

## La cholestase néonatale: guide pratique pour la prise en charge du nourrisson\*

Luca Garzoni et Valérie Mc Lin, Genève

### Introduction

L'ictère cholestatique affecte un nourrisson sur 2500. Il s'agit toujours d'un état pathologique du à une dysfonction hépatobiliaire potentiellement dangereuse pour l'enfant. Une identification précoce du problème par le pédiatre est essentiel et référer rapidement l'enfant au gastroentérologue/hépatologue pédiatre sont des facteurs déterminants pour l'identification, le traitement et le pronostic de la maladie de base.

Les sociétés européenne (ESPGHAN) et nord américaine (NASPGHAN) de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique ont publié les nouvelles recommandations pour la prise en charge diagnostique de la cholestase néonatale. Nous avons résumé dans cet article les points essentiels.

### Définition

L'ictère cholestatique ou hyperbilirubinémie conjuguée est définie par une valeur de bilirubine conjuguée supérieure à 17  $\mu\text{mol/l}$  indépendamment de la valeur de bilirubine totale.

### Evaluation du nourrisson ictérique

L'ictère est détectable à l'examen physique à partir d'un taux sanguin de bilirubine totale supérieur à 40  $\mu\text{mol/l}$ . Chez le nouveau-né sain avec une hyperbilirubinémie non-conjuguée, les causes les plus fréquentes sont l'ictère physiologique et l'ictère du lait maternel, chacune des situations autolimitées.

L'ictère cholestatique est beaucoup plus rare et toujours anormal. Pour qu'il y ait cholestase il doit y avoir une dysfonction hépatobiliaire dont le pronostic peut être menaçant. La détection précoce d'une cholestase par le pédiatre est donc d'importance capitale.

La première étape qui permet de faire la différence entre un ictère cholestatique et non-cholestatique est la détermination de la bilirubine totale et conjuguée dans le sang. Cette investigation est recommandée pour chaque nouveau-né ictérique de plus de 2 semaines de vie (*voir algorithme*).

L'ictère cholestatique est toujours pathologique. Il faut doser la bilirubine totale et conjuguée chez chaque nouveau-né ictérique de  $\geq 2$  semaines de vie afin de démarrer précocement les investigations étiologiques en cas d'hyperbilirubinémie conjuguée.

### Anamnèse

Une anamnèse détaillée concernant la famille, la grossesse, la période pré-/péri- et post-natale est fondamentale. Elle doit comprendre le début de la jaunisse ainsi que les changements de la couleur des selles et des urines. L'utilisation d'une carte colorimétrique des selles par les parents ou les soignants primaires (sage femme, infirmière à domicile et pédiatre) a été prouvée être efficace dans plusieurs pays pour le screening précoce de l'atrésie des voies biliaires. Le *tableau 1* résume les points importants de l'anamnèse.

### Examen physique

L'examen physique comprend l'évaluation de l'état général de l'enfant, le status abdominal, l'état nutritionnel et la recherche de

signes extra-hépatiques pouvant orienter vers un diagnostic. Le *tableau 2* résume les points clés de l'évaluation clinique.

L'anamnèse et l'examen physique sont des points clé pour orienter le diagnostic. La décoloration des selles (voir carte colorimétrique) est un signe d'obstruction des voies biliaires et est une indication à une évaluation en urgence par un centre spécialisé.

### Laboratoire

La présence d'une cholestase est confirmée si la bilirubine conjuguée sanguine est  $> 17 \mu\text{mol/l}$ . Une fois l'hyperbilirubinémie conjuguée confirmée, le bilan et la fonction de synthèse hépatiques seront évalués par les dosages sanguins de l'alanine aminotransférase (ALT), la gamma glutamyl transpeptidase (gamma-GT), le temps de prothrombine (Quick), le glucose, l'albumine et l'ammonium ( $\text{NH}_4$ ). Il est important de savoir que si bon nombre de cholestases sont associées à des valeurs élevées de gamma GT plasmatique, certaines ne le sont pas (cholestase à  $\gamma\text{GT}$  basse) et suggèrent un autre diagnostic. De plus, chez le nouveau-né la valeur normale est plus élevée que chez l'enfant plus âgé. La valeur de la phosphatase alcaline (PA) ne permet pas d'évaluer la cholestase à cause de la prédominance de l'isoforme osseuse pen-

