

REPUBLIQUE DU MALI



U.S.T.T-B

Université des Sciences, des Techniques
Et des Technologies de Bamako

UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de
Recherche Scientifique (MESRS)



Faculté de Médecine et d'Odonto-
Stomatologie de Bamako

Année universitaire : 2016- 2017

Mémoire N °

Titre

**ICTERE CHOLESTATIQUE DU
NOURRISSON**

A PROPOS DE 11 CAS

Mémoire

Présenté et soutenu le 24 / 07 / 2017 devant le jury de la Faculté
de Médecine et odonto-stomatologie

HAWA KONARE

Pour obtenir le Diplôme d'études spécialisées (D.E.S) de Pédiatrie

JURY :

Président : Pr Anselme Konaté

Membre : Dr Oumar Coulibaly

Codirecteur : Dr Karamoko Sacko

Directrice: Pr Mariam Sylla

INTRODUCTION :

L'ictère se définit par la coloration jaune des téguments (peau et muqueuses) liée à une augmentation de la bilirubine totale dans le sang. [1].

Motif fréquent de consultation pédiatrique, il est souvent rapporté par les parents, ou parfois constaté par le pédiatre du fait de sa discrétion (subictère).

La cholestase se définit comme l'ensemble des manifestations dues à la diminution ou l'arrêt du flux biliaire ou à une anomalie de formation de la bile. Le syndrome de cholestase est particulier par son incidence relativement élevée, évaluée à 1/2.500 naissances. [1- 2].

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

En effet, si le diagnostic positif est généralement aisé, le diagnostic étiologique demeure néanmoins difficile en raison du large éventail d'étiologies possibles incluant les cholestases intra et extra hépatiques.

Il est extrêmement important de faire le diagnostic précoce de l'atrésie des Voies biliaires exposant au risque de cirrhose dont le pronostic est en partie lié à l'âge de l'intervention corrective.

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

Une étude réalisée en 2010 à FES (Maroc) sur l'ictère cholestatique du nourrisson a trouvé une incidence hospitalière de 0,7% par an. [1].

Au Mali, à notre connaissance, il n'ya pas eu d'étude faite sur l'ictère cholestatique du nourrisson. Il nous a alors paru opportun d'étudier les caractéristiques des nourrissons vus pour ictère cholestatique dans le

département de pédiatrie du CHU Gabriel Touré, structure de référence nationale pour la prise en charge des enfants.

I. OBJECTIFS :

1. Objectif général :

Etudier l'ictère cholestatique chez les nourrissons vus dans le département de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Gabriel Touré.

2. Objectifs spécifiques :

- Déterminer la fréquence de l'ictère cholestatique chez les nourrissons de 1 à 24 mois.
- Décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques des nourrissons présentant l'ictère cholestatique.
- Identifier les étiologies de l'ictère cholestatique du nourrisson.
- Décrire les aspects thérapeutiques et évolutifs de l'ictère cholestatique du nourrisson dans le département de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré.

II. GENERALITES :

1- Définitions : [3]

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

Le syndrome de cholestase chez le nourrisson se définit par l'existence d'un ictère associé à des selles décolorées et urines foncées survenant à un âge compris entre 1 mois et 24 mois.

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

La cholestase est un déficit de la sécrétion hépatique des acides biliaires, avec élévation anormale du taux sanguin de la bilirubine, des phosphatases alcalines (PAL), de la gamma glutamyl transférase (GGT) .

L'hyperbilirubinémie est de type conjuguée ou mixte à prédominance conjuguée, elle s'accompagne dans le sang d'une élévation des phosphatases alcalines, des 5' nucléotidases, de la gamma glutamyl transférase.

2- Embryologie des voies biliaires:

L'organogenèse des voies biliaires est encore mal connue. Deux conceptions tentent d'en éclaircir l'évolution entre la cinquième et la septième semaine de vie embryonnaire. Selon Streeter et Patten [1], le développement des conduits biliaires résulterait de treize transformations précoces, cellule par cellule, des hépatocytes en cellules canalaire. Ces conduits biliaires, de disposition plexiforme seraient orientés dans les trois plans de l'espace. Ils se continueraient par un conduit hépatique commun rejoignant le conduit cystique dans le prolongement du cholédoque [1].

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

Selon Lassau et Hureau [3] les conduits biliaires s'individualiseraient plus tardivement à partir de bourgeons de l'axe cholécystique; ces bourgeons

coloniseraient le parenchyme hépatique. L'axe cholécystique déterminerait ainsi la genèse des conduits biliaires.

3- Anatomie des voies biliaires :

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

a. Voies biliaires intrahépatiques:

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

b. Voies biliaires extrahépatiques:

Les voies biliaires extrahépatiques sont disposées sur trois niveaux:

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

✓ Niveau supérieur, convergence biliaire dans la plaque hilaire:

La réunion des conduits hépatiques droit et gauche se fait dans le hile du foie (porta hepatis) et constitue le confluent biliaire supérieur ou convergence biliaire.

Celle-ci est entourée par la gaine glissonienne dont l'épaississement au niveau du hile hépatique forme la plaque portale.

✓ Niveau moyen péritonéal:

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

✓ **Niveau inférieur rétroduodéal :**

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

❖ **Portion rétroduodéale :**

Sur 10 à 25 mm, le cholédoque vient croiser la face dorsale de la partie supérieure du duodénum fixe, qui masque le bord inférieur du triangle interportocholedocien. Le conduit biliaire est croisé par l'artère supra-duodéale et, dans un cas sur cinq, par l'artère gastroduodéale.

❖ **Portion pancréatique:**

D'une longueur de 20 mm environ, le cholédoque est au contact de la face postérieure de la tête du pancréas. A l'intérieur du pancréas, passe transversalement en avant du cholédoque le conduit pancréatique accessoire (canal de Santorini).

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

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

❖ **Portion intraduodéale ou intramurale :**

Il descend obliquement, sur 10 à 15 mm environ, à travers les tuniques de la paroi duodéale, en formant avec le conduit pancréatique, ou conduit de Wirsung, un conduit commun.

Ce conduit hépato-pancréatique de longueur variable débouche au sommet de la papille duodénale majeure. Les deux conduits cholédoque et pancréatique, de même que le conduit commun, possèdent chacun un appareil sphinctérien, circulaire ou spiralé, situé au niveau de leur portion distale: il s'agit du sphincter d'Oddi. Le sphincter du conduit commun contribue à former la saillie en relief de la papille duodénale majeure. Il se confond avec la muscularis mucosae du duodénum.

