

UNIVERSITE ABOU BAKER BELKAID
FACULTE DE MEDECINE DR BENZERDJEB BENAOUA
DEPARTEMENT DE MEDECINE

EHS MERE-ENFANT, TLEMCEEN
SERVICE DE PEDIATRIE



**THÈME PRÉPARÉ POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN
MÉDECINE**

**Profil épidémiologique des cas de cholestase de nourrissons
à l'EHS Tlemcen**

Préparé par :

Dr BENHIKEL F.Z
Dr BOUKABRINE NACERA

Encadré par :

DR KAHOUADJI

TLEMCEEN 2013

Remerciements

Merci à Dieu le tout puissant de m'avoir donné le privilège et la chance d'étudier et de suivre le chemin de la médecine

✍ *A notre maitre :*

*Monsieur le professeur : **MASSEN***

Nous avons pu profiter lors de notre passage au service de pédiatrie de vos qualités professionnelles, humaines et vos hauts talents pédagogiques.

Permettez nous de vous manifester notre grande admiration pour votre modestie, votre sérénité et votre moralité qui nous resteront un exemple à suivre dans notre vie professionnelle.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et notre profonde estime. Votre savoir, la rigueur de votre pensée et vos qualités humaines et pédagogiques nous ont toujours impressionnés.

Nous sommes fiers d'être parmi vos élèves. Nous vous resterons toujours reconnaissant de nous avoir accordé le privilège de faire ce travail au sein de votre service.

Veillez trouver cher maître dans ce modeste travail le témoignage de nos gratitude, notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

✍ *A notre maitre et doyen de la faculté de médecine*

*Monsieur le professeur en médecine nucléaire **PR Berber***

Chef service de médecine nucléaire C.H.U. Dr T.Damerdji -Tlemcen-

✍ *A notre encadreur nous exprimons notre gratitude, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour : **DR KAHOUDDJI***

✍ *A notre maîtres d'études et de stages de médecine*

Nous vous restons toujours reconnaissant de nous avoir appris avec dévouement l'art de la médecine.

✍ *A tout le personnel de la faculté de médecine -Tlemcen-*

✍ *A tout le personnel des services hospitaliers du C.H.U.*

Dr T.Damerdji -et EHS TLEMCEEN- où j'ai passé mes stages d'externat et d'internat

✍ *A tout le personnel du service de pédiatrie du EHS - TLEMCEEN- qui nous ont aidés à réaliser ce travail.*

Permettez nous de vous exprimer notre profonde considération.

Veillez trouvez dans ce modeste travail l'expression de notre reconnaissance infinie.

Dédicace

On dédie ce travail a nos parents qui grâce à eux on a pu accéder à cette formation et qui nous a soutenue durant notre stage

Nacera : a toute la famille BOUKABRINE et la famille CHOUIRREF ainsi ma belle famille BENTALEB

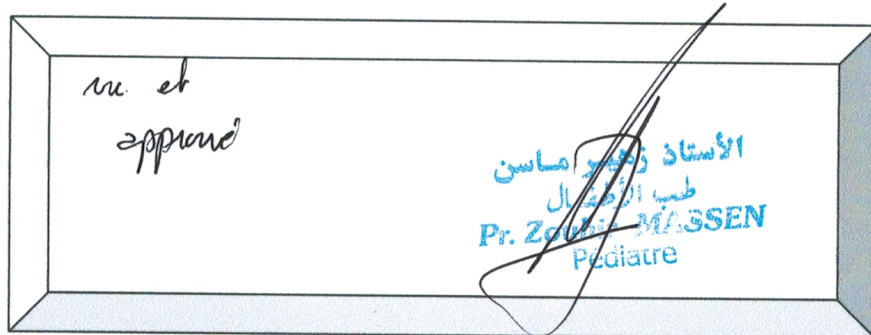
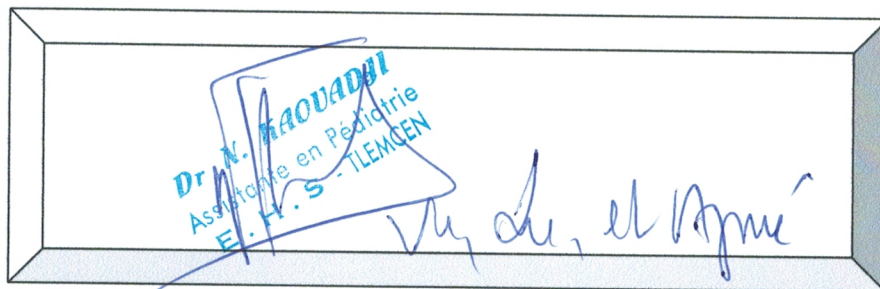
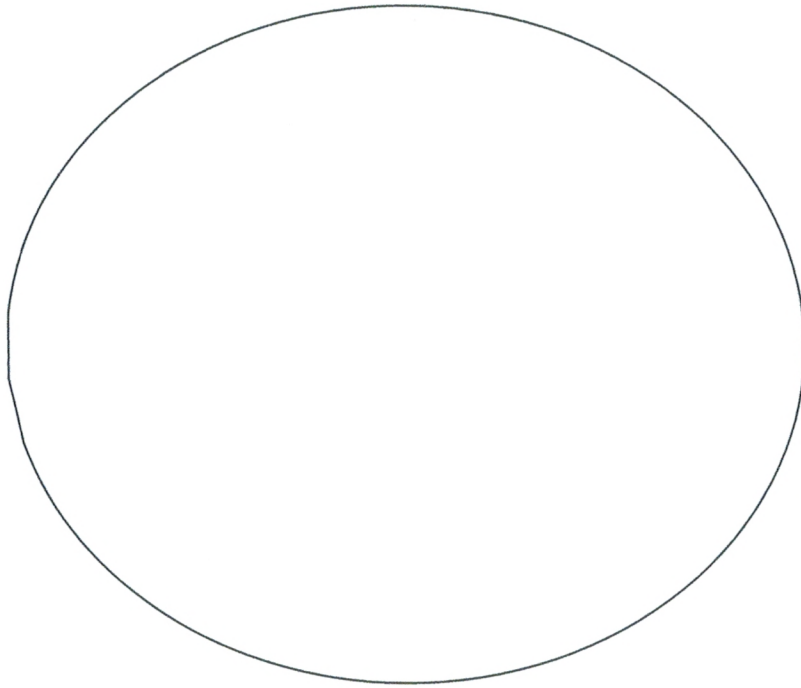
Ames amis(es), mon binôme F.Z et surtout DR.BOUMEDIENE.KHADIDJA

F.Z : a toute la famille BENHIKEL et BOUGVERNE ma sœur et mes frères et a DOUDATI AMINA

A tous mes amis(es) à mon binôme NACERA et surtout DR.BERBAOUI.A ainsi que PR. LACHEMI.ASSIA

Je dédie ce mémoire

Mot de l'encadreur



Plan du travail :

A- La partie théorique :

- I- Définition et généralité
- II- Physiopathologie
- III- Diagnostic positif :
 - a. La clinique
 - b. La biologie
 - c. L'imagerie
- IV- Diagnostique étiologique
- V- Diagnostic différentiel
- VI- Complications
- VII- Traitement

B- La partie pratique :

- I- Introduction
- II- Le but
- III- Matériel et méthode
- IV- Les résultats

C- Conclusion :

Bibliographie

Partie théorique

I) Définition et généralités :

A) Définition du mot Ictère :

Ictère est synonyme de **jaunisse**. Il correspond à une **coloration jaune de la peau** et des **muqueuses** due à l'accumulation dans les **tissus** de bilirubine. La première manifestation visible d'un ictère apparaît au niveau des **conjonctives** oculaires. La bilirubine est un pigment jaune ocre excrété dans la bile.

B) Définition du mot Cholestase :

Manifestations dues à la **diminution ou à l'arrêt de sécrétion** de la bile. Selon leurs causes, les substances qui composent la bile peuvent refluer dans le sang