Question	Implication
Autres membres de la famille affectés	Transmission autosomique dominante
Consanguinité	Transmission autosomique récessive
Infection maternelle	TORCH
Prurit/cholestase gravidique	PFIC, BRIC
Echographie foetale	Kyste du cholédoque, duplication intestinale
Infection néonatale, infection urinaire	Cholestase dans le cadre d'une infection
Vomissements/irritabilité	Trouble métabolique, sepsis
Selles: • Selles décolorées • Expulsion du méconium $> 48\text{h}$ • Diarrhée	• Obstruction au niveau des VB • Mucoviscidose • Infectieux, PFIC 1
Prématurité + Nutrition parentérale	Parenteral Nutrition Associated Cholestasis (PNAC)

### Tableau 1: Anamnèse

PFIC: progressive familial intrahepatic cholestasis, BRIC: benign recurrent intrahepatic cholestasis, VB voies biliaires

\* Cet article a déjà été publié dans PÄDIATRIE Nr. 2/2016. Nous remercions von Rosenfluh Publikationen et les auteurs pour leur aimable autorisation de le reprendre. Le texte allemand a été légèrement modifié pour l'adapter à la version française la plus récente.

dant la croissance chez le nourrisson et l'enfant en général. D'autres analyse de laboratoire et le screening néonatal pourront compléter le bilan étiologique (*voir chapitre «Causes de la cholestase néonatale»*)

### Imagerie

L'échographie abdominale à jeun, au minimum durant 6h, est un examen simple, sensible et non-invasif qui permet d'évaluer les voies biliaires, les vaisseaux, et le parenchyme hépatique. Lors d'une suspicion d'atrésie des voies biliaires (AVB) on recherche plusieurs signes échographiques lesquels, même si non-spécifiques, pourraient renforcer la suspicion clinique. En particulier, on recherche des anomalies morphologiques de la vésicule biliaire (absence, petite taille, pas de contraction lors de la prise orale), le «triangular cord sign», le ratio entre le diamètre de l'artère hépatique et le diamètre de la veine porte, et les possibles anomalies anatomiques dans le cadre d'une AVB syndromique (hétérotaxie, veine porte préduodénale, polysplénie). Récemment, l'utilisation de l'ARFI (Acoustic radiation force impulse elastography) a fait ses preuves dans l'algorithme diagnostique de l'AVB. Cependant, la visualisation d'une VB ne permet pas d'exclure formellement une AVB.

En imagerie, le gold standard pour le diagnostic d'une atrésie des voies biliaires reste la cholangiographie à ciel ouvert qui permet d'évaluer la perméabilité des voies biliaires en intra- et extra-hépatiques. Si une AVB est confirmée, une hépto-porto-entérostomie selon Kasai peut se faire dans le même temps opératoire. Les examens suivants sont peu contributifs dans l'évaluation de la cholestase

néonatale: CPRE (cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique), MRCP (résonance magnétique cholangio-pancréatographie), et scintigraphie hépatobiliaire.

### Histopathologie

La biopsie hépatique peut permettre d'orienter vers l'étiologie d'une cholestase. Les signes classiques d'une obstruction biliaire sont l'œdème portal et la fibrose périportale (Fig. 1), la réaction ductulaire et la bilirubinostase, avec notamment présence de «plugs» biliaires dans les canaux biliaires interlobulaires (Fig. 2). L'atteinte lobulaire est de degré variable, pouvant consister en une bilirubinostase canaliculaire et hépatocytaire, avec ballonisation et transformation gigantocellulaire des hépatocytes. Il n'y a pas, en

Les examens de laboratoire (sang, urine), l'échographie abdominale, la cholangiographie à ciel ouvert, et l'histopathologie sont souvent indispensables dans la recherche étiologique de la cholestase.

général, de fibrose péri-sinusoïdale notable.