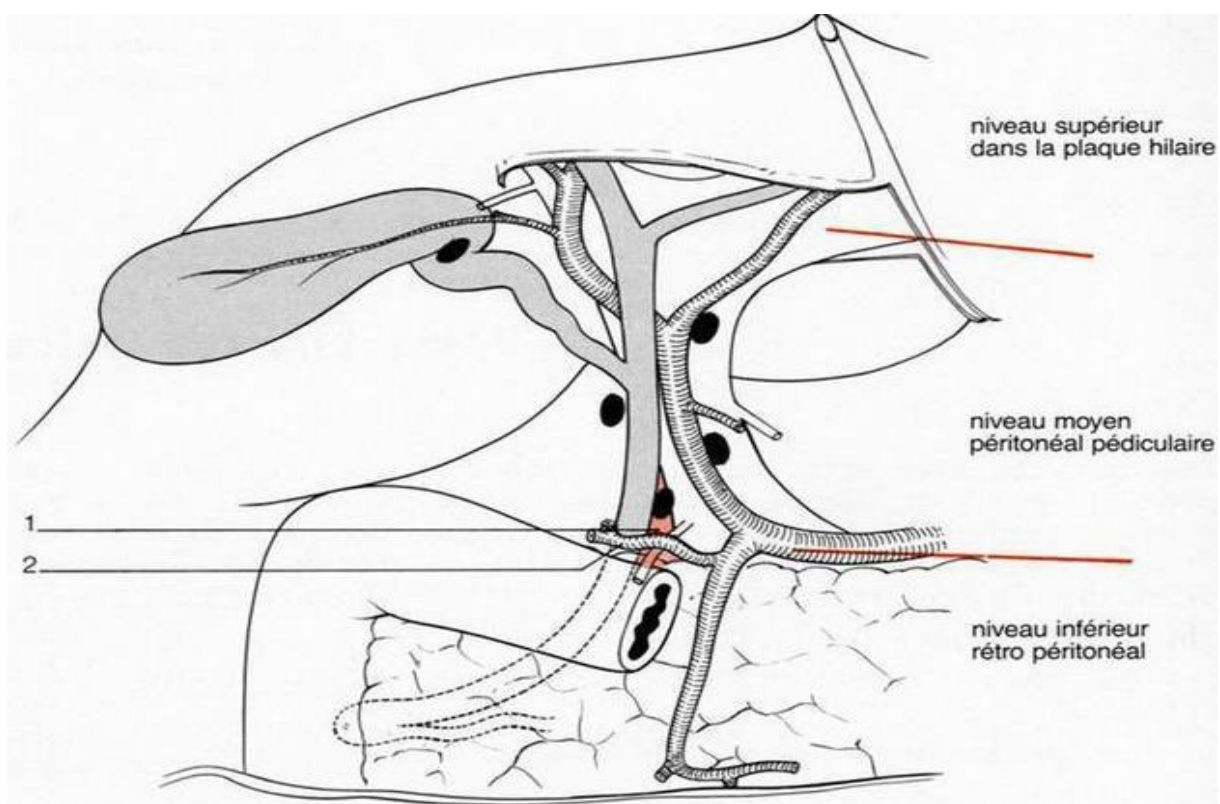


Figure 1 : Les trois niveaux des voies biliaires extra-hépatiques

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

c. Structure des voies biliaires:

La vésicule biliaire est constituée de trois tuniques:

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

La voie biliaire principale comporte seulement deux tuniques:

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

4- Physiopathologie du syndrome de cholestase [3]:

➤ Rappels du métabolisme de la bilirubine :

La bilirubine non conjuguée provient de l'hème (issu de la destruction des globules rouges dans le système réticulo-endothélial). En cas de destruction massive de globules rouges, la bilirubine non conjuguée est retrouvée en excès dans le sang.

La bilirubine non conjuguée transportée par l'albumine est captée au pôle sinusoïdal des hépatocytes par des transporteurs membranaires spécifiques, alors que l'albumine reste dans le plasma.

Dans le cytoplasme hépatocytaire, la bilirubine captée est liée à d'autres protéines et acheminée vers le réticulum endoplasmique. La bilirubine glucuronide transférase (ou bilirubine UDP glucuronosyl transférase 1) de la membrane du réticulum endoplasmique conjugue la bilirubine avec l'acide glucuronique.

La bilirubine conjuguée est excrétée dans la bile. Au niveau de l'intestin elle est dégradée en stercobilinogène. Une grande partie est excrétée dans les selles, l'autre est récaptée soit pour être à nouveau traitée au niveau de l'hépatocyte, soit pour être excrétée au niveau rénal.

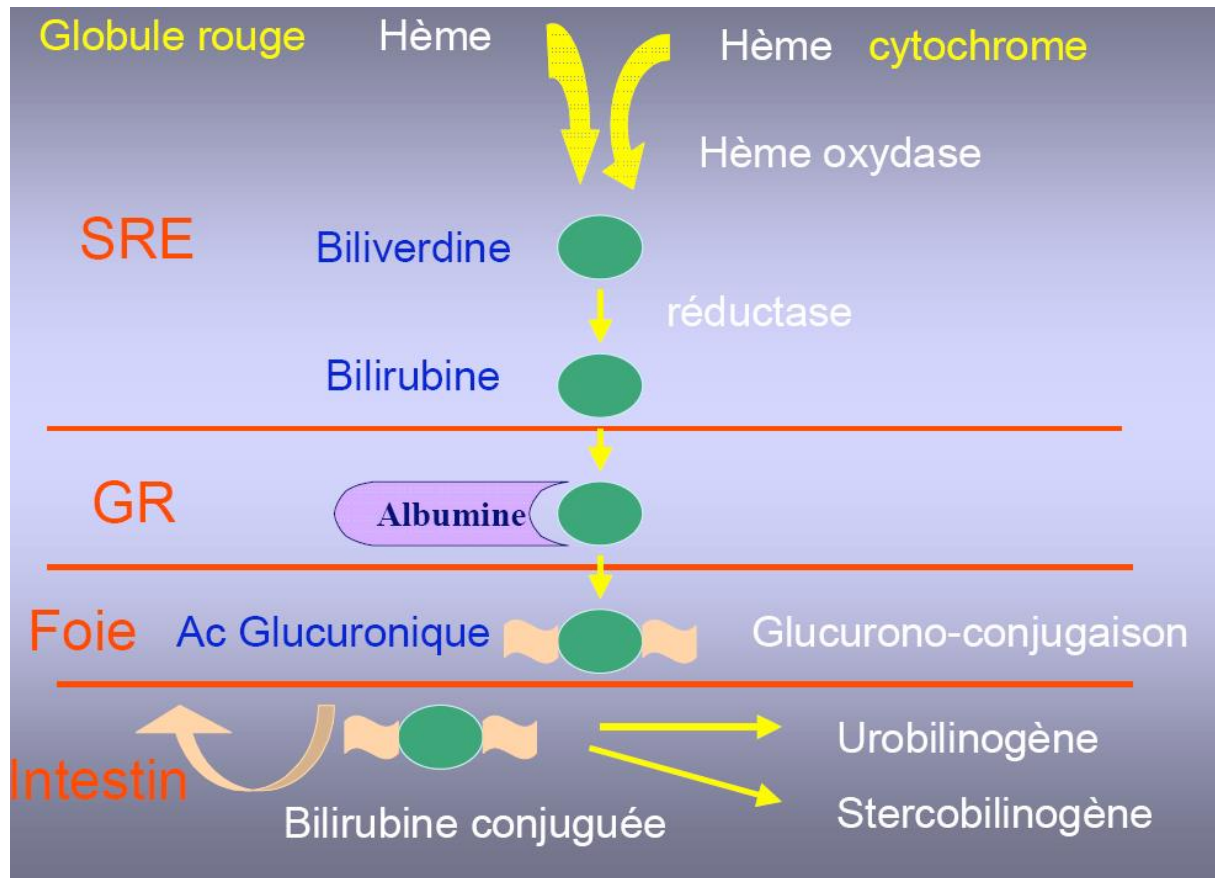


Figure 2 : Métabolisme de la bilirubine

➤ Il existe deux types d'ictère :

- **Ictère à bilirubine libre:**

La bilirubine libre est très peu soluble dans un milieu hydrique ; elle a une liaison à l'albumine, ne peut franchir la barrière glomérulaire normale donc pas de bilirubine non conjuguée dans les urines.

