

ICTERES CHOLESTATIQUES CHEZ L'ENFANT

A. DABADIE

OBJECTIFS

1. Citer les causes d'ictère cholestatique chez le nourrisson et chez l'enfant.
2. Décrire la conduite à tenir devant un nourrisson présentant un tableau de cholestase complète.
3. Décrire les signes cliniques et paracliniques de l'atrésie des voies biliaires.
4. Décrire les signes cliniques et paracliniques du kyste du cholédoque.

ICTERES CHOLESTATIQUES CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT

1° L'étape initiale est de confirmer la cholestase :

Cliniquement : devant un ictère avec urines foncées (augmentation de l'urobilinurie), des selles décolorées, un prurit (surtout après 4 à 5 mois) et des dépôts lipidiques (xanthomes, xanthélasma).

Biologiquement : sur l'augmentation de la bilirubine totale et de la bilirubine conjuguée, une augmentation des phosphatases alcalines et de 5' nucléotidases, une augmentation des gamma GT, une augmentation du cholestérol, une augmentation des sels et pigments biliaires dans les urines, des acides biliaires dans le plasma.

2° Le diagnostic étiologique :

Celui-ci est dominé par une question, la cholestase est-elle extra ou intra hépatique ?

Cette question n'est pas simplement théorique, mais elle débouche sur un traitement chirurgical lorsqu'il s'agit d'une cholestase extra hépatique.

LE NOUVEAU-NE ET LE NOURRISSON

Le tableau ci-dessous résume les causes de cholestases chez le nourrisson :

Extrahépatique	Extra et intrahépatique	Intrahépatique
Echographie : anomalies de la voie biliaire	Echographie « normale » ou pas de vésicule.	Echographie normale
- Kyste du cholédoque - Lithiase - Perforation - Sténose	- ATRESIE DES VOIES BILIAIRES 50% des cas - Cholangite sclérosante	- Ductopénie - Infections - Causes génétiques - Cholestase néonatale bénigne

A - LES CHOLESTASES EXTRA et INTRA-HEPATIQUES

I - L'ATRESIE DES VOIES BILIAIRES (AVB) : (Atteinte extra et intra hépatique)

Cause la plus fréquente, elle doit être évoquée systématiquement pour éviter tout retard diagnostique.

– La pathogénie reste obscure. Peut-être s'agit-il d'une infection virale anténatale ? Une étiologie purement malformative est évoquée dans les cas associant situs inversus, veine porte préduodénale, polysplénie et AVB (10% des cas).

–L'atrésie des voies biliaires touche un enfant sur 10 à 15 000 naissances. Elle est cinq fois plus fréquente dans le Pacifique.

–Cliniquement, le tableau associe un ictère, une décoloration totale des selles qui sont blanches et une hépatomégalie survenant chez un enfant à terme évoluant d'un seul tenant sans fluctuation avec une aggravation progressive constante. L'observation attentive de la couleur des selles est l'élément prédominant de la démarche diagnostique. Elle justifie à elle seule l'hospitalisation.

–Biologiquement, il existe un tableau de cholestase complète.

–Les examens complémentaires donnent des résultats peu spécifiques :

- l'échographie peut retrouver l'absence de vésicule,
- la biopsie hépatique peut retrouver une prolifération néo-ductulaire et des thrombis biliaires.

– Dans de rares cas un doute persiste et la laparotomie exploratrice est alors justifiée, elle permet de faire une exploration des voies biliaires extra hépatiques et de s'assurer de leur liberté. En cas d'atrésie des voies biliaires, les voies biliaires extra hépatiques se résument à un simple "chevelu" sans aucune lumière canalaire. La vésicule peut être touchée par le processus atrésiant.

L'atrésie étant affirmée, le traitement chirurgical consiste en une dérivation bilio-digestive de Kasai (hépto-porto-entérostomie).

– Le pronostic dépend en grande partie de la précocité du traitement. 70 % de "déjaunissement" si l'intervention a lieu avant 2 mois contre 30 % après 3 mois.

–Du fait de l'atteinte mixte intra et extra hépatique, l'évolution de l'atrésie des voies biliaires, malgré le traitement chirurgical est grave :

- quand le flux biliaire est rétabli, il existe un risque d'évolution vers l'hypertension portale et un risque d'angiocholites.
- si le traitement chirurgical est un échec (plus ou moins rapide) évolution vers la cirrhose biliaire nécessitant une greffe hépatique.

Dans l'attente de cette greffe, un support nutritionnel et une vitamino thérapie sont indispensables.

II Pour mémoire on citera les exceptionnelles cholangites sclérosantes chez le nouveau-né avec atteinte mixte intra et extra hépatique.

B LES CHOLESTASES (purement) EXTRA HEPATIQUES

I LE KYSTE DU CHOLEDOQUE

Il se manifeste chez le nourrisson plus âgé et le grand enfant. Les premiers symptômes apparaissent cependant avant un an dans 50 % des cas.

Il touche 2 ou 3 filles pour 1 garçon.