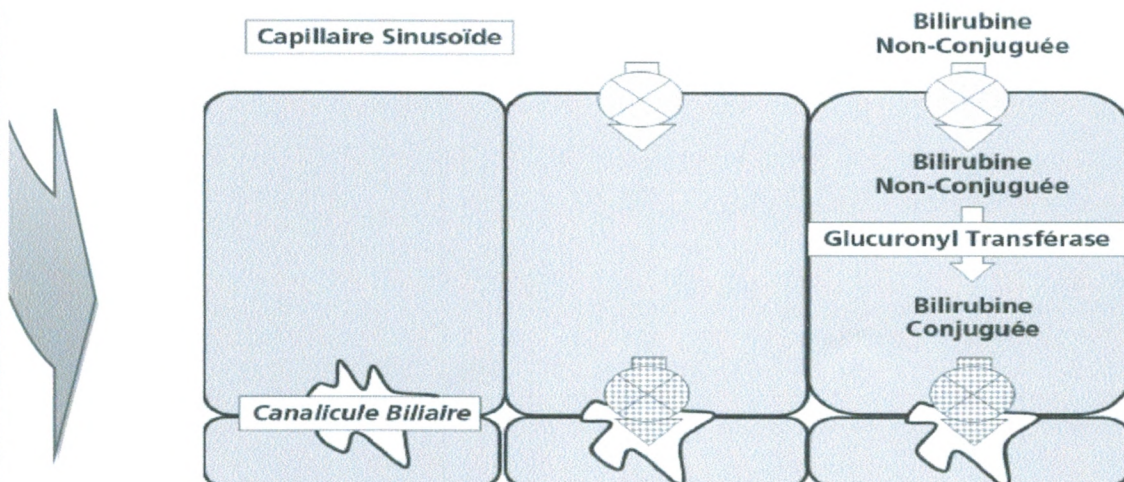
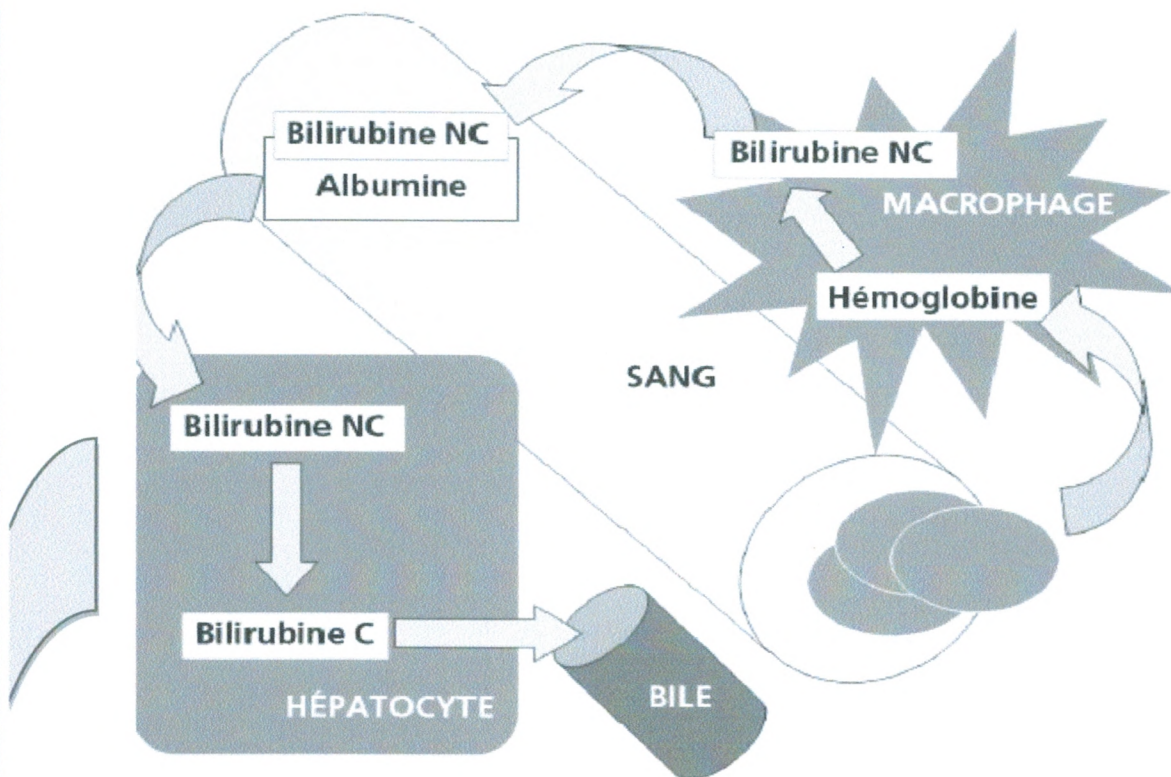
C) Définition de l'Ictère cholestatique :

L'ictère cholestatique s'accompagne d'une **décoloration** prolongée partielle ou complète des **selles, d'urines foncées**, et le plus souvent d'une **hépatomégalie**. La bilirubinémie est augmentée avec une prédominance de bilirubine conjuguée et est le plus souvent associée à une augmentation des phosphatases alcalines, de la gammaglutamyl transférase et des acides biliaires dans le sang.

II) Physiopathologie :

A) Rappel physiologique

Représentation schématique des premières étapes du métabolisme de la bilirubine



Représentation schématique des étapes hépatocytaires du métabolisme de la bilirubine

La bilirubine provient en majeure partie du catabolisme de l'hémoglobine .

-la bilirubine libre, fixée sur albumine dans la plasma, est captée par les hépatocytes, conjuguée par la glucuronyl-transférase, transportée au pôle biliaire de l'hépatocyte.

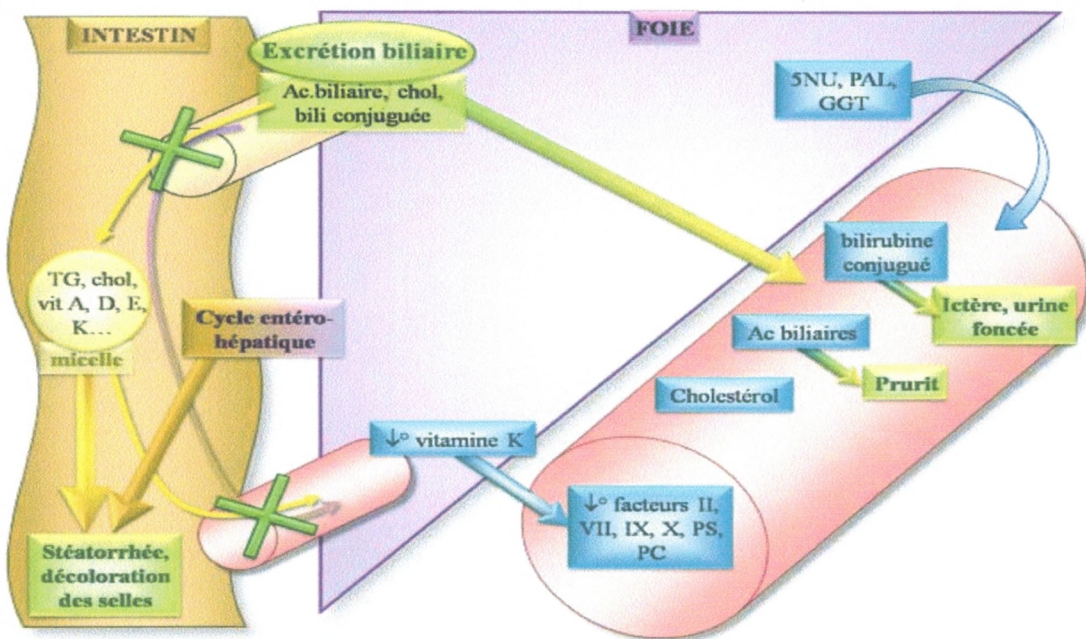
-elle est d'abord excrétée dans la bile puis éliminée dans le tube digestif , ou elle est transformée en urobilinogène sous l'action des bactéries intestinales.

-la plus grande partie est éliminée dans les selles (**stercobiline**), le reste est essentiellement réabsorbé par la circulation porte et excrété dans la bile (**cycle entérohépatique**), une faible partie est éliminée dans les urines (**urobiline**).

***La bilirubine libre est insoluble** dans l'eau et ne peut être éliminée dans les urines.

***La bilirubine conjuguée est hydrosoluble**, s'élimine dans les urines à l'état de traces normalement, mais en cas d'ictère, elle leur confère leur teinte foncée.

B) La physiopathologie :



*En cas de cholestase extra-hépatique :

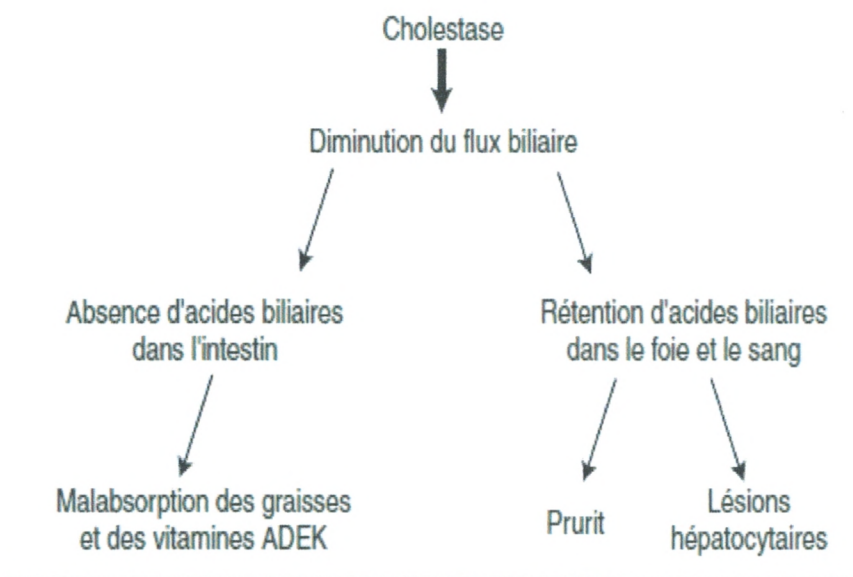
-il se produit en amont de l'obstacle une dilatation des voies biliaires, qui explique l'hépatomégalie constante et entraîne une prolifération neocanalaire ;

-le foie augmente de volume et sa surface est régulière, avec un bord inférieur moussu, de consistance ferme, parfois dure ;

-une cholestase très prolongée peut entraîner une fibrose intra-hépatique appelée cirrhose biliaire secondaire.

***En cas de cholestase intra-hépatique**, le caractère du foie dépendant de l'étiologie et la coloration verte n'est pas constante en laparoscopie.