Il résulte de deux mécanismes, soit :

1/ Une augmentation de la production de bilirubine libre : En rapport avec une destruction importante des globules rouges. Ceci se voit dans les hémolyses importantes ou dans certaines maladies hématologiques comme la maladie de Biermer, les thalassémies, et les dysérythropoïèses.

2/ Une diminution de conjugaison de la bilirubine libre : En rapport avec un défaut de fonctionnement de l'enzyme hépatique responsable de la conjugaison

(bilirubine uridine-glucuronyl-transférase). Celle-ci se voit dans : la maladie de Gilbert, qui est une maladie héréditaire récessive bénigne découverte le plus souvent vers 20 ans avec un ictère modéré qui se révèle souvent au cours d'un jeûne, le reste des explorations hépatiques sont normales, en cas de gêne esthétique un traitement par phénobarbital ou méprobamate peut être proposé ; la maladie de Crigler-Najjar correspond à une maladie héréditaire avec un ictère néonatal et comportant un risque d'encéphalopathie bilirubinique.

Il en existe deux types :

Le type I avec une absence totale de fonctionnement de l'enzyme de conjugaison et le traitement est la transplantation hépatique.

Le type II avec un fonctionnement partiel de cette enzyme.

Dans ces types d'ictère à bilirubine non conjuguée ou ictère non obstructif, il y a toujours une élimination des produits de dégradation de la bilirubine dans les selles et de ce fait il y a cliniquement des selles colorées normalement avec des urines colorées normalement ou un peu plus foncées.

- Ictère à bilirubine conjuguée (BC) :

La bilirubine conjuguée est hydrosoluble, non liée aux protéines plasmatiques, avec passage possible à travers la barrière glomérulaire qui va donner la bilirubinurie.

L'ictère à bilirubine conjuguée est dû soit à :

- ✓ Un déficit héréditaire du transport de la bilirubine par l'hépatocyte dans la bile (syndrome de DUBBIN-JOHNSON, syndrome de ROTOR).
- ✓ Une cholestase.

La cholestase: se définit par des manifestations en rapport avec la diminution ou l'arrêt de la sécrétion biliaire. Secondaire soit à un :

- Arrêt de la sécrétion par les hépatocytes
- Obstacle sur les voies biliaires

Physiologiquement, le flux biliaire est généré par un transport actif de substances osmotiques : les **acides biliaries**.

Une diminution de sécrétion des acides biliaries fait diminuer le flux biliaire : c'est la **cholestase** (par manque du gradient osmotique exercé par les acides biliaries).

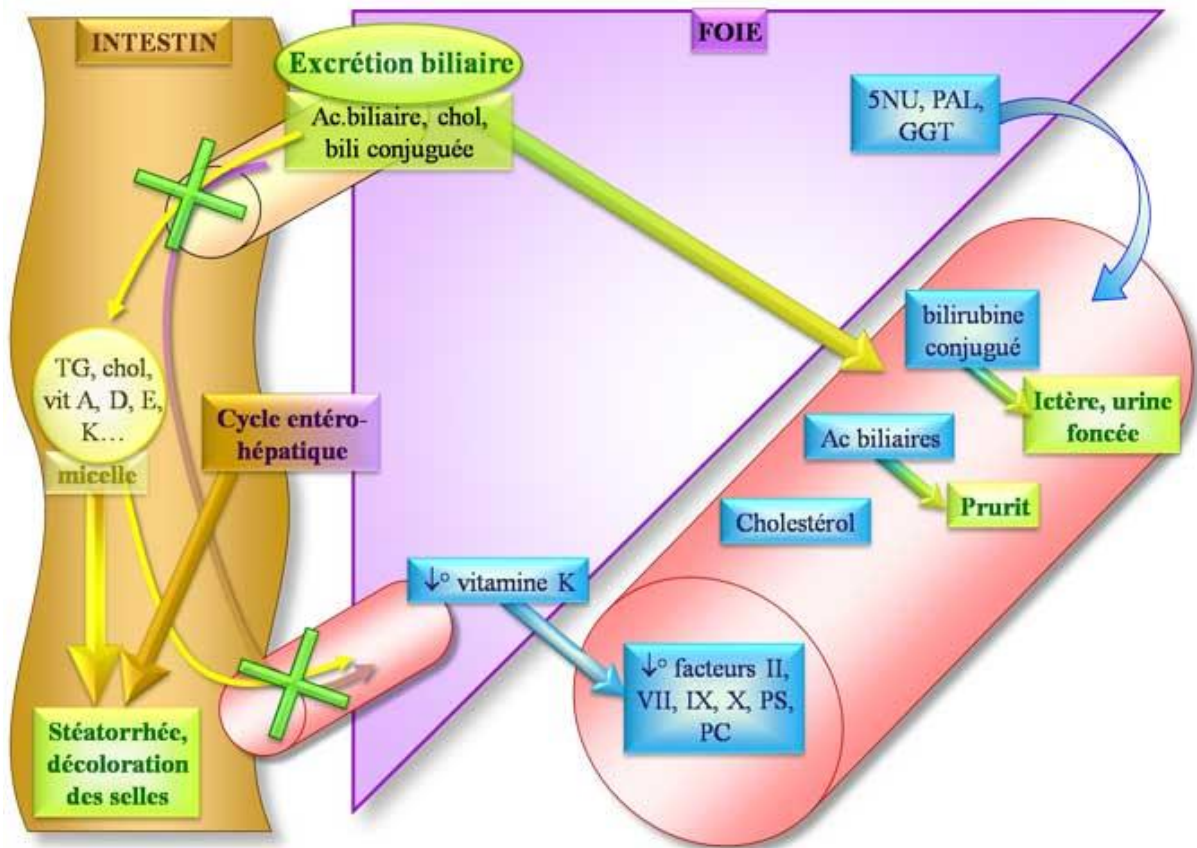


Figure3: Physiopathologie de la cholestase

5-Le diagnostic positif de l'ictère cholestatique :

a) Les données cliniques :

Nous avons l'ictère, les selles décolorées et urines foncées, Prurit accompagné parfois de lésions cutanées de grattage.

Les signes tardifs :

La splénomégalie, l'hépatomégalie, l'ascite, les hémorragies, ostéomalacie,

Xanthome sous cutané dû à l'hypercholestérolémie.

b) Les données paracliniques:

➤ **Examens biologiques :**

Augmentation du taux : de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines, et de la gamma glutamyl transférase.

• **Valeurs usuelles utilisées pour les examens biologiques :**

- La bilirubine totale = 3-10 mg/L ou 5-17 μ mol /L
- La bilirubine conjuguée = 1-3 mg/L ou 2-5 μ mol /L
- Les phosphatases alcalines = 116-500UI/L
- Gamma glutamyl-transférase : inférieure à **79UI/L**

➤ **Examens morphologiques :**

Echographie abdominale : C'est l'examen de première intention.

Elle recherche avant tout une dilatation des voies biliaires qui signe la nature mécanique de l'ictère et impose la levée de l'obstacle. Elle recherche à long terme les signes de la cirrhose biliaire secondaire.

- **Biopsie hépatique :**

Par voie trans-pariétale ou trans-jugulaire, pour confirmer si besoin un diagnostic d'hépatite ou de cirrhose.

6-Le diagnostic étiologique de l'ictère cholestatique:

La cholestase peut être intra ou extra-hépatique. Lors de la cholestase extra-hépatique, il y a une dilatation des voies biliaires.

