepatocellular carcinoma in children with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Nov;41(5):676–8.
- [135] Kaufman SS. Hepatocarcinoma in a Child With the Alagille Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med. American Medical Association;* 1987 Jun 1;141(6):698.
- [136] Castañeda C, Fragoso T, Gra B, Guerra L, Castellanos O, Trujillo ME. [Alagille's syndrome in Cuba. A report of 9 cases]. *G E N.* Jan;46(4):341–6.
- [137] Kim B, Park S-H, Ran Yang H, Kee Seo J, Sun Kim W, Chi JG. Hepatocellular carcinoma occurring in Alagille syndrome. *Pathol - Res Pract.* Elsevier GmbH; 2005 Mar;201(1):55–60.
- [138] Lykavieris P, Crosnier C, Trichet C, Meunier-Rotival M, Hadchouel M. Bleeding tendency in children with Alagille syndrome. *Pediatrics.* 2003 Jan;111(1):167–70.
- [139] Heubi JE, Hollis BW, Specker B, Tsang RC. Bone disease in chronic childhood cholestasis. I. vitamin D absorption and metabolism. *Hepatology.* 1989 Feb;9(2):258–64.

- [140] Heubi JE, Higgins J V, Argao EA, Sierra RI, Specker BL. The role of magnesium in the pathogenesis of bone disease in childhood cholestatic liver disease: a preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997 Oct;25(3):301–6.
- [141] Bulman MP, Kusumi K, Frayling TM, McKeown C, Garrett C, Lander ES, et al. Mutations in the human delta homologue, *DLL3*, cause axial skeletal defects in spondylocostal dysostosis. *Nat Genet.* 2000 May;24(4):438–41.
- [142] 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 Apr;66(4):518–23.
- [143] Hochman J, Balistreri W. Neonatal cholestasis: differential diagnosis, evaluation and management. *Hepatobiliary, Pancreat Splenic Dis* 1997
- [144] Amédée-Manesme O, Furr HC, Alvarez F, Hadchouel M, Alagille D, Olson JA. Biochemical indicators of vitamin A depletion in children with cholestasis. *Hepatology.* 1985 Nov;5(6):1143–8.
- [145] Argao EA, Specker BL, Heubi JE. Bone mineral content in infants and children with chronic cholestatic liver disease. *Pediatrics.* 1993 Jul;91(6):1151–4.
- [146] Nasr SZ, O'Leary MH, Hillermeier C. Correction of vitamin E deficiency with fat-soluble versus water-miscible preparations of vitamin E in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1993 May;122(5):810–2.

- [147] Amédée-Manesme O, Lambert WE, Alagille D, De Leenheer AP. Pharmacokinetics and safety of a new solution of vitamin K1(20) in children with cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992 Mar;14(2):160–5.
- [148] 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.* 2008 Mar;167(2):165–9.
- [149] Gregorio G V, Ball CS, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Effect of rifampicin in the treatment of pruritus in hepatic cholestasis. *Arch Dis Child.* 1993 Jul 69(1):141–3.
- [150] Smithson S, Hall D, Trachtenberg B, Bhimaraj A, Estep JD, Balzer DT, et al. Treatment of cardiovascular complications of Alagille syndrome in clinical optimization for liver transplantation. *Int J Cardiol.* The Authors; 2014;176(2):e37–40.

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 لخدمة الإنسانية .
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض 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 .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 306

سنة : 2016

متلازمة الاجيل (بصدد سبع حالات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: نانا ادووا بواطوما نكينيا

المزودة في 15 ماي 1988 بغانا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: متلازمة الاجيل - ركود صفراوي - تليف الكبد - أطفال - مرض القلب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيدة: نزهة موعن
أستاذة في طب الأطفال
السيد: توفيق المسكيني
أستاذ في طب الأطفال
السيدة: نعيمة الرايمي
أستاذة في طب الأطفال
السيدة: نجاة لمعلمي
أستاذة في التشريح الدقيق
السيد: منير كسرى
أستاذ في جراحة الأطفال