### Causes de la cholestase néonatale

La cause la plus commune de la cholestase néonatale est l'atrésie des voies biliaires (AVB, 25-40%), suivi par des maladies monogéniques (25%) et des causes inconnues ou d'origine multifactorielle.

### Anomalies structurales

#### Atrésie des voies biliaires (AVB)

C'est la cause la plus fréquente chez les causes identifiables d'un ictère obstructif dans les premiers 3 mois de vie. La prévalence varie à dépendance de la région géographique: Taiwan 1:6000 nouveau-nés, Suisse et Europe 1:18 000, USA 1:19 000. Il y a 3 catégories d'AVB: la non-syndromique (84%), l'AVB avec au moins une malformation associée mais sans défaut de latéralisation (6%) et la forme syndromique (10%) associée à une asplénie ou polysplénie. Les anomalies associées peuvent être d'origine cardiovasculaire (16%), gastro-intestinale (14%) ou génito-urinaire. L'étiologie n'est pas claire, différentes théories ont été discutées dans la littérature (viral, toxines, auto-immunité, ...). Les «red flags» qui doivent porter à une évaluation rapide pour exclure une AVB sont la présence de selles décolorées, un ictère conjugué avec gamma-GT élevée sans autres étiologies et une vésicule biliaire anormale ou absente à l'échographie abdominale à jeun. Le diagnostic et le traitement précoce avec une hépto-porto-entérostomie selon Kasai avec le but de rétablir le flux biliaire et la prise en charge centralisée sont déterminants pour le pronostic. Si le Kasai est effectué avant les 60 jours de vie, 90% des patients gardent leur foie natif à 18 mois de vie. Si le Kasai est effectué après les 90 premiers jours de vie, seuls 10% des patients gardent leur foie natif. Il y a aussi des facteurs non-modifiables et de mauvais pronostic comme les formes syndromiques, la présence d'une atteinte biliaire majeure et la présence d'une fibrose au moment du diagnostic.

L'AVB est la cause plus fréquente parmi les causes identifiables d'une cholestase néonatale, dont le pronostic dépend de la précocité du diagnostic et du traitement. La présence de selles décolorées est un signe d'alarme d'une obstruction de la voie biliaire et une évaluation rapide à la recherche d'une AVB doit être entreprise conjointement avec un centre hépatobiliaire pédiatrique.

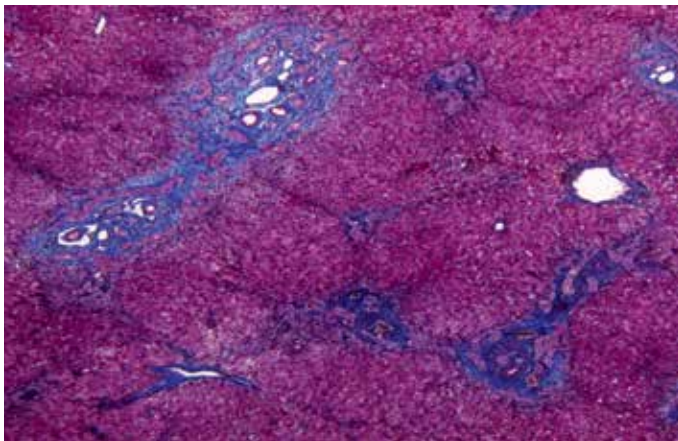
#### Kyste du cholédoque

Les patients avec un kyste du cholédoque se présentent souvent avec une cholestase à gamma GT et bilirubine conjuguée élevées et avec une dilatation du cholédoque (mais vésicule biliaire normale) à l'échographie abdominale. Il est important de considérer qu'une AVB peut aussi se manifester avec une atrésie de la partie distale et une dilatation kystique de la partie proximale du cholédoque.