➤ **Cholestase intrahépatique:**

1- Le syndrome d'Alagille [1] :

Ce syndrome représente 10 à 15 % des causes de cholestase néonatale (1 cas sur 100000 naissances). Il est caractérisé par l'association de cinq critères majeurs: un faciès particulier (front bombé, petit menton pointu, hypertélorisme), un

embryotoxon postérieur, des anomalies vertébrales à type de vertèbre en aile de papillon, une sténose périphérique des branches de l'artère pulmonaire et une cholestase chronique due à une paucité des voies biliaires interlobulaires. Le diagnostic est posé sur l'association d'au moins trois des cinq critères. D'autres signes dits « mineurs » sont rapportés au cours du syndrome d'Alagille. Le plus fréquent est l'atteinte rénale (tubulopathie, mésangiolipidose). L'évolution vers la cirrhose n'est pas constante et peut apparaître à partir de l'adolescence. Une transplantation hépatique plus précoce peut aussi être indiquée, le plus souvent en cas d'ictère persistant depuis la naissance associé à des xanthomes, un prurit sévère, des fractures osseuses, un retard de croissance staturale et/ou une qualité de vie très médiocre. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant et l'expression phénotypique est variable. Des mutations des gènes JAG1 ou NOTCH2 ont été identifiées chez plus de 90 % des patients. Dans 2/3 des cas les mutations sont sporadiques. Ces gènes sont impliqués dans la différenciation cellulaire à des étapes précoces du développement. Un diagnostic anténatal moléculaire est maintenant disponible. Il est important de proposer un conseil génétique aux jeunes adultes porteurs d'une mutation afin de les informer des risques de transmission à leur future descendance. Il est important de dépister/surveiller une atteinte rénale et la survenue d'une hypertension artérielle systémique. Les patients atteints de syndrome d'Alagille ont une propension hémorragique qui est peut-être en lien avec une thrombopathie secondaire à l'hypercholestérolémie présente dans ce syndrome ou avec l'anomalie génétique, et qui peut compliquer des gestes invasifs ou des traumatismes mineurs. Une propension aux fractures osseuses complique volontiers l'évolution de la maladie dès l'enfance.

Les maladies du foie regroupées sous cette appellation correspondent à un groupe hétérogène d'entités, initialement reportées sous le nom de Maladie de Byler, qui représentent 10 % à 15 % des causes de cholestase néonatale (1 cas

sur 100000 naissances) et qui ont été récemment démembrées. Il s'agit d'une cholestase de transmission autosomique récessive, d'origine hépatocellulaire et évoluant vers l'insuffisance hépatocellulaire souvent avant l'adolescence. Dans les deux premiers types (1 et 2), la cholestase est caractérisée par un début souvent néonatal, un prurit féroce, et une activité sérique toujours normale de la gamma-glutamyl transférase (GGT). Elle s'accompagne d'un cortège de signes extrahépatiques (petite taille, surdité, diarrhée chronique, atteinte pancréatique externe) qui apparaissent avec le temps et/ou s'aggravent après transplantation hépatique. Elle est due à une mutation du gène ATP8B1 codant la protéine FIC1, qui est une flippase canaliculaire des aminophospholipides. Le type 2 est dû à une mutation du gène ABCB11 qui code le transporteur canaliculaire BSEP impliqué dans la sécrétion biliaire des acides biliaires. Par opposition aux deux premiers, le type 3 débute souvent plus tard, dans les premières années de vie, et est souvent compliquée par l'apparition d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire plus tardive. Elle est caractérisée par un prurit inconstant et modéré, une activité sérique élevée de la GGT et une prolifération ductulaire. Le type 3 est dû à une anomalie du gène ABCB4 qui code une flippase canaliculaire responsable de la sécrétion biliaire de la phosphatidylcholine. Un diagnostic moléculaire anténatal des cholestases intrahépatiques familiales progressives est possible. Le traitement de référence reste la transplantation hépatique mais certains enfants atteints de cholestases intrahépatiques familiales progressives peuvent bénéficier d'un traitement par l'acide ursodésoxycholique ou d'une dérivation biliaire externe. Dans l'avenir, des thérapies innovantes comme la pharmacothérapie ciblée, la thérapie cellulaire ou génique permettront peut-être de surseoir à la transplantation hépatique. Les quelques enfants qui ont atteint l'âge adulte sans avoir été transplantés pourront peut-être en bénéficier. Après transplantation hépatique pour une cholestase intrahépatique familiale progressive, une stéatose massive peut apparaître et représenter une indication à

une retransplantation à l'âge adulte, mais la petite taille persiste et la stéatohépatite peut récidiver sur le nouveau greffon. Après transplantation pour le type 2, il peut apparaître une cholestase ressemblant à la maladie initiale. Cela est dû à une allo-immunisation du receveur contre la protéine BSEP du donneur. Cette complication grave doit aussi être dépistée à l'âge adulte et doit faire partie de la surveillance post-transplantation des patients transplantés pour le type 2. Chez les patients de type 3 atteignant l'âge adulte sans avoir été transplantés il est très important de faire un dépistage (alphafoetoprotéine, échographie hépatique) biannuel de tumeurs du foie (hépatocarcinome, cholangiocarcinome). La cholestase récurrente bénigne, de type 1, 2, ou 3, est due à des mutations bialléliques beaucoup moins sévères. Au plan génétique, un diagnostic moléculaire anténatal est disponible et un conseil génétique doit être proposé.

3- Les déficits de synthèse des acides biliaires primaires [3] :

Les déficits de synthèse des acides biliaires primaires sont des maladies de transmission autosomique récessive et représentent maintenant des entités bien caractérisées sur le plan clinique et moléculaire. Deux déficits enzymatiques principaux de la voie de synthèse des acides biliaires primaires à partir du cholestérol (déficits en 3 -hydroxy-C27-stéroïde déshydrogénase/isomérase et 4-3-oxo-5 réductases), transmis sur un mode autosomique récessif et responsables de cholestase chronique, ont été décrits de la période néonatale à l'âge adulte.

Le plus fréquent est le déficit en 3 -hydroxy-C27-stéroïde déshydrogénase/isomérase. Ces cholestases sont caractérisées par l'absence de prurit, une activité sérique normale de la gamma-glutamyl transférase, et un taux sérique effondré d'acides biliaires primaires. Le diagnostic est fait par l'analyse urinaire, en spectrométrie de masse, des métabolites anormaux des acides biliaires qui s'accumulent en amont du déficit enzymatique de la voie de synthèse des acides biliaires. L'analyse moléculaire confirme le diagnostic. La

cholestase et l'atteinte hépatique sont secondaires à la fois à l'absence d'acides biliaires primaires indispensables à la formation et à la sécrétion de la bile, et à l'accumulation des acides biliaires atypiques en amont du déficit enzymatique. Ces maladies relèvent d'un traitement par l'acide cholique qui permet d'atteindre l'âge adulte sans transplantation hépatique et de faire régresser la cirrhose. L'acide cholique est donné à dose physiologique. L'adaptation du traitement doit se faire en tenant compte des résultats de l'analyse des acides biliaires en spectrométrie de masse. Au cours de la grossesse, le traitement ne doit pas être interrompu puisqu'il est donné à dose physiologique. Un conseil génétique est utile.