III) Diagnostic positif :



A) La clinique :

1) L'interrogatoire :

Âge, ATCD, alcool, médicament

2) Examen clinique :

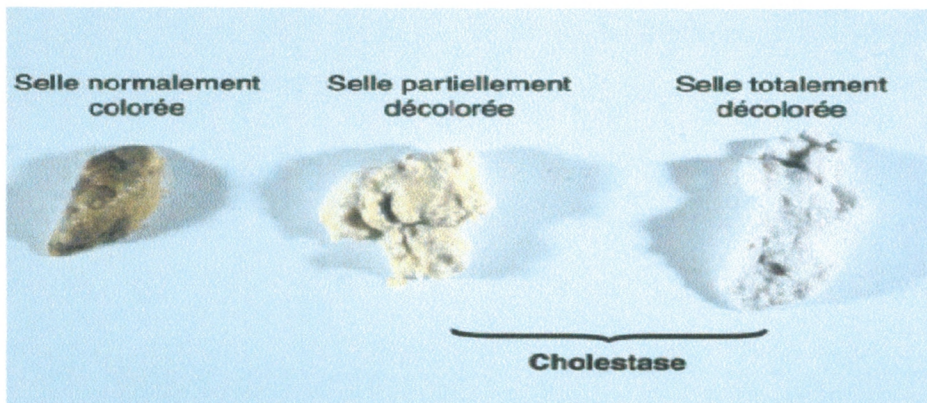
Ictère coloration jaune de la peau et des conjonctives



Urines foncées : brunes parfois mousseuse (colorants les couches)



Selles décolorées : de couleur mastic



Prurite : inconstante , apparaît rarement avant l'âge de 4-5 mois

AEG, Fièvre

Hépatomégalie : de consistance ferme de structure régulière à bord inférieur moussé(en cas de choléstase extra hépatique)

Amaigrissement

Diarrhée de type stéatorrhée

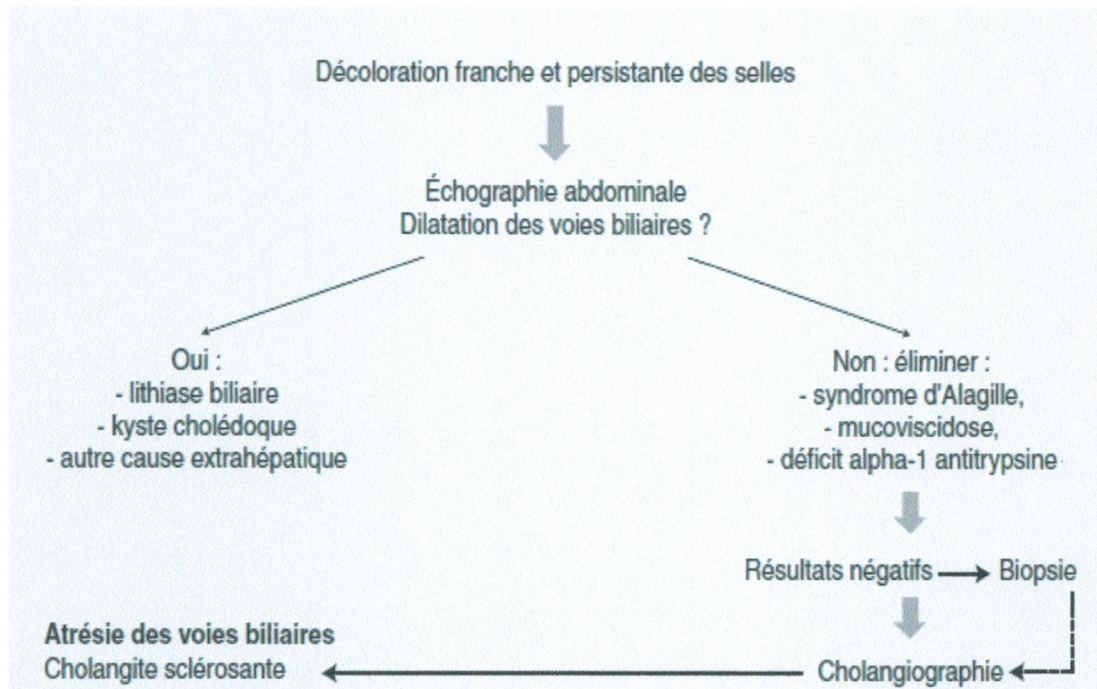
Xanthomes : rarement (dépôts lipidiques au niveau des paumes des mains, les fesses, face d'extension des articulations)

B) La biologie :

- *Augmentation de la concentration sérique de la bilirubine conjuguée
- *Le taux de phosphatase alcaline sérique augmentées
- *Augmentation des gamma GT
- *Augmentation du 5'nucléotidases
- *Hypercholéstérolimie
- *Diminution du taux de prothrombine avec facteur V
- * mal absorption des vitamines liposolubles: A D E K

C- L'imagerie :

1) Echographie :



À elle seule, l'échographie permet d'affirmer (mais non d'écarter) les diagnostics suivants :

- **lithiase biliaire** : formation(s) hyperéchogène(s) avec cône d'ombre postérieur dans la vésicule ou les gros canaux biliaires. Un diagnostic différentiel est l'aérobilie (présence d'air dans les voies biliaires dues généralement à un antécédent de sphinctérotomie ou d'anastomose bilio-digestive). La seule mise en évidence d'une lithiase vésiculaire ne permet pas d'affirmer que l'ictère est dû à un calcul en raison de la fréquence de cette anomalie dans la population générale bien portante. L'absence de lithiase vésiculaire est un fort argument (quoique non formel) en défaveur de cette étiologie ;
- **obstruction de la voie biliaire principale et/ou de la convergence des canaux hépatiques droit et gauche** : voies biliaires intrahépatiques diffusément et harmonieusement dilatées ;
- **siège de l'obstacle sur la voie biliaire principale** :
 - canal hépatique commun : cholédoque non dilaté et vésicule normale,
 - canal cholédoque : vésicule et canal hépatique commun dilatés ;
 - cancer du pancréas ou pancréatite chronique : obstacle cholédocien et tête du pancréas augmentée de volume.

–Elle permet en outre de recueillir des renseignements sur le foie, ses vaisseaux, le tube digestif, le péritoine, et les ganglions. Il convient de tenter de réunir ces éléments par un diagnostic unique.

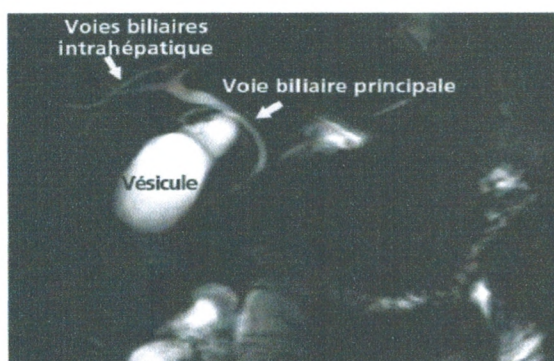
2) Tomodensitométrie avec injection de produit de contraste :

Les diagnostics établis sont les mêmes que ceux envisagés à propos de l'échographie. La tomodensitométrie avec coupes fines sur le pancréas est plus sensible et plus spécifique que l'échographie pour le diagnostic des affections pancréatiques ou de lithiase de la voie biliaire principale. La tomodensitométrie permet une meilleure caractérisation des lésions tissulaires susceptibles de comprimer ou d'envahir les voies biliaires.

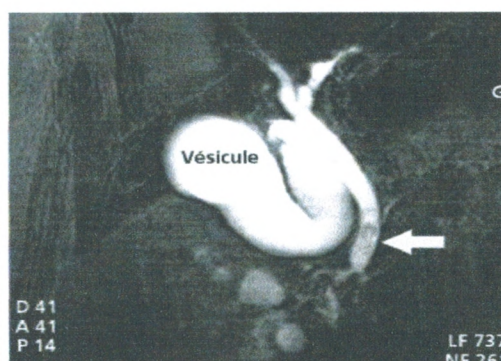
3) IRM abdominale et bilio-pancréatique

Ses limites sont le coût et la disponibilité. Certaines séquences permettent une visualisation de très bonne qualité des voies biliaires et pancréatiques sans injection de produit de contraste. La résolution spatiale est moindre que celle de la tomodensitométrie. En raison de ces qualités, la cholangiopancréato-IRM (CP-IRM) a pratiquement remplacé la cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) à visée diagnostique. En revanche, cette dernière conserve ses indications à visée thérapeutique.

Outre les diagnostics envisagés à propos de la tomodensitométrie et de l'échographie, l'IRM biliaire permet d'affirmer (mais non d'écarter) le diagnostic de cholangite sclérosante primitive et de cancer primitif des voies biliaires.



Cholangio IRM normale.



Cholangio IRM montrant des calculs de la partie terminale de la voie biliaire principale

4) Écho-endoscopie :

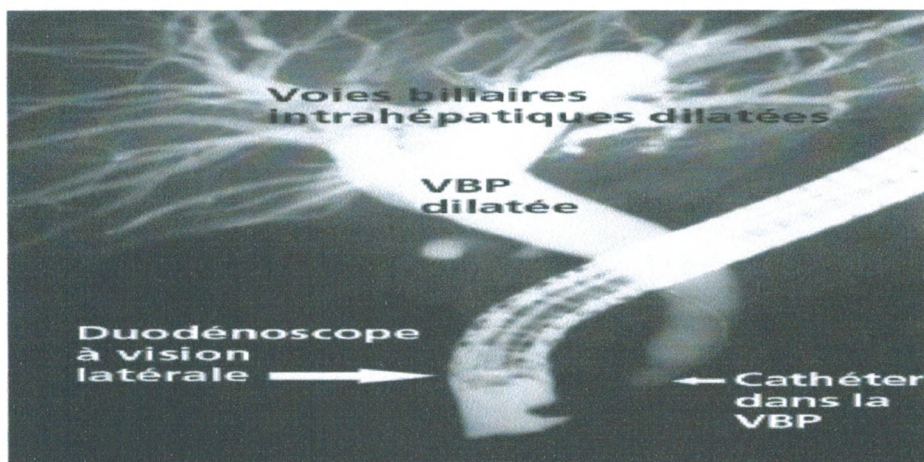
Examen coûteux et invasif (il requiert une anesthésie générale). C'est l'examen le plus performant pour le diagnostic de lithiase de la voie biliaire principale et de la vésicule et pour une analyse fine des lésions du pancréas. Il permet des biopsies dirigées du pancréas ou de ganglions pathologiques.



Écho-endoscopie montrant une voie biliaire principale sus pancréatique très dilatée

5) Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) :

Examen coûteux et très invasif (anesthésie générale). Il expose au risque d'angiocholite et de pancréatite aiguë. La résolution spatiale est légèrement meilleure que celle de CP-IRM, d'où des sensibilités et spécificité meilleures. Ses limites sont l'expérience de l'opérateur, et l'infaisabilité en cas de dérivation digestive antérieure. Ses intérêts sont de permettre : des biopsies des obstacles des canaux biliaires ; un traitement (pour les calculs : extraction, lithotritie et sphinctérotomie du sphincter d'Oddi ; pour les sténoses quelle qu'en soit la cause : prothèse).