Cliniquement, la triade classique est : douleurs, ictère et masse de l'hypocondre correspondant à la palpation du kyste. Elle n'est cependant retrouvée que dans 30 % des cas.

Le diagnostic repose sur l'échographie et la cholangiographie transpariétale ou endoscopique qui retrouve le plus souvent une anomalie de la jonction bilio-pancréatique (canal commun).

Le traitement est chirurgical avec kystectomie et dérivation bilio-digestive.

II - LES AUTRES ATTEINTES DE LA VOIE BILIAIRE SONT EXCEPTIONNELLES

- sténose congénitale du cholédoque,
- duplication du tractus biliaire,
- perforation spontanée de la voie biliaire donnant une ascite bilieuse,
- tumeur des voies biliaires ou comprimant la voie biliaire

III - LES OBSTACLES INTRINSEQUES DE LA VOIE BILIAIRE :

- la lithiase biliaire non exceptionnelle doit faire rechercher une cause favorisante : notamment une mucoviscidose, le syndrome de bile épaisse secondaire à une hémolyse pathologique, et une malformation sous-jacente de la voie biliaire.

B - LES CHOLESTASES INTRA HEPATIQUES

I - LES ATTEINTES DES VOIES BILIAIRES INTRA-HEPATIQUES

Elles sont essentiellement représentées chez l'enfant par la paucité ou hypoplasie ductulaire ou ductopénie.

Il s'agit d'une anomalie de tout le tractus biliaire intra-hépatique et notamment des plus petits canaux (les ductules).

Cliniquement, il s'associe un ictère plus ou moins précoce, une décoloration des selles qui est fluctuante d'un moment à l'autre.

L'hypoplasie ductulaire peut s'associer à un syndrome polymalformatif réalisant le syndrome d'Alagille : on y trouve une dysmorphie faciale, une sténose de l'artère pulmonaire, des malformations vertébrales, un hypogonadisme, un retard staturo-pondéral et psychomoteur, un embryontoxon.

L'évolution se fait rarement vers la cirrhose. Dans la majorité des cas le déjàunissement survient spontanément. Une cholestase anictérique persiste. On peut retrouver plus ou moins rapidement des xanthomes. Le symptôme le plus gênant à gérer est le prurit pouvant amener à prescrire de la Rifadine, du Questran.

II - LES CHOLESTASES INTRA-HEPATIQUES SANS ATTEINTE DES VOIES BILIAIRES sont dues à une atteinte de l'hépatocyte lui-même.

II.1 - Les "hépatites"

a) *Les hépatites infectieuses bactériennes*

Elles font habituellement partie d'un tableau d'infection néonatale (listéria, colibacille, streptocoque, staphylocoque...). Les signes habituels en sont un état général très profondément altéré, un ictère précoce avec hépato-splénomégalie. Les examens biologiques montrent une

hyperleucocytose souvent associée à une anémie, une thrombopénie, des signes d'insuffisance hépato-cellulaire grave. L'évolution en est redoutable si le diagnostic précoce n'a pas permis l'institution immédiate d'un traitement antibiotique, seul capable de guérir la septico-pyohémie et les lésions hépatiques.

L'infection urinaire est une situation clinique un peu particulière à rechercher de principe devant un ictère du nouveau-né. Le mécanisme exact de ces ictères accompagnant les infections urinaires reste obscur.

Pour mémoire on citera deux infections devenues exceptionnelles :

La syphilis congénitale précoce, pouvant se révéler par ictère, hépato-splénomégalie.

La tuberculose congénitale de forme hépatique, par inhalation du liquide amniotique riche en BK provenant d'une endométrite maternelle.

b) *La toxoplasmose congénitale*, peut également se manifester par un ictère avec hépato-splénomégalie.

Dans ces formes la nature toxoplasmique peut être évoquée sur tout ou partie des éléments de la tétrade traditionnelle :

- modification du périmètre crânien, hydrocéphalie,
- chorioretinite pigmentaire,
- calcifications intra-crâniennes,
- modifications du LCR

c) *Les hépatites virales*

Il s'agit surtout des foetopathies :

- Rubéole : l'hépatite rubéolique se voit surtout dans la rubéole congénitale :

Biologiquement on trouve :

- une anémie hémolytique,
- une thrombopénie,
- une cholestase biologique,
- un syndrome inflammatoire, sans atteinte hépatocellulaire majeure.

Le diagnostic est affirmé par étude sérologique spécifique chez l'enfant et la mère.

- Maladies des inclusions cytomégaliqes

Elle peut réaliser un tableau de foetopathie superposable au précédent. Le diagnostic peut se faire par la recherche de cellules à inclusion dans les urines, l'isolement du virus dans les urines, ou mieux maintenant par l'étude sérologique.

- Herpès

La contamination est le plus souvent per-natale.

Après une incubation de 4 à 8 jours, survient un ictère grave néo- natal avec hépatosplénomégalie et syndrome hémorragique.

Le diagnostic peut être orienté par l'existence de lésions cutanéo muqueuses, l'existence d'une méningo encéphalite. L'évolution est le plus souvent mortelle.