4-Le déficit en alpha-1- antitrypsine [5]:

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

Cette affection peut être progressive au cours des premières semaines de vie, sans caractéristiques cliniques spécifiques, ou se présenter comme une cholestase complète. Le déficit en alpha-1- antitrypsine peut être mis facilement en évidence sur une simple électrophorèse des protéines devant la disparition quasi-pathognomonique du pic des alpha-1 globulines. Il est cependant impératif de confirmer le diagnostic par un dosage pondéral et une étude du phénotype.

➤ Cholestase extra-hépatique:

La cause principale est l'atrésie des voies biliaires extrahépatiques.

1- L'atrésie des voies biliaires [6] :

C'est la cause la plus fréquente de cholestase néonatale (50 % des causes ; 1 cas sur 15000 à 20000 naissances). Elle est la principale indication de transplantation hépatique chez l'enfant . Elle est le résultat d'une oblitération acquise, de cause inconnue, ante ou immédiatement post-natale, des voies biliaires qui touche l'ensemble des voies biliaires dans la majorité des cas. Des mécanismes immuno-

inflammatoires dirigés contre les voies biliaires sont probablement impliqués. Une origine génétique complexe peut être évoquée. Dans environ 10-15 % des cas, il existe un syndrome malformatif associé rentrant dans le cadre d'un syndrome de polysplénie. Une intervention correctrice (intervention de Kasai) anastomosant une anse intestinale (hépatoportointérostomie) ou la vésicule biliaire (hépatoportocholécystostomie) au hile du foie peut permettre un rétablissement du flux biliaire. Si cette intervention chirurgicale est faite avant l'âge de 30 jours, on peut espérer un allongement de la survie avec le foie natif. Mais le plus souvent une transplantation hépatique est nécessaire dans l'enfance. Environ 20 % des enfants ayant bénéficié de l'intervention de Kasai sont en vie avec leur foie natif à l'âge de 20 ans et seulement moins de 10 % ont une bilirubinémie normale. Même en cas de rétablissement du flux biliaire, une cirrhose existe dans presque tous les cas en raison de l'atteinte associée des voies biliaires intrahépatiques. Ces jeunes adultes sont exposés aux complications générales des cirrhoses, à la réapparition secondaire d'un ictère, à des cholangites bactériennes qu'il faut savoir reconnaître et traiter sans retard par une antibiothérapie visant les germes digestifs (translocation bactérienne intestinale), à une éventuelle nécrose aigüe ischémique du foie qui peut être favorisée par une ponction d'ascite à visée évacuatrice, qu'il faut éviter. Une transplantation hépatique est souvent nécessaire à l'âge adulte. Chez les patients avec un syndrome de polysplénie :

- le dépistage d'un shunt intrapulmonaire et d'une hypertension artérielle pulmonaire doit être particulièrement régulier, ces complications pouvant être favorisées par des dérivations portosystémiques malformatives ;
- Il peut exister une asplénie fonctionnelle justifiant une antibiothérapie par oracilline au long cours.

2- Kyste du cholédoque [7] :

Dilatation de la voie biliaire principale. Rare. Moins fréquent que l'atrésie des voies biliaires. Estimation: 1 pour 2.000.000 de naissances. Il atteint plus

souvent les filles que les garçons. Il est dû à une disposition anormale du carrefour biliopancréatique favorisant le reflux de sucs pancréatiques dans la voie biliaire principale. La symptomatologie est marquée par :

- tuméfaction de l'hypochondre droit.
- ictère rétionnel intermittent.
- douleurs (avec ou sans fièvre).

Les signes de cette triade classique sont rarement présents en même temps. Le diagnostic échographique prénatal a été décrit. Les symptômes apparaissent avant la fin de la première année de vie dans un quart des cas. Le caractère intermittent de l'ictère s'explique par la redondance du kyste qui attire et coude le bas cholédoque.

Echographie : met en évidence la dilatation de la voie biliaire principale et son retentissement sur les voies biliaires intrahépatiques.

Le traitement est chirurgical et l'objectif est ablation complète de la portion anormale suivie d'un rétablissement de continuité par anastomose hépaticojéjunale. Le pronostic est excellent dans la majorité des cas mais des cancérisations secondaires de kystes dérivés et non excisés ont été décrites.

7-Traitement : comporte deux volets:

Un traitement étiologique: traitement spécifique de la cause.

Un traitement symptomatique: traitement non spécifique qui comporte : la vitaminothérapie en cas de carence vitaminique et pour la prévention de l'hémorragie si TP bas ; un traitement nutritionnel si stéatorrhée avec amaigrissement ; la prévention de la constipation par le lactulose en cas de cirrhose.

III. METHODOLOGIE :

A. Cadre de l'étude: Notre étude s'est déroulée dans le département de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré.

Le département de pédiatrie : Se compose de :

Un service de pédiatrie générale de 102 lits, un service de néonatalogie de 98 lits.

B. Type d'étude : Il s'agit d'une étude transversale descriptive.

C. Période d'étude : L'étude s'est réalisée sur une période de 24 mois, allant du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2015.

D. Population d'étude : Notre étude a intéressé les nourrissons de 1 à 24 mois vus dans le département de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire Gabriel Touré pour ictère cholestatique.

E. Echantillonnage :

1- Critères d'inclusion :

Tout nourrisson âgé de 1 à 24 mois présentant un syndrome de cholestase clinique.

- La présence d'un syndrome de cholestase. Le diagnostic du syndrome cholestatique était posé cliniquement sur ictère associé à des selles décolorées et urines foncées.

2- Critères de non inclusion :

Les dossiers incomplets des nourrissons de 1-24 mois vus pour ictère cholestatique.

3- Les variables : Sont épidémiologiques, cliniques, biologiques, échographiques et thérapeutiques.

Les variables biologiques sont la numération formule sanguine, la bilirubine totale, la bilirubine conjuguée, les phosphatases alcalines, la gamma glutamyl transférase, les transaminases, le taux de prothrombine, l'albuminémie.

4-Supports des données et technique de collecte: Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux sur un questionnaire individuel.

5-Analyse des données : Les données ont été saisies et analysées sur SPSS16.0. et Excel 2010.

F. Définitions opérationnelles :

- **Ictère cholestatique :** est défini par la coloration jaune des téguments (peau et muqueuses), plus selles décolorées et urines foncées.
- **Valeurs usuelles utilisées pour les examens biologiques :**
 - La bilirubine totale = 3-10 mg/L ou 5-17 μ mol /L
 - La bilirubine conjuguée = 1-3 mg/L ou 2-5 μ mol /L
 - Les phosphatases alcalines = 116-500UI/L
 - Gamma glutamyl-transférase : inférieure à 79UI/L

IV. RESULTATS :

1- Epidémiologie :

1-1- La fréquence :

Elle a été de 0,12% sur un nombre total de 8900 patients.

1-2- Age de consultation dans le service :

L'âge de consultation était compris entre 2 mois de vie et 12 mois avec une moyenne d'âge de 7 mois et ½(demi).