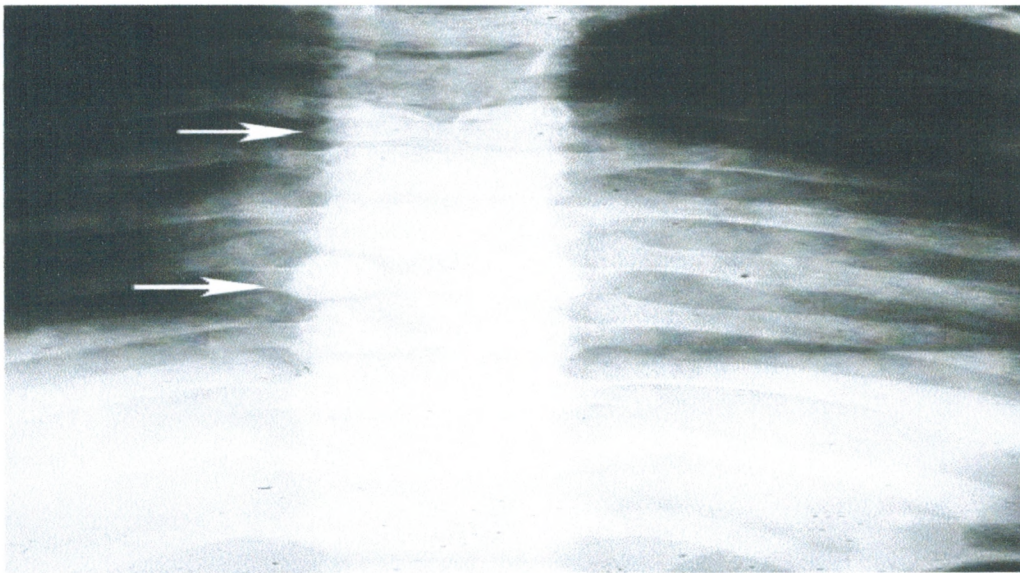
Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique montrant une voie biliaire principale et des voies biliaires intra hépatiques très dilatées

6) Cholangiographie percutanée transhépatique :

Cet examen coûteux et très invasif (anesthésie générale) expose au risque d'hémopéritoine, de biliopéritoine et d'angiocholite. Son intérêt est d'être réalisable en cas d'échec de la cholangiographie rétrograde et de permettre drainage, biopsies, extraction et lithotritie.

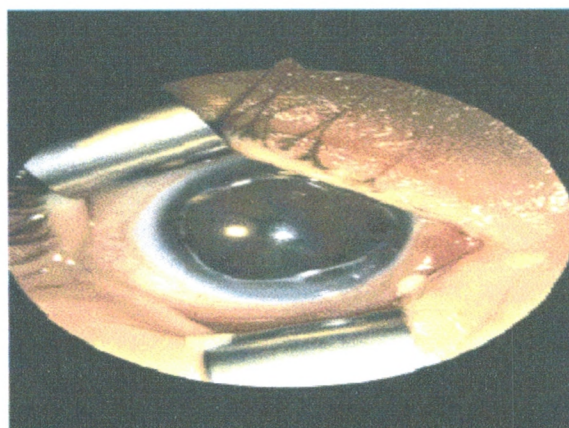
7) Radiographie du rachis dorso-lombaire :

A la recherche des signes spécifiques (vertèbres en ailes de papillon)



Radiographie du rachis dorsal de face : vertèbres en « ailes de papillon » (flèches) caractéristiques du syndrome d'Alagille.

8) Echo cœur et fond d'œil :



Embryotoxon postérieur

9) Exploration chirurgicale et ponction biopsique du foie :

A la recherche des lésions anatomopathologiques :

- des dépôts pigmentaires hépatocytaires qui portent le nom de thrombus biliaires
- des lacs et des infarctus biliaires
- une prolifération des canaux dans l'espace porte
- des foyers de dégénérescence réticulée ou spumeuse des hépatocyte

IV) Diagnostic étiologique :

Devant toute cholestase, le pédiatre doit réaliser :

Un **bilan hépatique** + **Echo hépatique** + **ECBU** ± **sérologie TORCH**

La cholestase se définit comme l'ensemble des manifestations dues à la diminution ou à l'arrêt du flux biliaire ou à une anomalie de formation de la bile. La cholestase peut être secondaire à des lésions des voies biliaires extrahépatiques, extra- et intrahépatiques, à des anomalies métaboliques d'origine hépatocytaire ou à des facteurs externes comme une infection bactérienne ou une nutrition parentérale. Les atteintes exclusives des voies biliaires extrahépatiques ne représentent qu'une petite proportion (5 %) des causes de cholestase .

A- Voies biliaires extra-hépatiques

- Lithiase de la voie biliaire principale
- Perforation spontanée des voies biliaires
- Sténose congénitale
- Dilatation congénitale (kyste du cholédoque)
- Tumeur

B-Voies biliaires extra- et intra-hépatiques

- Atrésie des voies biliaires
- Cholangite sclérosante

C-Intrahépatique (voies biliaires ou hépatocyte)

Infections

- foetopathies
- (CMV, toxoplasmose, syphilis, rubéole)
- infection bactérienne périnatale
- infection urinaire postnatale (*Escherichia coli*)

Paucité des voies biliaires

- syndrome d'Alagille
- non syndromiques

Maladies récessives autosomiques

- déficit en alpha-1 antitrypsine
- mucoviscidose
- Niemann-Pick type C
- maladie de Gaucher
- maladies peroxysomales
- cholestases intrahépatiques familiales progressives
- déficit de synthèse des acides biliaires primaires
- déficit de synthèse du cholestérol
- déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale
- déficit en citrine

Cholestase néonatale transitoire (bénigne) Divers

- déficit en cortisol (insuffisance surrénale, déficit ACTH)
- angiome
- alimentation parentérale exclusive prolongée
- posthémolyse (bile épaisse)

A- Voies biliaires extra hépatiques :

1) Lithiase biliaire :

Il s'agit de lithiase de nature pigmentaire, composée de sels calciques insolubles de bilirubine non conjuguée. Les circonstances de découverte sont le plus souvent un ictère cholestatique et/ou un épisode de décoloration des selles, parfois des douleurs abdominales ou des vomissements, rarement des signes infectieux témoignant d'une cholangite ou d'une cholécystite. L'échographie confirme le diagnostic. Une opacification des voies biliaires est indiquée en cas de suspicion de lithiase de la voie biliaire principale. Cela permet d'éliminer une éventuelle anomalie anatomique des voies biliaires et offre la possibilité d'un geste thérapeutique. Des facteurs favorisants ont été rapportés (infection, déshydratation, nutrition parentérale, hémolyse) mais dans environ 50 %, aucune cause favorisante n'est retrouvée (lithiase primitive). En cas de lithiase vésiculaire isolée, l'élimination biliaire spontanée est fréquente. Tant que la lithiase reste asymptomatique, une simple surveillance échographique est proposée. Une cholécystectomie est indiquée en cas de complications (douleurs récidivantes, cholécystite aiguë). En cas de lithiase de la voie biliaire principale, une élimination spontanée peut être observée. En l'absence de complication infectieuse, on préconise une surveillance clinique et biologique pendant 1 à 2 semaines. Si les selles ne se recolorent pas et l'ictère ne régresse pas, ou d'emblée en présence d'une cholangite, la levée de l'obstacle s'impose. La cholangiographie percutanée associée au drainage et lavage des voies biliaires permet de lever l'obstacle dans au moins 80 % des cas. La cholécystectomie de première intention n'est pas indiquée et doit être faite en cas d'échec de la radiologie interventionnelle, cela d'autant plus que la récurrence de la lithiase biliaire primitive est exceptionnelle.

2) Kyste du cholédoque :

C'est une dilatation kystique de la voie biliaire principale

-une affection fréquente au Japon, relativement rare en Europe

-nette prédominance féminine

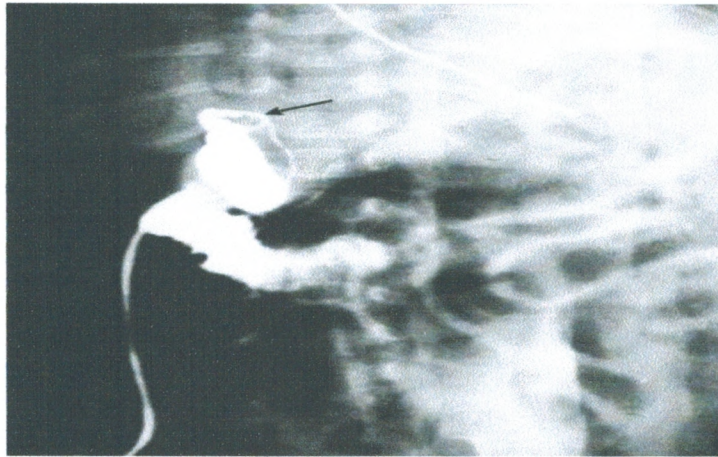
-le tableau clinique complet réalisant la triade de Bernheim (ictère- masse de l'hypochondre droit- douleur à la palpation de l'hypochondre droit) est rarement retrouvé.