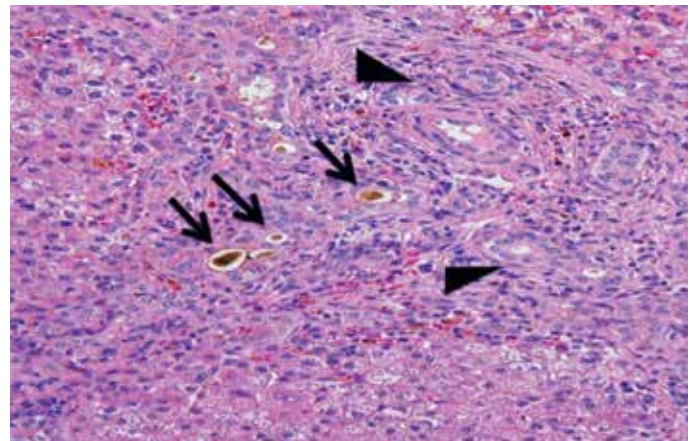
Signe clinique	Implication
Etat général, signes vitaux	Maladie aiguë, infection, sepsis
Poids/taille	Etat nutritionnel
Inspection des couches: <ul style="list-style-type: none"> <li>Selles décolorées (5-7 sur la carte colorimétrique*)</li> <li>Urines foncées</li> </ul>	Obstruction des voies biliaires
Signes dysmorphiques, souffle cardiaque, fond d'œil pathologique	Syndrome d'Alagille
Examen abdominal: distension, ascite, hépatomégalie, consistance foie, rate, masses	Hépatopathie décompensée, néoplasie, kyste du cholédoque
Etat neurologique pathologique	Maladie métabolique, hépatopathie décompensée
Hypoplasie des organes génitaux externes masculins	Panhypopituitarisme

**Tableau 2:** Examen physique

\* Référence: <http://www.basca.ch/wp-basca/screening/stool-color-card/>



**Figure 1:** cholestase et cirrhose lors d'une atresie des voies biliaires. Fibrose et œdème périportaux avec réaction ductulaire



**Figure 2:** cholestase lors d'une atresie des voies biliaires (200x) Flèches: plugs biliaires. Triangles: prolifération ductulaire

## Infections

### Cytomégalo virus (CMV)

C'est la cause la plus commune d'infection congénitale, concernant 1-2% des nouveau-nés. La plus part des nouveau-nés restent asymptomatiques mais, malheureusement, 5-10% des patients peuvent présenter plusieurs symptômes comme petit poids néonatal, microcéphalie, calcifications périventriculaires, chorioretinite et surdité. L'hépatosplénomégalie et l'hyperbilirubinémie conjuguée sont les problèmes hépatiques les plus fré-

quents. Le diagnostic d'une infection congénitale à CMV est confirmé par culture ou PCR urinaires.

Les **infections urinaires** peuvent se présenter avec une cholestase néonatale raison pour la quelle une analyse et culture d'urine fait partie des premières investigations dans le cadre d'un ictère cholestatique néonatale.

### Hépatites virales A, B et C

En générale ces virus ne causent pas une cholestase néonatale. Dans la littérature il y a juste quelques cas décrits dans des situations très particulières.

### Autre infections

Syphilis, rubéole, toxoplasmose et virus herpes peuvent se manifester avec une cholestase néonatale, qui apparaît typiquement pendant les 24 premières heures de vie, et un retard de croissance. L'anamnèse maternelle et le screening sérologique pendant la grossesse aideront à confirmer la suspicion clinique.

### Problèmes endocriniens

#### Thyroïde

L'hypothyroïdie fait partie des diagnostics différentiels d'un ictère cholestatique néonatal. Le screening néonatal permet de détecter des valeurs élevées de TSH. Pour éliminer une hypothyroïdie centrale les tests thyroïdiens devraient être répétés avec mesure de TSH, T3 et T4 libre.

#### Panhypopituitarisme

Les hormones hypophysaires sont impliquées dans la régulation de la synthèse et excretion de la bile et dans le flux biliaire. Pour cette

raison les nouveau-nés atteints de cette pathologie se présentent avec une élévation de la bilirubine totale et conjuguée, associée à d'autres symptômes comme l'hypoplasie des organes génitaux masculins, l'hypoglycémie et le choc. Le diagnostic se base sur la mesure de la TSH, T4 libre et totale, cortisol matinal et résonance magnétique cérébrale. La cholestase disparaît avec la substitution hormonale.