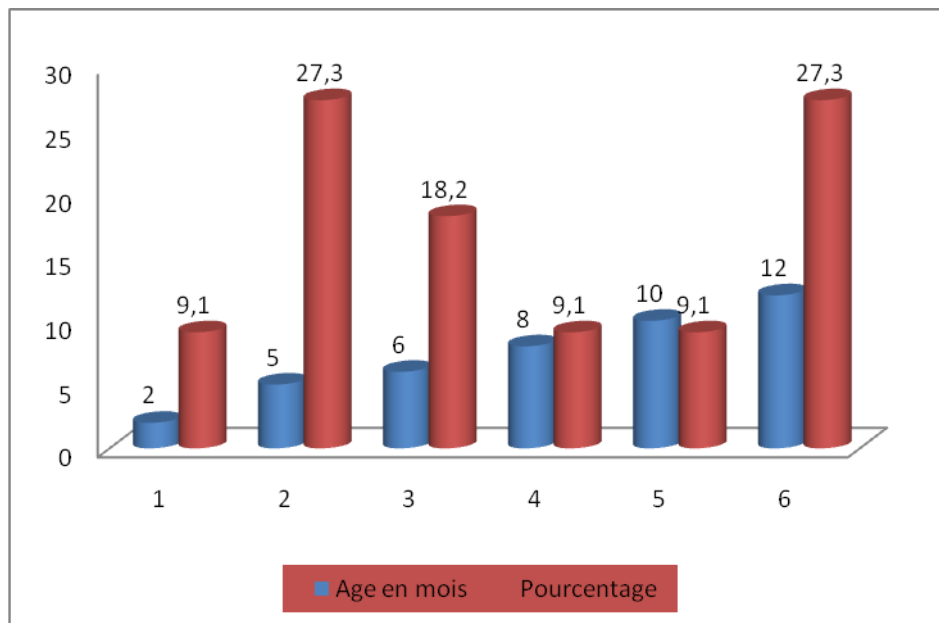


Figure4: Répartition des cas de cholestase selon l'âge de consultation

1-3- Sexe :

Une prédominance féminine était notée parmi nos patients avec 7 filles soit **64%** et 4 garçons soit **36 %**. Le sexe ratio est de 0,57 en faveur des filles.

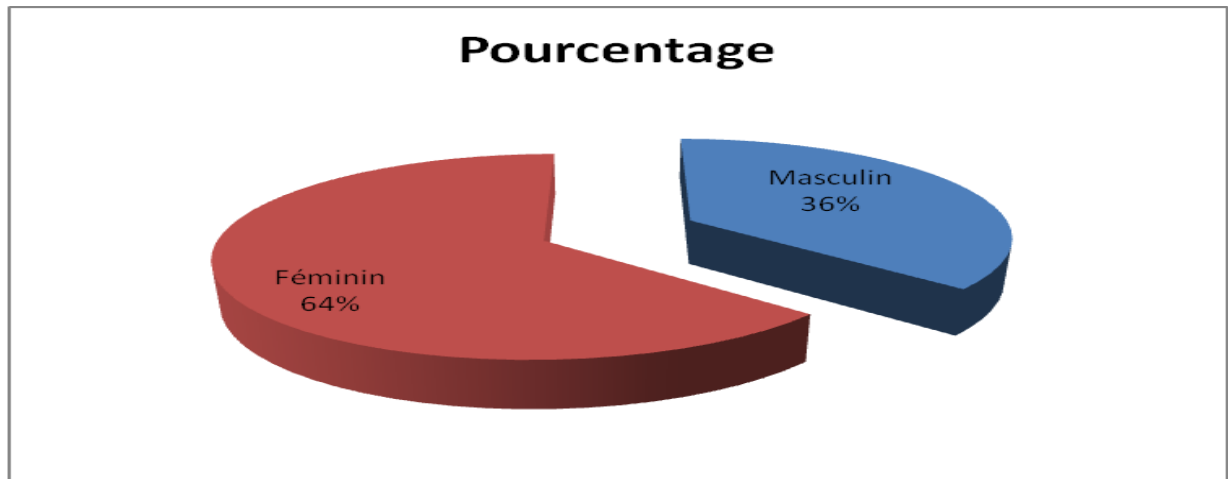


Figure 5 : Répartition des cas de cholestase selon le sexe.

2- Antécédents :

Toutes les grossesses ont été suivies et estimées à terme.

Nous avons observé une consanguinité de deuxième degré chez trois de nos patients.

Nous n'avons pas eu de cas similaire dans la famille.

3- Données cliniques :

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

L'âge de début des signes cliniques était compris entre 5 jours et 20 jours de vie. Le délai de consultation était très variable, allant de 1 mois et 25 jours à 11 mois et 15 jours avec une moyenne de 6 mois et 21 jours.

Tableau 1 : Répartition des cas selon l'âge et le délai de consultation dans le département de pédiatrie

CAS	délai de consultation	Age au moment de la consultation
1	5 mois et 10 jours	6 mois
2	4 mois et 22 jours	5 mois
3	4 mois et 10 jours	5 mois
4	11 mois et 15 jours	12 mois
5	5 mois et 20 jours	6 mois
6	4 mois et 25 jours	5 mois
7	9 mois et 23 jours	10 mois
8	10 mois et 15 jours	12 mois
9	11 mois et 13 jours	12 mois
10	7 mois et 10 jours	8 mois
11	1 mois et 25 jours	2 mois

Tableau 2 : Répartition des cas selon les signes fonctionnels

Signes		Effectif	Pourcentage %
Ictère :	- franc permanent	3	27,3
	- modéré permanent	5	45,5
	- discret permanent	1	9,1
	- franc intermittent	1	9,1
	- modéré intermittent	1	9,1
Selles décolorées	-Permanente complète	9	81,8
	-Intermittente complète	2	18,2
	- partielle	0	0
Urines foncées		11	100
Prurit		1	9,1
Vomissements		2	18,2

Tableau 3 : Evaluation de la croissance des nourrissons

	Nombre de cas	Pourcentage %
Croissance normale	6	54,5
Retard staturo-pondéral \leq -3DS	5	45,5

Tableau 4: Répartition des cas selon les Signes physiques.

Signes physiques		Nombre de cas	Pourcentage %
Faciès dysmorphique		1	9,1
Circulation veineuse collatérale		3	27,3
Hépatomégalie à	bord tranchant	2	18,2
	bord mousse	6	54,6
Splénomégalie		3	27,3
Ascite		3	27,3

4-Données biologiques :

4-1-Signes de cholestase :

Tableau 5: Tableau descriptif des valeurs biologiques de la cholestase

Paramètres de cholestase	Moyenne
BT (umol/l)	316
BC (umol/l)	148
PAL (UI/L)	817
GGT (UI/L)	1098,6

4-2-Signes de cytolyse:

Tableau 6: Paramètres biologiques de la cytolyse

paramètres de cytolyse	Moyenne
ALAT	229
ASAT	411

4-3-Signes d'insuffisance hépatocellulaire :

Tableau 7: répartition des cas de cholestase selon le taux de prothrombine

Taux de prothrombine	Nombre de cas (N=11)	Pourcentage%
< 50%	0	0
Entre 50% et 70%	8	72.7
>70%	3	27,3 %

- **Albuminémie :** Le taux d'albuminémie a été précisé dans 6 cas, soit 54,6% des nourrissons avec une moyenne de **25,6**.

Quatre nourrissons ont présenté une hypoalbuminémie, soit **36,4%**.

4-4-Hémogramme:

Tableau 8 : Répartition des paramètres de l'hémogramme

Paramètres	Moyenne
Hémoglobine (g/dl)	9,09
VGM (μ 3)	75
CCMH (%)	31,54
GB (Elts /mm ³)	11947
Plaquettes (Elts/mm ³)	338909

Sur 11 hémogrammes effectués : Six nourrissons ont présenté une anémie microcytaire hypochrome soit **54,6%**. Trois nourrissons ont présenté une anémie normocytaire normochrome régénérative soit **27,3%**.