B-Voies biliaires extra- et intra hépatiques :

1) Atrésie des voies biliaires :

C'est la cause la plus fréquente de cholestase néonatale (un cas sur 10 000 naissances) et représente à elle seule 50 % des causes de cholestase néonatale. Elle est la principale indication de transplantation hépatique chez l'enfant. Elle est le résultat d'une oblitération acquise, de cause inconnue, anté- ou immédiatement postnatale, des voies biliaires qui touche l'ensemble des voies biliaires dans 80 % des cas. Des écanismes immuno-inflammatoires dirigés contre les voies biliaires sont probablement impliqués. Une origine génétique peut être évoquée en cas d'association avec un syndrome de polysplénie (10 % des cas). La découverte d'une image kystique liquidienne sous-hépatique sur une échographie anténatale est fortement évocatrice d'atrésie des voies biliaires et nécessite un dépistage néonatal de la cholestase. Une intervention correctrice (intervention de Kasai) anastomosant une anse intestinale (hépto-porto-entérostomie) ou la vésicule biliaire (hépto-porto-cholécystostomie) au hile du foie permet un rétablissement du flux biliaire. Si cette intervention chirurgicale est faite avant l'âge de 30 jours, on peut espérer que 50 % des enfants opérés seront en vie avec leur foie natif à l'âge de 5 ans. Avec le temps, les chances de succès de l'intervention diminuent rapidement pour s'annuler quasiment après l'âge de 4 mois. En cas d'échec de l'intervention, l'évolution se fait vers la décompensation de la cirrhose et nécessite une transplantation hépatique, le plus souvent entre 1 et 2 ans. Tous les efforts doivent donc tendre à faire le diagnostic d'atrésie des voies biliaires avant l'âge de 1 mois pour tenter de réduire le nombre d'enfants qui nécessiteront une transplantation hépatique dans les premières années de vie. Cependant, 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 enfants sont exposés aux complications générales des cirrhoses, à

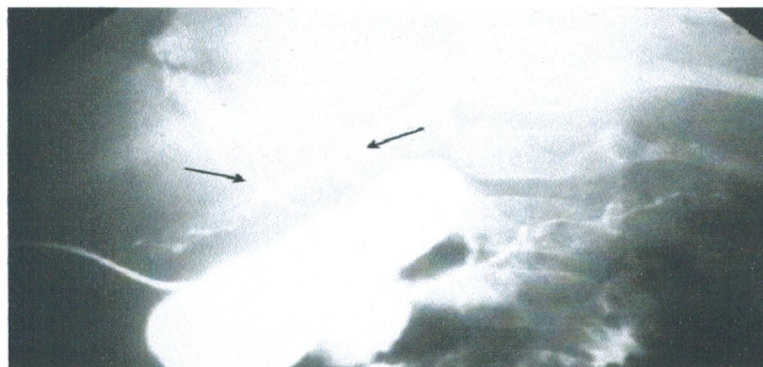
la réapparition secondaire d'un ictère, à des cholangites bactériennes, à une nécrose ischémique du foie, et une transplantation hépatique est souvent nécessaire dans la seconde enfance ou à l'adolescence. Environ 10 % des enfants ayant bénéficié de l'intervention de Kasaï sont en vie avec leur foie natif à l'âge de 20 ans.



Cholangiographie transvésiculaire préopératoire dans une atrésie des voies biliaires sans atteinte du canal cholédoque : absence d'opacification du canal hépatique commun et des voies biliaires intrahépatiques (flèche).

2) Cholangite sclérosante à début néonatal

Le diagnostic repose sur l'opacification des voies biliaires. Après plusieurs mois d'ictère cholestatique, l'évolution se fait vers une régression spontanée de l'ictère avec persistance des signes biologiques de cholestase et présence d'une cirrhose qui se décompense au bout de quelques années et nécessite une transplantation hépatique. Il est possible qu'un traitement par l'acide ursodésoxycholique puisse avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie. Il s'agit peut-être d'une maladie génétique autosomique récessive car quelques observations de cas familiaux sont connues .



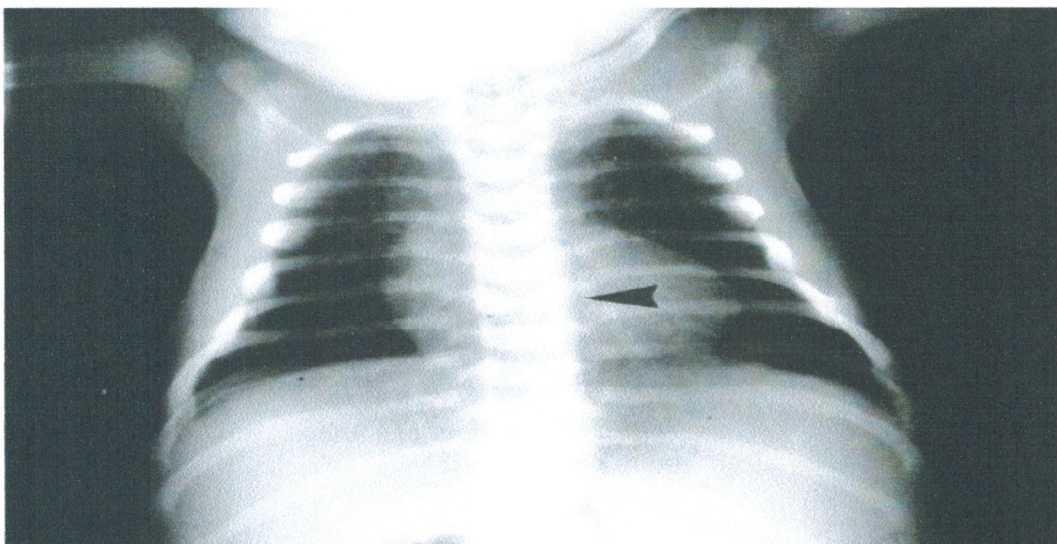
Cholécystographie transhépatique dans une cholangite sclérosante néonatale : perméabilité des voies biliaires extrahépatiques avec des voies biliaires intrahépatiques rares et irrégulières (flèches).

C- Intra hépatique (voies biliaires ou hépatocyte)

1) Syndrome d'Alagille :

Ce syndrome représente 10 à 15 % des causes de cholestase néonatale (un cas sur 100 000 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. La paucité des voies biliaires est définie par l'absence de voie biliaire visible dans plus de 50 % des espaces portes sur une biopsie de foie contenant au moins dix espaces portes complets. L'évolution vers la cirrhose n'est pas constante et peut paraître à partir de l'adolescence. Une transplantation hépatique plus précoce peut aussi être indiquée en cas d'ictère persistant depuis la naissance associé à des xanthomes et un prurit sévère. La transmission se fait sur un mode autosomique dominant.

Des mutations du gène Jagged 1 situé sur le chromosome 20 ont été identifiées chez 70 % des patients. Ce gène code une protéine qui lie un récepteur transmembranaire (Notch) impliqué dans la différenciation cellulaire à des étapes précoces du développement. Un diagnostic moléculaire anténatal est maintenant disponible, mais dans deux tiers des cas les mutations sont sporadiques.

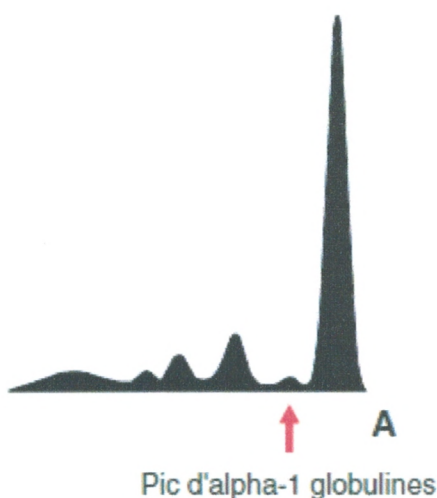


Vertèbres en ailes de papillon

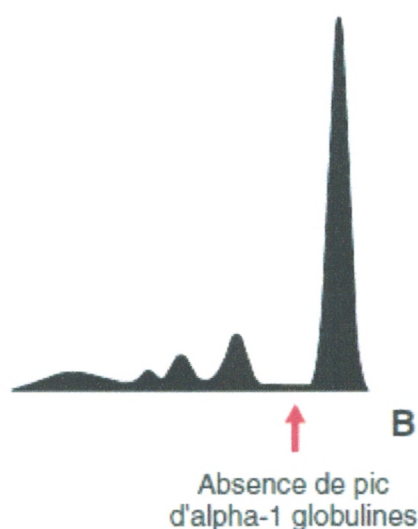
2) Déficit en alpha-1 antitrypsine :

Cette maladie, qui représente 5 à 10 % des causes de cholestase néonatale, est transmise sur un mode autosomique récessif. Seul le phénotype PiZ est associé à une maladie du foie. En France, la fréquence des homozygotes ZZ est estimée à un cas sur 10 000 naissances. Seulement 15 à 20 % des enfants ZZ vont présenter une cholestase néonatale et environ 30 % d'entre eux vont développer une cirrhose qui sera une indication à la transplantation hépatique. Il n'existe pas de manifestations pulmonaires de la maladie à l'âge pédiatrique. Le diagnostic est le plus souvent suggéré par l'absence de pic d'alpha-1 globulines sur l'électrophorèse des protéines sériques et confirmé par le dosage pondéral d'alpha-1 antitrypsine et l'étude du phénotype et du génotype. Le gène est situé sur le chromosome 14 et la différence essentielle entre la protéine normale et la protéine mutée est une substitution acide glutamique-lysine en position 342 de la séquence d'acides aminés. Un diagnostic prénatal de la maladie est disponible. L'atteinte hépatique pourrait être due à une absence de dégradation de l'alpha-1 antitrypsine dans le réticulum endoplasmique.