### Maladies rares génétiques/métaboliques

#### Syndrome d'Alagille

Maladie multisystémique caractérisée par une paucité des canaux biliaires intrahépatiques. La suspicion clinique (faciès typique, embryotoxon postérieur, vertèbres en papillon, atteinte rénale, anomalie cardiaque) est confirmée par le laboratoire (cholestase à gamma GT élevées), l'histologie (paucité des canaux biliaires intrahépatiques). Le séquençage des gènes JAG1 et NOTCH2 peut être contributif.

#### Mucoviscidose

La mucoviscidose peut se manifester avec une cholestase néonatale. Le diagnostic est à rechercher avec le screening néonatal, le test à la sueur et le séquençage du gène CFTR.

#### Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC)

Les PFIC sont un groupe de maladies monogéniques qui affectent le transport canalulaire de la bile amenant à une cholestase progressive avec atteinte hépatique. La caractéristique des PFIC 1 et 2 est la présence d'une gamma GT normale. Par contre le PFIC 3 présente une gamma GT élevée. Le PFIC 1 ou «maladie de Byler» est associé à des diar-

### Obstructive

- Atrésie des voies biliaires (AVB)
- Kyste du cholédoque
- Lithiase/sludge biliaire
- Syndrome d'Alagille
- Syndrome de la bile épaisse
- Mucoviscidose
- Cholangite sclérosante néonatale
- Fibrose hépatique congénitale/ Maladie de Caroli

### Hépatocellulaire

- Hépatite néonatale idiopathique
- Infection virale (CMV, VIH)
- Infection bactérienne (infection urinaire, sepsis, syphilis)
- Maladie génétique (déficit  $\alpha$ 1-antitrypsine, cholestase intrahépatique fibrogène (PFIC), mucoviscidose)
- Maladie métabolique (tyrosinémie, galactosémie, trouble de la glycosylation)
- Maladie de surcharge (Gaucher, Wolman, Nieman-Pick type C)
- Maladie mitochondriale
- Maladie endocrinienne: (hypothyroïdie, panhypopituitarisme)
- Toxique/secondaire (nutrition parentérale)
- Déficit de synthèse des acides biliaires

**Tableau 3:** Etiologie de la cholestase néonatale

rhées néonatales et à une mauvaise prise pondérale. Le PFIC 2 est associé à un risque accru de développer un cholangiocarcinome ou un carcinome hépatocellulaire chez le jeune enfant.

**Déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine**

Représente la cause la plus fréquente d'une cholestase héréditaire, avec une transmission autosomique dominante de la mutation au niveau du gène SERPINA1. 10-15% des nouveau-nés avec cette pathologie se présentent avec une cholestase néonatale. Il s'agit souvent d'une cholestase sévère avec à l'occasion des selles acholiques, chose qui rend difficile de le différencier d'une atresie des voies biliaires sur la base des symptômes. Une cirrhose avec hypertension portale peut s'établir rapidement, mais en général l'ictère disparaît dans les 4 premiers mois de vie. Le diagnostic est confirmé par la détermination du phénotype par électrophorèse (normal: MM, hétérozygote MZ ou MS, anormal: ZZ ou SZ) et fait partie du bilan initial d'une cholestase néonatale (voir *algorithme*). La mesure du taux sérique d' $\alpha$ 1-antitrypsine n'est pas indiqué puisqu'il s'agit d'une protéine de la phase aiguë, donc difficilement interprétable dans le contexte d'une cholestase.

**Déficit de synthèse des acides biliaires**

Il s'agit de pathologies rares mais dans la plupart des cas traitables, donc c'est très important de considérer ce diagnostic différentiel chez un nouveau-né présentant une cholestase à gammaGT basse. La plupart des variantes présentent une gamma GT normale ou basse et un taux sérique d'acides biliaires bas, chose qui est en contraste avec les autres maladies cholestatiques. Le diagnostic est confirmé par la spectrométrie de masse des acides biliaires urinaires et l'analyse moléculaire pour confirmer la mutation génétique. Le traitement est l'administration d'acides biliaires primaires *per os*.