L'examen cyto bactériologique des urines a été effectué dans 3cas soit **27,3%** des cas. Il est **négatif** dans tous les 3 cas.

5- Signes radiologiques:

5-1-Echographie hépatobiliaire:

Tableau 9: Répartition des données échographiques

Données échographiques	Nombre de cas (N=11)	Pourcentage%
Atrésie des voies biliaires	6	54,5
Signes de cirrhose	2	18,2
kyste du cholédoque	2	18,2
Normales	1	9,1

6-Diagnostic étiologique:

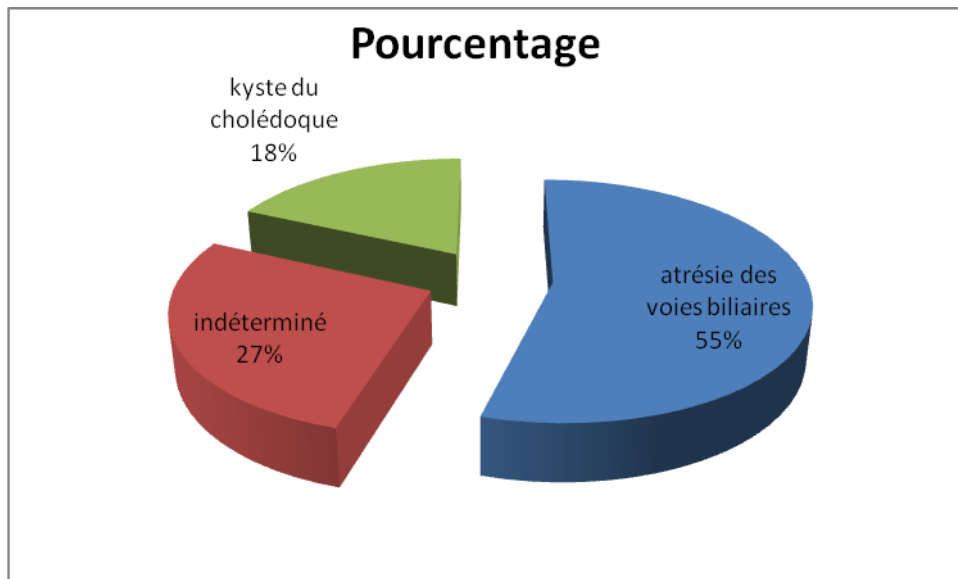


Figure 6 : Répartition des cas de cholestase selon l'étiologie

7-Traitement et évolution :

Etiologies	Traitement symptomatique	Traitement étiologique	Evolution
2 cas d'atrésie des voies biliaires		Chirurgie	Guérison : 1 Décès : 1 suite à la cirrhose
2 cas de dilatation Kystique du cholédoque		Chirurgie	Guérison : 1 Décès : 1 suite à un syndrome infectieux
1 cas d'atrésie incomplète des voies biliaires	Vitamine ADEC sirop		Guérison : oui
1 cas d'atrésie des voies biliaires avec TP= 50%	Vitamine K1 : 10 mg en IM tous les 15 jours		Décès : oui dans un contexte d'ascite associée à une splénomégalie et une CVC
4 cas perdus de vue			2 cas d'atrésie des voies biliaires. 2 cas de cause indéterminée
1 cas de cause indéterminée	Vitamine ADEC sirop		Toujours en suivi avec des signes de cholestase clinique et biologique

V. DISCUSSION-COMMENTAIRES :

Difficultés et limites de l'étude : Les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploitation des dossiers (sur quinze dossiers, quatre dossiers étaient non exploitables) et de la non réalisation de certains examens complémentaires dans le cadre de la recherche étiologique.

1- Données épidémiologiques :

Au terme de notre étude, la fréquence de l'ictère cholestatique chez les nourrissons a été de 0,12%.

L'âge moyen de consultation dans le service était de 7 mois et ½(demi) avec des extrêmes de 2mois et de 12 mois. Notre résultat est supérieur à celui de

Imane.R [1] en 2010 qui avait trouvé 4 mois 10jours. Le parcours thérapeutique de nos patients expliquerait ces résultats.

Dans notre série le sexe ratio a été de 0,57 en faveur du sexe féminin.

Ce résultat est différent de celui de **Imane. R [1]** qui a trouvé une prédominance masculine avec un sexe ratio à 1,07.

2- Antécédents :

La consanguinité : Généralement elle oriente vers une maladie métabolique, maladie de Byler ou un syndrome d'Alagille. En effet, dans notre série **27,3 %** des nourrissons étaient issus de couples consanguins. Ce résultat est inférieur à celui de **Bouyahia. O et al [8]** 38%.

3- Données cliniques :

Dans notre série, l'âge de début des signes cliniques était compris entre 5 jours et 20 jours de vie. Tous nos patients (100% des cas) ont eu un début de signes cliniques à un âge inférieur à un mois. Ce résultat est supérieur à celui de **Imane. R [1]** qui a trouvé 78%.

Dans notre série l'ictère a été le motif principal de consultation (100% des cas) tout comme dans l'étude de **Imane. R [1]** au service de pédiatrie et de chirurgie pédiatrique CHU HASSAN II FES en 2010 (100% des cas).

Le caractère de la décoloration des selles est très important pour l'orientation étiologique face à une cholestase. Dans notre série les selles étaient décolorées dans tous les cas (**100%**). Ce résultat est supérieur à celui trouvé par **Bouyahia. O et al [8]** 48%; et voisin de celui de **Imane. R [1]** qui a trouvé 96%. Une décoloration complète et permanente des selles s'observe essentiellement dans l'atrésie des voies biliaires, rarement dans certaines formes sévères de cholestase intrahépatique. Par contre, une décoloration partielle ou intermittente des selles évoque plutôt une cholestase intrahépatique. Dans notre série, une décoloration permanente et complète des selles a été trouvée dans cinq cas d'atrésie des voies biliaires, une décoloration complète intermittente des selles a été trouvée dans deux cas dont un cas de kyste du cholédoque et un cas d'atrésie des voies biliaires.

Dans notre série, les urines étaient foncées dans tous les cas, soit 100% des nourrissons. Ce résultat est voisin de celui trouvé par **Imane. R [1]** 96%.

Le retard staturo-pondéral est déjà décrit dans la littérature en cas de cholestase chronique [6]. Dans notre série, le retard de croissance était présent chez 5 nourrissons soit 45,5%.

Dans notre série, l'hépatomégalie était présente à l'admission chez 8 nourrissons (72,8%), comparable au résultat de **Imane. R [1]** (81%).

Les fréquences de la splénomégalie (27,3%) et de l'ascite avec CVC (27,3%) sont aussi comparables respectivement avec ceux de **Bouyahia. O et al [8]** (30%) et de **Imane. R [1]** (30%).

4- Données biologiques :

Dans notre série, la bilirubine conjuguée était prédominante dans neuf cas soit 81,9%. Parmi les deux cas qui ne présentaient pas une hyperbilirubinémie à

prédominance conjuguée, on avait un cas d'atrésie des voies biliaires, et un cas de cause indéterminée.

Les phosphatases alcalines et Gamma glutamyl transférases : Leurs taux étaient élevés chez tous nos patients.

Signes d'insuffisance hépatocellulaire :

Dans notre série, **45,5%** des patients ont présenté des taux bas de prothrombine. Dans l'étude menée par **Imane. R** **16%** des malades ont présenté des taux bas de prothrombine. Cette différence pourrait être expliquée par le fait que la majorité de nos patients ont été vus en retard.