Electrophorèse des protides normale



Déficit en alpha-1 antitrypsine



A, B. Électrophorèse des protides sériques et déficit en alpha-1 antitrypsine. L'absence de pic d'alpha-1 globulines évoque le diagnostic, qui est confirmé par le dosage sérique de l'alpha-1 antitrypsine, et le phénotype (phénotype ZZ) ou le génotype

3) Cholestases intrahépatiques progressive familiales :

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 % des causes de cholestase néonatale (un cas sur 100 000 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 (PFIC1, PFIC2), la cholestase est caractérisée par un début souvent néonatal, un prurit féroce au bout de quelques mois, et une activité sérique toujours normale de la GGT. La PFIC1 est due à une mutation du gène FIC1, situé sur le chromosome 18, dont la fonction n'est pas précisément connue. La PFIC2 est due à une mutation du gène BSEP, situé sur le chromosome 2, qui code le transporteur canaliculaire impliqué dans la sécrétion biliaire des acides biliaires. Par opposition aux deux premières, la PFIC3 débute souvent plus tard dans la 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 malgré des voies biliaires normales. Les patients ont des mutations du gène MDR3, situé sur le chromosome 7, qui code le transporteur canaliculaire responsable de la sécrétion biliaire des phospholipides. Un diagnostic moléculaire anténatal des PFIC est possible. Le traitement de référence reste la transplantation hépatique mais certains enfants atteints de PFIC peuvent bénéficier d'un traitement par l'acide ursodésoxycholique ou d'une dérivation biliaire externe.

4) Cholestase néonatale transitoire (ou bénigne) :

Elle représente 5 à 10 % des causes. Son évolution est spontanément favorable et son origine est probablement multifactorielle. Elle pourrait avoir un mécanisme initial résultant de la conjonction d'une souffrance foetale aiguë ou chronique entraînant une ischémie ou une hypoxie hépatique et de l'immaturation de la sécrétion biliaire en cas de prématurité. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui ne peut être retenu qu'après avoir éliminé les autres causes de cholestase néonatale et si le contexte est évocateur. Un déficit hétérozygote de MDR3 ou BSEP pourrait représenter une prédisposition génétique

5) Déficits de synthèse des acides biliaires primaires :

Les déficits de synthèse des acides biliaires primaires sont des maladies de transmission autosomique récessive qui étaient confondues avec les PFIC et représentent maintenant des entités bien caractérisées sur le plan clinique et moléculaire. Elles relèvent d'un traitement par l'acide cholique. Deux déficits enzymatiques principaux de la voie de synthèse des acides biliaires primaires à partir du cholestérol, transmis sur un mode autosomique récessif et responsables de cholestase chronique, ont été décrits. Le mieux connu est le déficit en 3 β -hydroxy-C27-stéroïde déshydrogénase/isomérase, caractérisé par l'absence de prurit, une activité sérique normale de la GGT, 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. Il est vraisemblable que 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

6) Mucoviscidose :

Cette maladie de transmission autosomique récessive est exceptionnellement révélée par une cholestase néonatale. Le diagnostic est rapidement fait à l'aide du dosage de la trypsine immunoréactive, du test de la sueur et de la recherche de mutations du gène CFTR localisé sur le chromosome 7. Une cirrhose peut apparaître chez 5 à 25 % des enfants et le risque augmente avec l'âge. L'atteinte hépatique est principalement la conséquence d'une obstruction des voies biliaires par un mucus anormal secondaire au défaut de sécrétion du chlore, par les cellules épithéliales des voies biliaires, due à la protéine CFTR anormale. Il est possible qu'un traitement par l'acide ursodésoxycholique puisse avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

7) Infection urinaire a E.coli :

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

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

* La cholestase apparaît entre le 10^{ème} j et le 20^{ème} jour de vie

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

V) Diagnostic différentiel :

Autres colorations jaunes des téguments sont liées à une alimentation riche en légumes rouges ou orange, ou à quelques médicaments (fluorescéine utilisée pour une angiographie rétinienne).

VI) Complications de l'ictère choléstatique:

A- Angiocholite non compliquée :

Non compliquée ➡ T° élevée allant de 38,5- 39°C.

B-Angiocholite compliquée :

- Abces hépatique.
- Hémorragie digestive
- Trouble neurologique.
- Insuffisance rénale

C- A long terme :

Une cirrhose biliaire secondaire

VII) Traitement :

A- Un traitement symptomatique :

Toutefois suspect de cholestase doit recevoir, dès que possible, une injection parentérale de 10 mg de vitamine K pour prévenir les complications hémorragiques. Une prise en charge nutritionnelle est indispensable et des vitamines liposolubles A, D, E et K sont données par voie intramusculaire si l'ictère persiste. Un traitement par la rifampicine permet souvent de contrôler le prurit. Une alimentation hypercalorique.

B- Le traitement spécifique des principales causes de cholestase(trt d'étiologies)

C-La surveillance ultérieure comporte :

La vaccination contre les virus des hépatites A et B, l'organisation de la transplantation hépatique pour les enfants atteints d'une maladie menaçant d'une évolution rapide vers une cirrhose ou une insuffisance hépatocellulaire (atrésie des voies biliaires, cholestases intrahépatiques progressives familiales, cholangite sclérosante, déficit en alpha-1 antitrypsine).

VIII) Conclusion :

- Ictère cholestatique est d'origine multifactorielle
- Fréquent dans notre pratique quotidienne.
- C'est une urgence diagnostique et thérapeutique.
- Echographie abdominale est l'examen clé
- La chirurgie reste jusqu'à l'heure actuelle l'arme thérapeutique principale dans notre pays.
- L'amélioration du pronostic par diagnostic et prise en charge précoces.

partie pratique

I) Introduction :

L'ictère choléstatique demeure un problème de santé publique en Algérie. C'est une urgence diagnostic et thérapeutique et vue la variété de ses étiologies, on a étudié les cas de cholestase a l'EHS Tlemcen pour faire une approche de la prise en charge a ce niveau là.

II) Le but :

Le but de travail est d'analyser les caractéristiques cliniques, étiologiques , thérapeutiques et évolutives d'une population des nourrissons présentant un ictère choléstatique hospitalisés au niveau de service de pédiatrie de l'établissement hospitalière mère enfants TLEMCEN (EHS Tlemcen) afin d'établir un profil épidémiologique.

III) Matériels et méthodes:

A) La population étudiée :

Notre étude porte sur 13 dossiers de cholestase chronique du nourrisson colligés au sein du service de pédiatrie de l'EHS MERE-ENFANT Tlemcen.

C'est une étude rétrospective pendant une période de quatre ans, s'étalant du 1er janvier 2009 au 31 décembre 2012.

B) Les critères inclusion :

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

C) Les paramètres étudiés :

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

D) L'étude statistique :

L'analyse statistique a été faite par saisie des données sur Excel au niveau des archives du service de pédiatrie EHS Tlemcen.

IV) Les résultats :

A) Les difficultés et les limites de l'étude :

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

B) Epidémiologie :

1) Age de consultation :

L'âge de consultation est compris entre 1 mois de vie et 24 mois avec une moyenne d'âge de 6mois, soit 77% des paient ont consulté à un âge inférieur à la moyenne.

La médiane est de 4 mois.

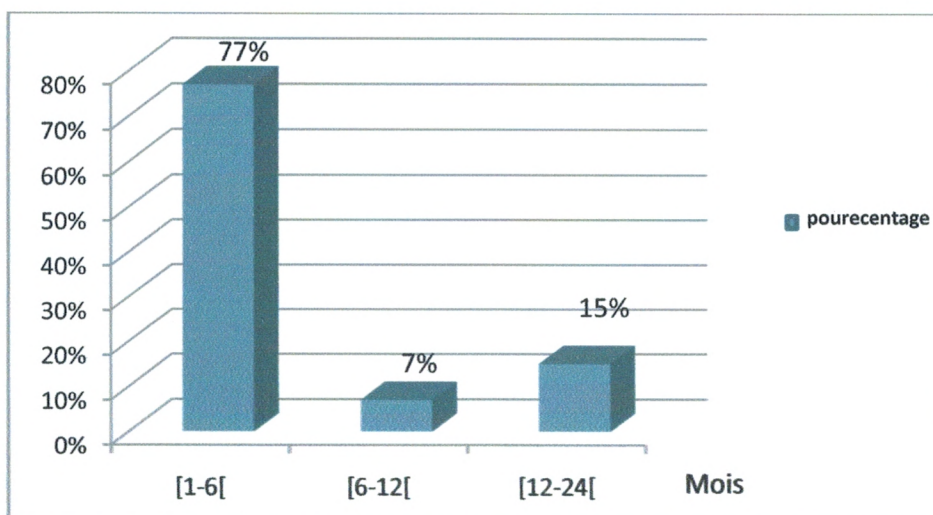


Figure1 : répartition des cas de cholestase selon âge de consultation

2) Sexe :

Le sexe ratio est de 1,6 avec 8 garçons et 5 filles.

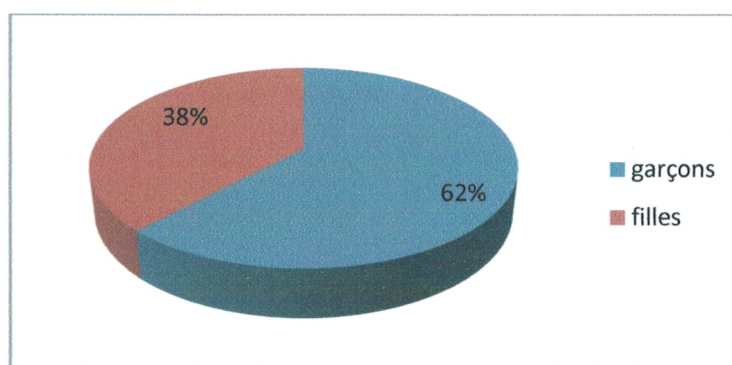


Figure2 : répartition des cas de choléstatose selon le sexe.

Une prédominance masculine est notée parmi nos patients 8 garçons soit 62% et 5 filles soit 38%.

3) Rapport âge de consultation-sexe :

La répartition du sexe des nourrissons selon leurs tranches d'âge retrouve une nette prédominance masculine surtout dans la tranche d'âge [1-12] mois.

Après âge de 12 mois, les nourrissons sont tous sexe féminin.