**Erreurs innées du métabolisme**

Il s'agit d'un groupe de troubles métaboliques qui peuvent se manifester par une cholestase néonatale et pour lesquels il faut garder un

PFIC 1 et 2

Déficit en TJP2 (tight junction protein 2)

Déficit de synthèse des acides biliaires

**Tableau 4:** Maladies avec Gamma GT normale/basse (< 150 U/l chez le nouveau-né) TJP2 tight junction protein 2

indice de suspicion élevé. Le bilan à effectuer dans la suspicion d'une trouble métabolique comprends dans le sang: gazométrie, électrolytes, glucose, ammonium, lactate, pyruvate et corps cétoniques, acides organiques et acides aminés.

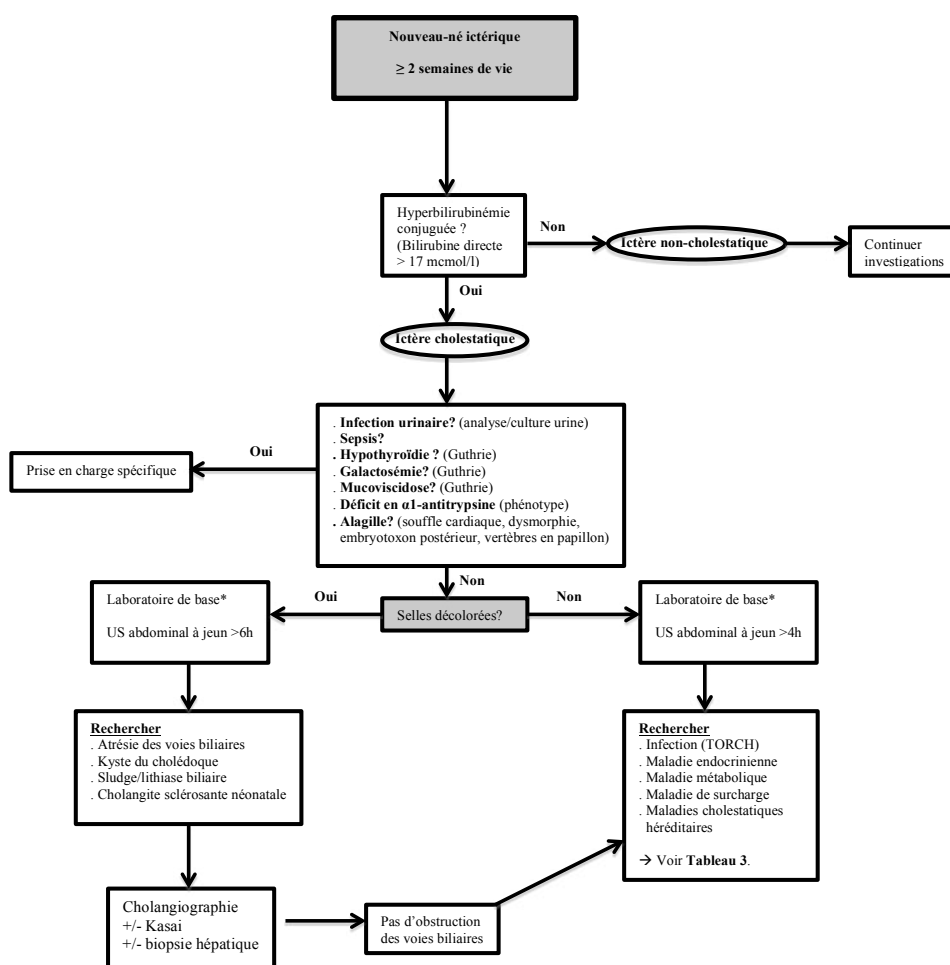
La **galactosémie** fait partie du screening néonatal dans la majorité des pays. La **tyrosinémie**, qui se présente souvent avec une coagulopathie disproportionnée par rapport au reste du bilan hépatique, est diagnostiquée avec de dosage de la succinylacétone urinaire ou de l'activité de l'enzyme fumarylacétate hydrolase dans le sang.