Dans la littérature, l'hypoalbuminémie est présente dans l'insuffisance hépatocellulaire. Dans notre série 4 nourrissons ont présenté une hypoalbuminémie inférieure à 35g/l, soit **36,4%**. Dans la série de **Imane. R** dix (10) nourrissons ont présenté une hypoalbuminémie inférieure 35g/l, soit **45%**.

Hémogramme : Selon la littérature, la malabsorption dans la cholestase chronique entraîne une anémie hypochrome microcytaire. Dans notre série, 6 nourrissons ont présenté une anémie microcytaire hypochrome soit **54,6%** des cas. Trois nourrissons ont présenté une anémie normocytaire normochrome régénérative soit **27,3%** des cas.

5- Données échographiques :

Dans notre série l'échographie a été effectuée chez l'ensemble des patients. Elle a pu révéler six cas d'atrésie des voies biliaires, deux cas de kyste du cholédoque, deux cas avec signes de cirrhose et un cas normal.

6-Etiologies

L'atrésie des voies biliaires, maladie de cause inconnue qui se manifeste en Période néonatale représentait l'étiologie la plus fréquente de cholestase du nourrisson dans notre avec 54,6%.

Le kyste du cholédoque a représenté 18,2% des étiologies dans notre série. Les étiologies indéterminées ont représenté **27,3%** ; ce résultat est voisin de celui de **Imane. R [1]** qui a trouvé 26%.

7-Traitement :

7-1-Traitement symptomatique:

Dans notre série l'ensemble des patients ont reçu la vitamine ADEC et la vitamine K1 a été instaurée chez 45,5% des patients qui avaient un TP inférieur à 70 % pour la prévention de l'hémorragie.

7-2-Traitement chirurgical :

Il a été effectué chez quatre patients soit 36,4% après hospitalisation au service de chirurgie pédiatrique. Le suivi opératoire a été simple dans deux cas, Complicé dans deux cas. Ce résultat est inférieur à celui de **Imane. R [1]** où 80% des patients ont été opérés.

8-Evolution générale de nos malades :

L'évolution globale des patients a été marquée par le décès de 3 patients, soit 27,3% des cas. Ce résultat est voisin de celui trouvé par **Imane. R [1]** 26%.

CONCLUSION :

Au terme de notre étude la fréquence de l'ictère cholestatique du nourrisson a été de 0,12%. L'âge de consultation était compris entre 2 mois de vie et 12 mois avec une moyenne d'âge de 7 mois et ½(demi).

L'atrésie des voies biliaires a été la cause la plus fréquente de cholestase chez le nourrisson (54,6% des cas).

Le kyste du cholédoque a représenté 18, 2% des cas.

L'amélioration du pronostic des nourrissons atteints d'ictère cholestatique dépend du diagnostic et de prise en charge précoces.

RECOMMANDATIONS :

Agents de santé :

- Référer les enfants présentant ictère plus selles décolorées et urines foncées le plus rapidement possible dans les centres spécialisés.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Imane. R.:

Ictère cholestatique du nourrisson. A propos de 27 cas.

Thèse N° 128. Université SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH Faculté de Médecine et de Pharmacie FES 2010.

[2] Zegouti . F, Lachguer .K,. Ait sab .I, Elhoudzi. J, Sbihi. M.
Cholestase du nouveau-né et du nourrisson. A propos de 32 cas,
service de Pédiatrie B, CHU Mohammed VI, Marrakech 2008-2010.

[3] Elourhdouni. A :

Cholestases chroniques du nourrisson. A propos de 40 cas.
Thèse n°169.Université Mohammed V. Faculté de médecine et de pharmacie
Rabat 2003.

[4] Bousfiha A.A, Mikou N, Abid A.

Le Diagnostic des ictères du Nourrisson et De l'enfant :
Espérance médicale 2000, vol. 7, no58, pp. 92-95.

[5] Habzi . A, Benomar. S.

Les cholestases néonatales. Aspects diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs.

Espérance médicale 2001. Avril Tome n°871 page 187-192.

[6] Broue. P, Lemondat. A :

Atrésie des voies biliaires aspects chirurgicaux:

Centre de compétence d'atrésie des voies biliaires de Toulouse. 2008.

[7] Balvirs. T.

Infantile cholestasis-Advances in its understanding: New concepts. Acta

Paediatrica Taiwanica 2000 vol 41, N° 1 page 6-12.

[8] Bouyahia. O, Khelifi .I , Mradmazigh .S, Charsallah. L , Chaouachi. B, Hamzaoui. M, Barsaoui. S, Benbecher .S :

Les cholestases du nouveau-né et du nourrisson: expérience de l'hôpital d'enfants de Tunis.

La Tunisie médicale- 2008, vol 86 (N°2) : 128-135.

[9] Campion A, Guimber D, Michaud L.

Analyse du retard au diagnostic de l'atrésie des voies biliaires. Arch Pediatr 2001 ; 8 : 493-8.

[10] Sbihi. M.

Cholestase du nouveau-né et du nourrisson : a propos de 32 cas

Service de pédiatrie III. CHU Ibn Rochd Casablanca. Revue maghrébine de Pédiatrie 1998.Vol 65p547-630.

[11] Bankole.R, Bonkougou. B, N'guessan. A, Mobiot. L, Cornet. L.

Les dilatations kystiques congénitales du cholédoque. A propos de 3 cas.

Médecine d'Afrique noire :1997, 44(6).

[12]] Benbecher, Gamoudi.A, Boughanmi. M.

Cholestase et maladies hépatiques de l'enfant.

Etude épidémiologique et histologique rétrospective de 660 cas.

Revue Magrèbine de Pédiatrie 1993,3: 255-8.

[13] MERADJI. B .

Dilatation Kystique de la voie biliaire principale à propos d' une observation.

Ann Alger de Chir. 974, VII (3): 40-45.

FICHE SIGNALETIQUE

NOM : KONARE

PRENOM : HAWA

Année universitaire : 2016-2017

Ville de soutenance : BAMAKO

Pays d'origine : MALI

Titre :

L'ictère cholestatique du nourrisson

Lieu de dépôt : FMOS

Secteur d'intérêt : Pédiatrie

Résumé :

L'ictère cholestatique du nourrisson est particulier par la grande variété de ses causes et la gravité du pronostic d'un grand nombre d'entre elles qui nécessiteront ultérieurement une transplantation hépatique. Dans le but d'estimer la place de la cholestase du nourrisson dans la pathologie gastroentérologique du nourrisson et pour une meilleure démarche diagnostique et de prise en charge, nous avons réalisé cette étude. Ce travail concerne une étude transversale portant sur 11 nourrissons atteints d'ictère cholestatique, dans le département de pédiatrie CHU Gabriel Touré durant la période allant de 01janvier 2014 au 31 décembre 2015. A travers cette série, nous dégagons les caractéristiques suivantes : La fréquence a été de **0,12%**. L'âge de consultation était compris entre 2 mois de vie et 12 mois avec une moyenne d'âge de 7 mois et ½(demi) . Le diagnostic était orienté par l'anamnèse, l'examen clinique et les examens paracliniques. Ainsi, l'atrésie des voies biliaires a été la cause la plus fréquente de cholestase chez le nourrisson (54,6% des cas). Dans le but de prolonger la survie de ces nourrissons atteints de cholestase, une bonne conduite diagnostique et thérapeutique s'impose.

Mots-clés : Ictère, cholestase, nourrisson.