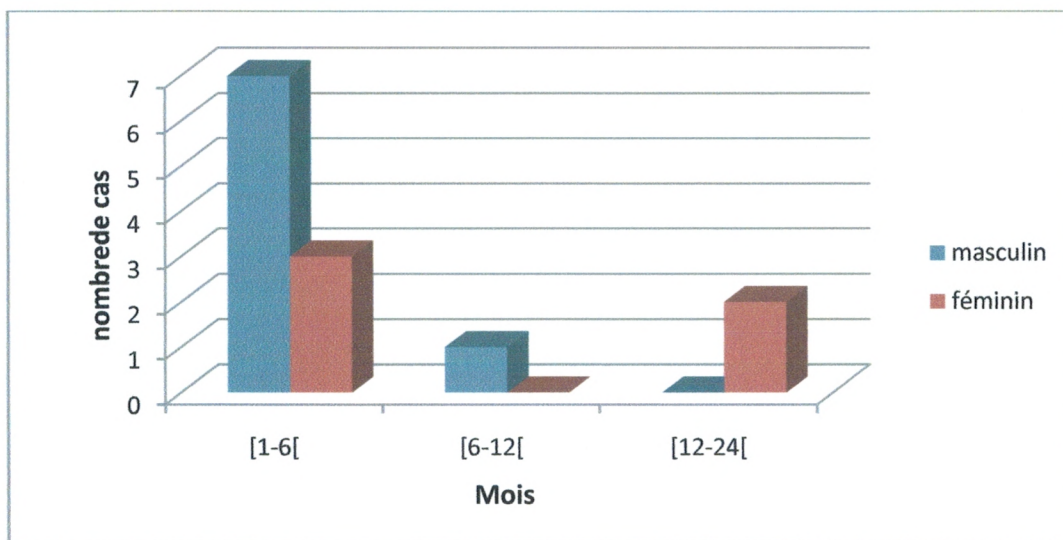


Figure3 : répartition selon l'âge et le sexe

C) Antécédents :

1) Grossesse :

Toutes les grossesses ont été suivies avec des sérologies maternelles toutes négatives.

2) Age gestationnel :

Toutes les grossesses ont été estimés à terme sauf un cas ou on a trouvé une prématurité à 32 SA.

3) Apgar :

8 nourrissons ont un Apgar 10/10 à la naissance soit 62%, et 5 nourrissons ont un Apgar 8/10 puis 10/10 soit 38%.

4) Consanguinité :

Présente dans 4 cas soit 31% :

*1^{er} degré 1 cas soit 25%

*2^{ème} degré 2cas soit 50%

*3^{ème} degré 1cas soit 25%

consanguinité	%
1 ^{er} degré	25%
2 ^{ème} degré	50%
3 ^{ème} degré	25%

5) Notion de cas similaire dans la famille :

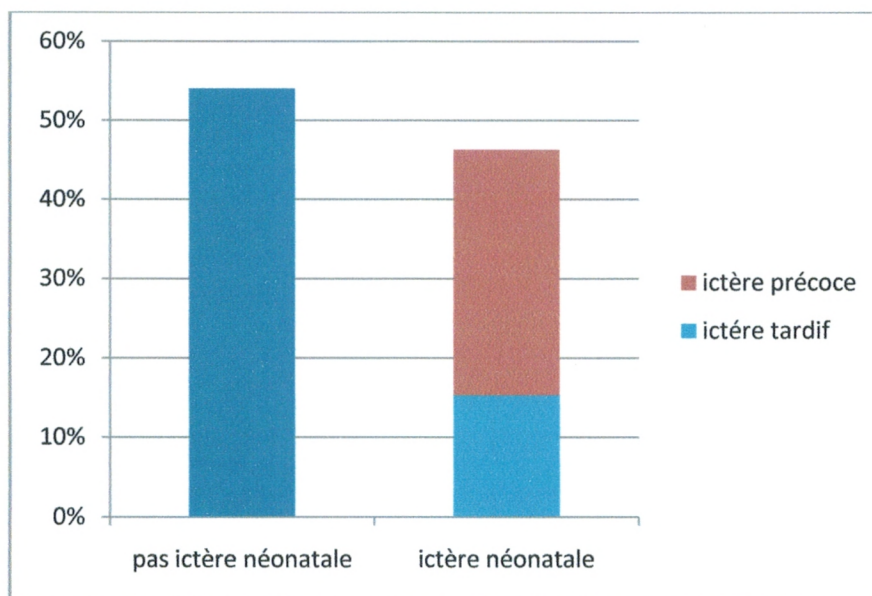
Présente dans 4 cas soit 31% :

- *le 1^{er} cas a un frère décédé à âge de 02mois dans un tableau ictère + insuffisance hépatocellulaire
- *2^{ème} cas a une sœur décédée du même tableau (âge non précisé)
- *le 3^{ème} cas a un frère
- *le 4^{ème} cas a 03frères décédés du même tableau

6) Notion d'ictère néonatal :

6 cas ont un ictère néonatal, soit 46% :

- *4cas ont un ictère précoce, soit 67%
- *2cas ont un ictère tardif, soit 33%



D) Données cliniques

1) Motif de consultation :

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

2) Age de début des signes :

L'âge de début des signes cliniques est compris entre 1 jour et 20 mois, avec une moyenne de 01 mois et 13jrs

Une médiane de 01 mois.

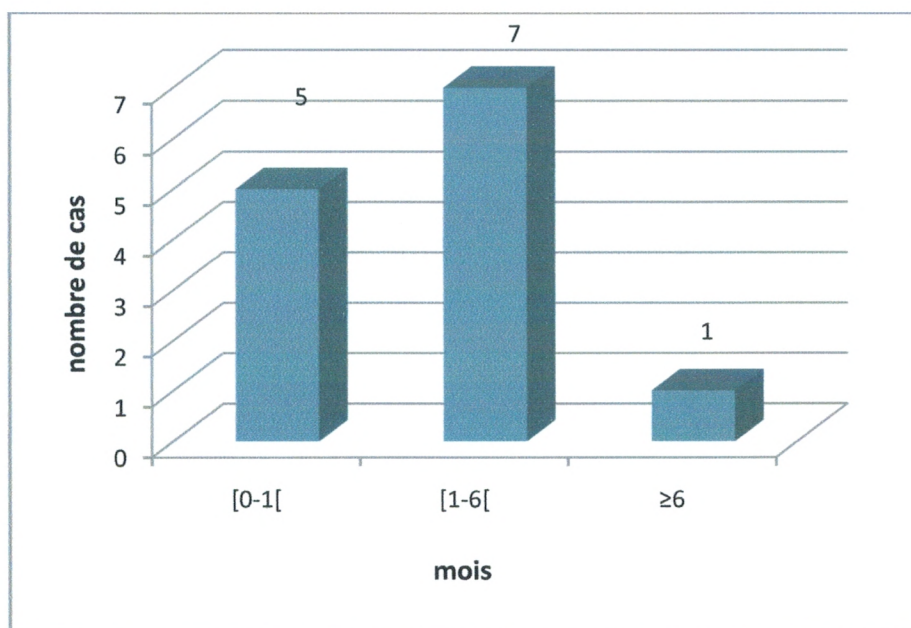


Figure4 : répartition des cas selon l'âge de début des signes clinique.

3) Les signes fonctionnels :

a. Ictère :

Il est présent dans tous les cas

Son intensité et son évolution sont précisées chez tous nos patients.

Tableau 1: répartition de l'ictère selon son intensité et son évolution

ictère	Nombre de cas	%
Permanent franc	7	54%
Permanent modéré	5	38%
Intermittent modéré	1	8%

b. Selle :

Les selles sont décolorées dans tous les cas.

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

- Décoloration partielle dans 4 cas
- Complète dans 9 cas

L'évolution a été marquée dans 6 cas et elle est permanente pour tous les cas.

Tableau 2: répartition de la coloration des selles selon le caractère et l'évolution

Décoloration des selles	Nombre de cas	%
Permanente complète	5	83%
Permanente partielle	1	17%

c. Urines foncées :

Les urines sont foncées dans 12 cas soit 92%.

d. Prurit :

Il est absent pour tous nos patients.

e. Signes hémorragiques :

Présents pour un seul cas marqués par des mélaenas.

f. Vomissements :

Il est absent pour tous nos patients.

g. Diarrhées :

Présentes dans 4 cas soit 31%.

h. Constipation :

Pas de notion de constipation pour nos malades.

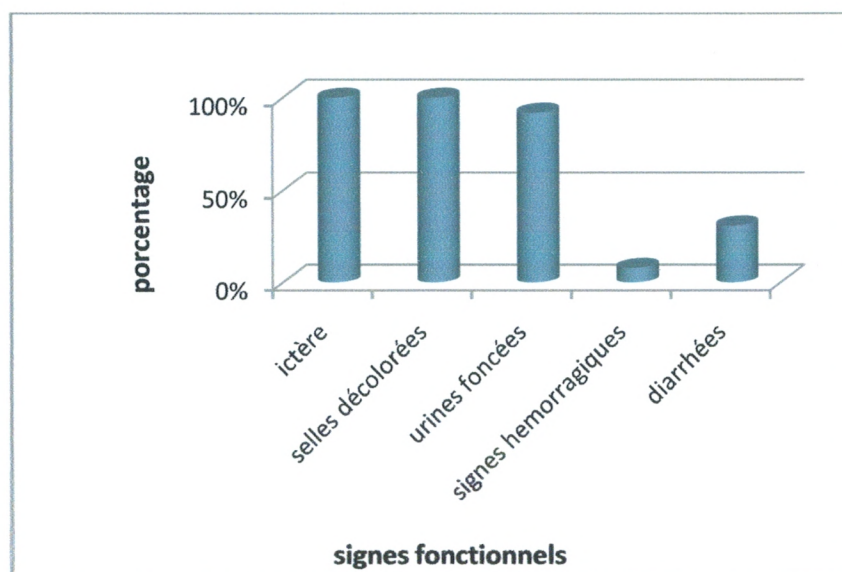


Figure5 : les signes fonctionnels observés dans notre étude.