**Maladies rares et cholestase néonatale idiopathique**

La cause de la cholestase néonatale reste très souvent inconnue. Le nombre de choles-

La recherche de la cause de la cholestase est faite par étapes et en collaboration avec un centre spécialisé:

- 1) Eliminer les causes
  - a) qui nécessitent un traitement rapide (AVB, infection urinaire, sepsis, hypothyroïdie/panhypopituitarisme, galactosémie)
  - ou
  - b) qui sont facilement détectables (Alagille, kyste du cholédoque, mucoviscidose, déficit en  $\alpha$ 1-antitrypsine)
- 2) Une fois éliminées les causes a), continuer les investigations pour chercher l'étiologie (voir tableau «Etiologie de la cholestase néonatale»)



**Figure 3:** algorithme de prise en charge de la cholestase néonatale

\*Laboratoire de base: formule sanguine complète, ALT, gamma GT, bilirubine tot/dir, albumine, glucose, NH4, Quick

tases néonatales idiopathiques continue à diminuer grâce à la meilleure accessibilité aux nouvelles techniques d'analyse génétique et moléculaires.

### Conclusion

L'ictère cholestatique néonatal est beaucoup moins fréquent que l'ictère à hyperbilirubinémie non-conjuguée. La présence d'une cholestase est toujours pathologique et représente un signe de dysfonction hépatobiliaire dans le cadre d'une maladie hépatique néonatale sous-jacente et potentiellement menaçante. L'identification précoce du problème par le pédiatre et la prise en charge diagnostique et thérapeutique rapides par le spécialiste sont d'importance capitale pour le pronostic final.

La mesure de la bilirubine totale et conjuguée sanguines est donc recommandée chez tous les nouveau-nés qui présentent encore un ictère à 2 semaines de vie pour permettre de diagnostiquer ou infirmer le plus rapidement

possible les maladies pour lesquelles l'intervention précoce est d'importance vitale, en premier l'atrésie des voies biliaires, les troubles du métabolisme, endocrinien et les infections.

### Références

- 1) Fawaz R., et al., Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN), JPGN 2016, In press.
- 2) Hanquinet, S., et al., Contribution of acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography to the ultrasound diagnosis of biliary atresia. *Pediatr Radiol*, 2015. 45(10): p. 1489-95.]

### Correspondance

Dr Luca Garzoni  
Centre Suisse des Maladies du Foie de l'Enfant  
Hôpitaux Universitaires de Genève  
Rue Willy Donzé 6  
1211 Genève 14  
[luca.garzoni@hcuge.ch](mailto:luca.garzoni@hcuge.ch)

Les auteurs certifient qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.

### Take home message

- 1) L'hyperbilirubinémie conjuguée est définie par une bilirubine conjuguée > 17  $\mu\text{mol/l}$
- 2) L'ictère cholestatique est toujours pathologique et est un signe de dysfonction hépatobiliaire
- 3) Pour chaque nouveau-né ictérique  $\geq 2$  semaines de vie il faut déterminer la bilirubine totale et conjuguée pour éliminer une cholestase
- 4) Demander aux parents un échantillon de selles. Si les selles sont décolorées il faut référer rapidement le patient vers un centre de chirurgie hépatobiliaire pédiatrique pour exclure ou confirmer une AVB
- 5) Si l'ictère conjugué est confirmé, il faut effectuer une évaluation rapide par étapes pour:
  - a) Éliminer les causes traitables (AVB, infection/sepsis, galactosémie, hypothyroïdie) ou les maladies spécifiques (déficit en  $\alpha 1$ -antitrypsine, mucoviscidose, Alagille, kyste du cholédoque)
  - b) Une fois éliminées les causes 1. a) et b), continuer les investigations pour chercher l'étiologie (voir tableau «Étiologie de la cholestase néonatale»)