Le diagnostic se fait par l'isolement du virus et par la sérologie chez la mère et l'enfant.

II.2 - Les cholestases génétiques.

a) *Les maladies métaboliques*

- Déficit en α 1 antitrypsine

Maladie autosomique récessive liée à la présence d'une synthèse d' α 1 antitrypsine anormale intra-hépatocytaire.

Il réalise un tableau de cholestase néonatal prolongé mais transitoire dont l'évolution ultérieure est souvent cirrhogène. Suspecté sur l'absence de pic d' α 1 globulines, le diagnostic se fait par dosage du taux d' α 1 antitrypsine sérique, l'étude phénotypique (maladie ZZ ; normal MM) et la présence de globules caractéristiques sur la biopsie hépatique.

L'évolution cirrhogène peut être grave conduisant à la greffe hépatique.

- Galactosémie congénitale : maladie héréditaire autosomique récessive du métabolisme du galactose due à un déficit en galactose 1-P-Uridyl transférase.

Les signes cliniques les plus fréquents sont : ictère, hépatomégalie, syndrome hémorragique, troubles digestifs, cataracte et parfois hypoglycémie.

Biologiquement le diagnostic pourra être évoqué devant une tubulopathie (méliturie).

Le diagnostic de certitude sera fait par le dosage de l'activité enzymatique dans le foie

L'évolution est redoutable en l'absence de traitement : encéphalopathie, retard psychomoteur, cataracte, néphropathie, cirrhose.

Le traitement consiste à supprimer définitivement le galactose de l'alimentation.

Dans les familles où existe déjà un cas, le diagnostic anténatal est possible.

- Intolérance héréditaire au fructose : Maladie familiale autosomique récessive liée à un déficit en fructose 1 phosphate aldolase.

Les troubles surviennent après introduction du fructose dans l'alimentation.

Les signes cliniques habituels sont : gros foie, ictère, syndrome hémorragique, hypoglycémie, troubles digestifs.

Le diagnostic est apporté par épreuve prudente de charge en fructose qui entraîne une hypoglycémie et par le dosage de l'activité enzymatique sur biopsie hépatique.

Le traitement consiste à supprimer le fructose définitivement de l'alimentation.

- La tyrosinémie

- La maladie de Niemann Pick

b) *La mucoviscidose (cf cours)*

Le tableau clinique peut comporter une cholestase néonatale.

Le diagnostic sera effectué par le test de la sueur.

c) *La maladie de Byler et les déficits de synthèse des acides biliaires sont des cholestases familiales fibrogènes très rares.*

Elle donne un ictère avant 3 mois dans 50 % des cas. Il existe parfois une notion de consanguinité ou de cas familial. Le tableau biologique se caractérise par des γ GT et un cholestérol paradoxalement normaux voire bas.

II.3 - Les "hépatites" néonatales ou cholestase néonatale bénigne.

Elle s'associe à une Elle réalise un ictère précoce avec décoloration des selles transitoire et partielle et hépatomégalie modérée. Les GT sont augmentées.

Il s'agit d'une pathologie multifactorielle de mécanisme mal élucidé (souffrance périnatale (foie de choc ?), prématurité, infection). Le problème principal est de ne pas la confondre avec une atresie des voies biliaires. Le diagnostic est souvent retenu sur son évolution spontanément favorable.

NB - Les ictères à bilirubine conjuguée par défaut congénital d'excrétion de la bilirubine conjuguée : (ne sont pas à proprement parler des cholestases).

- *Le syndrome de Dubin Jonhson* :

- ictère chronique évoluant par poussées et de révélation souvent tardive. Dans 10 % des cas, existe cependant un ictère néonatal.
- ictère à bilirubine conjuguée sans autre altération de la fonction hépatocytaire, marqué par une épreuve à la BSP caractéristique qui après une décroissance à la 45ème minute remonte secondairement.

Le foie est de coloration noire, ardoisée avec accumulation hépatocytaire de pigments bruns prédominant en zone lobulaire.

- *Le syndrome de Rotor* : donne un tableau clinique un peu analogue mais avec une épreuve à la BSP normale et l'absence de dépôts pigmentaires en biopsie hépatique.

L'ENFANT

Elles se révèlent par :

- Ictère inconstant
- Prurit +++
- Décoloration des selles
- Hépatomégalie
- Cholestase biologique
- Hypovitaminose K

Les causes peuvent être séparées en :

1/Maladies néonatales diagnostiquées avec retard :

Paucité ductulaire.

Maladie de Byler.
 Déficit en alpha 1 antitrypsine.
 Mucoviscidose

2/Maladies à révélation plus tardive.

Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous

Extra hépatique	Extra et intrahépatique	Intra hépatique
Kystes du cholédoque et anomalies de la jonction bilio-pancréatique	Cholangite sclérosante MICI Histiocytose X	Hépatie virale (A)
Lithiase		Toxiques
Tumeur		

 Métabolisme de la bilirubine et étiologie des ictères