4) Signes généraux :

Tableau 3: la répartition des cas selon les signes généraux

Signes généraux	Nombre de cas	%
Fièvre	6	46%
Altération de l'état général	3	23%

a. Poids – taille - périmètre crânien

Tableau 4: évaluation de la croissance des nourrissons.

	Nombre de cas	Pourcentage %
Croissance normale	2	15%
Retard staturo-pondérale	4	31%
Retard pondéral isolé	5	38%

b. Autres signes physiques :

Tableau 5: répartition des cas selon les signes physiques.

Signes physiques	Nombre de cas	%
fièvre	6	46%
TRC $\square$ 3 sec	1	8%
Faciès dysmorphique	5	38%
Hypotonie axiale	2	15%
Circulation veineuse collatérale	2	15%
Hépatomégalie	9	69%
Splénomégalie	5	38%
Ascite	4	31%
Souffle systolique	1	8%
Détresse respiratoire	2	15%
hydrocèle	2	15%
Hernie inguino-scrotale	1	8%

5) Données biologiques :

a. Signes choléstase :

Tableau 6: tableau descriptif des valeurs biologiques de la cholestase

Paramètre de choléstase	Moyenne
BT (mg/l)	114.79
BC (mg/l)	69.55
PAL (mg/l)	650.74
GGT (mg/l)	235.42

b. Signes de cytolyse :

Tableau 7: paramètres biologiques de la cytolyse.

Paramètre de cytolyse	moyenne
TGO (UI/l)	219.99
TGP (UI/l)	172.23

c. Signes d'insuffisance hépatocellulaire :

***Le taux de prothrombine :**

Tableau 8: la répartition des cas selon la taux de prothrombine.

Taux de prothrombine	Nombre de cas (12cas)	%
□ 50%	4	33%
Entre 50% et 70%	3	25%
□ 70%	5	42%

***Cholestérol :**

Ce taux est précisé dans 8 cas, ce dernier varie entre 0.67 et 2.84 g/l avec une moyenne de 1.54.

4 nourrissons ont présenté des taux bas de cholestérol soit 50%.

1 nourrisson a présenté un taux élevé de cholestérol soit 12.5%.

***Albuminémie :**

Ce taux est précisé dans 4 cas, soit 31% des nourrissons avec une moyenne de 26.2g/l

2 nourrissons ont une hypoalbuminémie, soit 50%.

d. Hémogramme :

Tableau 9:répartition des paramètres de l'hémogramme

paramètres	moyenne
Hémoglobine (g/dl)	9.2
VGM (μ^3)	85.35
CCMH (%)	34.21
GB (Elts/mm ³)	13596.9
Plaquettes (Elts/mm ³)	355700

Sur 13 hémogrammes effectués :

- 5 nourrissons ont présenté une anémie normochrome microcytaire soit 39 %
- 7 nourrissons ont présenté une anémie normochrome normocytaire soit 54%
- 1 nourrisson a présenté une leucopénie, soit 7% ; et 9 nourrissons ont présenté une hyperleucocytose, soit 69%
- Un seul nourrisson a une thrombopénie, soit 7% ; et 5 nourrissons ont une thrombocytose soit 39%

e. L'électrophorèse des protéines :

Effectuée dans 5 cas, soit 38% :

- Normale dans 2 cas, soit 40%.
- Une hypogammaglobulinémie dans 3 cas, soit 60%.
- Hypo β globulinémie + γ pathie polyclonale dans 1 cas.

f. Examen cyto bactériologique des urines :

Effectué dans 4 cas, soit 31% des cas :

- Négatif dans 2 cas, soit 50%.
- Positif dans 2 cas : - E.COLI
- STAPHYLOCCUS

6) Signes radiologiques :

a. Radiographie du rachis dorsolombaire :

Réalisée dans 9 cas, soit 69% :

- normale dans 7 cas, soit 78%
- vertèbres en ailes de papillon dans 2 cas, soit 22%.

b. Echographie abdominale :

Tous nos patients ont bénéficiés d'une échographie abdominale, elle est sans anomalie chez 4 nourrissons.

Tableau 10: répartition des données échographiques.

Données échographiques	Nombre de cas	%
Hépatomégalie	9	69%
Splénomégalie	5	38%
Ascite	5	38%
Signes d'hypertension portale	2	15%
Agénésie du rein gauche	1	8%
Vésicule biliaire distendue	2	15%
Signes de cirrhose	3	23%

c. Echo cœur :

Effectuée dans 8 cas, soit 62% :

- Normale dans 6 cas, soit 75%
- Souffle systolique de 03/06^{ème} dans 2 cas, soit 25%

7) Fond d'œil :

Effectuée dans 3 cas sans anomalie, soit 23%.

8) Biopsie du foie :

7 patients ont bénéficié d'une ponction biopsique du foie, soit 54%

9) Histologie :

5 résultats de la ponction biopsique du foie sont en cours.

Tableau 11: répartition des cas de choléstase selon l'histologie.

lésion	Nombre de cas
Cirrhose biliaire + choléstase	1
Aspect lésionnel pouvant être compatible à une hépatite chronique active, choléstase secondaire à une atrésie des voies biliaires	1

10) Délai du diagnostic :

C'est le délai entre l'apparition des signes cliniques et le diagnostic étiologique. Il est précisé dans 6 cas et il varie entre 14 jours et 3 mois. Avec une moyenne de 1 mois + 15 jrs et une médiane de 1 mois.

Tableau 12:répartition des cas selon le délai de diagnostic.

Délai du diagnostic	Nombre de cas	%
≤1 mois	1	17%
1-3 mois	5	83%

11) Diagnostic final :

Il est déterminé dans 7 cas, soit 54% des cas étudiés.

	Nombre de cas	%
Atrésie des voies biliaires	3	23%
Syndrome d'Alagille	2	15%
Ictère choléstatique transitoire	1	8%
Cirrhose choléstatique hypertrophique du foie	1	8%
indéterminé	6	46%

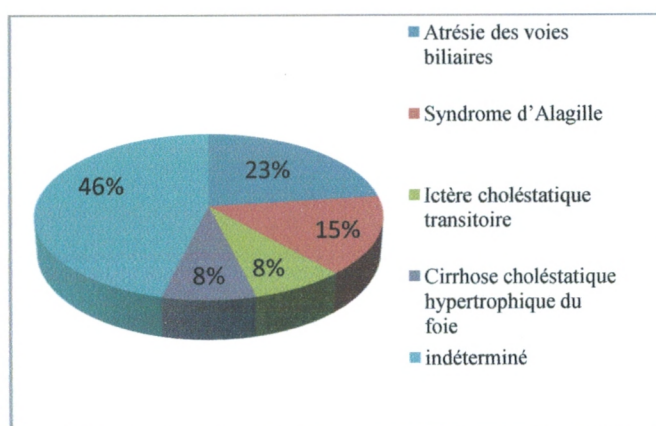


Figure6 : répartition des cas selon l'étiologie

12) Traitement :

a. Symptomatique :

Tous les patients ont bénéficiés d'un traitement symptomatique à base antibiothérapie, régime hypercalorique et une vitaminothérapie (vit K)

b. Chirurgical :

2 cas ont bénéficié d'un traitement chirurgical, soit 15 %

***suivi post opératoire :**

1 cas a présenté un ballonnement abdominal dans les 15jrs qui suivent l'acte opératoire.

13) Evolution générale de nos malades :

a. Décès :

L'évolution globale est marquée par le décès de 3 patients, soit 23%.

b. Les perdus de vue :

5 malades ont été perdus de vue après leur sortie.

c. Sortie contre avis médicale :

2 nourrissons sont sortis contre avis médical, sans diagnostic, soit 15% des patients

Conclusion

Il est très important de reconnaître très rapidement la nature cholestatique d'un ictère chez un nourrisson et de préciser sa cause.

Une atrésie des voies biliaires doit être constamment présente à l'esprit. Son identification précoce doit permettre une intervention corrective.

Vu la grande variété d'étiologies possibles et la gravité du pronostic d'un grand nombre d'ictère choléstatique, le diagnostic étiologique doit se faire le plus rapidement possible.

Ce diagnostic se fait par:

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

En effet, dans notre série, le diagnostic est orienté par ces différents éléments, ainsi 23% des étiologies sont des atrésies des voies biliaires.

23% des causes sont d'origine intrahépatique :

- 2 cas d'alagille
- 1 Cas d'ictère choléstatique transitoire

Environ 23% des patients sont déjà au stade de cirrhose.

15% sont au stade d'hypertension portale.

Le traitement symptomatique reste le seul dans notre série.

1 cas était transplanté en France

Evolution globale marquée dans notre série est le décès de 23%.

Enfin, et dans le but d'améliorer le devenir global de ces nourrissons atteints de choléstase pour la quelle la transplantation hépatique reste le seul et le meilleur traitement curatif, entant que médecins internes on propose :

- * Une sensibiliser les gens pour le don d'organe
- * Une création centres de greffe d'organe
- * Faire des études et des recherches dans ce but puisque ce sont des nourrissons qui meurent et personne ne se soucie.



Bibliographie

- 1- L'ICTÈRE CHOLESTATIQUE DU NOURRISSON (A propos de 27 cas)
thèse de **RACHIDI** FES ANN2E 2010 (PDF)
- 2- CHOLESTASES DU NOURRISSON auteur **Pierre BRUNE** (pp)
- 3- ICTÈRE Pr. **MANOUNI .C** EHU ORAN (PDF)
- 4- Livre de l'externe Pédiatrie
- 5- Le manuel de résident en pédiatrie
- 6- L'élément de pédiatrie
- 7- L'impact en gastro-entérologie et en pédiatrie
- 8- Les sites d'internat :
 - a. www.google.com
 - b. www.doctissimo.fr
 - c. www.doc-dz.com
 - d. www.discussion-diagnostic.com
 - e. www.pediatrie-dz.com
 - f. www.wikipedia.com